

Erbium laser treatment for facial acne scars and skin regeneration



BRUNO MANDALARI

Laser Erbium negli esiti cicatriziali post-acneici e rigenerazione cutanea

• Bruno Mandalari¹ • Antonino Di Pietro²

SUMMARY

This article will discuss the possible Laser surgical treatment of a pathological condition among the best known in Dermatology called «acne scars» of the face and the repairing abilities of the epidermis. Such modifications in the skin are circumstances of the micro-environment of the ECM on fibroblasts and stem cells populations housed within the dermis. This network of cell populations and structures have a remarkable structural and biochemical diversity, as an essential support in regulating cellular activity, the healing of wounds, through the regeneration of the skin. Treatment is administered in two sessions; control and clinical response three months after treatment (T0 + T60). Furthermore, according to our experience, in order to formulate a correct surgical approach for the patient, factors such as age, sex, skin phototype and lifestyle must be taken into consideration.

KEYWORDS

Acne scars, Er.Yag laser, MMP-1, regeneration

INTRODUZIONE

L'acne volgare è una malattia infiammatoria cronica, multifattoriale, che colpisce il follicolo pilo-sebaceo, caratterizzata clinicamente dalla formazione di comedoni, papule, pustole e meno frequentemente da noduli e pseudocisti e, in alcuni casi, determina esiti cicatriziali. Sedi cutanee coinvolte sono le aree con maggiore concentrazione di ghiandole sebacee, soprattutto volto e dorso. L'acne è la malattia cutanea più comune, colpisce i giovani di entrambi i sessi, ed è la condizione patologica con la più alta incidenza cumulativa nella popola-

zione generale. Il manifestarsi dell'acne e la sua gravità evolutiva sembrerebbero in qualche misura legati anche a fattori genetici. Nelle forme severe avviene la formazione di cisti e seni di drenaggio a volte fistolosi, ciò può condizionare il quadro clinico e la guarigione. Le cicatrici, sono condizionate dalla natura della risposta infiammatoria della cute, la cui durata ed entità sono variabili da soggetto a soggetto. L'esito cicatriziale in corso d'acne rappresenta quindi un fenomeno tutt'altro che raro. In dermatologia, trova frequente riscontro per il

¹ Columbus Clinic Center, Milano
² Direttore Istituto Dermoclinico Vita Cutis, Milano

trattamento delle cicatrici post-acneiche l'indicazione all'intervento laser. Tale metodologia presenta oltre ai risultati e a una notevole potenzialità, alcuni vantaggi: è applicabile su vaste aree, permette all'operatore di modulare con precisione l'entità e lo spessore di tessuto cutaneo dermoabraso (resurfacing), induce la neocollagenesi e stimola una rigenerazione cutanea apprezzabile e uniforme riducendo lo spessore e l'ampiezza delle lesioni cicatriziali. Le lesioni cicatriziali che rispondono meglio al trattamento sono quelle crateriformi, a fondo piano con bordi netti e quelle concave meno profonde.

La cicatrizzazione

La cicatrizzazione rappresenta per le cellule cutanee la via energetica più breve per i processi di guarigione. La risposta cicatriziale però è un processo di risanamento complesso, durante il quale il tessuto lesa si ricostruisce e si ripara, molteplici sono le strutture coinvolte e i mediatori cellulari che intervengono. Oltre all'ECM e al DNA nucleare, i cheratinociti esprimono importanti molecole di adesione, macromolecole con funzione recettoriale (CAM, integrine). Esse svolgono, nella risposta cicatriziale, un ruolo strutturale e di conduzione biochimica dei messaggi provenienti dall'esterno. L'ECM in condizioni ideali, quindi, regola al meglio il processo di guarigione

delle ferite. Nelle lesioni acneiche invece, il perdurare dei fenomeni infettivi e infiammatori, provoca il continuo reclutamento di cellule immunitarie con induzione di reazioni granulomatose. In questi casi il rischio di sviluppare cicatrici diviene elevato. A livello dermico, l'alterata omeostasi dell'ECM (aumento della solubilità) produce un meccanismo di compensazione: la deposizione di collageni disorganizzati (Tipo I, II, III) che portano a fibrosi.

