

Anca Dragomirescu

# **Dermatocosmetologie** cu profil farmaceutic

Editura BrumaR  
300050 Timișoara,  
str. A. Popovici nr. 6  
tel.: 00744 787 959  
e-mail: office@brumar.ro  
www.brumar.ro

Director: Loredana Tîrzioru  
Redactor: Rodica Sokola  
Tehnoredactare: Alina Guțuleac

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României  
Dragomirescu, Anca  
Dermatocosmetologie cu profil farmaceutic /  
Anca Dragomirescu. - Timișoara : Brumar, 2020  
ISBN 978-606-726-211-7

613.2

Prof. dr. Anca Dragomirescu

# Dermatocosmetologie

cu profil farmaceutic



**B R U M A R**  
Timișoara, 2020



# Introducere

Pielea, numită și organul cutanat, reprezintă un organ cu viață, cu celule active, capabile de diviziune celulară, creștere și maturizare, metabolism propriu, sinteze și apoptoză programată. Toate aceste procese asigură homeostazia tegumentului, funcția de protecție și autoregenerarea ca mecanism intrinsec antiîmbătrânire. Dacă mai adăugăm aici sinteza de melanină cu rol de protecție solară, producția de sebum cu rol antideshidratare, intervenția în termoreglare realizată de glandele sudorale, avem tabloul complet al unei structuri complexe, cu factori proprii de coordonare, incluzând citokine, hormoni și factori de creștere.

**Structură generală.** Organul cutanat este un înveliș membranos conjunctivo-vascular care acoperă corpul în întregime și care se continuă cu semimucoasele și mucoasele cavităților naturale. Grosimea sa variază în funcție de regiunea cutanată: 4 mm la palme și plante, și între 0,2-0,5 mm la pleoape. Este de menționat faptul că grosimea pielii variază cu sexul și vârsta. Ea este mai subțire la femei în comparație cu bărbații, de asemeni la copii, dar și la bătrâni când apare atrofierea cutanată. Pielea este foarte elastică, grație fibrelor de elastină și de collagen din derm. Astfel, o fâșie de 2-3 mm lățime poate suporta o greutate de 2 kg. Elasticitatea pielii se pierde odată cu înaintarea în vârstă. Culoarea pielii este variabilă, în funcție de bogăția în pigment melanic și de vascularizație, variind după regiunea geografică (fototipurile umane de piele)

Suprafața pielii, evaluată la aproximativ 1,5-2 m<sup>2</sup>, este catifelată, onctuoasă și umedă. Suprafața este brăzdată de depresiuni, unele aparente denumite pliuri sau cute, altele minuscule denumite depresiuni infundibuliforme.

Pliurile pot fi grosolane (ex: pliul submamar, interfesier, inghinogenital), mai discrete (ex: fața de flexie a articulațiilor) și șanțuri fine și scurte, cele mai numeroase, prezente pe toată suprafața corpului și vizibile cu ochiul liber. Aceste șanțuri prin intersectare delimitează suprafețe romboidale,

constituind cadrilajul normal al pielii. Pe suprafața palmară și plantară se pot observa o serie de șanțuri curbe, juxtapuse, ce delimitează mici proeminențe regulate denumite creste papilare.

Depresiunile infundibulare, cunoscute popular sub numele de pori, corespund orificiilor glandelor sudoripare (greu distinse cu ochiul liber) și foliculilor pilo-sebacei (mult mai vizibile). Suprafața pielii (cu excepția palmelor și plantelor) este acoperită de peri, unii voluminoși, iar alții foarte fini, abia vizibili.

Arhitectura pielii este complexă, incluzând tipuri celulare și histologice diferite. Astfel, ea este compusă din patru regiuni suprapuse care, dinspre suprafață spre profunzime, sunt: epidermul, joncțiunea dermo-epidermică, dermul și hipodermul. Epidermul reprezintă stratul exterior, fiind un epiteliu nevascularizat. Joncțiunea dermo-epidermică – o zonă acelulară – separă epidermul de derm. Urmează dermul care se continuă în profunzime cu hipodermul, între cele două neexistând o limită netă. Anexele pielii care sunt de origine epidermică sunt localizate în derm și hipoderm.

Din punct de vedere embriologic, organul cutanat ia naștere din cele două componente embrionare:

- *foița ectodermică* din care se dezvoltă epidermul și anexele;
- *foița mezodermică* precursora a dermului.



## EPIDERMUL

Stadiile de maturizare ale keratinocitelor

Keratina

Rolul biologic al ceramidelor

Ciclul de reînnoire celulară în epiderm

Importanța dermatocosmetică a acestui proces fiziologic

Peelingul chimic

Epidermul reprezintă cel mai superficial strat al organului cutanat, menit să asigure protecția chimică, fizică și mecanică a mediului intern. Structuri specializate precum keratina, desmozomii, hemidesmozomii, dar și corneocitele au împreună rolul bine definit de a asigura coeziunea strânsă a celulelor din acest țesut și implicit ele generează un sistem izolator perfect. Totodată, epidermul reprezintă interfața între mediul extern – ce include noxe, agenți patogeni, antigene, alergeni – și mediul intern, începând cu dermul. În acest sens, epidermul asigură și o protecție biologică, o barieră de apărare, în fapt un sistem de imunitate nespecifică, bine organizat.

Epidermul nu este vascularizat, dar fluiditatea necesară pentru schimburile intercelulare este asigurată prin prezența

ceramidelor, mai precis prin polul lor hidrofil al acestora, situat exterior membranelor celulare. Este impresionant faptul că sinteza ceramidelor decurge în paralel cu maturizarea celulară și cu producția de keratină. Acest strat celular este un model biologic emblematic al evoluției celulare, al ciclurilor celulare și al autoreproducerii tisulare. Modelul epidermic este, în același timp, un exemplu de preservare și evoluție filogenetică: un țesut rudimentar, relativ simplu care, deși pluristratificat, păstrează ceva din arhitectura epidermei de la plante. Este ușor divizibil, rapid regenerabil, ceea ce contribuie la reepitelizarea *ad integrum* a unei leziuni superficiale.

Din punct de vedere histologic, epidermul uman reprezintă un țesut epitelial pavimentos stratificat, care este constituit dintr-un număr variabil de straturi celulare în funcție de regiunea corpului, dar care au aceeași evoluție histofiziologică. Principala celulă a epidermului (reprezentând 95% din totalul populațiilor celulare epidermale) este **keratinocitul**. De integritatea sa morfo-funcțională, ca și de menținerea în parametri normali a ritmului său de reînnoire, depinde buna funcționare a epidermului.

Populațiile celulare epidermice sunt următoarele:

- ◇ Keratinocitele, aflate în diverse stadii de evoluție, de la keratinocite bazale (singurele capabile de diviziune celulară și reînnoire), la corneocite (keratinocite mature și anucleate, celule care se descuamează, eliminându-se de pe piele);
- ◇ Melanocitele (celule secretante de pigment melanic). Acestea se găsesc în stratul bazal al keratinocitelor printre keratinocite, elementul lor distinctiv fiind prezența melanosomilor. Melanosomii sunt organele intracelulare specializate în biosinteza melaninelor. Aceștia se află în stadii diverse de dezvoltare (4 grade evolutive), după cum sinteza melanică este incipientă, sau finisată;



- ◇ Celulele Langerhans (celule imunocompetente, variantă de macrofag, celulă de tipul APC: *antigen presenting cell*);
- ◇ Celulele Merkel (sateliți ai terminațiilor nervoase).

Din punct de vedere embriologic, epidermul se dezvoltă din luna a 2-a de viață intrauterină, structura sa devenind completă între lunile 7 și 8 ale sarcinii. Melanocitele iau naștere din melanoblaștii crestei neurale, deci au origine comună cu neuronii. Aceste celule migrează în derm, iar după 11-12 săptămâni ajung în epiderm. Odată ajunse în epiderm, dobândesc proprietăți melanogene, cu dezvoltarea unui aparat enzimatic specific, aproximativ în luna a V-a.

## Structura histologică pe straturi celulare a epidermului

Keratinocitele epidermului au un aranjament pe straturi celulare, straturi ce corespund stadiului de maturizare celulară a acestora. (fig 1.)

**1. Stratul bazal sau germinativ.** Este stratul cel mai profund, situat direct pe membrana bazală (joncțiunea dermoepidermică – formațiune acelulară care face legătura între derm și epiderm). Stratul bazal este alcătuit dintr-un singur rând de celule, având caracter histologic de celule tinere (citoplasmă bazofilă, nucleu evident). La acest nivel, keratinocitele sunt înalte, columnare sau cuboide, cu un diametru de circa 6μ. Din loc în loc, keratinocitele bazale sunt întrerupte de celelalte tipuri celulare (melanocite, celule Langerhans). Stratul bazal este denumit strat germinativ, deoarece keratinocitele de aici, prin continua lor diviziune celulară, dau naștere noilor keratinocite care vor popula straturile următoare, pe măsura maturării lor. Nucleul celular este ovalar sau alungit, cu o rețea evidentă de cromatină

și deseori este surprins în mitoză. Keratinocitele din acest strat sunt bine ancorate pe membrana bazală grație hemidesmozomilor, iar sutura laterală dintre aceste celule este realizată prin desmozomi. În microscopia optică, stratul are o configurație sinuoasă, ca urmare a numeroaselor papile dermice ce se insinuează din derm, înspre epiderm.

Microscopia electronică a evidențiat prezența unor filamente de keratină (citokeratine), grupate în mănunchiuri, precursori ai keratinei ce se va sintetiza ulterior, în straturile superioare.

Celulele Merkel sunt prezente la acest nivel, mai dense la nivelul buzelor și degetelor, având rol senzorial. Succesiunea keratinocitelor bazale este întreruptă pe alocuri de melanocite, celule sintetizatoare de pigment melanic.

- 2. *Stratul spinos.*** Acesta reprezintă aproximativ 30% din grosimea epidermului. Deține mai multe șiruri (5-20) de celule, sub formă poliedrică, având diametrul de 10-15  $\mu$  și dispuse în mozaic. De fapt, pe măsura maturizării celulare și a avansării pe straturile superioare, keratinocitele devin din ce în ce mai aplatizate. Desmozomii sunt foarte bine reprezentați; ei dau aspectul de proiecții citoplasmice înspre exterior, aspect care a dat denumirea acestui strat. La acest nivel, apar primele dovezi ale sintezei de ceramide: corpii Odland – granule de depozit ale acestor lipide complexe.

În stratul spinos procesul de keratinizare este incipient.

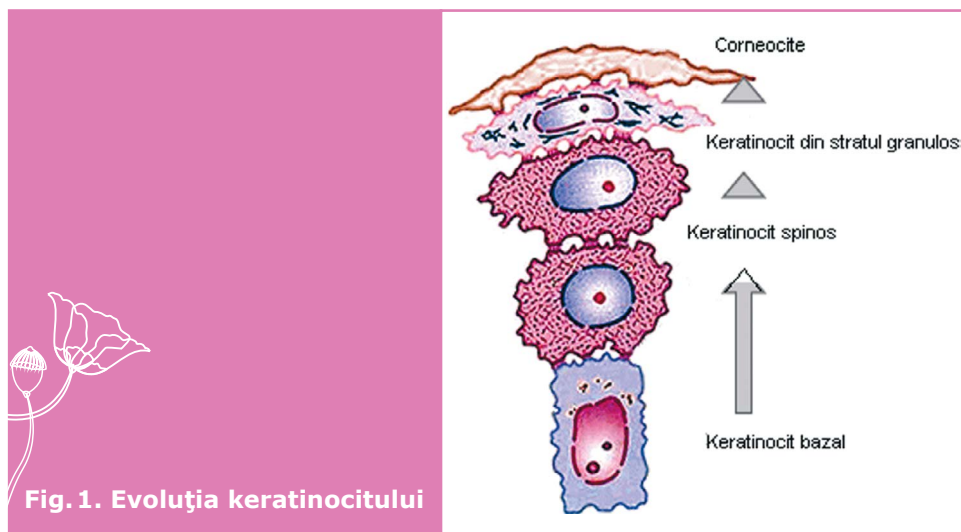
- 3. *Stratul granulos.*** Acesta reprezintă 10% din grosimea epidermului, este alcătuit din 1-6 rânduri de celule romboide, mai aplatizate decât precedentele, având un diametru și mai mare: 25  $\mu$ . Aici keratinocitele încep să aibă un caracter matur (nucleul devine picnotic, involuție fiziologică deoarece celula nu se va mai divide). Citoplasma este încărcată cu granule de keratohialină, ce conferă un aspect întunecat acestui strat. Keratohialina este componenta de bază a keratinei moi,

specifică pielii (părul deține o keratină dură). În realitate, granulele conțin pe lângă precursorul keratinei și cantități de profilagrină. Aceasta din urmă este precursorul filagrinei – proteină bazică conținând histidină – ce contribuie la asamblarea filamentelor de keratină între ele.

Stratul granulos are proprietăți anabolice (de sinteză), prin aceea că sintetizează filagrina și începe sinteza keratinelor. Concomitent au loc și procese catabolice, cum ar fi disoluția nucleului și a unor organele celulare, devenite inutile biologic.

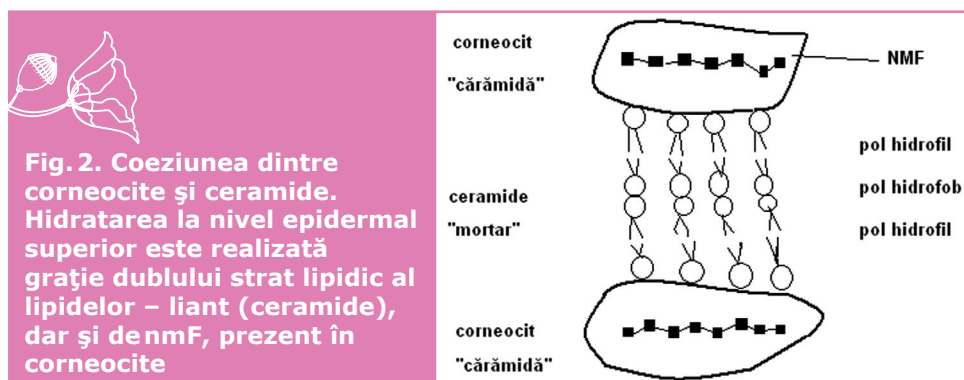
**4. Stratul lucid.** Celulele acestui strat sunt dispuse pe 1-3 rânduri, având un aspect clar. Ele sunt subțiate (aplatizate), strâns legate și au un caracter degenerat (îmbătrânit). Nucleul este turtit, picnotic, iar citoplasma este intens infiltrată cu keratină. Unii autori nu consideră stratul lucid ca fiind unul distinct, ci doar o zonă de tranziție, între stratul granulos și cel cornos.

**5. Stratul cornos.** Acesta reprezintă ultimul strat al epidermei, cel mai superficial. Grosimea sa este variabilă în funcție de regiunea anatomică: este mai bine reprezentat în zonele de maximă solicitare mecanică (palme, tălpi). La acest nivel,



keratinocitele sunt complet transformate, având keratina complet finisată, și poartă numele de corneocite. Corneocitul este o celulă foarte aplatizată, anucleată, având citoplasma în întregime ocupată cu keratină. Există, de regulă, 8-10 rânduri de corneocite, bine sudate între ele datorită liantului intercelular. Liantul intercelular este constituit din lipide, în principal ceramide. Partea cu totul superficială a stratului cornos, formată din elemente izolate care se desprind la cel mai mic traumatism, poartă numele de **stratul disjunct**. Pierderile rezultate din descuamare sunt permanent înlocuite, prin diviziunile celulare din stratul bazal.

Stratul cornos se comportă ca o barieră protectoare. Contribuie la protecția mecanică, la cea chimică, la protecția solară prin posibilitatea hipertrofierii sale, dar una dintre cele mai importante funcții asigurate este cea de a preveni pierderile trans-epidermale de apă (TEWL: *trans-epidermal water loss*). Această caracteristică este asigurată deoarece amestecul de aminoacizi și diverși metaboliți rezultați din catabolizarea filagrinei (ajunsă la acest nivel odată cu maturizarea keratinei) formează un complex de componente, numit nmF (*Natural Moisturizing Factor*: Factor Natural de Hidratare). (fig. 2)



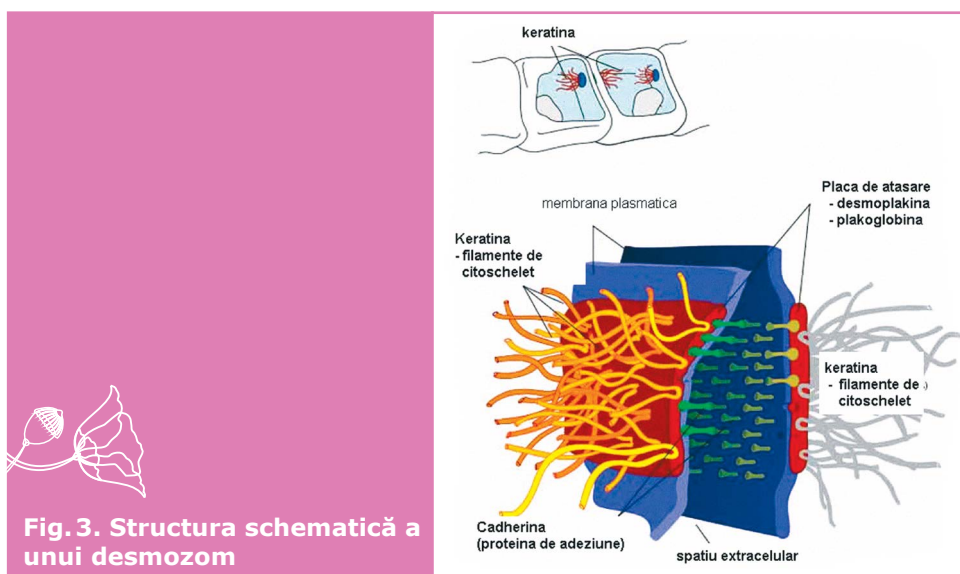
## Microscopia electronică a keratinocitului

Keratinocitul reprezintă celula de bază a epidermului. El prezintă, la fel ca și celelalte celule somatice, organite citoplasmatice: aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic neted și rugos, mitocondriile, lizozomii și ribozomii.

Microscopia electronică evidențiază markerii ultrastructurali, citoplasmatice și membranari caracteristici keratinocitelor din piele: melanozomii maturi, tonofilamentele, desmozomii, hemidesmozomii și, mai ales în stratul granulos, granulele de keratohialină și keratinozomii, iar în stratul cornos – învelișul cornos.

*Melanozomii maturi* (de stadiul IV) sunt fagocitați în număr mare de către keratinocitele bazale, provenind din melanocite.

*Tonofilamentele* sunt filamente intermediare cu diametrul de 10nm dispuse în mănunchiuri. Slab reprezentate în stratul bazal, ele sunt mult mai dense în stratul spinos și granulos, apoi dispar în stratul cornos.



*Desmozomii* realizează legătura keratinocitelor între ele. Ei sunt puțin numeroși la nivelul stratului bazal, dar foarte bine reprezentați la nivelul stratului spinos. (fig. 3)

Desmozomul se prezintă ca o structură simetrică constituită din două porțiuni intracelulare dense denumite *plăci desmozomale* sau *plăci citoplasmatică* și o porțiune intercelulară clară, mediană, numită *core* sau *desmoglee*. Aceste formațiuni au rolul de adezivitate, de impermeabilitate și de comunicare, asigurând trecerea unor molecule mici de la o celulă la alta. Desmozomii de adezivitate acționează ca niște „nituri”, care distribuie forțele de forfecare în tot epiteliul și în țesutul subiacent, ca într-un tot. Substanțele cheie implicate în adezivitate, în cadrul acestor formațiuni, sunt două glicoproteine: plakoglobulina și desmoplakina.

## Keratina

Keratina este o proteină insolubilă, anionică, foarte rezistentă la digestia enzimatică, prezentând numeroase legături disulfidice. Sinteza keratinei începe din straturile bazale, având ca precursori citokeratinele din stratul germinativ. În stratul spinos acestea se grupează în fascicule, iar fasciculele nou formate sunt împinse spre periferia celulei, se sulfatează, iar apoi, înaintând spre stratul următor (granulos), se impregnează cu keratohialina prezentă aici. Procesul este controlat de filagrină, o proteină responsabilă de agregarea filamentelor de keratină (**filagrina: filament aggregating protein**). Defectele genetice ale filagrinei cauzează unele patologii ale keratinei (hiperkeratinizări), precum formele de ihtioză vulgară.

În paralel cu procesul keratinizării, organele celulare din keratinocit sunt digerate de enzimele lizozomale, ca mărturie a încetării activităților metabolice și de sinteză. Când keratinizarea este completă, celula este aplatizată, anucleată, transformată complet în corneocit.

Keratina, având punțile de sulf fixate și fiind impermeabilă, acționează ca o barieră protectoare împotriva deshidratării și implicit împotriva îmbătrânirii. În forma sa finală, keratina alcătuiește citoscheletul celular, alături de tubulină și actină. În realitate, keratina se prezintă ca o familie de proteine înrudite, clasificate după greutatea lor moleculară și punctul izoelectric, în felul următor:

Alfa-keratinele (tipul neutru-bazic), cuprinde keratinele cu masă moleculară între 52 și 67 kD, notate de la  $K_1$  la  $K_9$

Beta-keratinele (tipul acid), cuprinzând keratinele cu masă moleculară între 40 și 56 kD, notate de la  $K_{10}$  la  $K_{20}$

Această clasificare concordă și cu cea a determinismului genetic, pentru că keratinele de tip beta sunt codificate de o familie de gene localizate pe cromozomul 17, în timp ce keratinele de tip alfa sunt codificate de o altă familie de gene situate pe cromozomul 12. Fiecărui stadiu de maturare epidermică îi este caracteristică exprimarea unei perechi de gene (una din fiecare familie). De exemplu, combinația  $K_{14}$ - $K_5$  caracterizează keratinocitele bazale, în timp ce perechea  $K_{16}$  –  $K_6$  caracterizează keratinocitele din zonele anatomice de maximă solicitare anatomică (palme, plante).

Ca ingredient cosmetic, keratina de origine animală este utilizată în produsele de îngrijire a părului: loțiuni tonice și măști pentru păr. Denaturarea keratinei dure a părului – cu acid tioglicolic – reprezintă modul de acțiune al soluției de ondulație permanentă.

## **Ceramidele și lipidele epidermice**

Cele mai importante lipide găsite intraepidermic sunt ceramidele, colesterolul și acizii grași. Începând cu anul 1982, când ceramida  $C_1$  a fost descoperită în piele, a fost atribuit un rol esențial ceramelor în menținerea hidratării epidermale, ca și în troficitatea epidermală.

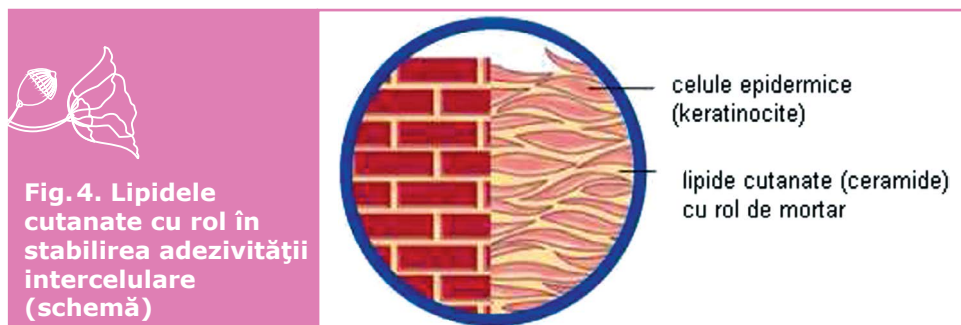
Actualmente se consideră însă că toate cele trei clase de lipide: ceramide, colesterol, acizi grași, sunt esențiale pentru menținerea în parametri normali a epidermului, iar păstrarea unui raport echilibrat: *ceramide/colesterol/acizi grași* de 3/1/1 reprezintă o condiție importantă pentru realizarea funcției de barieră a stratului cornos împotriva procesului numit TEWL (*trans-epidermal water loss*: pierderea de apă trans-epidermală).

Cu toate părerile contradictorii, este unanim acceptat faptul că ceramidele sunt substanțele cheie în privința hidratării epidermale. Ceramidele fac parte din marea grupă a sfinbolipidelor, lipide complexe, evidențiate pentru prima dată doar la nivelul sistemului nervos central, dar, ulterior, și în piele, ca și în diverse alte tipuri celulare, la nivel de membrane celulare.

Sinteza ceramidelor *de novo* pornește de la cuplarea sfinbolzinei cu un acid gras (oleic, linoleic), sub acțiunea ceramid-sintetazei. Există în epiderm 7 clase de ceramide, notate  $C_1 - C_5$ ,  $C_6$  I,  $C_6$  II. Ceramidele sunt structuri polare; ele au un pol hidrofob, atașat de membrana corneocitelor, și unul hidrofil, proiectat în spațiul intercelular. Ceramidele  $C_1$  și  $C_2$  sunt mai puțin polare, iar ceramida  $C_6$  are o polaritate mai mare. Această polaritate face ca spațiul intercelular să fie bine hidratat în permanență. Uneori polul hidrofil poate cupla oligozaharide care contribuie și mai mult la menținerea polarității. Ceramidele în asociere cu celelalte lipide (colesterol, acizi grași) sunt considerate ca fiind lianți celulari. Acestea contribuie la sudarea keratinocitelor din straturile superioare (în special corneocite), în timp ce keratinocitele din straturile bazale sunt consolidate între ele prin intermediul desmozomilor.

Sediul sintezei ceramidelor este keratinocitul din straturile incipiente. Încă din stratul spinos, există dovezi ale sintezei de ceramide, și anume corpii Odland (cementosomii). Ceramidele sunt structuri de suprafață membranară prezente în diferite alte





țesuturi, fiind incluse în marea familie a moleculelor de adezivitate membranară (CAM: Cell Adhesion Mollecles). (fig. 4)

Faptul că ceramidele contribuie la menținerea fluidității, a adezivității și a hidratării spațiului extracelular reprezintă o proprietate esențială a acestor lipide, care explică importanța lor dermatocosmetică, cu implicații lor implicare în profilaxia deshidratării epidermale și a îmbătrânirii cutanate.

Din acest considerent, mult timp, ceramidele au fost considerate ingredient cosmetic valoros pentru produsele hidratante, mai cu seamă pentru că, odată cu înaintarea în vârstă, bilanțul sintezei lor devine negativ. Este însă mai productivă stimularea sintezei endogene a ceramidelor, strategie ce reclamă folosirea ca ingrediente dermo-cosmetici de tipul  $\alpha$ -hidroxiacizilor (acid lactic, acid glicolic etc.).

Importanța ceramidelor în hidratarea pielii este actualmente strâns corelată cu unele patologii. Astfel, se consideră că unele situații, în care acestea lipsesc sau sunt diminuate, asistăm la deshidratare cutanată evidentă. Așa se întâmplă în procesul de îmbătrânire a pielii, dar și boli precum ihtioze, eczeme, psoriazis (la nivelul leziunii). (fig. 5)

Dermatita atopică a sugarului este, de asemeni, un exemplu în acest sens, dar, pentru această situație, mecanismele patogenice

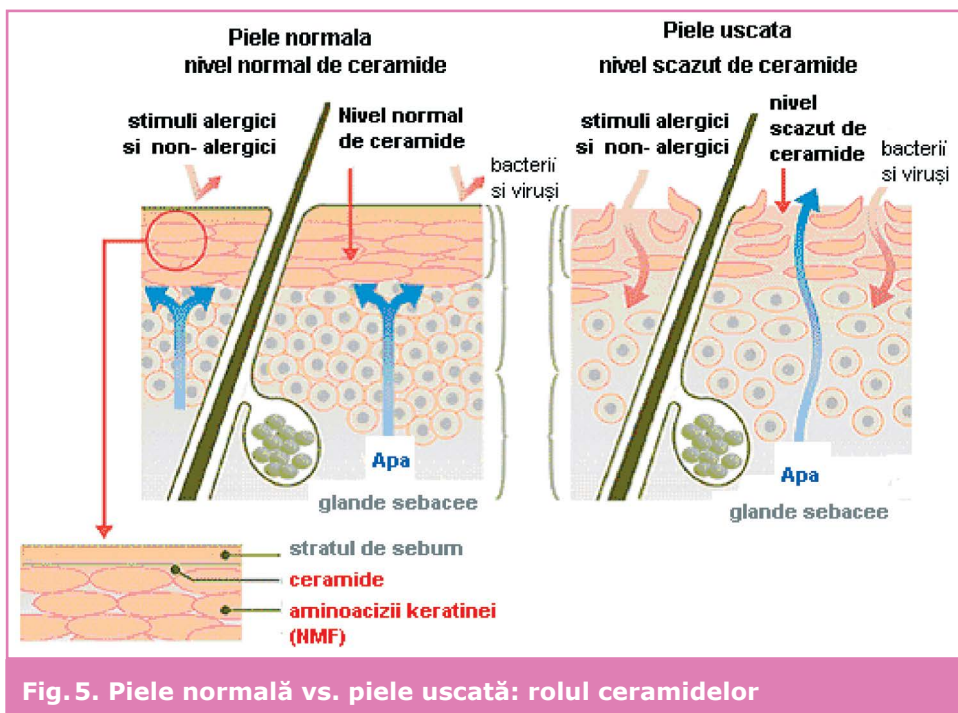


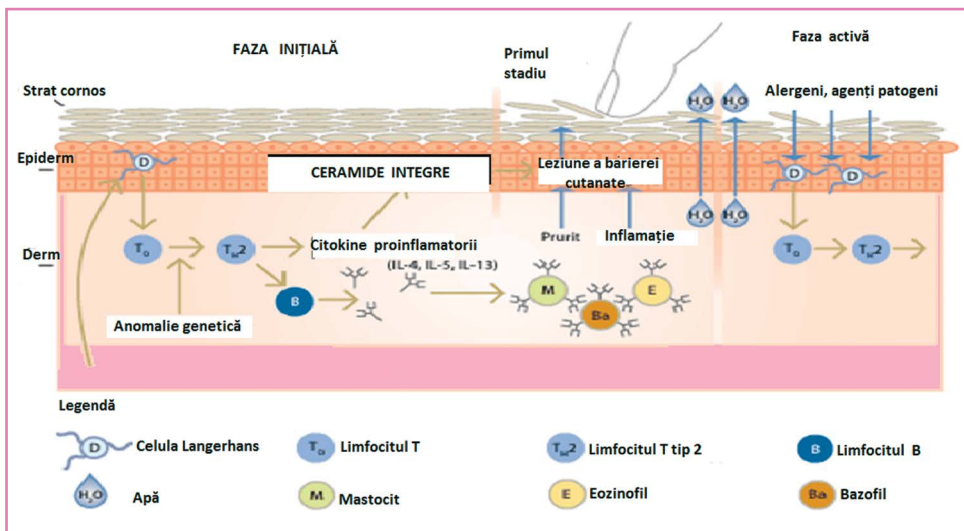
Fig.5. Piele normală vs. piele uscată: rolul ceramidelor

cunosc un pas în plus adăugat deshidratării, și anume ruperea barierei cutanate, sugerând importanța ceramidelor în coeziunea strânsă a celulelor epidermice.

## Ceramidele și conceptul de barieră cutanată

Cazul dermatitei atopice a copilului este cea mai emblematică dovadă a rolului de **barieră cutanată** realizată de ceramide, grație proprietății acestora de liant. Chiar conceptele moderne de farmacoterapie topică pentru această boală se bazează pe refacerea barierei naturale a epidermului, prin adaosul de emolienți. (fig.6)

În ciuda acestei teorii bine argumentate, numită generic anomalii ale metabolismului lipidic epidermic, se mai adaugă și alte verigi patogenice predispozante: predispoziția ereditară, teren imuno-alergic, factori neuroendocrini precipitanți. Boala



**Fig.6. Patogenia dermatitei atopice în lumina teoriei privind ruperea barierei cutanate reprezentată de lipidele epidermice**

afectează în mod caracteristic prima copilărie, dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Se apreciază că 60 % din cazuri apar înainte de primul an de viață (perioada de sugar), dar pot exista și cazuri până la anul 5 de viață. Afecțiunea are evoluție cronică, caracterizată de prurit intens. La declanșarea episoadelor pruriginoase mai concură unii factori externi (factori alimentari, alergeni de tip acarieni, agenți infecțioși, agenți iritanți de contact, temperaturi extreme și stres emoțional). Doar eșecul terapiei topice cu emolienți poate să permită introducerea dermocorticoizilor, uneori singura rezolvare terapeutică (cazuri severe, cu o componentă alergică evidentă). (fig. 6)

Recent, unii autori adaugă rolul apoptotic al ceramidelor pe diverse tipuri celulare. Prin aceasta, ele induc moartea celulară programată, ceea ce reprezintă o stimulare a ciclului de viață pentru keratinocit, pe de o parte, și profilaxia proceselor canceroase, pe de altă parte. A induce apoptoza celulară înseamnă a reduce șansele unei linii celulare de a se bloca într-un stadiu tânăr, nediferențiat, specific

proliferărilor canceroase. Prin această proprietate pro-apoptotică se consideră că ceramidele reglează ciclul de viață celular.

Se discută, în literatură, și unele funcții sistemice ale ceramidelor, de agent al comunicării intercelulare, proprietăți extrapolabile și epidermului, între care se citează următoarele:

- rol de mediator secundar de tip lipidic, interferând cu metabolismul prostaglandinelor;
- ceramida C<sub>2</sub> este imunosupresoare;
- mediază apoptoza unor linii celulare, mai ales celor deviate malign;
- unele ceramide sunt mediatoare pentru IL-1 sau pentru unele citokine pro-inflamatorii, între care TNF (tumoral necrosis factor);
- rol de mediator în răspunsul la inflamație, diferențiere și proliferare celulară;
- au un posibil rol anticanceros, iar în sistemul nervos stimulează dezvoltarea neuronală.

## **Ciclul celular în epiderm. Regenerarea celulară fiziologică. Peelingurile chimice**

Timpul necesar reînnoirii epidermului reprezintă intervalul necesar unei celule din stratul bazal al epidermului să străbată toate cele cinci etape evolutive (reprezentate de straturi distincte) și să ajungă corneocit. Acest timp concordă cu **ciclul de viață** al keratinocitelor și, în mod fiziologic, este de 26-38 de zile. Procesul devine mai lent în cursul procesului de îmbătrânire cutanată și se scurtează considerabil în psoriazis.

Procesul de reînnoire celulară coincide, ca interval, cu perioada necesară keratinizării complete, deoarece, concomitent cu ascensiunea celulară, are loc sinteza cu definitivarea keratinei.

Keratinizarea este însoțită de modificări biochimice, care conferă densitate mare și impermeabilitate stratului de corneocite. Așadar au loc următoarele fenomene:

- transformarea matricei celulare în keratină;
- densificarea membranei celulare;
- impermeabilizarea matricei extracelulare.

Maturarea și diferențierea celulelor epidermice (proces numit și epidermopoieză) este o transformare fiziologică controlată de o citokină locală: **EGF (Epidermal Growth Factor)**, adică factor de creștere epidermic. Acesta este un peptid având 53 aminoacizi, din clasa factorilor de creștere celulari, pentru care diversele celule de tip epitelial (inclusiv unele celule din epiteliile glandulare) dețin receptori. Toate keratinocitele dețin receptori pentru EGF, dar densitatea acestora este maximă în zona bazală și scade odată cu diferențierea celulară.

Procesul de maturare și keratinizare epitelială demonstrează una dintre cele mai interesante proprietăți ale țesutului epitelial, aceea de a avea polaritate, de a se deplasa în sens unic. Fenomenul este mai rar întâlnit în alte tipuri tisulare, dar este prezent în meristemele de creștere ale plantelor. Această proprietate se explică prin faptul că moleculele proteice și glicoproteice, odată sintetizate, sunt dirijate spre polul apical. Fenomenul de polaritate al țesutului epitelial a fost sesizat încă din 1971, de către Jamieson și Palade, inițial pentru celulele epiteliale care tapetează glandele exocrine.

EGF este un peptid studiat pentru a deveni ingredient cosmetic, în scopul stimulării reînnoirii celulare și reîntineririi cutanate. Obținerea sa industrială este posibilă în culturi de keratinocite.

Reînnoirea celulară poate fi stimulată și de alți agenți între care: retinolul, alfa-hidroxiacizii (acid glicolic, acid lactic, acid tartric), alge cyanophite, extracte de muguri foliari (fito)estrogenii.

Toate aceste substanțe active vor fi detaliate în capitolul consacrat îmbătrânirii cutanate. De asemeni, reîntinerirea celulară poate fi „forțată”, grăbită considerabil, prin peelingul chimic profund, mediu sau superficial, o metodă clasică a medicinei estetice.

Peelingul reprezintă o procedură dermato-cosmetică medicală; termenul este preluat din limba engleză unde *ad literam* înseamnă a curăța de coajă, a decoji. În medicina estetică peeling-ul reprezintă procedeul de exfoliere cutanată, considerată a fi o **daună tisulară controlată**. Procedura este o injurie suficient de puternică încât să stimuleze în mod compensator reepitelizarea (proliferarea keratinocitelor bazale), dar suficient de blândă încât să nu producă leziuni ireversibile, sângerânde sau cicatrizante. Pe baza tehnicilor aplicate, peelingurile se clasifică în:

- ◇ MECANICE: microdermoabraziune;
- ◇ FIZICE: laser, lumina pulsată;
- ◇ CHIMICE: substanțe care să *agreseze în mod controlat* țesutul epitelial.

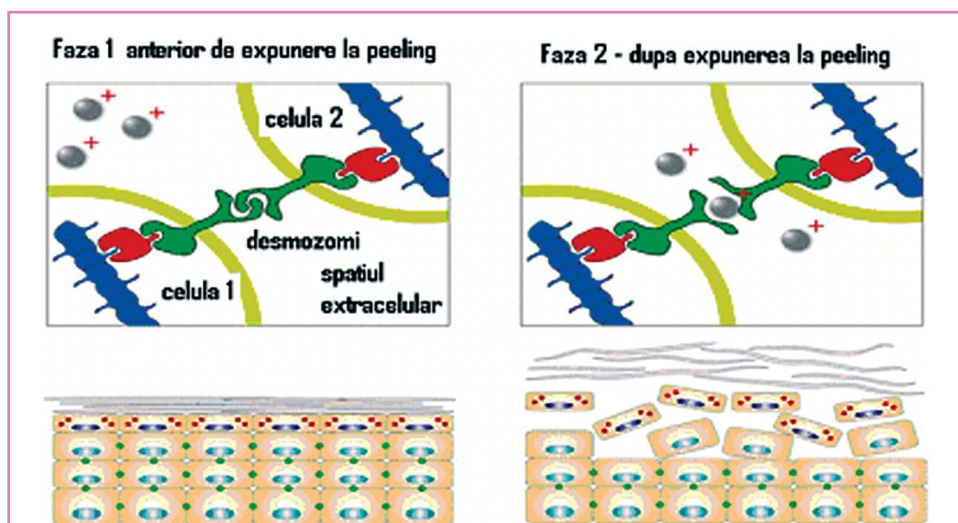
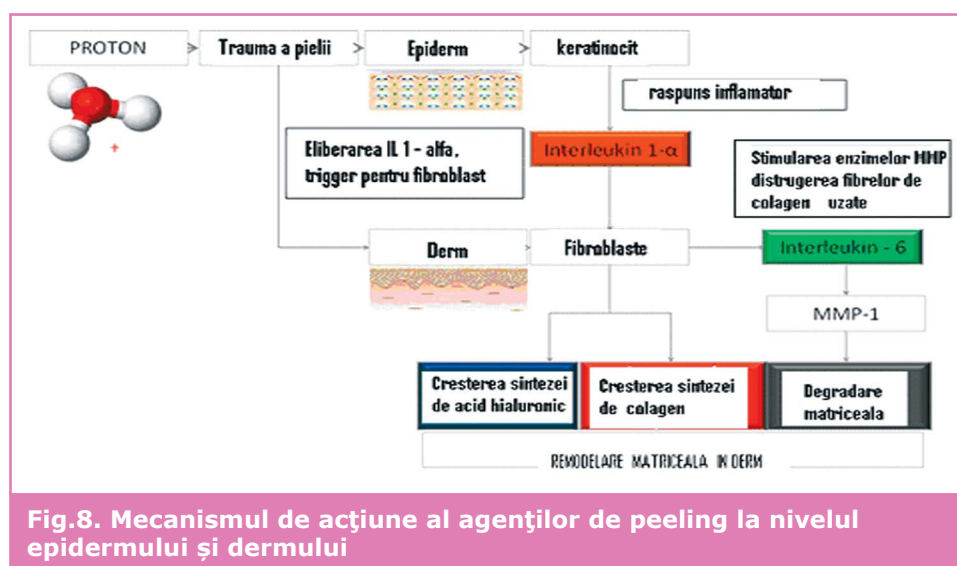


Fig. 7. Mecanismul de acțiune al agenților peeling la nivelul epidermului

Industria farmaceutică propune diverse substanțe de peeling, care, în funcție de concentrația lor, de capacitatea de a fi agresive (caustice), de timpul de acționare asupra pielii, de numărul de straturi aplicate de medicul dermatolog, se clasifică în peelinguri: superficiale, medii și profunde. Un agent caustic blând determină o exfoliere fină a stratului de corneocite, în timp ce un agent chimic agresiv provoacă necroză cu inflamație a epidermului profund.

Modificările care apar la nivel cutanat, în urma aplicării peeling-ului, se produc prin următoarele mecanisme:

- stimularea proliferării keratinocitelor datorită eliminării straturilor celulare ale epidermului; (fig. 7)
- distrugerea unei regiuni cutanate epidermice afectate și înlocuirea acesteia cu epiderm nou, sănătos;
- producerea unei reacții inflamatorii în țesuturile mai profunde decât cele lezate clinic (derm), printr-un mecanism de activare a mediatorilor inflamației; acest proces determină producerea de collagen nou și de substanță fundamentală interfibrilară, de către fibroblast. (fig. 8)



**Fig.8. Mecanismul de acțiune al agenților de peeling la nivelul epidermului și dermului**

Procesele patologice care răspund la acțiunea peelingurilor, ducând la o ameliorare a aspectului cutanat sunt:

- *leziuni epidermice*: pigmentații melanice senile sau de fotosensibilizare, melasma superficială;
- *leziuni ale dermului papilar (derm superficial)*: riduri fine, hiperpigmentii post-inflamatorii (postacneice), acnee cicatricială, melasma mixtă (epidermică și dermică);
- *leziuni ale dermului reticular*: riduri profunde, *striae distensae* (vergeturi).

În ultimul timp, asistăm la o amplă utilizare a peelingurilor, la apariția de noi substanțe și la folosirea lor sinergică. Pentru o mai bună înțelegere, a fost gândită o clasificare în baza profunzimii lor de acțiune.

1. *Peelingul superficial*: subțiază (elimină) stratul cornos, dar nu creează leziuni tipice de necroză. Substanțele folosite sunt:

- ◇ acid glicolic, 25-30 %;
- ◇ acid lactic, 10-30 %;
- ◇ acid mandelic, 50 %;
- ◇ acid tricloracetic, 10 %;
- ◇ soluția Jessner în 1-2 straturi (soluție alcoolică de rezorcinol 14 %, ac. salicilic 14 %, ac lactic 14 %);
- ◇ acid retinoic, 5 %;
- ◇ rezorcina, 20-30 %.

În acest caz, inflamația este minimă; de asemenea, riscul de hiperpigmentație post-inflamatoare este redus. Un singur tratament induce exfoliere și o evidentă îmbunătățire a aspectului pielii, dar pentru menținerea beneficiului estetic sunt necesare multiple aplicații. Din punct de vedere histologic are loc eliminarea stratului cornos, urmat de reînnoirea epidermului.



2. Peelingul mediu determină o necroză parțială a straturilor superioare ale epidermului. Substanțe folosite în acest sens sunt:

- ◇ acid glicolic sau acid lactic, 50 %;
- ◇ acid tricloracetic (TCA), 10-30 %;
- ◇ soluție Jessner aplicată în 3-5 straturi;
- ◇ acid retinoic, 5 %, în mai multe straturi;
- ◇ rezorcina, 40-50 %, aplicată timp de 30-60 min.;
- ◇ acid salicilic, 25 %;
- ◇ acid piruvic, 40 %;
- ◇ combinații de diverși acizi de peeling (acid piruvic, lactic, malic, glicolic, citric etc.).

Eficacitatea este superioară primului tip de peeling (cel superficial), se îmbunătățește „textura” cutanată, dar, imediat după aplicare, produce eritem și descuamare ceva mai intensă. Aceste două tipuri de peeling nu impun izolare socială la domiciliu, pacientul poate să continue viața profesională.


3. Peeling-ul profund produce o necroză a epidermului superficial și mediu. Substanțele folosite sunt:

- ◇ TCA (acid tricloracetic), 50 %;
- ◇ TCA (acid tricloracetic), 35 % asociat cu acid glicolic 70 % sau soluție Jessner;
- ◇ Acid piruvic, 50-60 %;
- ◇ Fenol, 88 %, aplicare lentă (în timp de o oră), monitorizare cardiovasculară și perfuzie cu ser fiziologic;
- ◇ Rezorcina (pasta UNNA), considerată a fi cea mai eficientă metodă de eliminare a melasmei (pigmentația de sarcină).

În urma acestei proceduri, există riscul unei hiperpigmentări post- inflamatorii, mai cu seamă pentru fototipurile de piele mai închisă. Eritemul și o descuamație vizibilă, evidentă durează 8-10

zile, impunând izolare la domiciliu în tot acest timp. Histologic, există și un efect dermic, o creștere a glucozaminoglicanilor (acid hialuronic) și a elastinei în derm, conferind un aspect de lifting și întinerire.

Procedura de peeling chimic necesită precauții și o igienă riguroasă postintervenție. Cea mai importantă măsură este fotoprotecția postpeeling (fotoprotecție maximă, ecran solar) pentru cel puțin 6 săptămâni, cu scopul de a se evita hiperpigmentația (apariția de macule melanice prin fotosensibilizare și prin efectul de diminuare a stratului cornos). Sezoanele mai puțin însorite (de toamna până primăvara) sunt ideale pentru efectuarea unei astfel de proceduri, dar, oricum, fotoprotecția cosmetică este un imperativ.





## JONCTIUNEA DERMOEPIDERMICĂ

Structura jonctiunii dermoepidermice

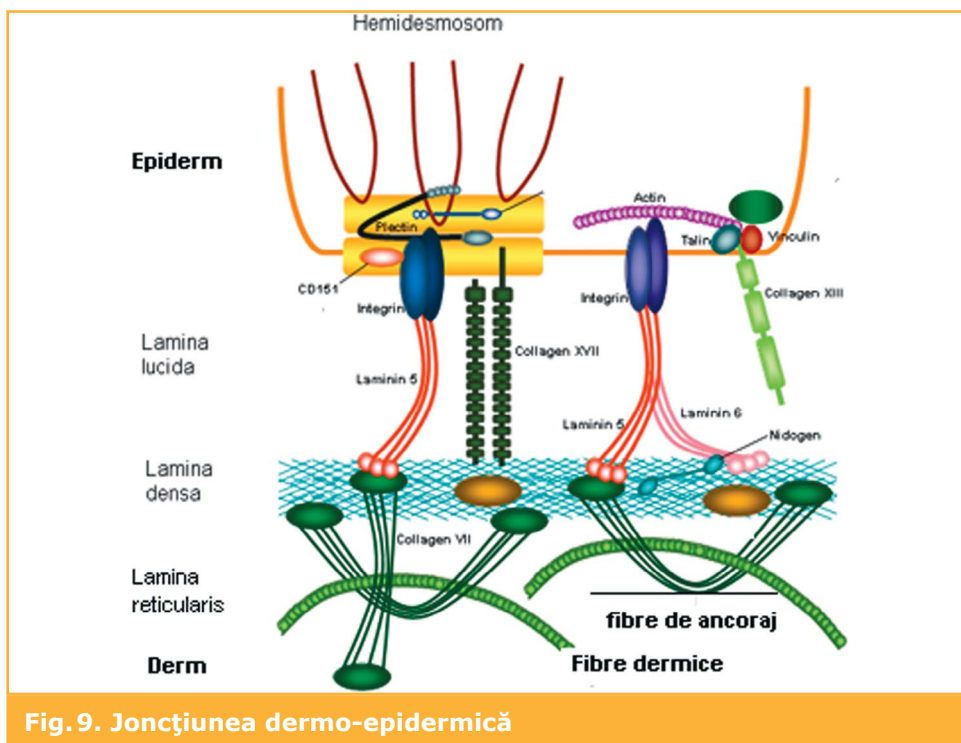
Rol

Stimularea dermatocosmetică a colagenilor din această structură

Jonctiunea dermoepidermică reprezintă o structură fibroasă, acelulară, ce face legătura între derm și epiderm, practic, ea coalescează două țesuturi total diferite din punct de vedere histologic și embriologic. În microscopia optică, are un aspect sinuos, ondulat, prezentându-se ca o membrană despărțitoare între cele două straturi ale pielii. Pe ea sunt fixate, cu o mare densitate celulară, keratinocitele bazale epidermice (stratul germinativ). Deoarece microscopia optică a identificat această structură ca fiind doar o membrană, ea a fost numită inițial **membrană bazală**. Actualmente se preferă denumirea de **jonctiune dermo-epidermică**, deoarece microscopia electronică a pus în evidență structura sa spațială, pe straturi.

