

Etiologija in zdravljenje aken

Ethiology and treatment of acne

Boris Kralj

Povzetek: Akne so bolezen pilosebacealne enote na tipičnih mestih.

Vzroki za bolezen so nenormalna diferenciacija celic folikla, seboreja, prekomerno zaroženevanje in sekundarna infekcija.

Zdravljenje je osredotočeno na zgoraj omenjene vzroke in je tako lokalno kot sistemsko, odvisno od klinične slike.

Retinoidi, antibiotiki in antiandrogeni so zdravila za terapevtske cilje.

Ključne besede: akne, zdravljenje, retinoidi, antibiotiki

Abstract: Acne is disorder of pilosebaceous units localised on the typical places.

Causes for the disease are abnormal follicular differentiation, hyperseborrhea and increased cornification and secondary infection.

Treatment is focused on the above mentioned causes and is local and systemic, depends on clinical picture.

Retinoids, antibiotics and antiandrogens are used for therapeutic targets.

Key words: acne, treatment, retinoids, antibiotics

Uvod

Akne so bolezen pilosebacealne (las in spremljajoča lojnica) enote obraza, prsnega koša in hrbta, ki prizadene praktično 70 - 87% adolescentov (1).

Pilosebacealne enote so razporejene po celem telesu, razen na dlaneh in podplatih, na obrazu, na prsnem košu in vratu pa so devetkrat gostejše kot na drugih delih telesa. Po rojstvu se te enote aktivirajo zaradi materinih hormonov, med otroštvom pa atrofirajo, nato pa se med adolescenco ponovno aktivirajo (2).

Pri aknah gre za polimorfno, multifaktorsko vnetno bolezen za katero so značilni: komedoni, papule, pustule ter nodusi (3).

Med 15 in 30 % bolnikov z aknami potrebuje sistemsko zdravljenje zaradi trajanja ali pa zaradi jakosti bolezni. V ZDA so v letih med 1996 in 1998 zabeležili 6 milijonov obiskov pri zdravniku zaradi aken, predpisanih je bilo 6.5 milijona receptov za sistemska zdravila, katerih vrednost je preseгла 1 bilijon dolarjev (3).

Na pojav aken vpliva veliko faktorjev: povečana aktivnost lojnic s hiperseborejo, nenormalna folikularna diferenciacija celic in prekomerno zaroženevanje, kolonizacija bakterij, vnetje in imunološko dogajanje. Genetski, hormonski faktorji so pomembni pri nastanku aken, prav tako pa pri nekaterih bolnikih lahko vpliva na akne tudi hrana (1).

Etiologija aken

Patogenetski dejavniki za nastanek aken so zelo različni, vodijo pa k štirim pomembnim dejavnikom: seboreji, ki je sprožena z androgeni, formaciji komedonov, kolonizaciji lojničnega izvoda z bakterijo *Propionibacterium acnes* in vnetju (4).

Lojnice se pričnejo povečevati v starosti 7 - 8 let, kar povzroči večje izločanje loja. Androgeni povzročijo spremembe v sebocitih (celicah žlez lojnic), ki izločajo več loja in keratinocitih, ki se nahajajo v foliklih. Rezultat je mikrokomedo (ogerc). S pomočjo 5-alfa reduktaze in vezave sebocitov z dehidrotosteronskimi receptorji pride do diferenciacije sebocitov, kar vodi do izločanja loja v izvodilo lojnice. Sebociti na različnih delih telesa različno odgovarjajo na dehidrotosteron, zato na različnih delih telesa ni enakih odgovorov na androgeno stimulacijo. Folikularni keratinociti pa vsebujejo poleg 5 alfa reduktaze, tudi 3 alfa steroid dehidrogenazo in 17 beta dehidrogenazo, ki delujeta na androgene (5).

Velika produkcija loja in obstrukcija pilosebacealnega kanala povzročita tvorbo komedonov, ki zaprejo izvodilo kanala (2).

Motnja keratinizacije se pri aknah kaže že pri samih keratinocitih, ki se normalno splavljajo v lumen folikla posamezno, v primeru aken pa s skupkih keratinocitov povezanih z monofilamenti in lipidnim plaščem (5).

Pri vnetju, ki spremlja akne sodelujeta tako bakterija *Propionibacterium acnes* kot tudi lipaza, ki jo vsebuje ta bakterija, ta pa povzroča metabolizem trigliceridov v proste maščobne kisline, ki pa povzročajo iritacijo (5).