La proteina strutturale della matrice extracellulare dermica

Il collagene di tipo III è un omotrimer formato da tre catene polipeptidiche $\alpha 1$ sovrapposte l'una attorno all'altra, come una fune. Esso costituisce il 20% della concentrazione totale di collagene nella pelle umana, la maggior parte del quale è localizzato nel derma papillare, assumendo un aspetto simile a una rete. Il restante 80% del collagene dermico è di tipo I, una molecola eterotrimerica composta di due catene $\alpha 1$ (I) e una catena $\alpha 2$ (I), che adotta una disposizione fibrillare antiparallela nel derma reticolare, per produrre fibre dense ~ 90 nm di diametro (Fang et al. 2012).

Successivamente la secrezione di protocollagene e la sua conversione in collagene maturo stabilizza il collagene

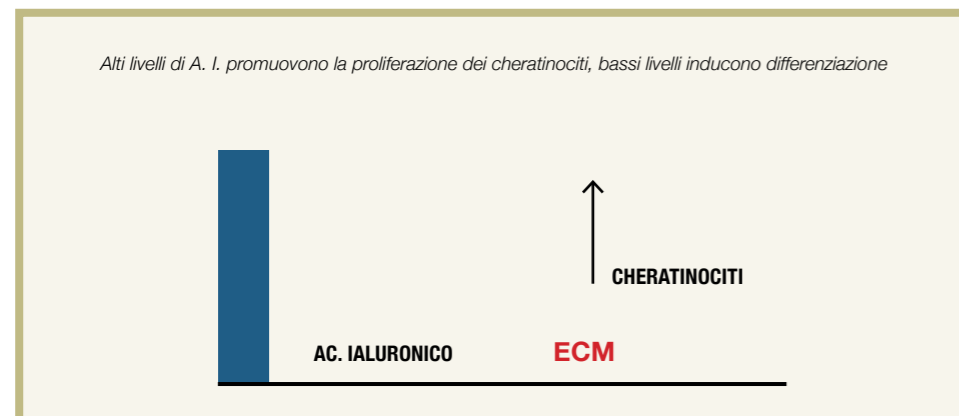


Fig. 1. Cellule e matrice

ne dermico e conferisce resistenza alla scissione proteolitica (Herchenhan et al., 2015). La rigenerazione del collagene, in condizioni normali segue il suo corso; in media, la stima dell'emivita del collagene maturo nella pelle umana (derma reticolare) è di 15 anni (Verzijl et al. 2000).

Fattori che condizionano la guarigione delle ferite

Integrità

L'ECM è costituita da due strutture base: la membrana basale (MB) e la matrice interstiziale (MI). Il tema dominante dell'integrità del tessuto cutaneo però è determinato dall'equilibrio tra degrado e formazione delle strutture di supporto dell'ECM: acido ialuronico, collagene ed elastina. Il danno a queste strutture, come una fibrillogenesi del collagene difettosa, causa perdita di elasticità cutanea. Quando si produce una ferita nel tessuto cutaneo, avviene comunque una rapida degradazione del collagene da parte delle metalloproteasi della matrice (MMP). Si tratta di endopeptidasi extracellulari, coinvolte nei normali processi fisiologici del rimodellamento dell'ECM, espresse mediante regolazione trascrizionale, controllata da mediatori infiammatori (citochine e fattori di crescita). Esse sono disciplinate da enzimi endogeni inibitori denominati TIMP. Essendo le MMP in grado di causare la degradazione di elastina e collagene possiamo quindi comprendere come un non corretto equilibrio nella gestione delle MMP da parte dei TIMP possa pregiudicare un normale processo di guarigione. Un'altra importante considerazione a tal proposito è che, in condizioni normali, l'elastina mostra un tasso di turnover molto basso; le strutture proteiche che la compongono si stabilizzano sin dallo sviluppo fetale, ma dovendo sostenere in seguito migliaia di milioni di cicli di allungamento e di riadattamento, è logico prevedere un accumulo di danni lungo tutto il corso della vita.

