

Indicazioni terapeutiche ed effetti collaterali dei retinoidi topici

> S. Veraldi

Istituto di Scienze Dermatologiche, Università di Milano,

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Nel 2003, Gollnick e Cunliffe⁽¹⁾ pubblicarono le linee-guida terapeutiche della *Global Alliance*, in base alle quali i retinoidi topici erano, e sono tuttora, considerati di prima scelta nell'acne lieve comedonica, nell'acne lieve papulo-pustolosa (associati a un anti-microbico topico), nell'acne di gravità intermedia papulo-pustolosa (associati a un antibiotico orale ed, eventualmente, al benzoilperossido) e nell'acne intermedia nodulare (associati a un antibiotico orale e al benzoilperossido). Inoltre, i retinoidi topici erano, e sono, di seconda scelta nell'acne grave nodulare/conglobata, associati a un antibiotico orale a dosaggio pieno e al benzoilperossido (Tabella I).

EFFETTI COLLATERALI Dermatite irritativa da contatto

L'effetto collaterale più frequente dei retinoidi topici è costituito dalla cosiddetta *dermatite da retinoidi*, chiamata anche da Cunliffe *dermatite irritativa primaria*. Questa dermatite, che rappresenta l'estrinsecazione clinica della riduzione della coesione intercorneocitaria e intercheratinocitaria, è caratterizzata dalla comparsa, più o meno acuta, di segni (eritema, edema, xerosi e desquamazione) e di sintomi (bruciore e prurito) dopo l'applicazione di un retinoide topico. L'eritema, la xerosi e il bruciore sono le manifestazioni più frequenti: direttamente correlate all'attività chimica della molecola, rari sono invece una desquamazione vera e propria, il prurito e l'edema. Questa dermatite, correlata al meccanismo d'azione della molecola, è molto frequente, interessando circa l'85% dei pazienti; inoltre, sarebbe più frequente nei fototipi bassi e sarebbe mediata da citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina (IL) 1, la IL 1 α , la IL 8 e il tumor necrosis factor α . La comparsa è precoce, fin dalle primissime applicazioni del retinoide. La gravità della dermatite varia in base al tipo di retinoide, per cui, per esempio, il retinolo è poco o per nulla irritante, mentre la tretinoina e il tazarotene possono essere molto irritanti. Nella Tabella II sono riportati i retinoidi topici più utilizzati a livello internazionale e la gravità della dermatite da loro indotta. Inoltre, la gravità della dermatite è concentrazione-dipendente, nonché legata al tipo di veicolo, per cui sono più irritanti i retinoidi sotto forma, per esempio, di gel alcolici. La gravità è lieve-moderata e la durata variabile, da pochi giorni a circa tre settimane. Raramente

la dermatite persiste per tutta la durata del trattamento. La dermatite regredisce con la sospensione del trattamento o con l'applicazione di idratanti o, nei casi più impegnativi, di corticosteroidi: quest'ultima pratica, di uso comune, per esempio, in Inghilterra, è assai poco seguita in Italia. Infine, la dermatite è meno grave nei cicli successivi.

La prevenzione e il trattamento della dermatite consistono nell'iniziare il trattamento con le concentrazioni di retinoide più basse, nell'iniziare il trattamento con una applicazione a giorni alterni o, al massimo, una applicazione al giorno, nell'associare sempre, fin dall'inizio del trattamento con il retinoide, un idratante e, nei casi più impegnativi, un cortisonico topico di potenza medio-bassa.

Tabella I - Linee-guida terapeutiche della Global Alliance¹.

ACNE LIEVE COMEDONICA

I scelta: un retinoide topico

In alternativa: un altro retinoide topico o acido azelaico o acido salicilico

ACNE LIEVE PAPULO-PUSTOLOSA

I scelta: un retinoide topico + un antimicrobico topico

In alternativa: un altro antimicrobico topico + un altro retinoide topico o acido azelaico

ACNE INTERMEDIA PAPULO-PUSTOLOSA

I scelta: un antibiotico orale + un retinoide topico +/- benzoilperossido

In alternativa: un altro antibiotico orale + un altro retinoide topico +/- benzoilperossido

ACNE INTERMEDIA NODULARE

I scelta: un antibiotico orale + un retinoide topico + benzoilperossido

In alternativa: isotretinoina orale o un altro antibiotico orale + un altro retinoide topico +/- acido azelaico/benzoilperossido

ACNE GRAVE NODULARE/CONGLOBATA

I scelta: isotretinoina orale

In alternativa: un antibiotico orale ad alto dosaggio + un retinoide topico + benzoilperossido

d effetti collaterali

sita' di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena

Dermatite allergica da contatto

Nel 1975, Jordan et al.⁽²⁾ pubblicarono il primo caso di dermatite allergica da contatto da acido tutto-trans-retinoico. Da allora, è stata pubblicata una quindicina di casi di allergia a retinoidi topici⁽³⁻¹⁵⁾, di cui due in Italia^(9,11,14). Nella Tabella III sono riportati i casi fino a oggi pubblicati, a nostra conoscenza, nella letteratura

Tabella II - Retinoidi topici e gravità della dermatite irritativa da contatto.

