

La dermatite seborroica

Ruolo chiave della biotina

La dermatite seborroica (DS) è un'affezione infiammatoria della cute ad andamento cronico-recidivante che coinvolge principalmente sedi come il cuoio capelluto, il volto, la regione sternale, il condotto uditivo ed il dorso. Le recidive o riacutizzazioni possono sopraggiungere sia in risposta a stimoli esogeni (freddo, ridotta esposizione solare) che endogeni (stress emotivo, deficit immunitario, farmaci, etc). La manifestazione clinica è variabile, dalle forme paucisintomatiche che interessano solo il cuoio capelluto, con modesta desquamazione (il *dandruff* della letteratura anglosassone), fino alle forme che colpiscono oltre al viso vaste zone cutanee, con infiammazione (flogosi), prurito e desquamazione¹. Le aree più colpite sono invariabilmente quelle a maggior densità di ghiandole sebacee. Quando la malattia interessa zone visibili, con flogosi, cute grassa e desquamazione

evidente, il soggetto si sente esposto al giudizio altrui, con notevole compromissione psicologica². È interessante notare che la ricerca di cure mediche si esplicita, e diviene urgente, prevalentemente quando sono interessate le zone visibili e ciò influenza i rilievi epidemiologici.

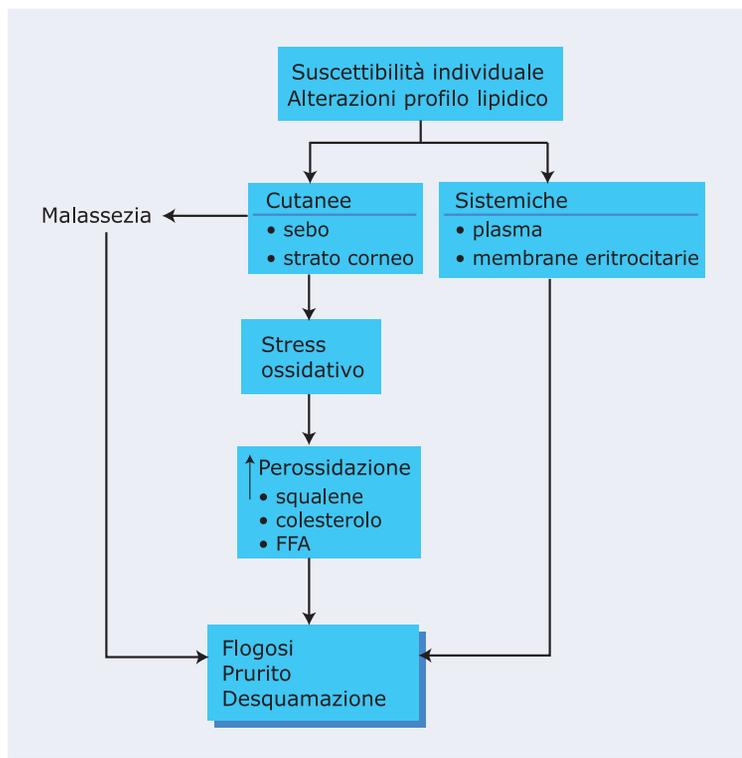
Benché nota da secoli, e presente con elevata prevalenza nella popolazione adulta (4-6%), la DS rimane una malattia sostanzialmente “orfana” di ricerche e di cui si conosce ancora poco in

termini di fisiopatologia. Ciò appare in tutta la sua evidenza se si esaminano gli studi clinici: poco numerosi, di piccole dimensioni e condotti con criteri di valutazione non uniformi.

Patogenesi

L'aggettivo “seborroica” suggerisce una patologia a carico della ghiandola sebacea, o comunque un'alterazione della regolazione sebacea. In realtà, benché in molti pazienti con DS la cute si presenti grassa, la quantità di

Figura 1. Fattori coinvolti nella patogenesi della dermatite seborroica dell'adulto.



Bucci M. Seborrheic dermatitis. Key role of biotine. Trends Med 2013; 13(3):41-48.

©2013 Pharma Project Group srl.
ISSN: 1594-2848



Mariuccia Bucci

Responsabile del Dipartimento di NutriDermatologia e NutriLipidomica ISPLAD (International - Italian Society of Plastic - Regenerative and Oncologic Dermatology)
info@mariabucci.it - www.mariabucci.it

sebo prodotta non è necessariamente aumentata ed alcuni studi hanno dimostrato che essa può essere minore di quella fisiologica³.

