

ACNEEA LA FEMEIA ADULTĂ.
CONCEPTE HORMONALE ȘI DIAGNOSTICADULT FEMALE ACNE.
HORMONAL CONCEPTS AND DIAGNOSIS

Cristina Beiu*, Mara-Mădălina Mihai**, Marius-Nicolae Popescu ****, Liliana Gabriela Popa**,
Carmen Sorina Martin****, Simona Fica****, Călin Giurcăneanu**

Rezumat

Pielii umane i-a fost atribuit rolul de cel mai mare organ endocrin periferic și funcțiile sale sunt intens studiate în domeniul dermato-endocrinologiei. Dezechilibrele endocrinologice pot afecta homeostazia cutanată și pot conduce la dezvoltarea a numeroase boli, inclusiv acnee la femeia adultă. Cu o incidență în creștere la nivel mondial, acneea la adulți este o boală inflamatorie cronică, imun-mediată, a unității pilosebacee, cu etiologie multifactorială, incluzând factori genetici și hormonal. Aceasta rezultă în principal din hiperandrogenismul periferic al unității pilosebacee, cu niveluri de hormoni circulanți în limite normale. Rolul testării hormonale în această patologie a fost pe larg dezbătut și nu există nici un consens cu privire la necesitatea de a efectua teste specifice. Scopul acestui articol este de a descrie factorii hormonal implicati în patogeniza acneei la femeia adultă și de a evidenția recomandările privind testarea hormonală în această afecțiune.

Cuvinte cheie: acneea la adulți, hiperandrogenism, testare hormonală, factorul de creștere de tip insulinic, dermato-endocrinologie

Abstract

Human skin was assigned the role of the largest peripheral endocrine organ and its functions are intensely studied in the field of dermato-endocrinology. Endocrinologic disbalances can affect cutaneous homeostasis and lead to the development of various diseases, including adult female acne. With an increasing incidence worldwide, adult acne is a chronic inflammatory, immune-mediated disease of the pilosebaceous unit, with multifactorial etiology, including genetic and hormonal factors. It results mainly from the peripheral hyperandrogenism of the pilosebaceous unit, with normal circulating hormone levels. The role of hormonal testing in this pathology has been largely debated and there is no consensus about the need of performing specific tests. The aim of this review is to describe the hormonal factors involved in the pathogenesis of adult female acne and to outline the recommendations regarding hormonal testing in this disease.

Keywords: adult acne, hyperandrogenism, hormonal testing, insulin growth factor, dermato-endocrinology

Intrat în redacție: 07.06.2019

Acceptat: 19.08.2019

Received: 07.06.2019

Accepted: 19.08.2019

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
„Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

** Clinica de Dermatologie și Alergologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București
Dermatology and Allergology Clinic, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

*** Clinica de Endocrinologie, Diabet și Boli de Nutriție, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București
Endocrinology, Diabetes and Nutrition Diseases Clinic, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

**** Clinica de Recuperare Medicală, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București
Medical Rehabilitation Clinic, „Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania

1. Introducere

Acnee la adulți este considerată o entitate distinctă de acnee vulgară, ce afectează persoanele de peste 25 de ani, fiind de patru ori mai frecvent întâlnită la femei decât la bărbați, cu un impact semnificativ asupra calității vieții (1–3). Reprezintă o boală inflamatorie cronică, imun-mediată, a unității pilosebacee, cu etiologie multifactorială, incluzând factori genetici și hormonal (1,3). Dezechilibrele sunt legate de stilul de viață modern, care include dieta occidentală, stresul psihologic, fumatul și altele. Pierderea diversității microbiene în rândul comunităților comensale ale pielii este similară cu cea observată la adolescenți (4–6); diferențele dintre cele două tipuri clinice se presupune că ar fi legate de factori nonmicrobieni, cum ar fi modificări hormonale ale pielii, stimularea imunității înnăscute, sau factori de mediu (5). Leziunile cutanate sunt frecvent situate în zona inferioară a feței, pe zonele laterale ale gâtului, sunt în mare parte inflamatorii, cu rare comedoane și chisturi, ducând frecvent la formarea de cicatrici (4). Acneea adultă este de asemenea caracterizată de acutizări înainte de menstruație și iritații la utilizarea de produse topice (inclusiv agenți topici anti-acneici). Afecțiunea este foarte rezistentă la tratament (4,7).

Scopul acestui articol este de a descrie principalii factori hormonal implicați în patogeniza acneei la femeia adultă și de a evidenția recomandările privind testarea hormonală în această afecțiune.

2. Factorii hormonal implicați în patogeniza acneei la adulți

2.1. Pielea ca un organ neuroendocrin periferic.

Pielii umane i-a fost atribuit rolul de cel mai mare organ endocrin periferic și funcțiile sale sunt intens studiate în domeniul dermato-endocrinologiei (8).