Dinspre epiderm spre derm, se descriu următoarele straturi care compun jonctiunea dermo-epidermică:

- **Lamina lucida** este stratul cel mai puțin dens, un spațiu de 20-40nm situat imediat sub keratinocitele bazale. Conține plăci situate sub hemidesmozomii stratului bazal, formațiuni de susținere care ancorează keratinocitele din stratul germinativ.
- **Lamina densa** este o zonă densă în microscopia electronică, având grosimea de 30-60 nm. Această structură este elaborată de keratinocitele bazale. Este constituită din fibre de reticulină elastice și microfibrile de colagen, colagen în rețea (de tip IV), componente care fac legătura cu lamina următoare.
- **Lamina reticularis** este o zonă fibrilară, formată din colagen de tip IV (colagen în rețea), fibronectină și structuri de ancoraj (colagen de tip VII), grație căruia are loc ancorarea la derm. Partea inferioară a joncțiunii dermo-epidermice este produsă de fibroblastele din derm. (fig.9)

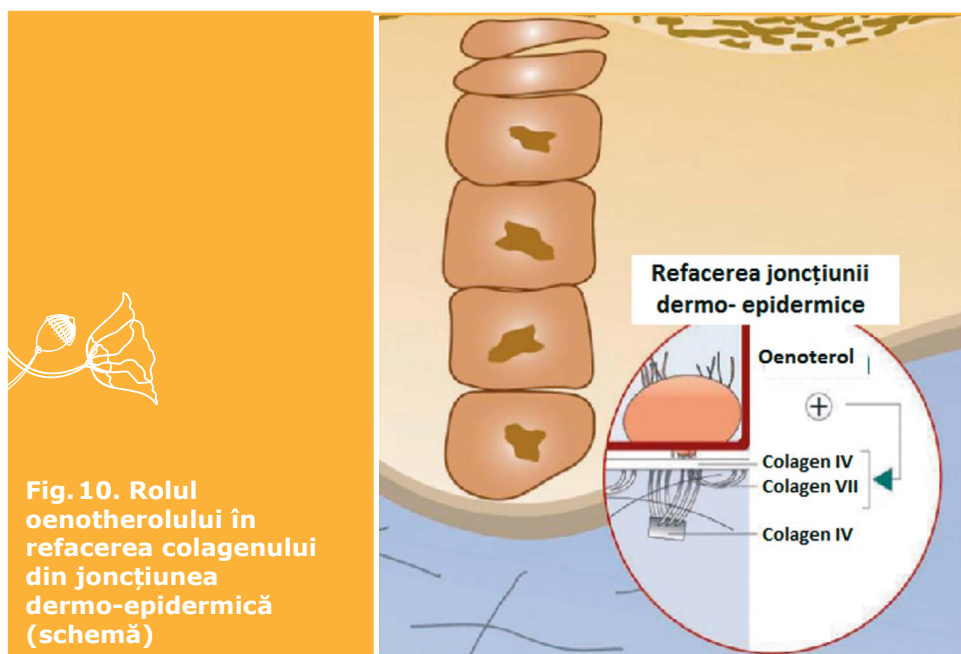


**Fig. 9. Joncțiunea dermo-epidermică**

Frontiera dintre epiderm și derm are un rol cheie în migrarea celulară și în repararea celulară și tisulară. De integritatea acestei structuri de legătură depinde buna funcționare a epidermului. În acest sens, se descrie o întreagă „**patologie de membrană**” a cărei expresie clinică este leziunea de tip bulă (boli precum pemfigodul bulos, epidermoliza buloasă). Dacă există o zonă de clivaj între derm și epiderm (o pierdere de substanță proteică de legătură), fie prin determinism genetic, fie prin mecanism autoimun, se dezvoltă leziunea de tip bulă, prin transsudarea cu plasmă în zona de ruptură dermo-epidermică.

Este remarcabil, la acest nivel, și rolul **fibronectinei**, proteină funcțională, importantă nu doar pentru intervenția sa în imunitatea primară, ci și pentru rolul său de liant intercelular, pentru keratinocitele supraiacente.

Cercetarea cosmetologică modernă pune în prim-plan joncțiunea dermo-epidermică, drept sediu al dezvoltării primelor riduri



superficiale, în procesul de îmbătrânire, odată cu diminuarea proteinelor de coeziune și a **colagenului în rețea** prezent la acest nivel. Din acest motiv, activitatea de inovare a laboratoarelor dermocosmetice caută noi stimulatori ai sintezei colagenului în rețea (tip IV, tip VII). Una dintre substanțele propuse în acest sens s-a dovedit a fi oenotherolul, din specia *Oenothera biennis* (luminița nopții). (fig. 10)





## DERMUL

Structura histologică a dermului  
Colagenul în cosmetologie  
Acidul hialuronic – rol în dermato-cosmetologie  
Vergeturile: consiliere farmaceutică

Dermul are o origine embriologică și o structurare histologică total diferită de cea a epidermului. În timp ce epidermul și glandele anexe (folicul pilosebaceu, glande sudorale) provin din foița ectodermică, dermul provine embriologic din mezoderm. Dermul este un țesut de tip conjunctiv, constituit din cele trei componente de bază ale oricărui țesut de acest tip: substanță fundamentală, o rețea de fibre de susținere și populații celulare plonjate în ochiurile rețelei de fibre. Acest strat al pielii este constituit din două zone:

- **dermul papilar**, situat imediat sub joncțiunea dermo-epidermică, este alcătuit din papilele dermice, cu aspect de prelungiri digitiforme ale dermului înspre epiderm. Sinuozitatea acestei zone este dată de forma membranei bazale, care delimitează plafonul acestei zone. Dermul papilar este bogat în terminații nervoase, receptori nervoși, celule, vase limfatice și sanguine.

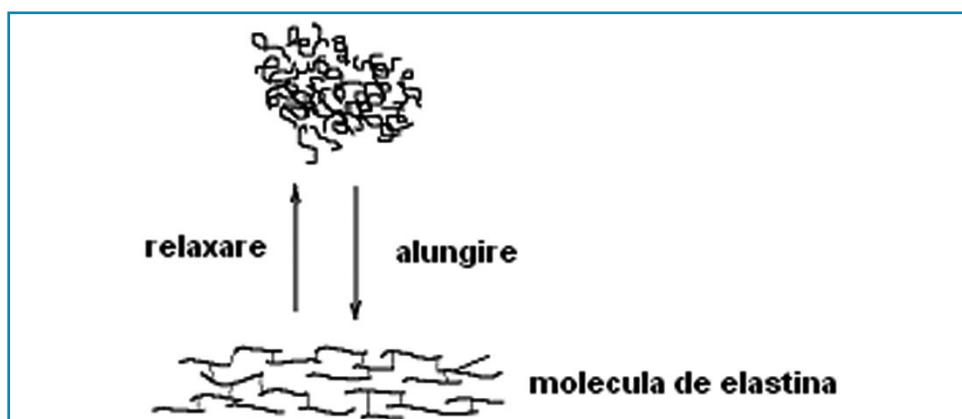
- **dermul propriu-zis sau reticular** are în componență în principal fibre elastice, de collagen și de reticulină, dispuse în rețea, conferind pielii rezistență și elasticitate.

## **Fibrele dermului; structura și rolul collagenului în dermato-cosmetologie**

Fibrele dermului formează o rețea, cu rol de susținere a componentelor din derm. Există trei tipuri de fibre în derm: de elastină, de collagen și de reticulină, sintetizate de fibroblastele din derm.

**Fibrele de elastină** sunt subțiri, lungi, cu un diametru de 0,2-1  $\mu$ . Fibrele se ramifică și se anastomozează, generând rețele cu ochiuri largi. Elastina este o proteină bogată în prolină și glicină, dar se deosebește de collagen prin aceea că nu conține hidroxiprolină, ci valină și alanină. Conferă pielii elasticitate, prin capacitatea sa de a se alungi de până la 2 ori, proprietate ce scade odată cu înaintarea în vârstă. (fig. 11)

**Fibrele de reticulină** au o structură glicoproteică, sunt subțiri și dispuse în rețea. Au diametrul de 0,3-0,5  $\mu$ . Mult timp au fost



**Fig. 11. Relaxarea și alungirea fibrelor elastice**



considerate precursorale ale fibrelor de collagen, dar actualmente este acceptat faptul că ele sunt entități distincte. Intervin în procesele reparatorii. Pe lângă fibroblast, și unele celule ca: miocitele pereților vasculari, adipocitele, celulele din teaca nervilor periferici, pot sintetiza astfel de fibre, iar în respectivele zone, ele realizează structuri de susținere și septuri.

**Fibrele de collagen** reprezintă 90 % din totalitatea fibrelor din derm, fiind responsabile de rezistența și fermitatea pielii, iar degradarea calitativă sau cantitativă a acestora este un mecanism important în cadrul îmbătrânirii cronologice și a fotoîmbătrânirii.

La baza fibrelor de collagen stă **molecula de collagen**, un polimer cu o periodicitate de 64 nm.

Colagenul reprezintă o familie de proteine înrudite care compun 30 % din totalul proteinelor organismului. Conferă suport, înveliș și rezistență mecanică, motiv pentru care colagenul este o proteină ubiquitară (se găsește în: tendoane, ligamente, corneea, dentină, capsulă articulară, discuri intervertebrale, pereți vasculari, valve cardiace, derm). În întreg organismul se cunosc peste 20 de tipuri de collagen, notate I, II, III, IV, V, VI, VII etc. De fapt, colagenul este un biopolimer care *in vivo* deține o funcție structurală bazată tocmai pe interacțiunile care se creează pentru menținerea celulelor în țesuturi, conferind mediul propice interacției celulelor cu diverse substanțe biologice active: hormoni, enzime, peptide etc. Capacitatea sa mare de gonflare asigură un regim hidrodinamic optim diverselor interacțiuni biologice. Natura proteică a colagenului contribuie, prin resturile de aminoacizi polari și nepolari, la interacții puternice, noncovalente, cu molecule biologice.

Fiecare moleculă de collagen este formată din trei lanțuri polipeptidice, numite lanțuri  $\alpha$ , răsucite în triplu helix. Această structură spațială este stabilizată prin punți de hidrogen și legături – S – S –. Două dintre lanțuri sunt asemănătoare (dar nu

identice), notate  $\alpha 1$ , cel de al treilea lanț este diferit în privința secvenței de AA, și este notat  $\alpha 2$ . Compoziția în AA a collagenului este caracteristică; este bogat în glicină (33%), prolină (12%), hidroxiprolină (10%), dar este uimitor faptul că, în mod sistematic, tot a treia poziție este ocupată de glicină, cel mai mic AA. (fig. 12)

Clasic, collagenul este clasificat în două categorii:

- **Colagen fibrilar**, macromolecule cu o periodicitate de 64 nm, reprezentat de majoritatea tipurilor de collagen. Din această grupă, tipurile I și III sunt cele mai abundente în derm;
- **colagenul nefibrilar**, cu dispoziție în rețea sau „în grilaj”. În această categorie este collagenul de tip IV și VII, constituenți importanți ai joncțiunii dermo-epidermice, care formează fibrele de ancoraj asociate joncțiunii dermo-epidermice.

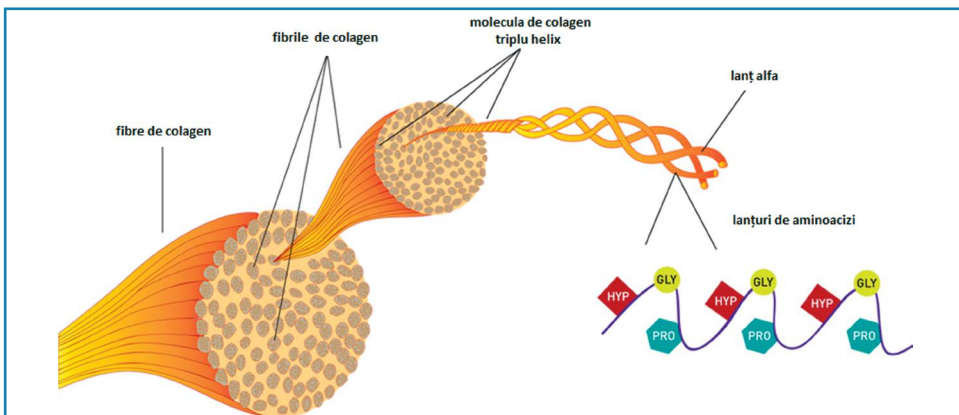
Tabelul 1 prezintă cele mai importante tipuri de collagen din derm și rolul lor.

Tip de collagen	Localizare	Funcție în piele	% din collagenul dermului	Defecte asociate
I (colagen de tip adult)	Derm, os, tendon, cartilaje, pereți arteriali	Conferă rezistență	80 %	Îmbătrânirea pielii (scăderea sa cantitativă și calitativă)
II.	Cartilaje hialine, corpul vitros al globului ocular	–	–	–
III (colagen de tip fetal)	Derm  E prezent în țesutul de reparație tisulară, produs de fibroblaștii tineri	Conferă elasticitate	15 %	Îmbătrânirea pielii (scăderea sa cantitativă și calitativă)

Tip de collagen	Localizare	Funcție în piele	% din collagenul dermului	Defecte asociate
IV	Joncțiunea dermo-epidermică și în capilare	Formează o rețea	Sub 1 %	–
V	Difuz, în derm	Rol incert	4 %	
VII	Fibrele de ancoraj	Stabilizează JDE	Sub1 %	Epidermoliza buloasă
XI	Cartilaje	–	–	–
XVII	Hemidesmozomi	Conferă stabilitate, structuri liant		
XXIX	Colagen epidermic			Implicat în producerea de dermatite atopice

**Tabelul 1. Tipuri de collagen**

Sinteza de collagen este un proces laborios, care cuprinde o etapă de sinteză intracelulară și una de asamblare extracelulară. Etapa intracelulară cuprinde următoarele secvențe:



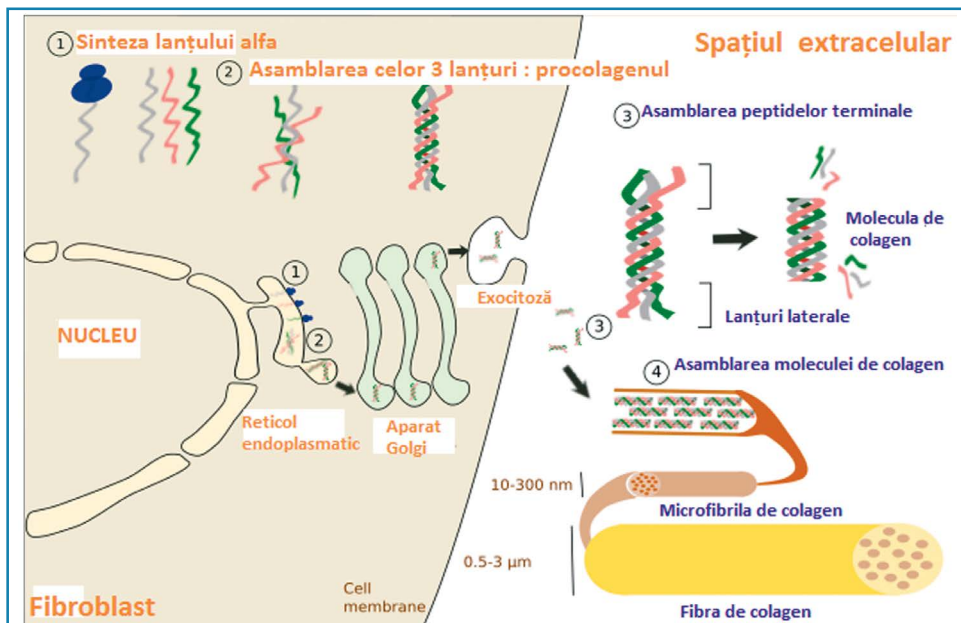
**Fig. 12. Structura collagenului fibrilar**

- transcrierea și traducerea postribozomală;
- hidroxilarea prolinei și lizinei, ulterior glicarea hidroxilizinei;
- asamblarea acestora cu formarea punților de sulf;
- formarea triplului helix (molecula de procologen);
- eliberarea acesteia în spațiul extracelular.

Etapa extracelulară decurge în următoarele secvențe:

- formarea moleculei de collagen (prin conversia procologenului);
- polimerizarea moleculelor de collagen;
- montarea acestora în microfibrile de collagen;
- asamblarea microfibrilelor pentru a forma fibrile.

Fibrilele se aranjează în fascicule de fibrile care se grupează la rândul lor în fascicule de fibrile de collagen, vizibile la microscopul optic. (fig. 13)

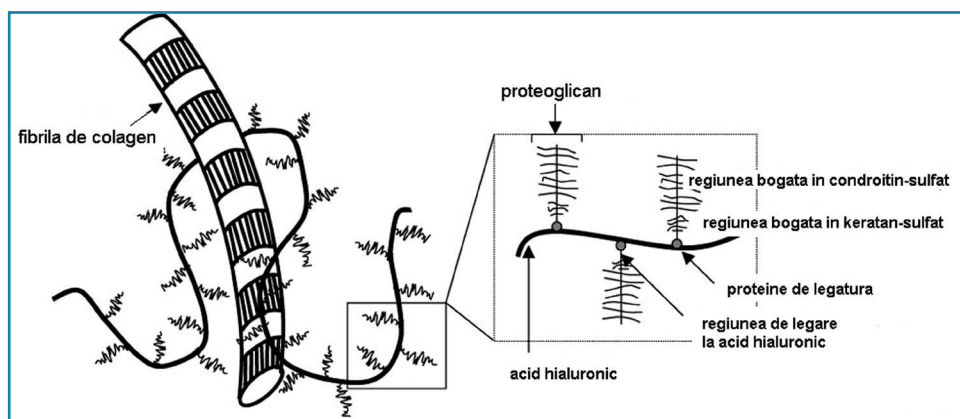


**Fig. 13. Sinteza etapizată a collagenului**

Colagenul este o proteină cheie în dermato-cosmetologie, deoarece reprezintă scheletul de susținere al dermului. Degradarea cantitativă sau calitativă cu rigidizarea fibrelor de colagen are loc în cadrul procesului de îmbătrânire cronologică, dar și în fotoîmbătrânire. Distrugerea rețelei de fibre ca și rigidizarea prin glicare (depunerea de cataboliți glucidici pe macromolecula de colagen) reprezintă doar două etape fundamentale în aceste procese. Totodată, odată cu înaintarea în vârstă, scade capacitatea de sinteză a colagenului relativ la distrugerea sa (bilanț negativ al sintezei), ceea ce contribuie, în plus, la îmbătrânirea organului cutanat.

Din aceste motive, multă vreme s-a considerat că elastina, dar mai cu seamă colagenul sunt ingredientii cosmetici valoroși. Totuși, practica a demonstrat că utilizarea în scop cosmetic a colagenului trebuie părăsită, cel puțin din două motive:

- colagenul este un ingredient de origine animală, ce poate fi imunogen,
- macromolecula de colagen are o penetranță redusă în piele, din cauza mărimii mari a moleculei.



**Fig. 14. Proteoglicanii dermului, rezultați din asamblarea GAG pe un miez proteic**

## Substanța fundamentală a dermului

Substanța fundamentală a dermului reprezintă o componentă amorfă, clară, transparentă, vâscoasă și intens hidratată. Componentele de bază ale substanței fundamentale sunt glicozaminoglicanii, molecule asamblate la un miez proteic, formând proteoglicanii. Principalii glicozaminoglicani (GAG) din derm sunt: acidul hialuronic, condroitin sulfatul, dermatan sulfatul și keratan sulfatul. Dintre acestea, cel mai important din punct de vedere dermo-cosmetic ca și cel mai abundent este acidul hialuronic. (fig. 14)

**Acidul hialuronic** este un lanț polizaharidic lung și rigid, care nu formează proteoglicani. Este un polimer nesulfat cu masă moleculară foarte mare ( $10^5$ - $10^7$  Da), existent în numeroase țesuturi animale de tip conjunctiv, dar este elaborat și de unele bacterii. Are o organizare tridimensională, mono- sau bicatenară, sub formă helicoidală. Structura macromoleculară, caracterul polielectronic și volumul mare de apă pe care îl poate încorpora determină proprietăți intens hidratante pentru derm, ca și proprietăți antișoc și de barieră contra penetrării substanțelor străine și a bacteriilor patogene.

Acidul hialuronic (HA) a fost izolat pentru prima oară în 1934, din corpul vitros al ochiului de bovină, iar structura sa a fost elucidată printr-o combinație de metode chimice și enzimatic. Este cel mai simplu glicozaminoglican, deoarece este constituit dintr-un polimer liniar neramificat, ce conține, în unitatea repetitivă, acid D-glucuronic legat  $\beta$ . Acidul hialuronic este singurul glicozaminoglican care nu prezintă substituenți sulfatați și nu e legat covalent nici la o regiune de legătură, nici la o proteină miez. Astfel de molecule sunt prezente în cartilagii, conferind acestora rezistență la stres mecanic, dar și în derm, generând tonus și elasticitate cutanată.

Acidul hialuronic a fost găsit în toate țesuturile mamiferelor, inclusiv în matricea extracelulară, țesutul conjunctiv și lichidul sinovial. A devenit din ce în ce mai atractiv pentru aplicații biomedicale, ca urmare a descoperirii unor noi și interesante funcții biologice ale sale. Este implicat în reglarea unor procese biologice precum:

- ◇ proliferarea celulară;
- ◇ recunoașterea celulă – celulă;
- ◇ migrarea și adeziunea celulară;

În homeostazia pielii, rolul esențial al AH este acela de a menține hidratarea, având o mare capacitate de a reține apa. De aceea a fost comparat cu un *burete molecular*.

Ca ingredient cosmetic, acidul hialuronic a devenit unul dintre cei mai valoroși, fiind agent antiîmbătrânire, hidratant de profunzime (în derm) și agent antirid. În acest sens, inițial a fost utilizat, în dermato-cosmetologie, acidul hialuronic de origine animală, dar actualmente se preferă obținerea sa prin bioinginerie, pe culturi de streptococi de grup A și C. Streptococii produc, pornind de la glucoză, structuri pentru învelișul lor extern (perete bacterian): acid teichoic, acid teichuronic și acid hialuronic.

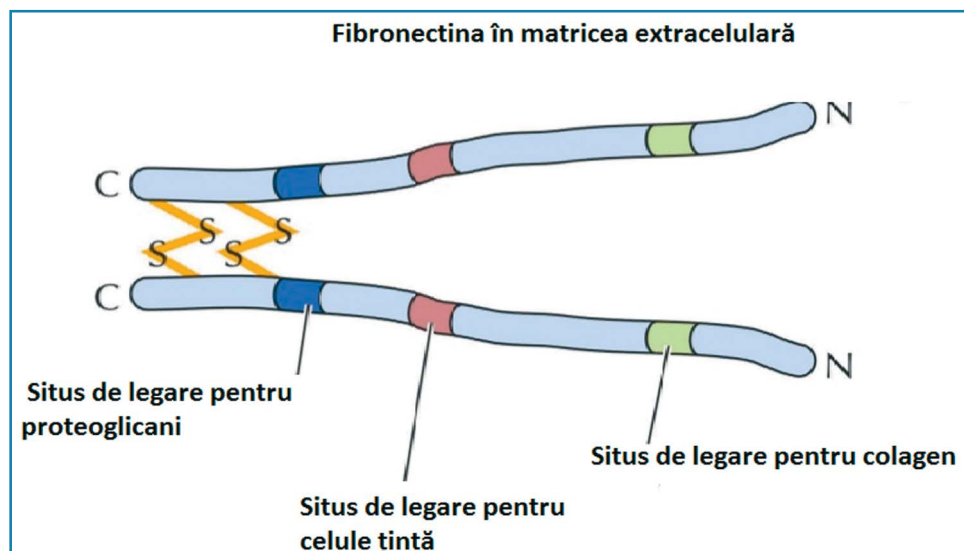
Ca substanță activă dermo-cosmetică este preferabilă forma de *hialuronat de sodiu*. Aceasta este o formă mai stabilă la acțiunea distructivă a radicalilor liberi, a radiațiilor UV și a agenților oxidanți. Hialuronatul de sodiu se prezintă ca o pulbere albă, fără miros, care formează soluții vâscoase cu apa. O soluție apoasă de 2 % a acidului hialuronic pur reține 98 % apă, formând un gel. Molecula foarte mare a acidului hialuronic face ca penetrarea acestuia să fie controversată, motiv pentru care, se încearcă fie microîncapsularea sa pentru forme farmaceutice de uz cutanat, fie folosirea sa injectabilă, în medicina estetică.

Hialuronatul de sodiu este o substanță non-toxică, bine tolerată de organism, pentru care nu au fost observate reacții alergice. În medicina estetică AH este utilizat pentru următoarele aplicații:

- ◇ augmentare de buze, sau rezolvarea unor asimetrii ale buzelor;
- ◇ umplere a ridului profund (șanț) nazo-genian;
- ◇ augmentarea pomeților, pentru corectarea geometriei faciale;
- ◇ cearcăne cu deficit de substanță (ochii înfundați în orbită).

**Dermatan sulfatul** este un alt constituent important al GAG din derm. Procentual, are aproape aceeași răspândire ca și acidul hialuronic, dar rolul său este mai puțin cunoscut. După unii autori, el participă direct la formarea și orientarea fibrelor de collagen.

Alături de glicoproteinele structurale (formate din GAG descriși) există, în derm, și glicoproteine funcționale, dintre care cea mai importantă este **fibronectina**. Aceasta este o glicoproteină cu masă moleculară mare (aproximativ 450 kD), prezentă în formă solubilă, în plasmă și în spații intercelulare, iar sub formă

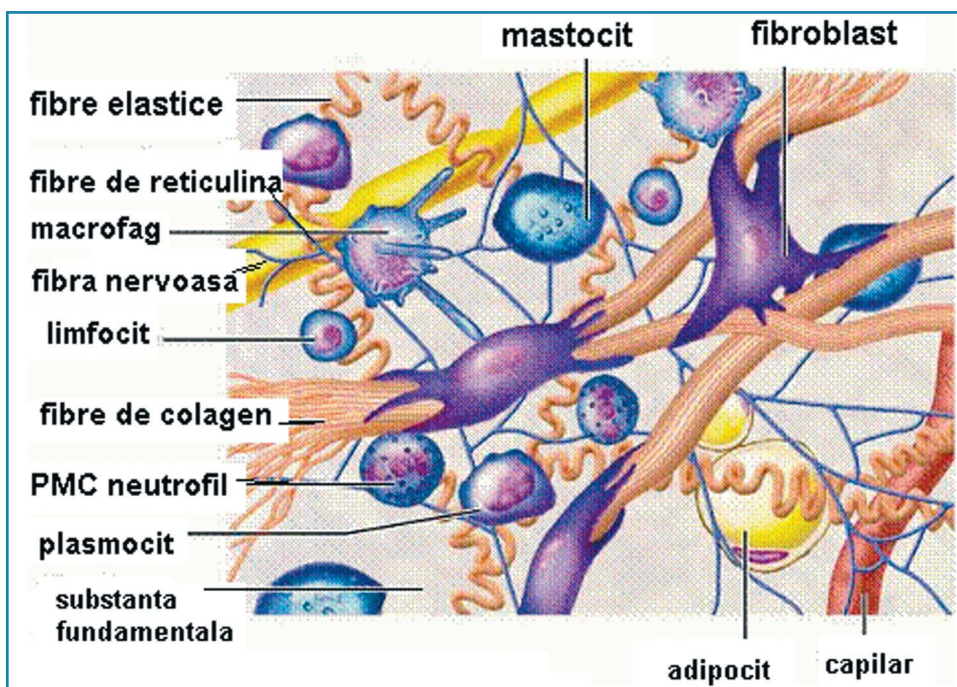


**Fig. 15. Structura fibronectinei (situsuri de legare)(schemă)**



insolubilă, pe suprafețe celulare. Este implicată în răspunsul imun antimicrobian și antitumoral. Are capacitatea de a lega glicoproteinele bacteriene și virale, favorizând aderența microbilor la macrofage, stimulând prin aceasta fagocitarea agenților patogeni. În plus, fibronectina pare să stimuleze atașarea celulară pe substraturi colagenice, să aibă un rol în diferențierea celulară și chiar în organogeneză. Fibronectina prezintă situsuri distincte de legare pentru fiecare substrat pe care îl poate lega (heparină, fibrină, actină, stafilococ aureu, colagen, celule țintă). (fig. 15)

Substanța fundamentală a dermului mai conține substanțe provenite din torentul circulator, aduse la acest nivel prin intermediul capilarelor periferice, ioni, AA, glucide, compuși metabolici celulari.



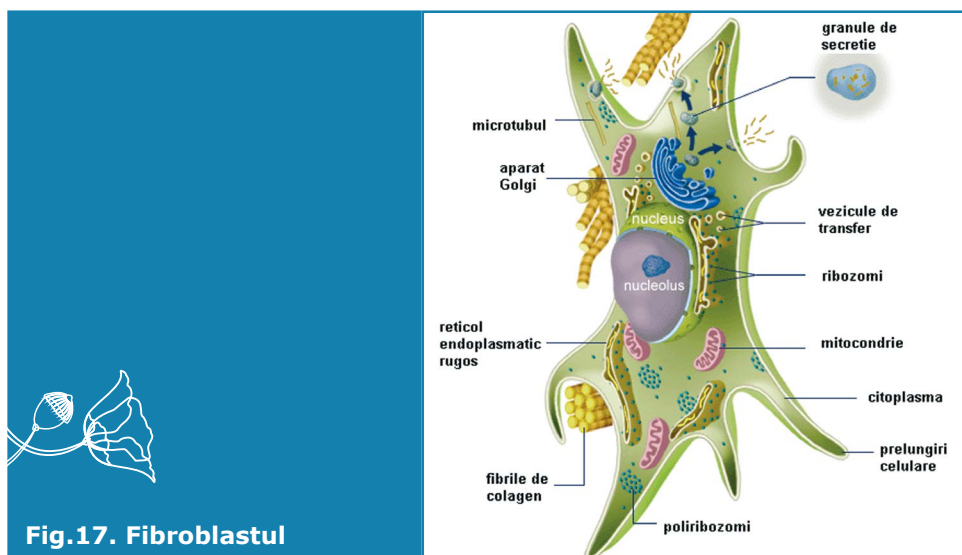
**Fig. 16. Populația celulară din derm, plonjată în rețeaua de fibre**

## Celularitatea dermului

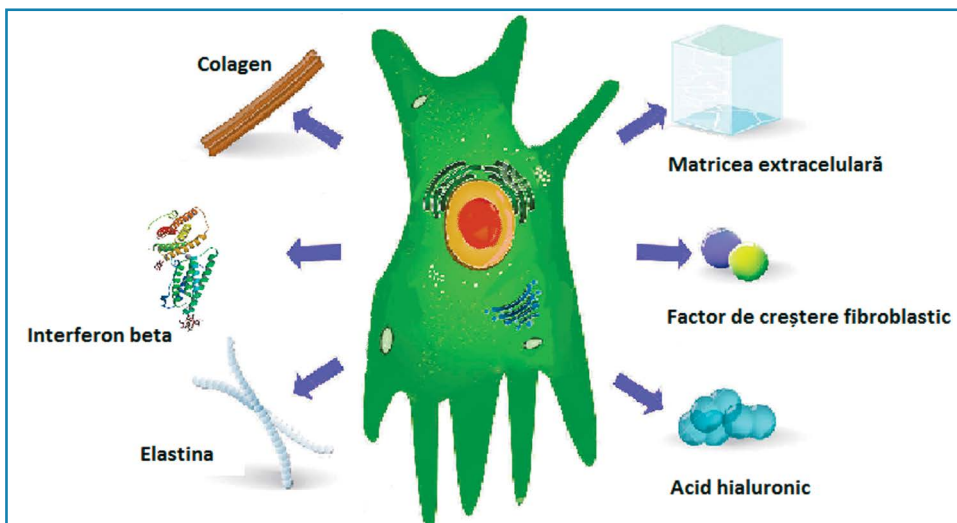
Populația celulară din derm conține celule autohtone, proprii țesutului dermic (rezidenți celulari) și celule alogene provenite din sânge, aparținând țesutului hematopoetic. Capul de serie (precursorul) al celulelor autohtone este celula mezenchimală. Această celulă este rar vizibilă microscopic, are formă stelată, cu nucleu alungit.

Celulele proprii ale dermului sunt: fibroblastele, fibrocitele, miofibroblastele, iar dintre celulele aduse de torentul circulator, cele mai importante sunt mastocitele și limfocitele. (fig. 16) Ele sunt responsabile de sinteza de collagen, elastină, glicozaminoglicani, ca și de unii factori de creștere și refacere dermo-epidermică, factori controlați, la rândul lor, de hormoni anabolici: insulină și substanțe insulin-like.

Celelalte celule, mastocitele și limfocitele, asigură apărarea imună. Trebuie precizat că și fibroblastul prezintă competențe imune, el având capacitatea de a sintetiza interferon  $\beta$ , ca și unele interleukine.

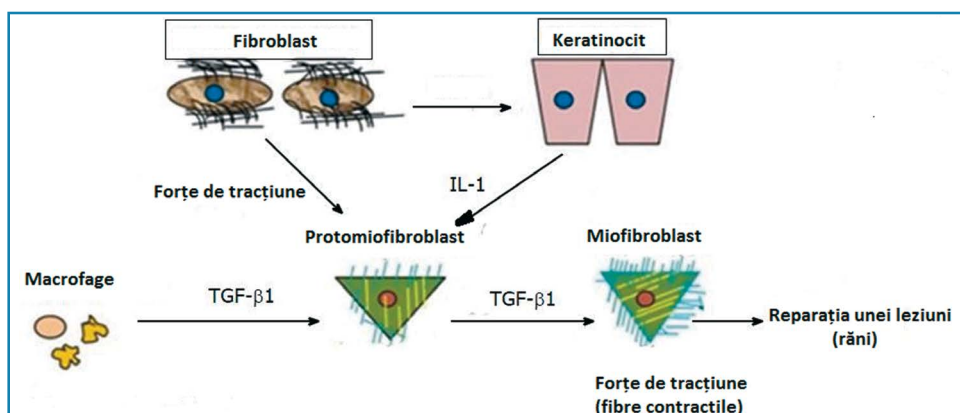


**Fig.17. Fibroblastul**



**Fig. 18. Sintezele fibroblastului (schemă)**

**Fibroblastul** este o celulă mare, stelată, cu prelungiri fine, cu dimensiuni cuprinse între 10 și 20 $\mu$ , având caracter de celulă tânără, în plină activitate metabolică și de sinteză. (fig.17) Organite celulare sunt vizibile în ME, existând numeroși ribozomi ce atestă activitatea de sinteză a collagenului, de asemenea, reticol endoplasmic rugos și un aparat Golgi dezvoltat. (fig. 18)



**Fig. 19. Intervenția miofibroblastului în procesele reparatorii ale pielii**

**Miofibroblastul** este o celulă fusiformă, alungită, vizibilă doar în colorații histologice speciale. Microscopia electronică a evidențiat în interiorul acestei celule filamente de actină, exact ca cele din fibra musculară. Celula are rol în reparația tisulară, în procesele de vindecare a rănilor, grație capacității sale de a se deplasa în focarul de leziune, unde sintetizează collagen cu rol reparator. (fig. 19)

**Fibrocitul** este varianta adultă a fibroblastului, mai mică decât acesta, având o formă alungită, fusiformă. Pe preparatele histologice are caracter celular de celulă matură: citoplasmă acidofilă, nucleu mic și dens. În anumite condiții, fibrocitul își poate relua aspectul și funcțiile fibroblastului.

**Mastocitul** provine din celula stem multipotentă a măduvei hematopoetice. Are diametrul de 5-30  $\mu$ , un nucleu mic, sferic. În citoplasmă predomină granulațiile bogate în mediatori chimici ai reacției anafilactice: SRS-A, factorul chemotactic pentru eozinofile, histamină, heparină, serotonină, prostaglandine, IL-4 și IL-8. Pe membrană prezintă receptori pentru IgE, imunoglobuline cu rol esențial în reacția anafilactică.

De regulă, mastocitele se găsesc în număr mic și izolate între ele, mai frecvente în zonele perivascularare ale dermului. Cea mai frecventă manifestare a creșterii densității și activității acestora, formând infiltrate celulare cu mastocite, este reprezentată de urticarie (papula sau placardul urticarian). Degranularea mastocitară, cu eliberarea de histamină, explică pruritul intens ce caracterizează clinica uricariei.

## Vascularizația dermului

Vascularizația dermului este asigurată de o rețea vasculară tridimensională, compusă din două plexuri: unul situat în dermul profund și unul superficial, sub papilele dermice. Aceasta din urmă trimite capilare la nivelul fiecărei papile dermice.

## Vergeturile și patologia de sinteză a fibrelor de collagen

Numite și *striae distensae* sau *stretch marks* (în literatura de limba engleză), **vergeturile** sunt semne tegumentare, de aspect filiform, albe sau violacee, rezultate din întinderea rapidă a pielii. Astfel de întinderi au loc fie în pubertate (perioadă de creștere rapidă), în timpul sarcinii, sau când se acumulează brusc în greutate.

Defectul estetic reprezintă de fapt o insuficiență a sintezei de elastină și de collagen (defect al fibrelor elastice), ori doar o insuficiență a acestora față de rapida modificare de volum a pielii. Din această cauză vergeturile sunt prezente și în alte situații clinice: **în hipercorticism (ex., sindromul Cushing)**, când, din cauza intensificării distrugerilor proteice (relativ la slaba sinteză a acestora), rețeaua de elastină din derm suferă.

Trebuie subliniat că stările de hipercorticism nu se reduc doar la boala Cushing, ci există și unele situații de **hipercorticism medicamentos (corticoterapie)**, precum și cauze de **hipercorticism reactiv** (funcțional) la persoanele care abandonează brusc practicarea unui sport de performanță.

Histologic, vergeturile au ca semne microscopice următoarele modificări:

- În epiderm: un proces de atrofie;
- Joncțiunea dermoepidermică este aplatizată;
- În derm: o fracturare a fibrelor de collagen, devenite paralele.

Multă vreme s-a considerat că vergeturile odată instalate, nu mai răspund la tratament, mai cu seamă atunci când vechimea leziunilor este mare. Actualmente, există mijloace terapeutice dermocosmetice antivergeturi eficiente, dar sunt necesare multiple sedințe de tratament. Există creme antivergeturi, ale

căror substanțe active sunt reprezentate de ***stimulatori ai sintezei de elastină și colagen*** (extractul de alge Cyanofite, tretinoinul și alte substanțe ce accelerează activitatea fibroblastului).

Microdermabraziunea, peelingul profund și intervenția ceva mai invazivă cu *dermapenul* reprezintă, de asemenea, variante terapeutice pentru vergeturile refractare la tratamentul cu produse farmaceutice dermocosmetice. Toate aceste proceduri reprezintă *agresiuni controlate*, în măsură să stimuleze capacitatea reparatorie a fibroblastelor, a miofibroblastelor (formare de colagen nou), dar și cea a keratinocitelor (epitelizare).



## HIPODERMUL

Structura histologică a hipodermului

Rolul țesutului adipos

Distrofia dermo-hipodermică (celulita) – aspecte clinice și tratament cosmetic vs. medicină estetică

### Structura histologică a hipodermului

Hipodermul este cel mai profund strat al pielii; el se continuă, fără vreo linie de demarcație, cu țesutul adipos subcutanat, considerat de către unii autori ca fiind parte integrantă a acestuia. Reprezintă 15-20% din greutatea corporală la bărbați și 20-25% la femei. Este constituit din paniculi adipoși populați cu adipocite (celule depozitare de grăsimi), separați prin septuri conjunctivo-vasculare, septuri conținând fibrocite și mastocite.

Există două tipuri de țesut adipos (gras): țesut adipos comun, prezent la adult, și țesutul adipos brun, existent la copii, la animalele care hibernează și la adult, pe arii restrânse: gât, axilă, grăsime perirenală. Țesutul gras brun se caracterizează prin abundența intracelulară de mitocondrii și citocromi, dar și de o bogată vascularizație, componente ce conferă un aspect întunecat preparatelor histologice. Acesta constituie o sursă importantă și imediată de căldură.

Principalul substrat energetic furnizat de țesutul adipos este reprezentat de trigliceridele „de depozit”. Ele provin din circuitul exogen al lipidelor, și sunt aduse la acest nivel sub formă de chilomicroni. În cantități mici, în hipoderm sunt depozitate și alte lipide: fosfolipide și steroli. Colesterolul din hipoderm are origine exogenă (din alimentație), provenind din componența chilomicronilor formați *de novo* în intestin.

Această fracție de lipide exogene conține și cantități importante de provitamină D care, ajunsă în hipoderm, va fi convertită în vitamina D, sub acțiunea radiațiilor UV. Însă, odată cu înaintarea în vârstă, organul cutanat va avea capacități tot mai reduse de a converti provitamina D în vitamină D. Cu toate acestea, actualmente devine tot mai evidentă contraindicația expunerii excesive la soare (la UV), întrucât există riscul foto-îmbătrânirii și al deviațiilor maligne induse de UV. Din aceste motive, este importantă suplimentarea cu vitamină D și calciu, la femei, în special la menopauză. Tot în lipidele de depozit se află stocat și  $\beta$ -carotenul (retinoizii naturali în general).

Mantaua lipidică intervine în mecanismul general de termoreglare, nu doar pentru că produce termogenează, grație oxidației lipidice, ci și pentru că reprezintă un strat termoizolator. Totuși, paradoxal, atunci când lipidele de depozit sunt în exces, și se instalează distrofia dermo-hipodermică (impropriu numită *celulită*), asistăm la un deficit de vascularizație capilară relativ la surplusul de țesut, iar din acest motiv vor exista și regiuni cutanate „reci” (iregularități de temperatură ale suprafeței cutanate).

Principala celulă a acestui strat al pielii este *adipocitul* (fig.20). Numărul total de adipocite, care vor exista în viața adultă, este determinat, prin hiperplazie (multiplicare), în primii doi ani de viață, în funcție de alimentația de până la această vârstă și sub acțiunea hormonului de creștere (GH). Din această cauză, excesul alimentar din prima parte a copilăriei poate pune bazele unei





viitoare obezități. După vârsta de doi ani, adipocitele se dezvoltă prin hipertrofie (mărirea volumului), și nu prin hiperplazie. Totuși, sporadic, dacă există stimulare în acest sens, se pot forma noi adipocite din fibroblastele subcutanate și din celulele sistemului reticulo-histiocitar perivisceral.

Existența acestei surse suplimentare de adipocite este în măsură să explice recidiva excesului ponderal după intervenția chirurgicală de lipoaspirație. Adipocitele sunt celule mari, cu diametrul între 50 și 150  $\mu$ , cu aspect poliedric pe secțiune. Dacă este complet încărcat cu lipide, adipocitul are întreaga citoplasmă ocupată de o imensă vacuolă de grăsime, care împinge nucleul la periferia celulei, dând aspectul de „inel cu pecete”. Nucleul este nucleolat, iar organele celulare, deși bine reprezentate, sunt vizibile doar în microscopia electronică, în porțiunea liberă de lipide, vecină cu nucleul. Celulele sunt înconjurată de o bogată rețea de fibre de reticulină, capilare sanguine și fibre nervoase.

În regiunea dermo-hipodermică se găsesc glande sebacee și sudoripare, foliculi piloși în diverse stadii de evoluție.

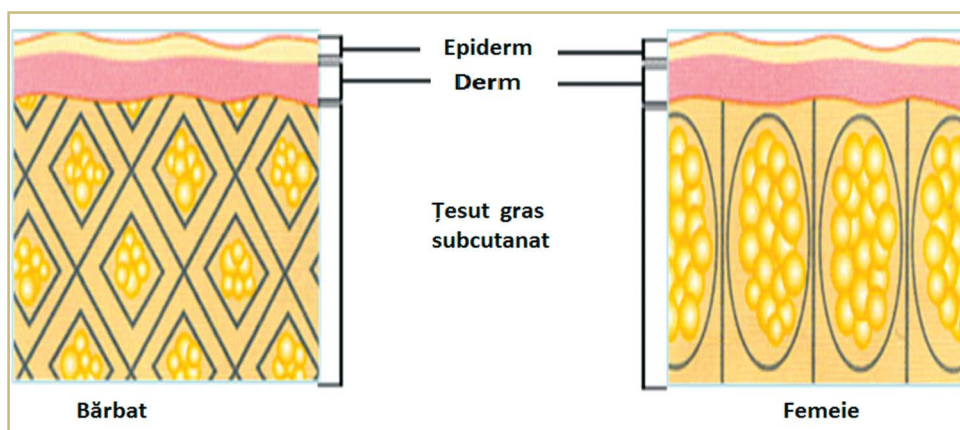
# Structurarea macroscopică și microscopică a țesutului adipos subcutanat – un determinism hormonal

*La nivel macroscopic.* Aspectele clinice ale obezității au relevat faptul că depozitele subcutanate de țesut adipos au o localizare anatomică diferită de la o persoană la altă persoană, iar studiul fiziologiei țesutului gras a relevat un puternic determinism hormonal pentru evoluția acestuia. Făcând abstracție de grăsimea viscerală, a cărei dispoziții anatomice nu face obiectul de studiu al hipodermului, pentru restul depozitelor grase, cele de la nivel subcutanat, se poate stabili o relație **hormon – topografie anatomică** (tabelul 2). Cunoașterea și înțelegerea acestora sunt importante deoarece constituie un criteriu de diagnostic pozitiv pentru anumite patologii endocrine, dar și în medicina sportivă, pentru stabilirea unui anume plan de conduită pentru controlul greutateii corporale.

Hormon	Localizare a țesutului gras subcutanat
CORTIZOL (inclusiv în obezitatea corelată cu stările de stres)	Țesut gras în regiunea abdominal inferioară  La obezitatea faciotronculară din sindromul Cushing contribuie și retenția hidrică.
INSULINĂ (creșteri mari au loc după ingestia alimentelor cu indice glicemic mare)	Grăsimea interscapulară (toracal – posterior)  Grăsimea suprailiacă și acumulată la nivelul taliei.
ESTROGENI	Țesutul gras în zona coapselor (superior) și feselor
TESTOSTERON	Țesut gras subcutanat în regiunea pectorală și sâni, dar și în regiunea brațelor (zona triceps)
G.H. (Hormon de creștere)	Țesut gras în zona genunchiului, spațiul popliteu și gambe
HORMONI TIROIDIENI	Țesut gras subcutanat în regiunea subaxilară (a coastelor).
Tabelul 2. Relația între stimularea hormonală și o anume predispoziție la acumulări de țesut gras subcutanat	

La nivel microscopic, deosebirea este conferită de hormonii sexuali. La femei, hipodermul și în general țesutul adipos subcutanat este dispus în loji verticale, de 0,5-1,5 cm, separate unele de altele prin septe conjunctive. Aceste septe se termină în porțiunea superioară (înspre derm) printr-o cupolă. Pe măsura acumulărilor lipidice excesive, cupola se insinuează în derm, din ce în ce mai mult. În același timp, odată cu înaintarea în vârstă, dermul se subțiază (prin pierderea treptată a conținutului său în acid hialuronic). Astfel se formează adevărate papile hipodermice (prelungiri digitiforme). Acest mecanism este principala cauză favorizantă a apariției distrofiei dermo-hipodermice (celulita), fenomen dezvoltat cu precădere la femei. La această cauză favorizantă, se adaugă și alte mecanisme patogenice.

La bărbați, prin determinism genetic, septele conjunctive ale țesutului adipos sunt dispuse oblic, în rețea. Așadar, procesul de insinuare (de penetrare) a cupolelor hipodermice în derm este practic imposibil (fig.21). Această diferență de arhitectură a țesutului gras, pe sexe, ține de caracterele sexuale secundare, care se instalează în copilărie și în pubertate, sub influența hormonilor sexuali masculini, respectiv feminini, și grație existenței de receptori pentru aceștia în țesutul adipos.



**Fig.21. Arhitectura țesutului gras subcutanat, la cele două sexe (schemă)**

## Țesutul gras subcutanat, ca organ endocrin

Mult timp s-a considerat că țesutul gras subcutanat este doar un organ de rezervă, asigurând energia necesară organismului (pentru contracția musculară sau termoreglare), din sursă lipidică.

Astfel, dacă aportul alimentar depășește necesarul organismului, are loc lipogeneza, proces în care insulina este principalul stimulator. Așadar, după o ingestie de alimente ce au un indice glicemic mare, nivelul mare al insulinei eliberat de celulele beta-pancreatice, în secvența următoare, este în măsură să determine depunerea trigliceridelor de depozit (are loc lipogeneza, cu implicita creștere în greutate a organismului). În mod contrar, dacă aportul alimentar este insuficient asigurării energiei (pentru efort fizic, termogeneză), organismul face apel la depozitele grase din țesutul adipos, rezultatul fiind lipoliza și, deci, scăderea în greutate. De fapt, în fața unui efort fizic, organismul consumă inițial din glucoza plasmatică, ulterior din glicogenul muscular și abia după scăderea acestor rezerve, se trece la beta-oxidația

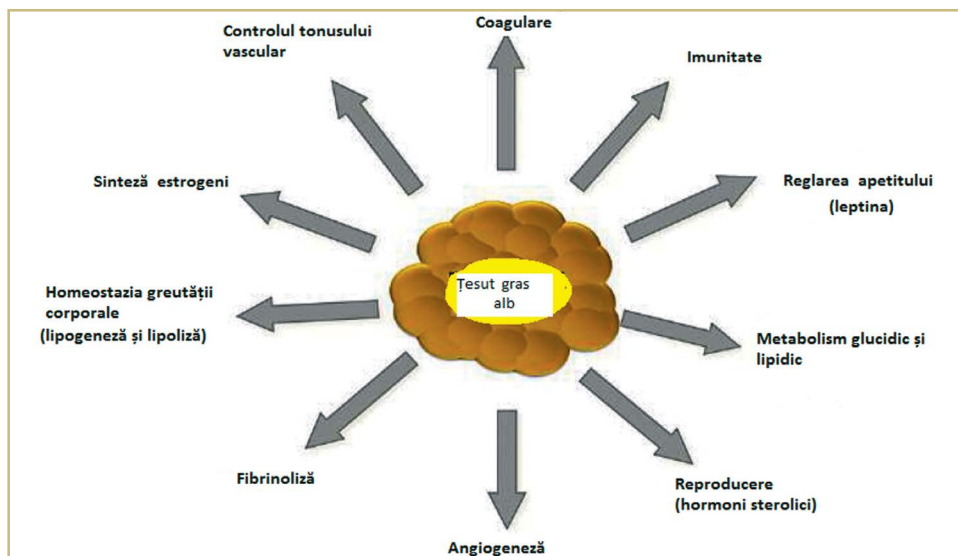


Fig. 22. Rolul fiziologic al țesutului adipos

trigliceridelor de depozit. Se estimează că doar după un efort fizic susținut de minim 20 de minute (timp în care se utilizează preferențial glucidele) organismul trece la arderea lipidelor de rezervă. Procesul de oxidație are loc sub influența hormonilor de contrareglare ai insulinei: cortizol (în stres și efort), adrenalină și noradrenalină în efort fizic.