Gli studi più recenti sembrano suggerire che sia la **qualità del sebo**, piuttosto che la *quantità*, uno dei *tre fattori* coinvolti nella patogenesi della malattia⁴. Il secondo fattore è di tipo permissivo ed è stato identificato in un **fungo del genere *Malassezia***^{5,6}. Il terzo fattore è costituito dalla **suscettibilità individuale**^{7,8}. Le modalità attraverso cui questi tre fattori interagiscono sono rimaste elusive per decenni e solo nell'ultima decade è stato possibile ricostruire in modo più accurato la patogenesi della malattia (**figura 1**).

In questo contesto il ruolo primario è giocato dalla *suscettibilità individuale*, intesa sia come aumentata sensibilità verso i prodotti della degradazione catabolica del sebo da parte della flora commensale, sia come alterazione qualitativa della secrezione sebacea da parte del soggetto con DS, sia come alterazione quali-quantitativa del profilo lipidico cutaneo, plasmatico e delle membrane eritrocitarie. Le nuove metodologie per l'analisi quali-quantitativa del sebo hanno, infatti, riscontrato una diversa composizione di questo fluido nei pazienti con DS⁸.

Ruolo del sebo

Regolazione

Il prodotto delle ghiandole sebacee nell'uomo differisce da quello di tutte le altre specie di mammiferi perché svolge funzione eminentemente protettiva, su una cute glabra totalmente esposta all'ambiente esterno. Mentre nei mammiferi la funzione è di tipo prevalentemente sessuale (feromoni), nell'uomo la sottile pellicola di sebo che copre le aree a maggior densità ghiandolare (fronte, padiglione auricolare, ali del naso, etc) protegge la sottostante epidermide dalle radiazioni UV, dal freddo, dalla perdita di acqua transepidermica, dall'ingresso di patogeni esterni, etc.

La secrezione sebacea è regolata dagli androgeni circolanti, e ciò spiega l'assenza di malattia prima della pubertà. La crosta latteata del neonato origina dalla iperstimolazione sebacea indotta dagli androgeni materni e scompare dopo le prime settimane in concomitanza con il loro progressivo esaurimento dal circolo^{9,10}.

Composizione

In condizioni fisiologiche il sebo *neofornato* è particolarmente ricco di trigliceridi, cere esterificate e squalene, con quote minoritarie di acidi grassi liberi e co-

lesterolo (**tabella 1**). Nelle ore successive alla secrezione, esso è sottoposto a due importanti eventi metabolici:

- 1) a contatto con l'ossigeno alcune componenti del sebo vanno incontro ad ossidazione;
- 2) la flora cutanea, soprattutto quella fungina (*Malassezia* spp), metabolizza i trigliceridi in digliceridi e monogliceridi, e questi in acidi grassi liberi (FFA).

Ne consegue che il sebo meno recente (metabolizzato) presenta una composizione diversa da quella del sebo di neosintesi non ancora sottoposto a metabolismo ossidativo e microbico.

La componente maggiormente interessata dal catabolismo fungino è data dai trigliceridi, che si riducono di circa il 50%, mentre i FFA aumentano di oltre il 50%. Mentre la stabilità biochimica dei trigliceridi è ben nota, gli *acidi grassi liberi (FFA) sono molecole meno stabili e particolarmente esposte alla perossidazione, con formazione di sostanze immunologicamente attive*. Il ruolo della perossidazione lipidica nell'indurre attivazione del sistema immunitario con conseguente risposta infiammatoria, è ben noto ed è comune a molte patologie dall'aterosclerosi al diabete^{11,12}.

Malassezia

Nel 1874 l'istopatologo francese Malassez individuò nei pazienti con DS del cuoio capelluto un'elevata prevalenza del fungo *Pityrosporum*, successivamente classificato *Malassezia*¹³. Un'elevata densità di *Malassezia* spp. è stata successivamente riscontrata da altri studi^{14,15}. Nel neonato, la stimolazione delle ghiandole sebacee da parte degli androgeni materni

Tabella 1. Composizione del sebo prima e dopo metabolizzazione da parte di *Malassezia*. (Dati da Ro et al 2005⁷).

