

Chương 17: Androgen và mụn trứng cá

Tác giả: Chanat Kumtornrut and Nopadon Noppakun

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Giới thiệu

Mụn trứng cá (acne vulgaris, AV) là bệnh lý nang lông tuyến bã phổ biến nhất. Cơ chế bệnh sinh chính của AV là bất thường trong sản xuất bã nhờn và thành phần của các tuyến bã nhờn (sebaceous gland, SG), rối loạn sừng hóa nang, cũng như viêm da, và rối loạn cân bằng hệ vi sinh vật [1]. Các nội tiết tố androgen ở tại da và trong tuần hoàn đóng vai trò quan trọng trong sự biệt hóa và chức năng của SG và trong quá trình rối loạn sừng hóa và viêm nang lông. Do đó, nội tiết tố androgen tham gia trực tiếp và gián tiếp vào quá trình hình thành AV. Các phương pháp điều trị hiệu quả với các thành phần kháng androgen khẳng định vai trò của androgen trong quá trình sinh bệnh của mụn trứng cá. Tổng quan này chủ yếu tập trung vào sinh lý bệnh liên quan đến androgen và ý nghĩa lâm sàng của androgen trong AV.

Sinh lý bệnh liên quan đến androgen của AV

Androgen là steroid hormone được sản xuất chủ yếu ở tinh hoàn, buồng trứng và tuyến thượng thận [2]. Tuy nhiên, SG cũng có thể tổng hợp androgens de novo từ cholesterol nội sinh và dehydroepiandrosterone-sulfate tuyến thượng thận (DHEA-S) [3–5]. Androgen mạnh nhất là dihydrotestosterone (DHT), có thể được chuyển hóa từ testosterone bởi 5 α -reductase có trong SG và nang lông của da [6]. Hoạt động của androgen chủ yếu dựa vào thụ thể androgen (androgen receptor, AR) nội bào, là một thành viên của siêu họ thụ thể nhân hormone steroid [7]. Các hoạt động của thụ thể androgen được thực hiện qua trung gian liên kết thụ thể với trình tự DNA điều chỉnh các gen liên quan

đến một số con đường tế bào quan trọng [2]. Ngoài ra, một cơ chế không phụ thuộc vào liên kết DNA cũng hiện diện, được thể hiện bằng sự khởi đầu nhanh chóng của các hành động phụ thuộc AR [8]. Ở da, ARs được biểu hiện ở tế bào bài tiết apocrine, tế bào nhú bì, nguyên bào sợi, tế bào viêm, tế bào sừng, tế bào tuyến bã và tế bào nội mô mạch máu [5]. Một số enzym và chất điều hòa chính điều chỉnh chặt chẽ các hoạt động và chuyển hóa androgen/AR [2].

Androgen và sự thay đổi trong sản xuất và thành phần của bã nhờn

Các nội tiết tố androgen, chủ yếu là DHT, tham gia vào suốt chu kỳ tế bào SG, đặc biệt là trong quá trình biệt hóa bã nhờn và sản xuất bã nhờn. Các hoạt động của androgen điều chỉnh kích thích và hình thái SG, đồng thời kích thích sự trưởng thành của tế bào sebocyte, lipogenesis, và quá trình apoptotic, có liên quan đến bước cuối cùng của quá trình biệt hóa bã nhờn được gọi là bài tiết holocrine [9]. Sự sản xuất bã nhờn và lipogenesis cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác, chẳng hạn như sự tăng sinh peroxisome liên quan thụ thể gamma (PPAR γ) [10], TGF- β [11], insulin/insulin-like growth factor-1 [12], và thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 [13].

Những thay đổi về nồng độ hoặc mức nhạy cảm của androgen/AR ở SG ảnh hưởng đến hoạt động của tuyến bã nhờn. Trong giai đoạn dậy thì, sản xuất bã nhờn tăng lên đột ngột, đặc biệt là ở nam giới, do tăng sản xuất androgen [14]. Người bị cắt tinh hoàn (bị thiếu) và những người không nhạy cảm hoàn toàn với androgen có biểu hiện giảm sản xuất bã nhờn một cách đáng kể [14, 15], và sự thay thế testosterone ở nam giới bị thiếu cho thấy hoạt động của SG tăng lên đáng kể; tuy nhiên, thay thế

