

# ESPERIENZE DERMATOLOGICHE

## *Dermatological Experiences*

BOLLETTINO DELL'ISTITUTO DERMATOLOGICO SAN GALLICANO  
ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI - A.D.O.I.

Estratto da  
VOLUME 16 - N.3 - PAG. 137-141 - SETTEMBRE 2014

### VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI UN COADIUVANTE TOPICO A BASE DI ARGENTO MICRONIZZATO, ZINCO ACETATO E ACIDO LAURICO NEL TRATTAMENTO DELL'ACNE LIEVE-MODERATA

G. FABBROCINI, S. CACCIAPUOTI, M. DONNARUMMA, C. MARASCA, G. MONFRECOLA



**ISG**

ISTITUTO DERMATOLOGICO  
SAN GALLICANO

ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Chief Editor: Ada Amantea



associazione dermatologi ospedalieri italiani

[www.adoi.it](http://www.adoi.it)

EDIZIONI MINERVA MEDICA

## NOTE DI TERAPIA - THERAPEUTICAL NOTES

# Valutazione dell'efficacia di un coadiuvante topico a base di Argento Micronizzato, Zinco Acetato e Acido Laurico nel trattamento dell'acne lieve-moderata

## *Efficacy of an adjuvant topical treatment containing Micronized Silver, Acetate Zinc and Lauric Acid in the treatment of mild/moderate acne*

G. FABBROCINI, S. CACCIAPUOTI, M. DONNARUMMA, C. MARASCA, G. MONFRECOLA

Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italia

### Riassunto - Abstract

L'acne è una dermatosi ad eziopatogenesi multifattoriale in cui differenti fattori contribuiscono al mantenimento del processo infiammatorio. Il ruolo del *P. acnes* è stato, infatti, rideterminato in quanto trigger principale della risposta infiammatoria, essendo in grado di attivare la liberazione di numerose citochine proinfiammatorie. Non a caso, gli antibiotici sono tra i farmaci cardine della terapia topica dell'acne. Il loro uso è, tuttavia, limitato dallo sviluppo di resistenze batteriche. Ne deriva la necessità di utilizzare nuove molecole, le cui proprietà antibatteriche non siano suscettibili di fenomeni di resistenza. Tra le molecole che hanno destato maggiore interesse, per l'azione antibatterica non antibiotico-dipendente, e, pertanto, non soggetta allo sviluppo di resistenze, annoveriamo l'acido laurico, l'argento micronizzato e lo zinco acetato. Il nostro studio si propone di valutare l'efficacia nel trattamento dell'acne lieve-moderata di una terapia topica a base di argento micronizzato, acido laurico e zinco acetato attraverso una valutazione sia oggettiva, mediante GAGS e Sebutape®, che soggettiva, mediante l'ausilio di un nuovo strumento di valutazione della componente psicologica del paziente acneico: l'acne radar.

PAROLE CHIAVE: acne vulgaris - cute, malattie - infiammazione

*Acne is a multifactorial dermatosis in which different factors contribute to the maintenance of the inflammatory process. The role of *P. acnes* has been, in fact, considered as main triggers of the inflammatory response, being able to activate the release of many proinflammatory cytokines. For these reasons, antibiotics are among drugs more frequently used for acne topical therapy. Their use is, however, limited by the development of bacterial resistance. The need of new molecules, whose antibacterial properties are not susceptible to resistance phenomena, is increasing. Among the molecules that have stimulated greater interest for the not antibiotic-dependent antibacterial action, and, therefore, without the risk of antibiotic-resistance development, we include lauric acid, micronized silver and zinc acetate. The aim of this study was to evaluate the efficacy of lauric acid, micronized silver and zinc acetate topic agent in the treatment of mild-to-moderate acne, using both objective evaluation, with GAGS and Sebutape®, and subjective, with a new tool for assessing the psychological impairment of acne patients: acne radar.*