Actualmente țesutul gras subcutanat este văzut ca fiind mai mult decât un simplu depozitar al substratului energogen, el este considerat un adevărat organ endocrin, grație potențialului său secretor. (fig.22)

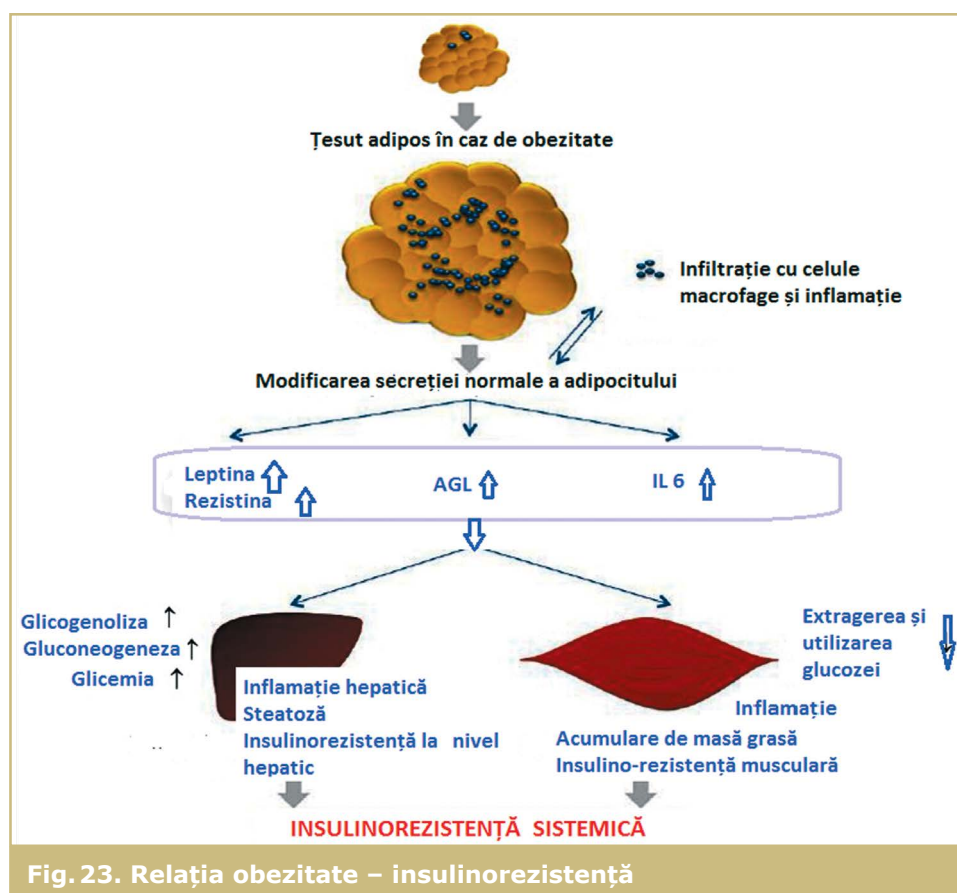


Fig. 23. Relația obezitate – insulinorezistență

Țesutul adipos secretă următoarele substanțe:

- ◇ Leptina, hormon al senzației de sațietate;
- ◇ Rezistina, implicată în insulino-rezistență;
- ◇ Adiponectina, substanță care îmbunătățește sensibilitatea la insulină;
- ◇ Unele citokine, ca de exemplu TNF alfa și IL 6, cu rol în inducerea rezistenței la insulină;
- ◇ Estrogeni, explicând hiperestrogenismul la femeile obeze, implicit riscul de cancer mamar al femeilor supraponderale. (Estrogenii proveniți din țesutul gras nu sunt supuși unui control reglator hipotalamic.)

Acumularea de țesut gras în exces produce obezitatea, patologie ce pune bazele diabetului zaharat de tip II, insulino-rezistent, prin mecanisme multiple, prezentate în figura 23.

### **Distrofia dermo-hipodermică (celulita): patogenie, aspecte clinice, posibilități de tratament dermocosmetic cu produse farmaceutice**

Distrofia dermo-hipodermică, impropriu numită *celulită*, reprezintă un defect estetic al tuturor straturilor pielii, de aspect general de „piele în coajă de portocală”. Defectul este localizat cu predilecție în regiunile bogate în țesut adipos, dar și în retenție hidrică, adică: coapse, fese, regiune abdominală și, mai rar, brațe și gambe. Defectul estetic se dezvoltă cu precădere la sexul feminin, care este atins în procent de peste 80 %, îndeosebi după decada a treia de viață. Modificările histologice, descrise pentru distrofia dermo-hipodermică, sunt: edem interstițial, noduli grași hipodermici insinuați în derm, maldistribuția capilarelor sanguine, fibrozarea cu rigidizarea colagenului. Aceste fenomene au loc gradual, descriindu-se o evoluție stadială a acestor modificări.

Denumirile acceptate pentru acest defect sunt: *liposceroză, fibroscleroză edematoasă dermo-hipodermică, paniculopatie, distrofie dermo-hipodermică, dermopaniculită*.

Denumirea de „celulită” este improprie, pentru că celulita, în adevărata accepțiune medicală, reprezintă o inflamație microbiană a țesutului adipos, boală aflată în aceeași grupă de patologii cu fasciita necrozantă, osteomielita, sau cu erizipelul (boli produse de unii streptococi). De altfel, terminația „ită” desemnează o inflamație. Cu toate acestea, termenul de celulită, folosit pentru distrofia dermo-hipodermică, a intrat în uzul curent al laboratoarelor de producție dermo-cosmetică, din rațiuni comerciale ce țin de vânzarea produselor unui public larg, nu neapărat avizat.

### **Cauze determinante – cauze favorizante**

Indubitabil, cauza determinantă este specificul arhitecturii hipodermului la femei, fapt care explică absența acestui defect la sexul masculin. Există, însă, și numeroase cauze favorizante, care, exprimate mai mult sau mai puțin, determină forme clinice diferite pentru distrofia dermo-hipodermică: forme predominant edematoase, forme predominant adipoase, sau forme fibroase. (fig. 24)

Patogenia defectului estetic include:

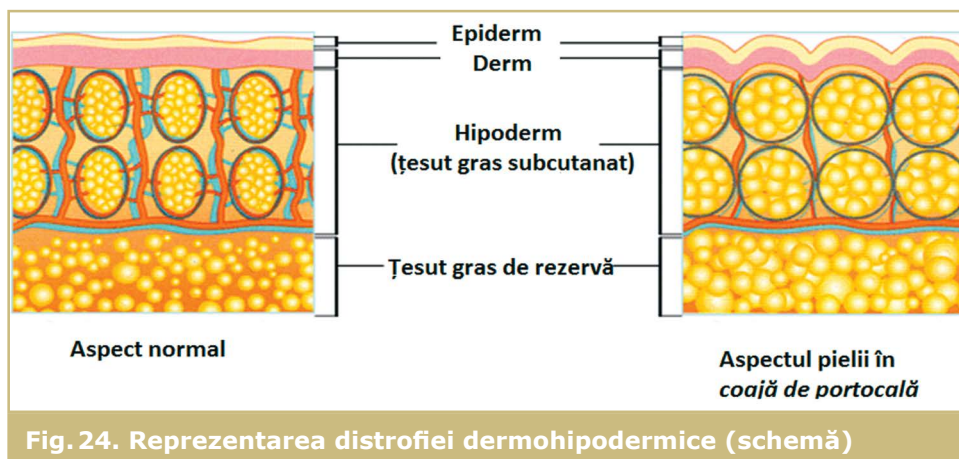
- **retenția hidrosalină, accentuată de sindromul premenstrual**, care duce la instalarea unui edem neinflamator, mai cu seamă în regiunile declive (fese, capse, pentru persoanele sedentare), cauzat de **secreția estro-progestativă**;
- alterări în rețeaua microvasculară, ceea ce va avea două consecințe:
  - ◇ în sistemul de capilare venoase se instalează staza venoasă, care va accentua edemul non-inflamator;

- ◇ în sistemul de capilare arteriale va rezulta o maldistribuție a capilarelor, care ajung să fie insuficiente, relativ la surplusul de țesut adipos; acest fapt va conduce la deficit de mobilizare a trigliceridelor din regiunile respective și la o oarecare lipsă de perfuzare eficientă cu sânge, deci apariția de zone „reci”;
- surplusul ponderal, excesul alimentar și sedentarismul sunt cauze evidente ale hipertrofiei țesutului gras subcutanat, ceea ce va genera alți noduli herniați în derm;
- instalarea treptată a unor semne ce compun îmbătrânirea:
  - ◇ rigidizarea fibrelor de collagen (prin procesul glicației), care „strangulează” nodulii grași;
  - ◇ pierderea în derm a glicozaminoglicanilor, ceea ce va duce la subțierea dermului.

### ***Clinica distrofiei dermo-hipodermice; diagnostic pozitiv***

Diagnosticul de lipodistrofie sau de distrofie dermo-hipodermică se pune pe existența următoarelor semne:

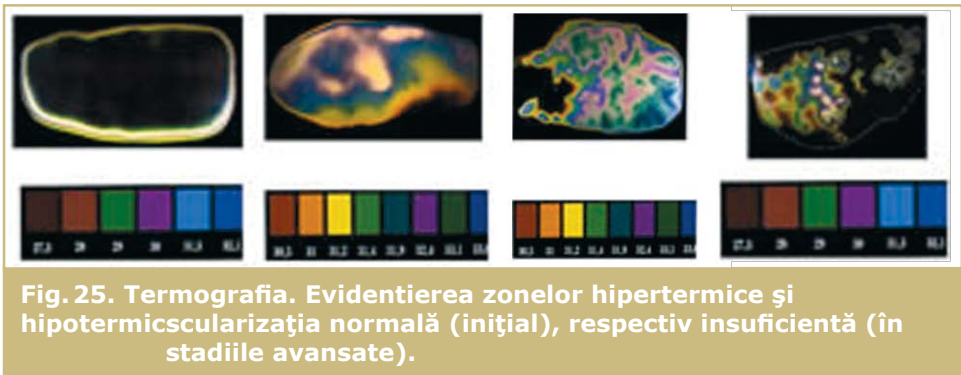
- prezența pielii „în coajă de portocală” la examinarea vizuală, sau după strângerea între degete a pielii;



**Fig. 24. Reprezentarea distrofiei dermohipodermice (schemă)**



- la palpația în profunzime se remarcă diferențe de mobilitate ale țesutului gras, prin prezența de noduli grași și de fibroscleroză;
- iregularități ale temperaturii la suprafața cutanată, prin maldistribuția de capilare, insuficiente față de excesul de țesut adipos, observate mai evident prin termografie; (fig.25)



- uneori, palpația nodulilor grași devine dureroasă, prin compresia acestora pe terminațiuni nervoase.

### **Evoluție stadială**

Există 4 stadii evolutive ale distrofiei dermo-hipodermice, care concordă cu secvența instalării mecanismelor patogenice.

Stadiul I: *celulită edematoasă*. Are loc creșterea permeabilității capilarelor arteriolare, cu instalarea edemului non-inflamator, proces favorizat de retenția hidrică premenstruală. La aceasta se adaugă și staza venoasă, instalată atunci când acumularea lipidică va fi importantă, iar capilarele venoase și limfatice vor fi comprimate.

Stadiul II: *celulită adipoasă*. Are loc acumularea de țesut adipos în exces, colagenul interstițial proliferază, urmând să formeze micronoduli. Nodulii devin din ce în ce mai evidenți în derm.

Stadiul III: *celulită fibroasă cu micronoduli*. Colagenul care înconjoară micronodulii formați este tot mai rigid, din cauza fenomenului de glicație: încărcarea colagenului cu resturi glucidice. Începând din acest stadiu, răspunsul la tratament este tot mai dificil, deoarece țesutul este mai dur, malperfuzat, cu o circulație capilară insuficientă.

Stadiul IV: *celulită fibroasă cu macronoduli*. Prin acumulare de țesut adipos, micronodulii agregă în macronoduli, de ordinul 2-20mm. Coexistă aici procesele descrise anterior (rigidizarea colagenului, insuficiența capilarelor relativ la excesul de țesut adipos), dar se adaugă componenta dureroasă, prin aceea că filetele nervoase încep să fie comprimate de macronoduli, la palpația pliului cutanat.

### ***Tratament cosmetic cu produse farmaceutice***

Un bun produs farmaceutic anticelulitic trebuie să conțină principii active pentru toate verigile patogenice, și anume:

- ◇ Reducerea edemului neinflamator, prin stimularea drenajului limfatic și venos;
- ◇ Reducerea depozitelor lipidice prin stimularea lipolizei;
- ◇ Blocarea rigidizării fibrelor de colagen (efect antiglicație).

A. Substanțe active sau extracte vegetale care reduc edemul non-inflamator și stimulează drenajului limfatic și venos

- ◇ Extractul de *Ruscus aculeatus*, pentru componenta sa *ruscogenina*, care deține proprietăți vasotonice (împiedică formarea în continuare a edemului) și antiinflamatoare;
- ◇ Extractul de *Trigonella foenumgraecum*, pentru prezența diosgeninei, cu proprietăți similare;
- ◇ *Hedera helix (iedera)*, ca agent stimulator al circulației limfatice, pentru drenajul edemului neinflamator;

- ◇ *Aeculus hippocastanum* și în măsură mai redusă *Hamamelis virginianas*, pentru efectul de stimulare a circulației venoase capilare de întoarcere (efect de reducere a edemelor);
- ◇ *Fucus vesiculosus* și alte specii de alge brune bogate în iod sunt componente eficiente ale produselor anticelulitice, aproape nelipsite în formulările recent apărute. Totuși, nu este dovedit încă dacă efectul lor benefic clinic se datorează în primul rând reducerii edemului sau acestea au o altă acțiune, probabil catabolică.

#### B. Reducerea depozitelor lipidice prin stimularea lipolizei

Acesta reprezintă cel mai important deziderat, dar și cel mai greu de îndeplinit. Deși există numeroase cercetări în acest domeniu, cu multiple propuneri inovative, există trei molecule cu efect lipolitic indubitabil :

- Cafeina și sărurile de cafeină, ce cunosc două mecanisme de acțiune :
  - ◇ unul direct, prin creșterea AMP-c;
  - ◇ un altul indirect, prin eliberarea ulterioară de adrenalină și noradrenalină, hormoni catabolici.
- Teobromina, din ceaiul negru, cu efect similar cafeinei;
- L-carnitina, un aminoacid non-esențial, sintetizat în organismele animale și prezent în țesuturile musculare, reprezentând un sistem transportor. Acest aminoacid transportă acizii grași liberi din mediul interstițial, înspre matricea mitocondrială, traversându-le prin cele două membrane mitocondriale. În interiorul acestui organit celular energogen, cu cât substratul reprezentat de acizii grași liberi este mai mare, cu atât beta-oxidația lor va fi preferată, în detrimentul glicolizei. Așa se ajunge ca efortul să aibă ca sursă principală lipidele (de fapt

AGL provenite din TG de depozit), și nu glucidele, care reprezintă în mod fiziologic prima opțiune a oricărei celule. De altfel, L-carnitina reprezintă și supliment nutritiv pentru performanța sportivă, ca și pentru controlul greutateii corporale.

Alte strategii de lipoliză în cosmetologie sunt gândite de manierele următoare (fig. 26):

- blocajul fosfodiesterazei, ce poate fi obținut prin unele flavonoide din *Ginkgo biloba*;
- inhibiția receptorilor alfa, acțiune ce este realizată de cafeină (lipoliticul clasic);
- blocajul receptorilor NPY, un posibil mecanism de acțiune al algei brune *Fucus vesiculosus*;
- activarea receptorilor beta adrenergici, ceea ce este apanajul algelor roșii (extractul de rodisterol).

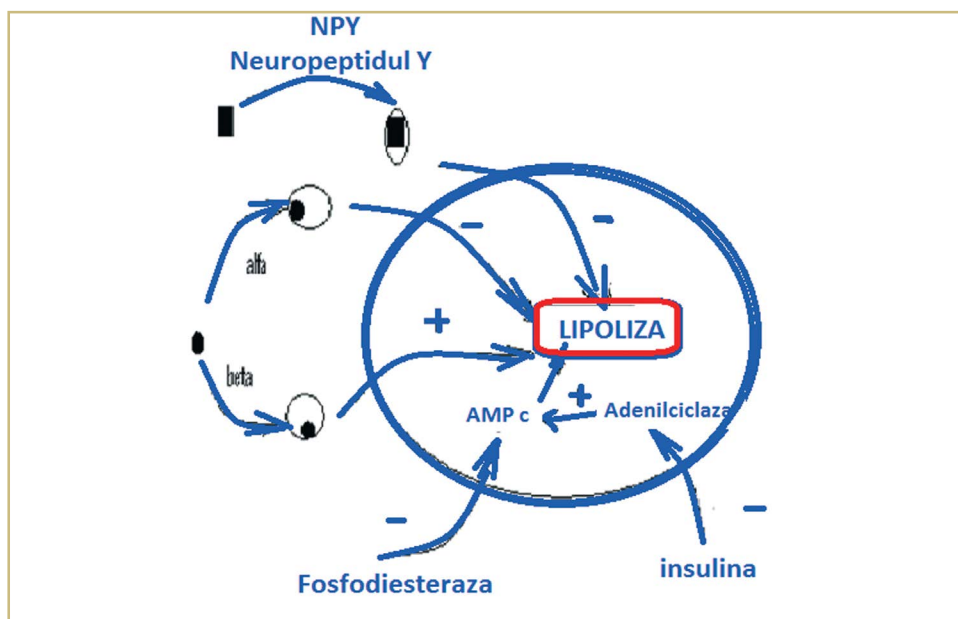


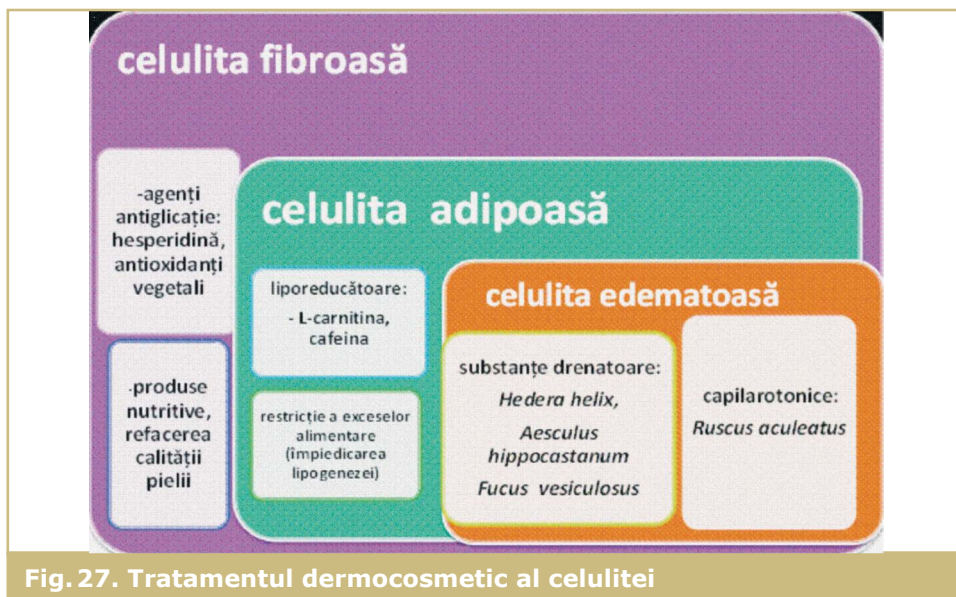
Fig. 26. Strategiile liporeducătoare

*C. Substanțe active antiglicație (antirigidizare a colagenului).*  
În cadrul produselor dermocosmetice anticelulitice, substanța antiglicație cea mai utilizată este **hesperidina**, extrasă din pericarpul citricelor. Utilizarea acesteia are utilitate pentru celulita avansată, în stadiul IV. Strategia terapeutică aparține laboratoarelor Pierre Fabre.

Totuși, cel puțin teoretic, există numeroase alte strategii antiglicație a colagenului (ex; antioxidanții naturali), ce vor fi prezentate în capitolul consacrat îmbătrânirii cutanate.

Așa-zisele creme „termice” anticelulitice sunt bazate pe efectul puternic vasodilatator al capsaicinei, acestea având doar menirea de a crește penetrarea dermică și hipodermică a celorlalte principii active.

De fapt, tratamentul cosmetic cu produse farmaceutice al celulitei trebuie privit gradual, în funcție de stadiul acesteia. (fig. 27)



Consilierea farmaceutică în privința liporeducătoarelor topice și, în genere, a produselor anticelulitice, se confruntă cu punerea lor în balanță, într-o analiză cost-beneficiu, cu alte metode de medicină estetică. În cele ce urmează vor fi prezentate riscurile și beneficiile acestora.

*Criolipoliza* reprezintă o tehnologie modernă, chiar revoluționară, de liză a trigliceridelor de depozit. La contactul cu tegumentul adiacent zonei ce se dorește a fi tratată, se aplică echipamentul ce creează în profunzimea țesutului gras o temperatură extrem de scăzută, la care are loc distrugerea adipocitelor, cu eliberarea trigliceridelor de depozit. Acestea vor trece în sângele circulant. Indubitabil, procesul are loc astfel, deoarece analizele din sângele periferic al persoanelor supuse procedurii relevă creșteri semnificative ale TG. Metoda este eficientă, dar impune un preț de cost ridicat pentru fiecare aplicare. Totuși, studiile arată că TG ajunse în circulația generală nu pot fi epurate din organism, dar pot fi prelucrate de ficat. De aici, și riscul unei steatoze hepatice.

*Intervenția chirurgicală de lipoaspirație*, în pofida unui cost ridicat pentru pacient, are avantajul net de a elimina din organism grupurile de adipocite asupra cărora se intervine. Inconveniente rezidă, din riscurile oricărei intervenții chirurgicale (implicând aici și anestezia), dar și perioada lungă de recuperare, cu echimoze rezultate din spargerea intraoperatorie a capilarelor de sânge. La distanță, în timp, de la intervenție, dacă pacientul continuă să aibă aceleași proaste obiceiuri alimentare, subzistă posibilitatea unor noi depuneri de masă grasă, în alte regiuni anatomice.

Cea mai sigură și mai puțin costisitoare metodă de liză (prin beta-oxidație) a acizilor grași liberi rezultați din trigliceridele de depozit este, fără îndoială, activitatea fizică susținută. Exercițiul fizic susținut, după epuizarea rezervelor glucidice, va apela – în mod fiziologic, sau accelerat prin intervenția carnitinei din produsul de nutriție – la lipidele

de rezervă. Sportul de rezistență (cardio) va grăbi lipoliza, în timp ce efortul fizic de forță, va adăuga și hipertrofie musculară.

Obezitățile de grad mare, însă, închid un cerc vicios legat de imposibilitatea efortului fizic de rezistență, dublat de probleme psihologice de apetit. În extremis, acești pacienți pot apela la intervenția chirurgicală de micșorare gastrică.







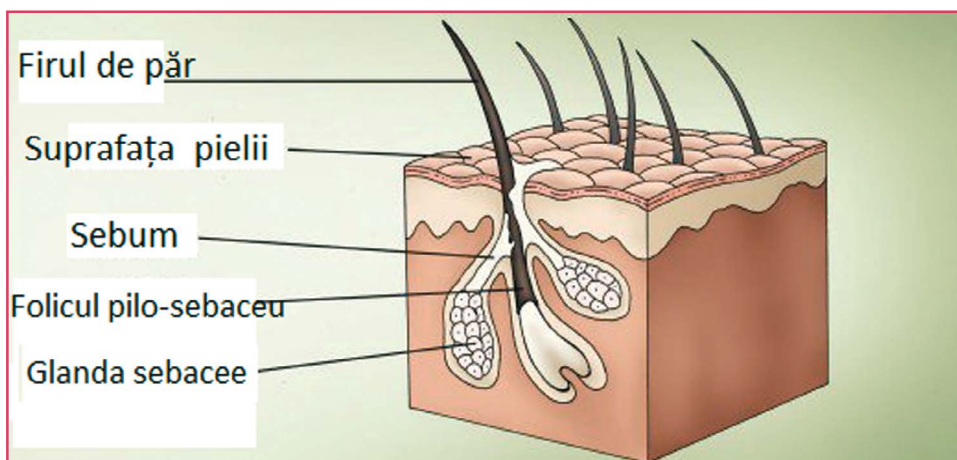
## GLANDA SEBACEE

Structura glandei sebacee  
Compoziția secreției sebacee  
Reglarea secreției de sebum  
Seboreea  
Acneea

### Structura glandei sebacee

În profunzimea dermului, atașate la firul de păr, se află glandele sebacee. Din punct de vedere histologic acestea sunt glande secretante de tip *holocrin* (holos = tot, krinein = a secreta), ceea ce semnifică faptul că secreția lor se devarsă împreună cu celula secretantă. Fiecare folicul pilos are atașată o glandă sebacee asociată (împreună formează aparatul pilosebaceu), în schimb, glande sebacee se pot găsi și izolate în zone lipsite de pilozitate. Secreția lor continuă asigură filmul protector de sebum. (fig. 28)

Cele mai mari glande sebacee se găsesc la nivelul nasului și a obrazilor. Densitatea lor maximă este pe față (400-500 glande/cm<sup>2</sup>), mai precis pe frunte, nas și bărbie; densitatea descrește pe umeri, scalp și piept, urmând să fie de doar 50 glande/cm<sup>2</sup> pe abdomen și membre. Glandele sebacee sunt absente pe palme și tălpi.



**Fig. 28. Localizarea anatomică a glandelor sebacee**

Din punct de vedere morfologic, se disting trei tipuri de glande sebacee:

- Glande sebacee piloase, atașate firului de păr. Acestea se deschid la nivelul foliculului pilos. Secreția lor lubrefiază și protejează firul de păr. Aspectul clasic este acela de săculeți atașați la foliculul pilos.
- Glande sebacee atașate la un fir de păr rudimentar. Acestea practic se deschid la suprafața pielii; sunt caracteristice pentru facies.
- Glande sebacee fără niciun raport cu foliculul pilos. Acestea sunt glande sebacee speciale, caracteristice pentru regiunile palpebrale, buze, mamelon, mucoasa bucală.

Structura glandelor sebacee este similară oricărui tip de țesut glandular (epiteliu secretant alveolar simplu), având lobuli secretori dispuși în ciorchine, în jurul unui canal excretor, care drenează secreția sebacee spre exterior. Întocmai ca în țesutul epitelial de acoperire, și aici, celulele bazale, dispuse pe un singur rând, sunt cele mai active, responsabile de diviziunea celulară și de inițierea sintezei de sebum. Diviziunea celulară permanentă asigură noi

generații de celule secretante (sebocite), necesare, deoarece, la maturitate, ele se elimină în exterior, împreună cu produsul lor de secreție. Celulele bazale au caracter de celulă tânără și activă: nucleu nucleolat și citoplasmă bazofilă. Pe măsură ce celula se deplasează spre straturile superioare (spre suprafață), se încarcă tot mai mult cu secreția lor, ce are o compoziție lipidică, ceea ce conferă citoplasmei un aspect spumos. Produsul de secreție este condus în exterior prin canalul glandei și se devarsă prin mecanism holocrin (fig. 29).



Turnoverul sebocitelor este relativ rapid, comparativ cu al altor populații celulare: 14 zile. Acest turnover rapid reflectă viteza mare de activitate celulară și este una dintre argumentațiile posibile ale răspunsului prompt la tratamentul cu retinoizi, în acnee și în seboree, dar și rebaundul la fel de rapid în cazul sistării terapiei.

Sebumul este o secreție grasă, cu rol protector pentru piele și pentru firul de păr. Asigură un film protector care împiedică deshidratarea pielii, respectiv deshidratarea cu fragilizarea părului. Compoziția secreției sebacee este complexă: trigliceride (50%), acizi grași liberi (5%), fosfolipide, ceruri (20%), squalen (10%), esteri de colesterol (4%), colesterol neesterificat (1%).

Glandele sebacee sunt funcționale încă din perioada intrauterină, când secretă *vernix caseosa*, filmul protector de suprafață al nou-născutului.

Secreția sebacee este reglată prin mecanism endocrin, dar unii factori externi o pot influența. Astfel, creșterea temperaturii atmosferice intensifică secreția sebacee și o fluidizează, modificare apărută datorită transformării stării fizice a squalenului. Hipersecreția sebacee favorizează sindromul seboreic și acneea, iar hiposecreția sebacee determină deshidratarea pielii și, în timp, îmbătrânirea organului cutanat.

**Rolul secreției sebacee.** Rolul esențial al secreției sebacee este în constituirea filmului hidro-lipidic de suprafață. De asemenea, secreția sebacee participă la:

- ◇ împiedicarea deshidratării stratului cornos, opunându-se pierderii insensibile de apă;
- ◇ echilibrarea ecosistemului bacterian cutanat (flora bacteriană);
- ◇ conferirea unui confort la atingerea epidermului.
- ◇ În schimb, hiperseboreea conferă feței și părului un aspect gras, strălucitor și inestetic.

## Controlul secreției sebacee

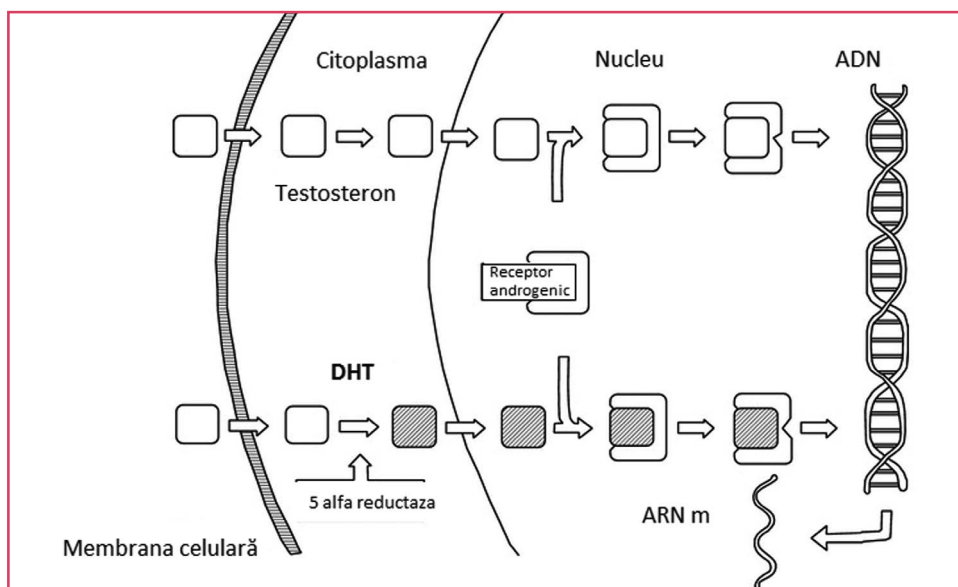
Controlul secreției sebacee este aproape în totalitate endocrin, intrinsec, în timp ce factorii de mediu, extrinseci, reprezintă o componentă minoră. Principalul mecanism reglator al secreției sebacee este reprezentat de hormonii androgeni, sub forma lor activă de DHT (dihidrotestosteron), pentru care există, în sebocit, receptori de tip nucleari. De altfel, stimulul androgenic este principalul reglator și pentru foliculul pilos, cu care glanda sebacee se află în vecinătate. Această asemănare funcțională a dat numele de unitate pilo-sebacee pentru ansamblul format din folicul pilos și glandă sebacee.

Cum secreția androgenică este crescută brusc la pubertate, la ambele sexe (ceea ce diferă este doar raportul *androgeni/estrogeni* pe sexe), în această perioadă se remarcă o mărire bruscă a secreției sebacee, care, ulterior, din diverse cauze cvasinormale sau patologice, poate fi în continuare augmentată peste normal.

Atât la femeie, cât și la bărbat, androgenii circulanți sunt aceiași, diferă doar originea și proporția lor. În organismul femeii, androgenii sunt responsabili de troficitatea cutanată (prin secreția de sebum), de anabolismul muscular ca și de un anumit tonus psihic. Androgenii circulanți sunt:

- **Δ4-androstendiona.** Aceasta este o formă de precursor pentru testosteron. La femei, substanța, în calitate de „viitor androgen”, este secretată de ovare, dar și de suprarenale. Secreția ovariană este în mod normal mult crescută premenstrual, explicând posibilitatea apariției puseului acneic în această perioadă. Creșterea patologică la femeie a acestui precursor androgenic este caracteristică pentru sindromul de ovar polichistic, sindrom care se manifestă cu virilizare, sindrom seboreic, acnee, hirsutism, uneori cicluri anovulatorii și tendință la obezitate de tip masculin.
- **DHEA (dihidroepiandrosterona).** Aceasta este forma de hormon androgen secretată de suprarenale, atât la femei, cât și la bărbați. La femei, aceasta este forma majoritară a androgenilor (90%). În mod normal, la femeie, DHEA are o sinteză constantă, dar în mod patologic, în disfuncții endocrine ale suprarenalelor, se instalează un sindrom de virilism.
- **T (testosteronul).** Acesta este secretat la bărbat, de celulele interstițiale Leydig ale testiculelor.

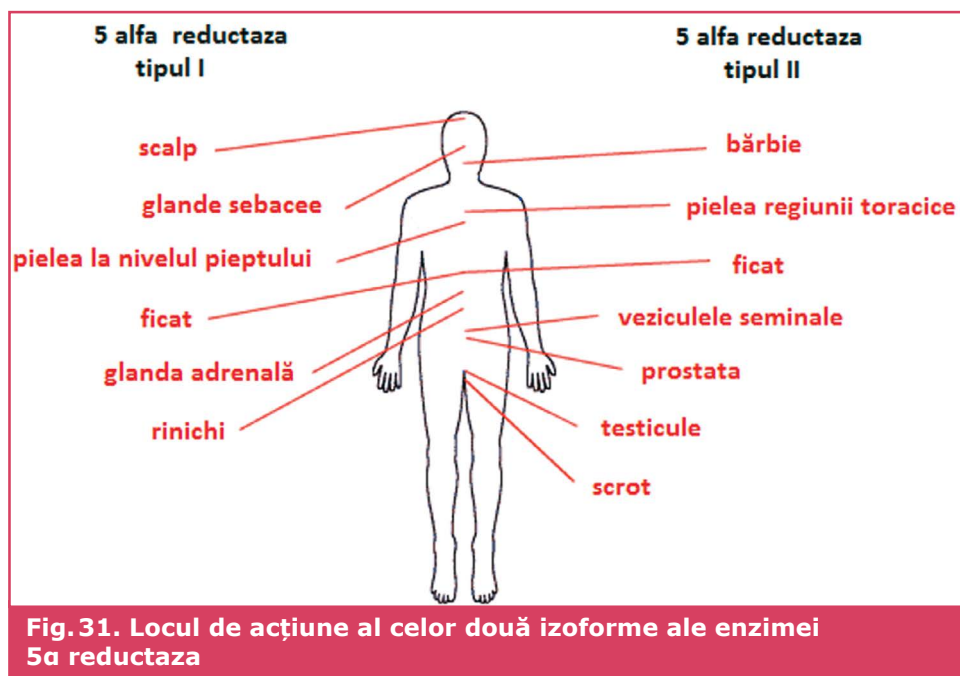
Testosteronul circulă legat în plasmă de globulinele SHBG (sex hormon binding globuline) în procent de 44 %, în timp ce 54 % este legat de albumină și doar 2 % este liber. Testosteronul liber este accesibil în mod direct diverselor celule țintă, între



**Fig.30. Legarea DHT (forma activă a testosteronului) la receptorul androgenic (receptor localizat la nivel de nucleu celular) și exercitarea acțiunii sale**

care și sebocitelor, în timp ce forma legată de SHBG constituie un rezervor de androgeni. Intracelular, în sebocit, formele precursorare sunt și ele transformate în testosteron. Ulterior, intracelular, testosteronul este convertit în forma sa activă DHT (dihidrotestosteron). (fig.30) Conversia este posibilă grație unei enzime: 5 $\alpha$ -reductaza, atașată receptorului nuclear al sebocitului. Organele androgen-dependente pot avea una dintre cele două forme ale 5 $\alpha$ -reductazei (fig. 31):

- **Tipul I**, cu 259 AA în moleculă, cu un pH optim de acțiune în intervalul 6 - 9, denumită „tip cutanat” este prezentă în sebocite și în keratinocitele foliculului pilos. Sinteza acestei izoforme este codificată pe brațul p al cromozomului 5.
- **Tipul II**, cu 254 AA în moleculă, cu un pH optim de acțiune de 5,5 este prezentă la nivelul organelor genitale masculine. Sinteza acestei izoforme este codificată pe brațul p al cromozomului 2.



Efectul final al stimulării androgenice este stimularea mitozelor sebocitelor, creșterea activității secretorii a acestora și hiperplazia lor (creșterea în volum).

Exprimarea efectului androgenic depinde de numeroși factori: cantitatea de androgeni circulanți, densitatea receptorilor, activitatea enzimei 5α-reductaza, posibila lor antagonizare datorită estrogenilor și progesteronului. Estrogenii inhibă acțiunea androgenilor prin antagonism de tip central, în timp ce progesteronul are efect antagonic prin intrarea sa în competiție cu procesul de legare a DHT la receptor.

## **Cauzele hipersecreției sebacee**

Întrucât principalul mecanism reglator al secreției sebacee este stimulul androgenic, cauzele hipersecreției sebacee sunt aproape sinonime cu hiperfuncția absolută, relativă sau funcțională a androgenilor.

### ***Hiperandrogenism relativ, prin insuficiență estro-progestativă***

Aceasta este cauza cea mai frecventă de sindrom seboreic și de acnee întâlnită la fete, la pubertate și adolescență. După latența hormonilor sexuali în copilărie, apariția bruscă a unor nivele ridicate de precursori de testosteron, de origine ovariană, în pubertate, poate produce o creștere marcată a secreției sebacee. Uneori, până la completa maturizare sexuală, nivelele de estrogeni sunt insuficiente pentru a contrabalansa prin mecanism central acest exces androgenic. Secreția sebacee crescută în acest mod, dacă are asigurate condițiile de proliferare bacteriană, va produce ulterior acnee. Acneea de această cauză este autoîntreținută prin tratamente cosmetice eronate și abuz de produse de cosmetică decorativă pentru a masca leziunile acneei.

### ***Hiperandrogenism absolut***

#### ***– Androgeni crescuți, în mod fiziologic, la pubertate, la băieți***

Odată cu instalarea pubertății la băieți, receptorii pentru androgeni din sebocite sunt bombardați brusc cu o mare cantitate de hormoni masculini. Această stimulare va determina puseul seboreic și acneic din pubertate, care se poate ameliora în timp.

#### ***– Androgeni crescuți, peste limita normalității, la femeie, de cauză patologică***



Aceasta este cea mai comună endocrinopatie la sexul feminin, afectând, în mai mare sau mai mică măsură, 10-20% din femei. Manifestările evidente sunt semne de virilism: seboreea, acneea, hirsutismul, alopecia androgenică, tendința la obezitate de tip android și infertilitate prin cicluri anovulatorii. Trebuie remarcat faptul că nu toate aceste manifestări se exprimă în mod obligatoriu concomitent, la același caz. De regulă însă, seboreea și acneea sunt semne frecvente și constant manifestate clinic, la aceste paciente.

Acest tablou clinic este expresia **sindromului de ovar polichistic (SOP)**. Sindromului îi sunt asociate și alterări metabolice: rezistență a receptorilor tisulari la insulină și instalarea unei scăderi a toleranței la glucoză, cu sau fără diabet zaharat de tip II. Aceste cazuri, de regulă, prezintă acnee, uneori avansată, care necesită tratament patogenic (agenți antiandrogenici), asociată sau nu la terapia dermatologică cu retinoizi. În afară de această cauză clasică de hiperandrogenism la femeie, mai pot fi înregistrate nivele crescute de androgeni la femei atunci când sunt scăzute nivelele de SHBG, globuline care indisponibilizează temporar androgenii. De asemenea, unele tumori maligne sau benigne secretante, de ovare sau de suprarenale, pot genera în plasmă mari cantități de precursori androgenici.

– ***Androgeni crescuți, peste limita normalității, la femeie, de cauză medicamentoasă***

Terapia cu androgeni, la femeie, poate fi generatoare de sindrom seboreic și de acnee, ca reacții adverse. Androgenii sunt recomandați la femeie în următoarele circumstanțe:

- tratamentul sindromului premenstrual cu doze mici de androgeni, în implant subcutanat (recomandare rareori utilizată și controversată);

- suplimentarea androgenică la menopauză (alături de estrogeni), utilizată ca tratament de substituție; aceasta poate cauza simptome de virilizare în numeroase cazuri;
- în bolile cașectizante, drept anabolizanți.

### ***Hiperandrogenism funcțional, cu nivele plasmatice de androgeni normale***

Există cazuri de sindrom seboreic și de acnee în care nu se poate pune în evidență un nivel crescut de androgeni, sau unul de estrogeni relativ diminuat. În această situație, este suspectat un defect la nivel de receptor androgenic, sau un defect la nivel de enzimă 5 $\alpha$ -reductază. Pledează pentru această ipoteză următoarele constatări:

- aspecte clinice de sindrom seboreic și acnee fără niciun semn de laborator evident;
- manifestări secretorii diferențiate pentru sebocit, în funcție de topografia sa: hiperseboree la nivel de față, fără manifestări la nivel de scalp, și viceversa;
- existența unor mutații genetice ale receptorilor androgenici, cu apariția unei creșteri de sensibilitate a acestora;
- existența în circulație a unor stimulatori ai enzimei 5 $\alpha$ -reductaza.

### **Cauzele hiposecreției sebacee**

Scăderea secreției sebacee este urmarea hipoandrogenismului. La bărbați, există numeroase cauze endocrine de hipoandrogenism, manifestate ca hipogonadism masculin (hipofizare, hipotalamice, testiculare). La ambele sexe, hipoandrogenism există cvasifiziologic la vârstnici. Aceste situații produc scăderea secreției sebacee și instalarea rapidă a procesului de deshidratare și de îmbătrânire cutanată.

Tranzitor, se remarcă scăderea secreției sebacee în cazul abuzului de retinoizi.

## Seboreea și acneea

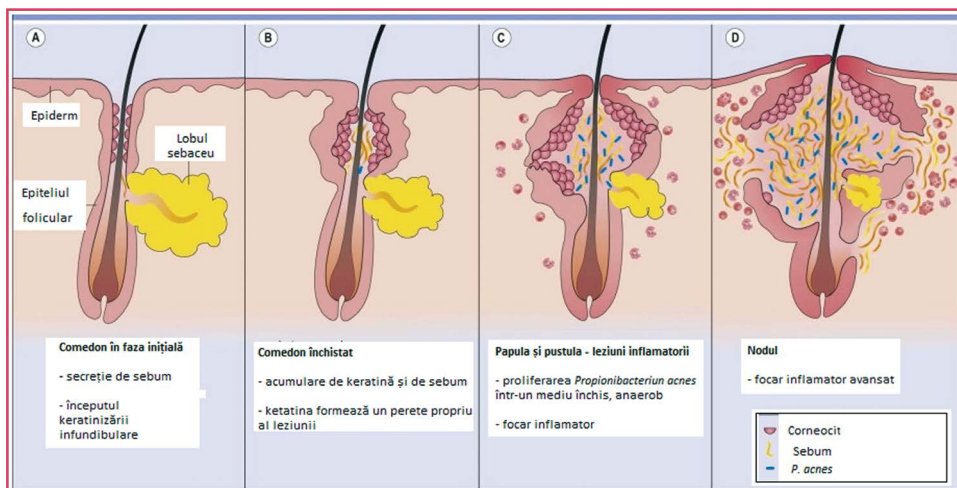
### **Seboreea**

Seboreea reprezintă creșterea fluxului sebaceu, peste valoarea normală de  $1-1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^3/\text{minut}$ . Manifestarea apare la ambele sexe, începând din pubertate și afectează în principal regiunile anatomice bogate în glande sebacee: fața, umerii, regiunea presternală și regiunea interscapulară. Se distinge o seboree uleoasă (cel mai frecvent), caz în care pielea este lucioasă, iar orificiile foliculare dilatate, și, mai rar, o seboree uscată, în care predomină aspectul de descuamație furfuracee și un sebum ceva mai vâscos. Secreția de sebum se evaluează prin tehnica sebometriei.

### **Acneea**

Acneea este cea mai frecventă complicație a seboreei, fiind considerată o afecțiune dermatologică comună, ce afectează aproximativ 80 % din persoane, la un moment dat. Afecțiunea este frecventă la copii în pubertate, la adolescenți și la adultul tânăr. Condiția esențială a instalării acneei este prezența hipersecreției sebacee; boala nu apare niciodată în lipsa hiperseboreei. Modificările graduale, care duc la instalarea leziunilor de acnee, sunt (fig. 32):

- ◆ **seboreea:** hiperproducția de sebum a glandelor sebacee;
- ◆ **hipertrofia și hiperplazia glandelor sebacee;**
- ◆ **keratinizarea infundibulară:** obstrucționarea prin keratinizare a canalului de devărsare a sebumului, cu acumularea acestuia;
- ◆ **formarea de comedoane,** prin oxidația sebumului acumulat, aflat în contact cu aerul atmosferic;
- ◆ **inflamația bacteriană** a spațiului obstrucționat (*Propionibacterium acnes*);



**Fig. 32. Patogenia acneei. Modul de formare a leziunilor specifice**

- ◇ **formarea de papule și pustule** din cauza enzimelor bacteriene și a secreției purulente provocată de agenții microbieni;
- ◇ **transformarea pustulelor în (micro)chiste**, ca urmare a formării unui perete propriu în jurul leziunilor, ca răspuns al țesutului vecin;
- ◇ în stadii avansate (în acneea agravată), pustulele sau chistele confluează în **noduli**.

### **Rolul factorului microbial**

Suprafața cutanată este populată cu numeroase bacterii saprofite (stafilococi, micrococi), care nu au rol patogenic în declanșarea acneei. Agentul implicat este un difteroid anaerob: *Propionibacterium acnes* și *granulosum*. Acesta proliferază excesiv în mediul de cultură reprezentat de sebum, și eliberează lipaze care hidrolizează trigliceridele din componența sebumului, rezultând produși de tip acizi grași (palmitic, stearic), care sunt, în continuare, comedogeni.

În plus, microorganismul avansează procesul inflamator prin activarea complementului pe ambele căi, prin eliberarea de enzime lizozomale și prin producerea de amine vasoactive.

### **Rolul factorului alimentar**

Este cunoscut faptul că unele alimente precum: cafea, ciocolată, dulciuri, grăsimi saturate de origine animală (în defavoarea celor nesaturate de origine vegetală), alcoolul, dar și alimentele foarte condimentate agravează și extind leziunile din acnee. În această privință, avem următoarele explicații:

- Alimentele foarte dulci, având indice glicemic mare, eliberează masiv insulină, hormon anabolic excretat de pancreas la oricare ingestie glucidică. Hiperinsulinemia stimulează keratinizarea infundibulară a comedoanelor incipiente, ducând astfel la transformarea lor în cavități închise (comedoane închise).
- Lipsa acizilor omega 3 și omega 6 din alimentație privează organismul și pielea de un important mecanism antiinflamator.
- Alimentele „excitante” (alcoolul și condimentele) eliberează histamină, mediator chimic ce întreține un eventual focar inflamator.

Acneea vulgară prezintă următoarele forme clinice, în funcție de gravitate:

- **Acneea comedoniană** este cea mai facilă formă. Se mai numește acneea punctată și apare pe fondul seboreei. Comedonul este cel mai simplu element lezional, el se constituie prin retenția sebumului și, ulterior, prin oxidația porțiunii sale superioare.
- **Acneea papulo-pustuloasă** este o formă mai avansată decât precedentă, în care predomină papulele rezultate din inflamația microbiană a foliculului sebaceu. În formele grave, pustulele se pot inflama suplimentar, rezultând noduli dureroși la palpare: acneea papulo-nodulară.

- **Acneea nodulo-chistică** este caracterizată prin apariția unor leziuni profunde dermo-hipodermice de 1-3 cm, roșii, dureroase la palpare. Nodulii au conținut purulent, iar drenajul lor este posibil prin formarea unor fistule de drenaj. Vindecarea acestor leziuni profunde și a fistulelor de drenaj lasă cicatrici. Această variantă de acnee este mai frecventă la sexul masculin.
- **Acneea conglobată** este o variantă generalizată a formelor grave, formă în care sunt afectate și alte regiuni decât fața (brațe, regiune presternală). Leziunile sunt de tip nodul, dar uneori acești noduli confluează, dând naștere la adevărate placarde noduloase. Acestora li se asociază chiste, furuncule, abcese.

### **Forme de acnee legate de vârstă**

**Acneea neo-natală** apare la copii născuți din mame având diverse forme de virilism, ce transmit copilului, în timpul vieții fetale, cantități importante din androgenii lor circulanți.

**Acneea juvenilă** apare în adolescență, dar poate persista și la adultul tânăr.

Se mai descriu forme de acnee determinate iatrogen (de cauză medicamentoasă), în circumstanțe precum: antibiotice administrate nejudicios pentru acnee (generând rezistență), cortizonice prescrise timp îndelungat (inhibă imunitatea locală), steroizi anabolizanți (cresc secreția sebacee), imunosupresoare (Azatioprină, Ciclosporină).

Există și unele forme profesionale de acnee, la persoanele care manipulează uleiuri de gresare, hidrocarburi, gudroane.

Prin greșeli de tratament cosmetic, se mai descriu două forme de acnee:

- **acneea cosmetică**, prin folosirea de unguente grase (lanolină, acid oleic), care obstrucționează glandele sebacee și sunt comedogene,
- **acneea excoriată**, apărută la tinere fete cu forme ușoare de acnee, care își auto-traumatizează mecanic leziunile. Cicatricile rezultate vor fi mult mai inestetice decât leziunile inițiale.

Tratamentul acneei implică retinoizi, agenți antiandrogenici, și uneori asociere antibiotică (vezi cap. Medicația dermatologică).

### **Dermatita seboreică**

Dermatita seboreică este o dermatoză cronică destul de frecventă. În patogenia bolii, sebumul, se pare, joacă doar un rol secundar, favorizând proliferarea *Malasseziei furfur* (*Pityrosporum ovale*), o levură lipofilă a pielii. Leziunile specifice bolii (eritem și descuamații vizibile) apar strict în zonele seboreice.

Rolul *Malasseziei furfur* a fost suspectat ca urmare a localizării preferențiale a dermatiei seboreice pe zonele cutanate unde ciuperca este bine reprezentată. Eficiența tratamentelor antifungice constituie, de asemenea, un argument în acest sens. Mecanismul de acțiune al *Malasseziei furfur* este necunoscut, posibil alergic, fără a se cunoaște determinanții alergici responsabili. Se presupune că antifungicele ar interveni nu numai prin acțiunea antimicotică, ci și prin efecte imunologice.

Nu există o relație direct proporțională între gravitatea bolii și densitatea florei levurice la pacienții imunocompetenți.

**Factorii favorizanți ai apariției bolii.** Se discută legătura dintre dermatita seboreică și psoriazis. Atât la adult, cât și sugar, cele două dermatoze se aseamănă și uneori par să se succedă.