Literatura științifică evidențiază o diversitate surprinzătoare de receptori hormonal cu afinitate înaltă la nivelul pielii, ce răspund la diferiți agoniști și antagoniști: hormoni peptidici, neurotransmițători, steroizi și hormoni tiroidieni, factori de creștere, hormonul melanocitostimulator- α (α -MSH), factorul de creștere asemănător insulinei (IGF), hormonul

1. Introduction

Adult acne is considered a distinct entity from acne vulgaris, affecting people over 25 years of age, four times more frequently in women than men, with a significant impact on their quality of life (1–3). It is a chronic inflammatory, immune-mediated disease of the pilosebaceous unit, with multifactorial etiology, including genetic and hormonal factors (1,3). Disbalances are related to the modern lifestyle that includes western diet, psychological stress, smoking and others. The loss of microbial diversity among skin commensal communities is similar to the one observed in teenagers (4–6); the differences between the two clinical types are supposed to be related to nonmicrobial factors such as hormonal skin changes, stimulation of innate immunity, or environmental factors (5). Skin lesions are frequently located on the lower face and lateral neck and are mostly inflammatory, with rare comedones and cysts, leading to frequent scarring (4). Adult acne is also characterized by flares before menstruation and irritation with topical products (including anti-acne topical agents). The disease is highly resistant to treatment (4,7).

The aim of this review is describe the main hormonal factors involved in the pathogenesis of adult female acne and to outline the recommendations regarding hormonal testing in this disease.

2. Hormonal factors involved in the pathogenesis of adult acne

2.1. Skin as a peripheral neuroendocrine organ.

Human skin was assigned the role of the largest peripheral endocrine organ and its functions are intensely studied in the field of dermato-endocrinology (8).

Scientific literature highlights a surprising diversity of high affinity hormone receptors in the skin, that respond to various agonists and antagonists: peptide hormones, neurotransmitters, steroid and thyroid hormones, growth factors, α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH), insulin-like growth factor (IGF), corticotropin-releasing

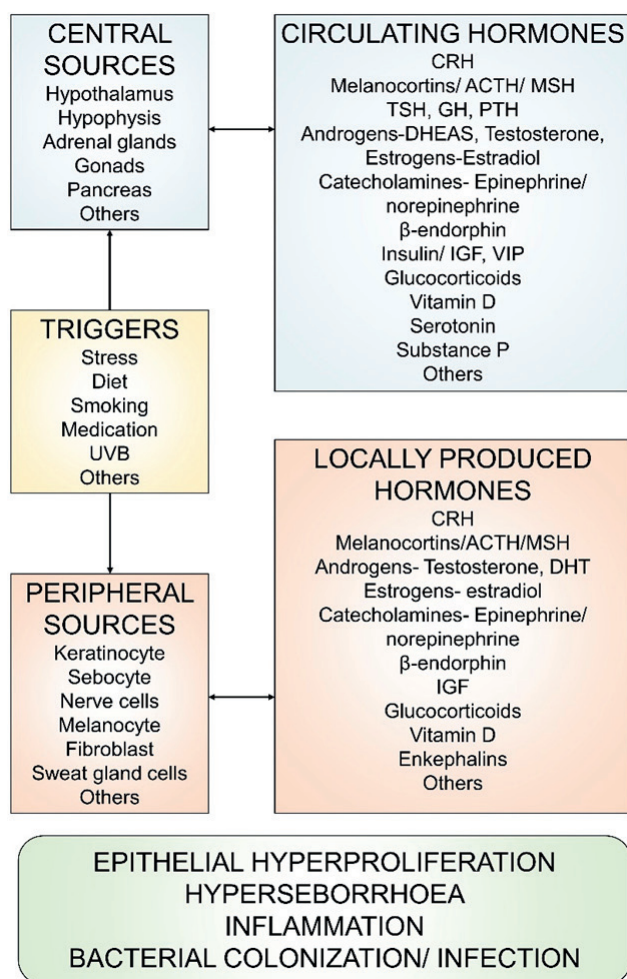


Figura 1. Pielea ca un organ neuroendocrin periferic. Abrevieri:

UVB - radiațiile ultraviolete B;
 CRH - hormon de eliberare a corticotropinei;
 ACTH - hormon adrenocorticotrop;
 MSH - hormon melano-stimulator;
 TSH - hormon de stimulare tiroidiană;
 GH - hormon de creștere;
 PTH - hormon paratiroidian;
 DHEAS - dehidroepiandrosteron sulfat;
 IGF - factor de creștere insulenic;
 VIP - polipeptid intestinal vasoactiv.