KEY WORDS: acne vulgaris - skin diseases - inflammation

L'acne è una patologia infiammatoria cronica, a eziopatogenesi multifattoriale, in cui molteplici fattori ambientali si sovrappongono a un substrato genetico predisponente, inducendo una complessa sequenza di eventi che hanno come target finale il complesso pilo-sebaceo<sup>1</sup>. Si tratta di una delle dermatosi più diffuse, particolarmente in età adolescenziale, interessando circa il 75-98% dei soggetti tra

i 16 e i 18 anni, con una maggiore prevalenza nel sesso femminile<sup>2</sup>. Nella patogenesi dell'acne volgare intervengono quattro principali meccanismi: iperseborrea, iperproliferazione cheratinocitaria, colonizzazione dell'infundibolo da parte del *Propionibacterium (P.) acnes*, infiammazione. Tra questi un ruolo centrale è svolto dal *P. acnes* in quanto esso è in grado di agire da trigger degli altri tre meccanismi,

infiammazione *in primis*. È nota, infatti, la capacità del *P. acnes* di attivare recettori specifici della parete dei monociti, stimolando la secrezione di citochine proinfiammatorie, tra cui tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuchina 1 beta (IL-1- $\beta$ ) e interleuchina 8. I segnali molecolari così originati dal *P. acnes* convergono sui toll-like receptors (TLRs), molecole cruciali nel processo infiammatorio, espresse dai cheratinociti, dai monociti/macrofagi e dalle cellule dendritiche, dove svolgono un ruolo fondamentale nel riconoscimento degli antigeni batterici e nel conseguente rilascio di citochine proinfiammatorie. Si innesca così un circolo vizioso, che si amplifica autonomamente favorendo la persistenza della risposta infiammatoria, substrato essenziale per il mantenimento del processo patologico acneico<sup>3,4</sup>. Non sorprende, dunque, che le terapie topiche raccomandate per il trattamento dell'acne lieve-moderata di tipo papulopustoloso, prevedano, in associazione con i retinoidi topici, un prodotto ad attività antibatterica (BPO o, in alternativa, clindamicina)<sup>5</sup>. Tuttavia, il problema dello sviluppo di ceppi di *P. acnes* resistenti agli antibiotici comunemente utilizzati costituisce attualmente un enorme limite al loro utilizzo, imponendo la necessità di vagliare nuove molecole e associazioni terapeutiche<sup>6</sup>. Tra le molecole che hanno destato maggiore interesse, per l'azione antibatterica non antibiotico-dipendente e, pertanto, non soggetta allo sviluppo di resistenze, annoveriamo l'acido laurico, l'argento micronizzato e lo zinco acetato. L'acido laurico è un acido grasso di origine vegetale che ha un'azione battericida verso *P. acnes*, ma con una MIC 15 volte inferiore a quella del BPO<sup>7</sup>. Lo zinco acetato evita lo sviluppo di resistenze batteriche per *P. acnes* ed esercita un'azione di controllo della secrezione sebacea. Diversi studi<sup>8</sup> su queste molecole hanno, inoltre, dimostrato la capacità dello zinco di esplicare un effetto anti-infiammatorio mediato dall'inibizione dell'espressione di TLRs sulla superficie cheratinocitaria.

Sulla base di tali premesse, il nostro studio si è proposto di valutare l'efficacia di una terapia topica a base argento micronizzato, acido laurico e zinco acetato attraverso una valutazione sia oggettiva, mediante GAGS e Sebutape®, che soggettiva, mediante l'ausilio di un nuovo strumento di valutazione della componente psicologica del paziente acneico: l'acne radar.

## Materiali e metodi

### Soggetti

I pazienti sono stati selezionati in modo casuale dall'ambulatorio dedicato all'acne dell'Università di Napoli Federico II, durante il periodo che va dal novembre 2013 al dicembre 2013. Questo studio prospettico è stato effettuato in conformità con gli standard etici approvati dalla Dichiarazione di Helsinki. Il nostro campione ha incluso un totale di 20 pazienti: 4 uomini e 16 donne. Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i pazienti partecipanti allo studio. I criteri di inclusione sono stati: pazienti di età com-

presa tra i 16 e i 28 anni con acne lieve-moderata. L'età media dei maschi è stata di 18,7 anni (range di età 16-22 anni) e quella delle femmine di 19,6 anni (range di età 16-27 anni).