Trofismo

I tessuti biologici molli possono essere descritti come materiali viscoelastici: un fluido viscoso resiste al flusso di taglio e alla deformazione linearmente, secondo il tempo di stress. La variazione di plasticità dell'ECM segue un ritmo circadiano basato su una fase catabolica caratterizzata dalla solubilità della matrice e una fase anabolica caratterizzata da una nuova deposizione di componenti. I cambiamenti repentini delle caratteristiche strutturali dell'ECM, nel caso di fenomeni infiammatori, possono compromettere il flusso delle molecole segnale che influenzano i processi di riparazione di un tessuto infiammato e danneggiato, perpetuando così la presenza di trigger pro-infiammatori.

È dimostrato in questo caso che i fibroblasti sintetizzano meno proteine per l'ECM e più metalloproteasi che degradano la matrice. Questo squilibrio dell'omeostasi dell'ECM favorisce ulteriormente la frammentazione delle fibrille collagene, nei soggetti predisposti può elevare il rischio di formazione di cicatrici.

In condizioni normali invece, dopo la risoluzione del tessuto di granulazione, la contrazione e il rimodellamento della ferita, avviene il completo ripristino della struttura e della funzione cutanea. In questo caso il rischio della formazione di cicatrici è minimo.

Deterioramento della ECM cutanea in soggetti adulti

Le alterazioni fenotipiche, cellulari e biochimiche legate alla frammentazione e alla disorganizzazione dell'ECM cutanea possono avere ripercussioni sulla pelle ben oltre a quelle di semplici alterazioni estetiche. Un emergente numero di prove suggerisce che il fenotipo «invecchiato» dei fibroblasti dermici è una conseguenza non solo della loro età cellulare ma di connessioni perse con l'ECM derivante da anni di danni gradualmente da parte delle MMP. Come ad esempio succede nelle alterazioni del metabolismo ossidativo e nel danno cau-

sato dall'irraggiamento solare (UV).

Il ruolo dei ROS nell'omeostasi dell'ECM è particolarmente interessante in quanto induce la sintesi di MMPs, senza successiva sovra regolazione della produzione di nuovo collagene e conseguente frammentazione dell'ECM.

I fibroblasti e i cheratinociti producono continuamente ROS dall'ossigeno molecolare durante la respirazione e il metabolismo aerobico (Poljsak e Milisav 2012).

È inevitabile che piccole quantità di ROS superano le difese anti-ossidanti e stimolano la produzione di collagene degradato (MMP). Indipendentemente dalla fonte, l'accumulo di ROS ha effetti deleteri sull'ECM cutanea e sul collagene.

Brevemente: l'induzione delle MMP mediante irradiazione UV è mediata da reazioni fotochimiche derivanti dall'assorbimento di energia UV da parte di macromolecole cellulari con la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), anione superossido (O₃) e il perossido d'idrogeno (HO). Inoltre i ROS sono mediatori di vie pro-infiammatorie indotte da citochine come IL-1β e TNF-α con conseguente sovra espressione di MMPs.

Glicazione

L'eccesso di alcuni nutrienti come il Glucosio può determinare attraverso i suoi metaboliti detti AGEs, reazioni chimiche sfavorevoli nelle nostre cellule. Essi derivano dall'aumento di una reazione chimica non enzimatica detta Glicazione.