Figure 1. Skin as a peripheral neuroendocrine organ. Abbreviations:

UVB - ultraviolet B radiation;
 CRH - corticotropin-releasing hormone;
 ACTH - adrenocorticotropic hormone;
 MSH - melanocyte-stimulating hormone;
 TSH - thyroid-stimulating hormone;
 GH - growth hormone;
 PTH - parathyroid hormone;
 DHEAS - dehydroepiandrosterone sulphate;
 IGF - insulin growth factor;
 VIP - vasoactive intestinal polypeptide.

de eliberare a corticotropinei (CRH), substanța P, vitamina D, ectopeptidaze, receptori activați de proliferatorii peroxizomilor și altele (8,9) (A se vedea figura 1).

Celulele pielii sunt de asemenea capabile să producă hormoni, prin conversie, cum ar fi glucocorticoizi (de ex. corticosteron, cortizol), androgeni (testosteron, dihidrotesteron) și estrogeni (estradiol) (8-10) (A se vedea figura 1). Prin urmare, nu este o surpriză faptul că pielea a fost definită ca un organ independent steroidogenic (10). În timp ce producția locală de hormoni este fin reglată prin mecanisme moleculare complexe (Ex. CRH, ACTH-hormonul adrenocorticotrop, citokine), funcționarea defectuoasă a acestor căi poate duce la dezvoltarea de boli inflamatorii sau autoimune, inclusiv acnee (10).

hormone (CRH), substance P, vitamin D, ectopeptidases, peroxisome proliferator-activated receptors and others (8,9) (See Figure 1).

Skin cells are also able to produce hormones by conversion, such as glucocorticoids (Eg. corticosterone, cortisol), androgens (testosterone, dihydrotestosterone) and estrogens (estradiol) (8-10) (See Figure 1). Therefore, it is not a surprise that the skin was defined as an independent steroidogenic organ (10). While the local production of hormones is finely regulated through complex molecular mechanisms (Eg. CRH, adrenocorticotropic hormone - ACTH, cytokines), the malfunction of these pathways can lead to the development of inflammatory or autoimmune diseases, including acne (10).

Multipli factori, cum ar fi stresul psihologic, factori alimentari și altele influențează homeostazia hormonală a pielii. Stresul activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA) și sistemul nervos simpatic (2). Acest lucru duce la eliberarea de diferiți neurotransmițători, citokine și hormoni, cum ar fi CRH și melanocortinici, care posedă receptori la nivel cutanat și pot agrava acneea (2). În timp ce laptele conține IGF-1 și precursori de androgeni, o dietă bogată în carbohidrați crește nivelul de insulină. Ambele duc la creșterea producției și secreției de sebum, la o schimbare a compoziției sebumului, inflamație și keratinizare foliculară anormală (9).

2.2. Rolul androgenilor în patogeneza acneei

În producția hormonilor androgeni la femei, știm că ovarele produc 60% din androstendion, care este un pro-hormon pentru testosteron și glandele suprarenale produc 90% din DHEA, care este, de asemenea, un pro-hormon pentru androstendion și pentru testosteron (14). Important este că, la femei, doar 50% din testosteron este produs de aceste organe și cealaltă jumătate de testosteron este produs prin conversia periferică a pro-hormonilor circulanți la nivelul țesutului gras, ficatului și pielii (14).

Unitatea pilo-sebacee are o expresie ridicată de receptori androgeni în sebocitele bazale și în keratinocitele din teaca externă a firului de păr (14). Atunci când testosteronul este transformat în dihidrotestosteron (DHT) sub acțiunea 5-alfa-reductazei, DHT se va lega la receptorii androgeni și acest lucru va duce la creșterea producției de sebum, hiperkeratinizare și formarea de micro-comedoane (14). Unitatea pilo-sebacee conține toate enzimele necesare pentru a transforma pro-hormonii în testosteron, inclusiv 5-alfa-reductaza necesară pentru a produce DHT, care este cel mai puternic androgen cunoscut.

Există un proces de conversie periferic în unitatea pilo-sebacee. Putem spune atunci că unitatea pilo-sebacee este de fapt un organ steroidogenic. Și acest lucru duce la o importantă schimbare de perspectivă, deoarece, în majoritatea cazurilor, acneea femeii adulte pare să rezulte din hiperandrogenism periferic și nu circulant/sistemic (15).

Așa cum era de așteptat, pentru marea majoritate a femeilor ce suferă de acnee, testarea hormonală de rutină este adesea irelevantă - nivelul seric al hormonilor este normal. Mai mult

Multiple factors such as psychological stress, dietary factors and others influence the hormonal homeostasis of the skin. Stress activates the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system (2). This leads to the release of different neurotransmitters, cytokines, and hormones such as CRH and melanocortins that possess skin receptors and can aggravate acne (2). While milk contains IGF-1 and androgen precursors, a rich-carbohydrate diet increases insulin levels. Both lead to increased sebum production and secretion, a change in sebum composition, inflammation and abnormal follicular keratinisation (9).