Componente	Presenza (%)	
	Neofornato	Metabolizzato
Trigliceridi	>35	18
Cere esterificate (ceramidi)	25	23
Squalene	15	15
Acidi grassi liberi (FFA)	13	32
Colesterolo ed esteri colesterilici	7	7
Altro	5	5

induce la rapida crescita di colonie di *Malassezia*, che scompaiono con l'esaurirsi della produzione sebacea per ricomparire solo alla pubertà^{9,10}. Benché la presenza di questo lievito appaia quindi come condizione necessaria per la comparsa della DS sia nel bambino che nell'adulto, la relazione causale fra *Malassezia* e dermatite seborroica rimane ancora ambigua. L'ipotesi più accreditata è quella che vede alcuni ceppi di *Malassezia* coinvolti nella formazione di sostanze immunogene.

Malassezia: ruolo permissivo

Ad oggi sono stati isolati dieci differenti specie di *Malassezia*, tutte capaci di colonizzare la cute umana, ad eccezione di *M. pachydermatis*⁷. Delle nove specie commensali, due sono prevalenti nell'uomo, *M. globosa* e *M. restricta*¹⁶. Inoltre, studi recenti hanno individuato in alcuni stipi di *M. restricta* l'agente etiological maggiormente coinvolto nella patogenesi della DS¹⁷. Tutte e nove le specie summenzionate sono produttrici di lipasi e sono in grado di scindere i tri-

gliceridi, utilizzati come fonte di energia. Studi recenti hanno dimostrato che nei pazienti con DS è di più frequente riscontro un fenotipo di *M. restricta*, privo dell'involucro lipidico esterno. Questo fenomeno non si osserva nei soggetti sani, nei quali *Malassezia* forma uno strato lipidico esterno che le permette di sopravvivere sulla superficie cutanea senza stimolare il sistema immunitario dell'ospite. Viceversa, nei pazienti con dermatite seborroica/forfora *Malassezia* utilizzerebbe i lipidi cutanei per il suo sostentamento e non per la formazione della barriera lipidica; conseguentemente il fungo diventa "visibile" al sistema immunitario dell'ospite, inducendo infiammazione¹⁸. Dalla demolizione dei trigliceridi si formano acidi grassi, sia saturi (acido stearico, etc) che insaturi (acido oleico, acido linoleico, etc). Questi prodotti del catabolismo dei trigliceridi sono, insieme allo squalene, particolarmente inclini alla perossidazione. Nella forma ossidata, i lipidi cutanei diventano rapidamente immunogeni e stimolano il richiamo di neutrofili e macrofa-

gi nello strato spinoso e basale dell'epidermide¹⁹. La cascata di eventi è di schematizzata in **figura 2**.

La suscettibilità individuale

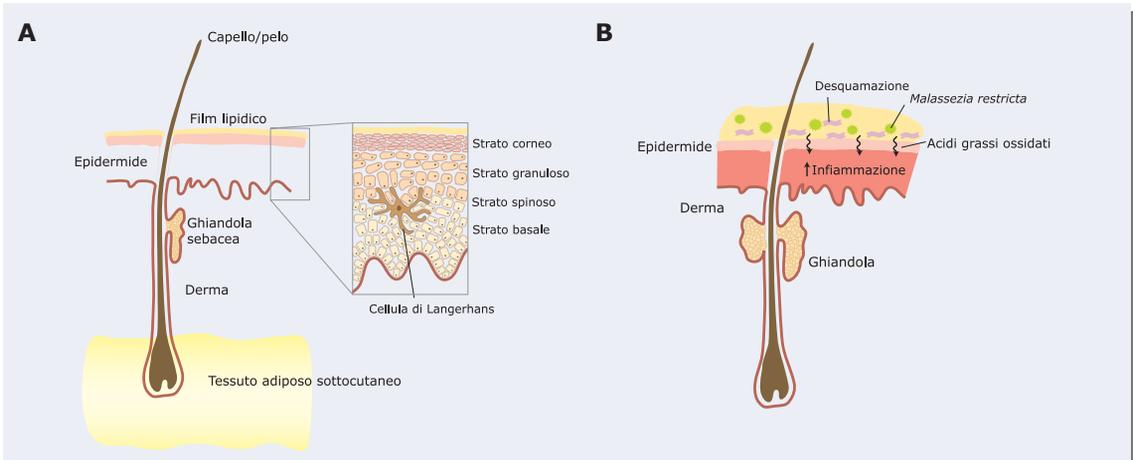
Affinché l'intero ciclo si compia sono necessarie due condizioni:

1. **alterato profilo metabolico lipidico** (con conseguente compromissione della funzione barriera cutanea);
2. **ridotta difesa antiossidante da parte dell'ospite**;

Come precedentemente citato, benché i soggetti con DS presentino cute grassa, la quantità di sebo secreto non è necessariamente più abbondante. Al contrario, la qualità del sebo e dei lipidi sistemici e cutanei risulta sensibilmente alterata.

Come prima anticipato, studi recenti hanno dimostrato che in questi soggetti si può riscontrare un fenotipo di *Malassezia* privo del rivestimento lipidico esterno che lo rende più patogeno, in quanto stimola maggiormente il sistema immunitario dell'ospite. Nei soggetti su-

Figura 2. In (A) cute di soggetto sano con flora commensale fisiologica; in (B) la cute di soggetti suscettibili alla colonizzazione da parte di *Malassezia* induce rilascio di acidi grassi; il deficit di antiossidanti ne facilita l'ossidazione, con stimolazione dei cheratinociti, richiamo di neutrofili, attivazione immunitaria con conseguente infiammazione e desquamazione.



scettibili la deplezione dei lipidi intercellulari dello strato corneo obbliga questo particolare fenotipo ad utilizzare gli acidi grassi liberi come fonte di energia, sottraendoli in tal modo alla formazione del film lipidico²⁰.

Un altro fattore importante di suscettibilità individuale risiede nella esagerata reazione infiammatoria prodotta dal soggetto in risposta agli acidi grassi e agli altri metaboliti rilasciati da *Malassezia*. L'infiltrazione cutanea di queste sostanze stimola, infatti, la proliferazione delle cellule epidermiche, con aumento turnover e conseguente desquamazione^{7,17}.

Alterazione del profilo metabolico degli acidi grassi

È possibile attribuire un importante ruolo nell'insorgenza della patologia non solo ai lipidi prodotti dalla ghiandola sebacea, ma al metabolismo lipidico in senso generale; i soggetti affetti da dermatite seborroica presentano, infatti, anche una diversa composizione, rispetto ai soggetti sani, degli acidi grassi pla-

smatici. Sin dall'inizio degli anni '90 alcuni studi avevano documentato il deficit di acidi grassi PUFA nel plasma di soggetti con DS²¹. In particolare, è stato evidenziato un deficit di acidi grassi polinsaturi associato a una significativa riduzione di vitamina E anch'essa plasmatica. L'alterazione consisteva nello sbilanciamento a favore degli acidi grassi saturi, con riduzione dei PUFA e conseguente alterazione della fluidità delle membrane cellulari. Più recentemente, sempre in pazienti con DS, il deficit di PUFA è stato riscontrato anche nelle membrane eritrocitarie, rappresentative delle riserve sistemiche di acido arachidonico, attraverso la lipidomica, una metodica diagnostica molecolare.

Sono stati seguiti nel tempo, mediante l'analisi lipidomica, i cambiamenti dei residui di acidi grassi componenti i fosfolipidi delle membrane eritrocitarie. L'analisi del profilo lipidico, nei pazienti con DS, ha dimostrato la presenza di un alto livello di acidi grassi saturi, un aumento

di acido arachidonico (indicativo dello stato infiammatorio del soggetto) e una diminuzione dei livelli di omega-3 EPA e DHA. In uno studio condotto su 61 pazienti affetti da DS recidivante, sulla base della lipidomica di membrana eritrocitaria, il solo approccio nutraceutico associato ad una dieta mirata ha evidenziato un miglioramento progressivo delle manifestazioni cliniche. È stato quindi possibile ipotizzare che l'alterazione dell'equilibrio lipidico della membrana cellulare, a vantaggio di acidi grassi saturi e acido arachidonico, potrebbe costituire un fattore aggravante dell'infiammazione nei pazienti affetti da DS²².