Alți factori care pot favoriza dermatita seboreică sunt:

- ◇ igiena neadaptată pielii prea fragile și iritabile;
- ◇ condițiile climaterice (iarna, umiditatea);
- ◇ condițiile nutriționale (alcoolismul cronic);
- ◇ stresul și drogurile psihotrope la pacienții cu boala Parkinson și sindrom extrapiramidal iatrogen;
- ◇ tulburările endocrine cu secreție crescută de androgeni sau progesteron;
- ◇ deficite imunitare, în special pacienții infectați cu HIV: la 40 % din pacienții seropozitivi și până la 80 % din cei cu SIDA. În acest caz, rolul *Malasseziei furfur* este mult mai clar demonstrat.

**Aspecte clinice în forma adultului.** Dermatita seboreică afectează îndeosebi adulții de sex masculin. Este agravată de stres și se ameliorează pe timpul verii. La nivelul feței, localizarea cea mai frecventă, apare ca plăci eritematoase, acoperite de scuame groase, grăsoase, aderente, localizate în zonele unde predomină seboreea: șanțul nazo-labial, sprâncenele, zona intersprâncenoasă, liziera anterioară a pielii păroase a capului. În formele extinse poate cuprinde întreaga regiune peribucală și marginile ciliare ale pleoapelor (blefarita seboreică).

Afectarea pielii păroase a capului poate fi și izolată fără afectare facială. În formele puțin severe, cele mai frecvente, pielea capului este acoperită de mici scuame neaderente, realizând pitiriazis capitis (mătreața). În general leziunile sunt asimptomatice, uneori pacientul acuzând prurit sau arsuri.

În formele severe se formează plăci eritematoase slab delimitate, acoperite de scuame grăsoase, ce aderă la firele de păr. Leziunile sunt situate în special pe partea anterioară a pielii capului, coborând sub lizieră și formând un cordon eritemato-scuamos denumit „coroana seboreică”. Leziunile se pot întinde și în pliul retroauricular deseori apărând o fisură pe fundul pliului. În formele



severe se formează depozite albicioase, groase, dând aspectul de cască.

Evoluția este cronică și, netratată, poate determina alopecie seboreică. Afectarea toracelui se prezintă sub formă de plăci eritematoase inelare sau circinate cu margini scuamoase, localizate presternal și, mai rar, interscapulo-vertebral.

### ***Dermatita seboreică a nou-născutului și sugarului.***

Se manifestă după două săptămâni de la naștere până în luna a 3-a în cadrul crizei seboreice a nou-născutului. În formele tipice, aspectul este cel de cruste gălbui (cruste de lapte) care acoperă pielea capului, uneori în totalitate, putând să se întindă pe frunte, sprâncene, obraji sau gât. Evoluția este cel mai adesea spontan favorabilă.

***Tratament farmacoterapic.*** Pacientului cu dermatită seboreică trebuie să i se explice că:

- ◇ este vorba despre o afecțiune cronică, scopul tratamentului fiind obținerea unei remisiuni clinice și nu o vindecare definitivă;
- ◇ sunt necesare tratamente pe perioade lungi;
- ◇ pot surveni efecte adverse în urma unor tratamente excesive.

Vor fi utilizați dermocorticoizii cu activitate medie și numai pentru 4-5 zile, ca tratament de atac. În caz de recidive, tratamentul cu dermocorticoizi poate fi reluat, dar trebuie limitat la 3-4 luni. La nivelul pielii păroase a capului se prescriu loțiuni, utilizarea lor fiind mai puțin limitată. Antifungicele, imidazolul, dar mai ales ketodermul, au acțiune antifungică și antiinflamatorie.





## GLANDELE SUDORALE

Structura glandelor sudorale

Tipuri de glande sudorale

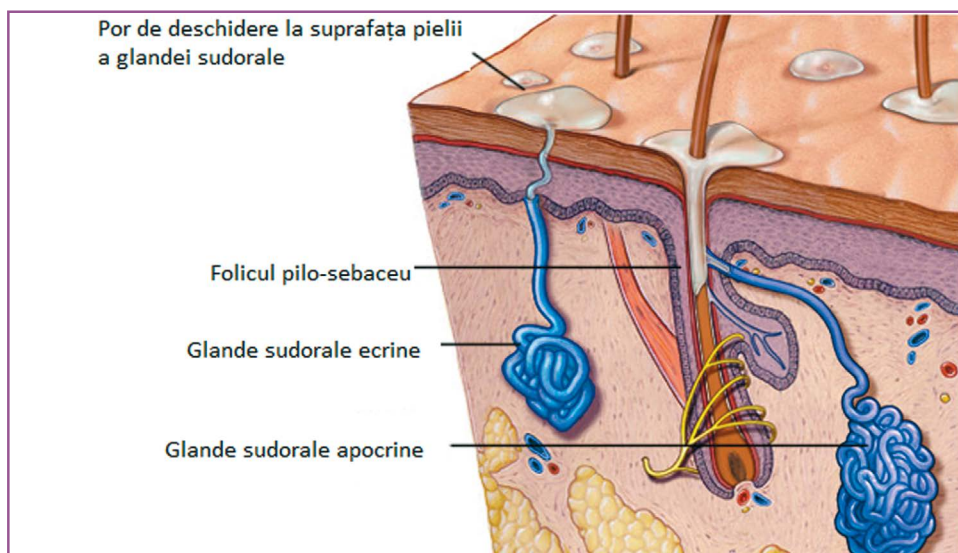
Rol fiziologic, reglare

Hiperhidroza și patologii cutanate favorizate de sudorația excesivă

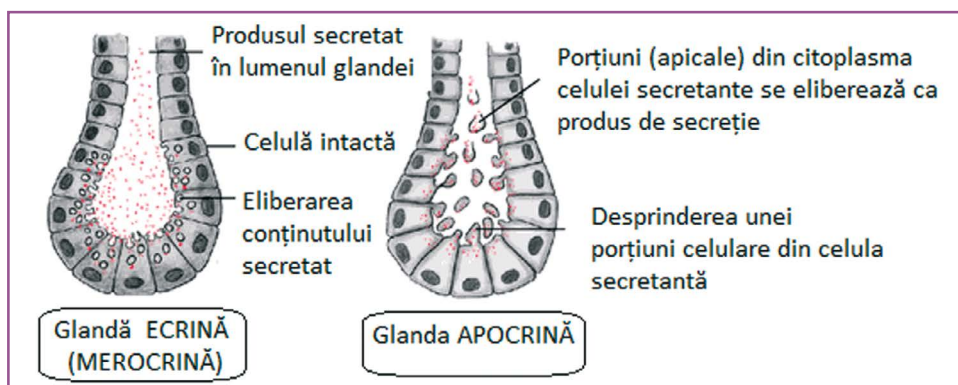
Managementul hiperhidrozei

Glandele sudorale reprezintă glande anexe ale pielii, situate la diverse niveluri ale dermului; secreția acestora se devarsă la nivelul suprafeței cutanate prin intermediul unui canal. (fig.33) Pe întreaga suprafață cutanată sunt aproximativ 2-3 milioane de astfel de glande. Din punct de vedere histologic și funcțional, se disting două tipuri de glande sudorale: ecrine și apocrine.

**Glandele ecrine** (glande sudorale propriu-zise) sunt situate în dermul profund și se deschid la suprafața pielii printr-un por. Secreția acestora are un pH acid (5,2), fapt ce conferă suprafeței cutanate unele proprietăți antiseptice. Ele sunt dispuse pe toată suprafața cutanată, dar sunt mai dense pe palme și tălpi, având rol important în termoreglare și în eliminarea produșilor toxici. Se numesc ecrine deoarece elimină doar produsul de secreție. (fig.34)



**Fig.33. Situația glandelor sudorale la nivelul pielii**



**Fig.34. Comparație între secreția ecrină și cea apocrină**

**Glandele apocrine**, în număr mai redus, sunt repartizate în regiunea axilară, pubiană, perimamelonară, dar și în canalul auricular (secreția de cerumen). **Acestea elimină și o parte din citoplasma celulară** (care a suferit procese de dezintegrare) **odată cu sudoarea elaborată, fapt care le atribuie denumirea de glande apocrine**. Secreția lor este redusă cantitativ, dar are o consistență vâscoasă și un pH alcalin. Acest pH contribuie la modificarea florei bacteriene de suprafață, proces din care rezultă

acizi volatili și amoniac, care îi conferă un miros caracteristic. Activitatea lor crește în pubertate, fiind legată de sexualitate (eliminarea de feromoni).

Dincolo de diferențele structurale și secretorii ale acestor două tipuri de glane, există și mari deosebiri de funcție și reglaj. Toate aceste caracteristici sunt prezentate în mod sintetic în tabelul 3.

	Glandele ecrine	Glandele apocrine
<b>Morfologie</b>	Canal lung, deschis la suprafața pielii Lumenul canalului este foarte subțire	Canalul glandei este scurt Lumen larg (200 μm diam.)
<b>Localizare anatomică</b>	Pe toată suprafața cutanată Densitatea maximă este la nivelul palmelor și tălpile	Axile, areole mamare, regiunea organelor genitale, conduct auditiv extern (glandele ceruminoase), rareori pe suprafața cutanată abdominală (nefuncționale)
<b>Perioadă de activitate</b>	Sunt active încă de la naștere (de aici și pericolul hipotermiei la sugar și nou-născut, alte mecanisme ale termoreglării fiind deficitare la această vârstă)	Devin active la pubertate, fiind corelate și cu activitatea sexuală
<b>Rol - stimuli</b>	Intervin în termoreglare, răspunzând la stimulii și la reglajele acestui proces. Contribuie la epurarea produșilor toxici și punctual, mai au unele roluri: -Acidul uric din secreția sudorală este hidratant al pielii, face parte din nmF -Acid urocanic din secreția sudorală este fotoprotector	Răspund la stimuli hormonal. Nu intervin în procesul termoreglării
<b>Compoziție chimică</b>	Ioni, NaCl, apă, uree, amoniac, acid uric	Ioni, glucide, lipide și unele proteine (feromoni)

**Tabelul 3. Comparație între cele două tipuri de glande sudorale (structură și funcție)**

Intervenția glandelor sudorale în termoreglare este prezentată în figura 35. Secreția sudorală reprezintă **mecanism de termoliză** (de scădere a temperaturii corporale), utilă în toate situațiile de exces termic (căldură ambientală, generarea de căldură prin efort muscular intens). Evaporarea secreției sudorale generează pierdere de căldură, dar acest lucru este facilitat de un mediu ambiental uscat. Astfel se explică de ce căldura uscată este mai ușor suportată de organism decât căldura umedă.

Pentru buna funcționare a organismului, apa pierdută prin perspirație trebuie înlocuită rapid prin ingestie de apă. Senzația de sete se declanșează după transpirația intensă, deoarece osmoreceptorii din mucoasa bucală sunt informați (prin sângele circulant) de creșterea concentrației mediului intern (hiperosmolaritate).

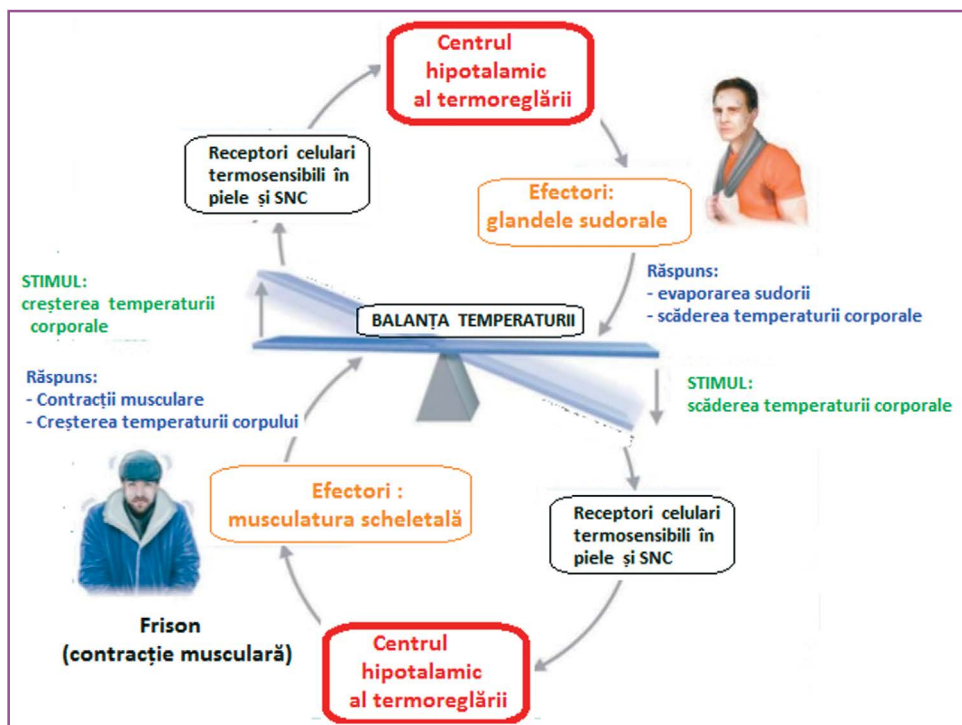


Fig. 35. Mecanismul termoreglării

Acest mecanism reglator funcționează și în timpul reacției febrile, în felul următor:

- Pirogenul exogen (antigen, virus, bacterie etc.) declanșează eliberarea unui pirogen endogen (IL – 1) de către celulele imunocompetente din prima linie de apărare.
- Pirogenul endogen determină apoi creșterea pragului hipotalamic de la 37°C, la o altă valoare (de exemplu, 39°C).
- Ca urmare, centrul hipotalamic sesizează nevoia de creștere a temperaturii organismului. Este declanșat frisonul și piloerecția (contractia mușchiului piloerector, pentru stoparea transpirației).
- Medicația antipiretică, antiprostaglandinică, pe de o parte, sau dispariția naturală a pirogenului exogen din organism, pe de altă parte, elimină pirogenul endogen din circulația sanguină. Astfel, se readuce pragul hipotalamic la normal (37°C).
- Centrul nervos hipotalamic sesizează nevoia de termoliză, în nopile condiții. Este declanșată transpirația intensă.

## Hiperhidroza

Hiperhidroza este o patologie manifestată prin hipersecreție sudorală, transpirație excesivă comparativ cu cea necesară termoreglării, ceea ce va conduce la intoleranță la frig din partea pacientului.

**Hiperhidroza** poate fi clasificată:

- în funcție de localizare:
  - ♦ **hiperhidroză generalizată**, atunci când este afectată întreaga suprafață a tegumentului;
  - ♦ **hiperhidroză localizată**, atunci când sunt afectate predominant palmele, regiunea plantară și zonele axiale;
- în funcție de criteriul *primar – secundar* în:
  - ♦ **hiperhidroză congenitală (primară)**, reprezentând o tulburare SNV, exacerbată de stres, teamă;

- ◇ **hiperhidroză dobândită (secundară)**, care apare pe parcursul vieții individului, secundară altor patologii (boli neurologice, boli metabolice, diabet zaharat și hipoglicemii, feocromocitom, afecțiuni ale glandei tiroide, în răul de mișcare dar și în menopauză).
- ◇ Managementul hiperhidrozei cuprinde:
- ◇ Tratament topic:
  - **deodorante** pe bază de clorhidrat de aluminiu;
  - **antiperspirante** pe bază de săruri de aluminiu (clorura de aluminiu 10-30%), care blochează porii de excreție ai glandelor sudorale. Se utilizează axilar sau palmo-plantar.
- ◇ Medicația sedativă, antistres;
- ◇ Injectarea locală, axilară, în puncte fixe de toxină botulinică, pentru paralizia fibrelor mioepiteliale;
- ◇ Tratament chirurgical: simpatectomia lombară;
- ◇ Tratamente adjuvante: tehnologia laser, tehnologia microundelor și tehnologia cu ultrasunete;
- ◇ Eliminarea factorului stres, psihoterapie.

Complicațiile hiperhidrozei pot fi:

- Intoleranța la frig;
- Patologii infecțioase (bacteriene, micotice) cauzate de microorganismele proliferate în mediul secreției sudorale, sau favorizate de umezeală (hidrosadenita, *tinea pedis* etc.).
- Forme aparte ale unor afecțiuni dermatologice: ex., psoriazisul palmo-plantar.





## PROTECȚIA ANTI-UV A PIELII

Biologia melanocitului și a sintezei de melanină

Deficiențele de melanogeneză

Expunerea organului cutanat la UV

Fotodermatozele și melanomul

Cauzele hiperpigmentației melanice

Agenți depigmentanți

### **Melanocitul și melaninele**

Melanocitele reprezintă a doua mare categorie de celule ale epidermului, după keratinocite. Aceste celule provin embriologic din crestele neurale, având deci o origine comună cu cea a neuronilor. Se găsesc exclusiv pe stratul bazal al epidermului.

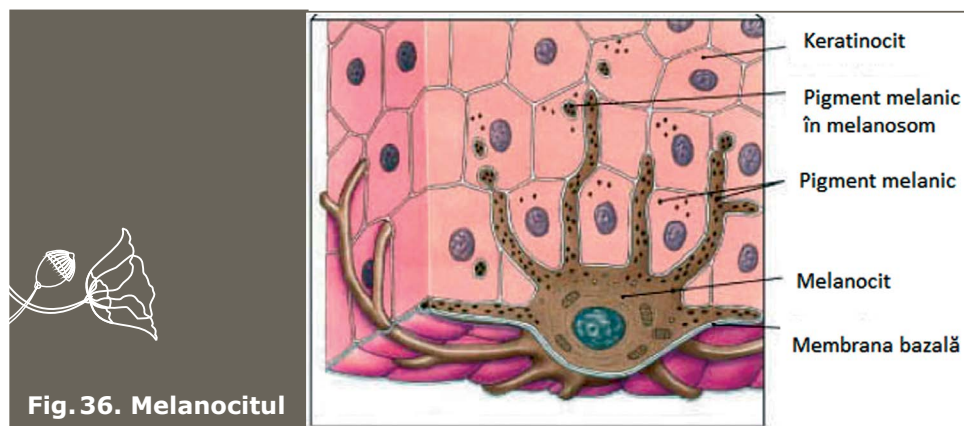
Melanocitul are rol în sinteza pigmentilor melanici (feomelanine și eumelanine), substanțe ce sunt înglobate în melanozomi situați întracelular și care, ulterior, vor fi transferați, din aproape în aproape, în keratinocitele învecinate lor. Eumelaninele au rol fotoprotector, pe când feomelaninele, sub acțiunea radiațiilor solare, sunt ineficiente. În funcție de raportul între feomelanine și eumelanine este definit fototipul cutanat. Există șase fototipuri cutanate, în funcție de intensitatea colorației naturale a pielii umane.

Celulele melanocitare sunt localizate de-a lungul stratului bazal al epidermului, printre keratinocitele bazale. Se apreciază că densitatea lor este de aproximativ 1650/mm<sup>2</sup>, reprezentând 1 melanocit la 4-12 keratinocite. Microscopia optică a descris melanocitul ca fiind o celulă clară, cu prelungiri dendritice închise la culoare. Corpul celular este situat pe membrana bazală, iar prelungirile se insinuează printre keratinocitele straturilor superioare.(fig.36) Sinteza melaninelor are loc în citoplasma melanocitelor, pornind de la tirozină, în granulații specifice numite melanosomi.(fig.37) În acest proces de sinteză, tirozinaza reprezintă enzima cheie.

Melanosomii sunt organite celulare aflate în patru stadii de evoluție, după cum sinteza melaninei este incipientă sau mai avansată.

Stadiul 1: Veziculă clară, sferică, matricea sa conține fibrile de glicoproteine; în interiorul acesteia pătrunde tirozinaza pentru a se începe ulterior sinteza de melanină.

Stadiul 2: Veziculă ovalară, tirozinaza este activă, debutează sinteza de melanină.



**Fig. 36. Melanocitul**

Stadiul 3: Veziculă ovalară, opacă, melanina sintetizată începe procesul de polimerizare a sa.

Stadiul 4: Veziculă ovalară, intens opacă, umplută complet cu melanină finisată.

Melanosomii sunt fagocitați din aproape în aproape de keratinocitele învecinate, iar de gradul lor de maturitate și de capacitatea lor de avansare pe straturi epidermale, depinde colorația pielii umane (genetic determinată sau rezultată prin bronz). Bronzarea este un proces de apărare în fața expunerii pielii la UV, materializat prin sinteza de melanină, și implicit maturizarea melanosomilor. Sinteza melaninei are ca punct de plecare **tirozina**, un aminoacid esențial. Tirozina este supusă acțiunii tirozinazei, enzimă ce conține  $\text{Cu}^{2+}$ . Tirozina poate fi produsă în organism pornind și de la fenilalanină, sub acțiunea unei fenilalaninhidroxilaze. Absența genetică a uneia din cele două enzime cât și a celor doi aminoacizi esențiali: tirozina și fenilalanina sunt blocaje posibile ale sintezei de melanină.

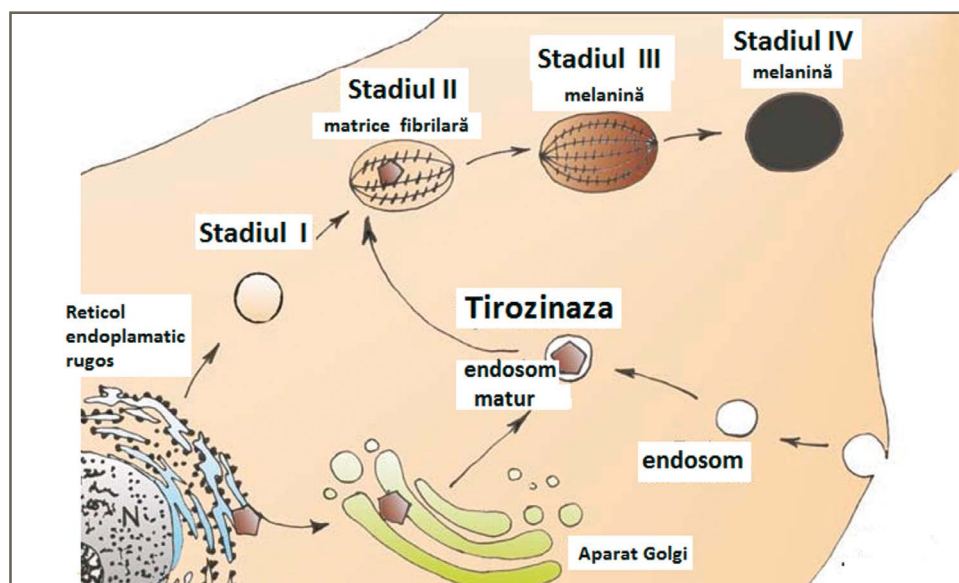
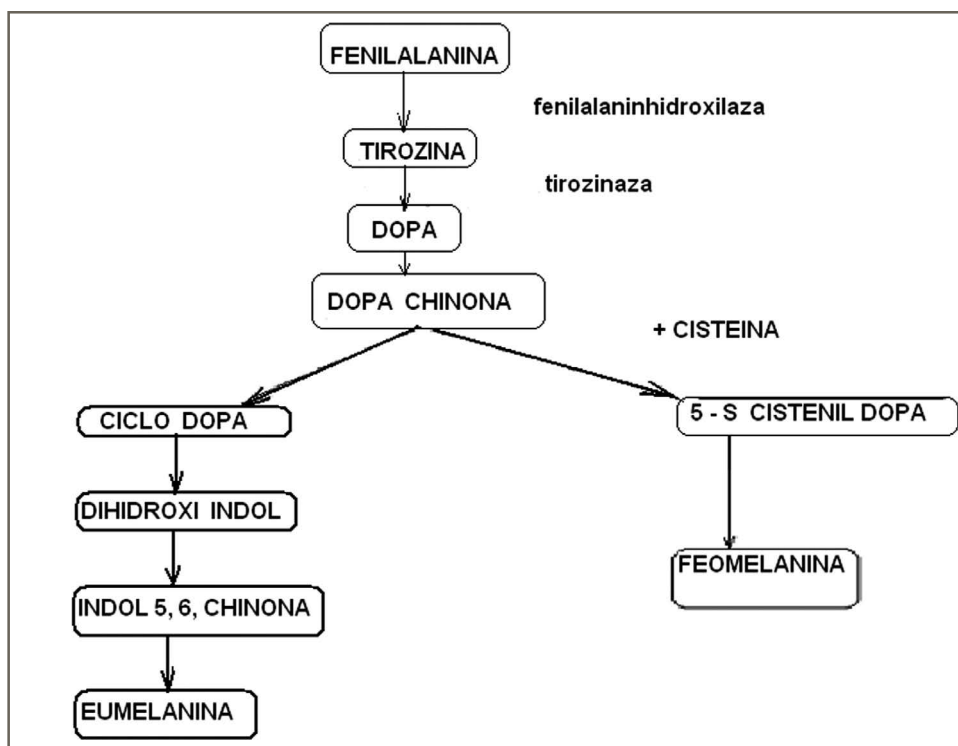


Fig. 37. Producerea și maturizarea melanosomilor



**Fig. 38. Sinteza melaninei**

Tirozina este convertită în DOPA, iar aceasta, prin oxidare, formează DOPA-CHINONA. De aici pornesc două variante de biosinteză (fig. 38):

Varianta cea mai frecventă duce la formarea de dervați indolici inițial incolori: ciclo-DOPA, dihidroxi-INDOL, **INDOL 5,6,chinona** (de culoare galbenă). Polimerizarea acestuia din urmă duce la formarea eumelaninei, pigment de culoare brună.

Varianta mai puțin preferată biologic este prin interacțiunea dintre DOPA și cisteina sau glutatión (compuși sulfurați), ducând la formarea de **5 S cistenil DOPA** și unii compuși intermediari care conduc la formarea de feomelanine.

Procesul de melanogeneză este ireversibil.



precum și colorația mai intensă a unor zone de pe piele care dețin receptori gonadici (areole mamare).

**Hormonii tiroidieni** produc hiperpigmentare în hipertiroidism, dar mecanismul exact nu este identificat.

Există și unii factori locali care pot stimula melanogeneza (unele prostaglandine, colecalciferolul – în anumite condiții patologice).

**Dintre factorii externi, ionii de  $\text{Cu}^{2+}$**  stimulează melanogeneza, pentru că tirozinaza este o enzimă Cu-dependentă.

Melanogeza este stimulată în primul rând de **radiațiile UV** (procesul bronzării este un proces de apărare – prin stimularea fotoprotecției naturale – față de excesul de UV), dar și de **razele X**.

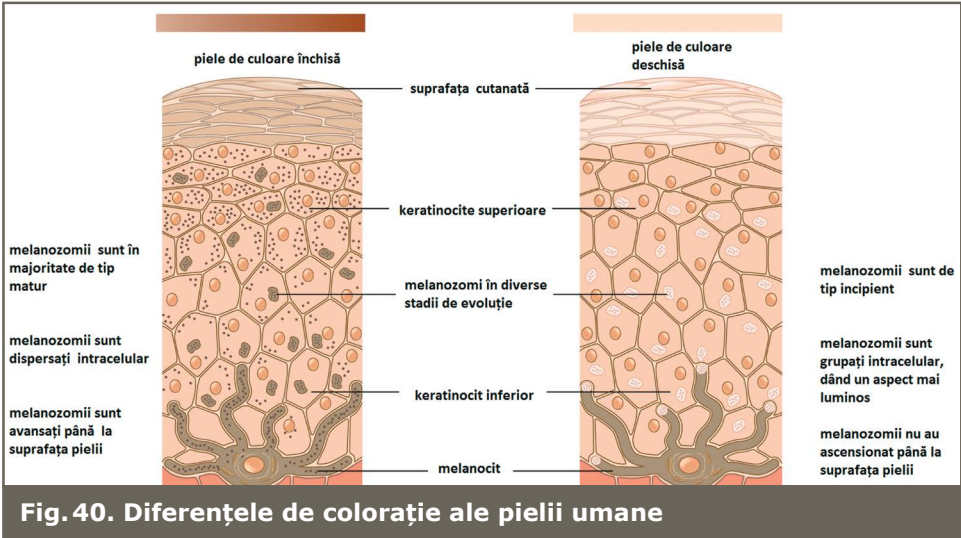
Unele medicamente pot interfera cu melanogeneza: substanțele inhibitoare de tirozinază (hidrochinona, acidul elagic, acidul kojic etc.) produc depigmentări, iar unele substanțe medicamentose și dermocosmetice precum retinoizii topici, unii odoranți pot fi fotosensibilizanți (produc o pigmentație prin sinteză melaniă excesivă).

## **Diferențele de colorație ale pielii umane (fototipurile de piele)**

Din punct de vedere histologic, sunt trei criterii care fac diferența între fototipurile de piele umană: (1) gradul de maturizare al melanosomilor, (2) dispunerea lor citoplasmatică (grupată sau dispersată) și (3) gradul de avansare al acestora pe straturile epidermice (prin fagocitoză, din aproape în aproape).

În pielea umană, albă melanosomii majoritari sunt în stadii incipiente (1 și 2), au o dispunere citoplasmatică grupată (dând un aspect clar corpului celular) și gradul lor de avansare pe straturi celulare este cel mult până la stratul spinos.

În pielea umană africană, melanosomii sunt în stadii mature de dezvoltare (majoritatea în stadiul 3 și 4), au o dispunere dispersată în corpul celular, dând un aspect întunecat acestuia, iar avansarea lor pe straturile celulare este până la nivelul stratului cornos. (fig. 40)



*Fototipuri umane de piele.* Între cele două extreme de colorație a pielii umane, se descriu 6 colorații ale pielii umane, cu adaptabilitate diferită față de expunerea la UV (tabelul 4).

Fototip cutanat	Tip uman de colorație	Reacția pielii la soare
I	Celtici	Arsuri solare constante; nu se bronzază. Lipsa fotoprotecției naturale, și risc major de cancer cutanat și de fotoaging.
II	Tipul caucazian	De obicei arsuri solare; se bronzază foarte puțin. Slabă fotoprotecție naturală și risc de cancer cutanat și de fotoaging.
III	Tipul caucazian	Uneori arsuri solare; se bronzază moderat
IV	Tipul mediteraneeen	Arsuri solare rare; se bronzază ușor

Fototip cutanat	Tip uman de colorație	Reacția pielii la soare
V	Tip caucazian închis; indieni*	Arsuri solare foarte rar; se bronzază foarte ușor.
VI	Rasa neagră, africană	Niciodata nu produc arsuri solare. Acest fototip are șanse minime sau nule de a dezvolta cancere cutanate.

**Tabelul 4. Fototipurile de piele umană**

\* în terminologia anglo-saxonă (clasificarea Fitzpatrick)

Primele trei fototipuri se referă la blonzi și roșcați, dintre acestea în tipul II sunt încadrate persoanele roșcate dispuse la efelide (pistrui). Tipurile IV și V sunt caracteristice pentru caucazieni, incluzând persoanele mediteraneene (tipul V), iar fototipul VI este fototipul rasei negre.

Odată cu globalizarea, fototipul I și persoanele cu părul de culoare blond-roșcat vor scădea numeric. În urma căsătoriilor mixte, caracterele deschise la culoare se transmit moștenitorilor în mod recesiv, pe când cele închise la culoare se transmit dominant.

## Patologia sintezei de melanină

**Absența genetică a tirozinazei** face imposibilă transformarea tirozinei în intermediari de tip indol, și implicit în melanină. Defectul se manifestă prin **albinism oculo-cutanat**. Pacienții sunt blonzi, cu ochi albaștri, gri sau verzi, uneori pupila acestora prezintă reflexe roșietice și sunt lipsiți de pigmentație cutanată.

Când defectul este circumscris, doar pe unele arii cutanate, boala poartă numele de **vitiligo**. Depigmentarea din boala vitiligo poate cuprinde zone de pe față, de pe dosul palmelor, scalp ori frunte, ca și meșa de păr albă la nivel frontal. Totuși, pentru boala vitiligo există și alte teorii patogenice decât defectul de tirozinază, cum ar fi teoria autoimună (anticorpi împotriva



antigenelor de suprafață ale melanocitului) și teoria injuriei de cauză nervoasă (psihică).

**Absența genetică parțială sau totală a fenilalanin-hidroxilazei** generează un deficit mult mai grav. În absența acestei enzime, fenilalanina nu poate fi transformată în tirozină, iar tirozina reprezintă punctul de plecare nu doar pentru sinteza de pigment melanic, dar este și precursor pentru unii hormoni: adrenalină, noradrenalină, tiroxină, ca și pentru mielină. Defectul se manifestă prin **oligofrenia fenilceton-piruvică sau fenilcetonuria**. Copiii născuți cu acest defect genetic sunt blonzi, cu ochi albaștri sau verzi, total depigmentați la nivelul pielii, având și un retard mental ce poate progresa. Retardul mental nu este cauzat doar de imposibilitatea unor sinteze importante, dar și de acumularea unor produși toxici pentru SNC, ce sunt rezultați dintr-o „cale de scăpare” a fenilalaninei: acizii fenil-lactic, fenil-piruvic, fenil-acetic. Prin diverse teste screening, boala trebuie depistată în maternitate (testul Gutrie).

Alte defecte genetice de pigmentare se referă la defectele de maturare ale melanosomilor sau de migrare a acestora spre keratinocitele învecinate.

Defecte de pigmentare se descriu și prin mecanism dobândit, în situații de malabsorbție, maldigestie, alimentație vegetariană sau diete eronate, cazuri în care organismul este privat de tirozină și de fenilalanină. În schimb, unele insuficiențe hepatice pot duce la un exces de MSH circulant (prin scăderea catabolizării sale), ceea ce va genera hiperpigmentații în diverse regiuni cutanate (macule hiperchrome).

## **Expunerea organului cutanat la UV: avantaje și dezavantaje**

În atmosfera terestră există trei tipuri de radiații UV:

- ◇ Radiațiile UVC, având lungimea de undă cuprinsă între 220 și 290 nm, sunt cele mai nocive. Acestea nu ajung pe suprafața terestră fiind ecranate total de stratul de ozon din atmosfera terestră.
- ◇ Radiațiile UVB, având lungimea de undă între 290 și 320 nm, sunt relativ nocive (incriminate mai mult în patogenia unor fenomene pe piele) și ajung pe sol. Sunt radiațiile utilizate terapeutic în tratamentul psoriazisului.
- ◇ Radiațiile UVA au lungimea de undă cuprinsă între 320 și 400 nm și sunt considerate mai puțin nocive. Totuși, în actuala teorie a fotoîmbătrânirii, sunt considerate la fel de nocive ca și radiațiile UVB.

### ***Avantajele expunerii la UV***

- ◇ UV asigură dezinfectia de suprafață, motiv pentru care sunt benefice în tratamentul adjuvant al acneei.
- ◇ Inhibă celula Langerhans, celulă imunocompetentă, ceea ce explică beneficiul terapeutic al expunerii la soare în cazul unor boli cu componentă imună: psoriazis, dermatite de contact.
- ◇ Crește sinteza de vitamina D<sub>3</sub> în hipoderm, realizând profilaxia rahitismului carențial comun, a osteoporozei de menopauză și asigurându-se totodată un factor natural imunostimulator. Totuși, pielea îmbătrânită are o capacitate redusă de sinteză a vitaminei D, necesitând și tratament substitutiv cu vitamina D.
- ◇ Stimulează acțiunea medicamentelor pigmentante (psoraleni), utile în tratamentul bolii vitiligo.
- ◇ Stimulează bronzarea pielii – mecanism de apărare în fața excesului de UV, prin sinteză intensă a melaninei. Bronzarea

are un efect estetic incontestabil, dar este un factor accelerator al procesului de îmbătrânire precoce.

Practic, bronzarea reprezintă procesul fiziologic de sporire a pigmentației melanice și implicit a capacității fotoprotectoare naturale. Procesul cunoaște două etape:

- ◇ Una imediată, în primele 3 ore de la expunere la UV – explicată prin oxidarea precursorilor melaninei, în prezența oxigenului molecular. Această fază este stimulată cu precădere de UVB.
- ◇ Una tardivă, care debutează după ziua a treia de expunere, explicată prin creșterea numărului de melanocite, ca și maturarea melanosomilor. Această fază este stimulată predominant de UVA.

### ***Dezavantajele expunerii la UV***

- ◇ Expunerea la UV produce arsuri de diverse grade, manifestate printr-o simptomatologie diversă: eritem pruriginos și dureros, flictene, febră, cefalee, grețuri și vărsături. Există un eritem imediat și tranzitor (produs de radiațiile infraroșii), și unul persistent, la 1-2 ore de la expunere, determinat de radiațiile UV.
- ◇ Expunerile brutale la UV pot produce febră și, uneori, un sindrom „ca și gripal”, prin eliberarea de către keratinocit a IL-1, citokină care se comportă ca pirogen endogen.
- ◇ Expunerea la UV deshidratează organul cutanat.
- ◇ UV induce imunosupresie și stimulează formarea de radicali liberi toxici, mecanisme ce generează risc carcinogenetic.
- ◇ Expunerea repetată la UV induce îmbătrânire precoce, prin multiple mecanisme.
- ◇ Radiațiile UV pot genera sau pot precipita anumite boli, care global poartă denumirea de fotodermatoze.

## Conceptul de fotodermatoză

Fotodermatozele reprezintă un grup de afecțiuni cutanate declanșate sau agravate de energia luminoasă. Încadrarea și clasificarea acestor afecțiuni este considerată a fi destul de dificilă. Unii autori includ în categoria afecțiunilor fotoinduse orice modificări apărute din interacțiunea dintre tegument și lumină, inclusiv modificările cutanate considerate răspunsuri biologice ale tegumentului normal la acțiunea radiației luminoase: inflamația, arsura, carcinogeneza, fotoîmbătrânirea, alterări imunologice. Formele clinice multiple ale fotodermatozelor au ca elemente comune localizarea pe regiunile descoperite și faptul că leziunile cutanate sunt declanșate sau agravate de lumină.

Fotodermatozele sunt reacții care apar la un număr mic de persoane, la care, sub acțiunea radiației luminoase, se produc modificări fotochimice. Absorbția energiei radiante, adică absorbția fotonilor de către anumite molecule (cromofori), determină modificări fotochimice ale acestora. Cromoforii absorb energie radiantă în funcție de particularitățile structurii moleculare și spectrul lor de absorbție, trec în stare activată, determină modificări biochimice, apoi modificări celulare și de organ, care se manifestă clinic. Acești cromofori sunt proteine, lipide, AND și ARN, care se modifică sub acțiunea fotonilor absorbiți și se alterează, determinând modificările cutanate. Cu cât radiațiile au lungime de undă mai mare, cu atât pătrund mai adânc în straturile tegumentului (efectele UVA se constată mai profund, în derm, în comparație cu efectele UVB, mai superficiale, doar la nivel de epiderm).

### **Clasificare:**

1. Lucite sau erupții cutanate la lumină: fototoxice (exagerarea reacției normale), fotoalergice (reacții alergice la nivelul tegumentului din cauza unei substanțe în prezența radiației solare, ex., fitofotodermatoze).

2. Dermatoze provocate prin expunerea prelungită și repetată la lumină: fotoîmbătrânirea, keratoza actinică.
3. Dermatoze cauzate de un deficit al sistemului de protecție a pielii la lumină (deficit de melanină): albinism, fenilcetonurie, vitiligo.
4. Dermatoze în care lumina are un rol declanșator sau agravant: lupus eritematos, melasma, rozacee.
5. Dermatoze în care există o fotosensibilitate ce determină apariția unor forme clinice particulare: herpes solar, urticarie solară, prurigo actinic, dermatita cronică actinică, psoriazis fotosensibil.

Consilierea farmaceutică trebuie să privească **și prevenția melanomului**, ce reprezintă un cancer al melanocitelor. Acesta este favorizat de expunerea repetată și excesivă la soare, mai cu seamă a persoanelor cu fototip de piele deschis la culoare. În fața oricărei reliefări tegumentare de colorație maronie, trebuie inspectată la medic originea și tipologia acesteia. Pentru melanom, există cele 5 semne distinctive:

- A (asymetry) – asimetria leziunii;
- B (border) – marginile neregulate, spre deosebire de formațiunile benigne care sunt perfect rotunde și bine delimitate;
- C (coloration), colorația neuniformă, cu nunațe diferite de brun;
- D (diameter), un diametru de peste 5mm este suspect;
- E (evolution), evoluție rapidă în timp.

Nedecelată la timp, tumora de tip melanom poate genera metastaze la niveluri multiple: piele, plămân, ficat, os, intestin, creier.

## Fotoprotecția naturală

Pielea este protejată în mod natural față de radiațiile UV, prin structuri proprii:

- 1. Stratul cornos.** Stratul de corneocite contribuie la protecția anti-UV prin două mecanisme:
  - Hipertrofia compensatorie. După minim 7 zile de expunere, rata mitozelor keratinocitelor crește, iar cu timpul apare chiar o îngroșare a stratului cornos.
  - Devierea traiectoriei radiațiilor. Impactul dintre radiații și stratul corneocitelor deviază traiectoria radiațiilor (le respinge). Cu cât stratul este mai hipertrofiat, cu atât rețențivul radiațiilor e mai eficient.
- 2. Melanina** este principalul fotoprotector natural al pielii și cel mai important determinant al colorației cutanate.
- 3. Acidul urocanic**, de pe suprafața din stratul cornos, este rezultat din sudorație. Acesta absoarbe radiațiile UVB și este rezultat chiar din acțiunea UV asupra histidinei (are loc dezaminarea histidinei).

## Fotoprotecția cosmetică

Fotoprotectoarele sunt preparate care limitează reacțiile negative produse pe piele de către radiațiile UVA și UVB. Este necesar a fi deosebite substanțele ecran de substanțele filtru, pe de o parte, și celelalte substanțe folosite în procesul bronzării: reparatorii solari, activatorii bronzării și substanțele autobronzante.

**Substanțele ecran** împiedică total UV să penetreze stratul cornos al pielii. Acestea au următoarele indicații:

- boli cutanate pentru care UV sunt absolut nocive: lupus eritematos sistemic, alte fotodermatoze (ex., vitiligo, la nivelul depigmentărilor),

- după peelingul de profunzime, pentru evitarea pigmentațiilor post-peeling.

Substanțele ecran cele mai folosite în formulele de protecție solară sunt: dioxidul de titan, oxidul de zinc, oxidul de magneziu, carbonatul de calciu, caolinul. De regulă, acestea se prepară sub formă de paste și sunt inestetice la aplicat; de asemenea se găsesc și ca ingrediente de bază în produsele de cosmetică decorativă (pudre, fonduri de ten).

**Substanțele filtru** absorb selectiv radiațiile ultraviolete. Cele mai utile substanțe filtru sunt:

- ♦ **Acidul para-aminobenzoic** și derivații lui (esterii săi: etil, izobutil, gliceril). Sunt substanțele filtru de referință, considerate cele mai puternice. Se utilizează în concentrații de 5-10%; peste aceste concentrații poate fi iritant.
- ♦ **Acidul salicilic și derivații săi**: 500 mg-1 g oral, înainte cu 2-3 ore de expunere la soare, inhibă PGE<sub>2</sub>. Acțiune similară au și alte AINS.
- ♦ **Acizii di- și tri-hidroxicinamic** (umbeliferona și metil-umbeliferona) au și avantajul de a fi și acceleratori ai bronzării, dar pot cauza fotodermatoze.
- ♦ **Beta-carotenul**, în administrare sistemică: 30-90 mg/zi, diminuează, dar există precauții legate de riscul hipervitaminozei A.
- ♦ **Unele uleiuri vegetale** (susan, cocos, măslină, arahide, bumbac) sunt slabe fotoprotectoare, dar sunt acceptate de consumator pentru că nu penetrează pielea și persistă pe tot procesul bronzării.

Mecanismul de acțiune al substanțelor care au la bază nucleul aromatic (benzen singular sau multiple nuclee) și alături de acesta radicali cu grad mare de nesaturare, este fenomenul conjugării. Duplele legături trec într-o stare excitată prin absorbția radiațiilor UV și, astfel, vor emite un foton cu lungime de undă superioară,

neeritemogenă. De regulă, izomerii para sunt preferați față de cei orto sau meta, deoarece absorb o cantitate mai mică de radiație eritemogenă.

Natura vehicolului este, de asemenea, importantă pentru realizarea efectului fotoprotector. Cea mai avantajoasă formă este cea de unguent; acesta formează un film care persistă la contactul cu apa sau cu secreția sudorală.

Un bun fotoprotector trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- să nu irite pielea, să nu fie alergizant;
- să nu aibe efecte oxidative, prin aceasta ar crește cantitatea de radicali liberi toxici;
- să fie, pe cât posibil, și un stimulator al melanogenezei;
- să fie foto- și termostabil.

**Reparatorii solari** sunt substanțe care reduc efectele negative ale expunerii la UV, având efect hidratant, calmant, regenerativ celular și antioxidant. Dintre agenții hidratanți sunt preferați: acidul hialuronic, ureea, acidul lactic, ceramide, iar dintre antioxidanți vitaminele A și E.

**Activatorii bronzării** sunt de regulă extracte naturale, între care: esențele de lămâi, uleiul de bergamote, bergaptenul, iar dintre medicamente: metoxipsoralenii. Toți acești agenți activează melanogeneza, dar reprezintă surse de reacții fototoxice (fito-fotodermatoze).

**Autobronzantele** facilitează colorarea artificială a pielii într-o nuanță asemănătoare bronzului natural, dar nu produc melanogeneza și nici protecție solară. Prezintă dezavantajele de a se aplica neuniform pe piele, de a persista un timp scurt și de a da o colorație diferită de nuanța bronzului natural (tenta gălbuie este rezultanta unor pigmenți – taninuri și permanganatul de potasiu).



De dată recentă, se propune dihidroxiacetona ( $C_3H_6O_3$ ), notată DHA, ca agent autobronzant. Este o pulbere cristalină, albă, higroscopică, stabilă la pH variind între 4 și 6, dar la pH de 7 are eficacitate maximă în a colora. Ca preparat autobronzant, DHA se utilizează în concentrații de 2,5-10 %, și se propun formule de tip emulsii ulei în apă. Uleiurile și ceara pot reduce puterea de colorare. Locul de acțiunea al DHA este stratul de corneocite, dar abraziunea mecanică a acestui strat îndepărtează colorația

### **Terapia dermocosmetică depigmentantă (inhibitoare a melanogenezei)**

Colorația cutanată este determinată de următorii factori: melanina (eumelanina și feomelanina) din epiderm, hemoglobina din capilarele de sânge, beta-carotenul alți coloranți artificiali. ***Substanțele considerate depigmentante pot elimina doar pigmentația epidermică, și doar pe cea indusă de excesul eumelaninei.*** În acest sens, un examen corect al pielii, chiar cu lampa Wood, ar aduce un mare beneficiu de diagnostic corect și de predicție terapeutică.

Colorația pielii umane are un puternic determinism genetic, pentru care contribuie peste 130 de gene, răspunzătoare de procese precum: embriogeneza și supraviețuirea sistemului melanocitar, biogeneza melanosomilor, procesul de melanogeneză, transportul și transferul melanosomilor în celulele învecinate, raportul eumelanină/feomelanină, menținut constant pe tot parcursul vieții, turnoverul de eliminare al melanosomilor.

**Substanțele depigmentante** se clasifică în:

- ◇ Inhibitori de tirozinază;
- ◇ Inhibiția activității DOPA-oxidazei;
- ◇ Inhibiția transferului melanosomilor (a fagocitării acestora în keratinocitele vecine);

- ◇ Acceleratorii de turnover epidermal;
- ◇ Substanțele antioxidante (inhibă oxidarea DOPA-quinonei).

## ***Inhibitorii de tirozinază***

### ***Hidrochinona***

Hidrochinona este agentul clasic depigmentant. El este inhibitor de tirozinază, pentru că interferează cu ionii de cupru, tirozinaza fiind o enzimă Cu-dependentă. Pe lângă acest efect, unii autori adaugă efectul de citotoxicitate asupra melanocitului. Toxicitatea mare a hidrochinonei și riscul carcinogenetic au făcut ca FDA să o elimine din rândul substanțelor eliberate în regim OTS. În anii '60 se citau rezultate bune cu hidrochinonă în concentrații de 1,5%-2%. În ciuda datelor privitoare la toxicitatea cutanată, pentru concentrațiile de 2-4% este acceptată între medicamentele OTC. O formulare clasică depigmentantă cu hidrochinonă este formula Kligman, conținând, într-o bază de unguent hidrofilă, următoarele componente:

Hidrochinonă	5 %
Acid retinoic	0,1 %
Dexametazonă	0,1 %

O altă formulare clasică este Tri-Luma:

Hidrochinonă	4 %
Fluocinolone	0,01 %
Tretinoin	0,05 %

Complicațiile pe termen scurt ale hidrochinonei includ și efectul de halou (o depigmentație tranzitorie). Efectele adverse pe termen lung sunt la nivel histologic: degenerescența fibrelor de collagen și a celor elastice.

### **Arbutina**

Arbutina este un derivat natural al hidrochinonei, având o moleculă de glucoză legată la hidrochinonă (prezentă în extractele de *Uva ursi*), fără efecte toxice și fără afectarea de ARNm. În plus, arbutina inhibă și procesul de maturare al melanosomilor.

### **Acidul kojic (5-hydroxi -4 piran- 4 one- 2 metil)**

În prezent este substanța cea mai utilizată farmaceutic între inhibitorii de tirozinază. Efectul pozitiv este rezultatul acumulării într-o oarecare măsură și a efectului de peeling (este și un agent de peeling mediu). Efectul de inhibiție tirozinazică este realizat prin chelarea ionilor de cupru. De regulă se folosește în concentrații de 1 % până la maxim 4 %, iar folosirea topică poate să producă dermatite de contact.

Este un metabolit fungic, relativ non-toxic, ce face parte și din dieta japonezilor. În mod clasic este utilizat și în peelingul mediu, iar în diverse combinații cu AHA de peeling superficial se potențează reciproc în efectul de depigmentare epidermală.

### **Extractul de Glycyrrhiza glabra radix (lemn dulce)**

Numit și liquirizia, extractul de *Glycyrrhiza glabra radix* (lemn dulce) are efecte depigmentante de curând observate în studii pe subiecți umani. Diverse colective de autori au raportat efecte depigmentante epidermale pentru un extract de *Glycyrrhiza glabra radix*, la concentrații cuprinse între 1 % și 5 %.

Diverse forme farmaceutice de tip whitening (depigmentant) reunește extractul de *Glycyrrhiza glabra radix* alături de alte substanțe naturale depigmentante. Efectul depigmentant este datorat glabridinei. Are efect inhibitor de tirozinază, fără a fi citotoxic pe melanocit.