2.2. The role of androgens in the pathogenesis of acne

In women, the ovary produces 60% of androstenedione which is a pro-hormone for testosterone, while the adrenal glands produce 90% of the dehydroepiandrosterone - DHEA which is also a pro-hormone for androstenedione and for testosterone (14). Important is that in women only 50% of testosterone is produced by these organs and the other half of testosterone is produced by peripheral conversion of circulating pro-hormones in fat, liver and skin (14).

The pilosebaceous unit has a high expression of androgen receptors in the basal layers sebocytes and also in the outer root sheath keratinocytes (14). Testosterone is converted to dihydrotestosterone (DHT) by the enzyme 5-alfa-reductase. DHT will bind to androgen receptors, leading to increased sebum production and also to hyperkeratinization and micro-comedo formation (14). The pilo-sebaceous unit contains all the enzymes that are required to convert the pro-hormones to testosterone, including 5-alfa-reductase needed to produce DHT which is the most potent androgen that we know.

There is a process of peripheral conversion in the pilo-sebaceous unit. We can then state that the pilosebaceous unit is actually a steroidogenic organ. And this leads to an important „paradigm shift” because in the majority of cases, adult female acne seems to result from peripheral hyperandrogenism and not circulating/systemic hyperandrogenism (15).

As expected, in the great majority of female acne patients, routine hormonal testing is often irrelevant - their serum hormone levels are

decât atât, nu există studii care să arate în mod convingător o corelație între nivelurile de androgeni circulanți și severitatea acneei la femeia adultă (16,17). Prin urmare, când este indicat să se efectueze teste hormonale la aceste paciente?

2.3. PCOS – Principala cauză de hiperandrogenism

Ca și cauze de hiperandrogenism la femei, putem distinge între cauzele suprarenale (hiperplazie adrenală congenitală - CAH, hiperplazie adrenală congenitală forma non-clasică - NCAH, tumori suprarenale benigne sau maligne), cauze gonadale (PCOS sau tumori benigne și maligne) și alte cauze (cum ar fi sindromul HAIR-AN, sindromul Cushing, hiperprolactinemia, etc) (18).

Fără îndoială, PCOS reprezintă cauza majoră a excesului de androgeni la femei, reprezentând 95% din cazurile de hiperandrogenism feminin (19). Criteriile Rotterdam pentru diagnosticul de PCOS necesită două din următoarele trei elemente: ovare polichistice ecografic, semne clinice sau biochimice de hiperandrogenism, oligo/anovulație (20).

Dar în ceea ce privește nivelurile de androgeni circulanți la femeile cu PCOS, la ce modificări ne putem aștepta?

Testosteronul poate fi ușor crescut, dar este adesea normal (21). Testosteronul liber poate fi crescut proporțional cu testosteronul total (21). Sex-hormone-binding-globuline (SHBG) poate fi scăzut, dar nu întotdeauna (22). DHEAS este uneori crescut (22). Raportul LH / FSH poate fi crescut, peste două treimi (2/3) (23).

Hormonul Anti-Müllerian - este un nou candidat pentru detectarea serologică a PCOS. Pare a fi un test de încredere la femeile cu PCOS, fiind de două până la trei ori mai crescut decât la femeile sănătoase (24).

Pentru a diferenția PCOS de alte cauze de hiperandrogenism trebuie să fim conștienți de următoarele: Niveluri ridicate de testosteron cu DHEAS normal sugerează o tumoră ovariană (25), în timp ce nivelurile extrem de ridicate de testosteron și DHEAS vor fi întotdeauna însoțite de semne de virilizare și crește posibilitatea unei tumori suprarenale (25).

2.4. Alte afecțiuni endocrinologice asociate cu acneea

Pacienții diagnosticați cu sindroame asociate acneei suferă adesea de tulburări endocrine

normal. Furthermore, no studies convincingly show a correlation between the levels of circulating androgens and acne severity in adult women (16,17). So when is appropriate to perform hormonal testing?

2.3. PCOS – Primary Cause Of Hyperandrogenism

When it comes to causes of androgen excess in women, we can distinguish between adrenal sources (congenital adrenal hyperplasia - CAH, non-classical adrenal hyperplasia - NCAH, benign or malignant adrenal tumors), gonadal sources (PCOS; benign and malignant tumors) and other causes (such as Cushing syndrome, hyperprolactinemia, etc.) (18)

PCOS without a doubt is the major cause of androgen excess in women, accounting for 95% of hyperandrogenism in females (19). The Rotterdam criteria for the diagnosis of PCOS requires two out of the three findings: polycystic ovaries on ultrasound, clinical or biochemical evidence of androgen excess and oligo/anovulation (20).

But when it comes to levels of circulating androgens in women with PCOS, what should we expect? Testosterone might be slightly raised, but is often normal (21). Free testosterone might be increased proportionally to the total testosterone (21). Sex hormone binding globulin (SHBG) might be decreased, but not always (22). DHEAS is sometimes increased (22). The LH/FSH ratio can be raised, over two thirds (2/3) (23).