Lo stesso squilibrio si osserva anche a livello dello strato corneo, con riduzione del colesterolo, delle ceramidi e degli acidi grassi liberi. Non è nota la causa primaria dello squilibrio saturi/insaturi, ma nei bambini con DS in fase attiva si registra una transitoria riduzione rispetto a bambini sani della Δ -6-desaturasi, l'enzima che converte

Tabella 2. Fattori coinvolti nella suscettibilità individuale nella DS.

Fattore	Alterazione	Effetto
Lipidi plasmatici ed eritrocitari	Aumentato rapporto saturi/insaturi Aumento acido arachidonico e acidi grassi saturi Diminuzione omega-3 EPA e DHA	Alterata funzionalità meccanica e recettoriale delle membrane cellulari; esaltata risposta agli stimoli ormonali ed alle citochine infiammatorie.
Lipidi cutanei	Riduzione FFA, colesterolo e ceramidi	Alterazione dello strato corneo con aumentata perdita di acqua, infiltrazione intercellulare di prodotti di degradazione lipidica, flogosi, desquamazione.
Stress ossidativo	Ridotte concentrazioni circolanti e cutanee di vitamina E	Aumentata ossidazione di tutti i lipidi cutanei, con produzione di squalene perossido, che induce sintesi di IL-6 ed altri pro-infiammatori; ipercheratosi cutanea.

gli acidi grassi saturi in insaturi; questi valori si normalizzano in caso di remissione della malattia²³. Considerando le alterazioni lipidiche riscontrate sia a livello plasmatico, sia molecolare, sia a livello sebaceo, è possibile ipotizzare che i lipidi epidermici potrebbero non essere correttamente sintetizzati e dare luogo ai fenomeni desquamativi e infiammatori della dermatite seborroica.

Deficit della bilancia ossidativa

In questo contesto un ruolo importante è giocato dalla bilancia ossidativa. In presenza di una forte barriera antiossidante, la produzione di acidi grassi liberi e squalene ossidato sarebbe infatti contrastata, e con essa la stimolazione immunitaria. La vitamina E è il più importante antiossidante attivo in fase lipidica, in particolare nelle membrane cellulari. La riduzione di vitamina E a livello cutaneo induce aumentata ossidazione dei lipidi sebacei, in particolare dello squalene (squalene perossido), un potente trigger infiammatorio (tabella 2). Nei soggetti con DS è stato osservato non solo il deficit di PUFA ma anche di vitamina E²¹.

L'incremento di lipidi ossidati determina aumentata sintesi e rilascio di mediatori pro-infiammatori come l'interleukina-6 (IL-6) e la IL-1 β . Queste sostanze richiamano dal circolo periferico cellule dell'immunità, in particolare monociti e macrofagi, che danno l'avvio al processo flogistico e desquamativo²⁴. I monociti ed i macrofagi, infatti, sotto lo stimolo delle citochine infiammatorie prima menzionate, rilasciano sostanze citolitiche responsabili sia della flogosi di superficie (eritema) sia di aumentato turnover cellulare,

con conseguente desquamazione (forfora e prurito)^{24,25}.

La terapia

Terapie sintomatiche

Nonostante l'elevata diffusione della malattia ed il grave carico psicologico che ad essa si associa, la DS continua ad essere oggetto di trattamenti prevalentemente *sintomatici*. Questi trattamenti prevedono farmaci per la riduzione della flogosi (corticosteroidi topici), per la riduzione della carica fungina (antimicotici) e per la rimozione del sebo e della forfora (saponi, detersivi, etc). Nessuno di questi trattamenti *intercetta le vie metaboliche sottese alla patogenesi della DS, e nessuno di essi è in grado di prevenire le recidive o allungare i tempi di ricomparsa delle recidive*.

Terapie etiologiche

A fronte della pleora di sostanze utilizzate nella fase acuta, le terapie di mantenimento volte a prevenire le recidive sono assai limitate ed i trattamenti non interferiscono con le cause primarie di malattia. Approcci terapeutici di tipo sistemico in grado di fornire una protezione antiossidante e in grado di in-

tervenire a livello del metabolismo lipidico, in particolare a livello della sintesi degli acidi grassi, potrebbero quindi rivelarsi efficaci sulla base dei markers biochimici messi in evidenza nella dermatite seborroica.