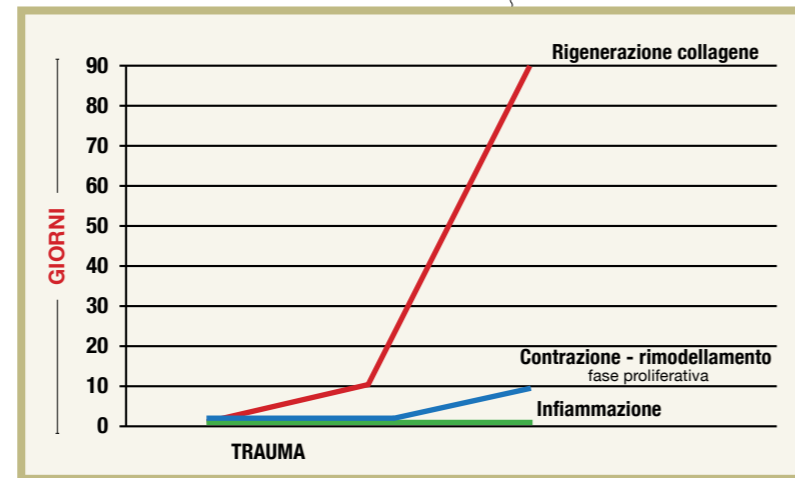
La formazione di questi collegamenti intermolecolari collagene-zuccheri-collagene è dannosa per due fattori. Su scala macromolecolare, aumentano la rigidità del tessuto e, su scala molecolare, riducono la capacità del collagene di legare l'acido ialuronico e i GAGs (Ahmed et al. Int J Nanomedicine 2017).

L'aumento della concentrazione degli AGEs determina: degenerazione del collagene, alterazione della vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico (NO) a livello del tessuto vascolare, riduzione della sensibilità ai fattori antiproliferativi,

risposta antinfiammatoria profibrotica eccessiva.

Essa può generare un grave danno alla matrice extracellulare e al derma.

Fig. 2. Fasi della guarigione delle ferite



Le cicatrici acneiche

Generalmente le cicatrici acneiche si correlano più frequentemente alle forme severe di acne, in particolare a quelle caratterizzate dalla presenza di lesioni infiammatorie di tipo nodulo-cistico, situate in profondità. I fenomeni infettivi e infiammatori che contribuiscono alla formazione del comedone nella profondità dei follicoli pilo-sebacei, a seguito dell'accumulo di batteri, sebo e cellule apoptotiche, sviluppano una reazione immunitaria. A causa di questo la presenza di leucociti e citochine, nei siti delle lesioni, può proseguire per giorni o settimane, alterando prematuramente la capacità riparativa dell'epidermide col rischio della formazione di cicatrici. La formazione definitiva della cicatrice avviene attraverso una serie di fenomeni che hanno sempre un decorso lento, talvolta prolungato per parecchi mesi o alcuni anni.

Sebbene la loro morfologia sia forte-

mente condizionata dalla gravità della patologia, rappresentano purtroppo nient'altro che l'esito visibile della conseguente riparazione dei tessuti.

Cicatrici ipertrofiche e cheloidee

Sono caratterizzate da una disorganizzazione dei segnali molecolari, responsabili dell'arresto della fase riparativa cellulare, con un aumento locale dei fattori di crescita che determinano un aumento della fibrosi (TGF-beta; FGF, etc.). Per quanto concerne l'istologia, nelle fasi iniziali, l'aspetto istopatologico sia del cheloide, sia delle cicatrici ipertrofiche, appare simile al normale tessuto di cicatrizzazione. In entrambi i casi si passa da una fase infiammatoria a una fase proliferativa con esagerata fibroplasia, neo-angiogenesi, e formazione di collagene.

La formazione di agglomerati di collagene nel derma prosegue con una più spiccata deposizione di masse collagene nel cheloide e un minor deposito nelle cicatrici ipertrofiche. Come evidenti anche dal punto di vista clinico, il che-

loide si caratterizza per una deposizione di tessuto cicatriziale anche al di fuori della sede del danno tissutale.

Cicatrici acneiche provocate da perdita di tessuto, classificazione di Jacob et al.

