

IL MICROBIOTA NELLE PATOLOGIE CUTANEE E TRICOLOGICHE

L'insieme dei microrganismi cutanei è composto sia da specie patogene che da specie commensali, quest'ultime importantissime per l'omeostasi

di **Biancamaria Mancini**

Un singolo centimetro quadrato di cuoio capelluto ospita circa un miliardo di microrganismi, fra cui batteri, funghi e virus, formando una comunità complessa chiamata microbioma cutaneo. La sua composizione varia nettamente a seconda del pH, della temperatura, dell'umidità, dei cosmetici usati e del contenuto di sebo. I follicoli piliferi (HF), sono una nicchia idrofobica ricca di lipidi, in quanto invaginazioni del derma con una connessione diretta alla ghiandola sebacea. Inoltre, HF presenta nei compartimenti superficiali un alto traffico di cellule immunitarie in giustapposizione a siti immuno-privilegiati, siti cruciali per la rigenerazione del follicolo pilifero. Dal punto di vista clinico quindi, i processi infiammatori in HF sono alla base delle molteplici alterazioni tricologiche e patologie cutanee come la follicolite decalvante (FD), la dermatite seborroica (DS), l'alopecia androgenetica (AGA), la forfora, la psoriasi, l'alopecia areata (AA), le patologie autoimmuni e le micosi. Proprio gli squilibri nei siti con il privilegio immunitario sono gli eventi chiave nelle malattie autoimmuni, come AA o il lichen planopilaris (LPP).

Uno dei meccanismi patogenetici è quello di formare un microfilm che fornisce ai patogeni

un vero scudo protettivo contro le cellule immunitarie innate e contro il regolare processo di eliminazione degli stessi, che quindi permangono e proliferano. Lo *Staphylococcus epidermidis*, ad esempio, forma un biofilm tra le cellule squamose dei tre-dieci strati esterni dell'epitelio stratificato della normale pelle secca. Il biofilm creato da



Cutibacterium acnes invece, penetra in profondità fino alla ghiandola sebacea, spesso presente nelle colture dei pazienti con acne. Per quanto riguarda i dermatofiti nella tinea capitis, è stata osservata una profonda invasione lungo le guaine delle radici (ectothrix) e persino nel fusto del capello (endothrix). L'infundibolo di HF rappresenta una porta per tali microrganismi, un punto di facile accesso interno di HF.

L'insieme dei microrganismi cutanei è quindi composto sia da specie patogene ma anche da specie commensali, quest'ultime importantissime per l'omeostasi cutanea. I commensali proteggono la pelle dalla colonizzazione da parte di agenti patogeni e stimolano la produzione del sistema del complemento e delle citochine coinvolte nell'avvio e nel mantenimento di una risposta immunitaria. Inoltre, que-

sta componente del microbiota aiuta a ridurre l'entità dell'infiammazione e promuove la riparazione dei tessuti. Un cambiamento di pH o del film idrolipidico può compromettere questo equilibrio e sbilanciare la composizione del microbiota come nel caso delle seguenti alterazioni:

Dermatite seborroica e forfora

L'eziopatogenesi di DS è stata associata ad una risposta infiammatoria ai lieviti come *Malassezia furfur* e *Filobasidium* spp. Inoltre, batteri come *Hymenobacter* e *Deinococcus* possono essere responsabili di sintomi, come prurito o bruciore, che accompagnano il decorso della forfora e della

DS. Secondo alcuni ricercatori, non sono le specie batteriche o fungine specifiche la causa, ma il loro squilibrio rispetto i commensali.

Follicolite decalvante

La FD è un tipo di alopecia cicatriziale primaria con fisiopatologia poco chiara. Si pensa ci sia una connessione tra *S. aureus* e lo sviluppo della malattia in quanto viene spesso rilevato da tamponi prelevati da lesioni di FD. Inoltre, nei campioni biotici interni a HF, sono state identificati biofilm costituiti da *C. acnes*. Il trattamento antibiotico può uccidere la forma planctonica dei batteri rilasciati dai biofilm e persino ovviare temporaneamente ai sintomi, ma le restanti cellule del biofilm costituiscono il nidus dell'infezione cronica.