Se si tiene conto dei meccanismi causali prima descritti, il farmaco ideale per il trattamento della DS dovrebbe essere dotato di tre differenti attività:

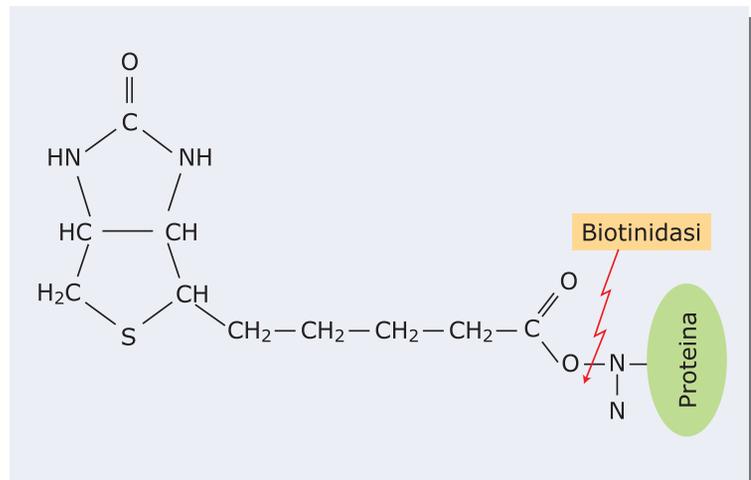
- 1) modificare il profilo lipidico (qualità del sebo);
- 2) ridurre lo stress ossidativo a livello cutaneo (attivazione immunitaria);
- 3) inibire il rilascio di citochine infiammatorie (flogosi cutanea).

Ad oggi l'unica sostanza che intercetta tutti questi meccanismi è la biotina, che può quindi essere considerata un valido supporto nel *trattamento causale della DS*.

Ruolo chiave della biotina nella DS

La biotina è un composto biciclico appartenente alle vitamine del gruppo B (figura 3). Solo uno degli otto possibili stereoisomeri è biologicamente attivo, la D(+) biotina.

Figura 3. Struttura e origine della biotina.



La biotina non è sintetizzata dall'uomo, dipende quindi dall'apporto esogeno per il mantenimento di adeguate concentrazioni plasmatiche. Essa è introdotta con le proteine, cui è legata con legame covalente. La disponibilità in circolo della molecola dipende dalla presenza di un enzima, la *biotinidasi*, che rompe il legame covalente con la proteina e libera biotina che, assorbita dagli enterociti, si accumula nel fegato.

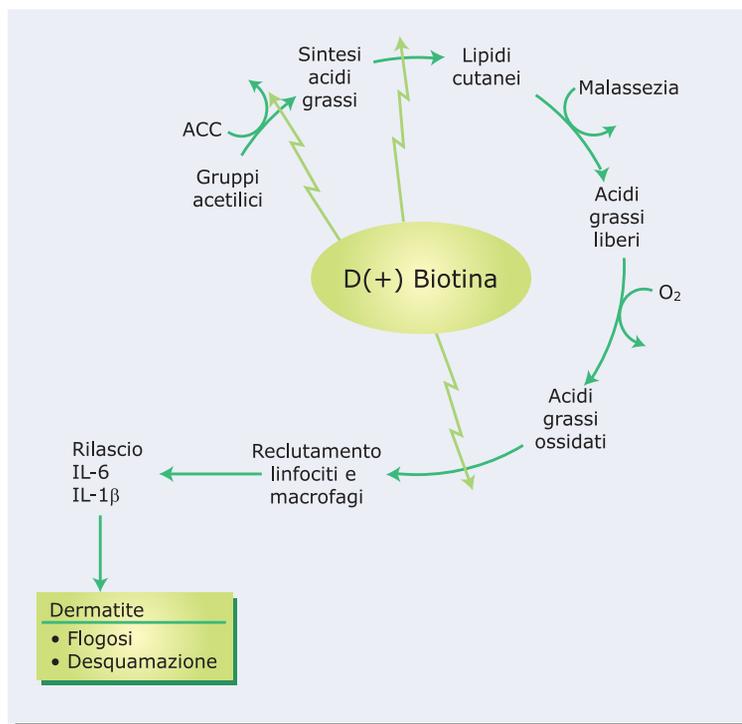
La biotina è essenziale, in quanto cofattore obbligato di quattro diverse carbossilasi coinvolte in numerosi processi metabolici. Di queste quattro carbossilasi una, la *acetil-CoA-carbossilasi (ACC)*, è quella che interessa maggiormente la fisiopatologia della DS^{26,27}. Il deficit di biotina è stato studiato in numerosi modelli animali e nell'uomo, ed è invariabilmente contrassegnato sia da *alterazioni a carico della cute e degli annessi cutanei sia da alterazioni a carico del metabolismo degli acidi grassi*^{26,28}.