testosterone ở nam giới bình thường không làm tăng hoạt động của SG [14]. Tỷ lệ bài tiết bã nhờn giảm ở những bệnh nhân điều trị toàn thân với thuốc có tác dụng kháng androgen [16]. Gần đây, một chất đối kháng AR mới, cortexolone 17 α -propionate, cho thấy tác dụng ức chế sản xuất bã nhờn [17]. Ngoài ra, sự thay đổi mức biểu hiện của AR ở SGs theo vùng xác định mức độ bã nhờn được tìm thấy trên các vùng khác nhau của da mặt con người, cao hơn ở vùng chữ T (trán, mũi, cằm) so với vùng chữ U (hai bên má) [18].

Bã nhờn có thành phần chủ yếu là các axit béo tự do (FFAs), squalene, triglyceride (TG), các este sáp, cholesterol và este cholesterol [19]. Trong các loại lipid có trong bã nhờn, TG và FFAs là nhiều nhất, nhưng squalene và sáp ester là đặc trưng nhất và không được tìm thấy trong các bộ phận khác của cơ thể con người [19]. Một số FFA không bão hòa duy nhất được tạo ra trong SG của con người, cụ thể là axit sapienic (16:1, Δ 6) và sebaleic (18:2, Δ 5,8), và được coi là dấu hiệu phân biệt của sebocyte [20]. Trong điều kiện bình thường, thành phần bã nhờn duy trì tỷ lệ FFAs không đổi [20, 21].

Androgen điều chỉnh thành phần bã nhờn. Nồng độ androgen trong nước tiểu có tỷ lệ thuận với nồng độ axit béo không bão hòa đơn trong bã nhờn [22]. Các thành phần bã nhờn và lipid bề mặt da có liên quan đến quá trình sản xuất và bài tiết bã nhờn do androgen. Một nghiên cứu đã chứng minh mối quan hệ nghịch đảo giữa mức tiết bã nhờn và nồng độ axit linoleic [21], và nồng độ axit linoleic thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân mụn trứng cá [23]. Các nghiên cứu khác cho thấy những thay đổi về hàm lượng bã nhờn, đặc biệt là axit béo không bão hòa đơn, điều chỉnh sự phân hóa sebocyte và sự sản xuất bã nhờn thông qua PPARs [24, 25].

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng để tìm mối quan hệ giữa AV, sự thay đổi trong sản xuất và thành phần bã nhờn, và androgen. Pochi và cộng sự đã báo cáo mức độ sản xuất bã nhờn cao hơn ở bệnh nhân nam bị mụn trứng cá so với bình thường, đặc biệt là ở những người bị mụn trứng cá nặng, nhưng không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ testosterone trong huyết tương và nước tiểu hoặc nồng độ 17-ketosteroid giữa bệnh nhân mụn trứng cá và nhóm chứng [26, 27]. Khondker và Khan nhận thấy rằng nồng độ DHEA-S tương quan với sự phát triển mụn trứng cá trước tuổi dậy thì ở trẻ em gái và mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá và sản

xuất bã nhờn ở cả hai giới; tuy nhiên, nồng độ androgen ở tất cả các đối tượng đều nằm trong giới hạn bình thường [28]. Aizawa và cộng sự báo cáo nồng độ DHEA-S tăng lên ở trẻ em gái vị thành niên bị mụn trứng cá, nhưng không có sự khác biệt về mức độ androgen ở cả hai giới có biểu hiện mụn trứng cá, lưu ý không có chỉ số đo lường chất nhờn nào được báo cáo [29, 30]. Sau khi điều trị bằng thuốc uống tránh thai kết hợp (ethinyl estradiol kết hợp với drospirenone hoặc cyproterone acetate), van Vloten nhận thấy rằng việc giảm nồng độ testosterone, androstenedione và DHEA-S song song với việc giảm số lượng mụn trứng cá và sản xuất bã nhờn [31].

Mặc dù một số nghiên cứu chỉ ra rằng androgen có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp với mức độ và thành phần bã nhờn, mối liên hệ giữa androgen, bã nhờn và AV vẫn phức tạp và không thể kết luận được. Điều này có thể phản ánh sự tham gia của các yếu tố khác nhau điều chỉnh hoạt động của SG và sự cân bằng nội môi và bản chất đa yếu tố tự nhiên của AV.

