

## DEPRESIA LA ADOLESCENT ÎN CONTEXTUL ACNEII ȘI TRATAMENTULUI ACESTEIA CU ISOTRETINOIN

### TEEN DEPRESSION IN THE CONTEXT OF ACNE AND ITS TREATMENT WITH ISOTRETINOIN

ALEXANDRU OANȚĂ\*, SMARANDA OANȚĂ\*

#### Rezumat

Acneea, îndeosebi cea cu localizare facială, poate fi cauza unor reacții emoționale negative. Acneea prin alterarea imaginii corporale are un impact negativ personal constând în devalorizarea pacientului și relațional manifestat prin comportamentul acestuia. Răsunetul acneei asupra pacientului este o problemă de percepție. În adolescență este important de a separa manifestările de instabilitate dispozițională caracteristice vârstei de dezordinile psihologice pe care acneea le produce sau le agravează, acestea trebuind să fie luate în considerare de medic în momentul luării deciziei terapeutice. Studiile efectuate au arătat diferențe în prezența depresiei, anxietății și sinuciderii la pacienții acneici.

Depresia indusă de acnee este diferită de depresia care apare în contextul administrării medicației putând fi atribuită probabil utilizării acestora și dispărând la întreruperea ei.

Isotretinoinul (acid 13 cis-retinoic) administrat oral și-a arătat eficiența în tratamentul acneei, în particular în formele severe. Rolul isotretinoinului în apariția sau agravarea sindromului depresiv a fost discutată de diverși autori în contextul prezentării de cazuri clinice, a asocierii temporale între apariția depresiei și expunerea la medicament, a relației dintre introducerea/reintroducerea medicamentului, a relației depresiei cu doza de isotretinoin administrată sau a mecanismului biologic plauzibil al apariției acesteia.

#### Summary

Acne, especially face localized acne, may be the cause of negative emotional reactions. Acne, by altering body image, has a negative personal impact consisting in the patient's devaluation and a negative relational impact manifested through the patient's behaviour. Acne's echo on the patient is a matter of perception. In adolescence it is important to separate manifestations of dispositional instability characteristic to this age from psychological disorders that acne produces or aggravates, which must be taken into account by the doctor when making the therapeutic decision. Studies have shown differences in the presence of depression, anxiety and suicide in patients with acne.

Depression caused by acne is different from depression occurring in the context of drug administration, which can probably be attributed to the use of such drugs and which disappears after their discontinuation.

Isotretinoin (13 cis-retinoic acid) taken orally has shown its efficiency in the treatment of acne, particularly in severe forms. The role of isotretinoin in the emergence or aggravation of the depressive syndrome has been discussed by various authors in the context of the presentation of clinical cases, the temporal association between the occurrence of depression and drug exposure, the relationship between the introduction/reintroduction of the drug, the relationship between depression and the isotretinoin dose administered, or the plausible biological mechanism of its occurrence.

\* SC Dermamed Brașov.  
SC Dermamed Brașov.

*Concluzia care se desprinde este că surprinderea modificărilor afective la pacienții care urmează tratament cu isotretinoin necesită urmărirea atentă a acestora de către medic.*

**Cuvinte cheie:** *acnee, isotretinoin, depresie.*

Intrat în redacție: 2.07.2013

Acceptat: 8.08.2013

*The conclusion is that the observance of emotional changes in patients on isotretinoin therapy requires careful monitoring by their doctor.*

**Keywords:** *acne, isotretinoin, depression.*

Received: 2.07.2013

Accepted: 8.08.2013

Fiecare individ prezintă din copilărie până la vârsta adultă o evoluție emoțională. La adolescență această evoluție este marcată în mod particular de metamorfoze fizice și psihice. În perioada adolescenței se pot distinge pe lângă afectările depresive considerate normale (plictisit, morocănos, o impresie de devalorizare asupra propriei persoane) care pot fi intermitente, fugace, și episodul depresiv major estimat la 5% din totalul afectărilor depresive (1) și care poate prevedea trecerea la actul de sinucidere. Acest risc de tentativă de sinucidere este adeseori subestimat de anturajul familial sub pretextul „crizei de adolescență”.

Depresia are aceiași manifestare clinică la orice vârstă: tristețe, dezinteres, inhibare intelectuală, cunoaștere negativă, tulburări ale somnului, idei și gesturi de sinucidere. O slabă estimare de sine, o lipsă de control asupra evenimentelor predispon la tulburări depresive ca răspuns la evenimentele stresante ale vieții. Sindromul depresiv apare rareori izolat și poate fi asociat unei tulburări anxioase (comorbiditatea cea mai frecvent întâlnită la 25-50% din cazuri) sau unei tulburări de comportament (opozant, perturbator, întâlnit la 10% din cazuri). Importantă este surprinderea intensității și repetării efectelor depresive: plictiseală, lipsa de interes, oboseala, mahmureala (nimic nu servește la nimic), o privire de devalorizare asupra sa, pentru a evalua riscul major al sinuciderii (2). Autodevalorizarea este un simptom al stării depresive, măsurarea estimării de sine fiind corelată cu depresia. De asemenea neliniștitor este dacă aceste manifestări depresive apar importante și mai ales dacă sunt diferite stărilor anterioare, important fiind să întrebăm adolescentul asupra eventualelor sentimente de deznădejde sau ideilor de sinucidere pe care le are, ținând cont că acesta nu va vorbi de depresie sau de gândul sinuciderii dacă nu va fi întrebat.