Possibili meccanismi d'azione della biotina

In numerosi modelli sperimentali e nella pratica clinica quotidiana, la biotina ha risposto ai requisiti prima citati per una terapia etiologica della DS perché:

- 1) modifica favorevolmente il profilo lipidico (rapporto saturi/insaturi);
- 2) riduce lo stress ossidativo e la formazione di lipidi ossidati;
- 3) inibisce il richiamo di monociti e macrofagi nella cute.

Figura 4. Potenziali meccanismi d'azione della biotina nella patogenesi della DS.



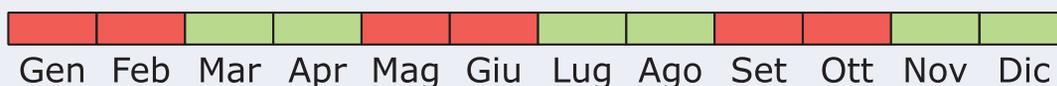
La acetil-CoA-carbossilasi è un enzima biotina-dipendente con un ruolo chiave nel metabolismo degli acidi grassi, in quanto catalizza l'incorporazione del bicarbonato nell'acetil-CoA, da cui la formazione di malonil-CoA. Il malonil-CoA è il substrato per la sintesi degli acidi grassi e qualunque viraggio, anche marginale, delle concentrazioni circolanti di biotina altera la sintesi degli acidi grassi (**figura 4**).

Infine, studi recenti hanno evidenziato che la biotina a dosi farmacologiche riduce sia il richiamo di monociti e macrofagi sia il rilascio di citochine infiammatorie (IL-6 ed IL-1 β), due tappe cruciali nella patogenesi della DS²⁹.

Nuovo approccio terapeutico nella DS

Partendo da tali premesse l'approccio terapeutico al trattamento della DS deve tener conto delle alterazioni lipidiche modulando la predisposizione individuale e l'infiammazione con la somministrazione di biotina e di nutraceutici (Omega 3). In particolare, alla luce di questi dati, la biotina costituisce attualmente l'unico farmaco etiologico con un lungo background di lavori clinici già a partire dalla prima metà degli anni '50. Per la natura del meccanismo d'azione intrinseco, il farmaco va utilizzato con specifiche modalità.

Figura 5. Scheda di trattamento ciclico con biotina: in rosso i tre cicli annuali.



Somministrata alla dose di 10 mg/die per almeno due mesi, in concomitanza con la stagionalità, la biotina migliora il quadro clinico se associato al trattamento acuto. In realtà, utilizzata alla sospensione del trattamento acuto come terapia di mantenimento, può aiutare a ridurre la frequenza delle recidive ed allungare i tempi di ricomparsa delle stesse, se somministrata con una specifica schedula di trattamento ciclico annuale (figura 5).

Conclusioni

La DS è una malattia a discreta diffusione nell'adulto, caratteriz-

zata da andamento cronico con frequenti periodi di riacutizzazione. Nonostante l'elevato carico psicologico essa è sostanzialmente priva di trattamenti curativi e le misure disponibili sono essenzialmente finalizzate a ridurre la sintomatologia acuta.

Benché la patogenesi sia ancora parzialmente ignota, vi è oggi consenso unanime sul fatto che essa trovi nella spiccata suscettibilità individuale il *primum movens*. Questi soggetti presentano, infatti, un profilo lipidico alterato tendente a sbilanciare la flora commensale innocua verso un fenotipo di *Malassezia* più patogeno (*M. restricta*),

con esagerata risposta immunitaria agli stimoli esogeni ed endogeni.