- **Ice pick-scars:** sono caratterizzate da piccole dimensioni, profonde (< 2 mm di diametro), che ricordano il segno di un chiodo.
- **Cicatrici fibrotiche depresse:** in genere hanno una grandezza moderata, consistenza dura e possono rappresentare l'evoluzione delle Ice pick-scars.
- **Boxcar-scars:** sono rappresentate da depressioni rotondeggianti con un diametro che può raggiungere i 5 mm, a bordi netti e si approfondano nel derma.
- **Rolling-scars:** sono di margini ampi (> 4 mm di diametro) e derivano dalla formazione di tralci fibrosi che congiungono il derma con il tessuto sottocutaneo.

Fig. 3. Esame obiettivo finale



Materiali e metodi

Il caso descritto riguarda un paziente di sesso maschile, anni 30, razza caucasica, fototipo III secondo Fitzpatrick. Patologia acneica esistente dall'età puberale. Presentava numerose sequele cicatriziali del volto, in regione dx e sx. Si è sottoposto, dopo profilassi antierpetica, a due interventi chirurgici laser, ambulatoriali, in anestesia locale. Uno a distanza di 30 gg dall'altro. È stato impiegato un laser Er:YAG, modello Medilas E Dornier (2940 nm). Durante ogni intervento sono stati eseguiti tre passaggi per regione. Laser Erbium standard: ampiezza 300 μsec; spot 1; mJ 400 (fluenza 5.7). Gli esiti a distanza di novanta giorni dall'intervento, esteticamente apprezzabili, presentano una trama cutanea con una buona restitutio ad integrum.

Discussione

Interazioni laser-tessuti

L'introduzione negli anni passati del laser ER.Yag nel resurfacing cutaneo estetico avvenne come alternativa alla chirurgia laser CO₂, con lo scopo di ottenere gli stessi benefici clinici riducendo i tempi di guarigione e i rischi dei possibili effetti collaterali. Il flusso ablativo del laser Erbium Yag nel resurfacing è compreso tra 0.5 e 1.7 J/cm² nettamente inferiore al limite ablativo del laser CO₂, che è di 4-5 J/cm². C'è una relazione diretta tra flusso di esercizio e tessuto ablatato: per ogni J/cm² vengono ablatati dai 2 ai 4 ηm di tessuto. Ciò consente agli operatori di controllare in modo preciso, la profondità dell'ablazione (Luppino I., Di Pietro A., 2011 Journal of P. Dermatology).

Adrian nel 1998, ha utilizzato molteplici campioni istologici per la misurazione dell'ablazione dimostrando che lavorando a 1.0 J/cm² sono necessari 4/5 impatti con spot di 5 mm per l'eliminazione epidermica (in dipendenza dello strato corneo). A livello dermico, utilizzando gli stesi parametri, la profondità ablativa è stata determinata in 20ηm di tessuto ablatato, misurando la profondità dal più alto follicolo dermico partendo dallo strato corneo. L'Erbium Yag possiede una zona di necrosi termica sempre molto piccola e fissa, indipendentemente dal numero di passaggi effettuati. Ciò rappresenterà un vantaggio considerando che per eliminare il tessuto necrotico sarà necessario un processo infiammatorio con conseguenze intuibili per l'eritema e l'edema post-operatori

Recentemente sono stati introdotti sistemi Laser Erbium Yag di nuova generazione ciò ha reso possibile il miglioramento dei limiti presenti nell'Er.Yag classico, rappresentati dai multipli passaggi ablativi e dalla stimolazione profonda del collagene. Le tecniche ablative laser definite tecniche di "resurfacing" che avevano a loro volta sostituito le dermoabrasioni sono oggi discusse a vantaggio di nuove tecnologie in grado

	λ	d_a	t_t
CO ₂	10,6 μm	20 μm	0,8 ms
Er.YAG	2,94 μm	1 μm	2 μs

Tempo di rilascio termico del tessuto cutaneo alle diverse lunghezze d'onda di laser comunemente usati in dermatologia.