### Metodi

Le valutazioni sono state effettuate all'inizio dello studio (T0) e dopo 60 giorni (T1). Le metodiche di valutazione soggettiva/oggettiva sono state le seguenti:

- valutazione della gravità delle lesioni acneiche mediante GAGS (Global Acne Grading System);
- valutazione fotografica con immagini digitali mediante Reveal photo imaging system;
- valutazione della produzione di sebo mediante Sebutape®;
- valutazione della percezione soggettiva della patologia mediante acne radar.

#### GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM

Il grado di severità delle lesioni acneiche è stato valutato con un sistema a punti, il Global Acne Grading System, che considera 6 zone del viso e della parte alta del tronco e attribuisce a ciascuna uno specifico fattore numerico basandosi sulla superficie di ogni area e sulla distribuzione e la densità delle unità pilo-sebacee<sup>9</sup>. Tale fattore, moltiplicato per il grado osservato, dà il valore del local score e, dalla somma dei local score, si otterrà il global score.

#### REVEAL PHOTO IMAGING SYSTEM

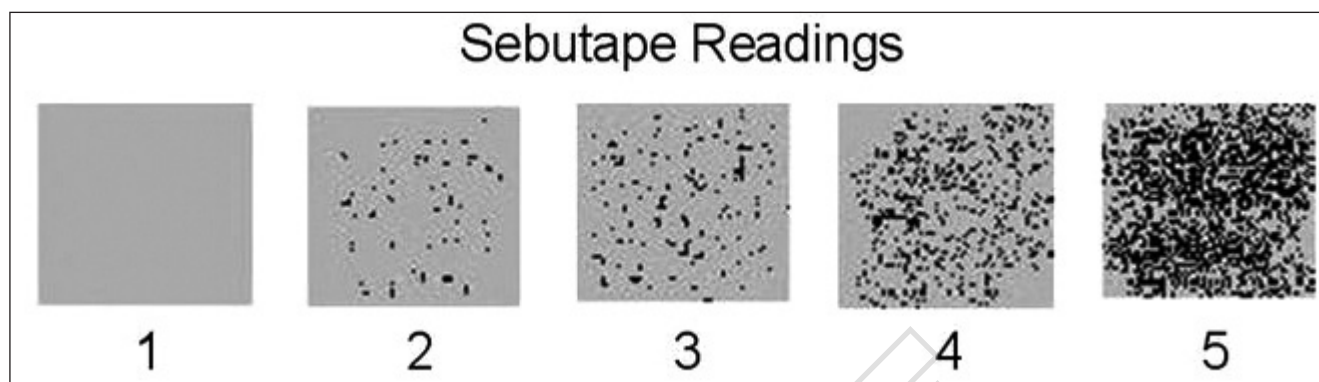
La documentazione fotografica è stata ottenuta con sistema Reveal, dotato di una fotocamera con risoluzione di 15 megapixel (cross-polarized flash lighting, size: 21.75 x 5.675 x 14.25 inches, weight: 6.0 Lbs), focus automatico, bilanciamento automatico dei bianchi, posizione standardizzata del volto (sinistra 45°, frontale 0°, destra 45°).