Le terapie disponibili sono prevalentemente sintomatiche, e non sono in grado di alterare il decorso della malattia (recidive). La biotina si configura come l'unico trattamento etiologicalo, grazie alla sua capacità di intercettare le principali vie metaboliche sottese alla patogenesi della malattia. La somministrazione ciclica del farmaco, secondo schedule pianificate, migliora la risposta ai trattamenti sintomatici e potrebbe allungare i tempi di ricomparsa delle recidive. **TiM**

Bibliografia

1. Schwartz J, Cardin C, Dawson Jr. Dandruff and seborrheic dermatitis. In: Barran R, Maibach H, Editors. Textbook of Cosmetic Dermatology, 3rd Edn: Taylor & Francis: New York, 2005.
2. Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. N Engl J Med 2009; 360:387-396.
3. Burton JL, Pye RJ. Seborrheic dermatitis is not a feature of seborrheic dermatitis. Br Med J 1983; 286:1169-1170.
4. Burkhart CG, Burkhart CN. Qualitative, not quantitative, alterations of sebum important in seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 24:441-444.
5. McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, et al. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. J Invest Dermatol 1975; 64:401-405.
6. Sandström Falk MH, Tengvall et al. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. Acta Derm Venereol 2005; 85:17-23.
7. Ro B, Dawson T. Jr. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. J Invest Dermatol Symp Proc 2005; 10:194-197.
8. DeAngelis Y, Gemmer C, Kaczvinsky J, et al. Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. J Invest Dermatol Symp Proc 2005; 10:295-297.
9. Broberg A, Faergemann J. Infantile seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*. Br J Dermatol 1989; 120:359-362.
10. Broberg A. *Pityrosporum ovale* in healthy children, infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl 1995; 191:1-47.
11. Lankin VZ, Lisina MO, Arzamasstseva NE, et al. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. Bull Exp Biol Med 2005; 140:41-43.
12. Lee S, Birukov KG, Romanoski CE, et al. Role of phospholipid oxidation products in atherosclerosis. Circ Res 2012; 111:778-799.
13. Malassez L. Note sur le champignon du *Pytirisias Simple*. Arch Physiol 1874; 1:451-459.
14. Hay RJ. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. Br J Dermatol 2011; 165 (Suppl 2):2-8.
15. Lee YW, Byun HJ, Kim BJ, et al. Distribution of *malassezia* species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients. Ann Dermatol 2011; 23:156-161.
16. Gemmer CM, DeAngelis YM, Theelen B, et al. Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. J Clin Microbiol 2002; 40:3350-3357.
17. Dawson TL Jr. *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. J Invest Dermatol Symp Proc 2007; 12:15-19.
18. Harding CR, Moore AE, Rogers JS, et al. Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function. Arch Dermatol Res 2002; 294:221-230.
19. Ashbee HR. Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. FEMS Immunol Med Microbiol 2006; 47:14-23.
20. Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, Holland KT. In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia*.

- zia species. FEMS Immunol Med Microbiol 2008; 54:203-214.
21. **Passi S, Morrone A, De Luca C, et al.** Blood levels of vitamin E, polyunsaturated fatty acids of phospholipids, lipoperoxides and glutathione peroxidase in patients affected with seborrheic dermatitis. J Dermatol Sci 1991; 2:171-178.
 22. **Bucci M, Ferreri C, Sunda V, Deplano S, Foschini M.** Fatty acid-based membrane lipidomics in seborrheic dermatitis and the nutr lipidomics approach. *Submitted.*
 23. **Tollesson A, Frithz A, Berg A, et al.** Essential fatty acids in infantile seborrheic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1993; 28:957-961.
 24. **Ashbee HR, Evans EG.** Immunology of diseases associated with Malassezia species. Clin Microbiol Rev 2002; 15:21-57.
 25. **Bergbrant IM, Andersson B, Faergemann J.** Cell-mediated immunity *Malassezia furfur* in patients with seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. Clin Exp Dermatol 1999; 24:402-406.
 26. **Mock DM.** Skin manifestations of biotin deficiency. Semin Dermatol 1991; 10:296-302.
 27. **Editorial.** Biotin. Alternat Med Rev 2007; 12:73-78.
 28. **Pacheco-Alvarez D, Sergio Solórzano-Vargas R, León Del Río A.** Biotin in Metabolism and Its Relationship to Human Disease. Arch Med Res 2002; 33:439-447.
 29. **Zempleni J, Helm RM, Mock DM.** *In vivo* biotin supplementation at a pharmacologic dose decreases proliferation rates of human peripheral blood mononuclear cells and cytokine release. J Nutr 2001; 131:1479-1484.