Androgen trong rối loạn sừng hoá biểu bì ở nang lông

Biểu hiện của AR đã được tìm thấy trong các tế bào sừng biểu bì bằng các nghiên cứu hóa mô miễn dịch [32–34], nhưng tình trạng chức năng vẫn còn nghi vấn vì không phát hiện mRNA nào bằng PCR [35]. Tuy nhiên, tác động của androgen lên tế bào sừng biểu bì đã được chứng minh trong một số nghiên cứu. Các androgen được phát hiện có liên quan đến quá trình tăng sinh [36], biệt hóa [37], và sự hình thành và bài tiết thể phiến [38] ở biểu bì. Biểu hiện AR chủ yếu được tìm thấy trong các nguyên bào sợi lớp bì, nằm gần các tế bào sừng biểu bì của da. Bằng chứng từ nuôi cấy in vitro và mẫu da của bệnh nhân mụn trứng cá chỉ ra rằng androgen gián tiếp điều chỉnh sự biệt hóa tế bào sừng thông qua sản xuất yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc nguyên bào sợi phụ thuộc androgen [39].

Một số thành phần lipid nhất định, chủ yếu là axit béo không bão hòa và các dạng peroxide của squalene, trong SG có liên quan đến quá trình sừng hóa bất thường và hình thành nhân mụn trứng cá [40, 41]. Cơ chế này có thể liên quan đến chuyển hóa canxi bất thường trong tế bào sừng [42]. Kết nối các tác động của rối loạn androgen và lipid được báo

cáo là gây ra hàng rào da bất thường, thường thấy ở bệnh nhân mụn trứng cá [43, 44].

Androgen trong viêm da

AR được thể hiện trong các tế bào viêm được tìm thấy trong da [5]. Androgen tạo ra các tác động khác nhau lên các loại tế bào viêm khác nhau. Ví dụ, các hoạt động của androgen làm tăng hoá ứng động và số lượng tế bào bạch cầu đơn nhân, dẫn đến biểu hiện tại chỗ của yếu tố hoại tử khối u (TNF)- α . Sự phong tỏa AR bởi flutamide trong đại thực bào đã ngăn chặn sự biểu hiện của TNF- α của mô [45]. Ngược lại, androgen ức chế giải phóng anion superoxide từ bạch cầu trung tính [46], cũng như biểu hiện interleukin (IL)-6 và prostaglandin E2 trong bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại vi [47]. Do đó, androgen có thể tạo ra cả phản ứng tiền viêm và phản ứng kháng viêm trên da [48]. Trong AV, androgen thúc đẩy các hoạt động tiền viêm.

Androgen gián tiếp điều chỉnh tình trạng viêm da, thông qua tế bào tuyến bã và bã nhờn, trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá. Dihydrotestosterone điều hòa sự biểu hiện của các cytokine tiền viêm, chẳng hạn như IL-1, IL-6 và TNF- α , trong tế bào tuyến bã được nuôi cấy [49]. Mức độ FFAs trong bã nhờn tăng cao bất thường có thể kích hoạt quá trình viêm, thông qua việc cảm ứng IL-6 và IL-8 [25], và biểu hiện beta-defensin 2 ở người thông qua con đường NF- κ B [50]. Tác dụng tiền viêm của androgen ở bệnh nhân mụn trứng cá được tăng lên do nồng độ cao của squalene, đặc biệt là ở dạng oxy hóa [41, 51]. Bằng chứng này cho thấy rằng rối loạn lipid dưới ảnh hưởng của androgen có thể kích hoạt sự khởi đầu của quá trình viêm và hình thành nhân mụn ở mụn trứng cá [52, 53]. Việc thay đổi các hoạt động của androgen và các bất thường về lipid có thể mang lại những con đường mới cho các phương pháp điều trị mụn trứng cá trong tương lai [17, 52].

Ý nghĩa lâm sàng liên quan androgen

Steroid đồng hoá androgen gây ra mụn trứng cá ở người tập thể hình

Steroid đồng hóa androgen (Anabolic-androgenic steroids, AAS) được sử dụng để điều trị các chi

định y khoa; tuy nhiên, AAS thường bị lạm dụng bởi các vận động viên thể hình và vận động viên thể thao trong các trung tâm thể dục và phòng tập, có tỷ lệ phổ biến cao ở nhiều quốc gia [54]. Người lạm dụng chủ yếu là nam giới với độ tuổi trung bình là 21–25 tuổi [54].