Anti-Müllerian hormone is a new candidate serum marker for the diagnosis of PCOS. Seems to be a reliable test in female patients with PCOS, being two to three times higher than in healthy women (24)

In order to differentiate PCOS from other hyperandrogenetic causes there should be awareness of the following: high testosterone with normal DHEAS suggests an ovarian tumor (25), while extremely high levels of testosterone and DHEAS will always be accompanied by signs of virilization and raises the possibility of an adrenal tumor (25).

2.4. Other endocrinologic diseases associated with acne

Patients diagnosed with acne-associated syndromes frequently suffer from endocrine disorders (hyperandrogenism, insulin resistance,

(hiperandrogenism, rezistență la insulină, obezitate și altele) și înțelegerea mecanismelor lor complicate ar putea dezvălui factori-cheie în patogenia acneei la adulți. Exemple de astfel de sindroame sunt: sinovită-acnee-pustuloză-hiperostoză-osteită (SAPHO), hiperandrogenism-rezistență la insulină-acanthosis nigricans (HAIRAN), artrită piogenică-pyoderma gangrenosum-acnee (PAPA), pyoderma gangrenosum-acnee vulgară-hidradenită supurativă- spondilită anchilozantă (PASS), pyoderma gangrenosum-acnee conglobata-hidradenită supurativă (PASH), seboree-acnee și hirsutism-alopecie androgenetică (SAHA) și sindroame Apert (2, 26).

3. Testarea hormonală la femeile adulte cu acnee

3.1. Când trebuie luată în considerare testarea hormonală în acnea femeii adulte?

Datele din literatura de specialitate arată că pre-evaluarea hormonală în managementul acneei este necesară în următoarele situații:

- acnee severă, persistentă sau cu debut tardiv (>35 de ani), adesea rezistentă la terapie (27)
- când există caracteristici clinice ale excesului de androgeni și virilizare (Ex. hirsutism, alopecie androgenetică, clitoromegalie, obezitate tronculară, altele) (28)
- când există semne clinice de PCOS (de ex. tulburări menstruale-oligomenoree, amenoree; infertilitate) (27,29)
- Sindrom HAIR-AN (hiperandrogenism, rezistență la insulină și acanthosis nigricans) (27)

3.2. Care sunt testele hormonale recomandate în acnea femeii adulte?

În ghidurile Academiei Americane de Dermatologie pentru gestionarea acneei vulgare (30), grupul de lucru a concluzionat că un panel tipic de screening hormonal include: testosteron liber și total, dihidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), androstendion, hormon luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH) (30). Este foarte important să se întrerupă întotdeauna contraceptivele orale cu patru până la șase săptămâni înainte de testare, iar probele trebuie luate dimineața, într-una din primele cinci zile ale ciclului menstrual (în faza foliculară) (28).

Interpretarea acestor teste poate fi de multe ori

obesity and others) and the understanding of their intricate mechanisms might reveal adult acne pathogenic key factors. Examples of such syndromes are: synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO), hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans (HAIRAN), pyogenic arthritis-pyoderma gangrenosum-acne (PAPA), pyoderma gangrenosum-acne vulgaris-hidradenitis suppurativa-ankylosing spondylitis (PASS), pyoderma gangrenosum-acne conglobate-hidradenitis suppurativa (PASH), seborrhea-acnehirsutism-androgenic alopecia (SAHA) and Apert syndromes (2, 26).

3. Hormonal testing in female adult acne

3.1. When should hormonal testing be considered in adult female acne?

Data from the literature show that hormonal pre-evaluation in acne management is required in the following situations:

- severe acne, persistent or with late-onset (> 35 years old), often resistant to treatment (27)
- clinical features of androgen excess and virilization (Eg. hirsutism, androgenetic alopecia, clitoromegaly, truncal obesity, others) (28)
- clinical signs of PCOS (Eg. menstrual disorder - oligomenorrhea, amenorrhea; infertility) (27,29)
- HAIR-AN syndrome (hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans) (27)

3.2. What are the recommended hormonal tests in adult female acne?

In the American Academy of Dermatology guidelines of care for the management of acne vulgaris (30), the working group concludes that a typical hormone-screening panel should include: free and total testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), androstenedione, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) (30). It is very important to always discontinue oral contraception four to six weeks prior to testing and the samples should be taken in the morning, in one of the first five days of menstrual cycle (in the follicular phase) (28).

dificilă și orice dovezi clinice sau biochimice de anomalii hormonale impun evaluare ginecologică și/sau endocrinologică suplimentară. Creșterile relative (până la 200 ng/dl) de testosteron total sunt cel mai frecvent cauzate de o patologie benignă (de exemplu, PCOS sau hiperplazie de glandă suprarenală); dincolo de această valoare, o cauză malignă de origine ovariană sau suprarenală ar trebui să fie luată în considerare (31). Creșteri ușoare ale DHEAS pot indica o hiperplazie benignă de suprarenală, în timp ce niveluri mai ridicate de DHEAS ar trebui să ridice suspiciuni legate de o tumoră malignă de suprarenală (29). Secreția androstendionei urmează un ritm circadian, cu un vârf secretoriu dimineața; drept urmare, sunt necesare probe recoltate dimineața (29). Un raport crescut LH / FSH de $> 2/3$ este sugestiv pentru PCOS (23).