### ***Acidul ellagic***

Acidul ellagic este prezent în literatura de dată recentă, fiind tot un potențial inhibitor al tirozinazei, prin efectul de complexare al ionilor de Cu. Fructul de rodie reprezintă o sursă importantă de acid ellagic.

### **Inhibitori ai activității DOPA-oxidazei**

Mai puțin observat ca mecanism limitator al sintezei de eumelanină, inhibiția activității DOPA-oxidazei are ca reprezentant extractul de *Morus alba L* (familia Moraceae). Extractul, cunoscut inițial doar ca hipoglicemiant, își dovedește de curând și efecte depigmentante.

Inhibitori ai transferului melanosomilor (a fagocitării acestora în keratinocitele vecine)

**Niacinamida** este un derivat de niacină, precursor al enzimelor de tipul NAD și NADP, implicate în metabolismul celular. Recent, este considerată și agent antiacneic. Studiile arată că niacinamida are efect depigmentant prin limitarea fagocitozei melanosomilor de către keratinocite, fără a afecta activitatea tirozinazei și nici numărul melanocitelor.

**Extractul semințelor de *Glycine max* (soia)**, prin acțiunea unor proteine din compoziția lor (serine trypsin inhibitor), limitează procesul de fagocitare intrakeratinocitară a melanosomilor.

### **Substanțele antioxidante (inhibă oxidarea DOPA-quinonei)**

**Vitamina C (acidul ascorbic)** are efect antioxidant, dar și interacționează cu ionii de Cu la nivelul tirozinazei (enzimă Cu-dependentă). Utilizarea vitaminei C pune problema rapidei sale instabilități și a penetranței sale dependentă de ultrasunete

(fiind hidrosolubilă, nu beneficiază de transportul transfolicular al moleculelor lipidice).

**Vitamina E (alfa tocoferolul)** este cel mai puternic antioxidant lipofil, un agent preferat pentru aplicarea cutanată (transport transfolicular facilitat).

**Retinoizii naturali.** Efectului antioxidant al beta-carotenului și al retinoizilor naturali, adaugă, în cazul acestora, și efectul trofic epidermal și de reglare al keratinizării (limitarea procesului de keratinizare – proprietate exploatată pentru agenții antipsoriazici retinoidici). Această ultimă proprietate este în măsură să prelungească efectul de albire al unui peelig chimic, atunci când se întreține efectul post-peeling cu tretinoin topic.

### **Agenți acceleratorii de turnover epidermal**

În această categorie se înscriu agenții de peeling, de diverse intensități și profunzimi (rezorcină, acid tricloracetic, acid lactic 20-70%, acid glicolic etc.). Aceștia produc o injurie controlată, care generează un răspuns prompt de regenerare a epidermului. Epidermul, rapid refăcut, are o celularitate tânără, regenerată într-un timp atât de scurt, încât sinteza melanosomilor și fagocitarea lor în keratinocitele superioare nu pot fi produse.

În cele ce urmează vor fi prezentate principalele extracte botanice depigmentante, cu principiul lor activ.

Nume botanic	Principiu activ
Malpighia glabra	acid ascorbic
Citrus arantium var. Amara	acid ascorbic
Eucalyptus globus L	taninuri
Fragraria vesca L	taninuri
Citrus limonun	acid ascorbic
Glycyrrhiza glabra	glicirrizina și glabridina
Punica granatum	acid ellagic
Rosa canina	acid ascorbic
Vitis vinifera	taninuri

**Tabelul 5. Principalele plante cu acțiune depigmentantă epidermică**

## PROTECȚIA IMUNOLOGICĂ A PIELII

Competențe imune în piele

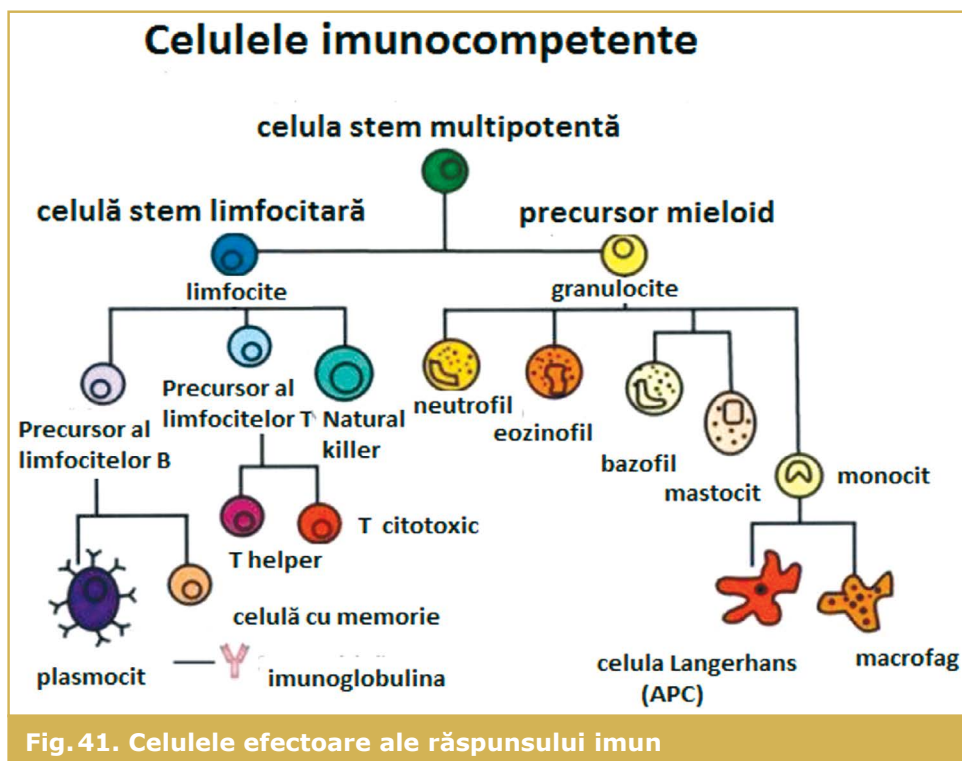
Imunodepresia

Reacțiile de hipersensibilitate ale pielii

Boli autoimune cu afectare cutanată

Pielea este un organ capabil să declanșeze un răspuns imun în fața agresiunii microbiene, virotice, toxice, alergizante, sau chiar să dezvolte mecanisme anticanceroase. Unii autori consideră că pielea deține un sistem imun propriu (SIP), ale cărui celule au fost recent redefinite (1987). Acest sistem imun pare să fie mai vechi filogenetic decât sistemul imun specializat, reprezentând o linie de apărare suplimentară, dezvoltată ca urmare a impactului dintre piele și mediu.

Efactorii acestui sistem sunt reprezentați, pe de o parte, de celulele imunocompetente ce provin din sânge, pe de altă parte, de celulele proprii ale pielii (ex., celula Langerhans). (fig. 41)



## Competențe imune în epiderm

**Celula Langerhans (CL)**, considerată mult timp melanocit epuizat sau celulă neuroectodermală, este actualmente încadrată ca fiind o celulă de tip imun, variantă de leucocit, derivată din celulele medulare stem multipotente, cu rol de celulă APC (*antigen presenting cell*). Celulele imune specifice, limfocitele B și T, vin în contact cu antigenul în cauză doar după ce acesta a fost prelucrat și prezentat de celulele prezentatoare de antigen (celulele APC).

Histologic, există două variante de celule Langerhans:

- o variantă situată în stratul spinos, bogată în lizozomi și cu numeroase prelungiri;
- o variantă situată în stratul bazal, cu citoplasma mai densă, cu mai puțini lizozomi și mai săracă în prelungiri.



Microscopia electronică a pus în evidență aspectul stelat al celulei, nucleul dens și granulațiile specifice: granulele Birbeck. Acestea din urmă sunt structuri în formă de bastonaș, de aproximativ 400 Å, cu rol încă neclarificat. Ciclul celular al CL este de 15 zile.

Celula prezintă receptori membranari pentru fracțiunea C3 a complementului, pentru regiunea Fc a IgG și IgE. Prezintă antigenele de membrană similare cu cele ale limfocitului T helper (CD<sub>4</sub> și CD<sub>6</sub>), precum și unele antigene ale sistemului major de histocompatibilitate. Celula a fost comparată cu o „capcană imunologică” (N. Maier), capabilă să preia antigene străine, să le prelucereze și să le prezinte ulterior limfocitului. Prin acest mecanism, celula intervine în prima linie de apărare imună.

Celula Langerhans este capabilă să elibereze și unele citokine, de tipul interleukinelor (IL-8 și IL-1). Ea poate fi inhibată de:

- corticoterapia locală, prin acțiunea sa de scădere reversibilă a markerilor de suprafață;
- radiațiile gamma, care produc o scădere numerică a CL;
- radiațiile UV, care scad atât numeric, cât și funcțional activitatea CL.

**Keratinocitele** sunt implicate în reacția imună prin sinteza specifică a unor citokine:

- proteina TGF  $\alpha$ , înrudită structural și funcțional cu EGF;
- IL-1, ce are acțiune citocidă, antitumorală, de activare a celulelor NK și de stimulare a limfocitelor T și B;
- IL-3, cu rol anti-apoptotic asupra mastocitului;
- IL-4, un important activator al limfocitului B, dar și cu rol în dezvoltarea blaștilor T;
- IL-6, un stimulator important al sintezei de imunoglobuline ca și un puternic activator al limfocitelor T și NK;

- IL-8, cu efect antiinflamator, dar și de comunicare celulară în diverse procese patologice;
- IL-10, cu efecte certe de inhibiție imună, de autolimitare a tendințelor la excese imune. În psoriazis este în cercetare terapia cu IL-10, un „corticoid” în familia citokinelor.

Keratinocitul activat este implicat în diverse procese, ca de exemplu:

- reglarea și migrarea celulelor inflamatorii (prin intermediul IL-1, IL-13);
- angiogeneză;
- cicatrizare cu reepitelizare (prin intermediul IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ );
- sinteza proteinelor matricei extracelulare (IL-1, TGF  $\beta$ ).

Keratinocitele activate prin secreția de citokine, de chimioreactanți, prin exprimarea antigenelor de suprafață, pot iniția sau favoriza o acumulare de leucocite în piele, antrenând sau exacerband o reacție inflamatorie.

**Melanocitele** produc o serie de substanțe cu competențe imune, molecule de tip chemochine.

## Competențe imune în derm

**Histiocitele.** Sunt celule care se transformă în macrofage. Acestea se comportă ca APC, dar au și rol de fagocite. Macrofagul este o celulă cu un mare potențial secretor pentru unele proteine implicate în inflamație:

- enzime precum: elastază, collagenază, enzime lizozomale;
- lizozim și fibronectină;
- interferon alfa și beta;
- unele componente ale complementului ( $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ );
- unele interleukine: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10;
- derivați ai acidului arahidonic.

**Mastocitele.** Sunt celule cu rol în reacțiile imunologice de tip anafilactic (reacția de hipersensibilitate de tip 1), care, prin degranulare, eliberează mediatori chimici (histamină, serotonină), care întrețin și amplifică reacția. Intervenția acestui mecanism are loc dacă IgE se fixează pe mastocit.

**Fibroblaștii** dețin multiple roluri în apărarea imună:

- capacitate de fagocitoză, mai cu seamă pentru colagen;
- reprezintă principala sursă de interferon beta, interferon cu rol antivirotic și antitumoral;
- produc IL-1, IL-6 și IL-8.

În plus față de toate aceste competențe celulare, specifice, există unii factori conjuncturali, favorabili pentru apărarea imună la nivelul organului cutanat:

- existența coloniilor de microorganisme saprofite, care împiedică competitiv dezvoltarea bacterilor patogene;
- secreția sudorală acidă, care reprezintă un mediu impropriu dezvoltării microbilor;
- existența imunoglobulinelor de suprafață (IgG, IgA), eliberate pe piele de secreția sudorală;
- fibronectina din derm, prin capacitatea sa de captare a unor celule țintă și a unor antigene străine.

## **Patologia imună cu manifestări cutanate**

Orice pierdere de echilibru între efectorii reacției imune poate conduce la diverse patologii, unele cu manifestare cutanată. Excesul de apărare imună generează reacții de hipersensibilizare (alergii) și boli autoimune, când deficitul de apărare imună (imunodeficiența) se asociază cu infecții recurente sau persistente. (fig. 42)

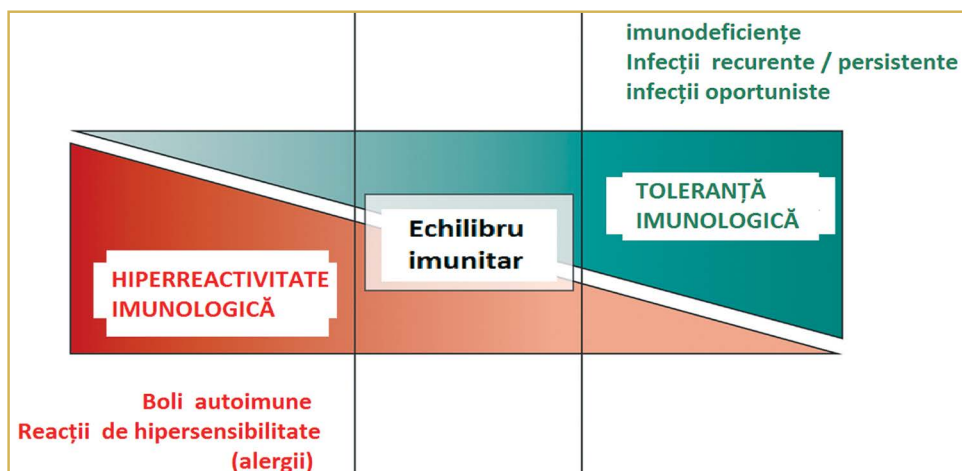


Fig. 42. Echilibrul imun și patologia sa (deficite și excese)

## Deficite imune generatoare de manifestări cutanate

Diversele deficite ale sistemului imun se manifestă prin infecții cutanate recurente (herpes, zona zoster, candidoze, micoze diverse, infecții bacteriene). În fața unei infecții cutanate repetate, mai presus decât instituirea antibioterapiei, vor trebui să se situeze depistarea și corectarea deficitului imunitar.

### ***Deficite imune genetice de imunitate nespecifică, cu manifestări cutanate:***

- **Boala cronică granulomatoasă.** Defectul genetic este foarte rar exprimat (1:500.000 indivizi). Manifestarea este apariția de granuloame subcutanate și sistemice, cu limfocite, macrofage, CL. Agentul patogen incriminat, de regulă, este *Stafilococul aureus*, dar sunt prezenți și unii germeni gram negativi. Anomalia privește sinteza NADPH-oxidazei, prima enzimă dintr-un lanț de reacții ce formează metaboliți puternic reactivi ai oxigenului, necesari procesului fagocitozei. Defectul afectează, deci, prima etapă a apărării imune, fagocitoza.

- **Defecte ale unor fracțiuni de complement.** Deficitul genetic al fracțiilor incipiente ale cascadei complementului:  $C_{1q}$ ,  $C_{1r}$ ,  $C_{1s}$ ,  $C_2$  și  $C_4$  se manifestă prin deficite imune importante și cu infecții cutanate, de regulă cu agenți piogeni.

***Deficite imune genetice de imunitate specifică, cu manifestări cutanate:***

- **Sindromul di George.** Este un deficit de limfocite T asociat cu absența congenitală a timusului. Boala se asociază și cu alte deficiențe: malformații de cord, absența paratiroidelor ș.a. Numeric, limfocitele sunt bine reprezentate, dar lipsesc limfocitele T.
- **Deficiența de IgA** este cea mai comună imunodeficiență primară dintre cele raportate pentru Europa. Se manifestă clinic cu multiple infecții repetate, la nivel cutanat, dar și sistemic, însă defectul genetic poate avea numeroase variante, din cauza faptului că, pentru fiecare domeniu al IgA există o altă codificare genetică.
- **A gammaglobulinemia X-likată** este, de asemenea, o deficiență de sinteză a imunoglobulinelor, manifestată clinic printr-o serie de infecții repetate, cutanate și generalizate.
- **Hipogammaglobulinemia tranzitorie** reprezintă deficitul tranzitor, manifestat imediat după naștere al capacității sugarului de sinteză de Ig. Boala se remediază în timp, dar, în perioada deficitului, există terenul propice pentru infecții repetate, cutanate și extracutanate.

Există și o serie de ***imunodeficiențe dobândite***, care sunt mai mult sau mai puțin tranzitorii și au ca primă manifestare clinică infecția cutanată. Între acestea se citează:

- sindromul asteniei cronice infecțioase, apărut după infecții virotice grave (cu virusurile Hepatitic, Ebstein-Barr ș.a.), care epuizează sistemul imun;

- administrarea medicamentelor imunosupresoare;
- procesele canceroase, prin sufocarea liniilor celulare normale de către celulele canceroase, în cadrul măduvei hematopoetice;
- expunerea la radiațiile ionizante, X sau chiar UV;
- infecția HIV.

## Excese ale sistemului imun însoțite de manifestări cutanate

### *Reacții de hipersensibilitate manifestate în dermatologie*

#### **Reacția de hipersensibilitate de tip I**

Hipersensibilitatea de tip I este cea mai frecventă reacție imună manifestată în piele. Numită și alergie, sau reacția anafilactică, poate lua multiple forme clinice cutanate: **urticarie** de diverse forme și etiologii, sau edem Quinke.

- **Factorii favorizanți** ai hipersensibilității de tip I sunt reprezentați de terenul genetic predispozant. Există o agregare familială a pacienților cu fenomene de tip anafilactic.
- **Factorii determinanți** sunt alergenii, substanțe străine, care, pentru majoritatea populației, sunt substanțe nenocive, au capacități imunogene pentru indivizii cu predispoziție.

Alergenii pot fi:

- de contact: solvenți, lână, lanolină, conservanți din produsele cosmetice;
- pneumoalergenii: acarienii din praful de casă, polenul, mucegaiuri, descuamația umană și animală;
- factori alimentari: ouă, lactate, castraveți, portocale, nuci alune, ciocolată, căpșuni, crustacee;
- contactul cu anumite plante: urzica;

- unele medicamente: aspirina, indometacin, morfină, codeina, dextran. Substanțe de contrast utilizate în radiologie;
- alergeni de origine parazitară: oxiurază, lambliază.
- **Factori precipitanți.** Unii factori de mediu exacerbează fenomenele alergice: sarcina, ciclul menstrual, agenții infecțioși, frigul sau radiația solară.

**Mecanismul de acțiune.** La primul contact antigenic cu alergenul sensibilizant se produce sinteza de anticorpi specifici din clasa IgE (reagine). Procesul este stimulat de IL-4, eliberată de limfocitul T helper. Acești anticorpi sunt citofili, se fixează prin terminația Fc pe membrana mastocitelor.

La al doilea contact antigenic cu alergenul în cauză, alergenul se fixează pe terminația Fab a IgE fixat pe mastocit. În urma acestei interacțiuni are loc degranularea mastocitară, cu devărsarea mediatorilor primari ai reacției anafilactice, în primul rând histamina, responsabilă de senzația pruriginoasă ce va apărea. În secvența următoare vor fi sintetizați și eliberați mediatorii secundari ai reacției anafilactice: lecotrienele B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> și D<sub>4</sub>, prostaglandine, tromboxani și unele citokine (IL-4, IL-5).

Manifestarea cea mai frecventă este urticaria, exprimată clinic prin papule intens pruriginoase, cu caracter tranzitor. Există și manifestări urticariene mai aparte: urticaria colinergică (prin variații mari de temperatură), urticaria la frig, urticaria actinică (la expunerea la soare).

## **Reacția de hipersensibilitate de tip II**

Citotoxicitatea anticorpo-dependentă este prezentă în patologia dermatologică doar în generarea unor boli autoimune, cum ar fi pemfigusul bulos. Imunoglobulinele implicate sunt de tip IgG sau IgM, provenite din limfocitele spațiului intercelular al dermului. Participarea complementului este obligatorie, mai cu

seamă formarea complexului citotoxic C<sub>5b6789</sub>. Antigenul care va fi distrus este unul endogen (mecanismul generează fenomen autoimun), și anume, desmogleinele din structurile de adeziune ale keratinocitului bazal. În această situație va fi distrusă o proteină de legătură din joncțiunea dermo-epidermică, va apărea un clivaj dermo-epidermal, iar umplerea acestuia cu transsudat plasmatic va genera leziunea de tip bulă.

### **Reacția de hipersensibilitate de tip III**

Reacția cu complexe imune circulante este prezentă în patologia dermatologică doar ca reacție de însoțire a fenomenelor autoimune din unele colagenoze.

### **Reacția de hipersensibilitate de tip IV**

Reacția de hipersensibilitate de tip întârziat este mecanismul patogenetic al **dermatitei de contact (eczema de contact)**, dar și a unor reacții de fotosensibilizare. Procesul este mediat prin intermediul limfocitelor T citotoxice, care eliberează limfokine, cu acțiune pe celula țintă. În prima secvență antigenul ajuns în piele este prelucrat de o celulă APC, care declanșează răspunsul imun, eliberând IL-1. Antigenul este în continuare prezentat limfocitului T helper, care eliberează IL-2. Ca urmare, limfocitele sunt sensibilizate specific, urmând să prolifereze și să secrete citokine (IL-2, gamma-interferon), cu efect distructiv asupra celulelor țintă.

Antigenele declanșante pentru dermatitele de contact pot fi:

- medicamentoase:
  - ◇ antiseptice, amoniu cuaternar,
  - ◇ antibiotice: penicilină, streptomycină, sulfamide, neomicina,
  - ◇ xilina și xilocaina,
  - ◇ fenotiazide,



- ◇ aditivi: propilenglicol, lanolină, unii coloranți,
- plante:
  - ◇ ingrediente: unele compositae, iedera, primula, vanilia, lavanda,
  - ◇ legume: ceapa, usturoiul, tomatele,
  - ◇ fructe: citrice.
- materiale industriale:
  - ◇ cauciucul, cleiuri sintetice.
- produse cosmetice:
  - ◇ unii coloranți de păr, parfumuri.

### ***Boli autoimune cu manifestare cutanată***

Pierderea toleranței față de structurile proprii, cu producerea de autoanticorpi îndreptați împotriva acestora, reprezintă mecanismul fundamental al bolilor autoimune.

**Terenul genetic predispozant.** Există o anumită agregare familială pentru bolile autoimune, fără a exista o certitudine legată de vreo genă implicată. De asemenea, poate fi pusă în evidență o anumită combinație HLA (a sistemului major de histocompatibilitate), mai frecventă în anumite boli autoimune:

HLA B<sub>27</sub>      psoriazis artropatic,

HLA B<sub>14</sub>      dermatomiozita,

HLA B<sub>8</sub>      LES.

Unele deficite genetice de complement pot fi și ele corelate cu imunogenetica unor boli autoimune:

Deficitul de fracțiune C<sub>2</sub>      asociere cu dermatomiozita,

Deficitul de fracțiune C<sub>4</sub>      asociere cu LES.

Totuși, este încă necunoscut dacă deficitul de complement generează terenul predispozant, sau invers, boala autoimună epuizează unele fracțiuni de complement.

**Mecanismul general de producere** este comun cu al altor boli de tip autoimun, iar un rol important îl joacă procesele:

- **Producerea de autoanticorpi împotriva structurilor proprii**, ca de exemplu:
  - ◇ Anti-colagen, în unele colagenoze;
  - ◇ Anti-nucleolari, în lupus eritematos diseminat;
  - ◇ Anti-desmogleină, în pemfigusul bulos.
- **Pierderea selfului la nivel cutanat** se poate produce prin alterări ale structurilor proprii din cauza expunerii la UV. O oarecare modificare structurală poate fi suficientă pentru a schimba structura spațială a moleculei în cauză, îndeajuns de mult pentru a fi recunoscută de sistemul imun ca fiind „non-self”.

**Factori precipitanți** care pot declanșa mecanisme autoimune sunt:

- radiațiile UV, prin faptul că ele stimulează eliberarea în exces a unor citokine epidermice și dermice;
- factori virali și microbieni, pentru că pot declanșa reacții antigenice încrucișate;
- factori hormonal: sarcina și ciclul menstrual agravează considerabil manifestările din boala lupică;
- factori psihici exacerbează procesele autoimune în lupus, vitiligo (există o teorie autoimună a acestei boli), psoriazis.



## ÎMBĂTRÂNIREA CUTANATĂ

Mecanismele îmbătrânirii cutanate

Agingul cutanat intrinsec, agingul cutanat extrinsec

Aspecte clinice

Îmbătrânirea cutanată este un proces multifactorial, care se derulează prin două componente, într-o oarecare măsură concomitente: agingul cronologic numit și intrinsec, care se reflectă asupra întregului înveliș tegumentar și agingul indus de mediu (extrinsec), legat în primul rând de efectele nefavorabile ale radiațiilor UV (foto-îmbătrânire), dar este cauzat și de noxe, stres, fumat, căldură.

Îmbătrânirea cronologică se referă doar la modificările histologice, biochimice și clinice induse de înaintarea în vârstă. Apariția și dezvoltarea în timp a acestora se explică prin două teorii: *îmbătrânirea celulară determinată genetic* precum și *teoria radicalilor liberi*.

Există și alți factori acceleratori ai îmbătrânirii celulare, cum ar fi glicarea proteinelor, scăderea capacității de apărare imunologică odată cu înaintarea în vârstă, anomalii neuroendocrine asociate cu disfuncționalități ale sistemului hipotalamo-hipofizar (orologiul biologic), modificări în varii organe și depresia estrogenică din cursul menopauzei.

## Agingul cutanat cronoidus (intrinsec)

### ***Teoria agingului programat genetic***

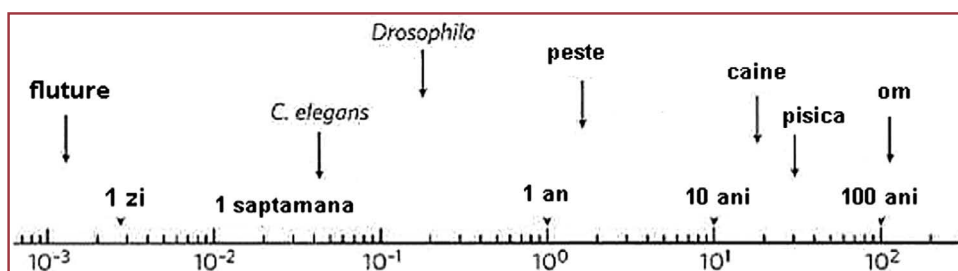
#### **Modificări ale ADN**

Îmbătrânirea cronologică poate fi considerată ca un fenomen genetic programat (dictat de orologiul biologic). Fiecare specie are o constituție specifică a ADN-ului în măsură să determine speranța de viață și longevitatea.

Longevitatea și speranța medie de viață sunt o caracteristică de specie. Observația aparține lui Russell Wellace, colaborator al lui Darwin, în cadrul teoriei evoluționismului. În acest context se poate afirma că specia umană are ca speranță de viață puțin peste 100 de ani, sau chiar 120 de ani (fig.43).

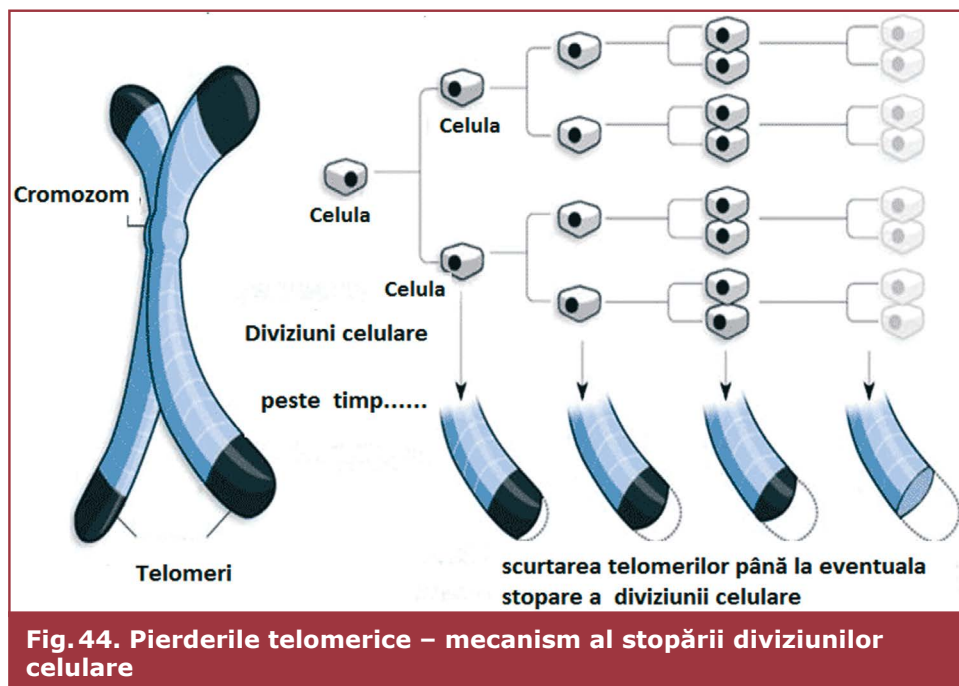
Față de acest determinism de specie, în cursul vieții se adaugă mutații, erori moleculare repetitive, pierderi de telomeri (fibroblaștii pierd în medie 15-20 pb/an) și anomalii de transcripție (acumulare de erori în cursul sintezelor proteice). Toate acestea sunt în măsură să devieze organismul de la programarea biologică.

Pierderile de telomeri par a fi cea mai recentă teorie a longevității și a morții. Conform acestei teorii, ciclurile de replicare celulară nu pot fi duse la infinit, ci au o valoare finită. Acest fapt poate fi



**Fig.43. Speranța de viață este o caracteristică de specie, determinată genetic**

demonstrat în culturi celulare. Cu fiecare nouă diviziune celulară, fracțiuni din telomerii cromozomilor se pierd, până când, pierderea totală a acestora face ca diviziunile celulare să se stopeze (fig. 44).



**Fig. 44. Pierderile telomerice – mecanism al stopării diviziunilor celulare**

O altă disfuncționalitate celulară ce progresează cu vârsta este activitatea mitocondrială, cea în măsură să genereze ATP-ul. Odată cu înaintarea în vârstă diminuează capacitatea de reînnoire a ATP.

Pe lângă pierderea informației genomului și diminuarea capacității de diviziune celulară, în agingul cutanat se remarcă și o variație de morfologie celulară (de diferențiere), scăderea capacității de biosinteză proteică etc. (fig. 45).

### **Factori enzimatici ai agingului crono-indus**

În cursul îmbătrânirii cronologice apare un dezechilibru între doi parametri cheie ai metabolismului cutanat: sinteza

macromoleculelor din matricea extracelulară și inhibitorii enzimatici ai acestui proces. Această teorie a îmbătrânirii poate fi demonstrată *in vitro*, pe culturi de fibroblaști. Astfel, activitatea metaloproteinazelor matriceale (MMP) este crescută în timpul îmbătrânirii cronologice, ceea ce duce la o mai rapidă degradare a fibrelor dermice de colagen, proces specific agingului.

### ***Teoria radicalilor liberi***

Generarea spontană de radicali liberi în cursul îmbătrânirii cronologice permite explicarea unor modificări observate la nivel cutanat. Radicalii liberi de oxigen sunt generați în cantități mici în mod continuu, în cursul metabolismului oxidativ normal (reducerea oxigenului în lanțul respirator mitocondrial). Există și alte mecanisme responsabile de formarea de radicali liberi de oxigen: activarea NADPH-oxidazei a polimorfonuclearelor și a macrofagelor, ceea ce conferă acestor celule capacitatea bactericidă și fagocitară.

Din cauza instabilității mari, radicalii liberi declanșează reacții în lanț, iar moleculele cu care intră în contact, devin ele însele radicalice. Radicalii liberi de oxigen exercită o activitate proinflamatoare care interferează cu îmbătrânirea cronologică. Vorbim așadar de teoria îmbătrânirii de origine inflamatorie.

### **Țintele radicalilor liberi**

Principalele ținte ale radicalilor liberi sunt reprezentate de proteine, lipidele membranare și ADN.

- a. Proteinele, având grupări sulfurice sau un caracter nesaturat, sunt extrem de sensibile la atacul radicalic. La nivel cutanat, consecințele sunt multiple: depolimerizarea colagenului, a elastinei, a acidului hialuronic, generarea de produși toxici și formarea de agregate proteice.
- b. O a doua țintă a atacului radicalic este reprezentată de membranele celulare și subcelulare, bogate în lipide

polinesaturate și acizi grași. Rezultă de aici o pierdere a integrității și a funcționalității membranelor celulare. Lipidoperoxidarea este responsabilă de formarea de noi radicali liberi, cu declanșarea cascadei acidului arahidonic și a catabolismului bazelor purinice. Pe termen lung, oxidarea acizilor grași membranari este răspunzătoare de formarea și acumularea de pigmenți lipofucsinici în cursul procesului de îmbătrânire. Astfel de pigmenți sunt puși în evidență în varii țesuturi și organe: creier, cord, mușchi, tegument și pot fi un marker tisular al senescentei tisulare.

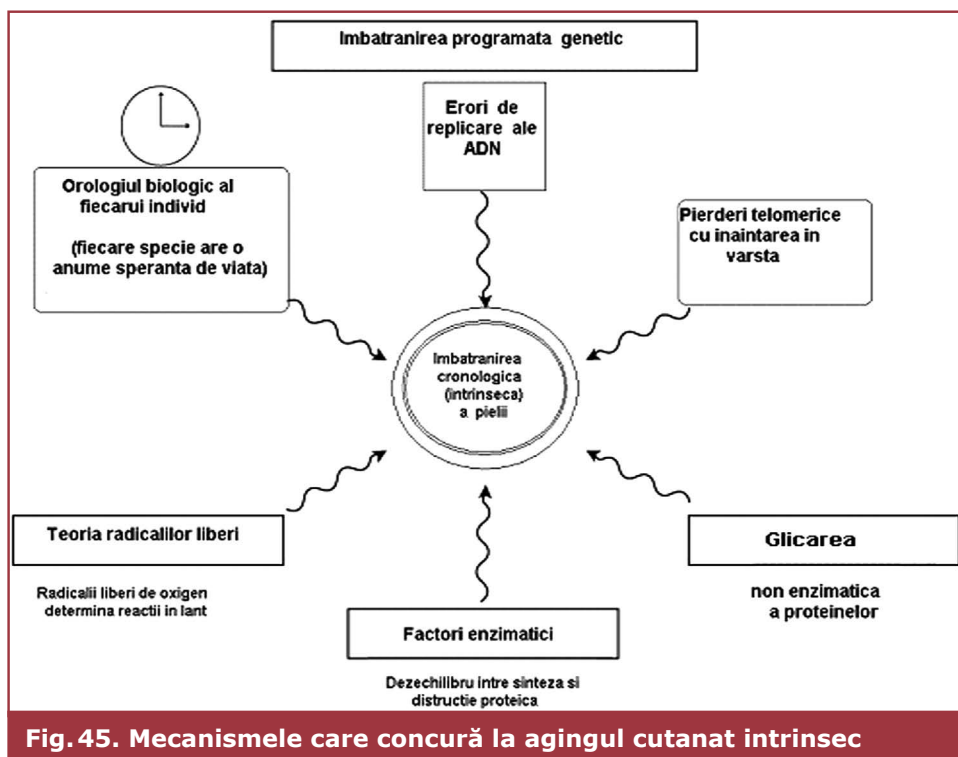
- c. O a treia țintă importantă a stresului oxidativ este ADN-ul. Este alterat procesul normal de replicare, iar dacă intervin și alte mutații, se poate ajunge la apoptoză abuzivă sau cancer. Extrem de sensibil este și ADN-ul mitocondrial, iar agresiunile multiple asupra sa conduc la scăderea dramatică a energiei celulare.

Generarea de radicali liberi ai oxigenului la nivel cutanat este un fenomen care se accentuează cu înaintarea în vârstă, deoarece, în timp, scade bagajul antioxidant al organismului (superoxid dismutaza, catalaza și glutatión peroxidaza).

### ***Glicarea non-enzimatică a proteinelor***

Una dintre teoriile care încearcă să explice procesul de îmbătrânire cronologică este glicarea non enzimatică a proteinelor. Acest fenomen este spontan, ireversibil și cu efect cumulativ. El poate implica toate proteinele organismului, dar pentru îmbătrânirea cutanată capitală este implicarea colagenului. (fig. 46)

Glicarea unei proteine (numită și reacție Maillard) are ca final formarea de legături încrucișate, stabile ireversibile (***advanced glycation end products***). La nivelul pielii, proteinele implicate sunt proteoglicanii, elastina, glicoproteinele, dar mai cu seamă colagenul, care reprezintă principala proteină a dermului.



Consecința acestui proces este rigidizarea acestor proteine, pierderea elasticității și a supleței cutanate, dar și dezorganizări ale arhitecturii dermului. Trebuie notat că orice structură proteică poate fi afectată: enzime, factori de creștere, receptori celulari.

Merită a fi menționat faptul că glicarea și stresul oxidativ pot interacționa în procesul de aging. Moleculele glicate pot deveni produși radicalici secundari.

### ***Mecanisme ale agingului general reflectate asupra organului cutanat***

- ***Instalarea menopauzei la femeie și a declinului androgenic la bărbat***, ceea ce va duce la scăderea drastică a stimulării organelor estrogen-dependente, respectiv a celor androgen-dependente. În acest context pot să apară



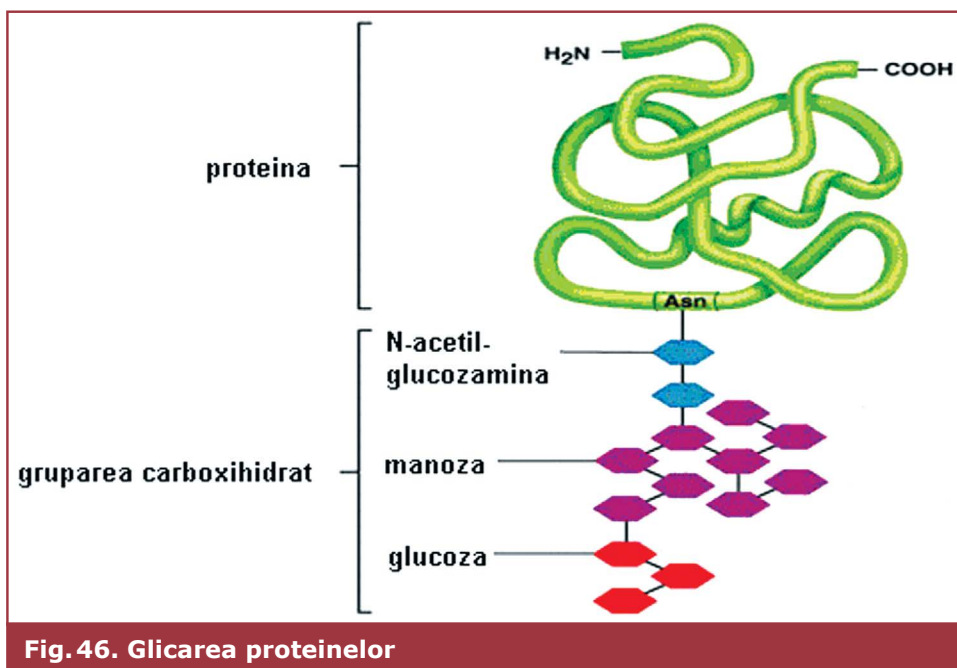


Fig.46. Glicarea proteinelor

atrofii musculare (sarcopenia vârstnicului), un raport *anabolism/catabolism* în favoarea catabolismului, ca și pierderi de troficitate ale pielii (prin scăderea secreției sebacee – efect al hipoandrogenismului – și prin scăderea replicării keratinocitelor – efect al hipoestrogenismului).

- **Pierderea controlului reglator pentru ciclurile celulare.** Ritmul reînnoirii celulare devine mai scăzut; apare fenomenul de apoptoză aberantă și abuzivă în majoritatea organelor, rezultând depopulări celulare în diverse organe.
- **Diviziuni celulare aberante.**
- **Bilanț al sintezelor proteice și glicoproteice negativ.** Ritmul degradării depășește ritmul sintezelor, în cazul collagenului, al glicozaminoglicanilor, al structurilor de apărare, al imunoglobulinelor, al diverșilor factori de creștere, echipament enzimatic antiradicalic, etc. Astfel vor fi afectate propriile bariere de protecție și propriile mecanisme reglatorii.

- **Glicația (reacția Maillard sau glicația non-enzimatică).** Glucidele reduse rezultate din procese catabolice se atașează proteinelor, în mod non-enzimatic. Atașarea are loc la capatul amino-liber al lizinei sau argininei. Astfel colagenul din derm sau din pereții arteriali devine rigid.
- **Scăderea cantității totale de apă din organism,** se va răsfârâge și asupra organului cutanat, care, oricum, este organul cel mai expus la deshidratare.

### **Modificări la nivel histologic**

Concomitent cu aceste procese care afectează în egală măsură organismul, există și procese ireversibile, care se derulează în organul cutanat, și care, în ansamblu, descriu ceea ce se numește **agingul pielii.**

- pierderea protecției dată de secreția sebacee, prin diminuarea importantă a stimulării sebocitelor de către androgenii circulanți. Acest proces va duce la deshidratare marcată, cu descuamări, uscăciune tegumentară și cu instalarea rigidității cutanate și a ridurilor.
- atrofie epidermală, mai cu seamă a stratului cornos, având drept cauze:
  - ◇ fenomenul general de apoptoză abuzivă,
  - ◇ înnoire celulară deficitară, prin lipsa stimulării datorate estrogenilor și a deficitului de factori de creștere,
  - ◇ un număr mai mic de celule stem, capabile să se diferențieze și să se multiplice, în stratul bazal al epidermului.
- **deteriorări cantitative și calitative ale colagenului și a elastinei, în derm.** Colagenul suferă nu doar cantitativ, printr-un bilanț negativ al sintezei sale, dar și calitativ, prin mecanisme complexe:
  - ◇ deshidratarea globală din derm atrage pierderea de grupări -OH din structura colagenului; astfel, tot mai multe resturi de

aminoacizi vor forma alte legături spațiale, în general punți de hidrogen, ceea ce va contribui la rigidizarea colagenului,

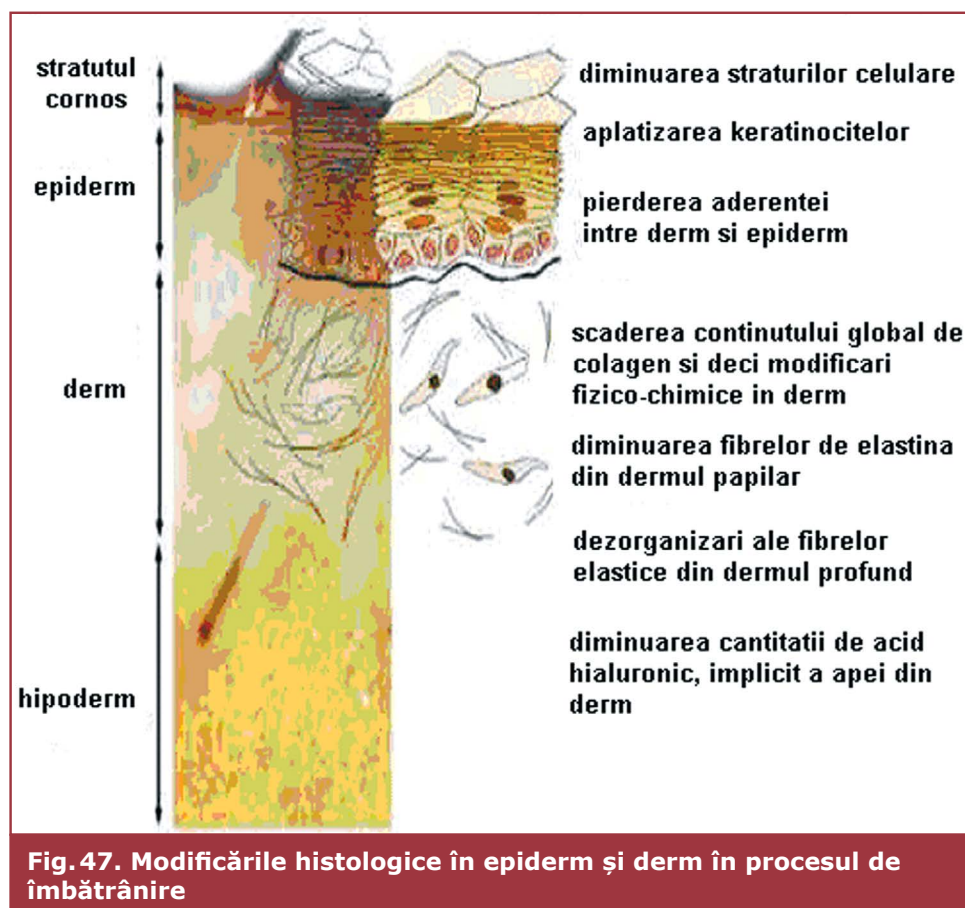
- ◇ glicația colagenului
- ◇ scăderea colagenului de tip III, (fetal) mai elastic, cu predominanța ulterioară a colagenului de tip I (de tip adult), mai rigid.

Deteriorarea rețelei de colagen și pierderea proprietăților elastice, din cauza elastinei și a colagenului, reprezintă cele mai importante cauze pentru instalarea laxității tegumentare și, ulterior, a ridurilor.

- ***pierdere a importanței a conținutului de glicozaminoglicani (în special de acid hialuronic) din derm.*** Aceasta este una dintre cele mai semnificative modificări în privința funcționalității dermului, și a pielii în general. Modificarea este cauzată de bilanțul negativ al sintezelor generale în diverse tipuri celulare (fibroblast) și are drept consecință deshidratarea masivă a dermului. Ca urmare, ridurile devin mai vizibile, dermul se subțiază, colagenul devine mai rigid, iar schimburile de substanțe în derm încetinesc.
- ***este redusă funcția de apărare imună,*** ca urmare a unor ritmuri mai lente în sinteza de imunoglobuline și de interferon, de către fibroblast, de interleukine, de către keratinocit, și prin depopularea în celule Langerhans.
- ***sistemul de capilare din derm devine mai rigid,*** prin pierderea colagenului din pereții capilari. Acesta este punctul de plecare pentru instalarea cuperozei.
- ***alterări ale funcției melanocitului,*** cu depigmentări ale părului și ale pielii. Paradoxal, tenul îmbătrânit poate prezenta și hiperpigmentări (pigmentații senile).
- ***scăderea capacității de sinteză de vitamină D și de retinoizi naturali,*** în hipoderm, pornind de la precursorii

acestora. Deficitul de sinteză a acestor vitamine va avea consecințe clinice atât pe organul cutanat, cât și sistemic.

Aceste fenomene în plan histologic specifice agingului cutanat sunt prezentate în figura 47.



## Relația între îmbătrânirea organismului și îmbătrânirea cutanată cronologică

Majoritatea mecanismelor biologice care induc agingul general al organismului sunt declanșatoare și pentru modificările îmbătrânirii, vizibile la nivel tegumentar. De fapt, organul cutanat este o oglindă ce reflectă fenomene biologice sistemice a căror dinamică se corelează cu înaintarea în vârstă. În cele ce urmează vor fi prezentate fenomenele îmbătrânirii generale care au o consecință la nivel cutanat, (tabelul 6).

Fenomen general (sistemic) de îmbătrânire	Consecință la nivel cutanat
Senescentă celulară cu pierderi telomerice	Keratinocite și fibrocite senescente cu activitate diminuată și viabilitate în culturi celulare scăzută. <b>Cicatrizare întârziată.</b>
Diminuarea numerică a celulelor stem și a celor cu potențial de diviziune	<b>Atrofiere tegumentară.</b> Săderea mitozelor din stratul bazal al dermului.
Producerea de radicali liberi toxici	<b>Carcinogeneza cutanată.</b> La expunerea la UV risc de fotoaging.
Glicarea proteinelor	Rigidizarea collagenului, <b>pierderea elasticității cutanate</b>
Alterarea orologiului biologic	<b>Scăderea ritmului celular și a sintezelor</b> (colagen, elastină, acid hialuronic, ceramide, imuno-globuline, citokine, factori de creștere)
Scăderea secreției estrogenice	<b>Încetinirea ratei de diviziune</b> a keratinocitelor
Scăderea secreției androgenice	Deprimarea secreției sebacee, ceea ce duce la <b>deshidratare cutanată.</b>
Creșterea secreției de cortizol	Insomnii, scade durata orelor de somn cu creșterea stării de veghe. <b>Este inhibată producerea de colagen</b> (a sintezelor proteice în general) cortizolul fiind un hormon catabolic pentru proteine).
Pierderea senzației de sete	<b>Deshidratare cutanată</b>

Fenomen general (sistemic) de îmbătrânire	Consecință la nivel cutanat
Sarcopenia	Slăbește masa musculară facială, sunt favorizate <b>ridurile gravitaționale</b>
Pierderea senzației gustative și diminuarea apetitului	Diminuarea hipodermului și evidențierea mai pregnantă a ridurilor
Edentația	Alterarea ocluziei cavității bucale și <b>accentuarea ridului nazo-genian</b>
<b>Tabelul. 6. Fenomenele îmbătrânirii generale și consecințele acestora la nivel tegumentar</b>	

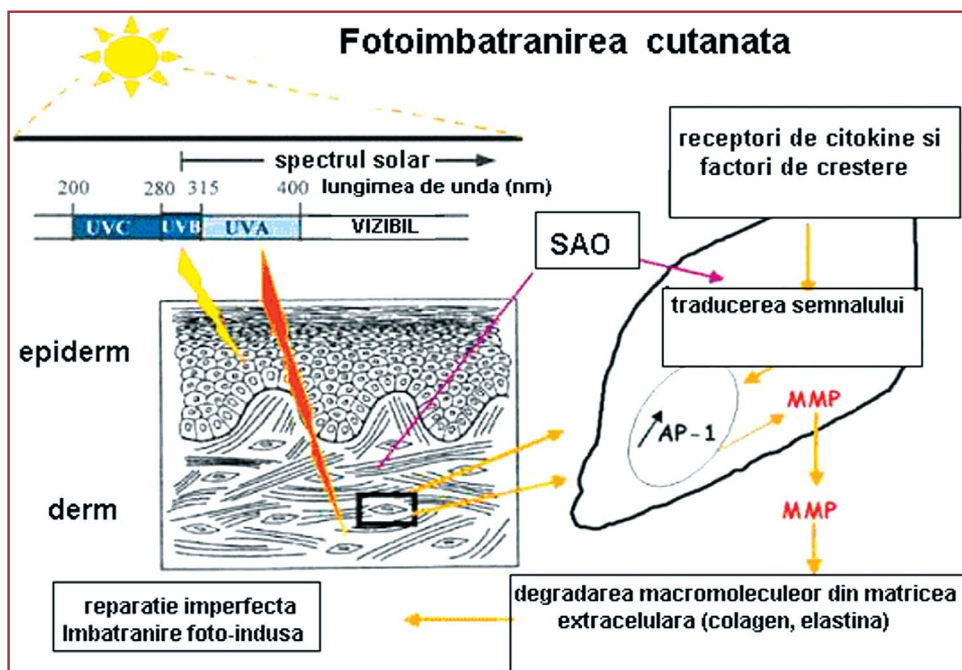
Anumite modificări cutanate au însă și consecințe sistemice și astfel se închide cercul vicios al disfuncțiilor specifice agingului (tabelul 7).