Alopecia androgenetica

L'AGA è caratterizzata da una riduzione della fase anagen e una miniaturizzazione del follicolo pilifero e delle ricrescite che degenerano nel tempo. L'infiltrazione di cellule mononucleate e linfociti viene rilevata in circa il 50% dei campioni di pelle. Questa micro-infiammazione si verifica nel terzo superiore dell'HF. Inoltre, le porfirine stimolanti la produzione di complemento e prodotte da *Cutibacterium* spp. sono state identificate nel dotto pilosebaceo del 58% dei pazienti con AGA rispetto al 12% del gruppo di controllo. Questi argomenti, insieme al miglio-



© Alona Sinehina/shutterstock.com

I follicoli piliferi (HF), sono una nicchia idrofobica ricca di lipidi, in quanto invaginazioni del derma con una connessione diretta alla ghiandola sebacea. Inoltre, HF presenta nei compartimenti superficiali un alto traffico di cellule immunitarie in giustapposizione a siti immuno-privilegiati, siti cruciali per la rigenerazione del follicolo pilifero



L'AA è un tipo di alopecia non cicatriziale considerata di origine autoimmune. In contrasto con l'alopecia cicatriziale, l'infiammazione colpisce le parti più profonde dei follicoli piliferi portando all'interruzione del privilegio immunitario dei HF anagen. In AA si rilevano colonizzazioni del cuoio capelluto di *Alternaria spp.*

© atk work/shutterstock.com

mento osservato dopo l'applicazione di agenti antimicrobici, possono suggerire una possibile connessione tra AGA e la microflora del cuoio capelluto. È interessante notare come in molti pazienti con episodi acuti di AGA è presente anche DS del cuoio capelluto.

Psoriasi

La psoriasi è una malattia cronica mediata dai linfociti T, che si sviluppa probabilmente come risultato di una combinazione di background genetico e fattori scatenanti esterni, come farmaci, microrganismi e stress. Le specie predominanti nei tamponi del cuoio capelluto prelevati da pazienti con psoriasi sono *M. globosa*, *M. furfur* o *M. stricta*. Alcuni studi rilevano *M. stricta* più frequentemente nella psoriasi del cuoio capelluto lieve e *M. globosa* nei casi moderati e gravi. Il rilascio di citochine attraverso il TLR2, la sovraregolazione del fattore di crescita trasformante beta 1 nei cheratinociti, l'attivazione del complemento e il reclutamento dei neutrofili sono elencati tra i processi immunologici indotti dai lieviti, che possono stimolare una riacutizzazione della psoriasi.

Inoltre, è interessante notare come nei pazienti con psoriasi siano state osservate anche alterazioni nel microbioma intestinale, come la diminuzione del phylum di Actinobacteria (attività immunosoppressiva) e uno squilibrio di Firmicutes e Bacteroidetes (maggiore permeabilità intestinale). Tali studi supportano un nuovo concetto di "asse intestino-pelle" in psoriasi.

Alopecia areata

L'AA è un tipo di alopecia non cicatriziale considerata di origine autoimmune. In contrasto con l'alopecia cicatriziale, l'infiammazione colpisce le parti più profonde dei follicoli piliferi portando all'interruzione del privilegio immunitario dei HF anagen. In AA si rilevano colonizzazioni del cuoio capelluto di *Alternaria spp.* L'infiammazione e l'invasione dei linfociti T citotossici durante la fase di crescita porta all'ingresso prematuro del follicolo nel catagen e



© UPgraphic/shutterstock.com

alla successiva caduta dei capelli. AA può essere reversibile grazie alla sopravvivenza delle cellule staminali del bulge, infatti, dopo che l'infiammazione si è risolta ricomincia la fase di crescita.

Anche il microbioma intestinale è stato considerato associato all'AA. Un'aumentata permeabilità intestinale dovuta a disbiosi e/o infiammazione può essere un fattore di stress sottostante del sistema immunitario in individui geneticamente suscettibili. La bassa produzione di acidi grassi a catena corta da parte dei batteri intestinali a causa dell'insufficiente apporto di fibre nella "dieta occidentale" rischia di sfavorire la barriera intestinale importanti regolatori del sistema immunitario. Due casi di AA con ricrescita dei capelli a lungo termine dopo trapianti di microbiota fecale supportano un ruolo chiave del microbioma intestinale.

In conclusione, una migliore comprensione della distribuzione e della penetrazione dei microrganismi del cuoio capelluto sano e malato può fornire nuove e importanti informazioni sulle interazioni ospite-microbo attraverso la barriera cutanea. ■