Ghidurile Academiei Americane de Dermatologie mai menționează că ar putea apărea și alte anomalii la pacienții cu forme severe de acnee (de exemplu: hormonul de creștere, factorul de creștere asemănător insulinei, nivelurile de lipide, sex-hormone-binding-globulin (SHBG), 17- β -hidroxisteroizi liberi, indicele de androgen liber, prolactina, estrogenul, progesteronul) (30).

3.3. Terapii anti-acneice cu acțiune hormonală

Importanța endocrinologiei în patogeneza acneei este reflectată de eficiența mai multor terapii cu ținte hormonale (11). Potrivit ghidurilor Academiei Americane de Dermatologie pentru gestionarea acneei vulgare, există o recomandare de grad A pentru contraceptivele orale combinate, urmate de spironolactonă (grad B) și flutamida (grad C) (12). Spironolactona țintește hiperandrogenismul periferic prin blocarea receptorilor de 5-alfa-reductază la nivelul sebocitelor. De asemenea, inhibă producția de hormon luteinizant (LH) la nivel hipofizar (12). Interesant, la pacienții cunoscuți cu rezistență la insulină, o dietă cu indice glicemic scăzut în asociere cu terapia cu metformin a dus la ameliorarea acneei, comparativ cu nici o modificare înregistrată la pacienții ce au urmat doar dietă sau monoterapie cu metformin (1,13).

4. Perspective viitoare

4.1. Biomarkeri în acneea la adulți

Împreună cu utilitatea diagnostică a testelor

Interpretation of these tests can often be challenging and any clinical or biochemical evidence of hormonal abnormalities warrants further gynaecological and/or endocrinological referral. Relative elevations (up to 200 ng/dl) of total testosterone are most frequently caused by a benign pathology (e.g. PCOS or adrenal benign hyperplasia); beyond this, ovarian or adrenal malignancy should be taken into account (31). A slight elevation of DHEAS may point towards a benign adrenal hyperplasia, while higher levels of DHEAS should raise concerns over an adrenal neoplasia (29). The secretion of androstenedione follows a circadian rhythm, with a morning peak, so morning samples are required (29). LH/FSH an increased ratio of $> 2/3$ is suggestive of PCOS (23).

The American Academy of Dermatology guidelines also state that other anomalies can occur in patients with severe forms of acne (Eg. growth hormone, insulin-like growth factor, lipid levels, insulin, sex hormone-binding globulin (SHBG), free 17- β -hydroxysteroids, free androgen index, prolactin, estrogen, progesterone) (30).

3.3. Acne therapies with hormonal action

The importance of endocrinology in the pathogenesis of acne is reflected by the efficiency of several therapies with hormonal targets (11). According to the American Academy of Dermatology Guidelines of care for the management of acne vulgaris there is a grade A strength of recommendation for combined oral contraceptives, followed by spironolactone (grade B) and flutamide (grade C) (12). Spironolactone targets peripheral hyperandrogenism blocking the 5-alpha-reductase receptors of sebocytes. It also inhibits luteinizing hormone (LH) production at the pituitary level (12). Interestingly, in patients with known insulin resistance, a decreased-glycemic-load diet in conjunction with metformin therapy resulted in decreased acne, as compared with no changes in diet or the use of metformin alone (1,13).

4. Future perspectives

4.1. Biomarkers in adult acne

Together with the diagnostic utility of

hormonale, mai multe molecule s-au dovedit a fi biomarkeri relevanți de activitate a bolii și răspuns la tratament.

La pacienții fără alte manifestări clinice de hiperandrogenism, testosteronul liber nu este un biomarker relevant al activității hormonale, deoarece subestimează conversia periferică realizată de diferite țesuturi (32). Rocha M și colab. au descoperit un biomarker androgenic diferit, androsteron glucuronat, asociat cu hiperandrogenism periferic și răspunsul terapeutic la contraceptivele orale combinate în cazurile de acnee la femeia adultă (32). Nivelurile serice de IGF-1 sunt de asemenea corelate cu severitatea acneei (33). Mustafa AI și colab. (2018) au observat că scăderea nivelurilor de irisin, o adipokină cu efecte anti-inflamatorii, antioxidante și anti-diabetice, se asociază cu o creștere a severității bolii, sugerând rolul său ca un biomarker de prognostic (34). Noi biomarkeri sunt continuu descoperiți.