Các biểu hiện lâm sàng của mụn trứng cá do AAS, đôi khi được gọi là “mụn trứng cá doping” hoặc “mụn trứng cá thể hình”, bao gồm từ phát ban dạng mụn trứng cá đến đợt cấp của tình trạng viêm và tổng số mụn trứng cá, bao gồm mụn trứng cá conglobata hoặc mụn trứng cá fulminans [54, 55]. Tình trạng này có thể trở nên tồi tệ hơn khi dùng vitamin B2, 6 và 12 [56]. Các tác dụng phụ khác trên da bao gồm rạn da, chậm lành vết thương, rậm lông và phù nề [54, 57].

Các tác dụng phụ toàn thân phổ biến nhất của AAS là rối loạn nhân cách và hành vi, cụ thể là hung hăng và trầm cảm; thay đổi tâm trạng và rối loạn giấc ngủ cũng đã được báo cáo [54]. Các tác dụng phụ về tâm thần này phụ thuộc vào liều sử dụng [58]. Các bất thường về nội tiết bao gồm nữ hóa tuyến vú, liệt dương và teo tinh hoàn [54]. Các biến chứng lâu dài khi lạm dụng AAS kéo dài bao gồm nhiễm độc tim mạch với đột tử do tim [59], bệnh cơ tim [60], nhiễm độc gan [61], cũng như suy nhược tâm thần và tự sát [54].

Điều trị được lựa chọn là ngừng sử dụng AAS. Retinoids toàn thân phải được kê đơn một cách thận trọng, vì chúng có thể làm trầm trọng thêm các dạng mụn nặng [55, 62], mô giống u hạt sinh mụn [62] và gây độc gan. Các phương pháp điều trị thay thế bao gồm steroid toàn thân và thuốc kháng sinh. Đồng thời loại bỏ và băng tổn thương và bôi benzoyl peroxide cũng là những phương pháp điều trị được khuyến nghị [55].

Mụn do androgen ở nữ chuyển giới nam

Người chuyển giới có biểu hiện/nhận dạng giới khác với biểu hiện được ban đầu khi mới sinh [63]. Đối với chuyển giới nam, liệu pháp nội khoa đầu tiên là nội tiết tố androgen ngoại sinh (chủ yếu là testosterone), cùng với can thiệp ngoại khoa và kiểm soát tâm lý. Mục tiêu của việc điều trị tập trung vào ngoại hình nam tính thứ cấp, bao gồm khuôn mặt và lông trên cơ thể giống nam giới, làm trầm giọng nói, thay đổi thành phần cơ thể và cảm giác nam tính [64]. Cho đến nay, không có phác đồ

chuẩn nào về liệu pháp testosterone cho nhóm bệnh nhân này. Nói chung, testosterone được kê đơn với liều thấp khi bắt đầu điều trị và sau đó được chuẩn độ dần dần cho đến khi nồng độ testosterone trong huyết thanh của bệnh nhân đạt đến ngưỡng tham chiếu của nam giới [63]. Ở nồng độ này, các tác dụng phụ trên da và ngoài da được ghi nhận [63, 64].

AV là một trong những biểu hiện da phổ biến nhất ở nữ chuyển giới nam sau khi sử dụng androgen. Một nghiên cứu cho thấy 82,4% đối tượng phát triển AV trong 6 tháng đầu tiên của liệu pháp androgen. Mụn trứng cá thường ở mặt, ngực trên và lưng với mức độ nhẹ trong đa số trường hợp; vài trường hợp nghiêm trọng thỉnh thoảng được báo cáo [65]. Tổng số tổn thương do mụn trứng cá và mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá đạt đỉnh điểm sau 6 tháng và giảm tự nhiên sau 12 tháng điều trị [66].