#### SEBUTAPE®

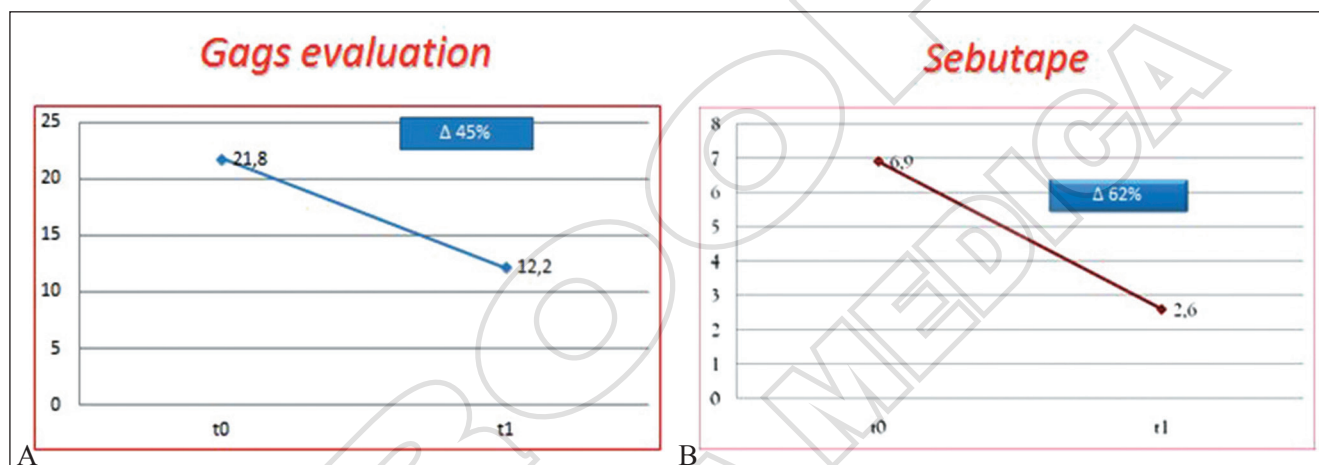
Il Sebutape® prevede l'utilizzo di un particolare film adesivo sebosensibile che permette una valutazione accurata del grado di attività dei singoli follicoli pilo-sebacei e dell'uniformità nella loro distribuzione sulla superficie cutanea. Lo strumento è in grado di raccogliere il sebo secreto dalle ghiandole e di visualizzarlo sotto forma di piccoli punti trasparenti dai contorni ben definiti. Dal momento che il film aderisce perfettamente alla cute nel punto in cui viene applicato, le zone trasparenti indicano la esatta localizzazione delle ghiandole sebacee attive, le loro dimensioni e la quantità di sebo prodotta (Figura 1).

#### ACNE RADAR

Il decorso cronico recidivante della patologia acneica determina importanti ripercussioni sullo stato psico-sociale dei pazienti che ne sono affetti. Numerosi sono ad oggi i questionari sviluppati per le differenti patologie dermato-



**Figura 1.** — Valutazione della secrezione sebacea mediante Sebutape®.



**Figura 2.** — A) Riduzione percentuale del GAGS tra T0 e T1; B) rappresentazione grafica della riduzione dei valori di secrezione sebacea rilevati mediante Sebutape®.

logiche, utili a valutare l'impatto sullo stato psicosociale. Tuttavia, l'eccessiva complessità e quesiti troppo prolissi rendono tali indagini poco utilizzabili nella pratica clinica quotidiana. Di recente è stato introdotto uno strumento grafico da noi elaborato, semplice da interpretare e di rapida compilazione: l'Acne Radar<sup>10</sup>. Il questionario, sulla scorta del quale viene sviluppato il grafico, si fonda su 10 domande, suddivise in 3 macrogruppi: sintomi oggettivi (percezione negativa della propria immagine, insonnia, bruciore), sintomi soggettivi (depressione, percezione del dolore, tristezza), difficoltà relazionali (relazioni sociali, lavorative e intime).

## Risultati

Tutti i pazienti hanno portato a termine lo studio. Il miglioramento clinico è stato determinato mediante il calcolo del valore del GAGS con una riduzione percentuale del 45% a T1 (da 21,8 a T0 a 12,1 a T1) (Figura 2A).

La misurazione ottenuta con Sebutape® ha evidenziato una significativa riduzione della secrezione sebacea che, da un valore iniziale di 6,9 a T0, ha raggiunto a T1 un valore pari a 2,6 (riduzione del 62%) (Figura 2B).

La valutazione dell'Acne Radar viene convenzionalmente divisa in 3 macro aree: sintomi oggettivi, sintomi soggettivi e difficoltà relazionali.

### Sintomi oggettivi

Il punteggio medio attribuito dai pazienti rispetto agli inestetismi è passato da un valore di 8 a T0 a un valore 4 a T1 (Δ4), la sensazione di bruciore dal valore 7 di T0 è passata a un valore di 2,5 a T1 (Δ4,5) e il punteggio relativo all'insonnia da un valore di 5 (T0) a un valore di 2 (T1) (Δ3).

### Difficoltà relazionali

La compromissione delle relazioni sociali è passata da circa 8,2 a T0 a 4,3 a T1 (Δ3,9); per le relazioni lavorative si è avuto un miglioramento da 5,5 (T0) a 2 (T1) (Δ3,5), mentre le relazioni intime hanno evidenziato un miglioramento da 6,8 (T0) a 2 (T1) (Δ4,8).