4.2. Terapii hormonale

În prezent, există în curs de investigație mai multe molecule ce acționează asupra dezechilibrelor hormonale: hormoni tiroidieni, inhibitori de 5 α -reductază - finasterida, agenți ce afectează sistemul melanocortin și alții (35).

4.3. Endocrinologie microbială

Conceptul de endocrinologie microbială ar putea și el să aibe un impact în patogeneza acneei. Pielea este cel mai mare organ neuroendocrin al corpului uman și mulți hormoni din piele și neurohormoni pot modula fiziologia bacteriană (8,36). S-a demonstrat recent că bacteriile cutanate, inclusiv *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus cereus* și *Cutibacterium* (fosta *Propionibacterium acnes*) pot simți și reacționa la neuropeptidele din piele, cum ar fi substanța P, peptida înrudită cu gena calcitoninei și peptide natriuretice (36,37). Borrel V. și colab (2019) au studiat efectul catecolaminelor, epinefrinei și norepinefrinei asupra fiziologiei bacteriilor și a observat că epinefrina sporește formarea biofilmului de *C. acnes* (36). Mai mult, ei au dezvoltat un potențial receptor de catecolamine care prezintă omologie cu receptorul de *Escherichia coli* și eucariote (36). Interacțiunea dintre endocrinologia gazdei și bacterii a fost în mare măsură ignorată și ar putea reprezenta o piesă importantă din puzzle, în patogeneza complexă a acneei.

hormonal testing, several molecules have proved to be relevant biomarkers of disease activity and response to treatment.

In patients without other clinical manifestations of hyperandrogenism, free testosterone is not a relevant biomarker of hormonal activity, since it underestimates the peripheral conversion performed by several tissues (32). Rocha M et al. discovered a different androgenic biomarker, androsterone glucuronate, associated with peripheral hyperandrogenism and therapeutic response to combined oral contraceptives in cases of adult female acne (32). Serum IGF-1 levels are also correlated with the severity of acne (33). Mustafa AI et al (2018) observed that decreasing levels of irisin, an adipokine with anti-inflammatory, anti-oxidant, and anti-diabetic effects, are associated with an increase in disease severity, suggesting its role as a prognostic biomarker (34). Novel biomarkers are continuously being discovered.

4.2. Hormonal therapies

There are currently under investigation several molecules acting on hormonal imbalances: thyroid hormones, 5 α -reductase inhibitors - finasteride, agents affecting the melanocortin system and others (35).

4.3. Microbial endocrinology

The concept of microbial endocrinology might also impact the pathogenesis of acne. Skin is the largest neuroendocrine organ of the human body and many cutaneous hormones and neurohormones can modulate bacterial physiology (8, 36). It has been recently demonstrated that cutaneous bacteria, including *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus cereus*, and *Cutibacterium* (former *Propionibacterium*) acnes can sense and react to skin neuropeptides, such as substance P, calcitonin gene related peptide and natriuretic peptides (36,37). Borrel V. et al (2019) studied the effect of catecholamines, epinephrine and norepinephrine, on the physiology of bacteria and observed that epinephrine increased the biofilm formation of *C. acnes* (36). Moreover, they revealed a potential catecholamine receptor that shows homology with the receptor of *Escherichia coli* and eukaryotes (36). The interaction between host endocrinology and bacteria has been largely ignored and might represent an important piece of a puzzle in the complex pathogenesis of acne.

5. Concluzii

În concluzie, în marea majoritate a cazurilor de acnee la femeia adultă, testarea hormonală nu furnizează informații suplimentare, deoarece nivelurile hormonilor circulanți sunt în limite normale. Cei mai mulți pacienți suferă de hiperandrogenism periferic, prin supraexpresia / supraactivarea receptorilor androgeni în unitatea pilosebacee. Sunt necesari noi biomarkeri pentru hiperandrogenismul periferic sau dezechilibrele hormonale. La femeile adulte cu acnee severă și alte semne ale excesului de androgeni, testarea hormonală poate contribui la diagnosticul unei endocrinopatii subiacente și o abordare de echipă multidisciplinară, care implică un dermatolog, un endocrinolog și un ginecolog ar stabili gestionarea corespunzătoare a acestor paciente. Cu toate acestea, fiziologia pielii este controlată prin căi celulare complexe și alți hormoni în plus față de androgeni. În timp ce opțiunile clinicianului sunt limitate, domeniul endocrinologiei dermatologice este în curs de cercetare, oferind perspective de viitor promițătoare.