Các phương pháp điều trị mụn do androgen ở nữ chuyển giới nam tương tự như phương pháp điều trị AV tiêu chuẩn với một số vấn đề đáng lưu ý. Kháng androgen nên được tránh vì chúng đối kháng với tác dụng của việc sử dụng nội tiết tố ngoại sinh. Khả năng có thai và nguy cơ quái thai ở một số bệnh nhân cần được đưa ra. Và cần theo dõi sự gia tăng nguy cơ nhiễm độc gan và rối loạn cảm xúc do cả androgen và retinoid toàn thân. Các phương pháp điều trị tại chỗ và toàn thân nên được lựa chọn tùy theo mức độ nặng của AV, đảm bảo đáp ứng của điều trị là chấp nhận được [67]. Điều trị duy trì lâu dài nên được tiếp tục và có thể cần nhiều đợt điều trị bằng retinoids toàn thân [65].

Mụn trứng cá trong các trường hợp qua trung gian androgen (Hội chứng buồng trứng đa nang, PCOS)

PCOS là một bệnh đa yếu tố và phức tạp. Sinh lý bệnh chính xác của bệnh này vẫn chưa thể kết luận, nhưng sự dư thừa bất thường của nội tiết tố androgen là một yếu tố quan trọng trong PCOS. Các biểu hiện lâm sàng của PCOS liên quan đến nhiều cơ quan, với các hệ thống phụ khoa, nội tiết và chuyển hóa, và da liễu, tất cả đều tương tác trong một mạng lưới bệnh lý phức tạp [68].

Một số nhóm đã đề xuất các tiêu chuẩn chẩn đoán cho PCOS, với những lợi ích và hạn chế còn tranh cãi, đặc biệt là giữa các phân nhóm của PCOS [69–71]. Theo các định nghĩa khác nhau trong một

số nghiên cứu, tỷ lệ hiện mắc PCOS thay đổi từ 6% đến 10% của dân số không chọn lọc [72]. Độ tuổi mắc PCOS rất rộng, từ trẻ gái vị thành niên đến phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh [71]. Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất là buồng trứng đa nang, và tỷ lệ mắc AV được báo cáo là 8–26% [72].

AV là một trong những biểu hiện nam hóa ở da. Trong PCOS, sự phân bố của mụn viêm ở vùng mặt dưới, cổ, ngực trên và lưng có thể chiếm ưu thế hơn khi so sánh với AV bình thường, và thường mức độ của mụn từ trung bình đến nặng. Các chỉ điểm lâm sàng khác hướng tới chẩn đoán PCOS bao gồm sự kháng thuốc của AV với các liệu pháp thông thường và tiền sử cá nhân về kinh nguyệt không đều [73]. Ngoài AV, các dấu hiệu khác của chứng tăng androgen (hyperandrogenism) như tăng tiết bã nhờn, rụng lông, rụng tóc do androgen và các dấu hiệu kháng insulin, ví dụ, acanthosis nigricans và acrochordon có thể được tìm thấy ở bệnh nhân PCOS [73].

Các biểu hiện và bệnh kèm theo quan trọng khác của PCOS bao gồm anovulation mãn tính, kinh nguyệt không đều, buồng trứng đa nang được xác định qua siêu âm, béo phì, hội chứng chuyển hóa và kháng insulin. Các biến chứng lâu dài bao gồm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, vô sinh, các biến cố tim mạch, tắc nghẽn ngưng thở khi ngủ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và các vấn đề tâm thần [73].

Việc quản lý PCOS đòi hỏi một cách tiếp cận đa ngành phản ánh bản chất không đồng nhất của bệnh [74, 75]. Điều trị chính của mụn trứng cá trong PCOS liên quan đến liệu pháp nội tiết tố toàn thân và /hoặc không nội tiết tố. Các phương pháp điều trị nội tiết tố bao gồm những phương pháp có tác dụng kháng androgen và sẽ được thảo luận sau trong phần tiếp theo. Thuốc chống kháng insulin, metformin, có thể được sử dụng để điều trị PCOS, nhưng các nghiên cứu cho thấy lợi ích của nó đối với mụn trứng cá còn hạn chế. Các nghiên cứu cho thấy 500 mg metformin ba lần mỗi ngày trong 8–12 tuần đã cải thiện tình trạng mụn trứng cá ở bệnh nhân PCOS; tuy nhiên, 20–60% bệnh nhân có các tác dụng phụ liên quan đến điều trị, bao gồm giảm cảm giác thèm ăn, tiêu chảy, buồn nôn và khó chịu ở bụng [76, 77]. Ngoài ra, isotretinoin tỏ ra hữu ích trong điều trị mụn trứng cá với liều hàng ngày 0,5–1 mg/kg và tổng liều tích lũy là 120–150 mg/kg. Hiệu quả của nó là tương tự đối với bệnh nhân có

và không có PCOS nhưng tỷ lệ tái phát cao hơn một chút ở nhóm PCOS [78].