Modificare cutanată specifică agingului	Consecință sistemică
Scăderea rezervelor de provitamină D la nivel hipodermic	Depleția vitaminei D în organism și accentuarea osteoporozei
Scăderea rezervelor de acid retinoic	Hipovitaminoza A
Scăderea competențelor imune la nivel cutanat	<b>Infecții recurente</b> cu posibil efect sistemic (pielea este poartă de intrare pentru microorganisme)
Insuficiența glandelor sudorale	<b>Tulburări de termoliză</b> ca element al termoreglării
Epuizarea sistemelor enzimactice antioxidante ale pielii	Risc carcinogenetic
Diminuarea grosimii hipodermului	<b>Intoleranță la frig</b>
Riduri cu aspect inestetic	<b>Scăderea încrederii și a stimei de sine</b>
<b>Tabelul 7. Modificări cutanate cu răsunet sistemic</b>	

## Îmbătrânirea cutanată extrinsecă

Îmbătrânirea extrinsecă este cauzată de factori externi, între care radiațiile UV, poluarea, fumatul, stresul, adică factori care agresează pielea prin formare de radicali liberi toxici. Dintre toate cauzele, cea mai importantă este reprezentată de radiația UV, care produce fotoîmbătrânire (fotoaging). Din acest motiv, în unele tratate de dermatologie, se pune semnul de egalitate între agingul extrinsec și fotoaging. Radiația ultravioletă reprezintă principalul factor determinant al îmbătrânirii cutanate extrinseci. Mecanismul său de acțiune este dublu: fie prin acțiunea directă asupra ADN-ului celular (modul principal de acțiune al UVB), fie indirect, prin intermediul speciilor active ale oxigenului (modul principal de acțiune al UVA).

În cadrul interacțiunii directe cu ADN-ul, se formează foto-produși (în special dimeri de timidină) putând să conducă la mutații, la moarte celulară și la inițierea carcinogenezei. Când dozele de UV receptate de suprafața pielii sunt importante, are loc activarea proteinei p53, ceea ce conduce la moartea keratinocitelor (apoptoza acestora). Mai mult, dacă intervine și o mutație genetică la nivelul sintezei proteinei p53, keratinocitele își pierd capacitatea apoptotică (de moarte *naturală*), și asistăm la punctul de plecare pentru proliferările maligne. Radiațiile UV măresc, de asemenea, expresia metaloproteinazelor matriceale (MMP) în derm și epiderm. Acestea sunt enzime responsabile de degradarea collagenului și a altor macromolecule din matricea dermului. O expunere la soare de doar 5-15 minute, la orele amiezii, poate antrena producerea de collagenaze și de gelatinaze. Prima dintre acestea hidrolizează fibrele de collagen, ducând la distrugerea rețelei dermice de collagen. (fig.48) Utilizarea preventivă de retinoizi pe cale orală, cu 24 ore înainte de expunerea la UV, poate bloca producerea în exces de MMP.



**Fig. 47. Modificările histologice în epiderm și derm în procesul de îmbătrânire**

Fotoîmbătrânirea cutanată are unele caracteristici clinice comune cu cronoîmbătrânirea, dar și numeroase diferențe notabile (tabelul 8).



Aspect urmărit	Îmbătrânire cronologică	Fotoîmbătrânire
Regiune anatomică afectată	Regiuni solicitate prin contracția repetată a musculaturii mimicii	Regiuni mai expuse la soare, față, decolteu, <b>regiunea externă a antebrățelor (vs. regiunea internă a antebrățului, care rămâne un model al cronoîmbătrânirii)</b>
Aspect clinic	Pierdere de elasticitate, riduri de expresie	Riduri, de regulă adânci, Pielea este hipertrofiată
Suprafața cutanată	Se menține cadrulajul normal tegumentar	Devine, progresiv, rugoasă și ridată
Gradul de hidratare	Deshidratare	Deshidratare
Secreția sebacee	Crește în pubertate apoi are loc declinul	Crește în pubertate apoi are loc declinul
Rata de proliferare celulară	<b>Mai mică decât normal (atrofie epidermică, cu evidențierea vascularizației faciale)</b>	<b>Uneori, mai mare decât normal (risc de proliferare malignă)</b>
Joncțiunea dermo-epidermică	Îngroșare modestă a <i>laminei dense</i>	Îngroșare excesivă a <i>laminei dense</i>
Elastina în derm	Elastoliză, pierdere a fibrelor elastice	Pierdere marcată a fibrelor elastice
Colagenul în derm	Dezorganizare moderată a rețelei de colagen	Dezorganizare excesivă a rețelei de colagen
Microvascularizația	Arhitectură normală	Depozit de material în pereții capilari
Celule de tip inflamator	Nu sunt semne de inflamație	Perivenular există infiltrate limfocitare

**Tabelul 8. Comparatie între crono- și fotoîmbătrânire**

## Îmbătrânirea cutanată indusă de fumat

Efectele nefaste ale fumatului asupra vaselor de sânge și asupra plămânilor sunt cunoscute și unanim acceptate. În schimb, efectele asupra organului cutanat au fost descrise relativ recent. Totuși, modificările induse de fumat sunt intricate cu cele induse de vârsta biologică și cu cele induse de UV, motiv pentru care este dificil a se disocia semnele clinice generate strict de fumat. Fumatul poate deteriora structurile cutanate, în sensul inducerii de fenomene de tipul îmbătrânirii precoce, prin mecanisme diverse, între care următoarele:

- ◇ Scăderea fluxului sanguin capilar, ceea ce restricționează aportul de nutrienți (glucoza, oxigen);
- ◇ Creșterea eliberării de enzime de tip MMP, capabile să distrugă rețeaua de colagen a dermului;
- ◇ Scăderea depozitelor de vitamina A din piele;
- ◇ Scăderea absorbției vitaminei C, implicit scăderea capacității antioxidante;
- ◇ Inducerea de radicali liberi toxici.

Pe lângă îmbătrânire prematură, fumatul favorizează și apariția altor disfuncții cutanate: scăderea capacității de vindecare a rănilor, carcinomul cu celule scuamoase, melanomul, acneea, psoriazisul, alopecia.

### ***Semnele clinice ale îmbătrânirii cutanate generate de fumat sunt:***

- ◇ Scăderea tonusului și a elasticității cutanate;
- ◇ Discromiile;
- ◇ Ridurile specifice:
  - induse de deprecierea rețelei de colagen, prin eliberarea excesivă de enzime de tip MMP;
  - favorizate de mimica specifică a fumătorului (în jurul gurii și a ochilor).

Aceste modificări sunt proporționale cu cantitatea de tabac consumată, iar femeile sunt mai sensibile decât bărbații. Persoanele care dețin fototipurile cutanate având fototipuri cutanate V și VI sunt mai puțin afectați de îmbătrânirea indusă de fumat, pentru că nu apare factorul cumulativ indus de UV (melanina fiind protectoare).

## **Îmbătrânirea cutanată indusă de căldură**

Căldura este o formă de energie care poate fi transmisă în diverse moduri: contact direct (conducție), curenți circulanți (convecție) sau radiații infraroșii emise de un corp încălzit. Indiferent de forma de emisie, rezultatul este același: creșterea temperaturii. Pielea umană este expusă zilnic la radiație infraroșie. Un studiu recent arată că temperatura pielii umane măsurată în interiorul dermului, cu un termometru de dimensiunea unui ac, este de 40-43°C la orele amiezii, pe timpul verii, după o expunere la soare de 15-20 de minute. Expunerea prelungită la o sursă de căldură poate induce modificări cutanate de ordin biochimic, uneori similare cu modificările induse de expunerea la soare. Principala modificare indusă de căldură ar fi hiperplazia fibrelor elastice (elastoza), dar și degenerări ale fibrelor de collagen. La animalele de experiență modificarea principală indusă de radiația infraroșie este elastoza.

Clinic, agingul cutanat indus de căldură a fost remarcat la brutari, ale căror mâini sunt expuse la căldura cuptoarelor, dar și la muncitorii sticlari, care își expun fața la temperature înalte. Mecanismele exacte prin care se dezvoltă îmbătrânirea termică nu sunt tocmai clare. Șocul termic induce o serie de proteine de șoc. Pe lângă rolul lor compensator în șoc, aceste proteine ar putea avea și rol în creșterea expresiei collagenazelor (enzime de tip MMP). În culturi de fibroblaști, șocul termic induce creșterea de MMP – 1 și MMP – 3. Acestea sunt în măsură să degradeze matricea proteică (colagen în principal). În plus, șocul termic eliberează și IL – 6, care, o dată în plus, induce creșterea eliberării de enzime MMP (în special MMP – 1), printr-un mecanism autocrin.

Experimental, pe șoarecii hairless, expunerea cronică la radiații infraroșii produce elastoza, similară cu cea observată după expunerea la UV. Căldura este un factor agravant și accelerator al injuriei produse de UV, când are loc expunerea la soare. Cu cât expunerea la căldură este mai îndelungată, cu atât elastoza din dermul profund este mai pronunțată și rețeaua de colagen mai depreciată. Unele date recente indică și faptul că expunerea termică ar putea genera și angiogeneză cu aspectul clinic de cuperoză.

## **Îmbătrânirea diverselor fototipuri cutanate**

Studii recente arată faptul că există diferențe evidente de ritm al îmbătrânirii pentru diversele fototipuri umane (colorații de piele).

Este indubitabil faptul că cea mai lentă îmbătrânire este descrisă a fi pentru persoanele asiatice. Într-un studiu recent, publicat de către S. Nouveau-Richard (L'Oreal Recherche) în colaborare cu Z. Yang (Suzhou Medical University, Suzhou, China), se afirmă că, deși ordinea instalării ridurilor faciale este aceeași, există o întârziere medie de 10 ani pentru populația asiatică, comparativ cu populația europeană. Studiul a fost efectuat pentru eșantioane de populație aflate în relativ aceleași condiții de mediu (poluare). Autorii fac referire și la alte studii ale autorilor japonezi, ce confirmă această evidență.

Același gen de studii relevă și faptul că populația afro-americană are un ritm mediu de îmbătrânire cutanată (mai rapid decât cel al asiaticilor, dar mai lent decât al europenilor).

Nu sunt foarte clare explicațiile posibile ale acestor diferențe, dar există o unanimitate de păreri privind factorul alimentar: alimentația bogată în soia a asiaticilor. Soia (*Glycine max*) este cea mai importantă sursă de genisteină, principalul fitoestrogen.



## COSMETICE ACTIVE ANTIAGING

Substanțe cosmetic active regeneratoare ale epidermului  
 Substanțe active hidratante în piele  
 Cosmetice colagenoformatoare  
 Substanțe cosmetice botox-like

### 1. Regeneratori epidermici

Prezentul capitol clasifică moleculele active în funcție de ținta lor de acțiune în cadrul verigilor patogenice ale procesului de aging. În această logică, primele substanțe prezentate sunt cele de tip *regeneratori ai epidermului*.

În capitolul consacrat studiului epidermului, s-a arătat că acest strat al pielii prezintă un ciclu de reînnoire celulară, realizat grație keratinocitelor active din stratul bazal. Deoarece, odată cu înaintarea în vârstă, celulele bazale își pierd din performanțele mitotice, este necesar aportul de substanțe care să stimuleze din nou diviziunea celulară. Astfel de substanțe active sunt stimulatori fiziologici: EGF, estrogeni, sau unii compuși vegetali cu capacități stimulative pentru ceasul biologic al celulelor bazale. Totodată, există și proceduri de medicină estetică capabile să producă regenerarea, ca răspuns compensator la o injurie (daună controlată). În această ultimă categorie se înscriu peelingurile chimice și microdermabraziunea.

### **EGF (*Epidermal growth factor*)**

EGF (Epidermal growth factor), sau factorul de creștere epidermal, este o moleculă mitogenică mică, implicată în mecanisme precum creșterea celulară, vindecarea rănilor, dar și oncogeneza. Prin legare la receptorul său (EGFR), EGF joacă un rol important în creșterea, proliferarea și diferențierea celulară. Este un polipeptid cu greutate moleculară mică, de 6045 Da, formată din 53 de resturi de aminoacizi, ce conține trei punți bisulfidice.

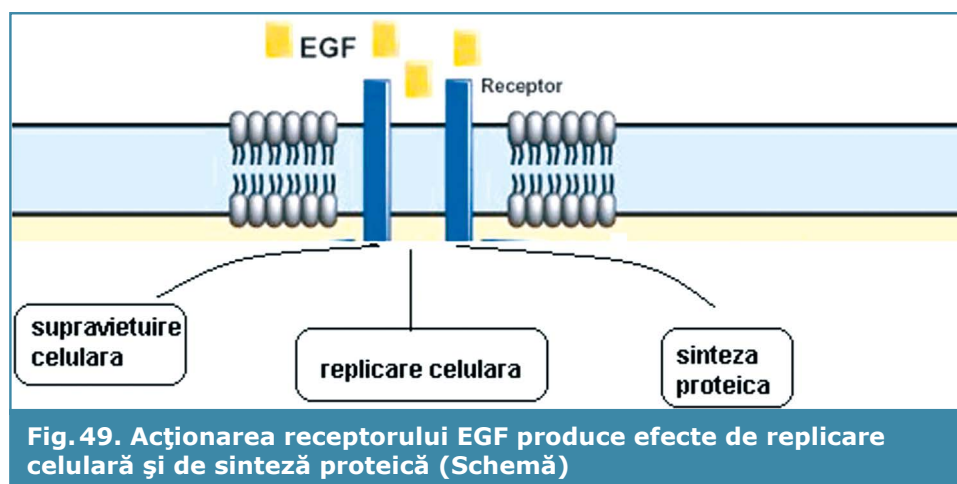
Molecula EGF a făcut istorie în domeniul cercetării medicale. Această proteină a fost purificată pentru prima dată din glandele submandibulare a șoarecilor, apoi a fost evidențiată și în țesuturi umane, atât în glanda submandibulară, cât și în glanda parotidă. Cercetătoarea Rita Montalcini a descoperit că, după introducerea anumitor tumori ale șoarecilor în embrionii de pui de găină, aceștia au eliberat un factor care a stimulat creșterea unor neuroni embrionari specifici. Ulterior, a doua observație de acest gen a fost făcută în timpul studiului efectuat de către Stanley Cohen, asupra factorului de creștere nervos, detectat în glandele submaxilare ale șoarecilor masculi. S-a constatat că, atunci când au fost injectate unele preparate din glanda submaxilară la șoarecii nou-născuți, au apărut anumite „efecte secundare”. Acestea includeau deschiderea precoce a ochilor (6-7 zile față de standardul de 12-14 zile), precum și erupții precoce ale dinților (5-6 zile față de 8-10 zile). Factorul de creștere evidențiat la acel moment s-a dovedit a fi stimulator al celulelor epidermice, primind denumirea de EGF.

*Mecanism de acțiune.* EGF este o componentă a unui complex de factori de creștere și receptori, care împreună contribuie la modularea creșterii celulare. EGF este eliberat de către celule și apoi este preluat, fie de celulă însăși, stimulând propria sa creștere, fie de celulele învecinate. Efectul său este de a stimula diviziunea celulară. Receptorii celulari suprafață ai acestui peptid:

EGFR (epidermal growth factor receptor) se leagă de EGF și eliberează un semnal în interiorul celulei. Receptorul este alcătuit dintr-un singur lanț cu multe părți funcționale. El se găsește pe membrana celulară, având o porțiune orientată spre exterior, capabilă a recepta mesajul, dar și o porțiune orientată spre interior, cu scopul de a transmite semnalul în interiorul celulei.

*Proprietăți ale EGF.* Una dintre cele mai cunoscute proprietăți ale EGF este *stimularea diviziunii celulare*, ceea ce îl face foarte util în vindecarea rănilor și arsurilor cutanate. (fig. 49) EGF ajută, de asemenea, la creșterea și diferențierea multor tipuri celulare, inclusiv fibroblaști, celule hepatice, celule tiroidiene și ovocite. *In vivo*, EGF salivar joacă un rol fiziologic în *menținerea integrității oro-esofagiene și gastrice*.

*Utilizarea în cosmetică a EGF.* Primele utilizări ale EGF în domeniul cosmetologiei datează din anul 1994, iar studiile privind utilizarea în scop antiaging continuă în prezent. Multe din aceste studii au fost sistate însă, din cauza efectului controversat al acestui peptid (replicarea celulară masivă poate genera deviere neoplazică). Printre produsele cosmetice ce conțin EGF se numără: *MyChelle Deep Repair Cream*, *Neutrogena Visibly Firm*, *Nuglow* și *Dermaheal*.



**Fig. 49. Acțiunea receptorului EGF produce efecte de replicare celulară și de sinteză proteică (Schemă)**

În momentul de față cantitățile de factor de creștere epidermal conținute în produsele cosmetice sunt relativ mici și este necesară o precauție în acest sens, deoarece nu se cunosc încă efectele pe termen lung.

### **Fitoestrogenii**

Faptul că estrogenii stimulează replicarea celulară în epiderm este un fapt indubitabil. Se admite faptul că keratinocitele prezintă receptori pentru estrogeni; în plus, există și evidențe clinice: îmbătrânirea cutanată bruscă a femeilor intrate în perioada menopauzei. **Superioritatea fitoestrogenilor față de estrogen**, în cosmetologie, are mai multe motivații:

- ◇ Rațiuni comerciale: publicul consumator preferă produse de origine vegetală, în defavoarea celor de origine animală;
- ◇ Rațiuni de eficacitate: genisteina, principalul fitoestrogen natural (cel mai activ, cel mai studiat, cel mai abundent în natură), are efecte benefice multiple pe piele (este și un protector al rețelei de collagen);
- ◇ Rațiuni de siguranță: genisteina este un agent selectiv al receptorului estrogenic; stimulează doar efectele induse de receptorul estrogenic  $\beta$ , dar nu și de cel  $\alpha$ . Din acest motiv, ea nu determină proliferarea celulelor mamare.

Fitoestrogenii sunt substanțe sterolice sau non-sterolice sintetizate de plante pentru propria lor apărare (fungicide, filtre UV), dar care, ajunse în organismele animale, devin ligand al receptorului estrogenic  $\beta$ , determinând efecte estrogen-mimetice.

Grupul fitoestrogenilor cuprinde:

- ◇ Izoflavonele estrogen-mimetice: genisteina daidzeina, gliciteina, biochanina A, formononetinul, equolul – o substanță estrogenică, rezultată din acțiunea bacteriilor intestinale asupra formononetinei și a daidzeinei.



- ◇ Lignani – prezenți în cereale, fibre vegetale, în semințele de in și în miezul de nucă.
- ◇ Cumestani și cumestrol – găsiți alături de izoflavone în: trifoi, lucernă și unele leguminoase,
- ◇ Unii componenți ai uleiurilor volatile: trans-anetolul, scareolul, viridiflorul.
- ◇ Unele saponine sterolice, între care diosgenina.
- ◇ Unii fitosteroli:  $\beta$  – sitosterolul, stigmasterol.

Dintre toți fitoestrogenii, cea mai abundentă și mai studiată este genisteina. Aceasta este o izoflavonă cu structura chimică 4', 5, 7 – trihidroxiizoflavonă, având proprietăți estrogen-mimetice, dar și estrogen-modulante, prin capacitatea sa de legare a receptorului estrogenic  $\beta$ . Substanța este în curs de evaluare farmacodinamică, pentru că are capacitatea de a inhiba tirozin-kinaza – enzimă atașată diversilor receptori de membrană, inclusiv receptorilor „factorilor de creștere”. Prin aceasta, genisteina este un potențial agent anticanceros, pentru că factorii de creștere (de tip EGF, TGF) intervin în procesul mitogenezei și chiar în mitogeneza aberantă, declanșatoare a procesului canceros.

Genisteina nu are structură sterolică, ci o structură spațială asemănătoare estradiolului. Din acest motiv, izoflavona poate lega competitiv receptorul estrogenic.

*Utilizări în dermatocosmetică.* În dermatocosmetologie, fitoestrogenii sunt utilizați pentru tratamentul și prevenția crono-îmbătrânirii cutanate și a îmbătrânirii fotoinduse. În acest sens, s-a constatat eficacitatea aplicării locale, ca fiind superioară administrării sistemice a fitoestrogenilor, estompând vizibil ridurile și reducând reliefurile cutanate.

Utilizarea substanțelor cu activitate estrogen-mimetică, cum sunt fitoestrogenii din produsele dermatocosmetice, este

din ce în ce mai dezirabilă. Ele prezintă avantajul caracterului estrogen-mimetic, însă nu sunt însoțite și de efectele adverse ale hormonilor estrogenici propriu-ziși.

Epidermul este un țesut bogat în receptori estrogenici, la nivel de keratinocite, ce au capacitatea de a lega nu numai estrogenii naturali sau de sinteză, dar și substanțele estrogen-mimetice. Estrogenii legați la keratinocit sunt responsabili de reînnoirea celulară la acest nivel. Astfel, devine posibilă homeostazia keratinocitelor în piele, prin aplicarea locală de fitoestrogeni.

Numeroasele produse cosmetice, existente pe piața farmaceutică, sunt îmbogățite cu fitoestrogeni pe baza extractului proteic de soia. Acești fitoestrogeni au proprietatea recunoscută de a **remedia deficitul elasticității și fermității pielii fotoinduse, prevenind, totodată, și atrofierea epidermului** Genisteina este o substanță estrogen-mimetică ce aduce beneficii organului cutanat, dar, în plus, este și un antioxidant ce contribuie la restaurarea fibrelor de colagen fotodistruse din țesutul dermic

### ***Extrakte vegetale ale mugurilor foliari***

În cursul embriogenezei, la plante, apare o structură simplificată care se compune din populațiile de celule șușă: meristemele. Acestea sunt sediul multiplicării celulare; ele vor genera creșterea plantei.

*Conținutul biochimic al meristemelor intercalare.* Substanțele active care asigură creșterea și diviziunea plantelor, aflate în țesuturile meristematice, se numesc **fitohormoni**. Acestea sunt substanțe organice care reglează creșterea organismului vegetal sau intervin în comunicarea intercelulară în plantă. Între aceștia se vorbește și despre hormonii de stres, responsabili în a dicta secreția unor substanțe reparatorii (pentru țesuturi lezate).

*Utilizarea dermato-cosmetică a mugurilor foliari.* Încă din Antichitate sunt cunoscute efectele favorabile ale mugurilor foliari. Cel mai emblematic efect este cel al mugurilor de *Pupulus nigra*, care are efect epitelizant. La această evidență se adaugă efectul nutritiv al mugurilor de *Tilia tomentosa* și cel antialergic al mugurilor de *Ribes nigrum*. Activitatea epitelizantă și stimulatorie a turnoverului celular se explică prin existența în țesuturile meristemice a unor factori de creștere: auxine, gibereline și citokine.

Utilizarea în practica medico-farmaceutică a extractelor de muguri foliari face parte din **gemoterapie**, sau **meristemoterapie**, cunoscută în practica farmaceutică drept ramură a fitoterapiei. Țesuturile meristemice au suscitât interes biologilor, prin aceea că nu fac fotosinteză, dar contribuie la elongarea și dezvoltarea plantei.

### **Cyanobacteriile**

Cyanobacteriile fac parte din cele mai vechi forme de viață de pe Terra, având o vechime de peste 3,5 miliarde de ani. Sunt bacterii grupate în colonii. Vechile clasificări botanice le încadrează în grupul algelor albastre-verzi. Se cunosc 7500 de specii, dintre care mai puțin de 200 pot fi libere (nu trăiesc în simbioză, deci pot duce o viață independentă).

Utilizarea acestora în dermato-cosmetologie este de dată recentă, iar cercetările în domeniu aparțin laboratoarelor Pierre Fabre. Prin testări realizate *in vitro*, au fost puse în evidență o acțiune a acestora asupra keratinocitelor, o stimulare a capacității replicative ale acestor celule. Testele *in vitro* demonstrează și o activare a fibroblastelor din derm, cu efect asupra sintezei de acid hialuronic și de colagen.

Alte substanțe regeneratoare pentru epiderm sunt reprezentate, pe de o parte, de retinoizi (în esență tretinoin) – prezentate în cadrul medicației dermatologice, iar pe de altă parte, de substanțele de peeling, enumerate în cadrul capitolul consacrat studiului epidermului.

## 2. Tratamentul cosmetic hidratant

La nivelul epidermului, ca și pe suprafața acestuia, există trei factori importanți care mențin hidratarea:

- Filmul lipidic de suprafață, rezultat din secreția sebacee, continuă. Secreția sebacee este maximă în adolescență sub influența hormonilor androgenici (crescuți prin creșterea precursorilor acestora) și scade substanțial cu vârsta. Aceasta împiedică pierderile de apă transdermale. Din acest motiv, unele produse hidratante, mai cu seamă cele din rândul formulelor clasice, conțin lipide cu rol ocluziv: colesterol, lanolină, cetaceum. Actualmente, acestea pierd teren în ceea ce privește utilizarea lor, datorită posibilului efect comedogen, ca și a consistenței grase datorită produsului cosmetic.
- **Factorul natural de hidratare (NMF: natural moisturizing factor)** Acesta este un complex de substanțe, între care: AA, uree, amoniac, acid uric, acid 2-pirolidon 5-carboxilic, glucozamină, lactați și oligoelemente. Ureea și acidul 2-pirolidon 5-carboxilic sunt considerate substanțe hidratante eficiente; din acest motiv ele se găsesc incluse în unele forme farmaceutice de uz cutanat, destinate hidratării.
- **Ceramidele** au o eficiență demonstrată de hidratare epidermală, mai cu seamă pentru spațiul extracelular, prin polaritatea lor diferită: pol hidrofil, pol hidrofob. Este demonstrat faptul că, în unele boli dermatologice asociate cu uscăciunea cutanată, este scăzută – aproape absentă – ceramida C<sub>2</sub>. Experimental, aplicarea cutanată de precursori

ai ceramidelor de tip sfingolipide (tetraaceti-sfingosină) determină creșterea nivelului de ceramide în keratinocite, și implicit nivelul de hidratare epidermal. Produsele dermo-cosmetice de tip hidratant au inclus ceramide ori precursori de ceramide, ca și stimulatori ai sintezei endogene pentru acestea (alfa-hidroxiacizi).

La nivelul dermului, hidratarea este asigurată de **acidul hialuronic**. Scăderea semnificativă a acestuia în procesul de îmbătrânire cronologică și fotoindusă impune înlocuirea sa prin aplicații locale sau injecții. Marea sa capacitate higroscopică explică reținerea apei în matricea dermală.

În concluzie, **terapia hidratantă în cosmetologie** trebuie diferențiată, pe obiective și etape ale îmbătrânirii:

**1. Prima etapă de hidratare** debutează cel târziu în decada a 3-a de viață, când începe să devină evidentă deshidratarea epidermală. Această etapă impune:

- stimulatori ai ciclului de viață al keratinocitului, pentru a conserva capacitatea acestora de sinteză de ceramide, de keratină, și a propriilor lor factori de creștere (agenți de peeling, tretinoin, fitoestrogeni);
- ceramide, precursori de ceramide și stimulatori ai sintezei endogene de ceramide;
- Uree, ca agent hidratant, componentă fiziologică a nmF.

**2. A doua etapă de hidratare** debutează cel târziu în decada a 4-a de viață. Această etapă impune:

- unii agenți ocluzivi, care să substituie filmul secreției sebacee;
- acid hialuronic, ca tratament local de substituție,
- fitoestrogeni, pentru consolidarea efectului de hidratare epidermală (a ciclului celular în epiderm, în măsură să sintetizeze ceramide). De fapt, hidratarea epidermală

continuă să reprezinte o necesitate pe tot parcursul procesului de îmbătrânire cutanată.

În industria cosmetică, substanțele folosite ca agenți hidratanți sunt, fie substanțe umidifiante (care înglobează și rețin apa), fie substanțe care refac bariera naturală antideshidratare a pielii. Acestea sunt:

- ◇ Butilen glicolul, o substanță umidifiantă, cu proprietăți vâscoase;
- ◇ Propilen glicolul este un vehicul, solvent și umidifiant al pielii;
- ◇ Glicerina are proprietăți umectante și protectoare;
- ◇ Alfa-hidroxi acizii, în special acidul lactic, sunt stimulatori ai sintezei endogene de ceramide;
- ◇ Ceramidele sunt hidratanți fiziologici ai straturilor superioare epidermice;
- ◇ PCA și sărurile de sodiu ale acestuia. PCA este termenul cosmetic corespunzător pentru acidul 2-pyrrolidon 5-carboxilic, principalul component fiziologic al nmF;
- ◇ Ureea este o componentă de bază a nmF, cu proprietăți hidratante, prin capacitatea sa higroscopică. În stare pură se prezintă sub formă de cristale transparente, fără miros. Se folosește ca agent hidratant, în concentrații 10%, mai cu seamă pentru hiperkeratinizări (psoriazis, ihtioze). În concentrații de 40% este un umectant al unghiilor, în tratamentul onicomicozelor, pentru creșterea biodisponibilității substanțelor medicamentoase în acest caz.
- ◇ Acidul hialuronic și hialuronatul de sodiu.

### 3. Substanțe cosmetic active colageno-formatoare

Așa cum s-a arătat în capitolul consacrat studiului dermului, colagenul este un biopolimer, o moleculă cheie în homeostazia pielii, care, prin rețeaua sa tridimensională, constituie scheletul de susținere al organului cutanat. Mai mult decât atât, la pH neutru, el poate absorbi apa la un nivel de 100% din greutatea sa uscată. Capacitatea mare de gonflare a colagenului asigură un regim hidrodinamic optim diverselor interacțiuni biologice. Natura proteică a colagenului contribuie, prin resturile de aminoacizi polari și nepolari, la interacții puternice, noncovalente, cu molecule biologice active.

#### ***Extensina***

Extensina este o glicoproteină polimerică, cu o structură foarte asemănătoare colagenului, sintetizată exclusiv de regnul vegetal, și prezentă în unele țesuturi de susținere ale plantei. Este abundentă în rădăcina de morcov, de unde a fost izolată și evaluată ca ingredient cosmetic de producătorul francez *Provital*. Având doar câțiva aminoacizi diferiți ca secvență față de colagenul uman de tip I, este cunoscută pe piața producătorilor de produse cosmetice sub denumirea de „colagen vegetal”. Totuși, datorită structurii moleculare mari, este controversată posibilitatea penetrării sa prin piele. În studiile *in vitro*, are o activitate collagen-like și capacitate antioxidantă.

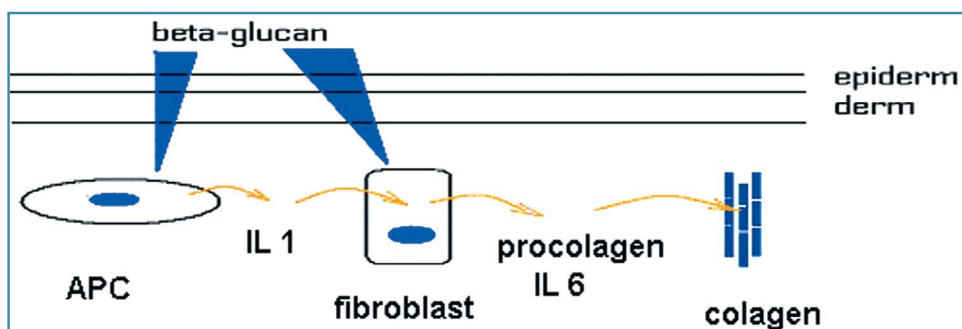
#### ***Beta-glucanul***

Beta-glucanii reprezintă o familie de polizaharide constituite din unități de D-glucoză, linkate prin legături beta. Carbonul linkat variază în funcție de originea biologică a compușilor, beta-glucanii fiind componente majore ale peretelui celular al drojdiilor, al fungilor, al bacteriilor, al algelor marine, precum și ale unor

cereale (orezul, ovăzul), unde reprezintă parte a endospermului. În funcție de sursa naturală a beta-glucanilor, aceștia formează structuri ramificate distincte, de unde și funcțiile multiple ale acestora. Beta-glucanii au fost utilizați pentru prima dată ca substanțe imunostimulatorii, existând, la ora actuală, suplimente nutritive cu beta-glucan.

Rolul imunomodulator este confirmat de capacitatea acestora de reparație a rănilor, proces care este mediat, în mod indubitabil, de mediatorii focarului imunologic. Mecanismul prin care glucanii contribuie la reparația leziunilor cutanate nu este clarificat. Se știe însă că macrofagul, care este o celulă esențială în acest tip de reparație, deține receptori pentru glucani. Acționarea acestora determină modificări ale activității macrofagelor. Totodată, reparația tisulară, datorită beta-glucanilor, presupune și sinteza de collagen de către fibroblast. Cercetări mai extinse au găsit receptori pentru beta-glucan pe membrana fibroblastilor. Acționarea acestora determină creșterea ARNm al procolagenului, în interiorul fibroblastului.

Plecând de la ideea unei cercetări de imunitate primară, s-a găsit o proprietate fundamentală pentru dermatocosmetologie, aceea că beta-glucanul este substanță colageno-stimulatoare.



**Fig. 50. Ipoteza laboratorului Shiseido privind collagenogeneza indusă de beta-glucan, prin intermediul IL -1 și IL - 6 (APC: antigen presenting cell)**



În dermato-cosmetologie, laboratoarele *Shiseido* au raportat pentru prima dată efectul antidiid al beta-glucanului, prin proprietatea sa de stimulare a sintezei de colagen și au propus un mecanism ipotetic de acțiune, prezentat în figura 50.

### ***Extractul de Punica granatum (rodie)***

La nivel empiric, încă din Antichitate există evidențe privind rolul antiaging cutanat al extractului fructului de rodie. Cercetările actuale aduc dovezi experimentale *in vivo* și *in vitro*, pentru fracțiunile apoase preparate din coaja fructului și sucul fermentat, precum și fracțiunile lipofile preparate din semințele de rodie.

Principalii constituenți bioactivi ai uleiului din semințe și ai extractului din pericarpul de rodie aflați în studiu pentru demonstrarea efectului colageno-inductor (stimulator al fibroblastului) sunt:

- *Ulei din semințe*: acizi grași (trigliceride): 88 %, acizi grași (diacilgliceroli): 7 %, acizi grași (fosfolipide): 3 %, acid punicic: 65 %, acid linoleic: 7 %, acid docosanoic: 1,3 %, acid tetracosanoic: 1,4 %, campesterol: 0,1 %, stigmasterol: 0,1 %, beta-sitosterol: 1 %, gama-tocoferol 1 %, 17 alfa-estradiol: 0,3 %;
- *Extractul de pericarp* conține punicalgin, punicalin, acid ellagic, acid galic, quercetina, luteolina, kemferol.

Studii actuale cu extract al semințelor de rodie pun în evidență modificări histologice de tip acid retinoic-like, de refacere a rețelei de colagen, în cultura de organ. În plus, studiile privind extractul de pericarp de rodie au relevat proliferări fibroblastice, a sintezei de procologen tip I, și a producției de MMP-1 (enzima implicată în reînnoirea colagenului). La aceste efecte se adaugă și potențialul antioxidant al extractelor fructului de rodie.

### ***Extractul de Oenothera biennis (luminița nopții) ca stimulator al colagenului de tip IV***

*Oenothera biennis* L este cunoscută pentru uleiul său obținut prin presare la rece, bogat în acizi grași polinesaturați și în carotenoide, ulei care și-a demonstrat efectele terapeutice cosmetice și dermatologice, la administrarea topică, dar și în administrări sistemice: efect hipocolesterolemiant, antiinflamator.

*Oenothera biennis* L. aparține familiei Onagraceae, fiind originală din America de Nord. Este o plantă bienală, erbacee. Florile sunt tetramere, cu petale mari, galbene, având diametrul cuprins între 2,5 și 5 cm. Înfloresc din iulie până în septembrie. Se deschid seara și rămân deschise până dimineața, care a dat numele popular de luminița nopții. Uleiul semințelor este bogat în acid gamma-linolenic (AGL), un acid gras de tip omega 6.

Stadiul actual al cunoștințelor despre utilizarea uleiului de *Oenothera biennis* în dermato-cosmetologie cuprinde următoarele efecte:

- efect terapeutic în dermatitele atopice, la administrarea orală;
- efect antioxidant, favorabil pentru diverse stări asociate cu patogenia radicalilor liberi, inclusiv în boli dermatologice;
- efect anticanceros, în studii experimentale, prin cel puțin două mecanisme:
  - ◇ fracția fenolică a acestui ulei poate induce apoptoza (moartea celulară fiziologică);
  - ◇ uleiul de *Oenothera biennis* blochează speciile active ale oxigenului, active în procesele tumorale.

La acestea se adaugă recent efectul antiaging cutanat, de reducere a ridurilor fine, prin stimularea sintezei de colagen de tip IV, din joncțiunea dermoepidermică (datorită oenotherolului).

## ***Peptidele de sinteză colageno-inductoare***

### ***Peptidele de sinteză în cosmetologie***

Utilizarea peptidelor de sinteză reprezintă o foarte recentă strategie în cercetarea cosmetologică, pentru următoarele motive:

- sunt molecule mici, ușor penetrabile la nivel cutanat;
- pot fi sintetizate spre a avea o acțiune țintită;
- structura de peptid este una agreată de celulele organismului uman, majoritatea celulelor cutanate (keratinocite, fibroblaști) dețin receptori membranari pentru peptide;
- cele active sunt izomerul L, care sunt, totodată, și non-imunogenice.

Peptidele sunt implicate în: modularea și comunicarea celulară, proliferarea, migrația celulară, inflamația, angiogeneza, melanogeneza și sinteza de proteine (colagen).

O sistematizare a peptidelor cosmeceutic active a fost realizată de către Lijuan Zhang și colab., publicată în 2009. În conformitate cu studiul acestora, peptidele de sinteză bioactive la nivel cutanat sunt prezentate în tabelul 9.

Peptid - acțiune specifică	Denumire
Pentapeptid -3 Botox like, inhibitor al encefalinelor	Leuphasyl
Acetil hexapeptide 3 (sau 8) Botox like, inhibitor de catecolamine:	Argireline
Hexapeptid – 10, crește proliferarea celulară și laminina V:	Laminina
Palmitoyl tripeptide-5, crește sinteza de colagen via TGFβ	Thrombospondin I
Oligopeptide-20 MMP, un inhibitor de enzime MMP	Pepha-timp
Palmitoyl tetrapeptide-7, stimulator de elasticitate via scădere de IL-6	Matrixyl 3000,

Peptid - acțiune specifică	Denumire
Palmitoyl pentapeptide-3, stimulator al sintezei de collagen	Matrixil
Palmitoyl oligopeptide, biopeptid cu activitate acid retinoic – like	BiopeptideCL
<b>Tabelul 9. Cele mai importante peptide de sinteză cosmetic active</b>	

O distincție aparte merită complexul de peptide colageno-stimulatoare, cunoscut sub denumirea TRYLAGEN® (Lipotec, Barcelona). Studiile de eficiență sunt deocamdată monocentrice. Conform datelor furnizate de acest laborator, Trylagenul se prezintă ca o soluție hidrosolubilă, cu următoarea compoziție:

12,5 %	extract fermentat de <i>Pseudoalteromonas</i>
1,86 %	hidrolizat proteic de soia
0,04 %	Tripeptide-10 + Citrulin
0,01 %	Tripeptide-1

Studiile *in vitro*, realizate de laboratoarele LIPOTEC, au demonstrat că Trylagenul stimulează producerea de collagen de tip I, III și IV, dar și reorganizează fibrele de collagen existente.

Fără a avea, deocamdată, o susținere multicentrică în literatura de specialitate, studiile Lipotec relevă și proprietatea de inhibiție a enzimelor de tip MMP, implicate în avansarea distrucției de collagen în fotoîmbătrânirea cutanată. În plus, studiile *in vivo* ale laboratoarelor LIPOTEC pun în evidență și efectul de reducere a reliefului cutanat, dat de ridurile cronoinduse, pe voluntari (prin skin-visiometrie).

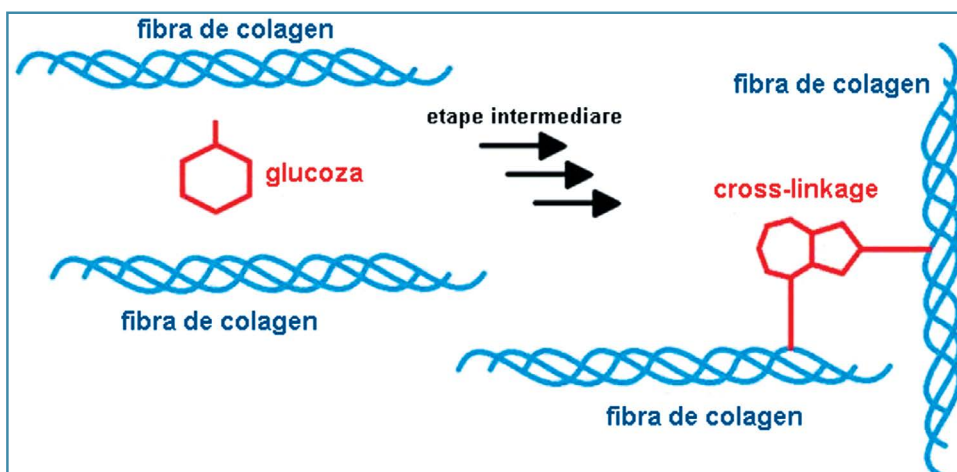
Există și alte substanțe active colageno-stimulatoare: cyanobacteriile, retinolul, alfa hidroxiacizii în concentrații ridicate (de peeling). Acestea au fost prezentate anterior.

### **Substanțe active antiglicare, de împiedicare a rigidizării collagenului**

Reacția Maillard este un proces non-enzimatic de fixare a reziduurilor glucidice pe lanțurile proteice, proces numit glicare. Reacția are loc *in vivo*, la mai toate organismele. La temperatura corpului, reacția are loc foarte lent, dar, odată cu înaintarea în vârstă, procesul se accelerează, afectând diverse proteine, îndeosebi collagenul structural. (fig.51)

Reacția este ireversibilă, rezultând în final o crosslinkare a proteinelor, ce duce la rigidizarea acestora. Procesul este implicat în unele procese patologice ce însoțesc diabetul (glicarea hemoglobinei fiind un marker al intensității reacției), ateroscleroza, boala Alzheimer.

Agenții cosmetici cei mai eficienți antiglicare au fost considerați a fi substanțele antioxidante, pentru că producerea de radicali liberi reprezintă un factor critic al intensificării reacției Maillard. Actualmente, analizând reacția în totalitatea sa, potențialii blocați ai procesului poartă generic denumirea de agenți anti-AGE, unde



**Fig.51. Cross-linkajul collagenului rezultat din reacția de glicare (schematizare)**

AGE semnifică: ***advanced glycation end products***. Strategiile acestea cuprind:

- ◇ restricția glucidică, mai cu seamă a dulciurilor cu indice glicemic mare;
- ◇ inhibitori care funcționează drept competitori ai atașării glucidelor pe proteine (modificând grupele aminoacide libere): aspirina (acetilează resturile de lizină);
- ◇ aminoguanidina, care blochează mai multe etape ale cascadei Maillard; aceasta însă are ca efect advers scăderea din organism a vitaminei B<sub>6</sub>;
- ◇ piridoxamina și tiamina pirofosfat inhibă formarea de compuși intermediari ai reacției Maillard;
- ◇ antioxidanții: vitamina C și vitamina E sunt agenți clasici antiglicare, prin mecanismul descris mai sus.

Aminoguanidina, piridoxamina și aspirina sunt mijloacele farmaceutice antiglicare cunoscute ca fiind recomandate pacienților diabetici. În schimb, pentru utilizare cosmetică, este nevoie de substanțe active tolerate cutanat, non-iritante, non-toxice și penetrabile până la nivel dermic.

Prima condiție în formulările cosmetice antiaging este eliminarea zaharurilor. Aceasta nu este însă o condiție tocmai simplă, pentru că adeseori sunt utilizate unele extracte de fructe. A doua condiție constă în adaosul de antioxidanți liposolubili – vitamina E și carotenoizii –, dar și hidrosolubili: vitamina C și glutatiunul. Literatura de specialitate adaugă și alți antioxidanți de origine vegetală drept agenți antiglicare: quercetina, silimarina, extractele de salvie, rozmarin, tarhon.

Laboratoarele Pierre Fabre au propus hesperidina din pericarpul citricelor, ca agent puternic antiglicare.

În fine, unele studii vorbesc despre eficacitatea carnitinei și a acidului alfa-lipoic.

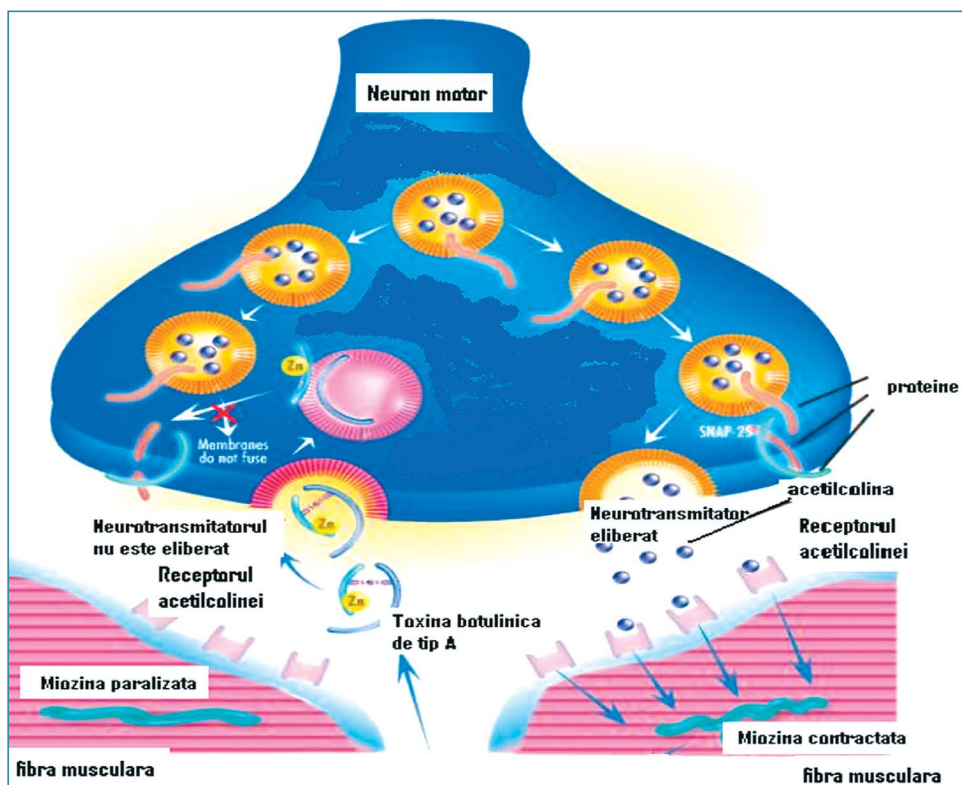
Între substanțele active antiaging se înscriu și compușii cu rol antioxidant, ce preservă structurile biologice față de ținta radicalilor liberi. În acest sens, cele mai utile, în cosmetologie, au fost prezentate în cadrul subcapitolului consacrat substanțelor depigmentante.

### **3. Substanțele cosmetice botox-like**

Cea mai recentă direcție de cercetare farmaceutică, în cadrul terapiei antiaging, este aceea de găsire a unor substanțe care să aibă capacități decontractante musculare, și, totodată, penetrabilitate cutanată, la aplicarea pe piele. Aceste substanțe ar trebui să blocheze sinapsa neuro-musculară la nivelul mușchilor mimicii și astfel, implicit, să reducă ridurile de expresie, într-un mod asemănător mecanismului toxinei botulinice, care, însă, se aplică local, prin injectare. Modul de acțiune al toxinei botulinice este prezentat în figura 52.

Astfel, substanțele respective ar putea avea, la administrarea directă pe piele, după un timp, prin cumulare în piele, la nivel de terminațiuni nervoase, efectul injectiei cu toxină botulinică. Totodată, ar prezenta avantajul unei administrări facile și accesibile. Astfel de substanțe sunt în studiu, iar evidențe terapeutice au fost raportate pentru Argirelina și, parțial, pentru Leuphasyl.

Nevoia de cercetare-inovare în acest domeniu a apărut ca urmare a existenței unor potențiale efecte adverse sau/și dezavantaje. Între acestea merită a fi citate: eritem și edem la locul injectiei, dureri locale tranzitorii, cefalee, contuzii și echimoze post-intervenție, infecții locale, blefaroptoză, ptoză palpebrală, apariția unei măști faciale (imobilitatea musculaturii mimicii), diplopie și strabism, iar rareori, ptoza buzei, cu adâncirea șanțului nazo-genian, cât



**Fig. 52. Modul de acțiune al toxinei botulinice de tip A în fanta sinaptică neuro-musculară. Efectul este de blocare a contracției musculare**

și unele reacții generale (oboseală). La toate acestea se adaugă prețul ridicat de cost al procedurii, pentru doar 3-6 luni de efect favorabil.

**Argirelina** este un 8-acetil hexapeptid, substanță cosmetic activă de tip polipeptidic, care blochează sinapsa neuromusculară, pentru a „paraliza” mușchii mimicii, printr-un model botox-like.

Substanța este marca înregistrată a laboratorului Lipotec, Spania, iar actualmente este distribuită pe piața laboratoarelor de producție dermo-cosmetice, ca moleculă activă antiaging, de uz cutanat. ARGIRELINE® se prezintă ca o pulbere, solubilă în apă,



sau ca argirelina dizolvată în soluție apoasă 0,5 g/L. Este foto- și termo-instabilă, din acest motiv se recomandă a fi păstrată la rece și la întuneric. De asemenea, poate precipita cu unii conservanți.