λ Lunghezza d'onda
 d_a Profondità del tessuto cui l'intensità del fascio si riduce al 36,8% del valore d'ingresso
 t_t Tempo di rilascio termico

(Prof. Orazio Svelto, Politecnico di Milano) Hi. Tech dermo 2007
 "Il laser e la fototermodisi selettiva".

di erogare energia laser in modo frazionato creando danni termici in profondità a volte oltre i 5 mm, preservando parzialmente lo strato epidermico.

Controindicazioni

Pazienti in gravidanza, soggetti affetti da infezioni sistemiche e cutanee in atto, soggetti affetti da collagenopatie e alterazioni della cicatrizzazione, fototipi cutanei elevati (Fitzpatrick 4/6), soggetti abbronzati, soggetti affetti da Herpes virus, soggetti in terapia con isotretinoina o farmaci fotosensibilizzanti (tetracicline) fino a 4 mesi dopo.

Osservazioni

Secondo la nostra esperienza, l'approccio chirurgico laser per il trattamento degli esiti cicatriziali dell'acne, costituisce una delle metodiche attuali più efficaci. I trattamenti laser sono in grado di migliorare sensibilmente l'aspetto delle aree trattate, correggendo al meglio le stigmate di tali patologie con una minore invasività, una maggiore sicurezza

Fig. 4.
Tempo di rilascio termico laser

e il conseguimento di risultati duraturi.

Sono necessarie, nell'uso di tali presidi tecnologici, esperienza dermochirurgica e delle robuste conoscenze di fisica medica applicata, in modo da orientarsi con sicurezza, riducendo le percentuali di rischio da malpractice e allo stesso tempo i possibili effetti collaterali. Questo porta a una maggiore tutela del paziente, al suo benessere che riteniamo fondamentale, per altresì evitare pericolosi indotti di carattere medico legale.

REFERENCES

- Megan A et al., *Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging* J Cell Commun Signal. 2018 Mar; 12(1): 35-43. PMID: PMC5842211 Published online 2018 Feb 17. doi: 10.1007/s12079-018-0459-1.
- Mandalari B, Di Pietro A, *Skin. Healing and regeneration.* Journal of Plastic Dermatology. 2018 ISSN 2015-0686.
- Nissinen LM, Kähäri VM, *Collagen Turnover in Wound Repair-A Macrophage Connection.* J Invest Dermatol. 2015 Oct;135(10):2350-2352. doi: 10.1038/jid.2015.246.
- Herchenhan et al., *Lysyl Oxidase Activity Is Required for Ordered Collagen Fibrillogenesis by Tendon Cells.* J Biol Chem. 2015 Jun 26; 290(26):16440-50.
- Rittié L, Fisher GJ, *Natural and sun-induced aging of human skin.* Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Jan 5;5(1):a015370. doi: 10.1101/cshperspect.a015370.
- Ryan R, *Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair.* 2013 Nature vol. 504 Issue n. 7479.
- Wong VW, *Pushing back. Wound mechanotransduction in repair and regeneration.* J Investigative Dermatology 2011, 131:2186-193.
- Varani J et al., *Decreased collagen production in chronologically aged skin - roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation.* Am J Pathol. 2006;168:1861-1868.
- Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA, *The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional and ablative laser resurfacing.* J Am Acad Dermatol 2008; 58: 719-37.
- Szauder KM, Cao TY, Boyd CD, Csiszar K. *Lysyl oxidase in development, aging and pathologies of the skin.* Pathol Biol. 2005;53:448-456.
- Tanzi EL, Alster TS, *Comparison of a 1,450-nm diode laser and a 1,320-nm Nd:YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histological study.* Dermatol Surg 2004; 30: 152-7.
- Verzijl et al., *Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products.* J Biol Chem. 2000 Dec 15; 275(50): 39027-31.
- Rosenbloom J et al., *Extracellular matrix 4: the elastic fiber.* FASEB J. 1993 Oct;7(13):1208-18.
- Meigel et al., *Dermal architecture and collagen type distribution.* Arch Dermatol Res. 1977 Jul 21; 259(1):1-10.