Điều trị bằng kháng androgen trong AV

Việc sử dụng kháng androgen trong AV đã trở nên được chấp nhận rộng rãi hơn, do sự gia tăng toàn cầu của tình trạng kháng kháng sinh. Các kháng androgen có thể được chia thành thuốc uống tránh thai (oral contraceptive pills, OCP) và không phải OCP. Các hoạt động của kháng androgen được trung gian thông qua một số cơ chế, tức là ngăn chặn tổng hợp androgen, giảm androgen dạng tự do trong tuần hoàn, ức chế chuyển đổi androgen và chặn AR. Nhiều loại thuốc có nhiều hơn một cơ chế hoạt động.

- Thuốc uống tránh thai

OCPs là kháng androgen duy nhất được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) ở Hoa Kỳ chấp thuận để điều trị AV [79]. Dạng OCP phải là sự kết hợp của estrogen, thường là ethinyl-estradiol và progestin, hoặc norethindrone, norgestimate hoặc drospirenone. Drospirenone là một progestin thế hệ thứ tư không có nguồn gốc từ testosterone cho thấy ít hoạt tính androgen nhất [80]. Cyproterone acetate (CA) và levonorgestrel, là một loại progesterone khác, được các quốc gia khác chấp thuận [81]. Sự ức chế sản xuất androgen và cảm ứng globulin gắn kết hormone sinh dục (SHBG) bởi estrogen [82], và sự ức chế cạnh tranh của 5 α -reductase bởi progestin [83], dẫn đến tác dụng kháng androgen tổng thể [80]. Hiệu quả của liệu pháp OCP đã được chứng minh trong một số nghiên cứu, đối với cả mụn trứng cá trên mặt và mụn ở thân mình [84–87], và hiệu quả tương tự đối với các chế phẩm OCP khác nhau [88]. Vì thời gian bắt đầu tác dụng kéo dài vài tháng, điều trị bằng OCP ban đầu nên được kết hợp với các phương thức khác [80].

Các tác dụng phụ liên quan đến hormone đã từng là mối quan tâm lớn đối với việc sử dụng OCP trong quá khứ, nhưng dữ liệu gần đây cho thấy rằng các tác dụng phụ nghiêm trọng hiện nay có thể thấp hơn so với trước đây. Điều này có thể là do lượng estrogen được sử dụng trong OCP giảm, dữ liệu theo dõi lâu dài có sẵn và điều chỉnh yếu tố nguy cơ đối với một số bệnh đi kèm. Một nhóm làm việc

tại Hoa Kỳ đã khuyến nghị sử dụng OCPs như một phương pháp điều trị đầu tiên cho mụn trứng cá từ trung bình đến nặng ở phụ nữ có hoặc không có dấu hiệu tăng androgen có mong muốn tránh thai và không có chống chỉ định cũng như tương tác thuốc nghiêm trọng [80].

- Spironolactone (SPL)

Spironolactone là thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, hoạt động như một chất đối kháng aldosterone và được chỉ định trong tăng huyết áp và suy tim sung huyết. Nó cũng có tác dụng kháng kháng androgen thông qua chặn AR, ức chế 5 α -reductase và điều hòa SHBG [81]. Mặc dù nó được sử dụng rộng rãi để điều trị AV, đặc biệt là ở phụ nữ trưởng thành, nó không được FDA Hoa Kỳ chấp thuận vì thiếu bằng chứng từ các nghiên cứu được thiết kế tốt [80]. Theo dữ liệu hạn chế, các chuyên gia về mụn trứng cá cho rằng hiệu quả của SPL trong điều trị AV có thể so sánh với kháng sinh toàn thân hoặc OCP [80]. Liều điều trị của SPL nằm trong khoảng từ 25 đến 100 mg mỗi ngày [89] đến liều tối đa 200 mg mỗi ngày [90]. Thời gian bắt đầu hoạt động từ 6-8 tuần. Spironolactone được coi là một lựa chọn hợp lý cho mụn trứng cá ở phụ nữ trưởng thành [81, 89].