*Testele de eficacitate ale substanței: modularea eliberării de catecolamine în celulele cromatofine.* Inhibiția eliberării de catecolamine a fost determinată prin monitorizarea neurotransmițătorilor adrenalină și noradrenalină. Celulele cromatofine au fost incubate cu argirelina. Eliberarea de catecolamine, ca și conținutul total de celule, au fost determinate prin tehnica *liquid scintillation counting*. Scăderea semnificativă a eliberării acestor modulatori este un indicator cert al eficienței antirid (asupra contracției musculaturii mimicii).

Există și testări de eficacitate antirid realizate pe voluntari, de laboratorul producător. Acestea au pus în evidență, prin skin-visiometrie, involuția ridurilor de expresie facială.

**Leuphasyl** este un peptid nou inovat de laboratorul Lipotec (Spania). Această substanță are un mecanism de acțiune diferit de cel al argirelinei, dar cu efect clinic asemănător. Este o substanță encefalin-like, ce modulează eliberarea de acetilcolină în fanta sinaptică. Prin această acțiune poate atenua contracția musculară, prevenind formarea ridurilor de expresie (mimică). Efectele estetice ale substanței Leuphasyl sunt însă mediocre față de cele sugerate în literatura de specialitate pentru Argireina. De aici, concluzia că folosirea lor sinergică ar putea genera un efect superior, fiecare dintre acestea având un mecanism de acțiune diferit asupra sinapsei neuro-musculare.

Dincolo de aceste observații, merită subliniată importanța regiunii anatomice cutanate asupra căreia produsul cosmetic botox-like trebuie să fie aplicat. Unele produse ale laboratoarelor farmaceutice prezintă în prospectul lor faptul că acest gen de produs ar trebui să fie aplicat de-a lungul traiectoriei ridului,

sprea fi mai comercial și mai convingător. Aceasta este însă una dintre cele mai grave erori de consiliere, în măsură să genereze eșecul terapeutic al acestor produse dermatocosmetice. Ridurile de expresie sunt doar rezultanta contracției musculare; ele de regulă au o traiectorie perpendiculară pe sensul de contracție musculară. În mod corect, produsul cosmetic trebuie să fie aplicat pe tegumentul situat exact deasupra mușchiului implicat.





# CEARCĂNELE ȘI DEFECTELE ESTETICE ALE REGIUNII PALPEBRALE

Hiperpigmentațiile periorbitale (cearcănele)

Edemele palpebrale

Posibilități de tratament cosmetic al acestor defecte estetice

## 1. Hiperpigmentațiile periorbitale (cearcănele). Edemele palpebrale

Ochii și privirea au suscitat dintotdeauna interesul, atât sub aspect estetic, cât și de comunicare umană extraverbală. Aspectul și expresia lor dau relații despre starea de sănătate, dar și despre frumusețea unei persoane.

Numită cel mai adesea Periorbital Hyperpigmentation (POH), deficiența numită popular *cearcăne*, pare să aibă în literatura de specialitate și alte denumiri; *Idiopathic Cutaneous Hyperchromia in the Orbital Region (ICHOR)*, *Infraorbital dark circles*, *Cutaneous idiopathic hyperchromia of the orbital region (CIHOR)*, sau *Periorbital melanosis*. Lipsa unei denumiri unice nu ar fi o problemă gravă prin ea însăși, dar în spatele acestor neconcordanțe stau de

obicei și abordări diferite privind etiopatogenia, deci, implicit, și tratamentul patogenic ținut.

Lipsa unei abordări unitare pleacă și de la faptul că nu există o adresabilitate prea mare la medic pentru această situație, mulți pacienți considerând-o, în continuare, ca o fatalitate, un defect estetic ce nu poate fi rezolvat terapeutic.

Încadrarea corectă în patologie **primară** (genetică) și **secundară altei boli** complică și mai mult înțelegerea acestei patologii, având în vedere că există defecte genetice cu penetranță tardivă. Totuși, agregarea familială a acestei situații, înclină clar balanța spre un determinism genetic. Cauzele secundare pot fi mai ușor identificate, prin aceea că se pot prezenta cu asimetrii (intensitate diferită pentru cele două pleoape inferioare), sau pot fi de cauză vasculară, postinflamatorii, hormonale, de expunere prelungită la soare, de aging sau chiar o aparență mai întunecoasă (o umbră), prin ptozarea (căderea) grăsimii perioculare.

Pe de o parte, literatura de specialitate a autorilor europeni și parte a celor nord-americani include hipercolorațiile periorbitale în cadrul procesului de aging cronologic, cu implicații rezultate din **defecte vasculare și sanguine**, deci ca proces dobândit, și nu neapărat ca urmare a unei anomalii de cauză genetică, primară. Punctul acesta de vedere nu este cauzat de o viziune limitată a problemei, ci de faptul că subiecții din respectiva arie geografică sunt predominant de **fototip cutanat deschis (I, II și III, majoritatea)**.

Pe de altă parte, literatura autorilor asiatici sau sud-americani pune în prim-plan cauza primară în patogenia hipercolorațiilor periorbitale, mai degrabă **melanică, constituțională**, numită chiar melanoză suboculară. Nici aici nu e vorba de o viziune unilaterală, ci de remarcarea unui specific al fototipului închis de piele.

Coroborând informațiile celor două curente, se poate concluziona care sunt posibilele cauze ale POH, indiferent de fototipul cutanat:

- ◇ o pigmentare melanică constituțională (genetică);
- ◇ o hiperpigmentație post-inflamatorie (sinusite cronice);
- ◇ o atrofie a tegumentului periorbital, cauzată de cronoîmbătrânire, ducând la transparență cutanată;
- ◇ congestia venoasă;
- ◇ acumularea de hemoglobină și hemoglobină oxigenată;
- ◇ o depozitare de hemosiderină, rezultată din ruptura eritrocitelor, la persoanele ce prezintă fragilitate capilară;
- ◇ cauze anatomice: ptozarea (căderea) țesutului gras orbital, retracția țesutului moale subocular, fenomene specifice îmbătrânirii.

Față de aceste cauze favorabile de apariție, există și numeroase situații care precipită și exacerbează acest fenomen, prezentate în tabelul 10.

Factorul agravant	Cum acționează acesta
Expunere excesivă la UV	Sinteză crescută de melanină
Abuzul de alcool și tabac	Accelerează procesul de aging extrinsec, dar și hemoliza
Sarcina și medicația contraceptivă	Stimulează sinteza melaninei
Stresul și insuficiența odihnei	Induce hemoliză a hematiilor
<b>Tabelul.10. Factorii precipitanți și agravanți ai hiperpigmentațiilor periorbitale</b>	

## 2. Edemele palpebrale

Cauzele cele mai frecvente ale edemelor de ploape inferioare sunt reprezentate de retenția hidrosalină din sindromul premenstrual, caz în care o eventuală ptozare a țesutului gras suborbital agravează aspectul clinic. Tendința la edeme are și un caracter constituțional, dar dincolo de sintagma „constituțional” poate sta tot o predispoziție pentru un status hormonal estro-progestativ crescut.

Din patologia internă, a doua cauză de edeme suborbitale este cea renală; edemul se remite prin tratament diuretic, fără a necesita tratament topic sau chirurgie estetică. Pentru a avea tabloul complet al edemelor palpebrale, trebuie enunțate și celelalte situații raportate de literatura de specialitate. Hipertiroidismul este o astfel de situație, în care edemul poate fi asimetric, cu un eritem asociat al ploapei superioare.

O altă cauză majoră a edemelor palpebrale este cea alergică, dar este de subliniat faptul că acestea sunt situații cu evoluție relativ rapidă și sunt tranzitorii. Alergiile mucoasei nazale pot avea răsunet asupra globului ocular, generând un edem important al pleopelor, și chiar keratoconjunctivită. Simptomele de însoțire sunt: hiperemia, lacrimația excesivă, vedere încețoșată, pruritul local, ceea ce îl distinge de edemele palpebrale non-alergice (fără intervenția mecanismului imunologic). Angioedemul este o cauză cunoscută de edem palpebral, iar brutalitatea, rapiditatea și intensitatea fenomenului elimină orice confuzie diagnostică.

Procesul de aging cutanat adaugă alte modificări ale regiunii palpebrale: ridurile de mimică latero-oculare (rezultate din contracția involuntară a mușchiului *orbicularis oculis*) și plierea pleoapei superioare (blefarochalasis), uneori chiar cu asimetrie facială sau, mai grav, cu scăderea câmpului vizual.

### 3. Posibilități de tratament cosmetic

În ciuda faptului că, actualmente, cunoaștem cauzele POH, chiar le putem divide pe trei mari categorii: vasculară (mai frecventă la fototipurile de piele deschisă), melanică (mai degrabă la fototipurile închise), și anatomică, nu putem afirma existența unor metode de tratament cu adevărat eficiente.

Primul pas pentru o bună abordare terapeutică ar fi corecta încadrare a acestui defect estetic, pe baza unei anamneze precise și observarea contextului pe care este grefat (colorație cutanată, teren alergic, medicație asociată, conformitate anatomică a faciesului). Cauza vasculară este mai refractară la tratament dermocosmetic topic (produse cosmetice cu cafeină sau vitamina K), dar acești pacienți sunt candidații ideali la terapia cu laser vascular. În ceea ce privește hiperpigmentațiile suborbitale de cauză melanică, sunt propuse substanțele active cu rol depigmentant (în primul rând inhibitorii de tirozinază), dar profunzimea și intensitatea mare a acestei pigmentații reclamă mai degrabă peelingul chimic. Combinația acizilor de peeling este citată adesea a avea eficacitate în acest sens (de exemplu, acid tricloracetic 3,75% plus acid lactic 15%), dar trebuie subliniat că acestea ameliorează aspectul facial doar pentru o perioadă determinată, de 4 – 6 luni.

Cauza anatomică hiperpigmentației periorbitale are rezolvare strict intervențională, prin umplere/augmentare cu acid hialuronic. În schimb, cauza anatomică a aparentului edem palpebral, în realitate de ptozarea fasciei capsulo-palpebrale, are tratament strict chirurgical, de la caz la caz, prin extirparea sau re poziționarea țesutului gras subocular. De asemenea, blefarochalasisul are, ca singur tratament cu adevărat eficient, cura chirurgicală (blefaroplastia).







## BIOMETRIA CUTANATĂ

Metodele de evaluare in vivo ale proprietăților cutanate

Evaluarea unor proprietăți ale organului cutanat – gradul hidratării, elasticitatea, relieful cutanat, colorația etc. – observate în dinamică atunci când pielea se află sub un anumit tratament dermo-cosmetic, cuprinde unele metode obiective, instrumentale (biometria cutanată). Acestea înlocuiesc tot mai mult vechile metode clasice de observație clinică: examinarea cu lampa Wood, acordarea de scoruri de gravitate ș.a. Deși scorurile clinice de evaluare pot fi considerate ca subiective, trebuie subliniat faptul că scorul PASI pentru psoriazis și, pe principiu similar, scopul MASI pentru melasmă sunt riguros cuantificabile.

Biometria cutanată este indispensabilă dacă se dorește a caracteriza eficiența unui nou produs cosmetic, indiferent că este o loțiune, cremă sau emulsie. Aceste teste completează celelalte examinări, și anume:

- testări fizico-chimice și farmaceutice:
  - ◇ stabilitatea unei emulsii;

- ◇ omogenitatea;
- ◇ capacitatea de întindere, proprietăți, reologice;
- ◇ penetrabilitate cutanată, biodisponibilitate.
- ◇ testări de adversitate cutanată (toxicologice):
- ◇ testări pe model animal (examen histologic), în diverse colorații:
  - colorația hematoxilină-eozină utilizată pentru a evidenția descuamația, (efectul de peeling) precum și unele elemente de patologie;
  - colorația Tricrom-Gömöry și testări imunochimice pentru rețeaua de collagen în foto-îmbătrânire;
- ◇ pach-test-ul pe subiecți umani, pentru evidențierea unui eventual efect alergic al unui produs sau ingredient nou;
- testări senzoriale (subiective, numite și „testul clientului”):
  - ◇ strălucirea lăsată pe tegument (este ideal a nu lăsa luciu);
  - ◇ senzația de penetrare cutanată;
  - ◇ adezivitatea;
  - ◇ netezimea;
  - ◇ reziduu pe piele (este ideal a nu lăsa reziduu);
  - ◇ senzația grasă pe piele.

Metodele de evaluare *in vivo* devin tot mai necesare deoarece:

- legislația actuală europeană interzice testările pe animal în domeniul cosmetic, dar nu și în cel dermatologic (patologic). Unele fenomene pot fi însă evaluate *in vitro*: efectul antioxidant, efectul anticanceros – pe linii celulare canceroase, stimularea activității regenerative celulare pentru fibroblast, keratinocit etc.;
- oricum, în domeniul hidratării, al elasticității cutanate, testarea pe animal nu ar fi total superpozabilă cu cea la om;
- devine obligatorie biometria cutanată *in vivo*, pentru lansarea pe piața dermo-cosmetică a unui nou produs cosmetic.

Metodele de evaluare *in vivo* cuprind:

- determinarea gradului de hidratare pentru epiderm, prin corneometrie;
- determinarea pH-ului cutanat;
- determinarea ratei de secreției sebacee indusă de un produs, prin sebometrie;
- determinarea elasticității cutanate, prin twistometrie sau cutometrie;
- determinarea ratei de pierdere transdermică a apei, prin tewametrie;
- determinarea colorațiilor cutanate (pete melanice, eriteme), prin mexametrie;
- determinarea reliefului cutanat prin ecografia cutanată și skin-visiometrie.

În continuare vor fi prezentate cele mai utilizate metode de investigație dermo-cosmetică, ca principiu general.

### ***Determinarea gradului de hidratare al epidermului***

Gradul de hidratare al epidermului este determinat de secreția normală sebacee protectoare, ca și de integritatea epidermului, a nmF-ului și a ceramidelor din epiderm. Trebuie ținut cont însă, că unii factori de mediu – frigul, uscăciunea atmosferică, poluarea, radiațiile UV – produc deshidratare și influențează parametri intrinseci ai organismului.

**Corneometria** este metoda acceptată pentru evaluarea hidratării epidermice și se bazează pe măsurarea permeabilității electrice a epidermului. Apa are o constantă dielectrică mare (81), total diferită de a altor substanțe organice din structura epidermului (majoritatea sub 7). Astfel, o mică creștere a concentrației apei din epiderm va determina o creștere mare și

sesizabilă de constantă dielectrică a epidermului. Metoda este extrem de sensibilă. Montând pe piele electrodul pozitiv și cel negativ al aparatului, se creează la nivel epidermal un câmp electric, pentru care constanta dielectrică a epidermului poate fi măsurată.

Metoda este utilă pentru a evalua capacitatea hidratantă a unui produs cosmetic ce se dorește a fi hidratant (produs ce conține uree, ceramide, alfa-hidroxiacizi).

### ***Determinarea ratei secreției sebacee***

Secreția sebacee este determinată de androgenii care stimulează receptorul nuclear al sebocitelor. Unii factori de mediu pot influența secreția sebacee (căldura), dar temperatura crescută modifică mai degrabă fluiditatea unor componente (ex., squalenul) din componența secreției sebacee.

Principiul sebometriei este măsurarea fotometrică a lipidelor de la suprafața pielii. Măsurarea corectă trebuie să se realizeze pentru mai multe zone de piele (ținând cont de repartiția și densitatea glandelor sebacee), pe o durată de 30 de secunde. Rezultatul se exprimă în mg sebum/cm<sup>2</sup> suprafață cutanată.

Metoda este utilă pentru a evalua capacitatea seboareglatoare a unor noi ingrediente antiseboreici: inhibitori naturali de 5-alfa reductază, fitoestrogeni sau măști cu zinc.

### ***Determinarea elasticității cutanate***

Elasticitatea cutanată este asigurată natural de către fibrele de elastină și colagenul de tip I, cât și de integritatea funcțională a fibroblastului din derm. În timp, deshidratarea cutanată afectează în mod secundar elasticitatea, prin rigidizarea unor structuri de susținere, fibre de colagen.

Metodele folosite sunt cutometria sau twistometria, ele fiind oarecum echivalente. Cutometria se bazează pe aspirația sau elongația straturilor profunde cutanate (epiderm, derm superficial și profund) atunci când se aplică o presiune negativă: 20-500 mbar pe o suprafață cutanată mică. Cu cât pătrunderea straturilor profunde în deschiderea aparatului este mai mare, cu atât elasticitatea țesuturilor este mai bună. Twistometria oferă rezultate similare, dar se bazează pe capacitatea de vibrație cutanată, indusă de un resort milimetric.

Determinarea elasticității cutanate este necesară pentru evaluarea unui produs ce își propune să aibă efect antiaging, de stimulare a ciclului de viață al fibroblastului, sau a unei substanțe colageno-formatoare.

### ***Determinarea modificărilor de colorație tegumentară (eriteme, pete melanice)***

**Mexametria.** Mexametrul reprezintă un instrument foarte simplu, rapid și economic, utilizat pentru măsurarea celor două componente esențiale, responsabile de colorația pielii: melanina (importantă pentru petele melanice sau pentru depigmentări) și hemoglobina (relevantă pentru eriteme). Există mai multe domenii de aplicabilitate în care schimbarea colorației pielii este de interes: evaluarea eficacității unui agent depigmentant, evaluția în timp a eritemelor (sub tratament), clinica cearcănelor etc. Instrumentul este răspândit pe plan mondial și utilizat în numeroase studii cu caracter științific.

Măsurarea se bazează pe capacitatea de absorbție/reflexie. Sonda mexametrului MX 18 emite trei lungimi de undă specifice de lumină. Receptorul măsoară lumina reflectată de piele. Deoarece cantitatea de lumină emisă este definită, cantitatea de lumină absorbită de piele poate fi calculată. Cantitatea de melanină este

măsurată la lungimi de undă specifice, alese pentru a corespunde ratelor de absorbție diferite de către pigmenți. Pentru măsurarea eritemului sunt, de asemenea, utilizate lungimi de undă specifice corespunzătoare vârfului de absorbție spectrală a hemoglobinei și pentru a evita alte influențe de culoare (ex, bilirubina).

### ***Metode imagistice pentru determinarea reliefului cutanat***

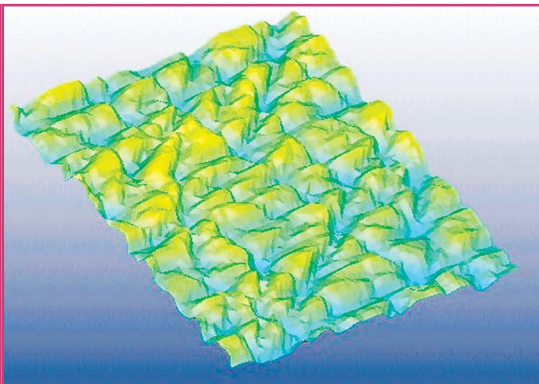
Efectul de eliminare a ridurilor, cât și cel de reducere a aspectului de coajă de portocală (ori de distrofie dermo-hipodermică), datorită unui nou produs cosmetic, se evaluează prin metode imagistice.

**Ecografia cutanată** folosește ultrasunete de frecvențe cuprinse între 10 și 29 MHz, frecvențe superioare celor utilizate în ecografia organelor interne. Impedimentul constructiv al ecografelor cutanate a fost legat de dimensiunile mici ale organului cutanat față de organele interne. În dermatologie este utilizată pentru diagnosticarea unor modificări de relief cutanat (tumori, elemente infiltrative, noduli, atrofii cutanate), iar în cosmetologie pentru evaluarea eficienței produselor anticelulitice.

**Skin-visiometria** se bazează pe transmisia luminii, dată de o amprentă fină de silicon, a unei arii cutanate. Amprenta este colorată în albastru, iar absorbția luminii albastre este o



**Fig.53. Relieful cutanat normal evidențiat prin skin-visiometrie. Imaginea aparține producătorului Courage-Khazaca**



constantă cunoscută. Vizualizarea probei se bazează pe legea absorbției luminii (Lambert Beer), aplicată pentru proba de silicon și transpusă tridimensional pe un monitor.

Imaginile pot fi stocate și repetate în timp, pentru a fi comparate evolutiv.

Pentru distrofia dermo-hipodermică și evaluarea eficacității terapeutice a produselor anticelulitice au fost concepute următoarele metode de investigație:

- **Termografia cu cristale lichide a suprafeței cutanate.** Metoda este un test calitativ pentru diversele stadii ale celulitei. O suprafață cutanată normală, fără defecte dermo-hipodermice, evidențiază o arie colorată uniform, în timp ce o suprafață cu distrofie dermo-hipodermică (celulită) prezintă spoturi „reci” și spoturi „calde”. Metoda necesită însă, pentru acuratețe, o perioadă de aclimatizare cu temperatura ambientală.
- **Evaluarea imagistică Laser Doppler a sistemului capilar, în celulită.** Tehnica are o aplicabilitate limitată în celulită, pentru că lumina laser cu He-Ne, emițând la 633nm, are o penetrare în profunzimea organului cutanat de maximum 300μm. Din acest motiv, poate fi evidențiat cel mult sistemul de capilare dermic, care oferă informații limitate despre modificările din hipoderm.
- **Evaluarea imagistică prin ultrasonografie.** Tehnica măsoară grosimea stratului adipos subcutanat folosind metoda imagistică de ultrasonografie, la 29 MHz.
- **Observarea macoreliefului cutanat prin fotografii digitale.** Este o metodă simplă, cu un preț de cost minim, dar interpretarea imaginilor rămâne subiectivă, în ciuda faptului că unii autori au încercat să stabilească o scală, de la 1 la 7, pentru încadrarea celulitei.







# FARMACOTERAPIA ÎN DERMATOLOGIE

Terapia cu retinoizi

Terapia hormonală în bolile dermatologice

Dermocorticoizii

## 1. Terapia cu retinoizi

### ***Istoric, retinoizi naturali și retinoizi de sinteză***

Terapia cu retinoizi a revoluționat tratamentul în dermatologie și a făcut posibilă vindecarea unor boli care erau considerate greu curabile sau erau acceptate de către pacient, ca fiind o fatalitate: acneea în formele severe, dar și sindroamele de hiperkeratinizare (psoriazisul și ihtiozele).

Retinoizii sunt derivați naturali sau de sinteză ai vitaminei A. Descoperirea vitaminei A a adus lumii medicale un premiu Nobel: Kerrer și colaboratorii, în 1931. Vitamina A are rol fiziologic în fenomenele de dezvoltare embriologică, în creștere, în reproducere, în mecanismul vederii, în proliferare și diferențiere celulară, în buna funcționare a organului cutanat. Carența vitaminei A se manifestă prin modificări tegumentare la limita cu patologicul: hiperkeratoză și metaplazie scuamoasă.

Retinoizii naturali sunt reprezentați de retinol (vitamina A naturală) și metaboliții săi: retinaldehida și acidul all-trans-retinoic. Forma de alcool reprezintă forma de absorbție intestinală și de circulație plasmatică, în timp ce formele de acid sunt cele active în piele. Retinolul provine, așadar, din alimentație, fie de origine animală (grăsimi animale și ficatul gras de pește), fie de origine vegetală: carotenoizii din vegetalele de culoare portocalie. O moleculă de beta-caroten generează 2 molecule de retinol. Formele naturale acide sunt: tretinoin (sau acid all-trans-retinoic) și izotretinoin (sau acid 13-cis-retinoic). Acestea două au fost obținute și prin sinteză, ca medicamente, constituind prima generație de retinoizi. Actualmente au fost sintetizate peste 1500 de molecule înrudite, dar efect farmacodinamic cert este găsit pentru 8 dintre acestea, și încă câteva molecule în studiu, ca substanțe anticanceroase.

### ***Generațiile de retinoizi***

Prima generație: retinoizi non aromatici, identici cu cei naturali:

- retinol, agent slab antiacneic, ingredient cosmetic valoros anti-aging;
- retinaldehida, agent propus pentru prevenția (foto-) îmbătrânirii;
- tretinoin, sau acid all-trans retinoic, agent antiacneic;
- izotretinoin, sau acid 13-cis retinoic, agent antiacneic foarte eficace.

A doua generație, retinoizi mono-aromatici:

- etretinat, agent antipsoriazic;
- acitretin, agent antipsoriazic, superior precedentului, actualmente substituie etretinatul, fiind metabolitul său activ.

A treia generație de retinoizi, poliaromatici

- adapalene, agent antiacneic;
- tazaroten, agent antipsoriazic topic.

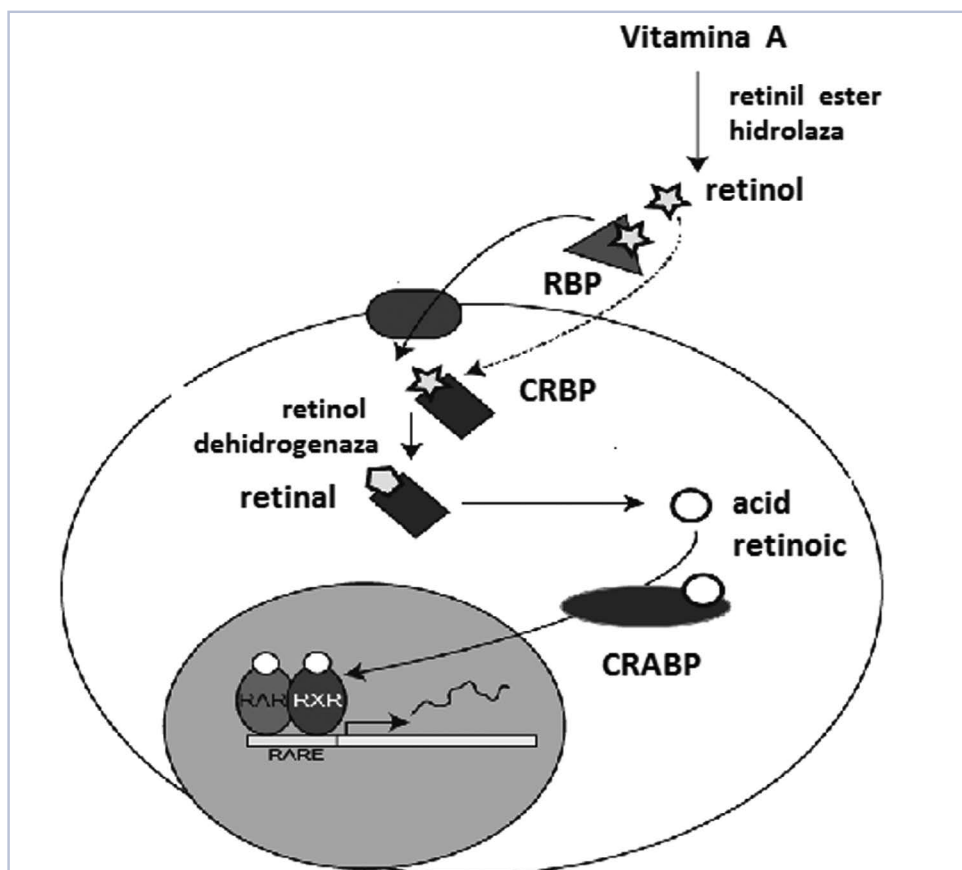
### ***Farmacocinetica retinoizilor naturali, efectele lor în organul cutanat***

Retinolul este absorbit la nivel intestinal, prin intermediul chilomicronilor. Este transportat în plasmă cu ajutorul unei proteine transportoare: RBP (retinol binding protein). Există două căi metabolice posibile pentru retinol (fig. 54.):

- Calea de transformare în acid retinoic, în care are loc transformarea inițială a retinolului în retinaldehidă, sub acțiunea retinol dehidrogenazei și ulterior a retinaldehidei în acid all-trans-retinoic, sub acțiunea retinaldehidrogenazei. Odată sintetizat, acidul all-trans-retinoic are 3 posibilități biochimice:
  - ◇ să se lege de un receptor citosolic numit CRABP (cellular retinoic acid binding protein) și în acest fel să pătrundă în celulele țintă din piele. Există două izoforme ale acestui receptor citosolic, iar diferențierea și maturarea keratinocitului cresc semnificativ nivelele de CRABP II. De aici urmează acționarea pe receptor de tip nuclear (de tip RAR sau RXR);
  - ◇ să se degradeze în metaboliți inactivi: acizii 4-hidroxi, 4-ceto și 4-oxo-retinoici;
  - ◇ să se transforme în acid 9-cis-retinoic, ce acționează direct pe receptor nuclear/RAR sau RXR).
- Calea de esterificare, în care retinolul, rămas nemetabolizat pe calea anterioară, este esterificat și stocat în esteri inactivi.

Receptorii nucleari pentru retinoizi aparțin superfamiliei de receptori nucleari, din care fac parte și receptorii pentru steroizi, pentru hormoni tiroidieni și pentru vitamina D.

Principalul receptor pentru retinoizi este receptorul RAR, cu trei izoforme: alfa, beta și gama. Receptorii de tip alfa sunt prezenți în numeroase țesuturi embrionare și adulte, unde sunt responsabili



**Fig.54. Transformările suferite de vitamina A în organism**

de efecte de creștere și diferențiere. În piele, un țesut având celule cu rată mare de diferențiere, receptorul RAR alfa este cel mai adesea exprimat (keratinocite, melanocite, fibroblaști, celule Langerhans). În schimb, receptorul RAR beta este rar la nivelul pielii.

Receptorul de tip RXR a fost recent pus în evidență având ca ligand acidul 9-cis retinoic, cu perspective de utilizare în oncologie.

### ***Efectele retinoizilor în organul cutanat***

- **Asupra keratinocitelor:** retinoizii limitează tendința la keratinizare excesivă, diminuând conținutul de keratine de masă mare moleculară și inducând sinteza de keratină fetală ( $K_{13}$ - $K_{19}$ ), sau de keratine cu masă mică moleculară; în plus, retinoizii reduc tendința de proliferare a celulelor epiteliale, inducând mai degrabă diferențierea acestora. ***Aceste efecte biologice explică efectul antipsoriazic al retinoizilor.***
- **Asupra sebocitelor:** retinoizii scad rata de proliferare a sebocitelor, ca și rata de sinteză a lipidelor de către acestea. ***Această acțiune duce la diminuarea activității și volumului glandelor sebacee, explicând acțiunea lor antiseboreică și antiacneică.***
- **Asupra fibroblastelor din derm:** retinoizii stimulează intens sinteza de collagen și de elastină, după 4-6 săptămâni de tratament. ***Acest efect explică utilizarea retinoizilor în prevenția îmbătrânirii fotoinduse, a îmbătrânirii cronologice și în scopul eliminării ridurilor fine.***
- **Efecte imunomodulante:**
  - ◇ retinoizii reduc chemiotactismul polimorfonuclearelor neutrofile;
  - ◇ cresc numărul de celule Langerhans, ca și funcția acestora;
  - ◇ retinoizii stimulează limfotoxicitatea antitumorală datorată limfocitului T citotoxic.
- Efecte antiinflamatorii:
  - ◇ *in vitro*, retinoizii inhibă sinteza de prostaglandine și de leucotriene.

***Retinoizii de primă generație: izotretinoin și tretinoin – agenți antiacneici***

**Izotretinoinul (ROACCUTANE, IZOTRETINOINE, ACCUTANE)**

este un retinoid fiziologic cu formula acid 13-cis retinoic. Are acțiune puternic seboatrofiantă, reducând numărul și funcția glandelor sebacee. Intervine în tratamentul acneei și prin alte mecanisme, cum ar fi: inhibiția chemiotactismului polimorfonuclearelor, reducerea coeziunii corneocitelor, diminuarea mediului favorabil pentru *Propionibacterium acnes* și chiar acțiune antiandrogenică prin inhibiția probabilă a 5-alfa reductazei.

Izotretinoinul circulă în procent de 99 % legat de albumină, are o biodisponibilitate de aproximativ 25 %, iar timpul de înjumătățire variază între 13 și 22 de ore.

Se administrează pe cale generală, în doză de 0,5-1 mg/kg corp/zi, în funcție de severitatea leziunilor de acnee. Durata tratamentului variază între 2 luni și un an, în funcție de forma clinică a leziunii și de toleranța individuală.

Indicația majoră este acneea în formele severe (nodulo-chistică și conglobată), care nu a răspuns la tratamentul topic cu tretinoin. Principalii beneficiari ai tratamentului sunt pacienții cu acnee severă, de sex masculin, care au depășit perioada de creștere (retinoizii pot bloca cartilajele de creștere ale oaselor), deoarece, pe de o parte, aceștia dezvoltă cele mai severe forme de acnee (mecanism favorizat și de secreția androgenică), iar pe de altă parte, la sexul masculin nu se pune problema riscului teratogenității. Pentru cazuri bine selectate, medicamentul se poate administra și la sexul feminin, de regulă cu terapie contraceptivă asociată.

Efectele adverse sunt numeroase și fac din acest tratament unul puțin compliant sau de temut: semne de hipervitaminoză A (uscăciune tegumentară, deshidratarea mucoaselor și

conjunctivelor, căderea părului), hepatotoxicitate, dureri osoase, musculare, cefalee, risc mutagen și teratogen.

Din aceste motive, la instituirea terapiei orale cu izotretinoin se impun unele precauții: informarea corectă a pacientului, acordul scris al acestuia, monitorizarea trigliceridelor și examene de bilanț hepatic pe parcursul tratamentului, cât și contracepție pentru femeile aflate în perioada fertilă.

Există izotretinoin de uz topic (ISOTREX, ROACCUTANE GEL), eficient în tratamentul îmbătrânirii cutanate foto-induse. Concentrația propusă este de 0,05-0,1 %.

Aceași acțiune și indicație este pentru **retinaldehida (YSTHEAL)**, cu beneficii pentru prevenția îmbătrânirii pielii.

**Tretinoinul (SMOODERM; RETIN-A, Mask gel)** este primul retinoid antiacneic, cu structura de vitamina A acidă în întregime în formă trans, folosit topic în tratamentul acneei și având structură chimică „fiziologică” (există în mod normal în pielea umană).

Indicația majoră este acneea în formele medii (microchistică și comedoniană). Are acțiuni multiple în acnee:

- efect antiseboreic, de scădere a secreției sebacee;
- este comedolitic, prin efectul de creștere a turnoverului celulelor epiteliale, de creștere a descuamației corneocitelor, prin care deschide și expulzează comedoanele;
- are o componentă antiinflamatorie importantă.

Acestor efecte antiacneice, li se alătură unele efecte dermice, recent puse în evidență, pentru care tretinoinul este un etalon experimental în ceea ce privește refacerea rețelei de collagen matriceale din fotoîmbătrânire. Aceste acțiuni sunt:

- stimularea fibroblastului;

- inhibiția degradării elementelor din derm sub acțiunea MMP-urilor;
- stimularea colagen-sintetazei;
- stimularea sintezei de fibronectină, implicată în imunitatea nespecifică.

Se aplică local o dată pe zi, dar la începutul curei, se aplică în mod alternativ, o dată la 2 zile, pentru urmărirea toleranței individuale. Se găsește sub formă de:

- loțiuni, 0,05-0,1 %,
- cremă, 0,025-0,1 %,
- gel, 0,035 %,

în asociere sau nu cu antibiotic (eritromicină).

Poate produce un episod eritematos, care, de regulă, este tranzitor, și se dezvoltă o singură dată pe parcursul terapiei, de regulă, cadrul primei luni de tratament. Preparatele moderne (ex., Mask gel) au reușit să elimine acest inconvenient. Există persoane care repetă acest episod eritematos și care, astfel, sunt intolerante la tretinoin. Tretinoinul crește sensibilitatea pielii la lumină, din acest motiv, în sezonul cald, trebuie asociat cu filtre solare.

Rezultatele apar după primele săptămâni de aplicare, iar în acnee medie și ușoară curabilitatea este de 100%. În aplicarea pe termen îndelungat se reduc ridurile fine și se îmbunătățește marcat aspectul pielii. Poate produce uscăciune tegumentară, motiv pentru care necesită tratament cosmetic hidratant pe parcursul curei.



### ***Retinoizii de a doua generație: etretinatul și acitretinul – agenți antipsorazici***

**Etretinatul (TIGASON)** a fost primul retinoid de sinteză antipsoriazic. Aduce beneficii în psoriazis, mai ales în asociere cu terapia cu UV. Primele rezultate se observă la 4 săptămâni de tratament, dar recidivele apar la scurt timp după încetarea tratamentului. Este keratolitic puternic și are și efecte imunomodulante.

Medicamentul se administrează oral. Este foarte lipofil, ceea ce explică persistența sa îndelungată în organism (până la 4 luni), ca și riscurile ce decurg din această persistență. Biodisponibilitatea este de 30-70%, iar biodisponibilitate maximă se obține la administrarea sa în cursul meselor. Doza recomandată este de 1-5 mg/kg corp/zi, în cure a căror durată depinde de gravitatea bolii. Reacțiile adverse sunt aceleași cu a altor retinoizi sistemici (ex. izotretinoin).

**Acitretina** este metabolitul activ al etretinatului, care a înlocuit actualmentetratamentulcu predecesorul său. Pe piața farmaceutică se găsește în specialitatea SORIATANE și NEOTIGASON.

Absorbția sa intestinală este dependentă de prezența alimentelor în tubul digestiv, iar biodisponibilitatea medie este de 60%. Acitretina circulă în procent de 99% legată de albumină, iar timpul de înjumătățire este de 55-60 ore. Este eliminat din organism pe cale hepatică (prin glicuronidație) sau pe cale renală (prin beta-oxidație), ceea ce face ca medicamentul să fie contraindicat în insuficiența hepatică și în cea renală. Poate fi eliminat și prin laptele matern, de aceea este contraindicat femeilor pe timpul alăptării. La asocierea cu ingestia de alcool acitretina trece în metabolitul său ceva mai inactiv: etretinat; din acest motiv este contraindicată ingestia de alcool chiar și în cantități mici.

Se admite că doza medie eficientă la adult este de 35-40 mg/zi, iar vechile posologii de 25 mg/zi s-au dovedit a fi insuficiente. Se recomandă un tratament cu doze crescătoare, în doză zilnică unică, după micul dejun. Rezultatele apar după 6 luni de tratament în formele severe de psoriazis, când se înregistrează o ameliorare a extinderii leziunilor de peste 60%.

Acitretinul poate fi asociat cu UV terapia în formele generalizate, și cu corticoizi topici în formele eritematoase și ale pielii păroase a capului. Este în curs de evaluare o asociere cu un derivat de sinteză al vitaminei D: calcipotriolul. În formele de reumatism psoriazic acitretina trebuie asociată cu tratamentul imunomodulant.

Efectele adverse reclamă informarea corectă a pacientului, acordul scris, asocierea contracepției eficiente și neîntrerupte la femeile aflate în perioada de procreare, monitorizarea funcțiilor hepatice, a colesterolului și a trigliceridelor. Între efectele adverse se citează: mialgii, cefalee, diverse anomalii hepatice.

Retinoizii sunt înalt teratogeni. În perioada de embriogeneză pot produce avort spontan, dar și malformații grave. Retinoizii generează supresia sintezei cartilagiilor și a epidermogenezei, ducând la anomalii de dezvoltare (malformații de sistem nervos central, malformații cardiace, aplazie timică, hipoplazia oaselor faciale etc.).

### ***Retinoizii de a treia generație: adapalene și tazarotene***

**Adapalene (DIFFERINE)** este un nou retinoid, de a treia generație de retinoizi de sinteză, ce acționează pe receptori de tip RAR beta și gama. Adapalenu acționează pe proliferarea și diferențierea keratinocitelor, pe lângă efectul său antiseboreic, fiind util în acneea retențională (cu comedoane și chiste). Prin acțiunea sa, adapalenu inhibă procesul de keratoză infundibulară, proces ce tinde să închisteze secreția sebacee. Este folosit topic,

În concentrații de 0,1 %, sub formă de gel, pentru aplicație zilnică. Este mai bine tolerat decât tretinoinul și are drept indicație majoră acneea moderată.

**Tazarotenu (ZORAC gel)** este un retinoid acetilenic agonist al receptorilor RAR. Este un prodrog ce se transformă în acid tazarotenic, în piele. Este utilizat topic (în concentrații de 0,05-0,1 %), în psoriazisul cu leziuni, ce nu depășesc 10 % din suprafața corporală. Reduce semnificativ hiperkeratinizarea și proliferarea keratinocitelor. Este eficient în psoriazisul în care predomină scuamele, dar inferior corticoizilor în psoriazisul eritematos.

Există perspective de tratament în oncologie cu derivați de retinoizi, datorită efectului acestora de stimulare a diferențierii celulare, efect opus al blocajului celular în stadiu blast. Aceste efecte sunt în studiu pentru:

- bexarotene, un agonist selectiv de receptor RXR – gama, util în limfoamele cutanate;
- acidul 9-cis-retinoic (PANRETIN) au agonist neselectiv al receptorilor RAR și RXR.

## 2. Sebocorectoare antiandrogenice

Medicația antiandrogenică câștigă tot mai mult teren în domeniul dermatologic, în tratamentul acneei, al hirsutismului și al alopeciei androgenice, mai cu seamă când acestea, singulare sau în asociație, sunt simptome clinice tegumentare ale unui hiperandrogenism organic sau funcțional.

Cum cel mai important stimul pentru secreția sebacee este DHT (forma activă a testosteronului), medicația antiandrogenică poate fi considerată patogenică. Formele grave de acnee la sexul feminin sunt de cele mai multe ori expresia unui sindrom de ovar

polichistic sau a unei hipersecreții suprarenaliene de precursori de androgeni. În acest caz, medicația antiandrogenică nu este doar patogenică în tratarea acneei, dar este benefică în cadrul tratamentului global al bolii de bază.

În funcție de sediul blocajului în sinteză, eliberarea hormonilor androgenici și legarea acestora la receptor, medicamentele antiandrogenice sunt clasificate în 4 grupe (fig. 55). O parte din aceste medicamente și-au găsit aplicație ca sebocorectoare, în tratamentul acneei (acneea cu un puternic substrat endocrin), ca și în hirsutism și alopecia androgenică.

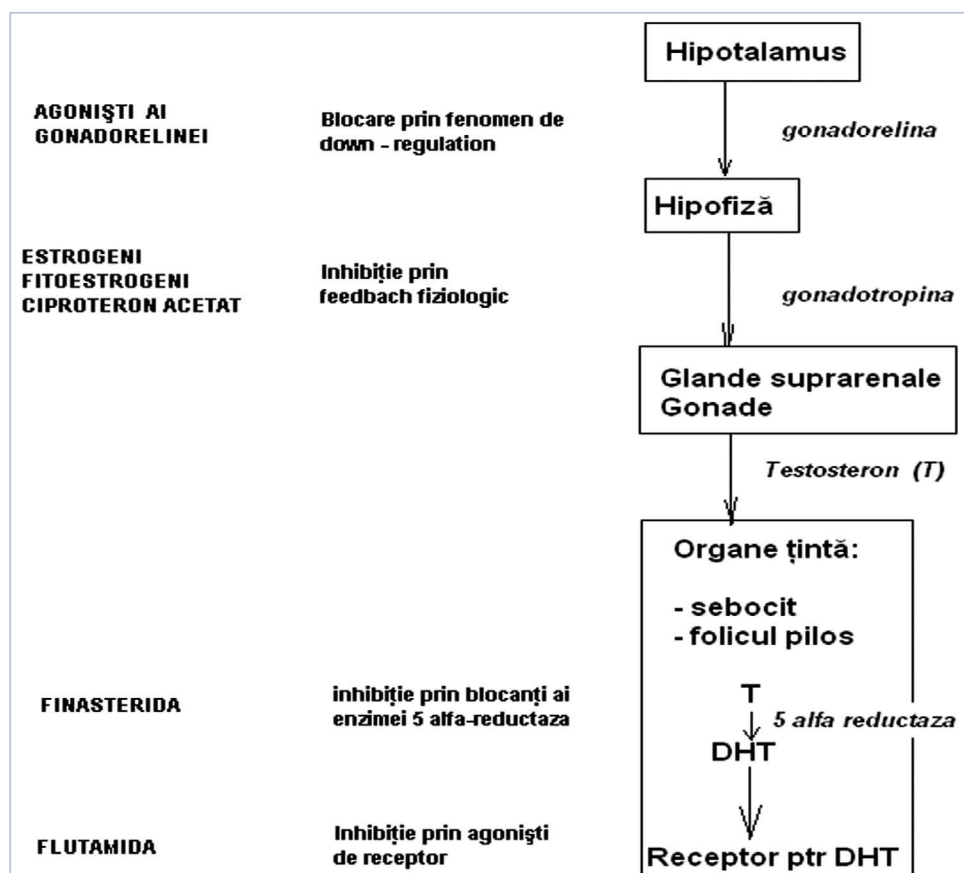


Fig. 55. Locul de acțiune al medicației antiandrogenice

**Ciproterona acetat (Cyproterone acetat, Androcur)** este un derivat de clormadinonă, având activitate antiandrogenică prin faptul că este un anti-gonadotrop eficient. Substanța inhibă secreția gonadică (ovariană) de androgeni. Medicamentul este utilizat la sexul masculin, sub acord scris, pentru deviațiile sexuale.

La femeie, acetatul de ciproteronă este util în cazurile de virilism, manifestate prin acnee în formă severă, seboree, la care se pot asocia sau nu hirsutism și alopecie androgenică. Se recomandă cure cuprinse între 6 și 18 luni, doza variind între 2 mg/zi – în formele mai puțin severe, în asociație cu un estrogen (această asociere există ca preparat contraceptiv Dianette) – și 50 mg/zi în formele severe.

În cadrul tratamentului cu ciproteronă, secvența vindecării este următoarea: seboreea se reduce la începutul curei, în prima săptămână de tratament, leziunile de acnee se diminuează sau dispar după 4-6 luni de tratament, iar hirsutismul/alopelia necesită uneori 18 luni pentru vindecare. Această ordine de răspuns a celulelor țintă este dependentă de ciclul de viață, mai lent sau mai rapid al acestora.

În acneea din sindromul SOP, ciproterona este utilizată în scheme terapeutice complexe, uneori în asociere cu spironolactonă (ca antiandrogenic), alteori cu tretinoin, ca tratament topic. Vindecarea în acneea severă este în mod constant urmată de sechele cutanate – cicatrici, pentru care microdermabraziunea sau peelingul profund constituie variante reparatorii.

Ciproterona este contraindicată la femeia însărcinată, deoarece împiedică dezvoltarea organelor genitale externe și poate feminiza fătul masculin. Efectele adverse includ: adinamie, dureri musculare și atrofii musculare, iar la sexul masculin: oligospermie și scăderea funcțiilor sexuale.

**Spironolactona**, cunoscută clasic ca diuretic, este un potențial inhibitor al 5-alfa reductazei și interferează cu legarea DHT pe receptor. Este utilizată în acneea din SOP și în alopecia androgenică la femeie, în scheme de tratament ce includ sau nu ciproterona. La nivel experimental, există studii de utilizare topică a spironolactonei pentru scăderea ratei de secreție sebacee.

**Finasterida (Finasteride, Proscar)** este veritabilul inhibitor de 5 alfa-reductază, utilizat în mod clasic, la bărbați, în tratamentul cancerului de prostată. Medicamentul este utilizat în acnee doar la sexul masculin; de asemenea, tratamentul cu finasteridă este între cele mai eficiente tratamente topice în alopecia la bărbați.

**Zincul** este un puternic antiandrogenic, inhibitor de 5 alfa-reductază, ceea ce explică eficiența unor măști cosmetice cu zinc, în seboree.

**Extractul de Saw Palmetto (*Sabal Serrulata*)** este o alternativă de origine vegetală la inhibitorii de sinteză ai enzimei 5 alfa-reductaza. Extractul a fost utilizat inițial doar pentru hipertrofiile benigne de prostată, dar există unele preparate dermo-cosmetice cu extract de *Saw Palmetto* destinate seboreei scalpului (șamponul Sabal produs de laboratoarele Pierre Fabre).

### **3. Farmacoterapia de tip antimicrobian și bacteriostatic în acnee**

Folosirea antibioticelor în acnee datează cu mult înainte de epoca seboeducătoarelor. Descoperirea retinoizilor, începând din anii '80, ca și găsirea mecanismului patogenetic al hormonilor androgenici asupra secreției sebacee (cu implicita utilizare a medicației hormonale în acnee), a făcut ca, o vreme, dermatologii raliați teoriilor moderne să abandoneze complet prescrierea antibioticelor în acnee.

Medicația de tip monoterapie seboareducătoare, ce a dominat ultimii 20 ani în dermatologie, a avut două motivații majore:

- criteriul clinic: nu există acnee în absența seboarei (acneea rosacee a vârstnicilor este o coincidență de denumire, neexistând o patogenie comună; tot mai des aceasta se numește simplu: rosacea);
- criteriul histologic: agenții patogeni ai acneei sunt germeni, de regulă, saprofiți, care găsesc, ca mediu favorabil de multiplicare, secreția sebacee.

Există două clase medicamentoase importante, capabile să limiteze producția de sebum, prezentate anterior:

- retinoizii antiacneici, derivați ai vitaminei A, cu un mod de acțiune intracelular, asupra sebocitului, folosind receptori specifici de tip nuclear;
- terapia antiandrogenică, considerată mecanism patogenetic, mai cu seamă pentru acneea cu substrat endocrin (acneea ca simptom de virilism).

Actualmente însă, asistăm la o revenire la antibioterapia topică sau pe cale generală în acnee, din cel puțin două considerente:

- reducerea seboarei nu rezolvă complet inflamația din acnee, iar procesele patologice din dermul profund, odată apărute, pot evolua și fără concursul secreției sebacee;
- asocierea unui antibiotic sau bacteriostatic poate să reducă timpul de utilizare al retinoizilor, generatori de multiple reacții adverse, chiar la utilizarea topică (fenomene de hipervitaminoză A).

### ***Antibioticele din clasa ciclinelor***

În acnee, antibioterapia topică (în cazuri medii) și cea pe cale generală (pentru cazurile severe) este reprezentată de cicline, în special **eritromicina** de uz topic (destinată cazurilor de gravitate

medie), precum și doxiciclina pe cale generală, pentru cazurile severe. Utilizarea tetraciclinei este acum părăsită. Aceste antibiotice acționează prin scăderea populației de *Propionibacterium acnes*, deci prin scăderea inflamației.

La utilizarea pe cale generală, pentru cazurile severe, sunt bine tolerate. Dozele sunt de 50-100mg/zi pentru minociclină și 100mg/zi pentru doxiciclină. Alte antibiotice menționate de literatură nu-și regăsesc utilizarea pe scară largă în acnee, deoarece rezistențele la cicliline sunt foarte rare. Uneori însă este dificil diagnosticul diferențial dintre acnee și unele foliculite cu germeni gram negativi, și în acest caz este necesară cultura bacteriană și antibiograma.

Eritromicina de uz topic este cea mai frecventă alegere a dermatologilor, în privința acestor clase terapeutice.