5. Conclusions

In conclusion, in the great majority of female patients with adult acne hormonal testing does not provide additional information since their circulating hormone levels are normal. Most patients suffer of peripheral hyperandrogenism, by the overexpression/overactivation of androgen receptors in the pilosebaceous unit. Novel biomarkers of peripheral hyperandrogenism or hormonal disbalance are needed. In adult females with severe acne and other features of androgen excess, hormonal testing may contribute to the diagnosis of an underlying endocrinopathy and a multidisciplinary team approach, involving a dermatologist, an endocrinologist and a gynecologist would establish the appropriate management of these patients. However, skin physiology is controlled through complex cellular pathways and hormones in addition to androgens. While the clinician's options are limited, the field of dermatological endocrinology is under research, offering promising future perspectives.

Bibliografie/Bibliography

1. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2018; 379(14): 1343–1352.
2. Khuraseva AB, Jayaweera JACS. Acne associated gynecological diseases and risk factors in the multiethnic women. *Obstet Gynecol Int J*. 2019; 10(1): 42–45.
3. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10): 1185–1194.
4. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC, López-Estebarez JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, Zampeli VA, Yutskovskaya Y, Harper JC. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(9): 1063–70.
5. Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen JM, Le Moigne M, Boisrobert A, Khammari A, Dréno B. Adult acne in women is not associated with a specific type of Cutibacterium acnes. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 851–852.
6. Mihai MM, Popa MI, Clatici VG, Voicu C, Maftei-Antoneag IM, Giurcaneanu C. Propionibacterium acnes and acne etiopathogenesis. *RoJCED*. 2014; 1(1): 78–80.
7. Dréno B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 Suppl 5: 14–9.
8. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*. 2004; 3(1): 9–26.
9. Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, Kurokawa I, Töröcsik D, Bíró T, Schneider MR. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016; 17(3): 319–334.
10. Slominski A, Zbytek B, Nikolakis G, Manna PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Li W, Janjetovic Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 137: 107–23.
11. Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019; 311(5): 337–349.
12. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5): 945–73 e33.
13. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, Marciello F, Savastano R, Monfrecola G, Colao A. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2016; 41(1): 38–42.
14. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002; 77 Suppl 4: S3–5.

15. Rocha MA, Bagatin E. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018; 11: 59–69.
16. Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, Kuzel D, Fanta M, Zivny J. The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol*. 2000; 143(2): 399–404.
17. Slayden SM, Moran C, Sams WM, Jr., Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril*. 2001; 75(5): 889–92.
18. Rachon D. Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012; 120(4): 205–9.
19. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014;6: 104–19.
20. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(11).
21. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997; 11(2): 307–33.
22. Knochenhauer E, Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(3 Suppl): S105–15.
23. Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) - Clinical based case control study. *Gen Comp Endocrinol*. 2018; 260: 51–7.
24. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Mullerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92(12): 1369–74.
25. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol*. 1999; 13(6): 394–400.
26. Emiroglu N. Chapter 11. Acne-associated syndromes. In *Acne and Acneiform eruptions*, Kartal Durmazlar SP, Gönül M, IntechOpen 2017.
27. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(1 Suppl): S1–37.
28. Junkins-Hopkins JM. Hormone therapy for acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(3):486–8.
29. Seirafi H, Farnaghi F, Vashghani-Farahani A, Alirezaie NS, Esfahanian F, Firooz A, et al. Assessment of androgens in women with adult-onset acne. *Int J Dermatol*. 2007; 46(11): 1188–91.
30. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5): 945–73 e33.
31. Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135: 95–8.
32. Rocha M, Cardozo KHM, Carvalho VM, Bagatin E. ADT-G as a promising biomarker for peripheral hyperandrogenism in adult female acne. *Dermatoendocrinol*. 2017; 9(1): e1361571.
33. Rahaman SMA, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N, Ghosh T, Kamboj P. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(4): 768–773.
34. Mustafa AI, El-Shimi OS. Serum irisin: A prognostic marker for severe acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(5): 931–934.
35. Zouboulis CC, Dessinioti C, Tsatsou F, Gollnick HPM. Anti-acne drugs in phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017; 26(7): 813–823.
36. Borrel V, Thomas P, Catovic C, Racine PJ, Konto-Ghiorghi Y, Lefeuvre L, Duclairoir-Poc C, Zouboulis CC, Feuilleley MGJ. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on Cutibacterium acnes. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6: 155.
37. N'Diaye A, Gannesen A, Borrel V, Maillot O, Enault J, Racine PJ, Plakunov V, Chevalier S, Lesouhaitier O, Feuilleley MG. Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide: Key Regulators of Cutaneous Microbiota Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 15.

Conflict de interese
NEDECLARAT

Conflict of interests
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Mara-Mădălina Mihai
Strada Dionisie Lupu, Nr. 37, Sector 2, București
e-mail: drmaramihai@gmail.com

Correspondance address: Mara-Mădălina Mihai
Dionisie Lupu Street, No. 37, District 2, Bucharest, Romania
e-mail: drmaramihai@gmail.com