Pri vnetju, ki se dogaja v aknozni papuli sodelujejo CD4 limfociti, ki vstopajo skozi steno folikla, kar vodi do razpoka folikla, dogajanju se pridružijo neutrofilci. Pomembno vlogo pri vnetju pa igrajo citokini, omenjajo tudi substanco P, ki je neuropeptid, ki naj bi pomembno vplivala na velikost žlez lojnic, število vakuol s sebumom, ter tako tudi na nenormalnosti pri diferenciaciji in proliferaciji celic, kot tudi sinteze lipidov (5).

Klinična slika in delitev aken

Klinična slika aken variira od blagih do zelo močnih aken, ki so lahko tudi življenjsko ogrožujoče (Acne fulminans).

Večinoma literatura deli akne glede na morfološke značilnosti ali pa glede na jakost izraženih znakov.

Glede na morfološke značilnosti lahko akne delimo na:

- acne comedonica,
- acne papulopustulosa,
- acne phlegmonosa,
- acne conglobata,
- acne keloidea,
- acne excoriata,
- acne inversa ali hidrasadenitis suppurativa,
- acne fulminans (6).

Primernejša delitev v primeru, ko se odločamo za terapijo pa je na tri stopnje: blage, srednje močne in močne akne.

Blage akne

Običajno zahtevajo le lokalno terapijo.

Ker je običajno v ospredju mikrokomedo z ali brez vnetja, je prvi izbor v terapiji lokalni retinoid. Učinek take lokalne terapije je pričakovati šele po 6 ih tednih redne uporabe.

Lokalni retinoidi, ki so na voljo so: tretinoin, isotretinoin in adapalen. Učinek retinoidov je na zmanjšanje procesa zaroženevanja v folikularnem kanalu, zmanjšajo rupturiranje komedonov, odpirajo s tem izvodila foliklov, s tem pa se tudi poslabšajo pogoji za razmnoževanje *P. acnes* (3).

Prvi retinoid, ki je bil registriran za uporabo pri aknah je bil tretinoin, ki deluje tako na mikrokomedone, kot na njihovo preprečevanje in ustvarja neugodne pogoje za delovanje bakterij. Tretinoin je dokaj iritativen za kožo. Isotretinoin je na voljo v koncentraciji 0.05 % gelu, deluje protivnetno, komedonolitično, je pa manj iritativen za kožo kot tretinoid (7).

Adapalene je novejši retinoidni preparat namenjen aknam, ki zmanjšuje vnetje pri aknah, deluje na diferenciacijo keratinocitov in proliferacijo sebocitov. Dražeče delovanje na kožo je pri adapalenu minimalno, prav tako je stabilen na svetlobi, kar za druge lokalne retinoide ne velja (8).

Tezaratene je retinoid, ki se bolj uporablja za psorazio, deluje pa na zmanjšanje folikularne epitelialne deskvamacije, pri aknah zmanjša komedonske in vnetne lezije (7).

Benzoil peroksid deluje večinoma na vnetne spremembe, deluje na proste radikale, s tem pa baktericidno. Pogosto povzroča iritacijo kože (3).

Azaleinska kislina deluje protivnetno, zmanjša število bakterij *P. acnes*, zmanjša proliferacijo kartinocitov v infundibulumu. Prav tako je lahko iritativna, redko pa fotosenzitivna (3).

Lokalni antibiotiki delujejo direktno na *P. acnes*. Najpogosteje predpisovana sta klindamicin in eritromicin (2).

Lokalni antibiotiki zmanjšajo popluciacijo bakterij *P. acnes*, ker zmanjšajo kemotakso leukocitov, s tem postinflamatornih prostih maščobnih kislin in maščob. Problem lokalnih antibiotikov je rezistenca *P. acnes*, s tem pa včasih tudi rezistenca na sistemske antibiotike (3).

Srednje močne akne

Gre za obliko, ki je lahko povezana z brazgotinami, ki poleg lokalne terapije potrebuje tudi sistemsko zdravljenje. Spet je osnova lokalni retinoid.

Sistemsko antibiotično zdravljenje zmanjša število *P. acnes*, prav tako pa deluje protivnetno (3).

Tetraciklini delujejo tudi na proinflatorne citokine, s tem pa se zmanjša tudi kemotaksa neutrofilcev (9).

Uporaba eritromicina se je zaradi rezistence *P. acnes* zmanjšala.