### Sintomi soggettivi

Compromissione della serenità della paziente da 6 (T0) a 2,5 (T1) (Δ4,5), vergogna da 8 (T0) a 2 (T1) (Δ6), depressio-



**MALATTIA:** pensi che l'acne abbia compromesso il tuo stato di salute?

**INESTETISMI:** pensi che l'acne sia causa di imperfezioni della tua pelle, che sia causa di inestetismi?

**BRUCIORE:** l'acne è causa di bruciore e/o prurito?

**INSONNIA:** l'acne ti causa problemi con il sonno? Ti impedisce di riposare come vorresti?

**RELAZIONI SOCIALI:** l'acne limita le tue relazioni sociali?

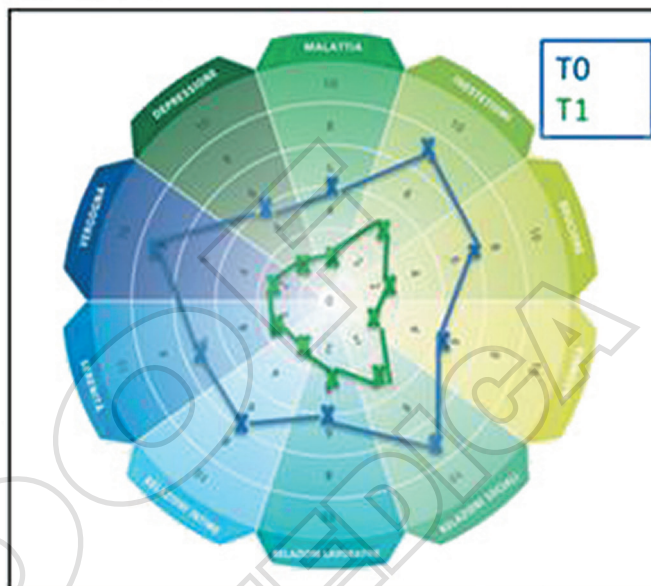
**RELAZIONI LAVORATIVE:** l'acne compromette i tuoi rapporti con il lavoro o con lo studio?

**RELAZIONI INTIME:** l'acne condiziona o limita le relazioni con l'altro sesso?

**SERENITÀ:** l'acne ha compromesso la tua serenità, causandoti ansia?

**VERGOGNA:** l'acne ti ha causato vergogna di mostrarti in pubblico?

**DEPRESSIONE:** l'acne ti ha fatto sentire depresso o triste?



**Figura 3.** — Documentazione mediante Acne Radar del miglioramento della qualità di vita dei pazienti trattati dal tempo T0 al tempo T1.



**Figura 4.** — Documentazione fotografica mediante Reveal del miglioramento clinico.

ne da 5 (T0) a 2 (T1) ( $\Delta 3$ ), percezione dell'acne come malattia da 5 (T0) a 2 (T1) ( $\Delta 3$ ), con una riduzione media del 40%.

L'Acne Radar rivela, nel complesso, una riduzione media da 6,45 a 2,53, con  $\Delta$  medio di 3,92 e riduzione del 60,8%, confermata dalla documentazione fotografica (Figure 3 e 4).

## Discussione

L'utilizzo smisurato di antibiotici ha determinato un aumento dei ceppi di *P. acnes* antibiotico-resistenti, con conseguente necessità di introdurre strumenti terapeutici innovativi in grado di eludere i meccanismi di tale resistenza. Tra i nuovi presidi farmacologici attualmente disponibili hanno destato particolare interesse: l'argento micronizzato, che determina la formazione di "pits" in grado di danneggiare la parete batterica, inducendone la lisi; lo zinco acetato, che inibisce l'azione della 5alfa reduttasi tipo I, esplicando così un'azione antiandrogenica e sebastatica, oltre ad un'attività antinfiammatoria e protettiva contro lo sviluppo di resistenze batteriche per *P. acnes*; l'acido laurico, un acido grasso di origine vegetale, che ha un'azione battericida diretta verso *P. acnes* con una MIC 15 volte inferiore a quella del BPO. L'uso combinato di questi 3 attivi consente di ottenere un effetto sinergico, con significativa riduzione degli effetti collaterali delle singole terapie.