Eritromicina de uz topic se găsește în preparate precum: ERITROACNOL ung. Se prezintă ca unguent conținând, la 100 g, eritromicină 1,2 g și extract de *Calendula* în propilenglicol 10 g (tub cu 60 g). Este eficient în acnee prin conținutul în eritromicină – antibiotic macrolidic activ față de *Propionibacterium acnes*, în timp ce extractul de *Calendula* asociat acționează antiseptic și cicatrizant.

Eritromicina este indicată în formele medii de acnee, cu o evidentă componentă inflamatorie: noduli și pustule. Se administrează local, de 2 ori pe zi (după spălarea și uscarea zonei de piele interesată). Între reacțiile adverse se citează: iritație locală, cu senzație de arsură, eritem, uscăciunea pielii, descuamare; rareori, suprainfecții cu germeni rezistenți, și foarte rar, reacții alergice. Unguentul este contraindicat în caz de alergii la eritromicină sau alte componente. Se va evita contactul cu ochii. Tratamentul se întrerupe în caz de suprainfecții. Nu se asociază cu medicamente topice iritante sau keratolitice.



Eritromicina în combinație cu zincul (antiseboreic prin mecanism antiandrogenic inhibitor de 5-alfa reductază) sunt substanțele active ale specialității farmaceutice *Zineryt* loțiune. Produsul are ca indicații acneea cu componentă inflamatorie (pe lângă cea seboreică), pentru care rezultatele raportate sunt bune. Poate produce, tranzitor, iritații ale pielii sau reacții de sensibilizare.

### ***Acidul azelaic ca bacteriostatic***

Acidul azelaic este un acid natural (conținut în organismul uman) care acționează asupra principalilor factori care cauzează acneea. Acidul azelaic inhibă creșterea bacteriilor implicate în producția acneei (*Propionibacterium acnes*) și producția de acizi grași promotori ai acneei, totodată afectează procesele de cornificare ale celulelor epidermice, împiedicând formarea de comedoane și micșorând procesele inflamatorii.

Datorită acestui fapt, acidul azelaic are trei efecte clinice majore:

- ***Comedolitic și keratolitic.*** Normalizează procesul de hiper-keratinizare foliculară, responsabil de formarea comedoanelor.
- ***Antibacterian.*** Reduce marcant tendința la multiplicarea bacteriilor în folicul pilos, într-un interval de 8 săptămâni.
- ***Antiinflamator.*** Reduce producția și eliberarea de radicali liberi de oxigen.

În plus, se citează efecte de depigmentare (reducerea hiperpigmentațiilor, mai cu seamă a celor reziduale după sarcină). Este un produs non-toxic și bine tolerat.

Acidul azelaic este substanța activă a specialității farmaceutice ***Skinoren®***, un unguent recent intrat în preferințele de prescripție antiacneică ale medicilor dermatologi. Preparatul prezintă o toleranță bună, iar datorită acestui fapt este recomandat în

tratamentul de lungă durată al acneei cu substrat inflamator. Medicamentul elimină riscul de fotosensibilizare, fototoxicitate, fotoalergie, fotopigmentare (sub acțiunea luminii solare) și nu este toxic. Poate fi folosit atât ca tratament de durată scurtă (de exemplu, în puseul acneic premenstrual), cât și ca o metodă de îngrijire a pielii și de consolidare a vindecării.

În concluzie, în funcție de tipul acneei (predominant inflamatorie sau predominant seboreică), consilierea farmaceutică este specifică.

Acnee cu leziuni neinflamatorii, comedoniană	Acnee cu substrat endocrin dovedit (SOP)	Acnee cu leziuni inflamatorii	Leziuni mixte
Acidul all-trans retinoic	Acetatul de ciproteron	Eritromicina	Se asociază tipurile precedente de tratamente cu tehnici de medicină estetică (peeling, microdermabraziune)
Izotretinoin	Spironolactona	Doxiciclina	
Acid azelaic	Zinc		

**Tabelul 11. Principii farmacoterapice în acnee**

## 4. Dermocorticoizii

Dermatozele autoimune sau unele fenomene de hipersensibilitate la nivel cutanat beneficiază de tratament topic cu corticoizi. Între aceste boli fac parte: dermatita de contact, psoriazisul în formele predominant eritematoase, lupusul eritematos, lichenul plan.

Răspunsul la tratament este spectacular, dar pe durată scurtă, existând riscul corticodependenței, a corticorezistenței și a atrofiei cutanate, aceasta din urmă fiind cauzată de efectul catabolic pe metabolismul proteic (corticoizii inhibă etapa de transcripție și translație ribozomală în sinteza colagenului).

Efectul la nivelul pielii este identic cu cel general, specific corticoizilor:

- efect antiinflamator, prin:
  - ◇ inhibiția transsudăției și a formării edemului inflamator;
  - ◇ stabilizarea membranelor lizozomale;
  - ◇ scăderea depunerilor de colagen în focarul inflamator.
- efect imunoinhibant,
- efect de inhibiție a mitozelor, mecanism important pentru boli în care multiplicarea keratinocitelor este o caracteristică.

Clasa de dermocorticoizi	Reprezentanți	Efecte adverse
<b>Clasa I</b> Activitate foarte intensă	Clobetasol, 0,05 %  Betametasona, 0,05 %	- Atrofie cutanată, teleangiectazii,  - Întârzieri de cicatrizare  - Erupții acneiforme  - Vergeturi,  - Eventuale efecte sistemice ale sindromului Cushing
<b>Clasa II</b> Activitate intensă	Desoximetazona, 0,25 %  Amcinoid, 0,1 %  Difluprednate, 0,05 %  Fluocinoid, 0,05 %	- Atrofie cutanată, teleangiectazii, fragilitate cutanată  - Vergeturi,  - Posibile erupții acneiforme
<b>Clasa III</b> Activitate moderată	Aclometasona  Difluprednate, 0,02 %	- Atrofie cutanată,  - Rebound la stoparea tratamentului  - Posibile erupții acneiforme
<b>Clasa IV</b> Activitate slabă	Hidrocortizon: 0,5 % și 1 %	- Posibile foliculite sau erupții acneiforme  - Posibilă atrofie cutanată sau vergeturi la utilizare prelungită.

Tabelul 12. Clasele de dermocorticoizi

## 5. Medicația melanizantă

Principalele substanțe active, utilizate în scopul repigmentării cutanate, importante pentru tratamentul bolii vitiligo, sunt psoralenii, utilizați topic sau de regulă, pe cale generală.

### **În utilizare pe cale generală:**

- 8-Methoxypsoralen (metoxalen: MELADININE, NEOMELADININE)
- 5-Methoxypsoralen
- Trimetylopsoralen, cp a 10 mg

Melanizantele orale se administrează împreună cu expunere la UV (fotochemioterapie). Expunerea la UVA (cu lungimea de undă între 320 și 400 nm) se recomandă a fi realizată de 2-3 ori pe săptămână, în creștere graduală. Iradierea este de 1-2 J/cm<sup>2</sup>, cu mărirea progresivă a dozei iradiante, în general cu 0,1 J/cm<sup>2</sup> la fiecare ședință. Cura completă cuprinde 25 de expuneri asociate cu administrare anterioară a dozei: 0,65 mg/kg 8-metoxypsoralen (doza se administrează cu 2 ore înainte de expunere). Este indicată pentru pacienții cu leziuni depigmentante totalizând peste 20 % din suprafața corporală.

Mecanismul prin care psoralenii acționează în tratamentul depigmentărilor rămâne necunoscut, dar se presupune că aceștia eliberează factori care determină proliferarea melanocitului. Este posibil ca psoralenii să crească efectul MSH-ului, prin scăderea inactivării sale hepatice.

Eficiența terapiei este modestă, dar tratamentul este considerat ca fiind de elecție pentru că, până la ora actuală, este singurul posibil (eficiență în 40 % din cazuri). Efectele adverse numeroase fac ca această cură să fie greu acceptată de către pacienți. Astfel, se descriu efecte nedorite precum: grețuri, vărsături, cefalee, risc de fotoîmbătrânire și chiar de cancer cutanat din cauza expunerilor repetate la UV.

În utilizare topică:

- 8-Methoxypsoralen, soluție 0,1-0,3%, de aplicat cu 30 minute înainte de expunerea la UVA, pe zonele depigmentare.

Este recomandat în boala vitiligo cu mai puțin de 20% depigmentări față de suprafața corporală.

Dintre extractele naturale, sunt în studiu unele furocumarine și extracte ale unor specii botanice din familia *Umbeliferae* pentru efectul melanocitostimulator. Trebuie subliniat faptul că acestea prezintă și fotosensibilitate (pot genera fito-fotodermatoze).





# GESTIONAREA FARMACEUTICĂ A ALOPECIEI

Foliculul pilos: structură și funcție

Ciclul pilar

Determinismul hormonal al pilozității

Alopecia: cauze și posibilități farmaceutice de tratament

## 1. Structura părului: foliculul pilos și tija părului

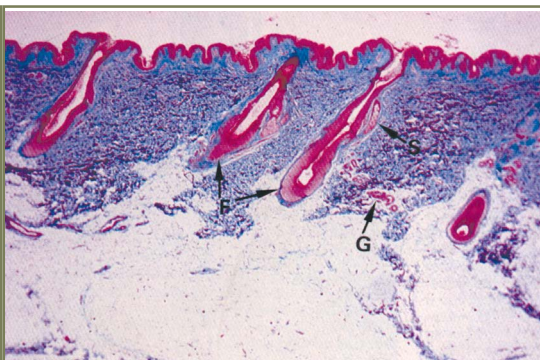
Părul reprezintă o formațiune filiformă, cornoasă, rezultată prin suprapunerea columnară a celulelor din sacul folicular (sacul foliculului pilos). (fig. 56) Părul uman are rol estetic, având puține funcții biologice (este un organ rudimentar).

Funcțiile biologice sunt:

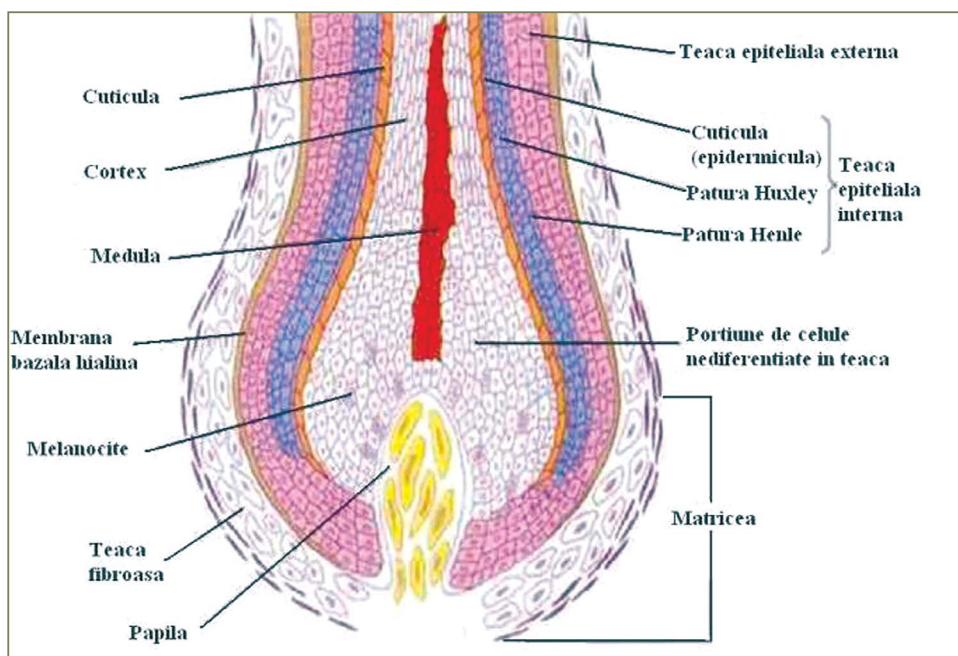
- reprezintă un strat protector în jurul capului;
- sprâncenele împiedică transpirația din regiunea frunții să pătrundă în ochi;
- prin mecanism reflex, genele apără pătrunderea unor corpi străini în ochi;
- firele rudimentare din nas și urechi protejează aceste cavități de pătrunderea unor corpi străini.



**Fig. 56. Folliculi piloși în derm. Se remarcă implantația lor oblică.**



Părul se găsește într-un complex, împreună cu tecile sale, cu glandele sebacee anexate și cu mușchiul său erector, complex denumit **organ pilo-sebaceu**. Părul apare în luna a treia de viață intrauterină și este distribuit pe toată suprafața corporală, cu excepția palmelor, plantelor și buzelor. Firele vellus sunt fire decolorate ce acoperă cea mai mare parte a corpului, mai puțin



**Fig. 57. Locul de acțiune al medicației antiandrogenice**



zonele acoperite de fire terminus. Acestea din urmă sunt fire de păr groase și pigmentate care cresc pe pielea scalpului și în sprâncene. Firele vellus se pot transforma în fire terminus atunci când sunt stimulate de hormonii androgeni, ceea ce se întâmplă în special firelor de pe față, spate, piept, abdomen, axile și zona pubiană la vârsta pubertății.

Numărul de foliculi piloși prezenți în piele este fix din momentul nașterii.

Din punct de vedere histologic, părului i se descriu două segmente:

3. Foliculul pilos;
4. Filamentul pilos sau firul de păr propriu-zis.

**1. Foliculul pilos** este complexul format din rădăcina firului de păr, incluzând zona bulbară și tija firului, în porțiunea sa implantată. Este o producție a țesutului epitelial de suprafață, oblic inserat în derm, ajungând uneori în hipoderm. (fig. 57)

În partea cea mai profundă a foliculului există o dilatare rezultată din proliferarea celulelor din această zonă, proliferare dilatație numită **bulbul firului de păr**. În zona sa inferioară, bulbul prezintă o invaginare a țesutului conjunctiv adiacent, formând **papila** firului de păr, zonă în care se deschid capilarele sanguine, care alimentează foliculul pilos. De buna vascularizație la acest nivel depinde vitalitatea firului de păr. Vasodilatatoarele locale (ex., minoxidilul) îmbunătățesc circulația capilară și implicit nutriția firului de păr. Dacă papila este definitiv distrusă, părul nu se mai poate regenera.

Melanocitele sunt prezente doar în zona bulbului pilos, dar pigmentul melanic, produs de acestea (sub formă de granule de melanină), este împins în straturile superioare ale părului, realizând colorația naturală a părului. Sursa de melanocite pentru generațiile viitoare de tije ale părului, din același folicul,

nu este cunoscută. Totuși, prezența unei anumite concentrații de pigment eumelanic este constantă la fiecare persoană (determinată genetic), iar după cum pigmentul feomelanic este prezent în diverse concentrații relative la cel eumelanic, rezultă (tot ca o constantă a aceleiași persoane) părul roșcat cu diferitele sale variante. Pe lângă diferența de concentrație a pigmentului, dar și gradul de maturare al melanosomilor, la realizarea culorii contribuie și dispoziția pigmentului: dispoziție difuză pentru nuanțele de păr blond și dispoziție aglomerată la nuanțele șatene și brunete.

Firul de păr este ancorat prin intermediul **mușchiului său erector**. Acesta se inseră superior de bulb, tracționând părul spre suprafața cutanată. Mușchiul erector are o inervație aparținând SNV.

Microscopic, foliculul pilos este compus din pături celulare concentrice, realizând teaca epitelială internă și una externă și firul de păr la interior.

- ♦ **Teaca epitelială internă** se găsește doar în porțiunea profundă a foliculului, iar la nivelul coletului, aceasta dispare. Ea este constituită din 3 straturi concentrice:
  - **Cuticula (epidermicula)** este pătura internă, formată dintr-un singur rând de celule turtite, keratinizate, cu aspect de solzi. Acestea se dispun ca țiglele de pe casă, dar cu extremitatea liberă orientată în jos. Astfel, celulele epidermiculei au o dispoziție inversă față de celulele din cuticula tijei firului de păr, iar aceste dispoziții de sens contrar fac ca cele două cuticule (cea din teacă și cea din exteriorul tijei firului de păr) să se fixeze una în alta.
  - **Pătura Huxley** este formată din 2-3 rânduri de celule mai mari, poliedrice, ce conțin granule de trichialină (hialină specifică părului). Keratinizarea este slab reprezentată.

- **Pătura Henle** este constituită dintr-un rând de celule cuboidale, anucleate și încărcate cu tricokeratină (keratină dură, specifică părului). Aceasta vine în contact direct cu teaca epitelială externă.
- ♦ **Teaca epitelială externă** reprezintă, în fapt, o invaginare a epidermului. Este mai slab reprezentată în zona bulbului și mai bine reprezentată în regiunea superioară a foliculului. Aceasta se continuă în exterior cu sacul fibros care se transformă în derm fibrilar.

În zona centrală a foliculului pilos, celulele formate, dispuse columnar, se maturizează și dobândesc un caracter îmbătrânit. În acest stadiu, ele sunt total încărcate cu keratină, mai conțin material de legătură interkeratinic (ceramide) și apă. După cum hidratarea și materialul de legătură (ceramide și colesterol) sunt într-un raport optim, părul are un aspect sănătos, este elastic și nu devine fragil.

**2. În structura filamentului pilos** se disting 3 zone concentrice:

- **Medula** sau **măduva**, de dimensiuni extrem de variabile de la un fir de păr la altul. Conține 2-3 rânduri de celule poligonale, mari, pigmentate.
- **Cortexul** (sau corticala firului de păr, scoarța), reprezentând masa principală a firului de păr. Este compusă din celule ovalare, cu un grad înalt de keratinizare, precum și granule de pigment melanic, în măsură să determine culoarea firului de păr.
- **Cuticula** sau **epidermicula**, constituită dintr-un singur rând de keratinocite mici, dispuse asemeni țiglelor de pe casă, dar cu marginea liberă în sus. De buna lor coeziune depind calitățile estetice ale firului de păr (strălucire, lipsa de erodare).

Părul este lubrefiat de sebumul eliberat din glandele sebacee, care sunt atașate de foliculul pilos, chiar în zona de interfață

dintre derm și epiderm, la locul de subțiere a foliculului pilos (ostium). Rolul secreției sebacee este de a proteja părul împotriva eventualelor deshidratări și a factorilor de mediu, deci asigură protecția împotriva degradării sale.

Deficitul de secreție sebacee, la acest nivel, conduce la aspectul de păr uscat. Acesta este fragil, se erodează și se rupe cu ușurință. Erodarea tijei firului de păr devine cauza lipsei de creștere în lungime a părului, aparenta sa stagnare (tricoptilozis).

Excesul de secreție sebacee conferă aspectul de păr gras, extrem de inestetic. Reglarea secreției sebacee, la nivelul scalpului, este comună cu cea a pielii. Tenul gras nu se asociază neapărat cu părul gras. Deși ambele situații sunt expresia hiperandrogenismului relativ sau absolut, totuși, asocierea lor nu este o constantă. Acest fapt se explică prin densitatea diferită a glandelor sebacee și a receptorilor androgenici, care, uneori, este mai mare pe față și trunchi, alteori, este mai mare pe scalp.

Structura și dimensiunile părului diferă la cele 3 tipuri umane: caucazian, asiatic și african, deosebiri care sunt prezentate comparativ în tabelul 13.

Caracteristică	Tipul caucazian	Tipul asiatic	Tipul african
Textură	Fină	Robustă	Robustă
Formă	Drept sau buclat	Drept sau ondulat	Ondulat
Aspect pe secțiune	Rotund sau ușor ovalar	Rotund sau ușor ovalar	Ovalar sau eliptic
Culoare	De la blond la șaten intens	Șaten închis sau brunet	Brunet
Aria secțiunii transversale	Aproximativ 70 $\mu\text{m}^2$	Aproximativ 90 $\mu\text{m}^2$	Aproximativ 70 $\mu\text{m}^2$

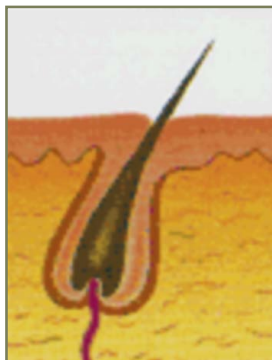
**Tabelul 13. Caracteristice firului de păr la cele 3 tipuri umane**

## 2. Fazele de creștere ale părului

În luna a III-a de embriogeneză, toți foliculii piloși sunt complet formați. Din acest moment începe creșterea și dezvoltarea părului. Odată cu dezvoltarea foliculului pilos, adiacent acestuia, în interiorul dermului apar două reliefuli:

- unul superior, care se va diferenția în glanda sebacee;
- unul inferior, care se va diferenția în ancoraj pentru mușchiul erector.

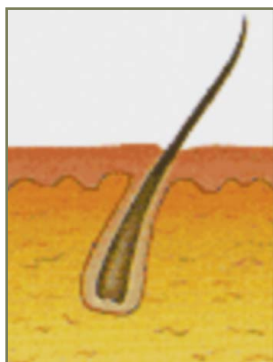
Părul nou-născutului se numește **lanugo**, el fiind prezent și intrauterin. Acesta este fin, moale și acoperă toată suprafața corpului, firele având toate aceeași lungime. În prima copilărie, părul care predomină este de tip **vellus** („puf de piersică”), alcătuit din fire scurte, de aproximativ 1-2 cm, cu pigmenți în cantitate redusă. Aceste fire sunt înlocuite treptat cu părul definitiv, care provine din foliculi piloși maturi, însoțiți de glande sebacee și având pigmentație. Foliculii piloși maturi au o evoluție ciclică care conține 3 stadii de dezvoltare.



**Stadiul I, de creștere sau anagen,** durează între trei și șase ani. Aproximativ 85% din totalitatea foliculilor sunt în acest stadiu, tocmai pentru că este și cel mai lung stadiu. Stadiul anagen are o primă etapă, denumită proanagenă, în care are loc sinteza de ADN și ARN necesar sintezelor ce vor urma; aceasta este urmată de etapele mesanagenă și metanagenă, în care se înregistrează maximul de creștere a părului.

Foliculii din stadiul anagen sunt situați profund și au celule germinative în plină mitoză. Viteza creșterii părului (rezultată din continua multiplicare celulară) este de 0,2-0,5 mm/zi. Grație stadiului anagen, zilnic pot apărea noi fire de păr. Practic, în

mod continuu, noi foliculi aflați în stadiul telogen intră în stadiul anagen, prin apariția bruscă a mitozelor în zona bazală a bulbului lor. Apare inițial noul filament, care ulterior se keratinizează. Un timp, coexistă ambele fire de păr: cel vechi la suprafață și cel nou situat în profunzime. În secvența următoare, firul vechi se elimină, explicând căderea fiziologică a părului.



**Stadiul II, de tranziție sau catagen,** reprezintă o încetinire în procesul de creștere a părului (diminuarea ritmului mitozelor), la care participă 1% din totalitatea foliculilor piloși. Etapa durează doar câteva zile până la cel mult trei săptămâni, ceea ce explică procentul mic de fire de păr aflate, la un moment dat, în acest stadiu.

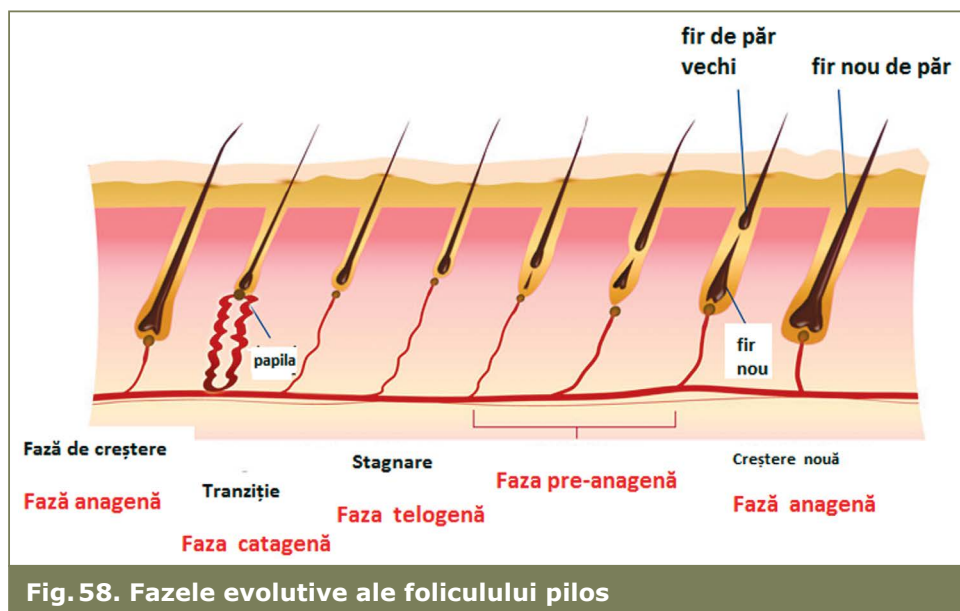


**Stadiul III, de stagnare sau telogen,** reprezintă sistarea creșterii părului, urmată de căderea sa. În cursul acestei evoluții, foliculul pilos urcă din profunzime spre suprafață.

După ieșirea din stadiul telogen, foliculul devine din nou anagen, așadar, **părul este singurul organ care se autoreface integral.** (fig. 58)

În privința evoluției stadiale, există diferențe minore legate de sex (la femei există mai mulți foliculi în stadiul anagen, 88%, față de 82% la bărbați), dar diferențele cele mai semnificative sunt în funcție de vârstă, creșterea încetinindu-se mereu cu înaintarea în vârstă. Fiziologic, în fiecare zi sunt expulzate câte 50 de fire de păr.

Viteza de creștere a părului este de 0,1-0,4mm/zi, fiind mai mare la femei decât la bărbați, la tineri decât la vârstnici și în



**Fig. 58. Fazele evolutive ale foliculului pilos**

anotimpurile calde față de cele reci. Pilogeneza este influențată de o serie de factori interni și externi.

Factorii interni sunt: vascularizația foliculului pilos, sistemul nervos central și cel neurovegetativ, glandele endocrine (hipofiza, suprarenalele, testiculul și ovarul, tiroida). Factorii externi sunt alimentari, fizici și chimici.

### **3. Distribuția și dezvoltarea părului: un determinism endocrin**

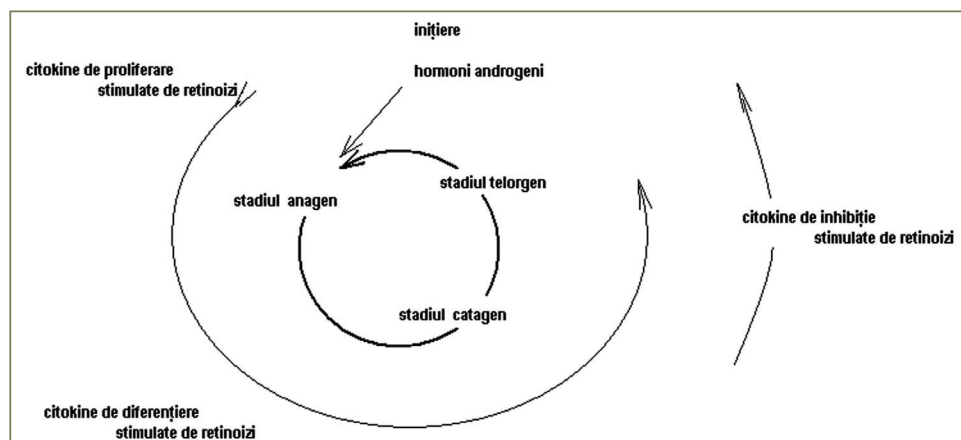
Creșterea și distribuția părului sunt procese influențate de factori anatomici, fiziologici și de mediu.

În reglarea activității foliculului pilos, un rol important îl dețin influențele hormonale: androgenii, estrogenii, hormonii tiroidieni, hormonul de creștere, prolactina, dar și diverse citokine, ca factori locali de creștere, iar dintre enzime, 5  $\alpha$ -reductaza, enzima cheie a receptorului androgenic.

Dintre substanțele medicamentoase, cele mai importante efecte asupra firului de păr se citează pentru steroizii anabolizanți, contraceptivele orale, agenții antiandrogenici, retinoizii și minoxidilul.

Cel mai important reglator al creșterii și dezvoltării foliculului pilos este reprezentat de grupul de **hormoni androgeni**, care determină apariția părului terminal la nivel genital și facial (în cazul bărbaților), **prelungesc faza anagenă la nivelul corpului, și determină o scurtare a acestei faze la nivelul scalpului**. Ca urmare, excesul de androgeni, determină, la ambele sexe, pe de o parte, tendința de hirsutism (pilozitate excesivă pe corp și fațes), iar pe de altă parte, tendința la alopecie (căderea părului). Alopecia de cauză androgenică este de tip frontal la bărbați, și de tip frontal sau difuz la femei.

Medicația antiandrogenică (finasterida, acetatul de ciproteron) determină fenomenul invers: limitarea tendinței la hirsutism la femeie și o evoluție favorabilă în privința tratamentului în alopecia de cauză androgenică.



**Fig. 59. Locul de acțiune a androgenilor și a retinoizilor, în cadrul ciclului de evoluție a unui folicul pilos**



Retinoizii influențează creșterea părului, existând la nivel celular, în foliculul pilos, receptori de tip nuclear pentru retinoizi. Acționarea acestor receptori determină sinteza unor factori de creștere locali, citokine de tip GF (growth factors). (fig.59) Tratamentul cu tretinoin poate determina, cel puțin la nivel de cercetare, creșterea părului, prin stimularea întregului ciclu evolutiv al părului, explicând proprietatea de morfogeneză asupra părului, a retinoizilor, citată de unii autori.

#### **4. Compoziția chimică a părului**

Părul uman are o compoziție complexă.

Dintre substanțele anorganice predomină sărurile de calciu, mangan, aluminiu, sodiu, fier, zinc. Dintre acestea, zincul pare să aibă posibile semnificații patologice. Concentrația sa este semnificativ scăzută în psoriazis. Fierul este prezent la persoanele cu păr natural roșcat. Cuprul se comportă ca și catalizator în procesul de melanogeneză și în realizarea punților de sulf.

Din rândul substanțele organice, pot fi citate:

- glicogenul, cel mai răspândit dintre hidrații de carbon;
- polizaharidele acide, între care sulfatul de condroitină B, constituind sursa de grupări sulfidril necesare sintezei de keratină;
- fosfolipidele joacă un rol important în formarea hialinei și a keratinei (în varianta de keratină specifică părului);
- acizii nucleici, reprezentați de ADN, care se găsește în cantitate mare în celulele aflate în diviziune, precum și de ARN, care este bine reprezentat în celulele aflate în procesul de biosinteză al proteinelor din păr;
- proteinele constituie componentele esențiale ale părului. De regulă, aminoacizii ce intră în constituția acestora sunt bogați în sulf. Componenta principală este keratina.

Keratina este o proteină bogată în sulf, dar procentul sulfului scade spre vârf, datorită agenților atmosferici și a radiațiilor solare. Macromolecula de keratină are o secvență de 22 de alfa-aminoacizi ( $\alpha$ -AA), din care predominantă este cisteina. Prezența legăturilor transversale de sulf este responsabilă de insolubilitatea keratinei în apă, în soluții alcaline și de slaba reactivitate față de agenți chimici sau enzime. Desfacerea legăturilor de hidrogen sau a celor ionice (proces care are loc la pH-uri extreme: 1-2 și respectiv 10-11) nu este suficientă pentru desfacerea structurii macromoleculare a keratinei.

Majoritatea moleculelor de keratină sunt de tip alfa, stabile. Cantitățile mici de beta-keratină conferă părului o structură buclată, dar sunt instabile. Sub influența căldurii și a umidității, formele trec una în alta.

## **5. Alopecia – cauze și posibilități terapeutice de remediu**

Căderea patologică a părului, peste valoarea fiziologică de cădere, ducând la rădarea părului sau la absența zonală a acestuia, poartă numele de alopecie. Alopecia cunoaște mai multe cauze:

- ◇ tulburări endocrine (hiperandrogenism);
- ◇ predispoziție genetică;
- ◇ stres, alimentație deficitară;
- ◇ expunerea la radiații X sau noxe;
- ◇ tulburări de nutriție sau de vascularizație periferică;
- ◇ avitaminoze, în special A și B;
- ◇ infestație cu paraziți și ciuperci (trichofitii);
- ◇ tratament citostatic și alte intoxicații medicamentoase;
- ◇ infecții acute și cronice;
- ◇ boli metabolice hipo și hipertirodism, diabet zaharat.

Alopecia androgenică este cea mai frecventă formă de alopecie. Aceasta este de regulă asociată cu alte semne clinice ale excesului de androgeni, incluzând acneea, seboreea și hirsutismul. Bărbații prezintă în general alopecie frontală sau centrală, în timp ce femeile cu sindrom de ovar polichistic dezvoltă alopecie difuză sau frontală. Alopecia androgenetică este asociată cu alterări ale ciclului de creștere al foliculului, cu referire la scurtarea fazei anagene și reducerea diametrului foliculului.

Se descrie o alopecie nutrițională, la care concură mai mulți factori:

- ◇ Malnutriția, în special cea proteică, poate fi o cauză a afectării părului, prin privarea organismului de unii aminoacizi necesari structurii părului.
- ◇ Deficiența în acizi grași esențiali determină scăderea secreției sebacee, protectoare pentru păr. În aceste condiții părul devine fragil și uscat, cu tendința la rupere.
- ◇ În deficitul de absorbție a zincului, se observă o rărire a părului, pentru că zincul este un factor trofic pentru păr.
- ◇ Deficitul de fier, în cadrul anemiei feriprive, poate fi un factor favorizant al alopeciei difuze.
- ◇ Hipoproteinemia de origine metabolică sau din regimul alimentar vegetarian duce la o pierdere prematură a părului telogenic.

Se descrie și o alopecie de sarcină, dar care este tranzitorie, ca urmare a modificărilor endocrine. În această situație se pierde părul din regiunea parietală.

Dintre medicamentele implicate în producerea alopeciei merită a fi citate: citostaticele, medicamentele anticoagulante, unele antimalarice, contraceptivele orale (acestea determină alopecie difuză) și excesul de retinoizi (prin efectul de blocare a sintezei sebacee, ceea ce va duce la uscarea cu fragilizarea părului).

Se mai descriu unele cauze mai rare de alopecie, cum ar fi cele congenitale, cele traumatice (traumatismele pot determina prin cicatrici cheloide și absența unor porțiuni din sprâncene), cauzate de cicatrici postoperatorii, sau alopecii de cauze termice ori electrocutări.

### ***Principii de tratament cosmetic și medicamentos în alopecie***

Atitudinea terapeutică în alopecie înseamnă, în primul rând, tratarea situațiilor pur medicale sau dermatologice implicate în patogenie, adică:

- ◇ debarasarea de agentul patogen;
- ◇ rezolvarea prin dietă a deficitului nutrițional;
- ◇ eliminarea factorului de stres;
- ◇ diminuarea excesului androgenic folosind medicamente antiandrogenice.

Dacă aceste atitudini terapeutice eșuează, atunci realizarea unor produse cosmetologice poate ameliora alopecia prin două mecanisme:

- stimularea vascularizației locale (stimularea dilatației capilare);
- aportul de substanțe nutritive și stimulatoare ale creșterii părului.

### ***Medicamente antiandrogenice propuse în alopecie***

**Finasterida (Propecia și Proscar)** reprezintă o medicație antiandrogenică utilă în alopecia sexului masculin, propusă de laboratoarele Merck Pharmaceuticals și prescrisă inițial doar pentru tratamentul adenomului de prostată, în doză de 5 mg/zi. Este un medicament de tip inhibitor al enzimei 5- $\alpha$ -reductaza. Eficacitatea apare evidențiază după luni de tratament (uneori după 6 luni). La oprirea tratamentului alopecia poate să reapară.

În tratamentul alopeciei, finasterida (Propecia) de regulă se asociază cu alte medicații, de exemplu, minoxidilul. Propecia se prezintă sub formă de comprimate de 1 mg finasteridă. Este un medicament cu administrare orală, o dată pe zi, alopecia la bărbați.

Există evidențe ale reducerii alopeciei cu alte antiandrogenice, de tipul: Ciproteron (Androcur), Flutamida (Euflex, Eulexin), Spironolactona (Aldactone), Cimetidina (Tagamet), combinația Zn + acidul azelaic (Azelex, Skinoren), iar dintre extractele naturale, extractul de Saw Palmetto (palmierul Sabal Serulata, originar din Florida).

### ***Medicamente stimulatoare ale circulației sanguine și ale troficității foliculului pilos***

**Minoxidilul** – componentul preparatului **Hairgrow**, Alopexy, Regain, Lanoten sau Alastil (soluție de propilenglicol-alcool-apă, pentru uz topic, cu 2 % minoxidil) – este utilizat cu succes în alopecie (alopecie androgenică, alopecie de stres, alopecii circumscrise și difuze ale ambelor sexe, consolidarea transplantului de păr). Prelungește faza anagenă, de creștere, a foliculilor piloși. Folosit inițial ca antihipertensiv, și-a devodit în timp efectul tricogen (de creștere a părului).

**Aminexil (Decarp)** – este o moleculă înrudită cu minoxidilul, produs de laboratoarele L’Oreal.

**Acidul retinotic (Tretinoin, Retin-A)** intervine pe creșterea părului în toate fazele ciclului de creștere, prin eliberarea factorilor de creștere, dezvoltare și diferențiere (citokine).

Există câțiva aminoacizi și vitamine care, e bine să fie prezenți în produsele pentru îngrijire a părului, pentru că, fie sunt indispensabili sintezei keratinei dure a părului, fie sunt factori trofici pentru păr.

Între aceștia sunt: arginina, acidul folic și cisteina, iar dintre vitamine: vitamina B<sub>6</sub>. Este important ca molecula substanțelor nutritive pentru păr să fie suficient de mică, pentru a fi facilitată penetrarea în cuticulă. Laboratoarele Shiseido, în linia Joico pentru păr, notează pe fiecare produs greutatea moleculară a substanței active, evidențiind valoarea mică a sa, ca mărturie a penetrării facile.

Unul dintre preparatele comerciale tricogene – **Revalid** – conține numeroase componente care acționează sinergic, ca factori stimulatori ai creșterii părului. Aceste componente acționează în modul următor:

- Zincul determină creșterea părului prin acțiunea sa inhibitoare față de 5- $\alpha$ -reductază.
- Cuprul este indispensabil pentru sinteza melaninei și a keratinei.
- Aminoacizii cu sulf (metionina și cisteina) sunt constituenți esențiali ai keratinei.
- Drojdia de bere și germenii de grâu sunt surse eficiente de vitamine B și E.
- Vitamina B<sub>6</sub> este benefică atât prin acțiunea sa de potențare a zincului, cât și prin faptul că este un factor indispensabil metabolismului aminoacizilor sulfurați.

Unele citokine, cu rol similar EGF, deschid noi perspective tratamentului tricogen, topic.

## 6. Principiul de formulare a unui șampon

Șampoanele sunt preparate cosmetice utilizate pentru curățirea energetică a părului și a pielii capului. Clasificarea șampoanelor cunoaște mai multe criterii:

- după modul de prezentare există șampoane solide și lichide; cele solide sunt însă ieșite din uz;
- după calitatea părului căruia i se adresează, există șampoane pentru păr normal, uscat (îmbogățite cu substanțe nutritive), pentru păr gras (sebocorectoare), pentru păr vopsit (mai puțin tensioactive) și contra mătreții de diverse cauze;
- există șampoane pentru copii (mai puțin tensioactive), și pentru adulți.

Cerințele unui bun șampon sunt:

- să nu fie puternic alcaline, deoarece distrug echilibrul de pH al părului;
- să nu prezinte un efect degresant prea puternic, pentru că stimulează – în mod compensator – secreția sebacee;
- să nu irite pielea capului;
- să producă o spumă eficientă, capabilă să antreneze impuritățile;
- să nu modifice echilibrul electrostatic al moleculelor de keratină, pentru a nu degrada cuticula;
- să conțină substanțe nutritive, suficient de mici, ca masă moleculară, pentru a penetra, dar suficient de utile pentru a hrăni părul;
- să conțină surfactant de tipul laurilsulfat de sodiu, nu în procent mai mare de 10-15%, pentru a nu distruge cuticula și pentru a nu descuama agresiv scalpul.

Structura de bază a unui șampon este prezentată în tabelul 14.

Proporție în %	Ingredient	Rol
1-3 %	Conservant	Stabilitate microbiologică
	Colorant	Acceptanță senzorială
	Parfum	Acceptanță senzorială
0-10 %	Auxiliari	Viscozitate
10-15 %	Surfactant de bază	Agent de curățire
3-5 %	Cosurfactant	Agent de curățire
q.s. 100 %	Apă	Fluiditate

**Tabelul 14. Structura de bază a unui șampon**

De la această structură de bază, diversele tipuri specifice de șampoane pot avea, în plus, unele substanțe active, corespunzătoare scopului respectivului șampon (tabelul 15).



Tip de păr	Obiectivele urmărite de șampon	Ingrediente utilizate în acest scop
<b>Păr gras</b>	Sebocorecție	Zinc, sulfură și disulfură de seleniu, extract de <i>Sabal serulata</i> , extract de hamamelis
<b>Păr uscat / degradat</b>	Nutriție, hidratare, refacerea integrității cuticulei	AA constituenți ai keratinei, keratină, ceramide, vitaminele B și E, extracte naturale de: jojoba, glicină, mango, papaya, măslin
<b>Păr vopsit și cu ondulație permanentă realizată cu acid tioglicolic</b>	Grad mic de tensioactivitate pentru preservarea culorii, ușor acid pentru a neutraliza resturile de amoniac, refacerea cuticulei distruse	Acid citric, acid lactic, acizi de fructe și ingredientele destinate părului uscat/degradat
<b>Păr cu pitiriazis simplu (descuamație furfuracee uscată)</b>	Sistarea descuamației și oprirea micozei	Ketoconazol și fenticonazol 2 %, acid salicilic, extract de urzică
<b>Piele sensibilă</b>	Tensioactivitate mică, acțiune calmantă și epitelizantă	Vitaminele A, E, extracte de mușetel, ovăz
<b>Tabelul 15. Principalele caracteristici ale unui șampon, în funcție de tipul de păr căruia i se adresează</b>		



## Bibliografie selectivă

1. Marie-Claude Martini, *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*, Edition Lavoisier, 2 em edition, 2006
2. Anca Dragomirescu, *Actualități în dermatofarmacie și cosmetologie*, Editura Victor Babeș, Timisoara, 2012.
3. Uitto, J., *The role of elastin and collagen in cutaneous aging* J. Am. Acad. Dermatol. 7, (2008): 12-16
4. Mary Armanios, Jonathan K. Alder, Erin M. Parry, Baktiar Karim, Margaret A. Strong, Carol W. Greider, *Short Telomeres are Sufficient to Cause the Degenerative Defects Associated with Aging* The American Journal of Human Genetics 85, vol 11, (2009): 823–832,
5. Paolo U. Giacomoni, *Advancement in skin aging: the future cosmeceuticals*, Clinics in Dermatology 26, (2008): 364–366
6. Lily Talakoub, Naissan O. Wesley, *Differences in Perceptions of Beauty and Cosmetic Procedures Performed in Ethnic Patients*, Semin Cutan Med Surg 28, (2009):115-129
7. Maeda et al. *Phenotypic and Functional Characterization of Ultraviolet Radiation-Induced Regulatory T Cells* J. Immunol. 180, (2008): 3065-3071.
8. Amaro C, Goossens A. *Immunological occupational contact urticaria and contact dermatitis from proteins: a review*. Contact Dermatitis (2008); 58: 67–75.
9. Sasseville D., *Dermatites aux plantes du Nouveau Monde. în: Progrès en Dermato-Allergologie*. Paris: John Libbey; (2008) : 207-219.
10. Lijuan Zhang, Timothy J. Falla, *Cosmeceuticals and peptides*, Clinics in Dermatology 27, (2009): 485–494

11. J.-P. Ortonne. *La couleur de la peau humaine : de la recherche à l'esthétique* Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, Vol 135, Suppl 3, Febr. (2008): 153-156
12. En Hyung Kim, You Chan Kim, Eun-So Lee, Hee Young Kang. *The vascular characteristics of melasma*, Journal of Dermatological Science 46, (2007): 111—116
13. Maria Gemma Lunardi. *Depigmentanti per la pelle*. L'Erborista, gennaio 2008 : 42 – 45.
14. Zong-Ping Zheng, Ka-Wing Cheng, Jianfei Chao, Jiajun Wu, Mingfu Wang. *Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (Broussonetia papyrifera)*. Food Chemistry 106, 2008: 529–535. 19. S. Momtaz, B.M. Mapunya, P.J. Houghton, C. Edgerly, A. Hussein, S. Naidoo, N. Lall. *Tyrosinase inhibition by extracts and constituents of Sideroxylon inerme L. stem bark, used in South Africa for skin lightening*. Journal of Ethnopharmacology 119, (2008): 507–512.
15. Luebberding, N. Krueger, M. Kerscher, Mechanical properties of human skin *in vivo*: a comparative evaluation in 300 men and women, Skin Research and Technology, Volume 20, Issue 2, (2014): 127–135,
16. Miranda A. Farage, Kenneth W. Miller, Enzo Berardesca, Howard I. Maibach, Clinical Implications of Aging Skin, Cutaneous Disorders in the Elderly, Am J Clin Dermatol; 10 (2) (2009): 73 – 86
17. Carina Trojahn, Gabor Dobos, Andrea Lichterfeld, Ulrike Blume-Peytavi, and Jan Kottner, Characterizing Facial Skin Aging in Humans: Disentangling Extrinsic from Intrinsic Biological Phenomena, BioMed Research International, Volume 2015: 1 - 9
18. Margaret D. Hanson, Edith Chen Daily Stress, Cortisol, and Sleep: The Moderating Role of Childhood Psychosocial Environments, Health Psychology, Vol. 29, No. 4, (2010): 394–402.
19. Michael G. Kimlin, Yuming Guo, Assessing the impacts of lifetime sun exposure on skin damage and skin aging using a non-invasive method, Science of the Total Environment 425 (2012): 35–41.
20. Yoriko Sugiyama-Nakagiri, Keiichi Sugata, Akira Hachiya, Osamu Osanai, Atsushi Ohuchi, Takashi Kitahara. Ethnic differences in the structural properties of facial skin. Journal of Dermatological Science 53 (2009):135–139.

21. Youn S, Shin JI, Kim JD, Kim JT, Kim YH, Correction of infraorbital dark circles using collagenase-digested fat cell grafts. *Dermatol Surg.* 39(5) (2013): 766-772.
22. Daniel P. Friedmann, Mitchel P. Goldman. Dark Circles Etiology and Management, *Clin. Plastic Surg* 42, (2015): 33 – 50.



## Cuprins

Introducere .....	5
Epidermul.....	7
Structura histologică pe straturi celulare a epidermului .....	9
Microscopia electronică a keratinocitului .....	13
Keratina .....	14
Ceramidele și lipidele epidermice .....	15
Ceramidele și conceptul de barieră cutanată.....	18
Ciclul celular în epiderm. Regenerarea celulară fiziologică. Peelingurile chimice .....	20
Joncțiunea dermoepidermică .....	27
Dermul .....	31
Fibrele dermului; structura și rolul colagenului în dermato-cosmetologie.....	32
Substanța fundamentală a dermului .....	38
Celularitatea dermului .....	42
Vascularizația dermului.....	44
Vergeturile și patologia de sinteză a fibrelor de colagen.....	45
Hipodermul.....	47
Structura histologică a hipodermului .....	47
Structurarea macroscopică și microscopică a țesutului adipos subcutanat – un determinism hormonal .....	50
Țesutul gras subcutanat, ca organ endocrin.....	52
Distrofia dermo-hipodermică (celulita): patogenie, aspecte clinice, posibilități de tratament dermocosmetic cu produse farmaceutice.....	54
Glanda sebacee.....	65
Structura glandei sebacee.....	65
Controlul secreției sebacee.....	68
Cauzele hipersecreției sebacee .....	72
Seboreea și acneea .....	75

Glandele sudorale .....	83
Protecția anti-UV a pielii .....	89
Melanocitul și melaninele .....	89
Reglarea sintezei de melanină .....	93
Diferențele de colorație ale pielii umane (fototipurile de piele) ...	94
Patologia sintezei de melanină .....	96
Expunerea organului cutanat la UV: avantaje și dezavantaje .....	98
Conceptul de fotodermatoză .....	100
Fotoprotecția naturală .....	102
Fotoprotecția cosmetică .....	102
Terapia dermocosmetică depigmentantă (inhibitoare a melanogenezei) .....	105
Inhibitorii de tirozinază .....	106
Inhibitori ai activității DOPA-oxidazei .....	108
Substanțele antioxidante (inhibă oxidarea DOPA-quinonei) .....	108
Agenți acceleratorii de turnover epidermal .....	109
Protecția imunologică a pielii .....	111
Competențe imune în epiderm .....	112
Competențe imune în derm .....	114
Patologia imună cu manifestări cutanate .....	115
Deficite imune generatoare de manifestări cutanate .....	116
Excese ale sistemului imun însoțite de manifestări cutanate ....	118
Îmbătrânirea cutanată .....	123
Agingul cutanat cronoindus (intrinsec) .....	124
Relația între îmbătrânirea organismului și îmbătrânirea cutanată cronologică .....	133
Îmbătrânirea cutanată extrinsecă .....	135
Îmbătrânirea cutanată indusă de fumat .....	138
Îmbătrânirea cutanată indusă de căldură .....	139
Îmbătrânirea diverselor fototipuri cutanate .....	140
Cosmetice active antiaging .....	141
Regeneratori epidermici .....	141
Tratamentul cosmetic hidratant .....	148
Substanțe cosmetice active colageno-formatoare .....	151
Substanțele cosmetice botox-like .....	159



Cearcănele și defectele estetice ale regiunii palpebrale .....	163
Hiperpigmentațiile periorbitale (cearcănele).....	163
Edemele palpebrale.....	163
Edemele palpebrale.....	166
Posibilități de tratament cosmetic.....	167
Biometria cutanată	
Farmacoterapia în dermatologie.....	177
Terapia cu retinoizi.....	177
Sebocorectoare antiandrogenice .....	187
Farmacoterapia de tip antimicrobian și bacteriostatic în acnee..	190
Dermocorticoizii .....	194
Medicația melanizantă .....	196
Gestionarea farmaceutică a alopeciei.....	199
Structura părului: foliculul pilos și tija părului .....	199
Fazele de creștere ale părului .....	205
Distribuția și dezvoltarea părului: un determinism endocrin .....	207
Compoziția chimică a părului .....	209
Alopecia – cauze și posibilități terapeutice de remediu .....	210
Principiul de formulare a unui șampon .....	215
Bibliografie selectivă .....	219