Nói chung, các tác dụng phụ của SPL có thể chấp nhận được và dung nạp tốt; tiêu nhiều là phổ biến nhất. Các tác dụng phụ khác bao gồm nhức đầu và chóng mặt, hạ huyết áp thể đứng và các tình trạng liên quan đến hormone, chẳng hạn như kinh nguyệt không đều và căng ngực. Hầu hết các tác dụng phụ là thoáng qua và nhẹ và tỷ lệ thuận với liều lượng [80, 81]. Việc theo dõi nồng độ kali huyết thanh không bắt buộc khi SPL được sử dụng ở những người trẻ và khỏe mạnh [80, 91]. Spironolactone có thể được kết hợp an toàn với OCP, đặc biệt ở những người bị kinh nguyệt không đều do tác dụng phụ của SPL [92]. Dữ liệu trước đây từ các nghiên cứu trên động vật với megadoses SPL đã báo cáo mối liên quan với một số loại u tuyến và ung thư biểu mô; tuy nhiên, dữ liệu gần đây từ các nghiên cứu lớn trên người không tìm thấy các mối liên quan tương đương [93, 94].

- Thuốc chặn AR tại chỗ mới

Cortexolone 17 α -propionate (clascoterone) là một chất chặn AR tiềm năng mới, đưa ra một ứng cử

viên thứ vị để điều trị mụn trứng cá. Ở SG, nó cho thấy hiệu lực cao hơn trong việc ức chế quá trình lipogenesis phụ thuộc androgen và sản xuất cytokine gây viêm so với SPL [17]. Là một loại kem bôi ngoài da, clascoterone cho thấy tỷ lệ điều trị mụn trứng cá trên mặt ở tuần 12 cao hơn đáng kể so với giả dược trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2b và nó có hiệu quả đối với cả mụn trứng cá viêm và không viêm. Các tác dụng phụ được báo cáo là nhẹ; ban đỏ là phổ biến nhất [95].

Kết luận

Androgen tham gia trực tiếp và gián tiếp vào quá trình sinh bệnh AV, cụ thể là, điều chỉnh sản xuất và thành phần bã nhờn, rối loạn sừng hóa biểu bì và viêm da. Các bằng chứng lâm sàng xác nhận tác động của androgen ngoại sinh và nội sinh trên AV. Hiệu lực cao và tác dụng phụ hạn chế của kháng androgen, cả dạng toàn thân và dạng bôi, trong điều trị mụn trứng cá mang lại một phương pháp điều trị có giá trị cho bệnh nhân AV, đặc biệt là trong thời đại kháng kháng sinh.

Tài liệu tham khảo

1. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):13–9.
2. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(7):499–510.
3. Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, et al. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol*. 2014;222(3):301–12.
4. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, IseK, Inoue T, et al. Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt B):268–79.
5. Ceruti JM, Leiros GJ, Balana ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;465:122–33.
6. Thiboutot D, Bayne E, Thorne J, Gilliland K, Flanagan J, Shao Q, et al. Immunolocalization of 5 α -reductase isozymes in acne lesions and normal skin. *Arch Dermatol*. 2000;136(9):1125–9.
7. Chang C, Saltzman A, Yeh S, Young W, Keller E, Lee HJ, et al. Androgen receptor: an overview. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1995;5(2):97–125.
8. Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):3–15.
9. Barrault C, Garnier J, Pedretti N, Cordier-Dirikoc S, Ratineau E, Deguerce A, et al. Androgens induce sebaceous differentiation in sebocyte cells expressing a stable functional androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;152:34–44.
10. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Cardinali G, Flori E, Briganti S, Ludovici M, et al. Pharmacological PPAR γ modulation regulates sebogenesis and inflammation in SZ95 human sebocytes. *Biochem Pharmacol*. 2017;138:96–106.
11. McNairn AJ, Doucet Y, Demaude J, Brusadelli M, Gordon CB, Uribe-Rivera A, et al. TGF β signaling regulates lipogenesis in human sebaceous glands cells. *BMC Dermatol*. 2013;13:2.
12. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol*. 2017;29(1):20–5.
13. Melnik BC. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(3):141–56.
14. Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol*. 1974;62(3):191–201.
15. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):524–8.
16. Burton JL, Laschet U, Shuster S. Reduction of sebum excretion in man by the antiandrogen, cyproterone acetate. *Br J Dermatol*. 1973;89(5):487–90.
17. Rosette C, Agan FJ, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortisolone 17 α -propionate (clascoterone) is a novel androgen receptor antagonist that inhibits production of lipids and inflammatory cytokines from sebocytes in vitro. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):412–8.
18. Seo YJ, Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, Kim HR, Lee Y, et al. Regional difference in sebum production by androgen susceptibility in human facial skin. *Exp Dermatol*. 2014;23(1):70–2.
19. Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol*. 1992;11(2):100–5.
20. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(2):68–71.
21. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol*. 1986;87(6):733–6.
22. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Fatty acid composition of sebum wax esters and urinary androgen level in normal human individuals. *J Dermatol Sci*. 1990;1(4):269–76.
23. Morello AM, Downing DT, Strauss JS. Octadecadienoic acids in the skin surface lipids of acne patients and normal subjects. *J Invest Dermatol*. 1976;66(5):319–23.