	ERITEMA	XEROSI	BRUCIORE
Retinolo	-	-	-
Tretinoina	+++	+++	+++
Isotretinoina	++	++	++
Adapalene	+	+	+
Retinaldeide	-	-	-
Tazarotene	+++	+++	+++
Motretinide	-/+	-/+	-/+
Retinoloil-β-glicuronide	-/+	-/+	-/+

WJ Cunliffe et al. *Acne - Diagnosis and Management*.
Martin Dunitz, Londra, 2001; pag. 110.

Tabella III - Dermatite allergica da contatto da retinoidi topici.

AUTORI, ANNO (BIBL.)	N. CASI
Lindgren et al., 1976 ⁽³⁾	3
Nordqvist e Mehr, 1977 ⁽⁴⁾	1
Rudzki e Grzywa, 1978 ⁽⁵⁾	1
Romaguera e Grimalt, 1980 ⁽⁶⁾	1
Blondeel, 1984 ⁽⁷⁾	1
Tomb et al., 1992 ⁽⁸⁾	1
Tosti et al., 1992 ⁽⁹⁾	1
Manzano et al., 1994 ⁽¹⁰⁾	1
Balato et al., 1995 e 1996 ^(11,14)	1
Heidenheim e Jemec, 1995 ⁽¹³⁾	1
Bazzano et al., 1996 ⁽¹⁵⁾	1

internazionale. Sulla base di questi dati, si può affermare che i retinoidi topici sono eccezionalmente allergizzanti. Inoltre, i retinoidi topici sono eccezionalmente fotosensibilizzanti e fototossici⁽¹⁶⁾.

Teratogenicità

Nel 1992, due autori italiani, Camera e Pregliasco⁽¹⁷⁾, pubblicarono un caso di ipoplasia del padiglione auricolare e atresia del condotto uditivo esterno in un neonato la cui madre aveva applicato la tretinoina un mese prima della gravidanza e nelle prime 11 settimane di gravidanza.

Nel 1993, Lipson et al.⁽¹⁸⁾ descrissero un caso di malformazioni multiple (ernia diaframmatica, destroposizione cardiaca, focomelia dell'arto superiore destro per ipoplasia della scapola e dell'omero, assenza del radio e dell'ulna, fusione del IV e V metacarpo, ipoplasia del I e V dito) in un neonato da madre che aveva utilizzato la tretinoina topica prima della gravidanza e nelle prime cinque settimane di gravidanza.

Nel 1998, Navarre-Belhassen et al.⁽¹⁹⁾ osservarono malformazioni multiple (focomelia dell'arto superiore sinistro, coartazione aortica, ipertelorismo, ipoplasia del condotto uditivo esterno) in un neonato la cui madre aveva applicato la tretinoina prima della gravidanza e nelle prime otto settimane di gravidanza⁽¹⁸⁾.

Infine, Selcen et al.⁽²⁰⁾ osservarono malformazioni multiple a carico del sistema nervoso centrale e dell'orecchio esterno in un bambino nato da madre che aveva applicato la tretinoina nelle prime dodici settimane di gravidanza.

Questi casi sono accomunati da dati anamnestici (l'utilizzo della tretinoina topica nelle prime settimane di gravidanza) e da dati clinici (tipiche alterazioni da tossicità dei derivati della vitamina A, come l'ipoplasia dell'orecchio esterno e del condotto uditivo e la focomelia degli arti superiori).

La risposta definitiva al quesito: "I retinoidi topici sono teratogeni?" è stata data dai risultati di uno studio di Loureiro et al.⁽²¹⁾, sponsorizzato dal California Teratogen Information Service and Clinical Research Program e pubblicato nel 2005. In questo studio, 106 donne erroneamente trattate con tretinoina topica nelle prime dodici settimane di gravidanza sono state confrontate a 389 donne di controllo.

Alle donne trattate con tretinoina nacquero 62 neonati; alle donne non trattate ne nacquero 191.