Minociklin se je pokazal kot učinkovitejši od oksitetraciklina (3).

Hormonalno zdravljenje

Oralni kontraceptivi lahko pokažejo antiandrogeni učinek s tem, da zmanjšajo količino cirkulirajočih androgenov. Ciproterone acetat zmanjša produkcijo sebuma in komedonogenezo.

Ciproterone acetat v kombinaciji s 35-mg etinilestradiolom je uspešna terapija, ki izboljša akne pri 75-90 % bolnic z aknami. Spironolakton je blokator androgenih receptorjev in inhibira alfa reduktazo (3).

Močne akne

Zahtevajo uporabo oralnega isotretinoina.

Isotretinoin zmanjša komedonogenezo, zmanjša velikost žlez lojnic, zmanjša produkcijo loja ter zmanjša diferenciacijo sebocitov (1).

Priporočena začetna doza je 0.5 mg/kg /dan, ki se nato prilagaja glede na učinek in stranske učinke. Glede kumulativne doze se danes podatki razlikujejo, velja načelo, da je trajanje terapije potrebno prilagoditi klinični sliki (3).

Po nekaterih podatkih, je pri zelo močnih aknah potrebno dozo isotretinoina med 0.5 in 1 mg/kg/ dan vzdrževati tudi 6-12 mesecev, ter s tem doseči tudi kumulativno dozo 150 mg/kg. Pomembna je 100% kontracepcija pri ženskah, ki jemljejo isotretinoin, en mesec pred začetkom jemanja in najmanj 3 mesece po zaključku jemanja. Stranski učinki ob jemanju tega zdravila so suha koža in sluznice, dvig maščob v serumu (20 %), hiperostoze, kalcifikacije, artralgiije, mialgije (5 %), teratogenost (1).

Preiskave, ki so potrebne pred uvedbo isotretinoina so: nosečnostni test pri ženskah, določitev jetrnih testov, maščob in hemograma (3).

Stranski učinki glede suicidalnosti, depresije niso bili dokazani v zvezi z uporabo isotretinoina, oziroma njihove povezave ni bilo moč povezati (3).

Nove smeri v zdravljenju aken

Nove raziskave razjasnjujejo nove poglede na patološke procese in dogajanja pri aknah in rezultat raziskav so nove smeri za zdravljenje aken:

- intermitentno dajanje isotretinoina v nizkih dozah
- mikronizirane oblike isotretinoina
- novi antibiotiki: limecycilin, roxithromycin, levofloxacin za indikacijo aken
- novi oralni kontraceptivi
- insulin-sensitizing agents
- 5 alfa reduktaze tip 1 inhibitorji (1)

Zaključek

Akne so dobro znana bolezen, s katero se srečamo vsaj enkrat v življenju ali pri sebi ali pa pri sorodnikih, znancih.

Prizadenejo mladostnike v najbolj občutljivem obdobju, zato so poleg medicinskega tudi velik psihološki in sociološki problem, ne nazadnje pa javnofinančni problem.

Zdravljenju aken se moramo torej približati tako z medicinske, terapevtske, psihološke plati, naš cilj pa je vedno, da bo končni rezultat gladka, neprizadeta koža brez brazgotin, ki bi bila posledica slabo ali pa sploh nezdravljenih aken.

Literatura:

1. Zouboulis C.C, Piquero-Martin J: Update nad Future of Systemic Acne. *Dermatology* 2003;206:37-53
2. Russel J.J: Topical Therapy for Acne. *American Academy of Family Physician* 2000;61:vol 2
3. Layton A.M.: A review on the treatment of acne vulgaris. *Int.J Clin Pract* 2006;60(1):64-72
4. Yates V:Acne:current treatment.*Clinical Medicine* 2005;5(6);569-572
5. Cunliffe W, Gollnick H et al: Current Concepts in the Treatment of Acne Vulgaris. *Simposium at European Academy of dermatology and venerology 2000 Annual Meeting, Geneva 2000.*
6. Kansky A in sod. *Kožne in spolne bolezni.*2002;213-215
7. Marks R., Leyden.J.J. *Dermatologic Therapy in Current Practice.*2002;34-45
8. Cunliffe W.J: Adapalene: A major Advance in the Treatment od Acne. *British Journal of Dermatology* 1998; vol 139, suppl 52; 1-56
9. Sapadin A.N., Fleischmajer R.: Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:258-265