Studi precedentemente effettuati sull'associazione di questi 3 attivi hanno dimostrato la loro efficacia *in vitro* contro i ceppi di *P. acnes* resistenti alle comuni terapie antibiotiche. *In vivo* è stata dimostrata l'efficacia in termini di riduzione della conta delle lesioni e la buona tollerabilità.

Il presente studio conferma i dati acquisiti riportando un'importante riduzione del GAGS da 21,8 (T0) a 12,2 (T1), con una riduzione in percentuale del 55%.

Il nostro studio aggiunge l'importante valutazione dell'azione sebastatica, che mostra riduzione dell'85% dopo 2 mesi di trattamento, dovuta principalmente all'azione dello zinco acetato.

Il risvolto sulla sfera psicologica del paziente è stato valutato mediante Acne Radar, un nuovo strumento di monitoraggio dello stato emotivo del paziente acneico. L'Acne Radar rivela, nel complesso, una riduzione media da 6,45 a 2,53, con  $\Delta$  medio di 3,92 e riduzione del 60,8%, correlandosi positivamente con la riduzione di GAGS e Sebutape® score.

L'Acne Radar rivela, inoltre, che i parametri che hanno mostrato un notevole miglioramento sono quelli che riguardano la sfera soggettiva: la vergogna e la compromissione della serenità. Questo dato è molto significativo in quanto la sfera soggettiva rappresenta quella a maggiore rischio per il benessere psicologico del paziente.

L'Acne Radar mostra una riduzione importante (65%) della sensazione di bruciore, indicando la buona tollerabilità del prodotto. Infine, la riduzione significativa (50%) del punteggio attribuito alla percezione degli inestetismi conferma la soddisfazione dei pazienti al termine dei 2 mesi di trattamento.

## Conclusioni

Il nostro studio evidenzia l'azione dei prodotti testati sulle lesioni acneiche (GAGS) e sulla secrezione sebacea (Sebutape®) confermando l'azione sinergica dei 3 principi attivi nel trattamento dell'acne di grado lieve-moderato. Grazie all'ausilio dell'Acne Radar, si è potuta investigare a 360 gradi la componente psicologica dei pazienti trattati, rivelando nel complesso un netto miglioramento del benessere del paziente, soprattutto nella componente soggettiva che è quella che compromette maggiormente la qualità di vita del paziente acneico. Nella compilazione dell'Acne Radar si assiste ad un'importante riduzione del parametro degli inestetismi, suggerendo la soddisfazione del paziente al termine del trattamento. L'acne radar si è rivelato uno strumento di semplice utilizzo da parte dei pazienti, dotato di una stretta correlazione positiva con i parametri oggettivi quali GAGS e Sebutape®.

## Bibliografia

1. Taylor M, Gonzalez M, Porter R. Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol* 2011;21:323-33.
2. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013;168:474-85.
3. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;153:1105-13.
4. Nagy I, Pivarski A, Koreck A, Széll M, Urbán E, Kemény L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124:931-8.
5. Alexander N, Brigitte D et al. Guidelines for the treatment of acne. *European Dermatology Forum* 13/09/2011.
6. Lomholt HB, Kilian M. Clonality and anatomic distribution on the skin of antibiotic resistant and sensitive *propionibacterium acnes*. *Acta Derm Venereol* 2014 [Epub ahead of print].
7. Nakatsuji T. Antimicrobial property of lauric acid against *propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2009;129.
8. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Zinc salts inhibit *in vitro* Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007;17:492-6.
9. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416-8.
10. Fabbrocini G, Lauro C, Izzo R, Mazzella C, Di Bonito M, Piccolo A et al. Acne radar: a new intuitive graphic visualization of quality of life in acne patients. *Journal of Plastic Dermatology* 2013;9:1-8.

Ricevuto il 5 settembre 2014. - Accettato il 5 settembre 2014.

Autore di contatto: G. Fabbrocini, via S. Pansini 5, 80131 Napoli, Italia. E-mail: gafabbro@unina.it