Indicazioni terapeutiche ed effetti collaterali

I risultati dello studio possono essere così sintetizzati (utilizziamo il testo originale):

- "There were no significant differences between groups in the proportion of pregnancies ending in spontaneous abortion (6.6% in exposed vs. 8.5% in unexposed; $P = 0.53$), or infants with major structural defects (2.2% in exposed vs. 1.2% in unexposed; $P = 0.62$).
- "The groups were similar in birth weight, length and head circumference, and there were no significant differences between groups in length of gestation".
- "First-trimester topical tretinoin exposure in this study was not associated with an increased risk of any adverse pregnancy outcome evaluated".
- "There was no indication that topical tretinoin is associated with an increased risk for minor malformations".

I risultati di questo studio confermano quanto già pubblicato quasi trent'anni fa, e cioè che i livelli sierici di tretinoina, dopo applicazione topica, non sono misurabili⁽²²⁾.

Quanto riportato non deve peraltro spingere il dermatologo a prescrivere i retinoidi topici durante la gravidanza: semplicemente, sulla base dei dati della letteratura, non devono essere prese decisioni dissennate, come l'aborto, qualora una donna in trattamento con un retinoide topico si scoprisse in gravidanza.

Una revisione critica sull'argomento è stata pubblicata da Fabbrocini nel 2006⁽²³⁾.

1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
15.
16.
17.
18.
19.
20.
21.
22.
23.
24.
25.
26.
27.
28.
29.
30.
31.
32.
33.
34.
35.
36.
37.
38.
39.
40.
41.
42.
43.
44.
45.
46.
47.
48.
49.
50.
51.
52.
53.
54.
55.
56.
57.
58.
59.
60.
61.
62.
63.
64.
65.
66.
67.
68.
69.
70.
71.
72.
73.
74.
75.
76.
77.
78.
79.
80.
81.
82.
83.
84.
85.
86.
87.
88.
89.
90.
91.
92.
93.
94.
95.
96.
97.
98.
99.
100.

1. Gollnick H, Cunliffe W. Management of acne. A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S1-37.
2. Jordan WP Jr, Higgins M, Dvorak J. Allergic contact dermatitis to All-trans-retinoic acid; epicutaneous and leukocyte migration inhibition testing. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 306-10.
3. Lindgren S, Groth O, Molin L. Allergic contact response to vitamin A acid. *Contact Dermatitis* 1976; 2: 212-7.
4. Nordqvist BC, Mehr K. Allergic contact dermatitis to retinoic acid. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 55-6.
5. Udzki E, Grzywa Z. Dermatitis from retinoic acid. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 305-6.
6. Romaguera C, Grimalt F. Sensitization to benzoyl peroxide, retinoic acid and carbon tetrachloride. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 442.
7. Blondeel A. Contact allergy to vitamin A. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 191-2.
8. Tomb R, Dolfus A, Couppie P. Eczema caused by contact allergy to tretinoin. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 761-4.
9. Tosti A, Guerra L, Morelli R, Piraccini BM. Contact dermatitis due to topical retinoic acid. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 276-7.
10. Manzano D, Aguirre A, Gardeazabal J, Elizaguirre X, Diaz Pérez JL. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate (vitamin E) and retinol palmitate (vitamin A) in a moisturizing cream. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 324.
11. Balato N, Patrino C, Lembo G, Cuccurullo FM, Ayala F. Allergic contact dermatitis from retinoic acid. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 51.
12. Serup J. Allergic contact dermatitis from retinoic acid. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 142.
13. Heidenheim M, Jemec GB. Occupational allergic contact dermatitis from vitamin A acetate. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 439.
14. Balato N, Lembo G, Cuccurullo FM, Patrino C, Nappa P, Ayala F. Acne and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 68-9.
15. Bazzano C, de Angeles S, Kleist G, Macedo N. Allergic contact dermatitis from topical vitamins A and E. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 261-2.
16. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 424-31.
17. Camera G, Pregliasco P. Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet* 1992; 339: 687.
18. Lipson AH, Collins F, Webster WS. Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993; 341: 1352-3.
19. Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, Sarda P, Blayac JP. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 505-6.
20. Selcen D, Seidman S, Nigro MA. Otcerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev* 2000; 22: 218-20.
21. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chavez C, Dick L, Felix R, Johnson D, Chambers CD. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 117-21.
22. TC Chiang. Gas chromatographic-mass spectrometric assay for low levels of retinoic acid in human blood. *J Chromatogr* 1980; 182: 335-40.
23. G Fabbrocini: I retinoidi topici sono teratogeni? *J Acne Rel Dis* 2006; 1: 2-5.