25. Choi CW, Kim Y, Kim JE, Seo EY, Zouboulis CC, Kang JS, et al. Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation. *Exp Dermatol*. 2019;28(2):207–10.
26. Pochi PE, Strauss JS, Rao GS, Sarda IR, Forchielli E, Dorfman RI. Plasma testosterone and estrogen levels, urine testosterone excretion, and sebum production in males with acne vulgaris. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25(12):1660–4.
27. Pochi PE, Strauss JS. Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum, and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne. *J Invest Dermatol*. 1964;43:383–8.
28. Khondker L, Khan SI. Acne vulgaris related to androgens – a review. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):181–5.
29. Aizawa H, Nakada Y, Niimura M. Androgen status in adolescent women with acne vulgaris. *J Dermatol*. 1995;22(7):530–2.
30. Aizawa H, Niimura M. Serum hormone levels in men with severe acne. *J Dermatol*. 1992;19(7):404–7.
31. Vloten WA, Haselen CW, Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002;69(4):2–15.
32. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, Brinkmann AO, Boersma WJ. Localization of androgen receptors in human skin by immunohistochemistry: implications for the hormonal regulation of hair growth, sebaceous glands and sweat glands. *J Endocrinol*. 1992;133(3):467–75.
33. Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol*. 2004;19(2):629–36.
34. Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorincz AL, Hiipakka RA, et al. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol*. 1993;100(5):663–6.
35. Inui S, Itami S, Pan HJ, Chang C. Lack of androgen receptor transcriptional activity in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2000;23(2):87–92.
36. Zackheim HS. Effect of prolonged administration of testosterone on the epidermis of female rats. *J Invest Dermatol*. 1968;50(5):401–4.
37. Tammi R. Effects of sex steroids on human skin in organ culture. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(2):107–12.
38. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2001;116(3):443–51.
39. Kumtornrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2019;93(3):150–8.
40. Li WH, Zhang Q, Flach CR, Mendelsohn R, Southall MD, Parsa R. In vitro modeling of unsaturated free fatty acid-mediated tissue impairments seen in acne lesions. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(7):529–40.
41. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol*. 1983;109(2):191–8.
42. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):1008–13.
43. Zhou M, Gan Y, He C, Chen Z, Jia Y. Lipidomics reveals skin surface lipid abnormality in acne in young men. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):732–40.
44. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(2):214–8.
45. Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest*. 2002;110(5):615–24.
46. Bekesi G, Kakucs R, Varbiro S, Racz K, Sprintz D, Feher J, et al. In vitro effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids*. 2000;65(12):889–94.
47. Miyagi M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. *J Periodontol*. 1993;64(11):1075–8.
48. Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):978–85.
49. Lee WJ, Jung HD, Chi SG, Kim BS, Lee SJ, Kim DW, et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(6):429–33.
50. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):985–94.
51. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(3):157–61.
52. Capitanio B, Lora V, Ludovici M, Sinagra JL, Ottaviani M, Mastrofrancesco A, et al. Modulation of sebum oxidation and interleukin-1alpha levels associates with clinical improvement of mild comedonal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1792–7.
53. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527–32.
54. Melnik B, Jansen T, Grabbe S. Abuse of anabolicandrogenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(2):110–7.
55. Kraus SL, Emmert S, Schon MP, Haenssle HA. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1210–2.

BS. Trương Tấn Minh Vũ