Each individual shows an emotional evolution from childhood to adulthood. In adolescence this evolution is particularly marked by physical and mental metamorphoses. During the teenage years we can distinguish, in addition to the depressive symptoms considered normal (bored, grumpy, an impression of devaluation of oneself), which may be intermittent, transient, a major depressive episode estimated at 5% of total depressive disorders (1) and which can foresee the transition to the act of suicide. This risk of suicide attempts is often underestimated by the family circle under the pretext of “adolescent crisis”.

Depression has the same clinical manifestation at any age: sadness, lack of interest, intellectual inhibition, negative cognition, sleep disturbances, suicidal ideas and gestures. A poor self assessment and a lack of control over events predispose to depressive disorders in response to stressful life events. The depressive syndrome rarely occurs isolated and can be associated to anxiety disorders (comorbidity most commonly seen in 25-50% of cases) or a behaviour disorder (oppositional, disruptive, seen in 10% of cases). It is important to capture the intensity and recurrence of depressive emotions: boredom, lack of interest, fatigue, grogginess (nothing serves a purpose), a devaluation of oneself, in order to evaluate the major risk of suicide (2). Self-devaluation is a symptom of depressive disorders, the measurement of self-esteem being correlated with depression. Also, it is worrying if these depressive symptoms appear to be important and especially if they are different from the previous states; it is important to ask the teenagers about any possible feelings of hopelessness or suicidal ideas they have, given that the teenager will not talk about depression or suicidal thoughts if not asked. There can also be an underlying psychological vulnerability

Poate exista de asemenea și o vulnerabilitate psihică de fond mascată în pubertate de sprijinul anturajului dar care se evidențiază brutal la adolescență, sinuciderea apărând ca un act de neînțeles.

Studiul lui Thapar și colab. (3) arată că studiile clinice și epidemiologice individualizează trei grupe de adolescenți cu tendințe de depresie: adolescenți cu antecedente personale de depresie, adolescenți cu antecedente familiale de depresie și adolescenți prezentând simptome depresive subclinice insuficiente pentru a vorbi de tulburări mentale. Pentru acest ultim grup de pacienți este interesant de a desprinde o serie de elemente necesare creșterii vigilenței urmăririi lor. Astfel, ca factor de vulnerabilitate trebuie căutată o componentă genetică complexă în cazul tulburărilor apărute în copilărie sau adolescență ca de exemplu existența de părinți depresivi sau părinți cu afectări somatice, la care se adaugă factori de mediu independenți precum sunt cei culturali sau socio-economici. De asemenea, personalitatea subiectului (temperamentul său: emoționalitatea, sociabilitatea) influențează comportamentul său și posibil răspunsul la evenimente naturale (familiale, școlare) sau iatrogene (medicamente, droguri).

Comportamentul predictiv prin existența unei corelații strânse între emoționalitatea ridicată (slabă sociabilitate, inhibiția comportamentală) și tulburările depresive există doar la adolescenți. Această reactivitate emoțională puternică poate conduce la creșterea impactului evenimentelor stresante asupra adolescentului.

Acneea, îndeosebi cea cu localizare facială, poate fi cauza unor reacții emoționale negative, fața reprezentând partea expusă a corpului, o față deformată fiind imediat vizibilă. Acneea prin alterarea imaginii corporale are un impact negativ personal constând în devalorizarea pacientului și relațional manifestat prin comportamentul acestuia. Astfel pot să apară repercursiuni psihologice precum imaginea de sine alterată, estimarea de sine diminuată, sentimente de frustrare sau de rușine. Acestea vor conduce la apariția de consecințe psihosociale precum jena în relațiile interpersonale legate de sentimentul de a fi judecat, dificultatea de a face față unor situații prin lipsa de încredere în sine (senzația de

concealed during puberty by peer support but which brutally stands out in adolescence, suicide seeming an incomprehensible act.

The study conducted by Thapar et al. (3) shows that clinical and epidemiological studies individualize three groups of adolescents with depressive tendencies: adolescents with a personal history of depression, adolescents with a family history of depression and adolescents showing subclinical depressive symptoms insufficient to speak of mental disorders. For the last group of patients it is interesting to highlight some elements necessary to increase the vigilance of their monitoring. Thus, as a vulnerability factor one should seek a complex genetic component in the case of disorders emerging during childhood or adolescence, such as the existence of depressed parents or parents with somatoform disorders to which independent environmental factors such as cultural or socio-economic factors are added. Also, the personality of the subject (his/her temperament: emotionality, sociability) influences his/her behaviour and possibly the response to natural events (family, school events) or iatrogenic events (medicines, illegal drugs).

Behaviour that can be predicted by the existence of a close correlation between high emotionality (low sociability, behavioural inhibition) and depressive disorders exists only in teenagers. This strong emotional reactivity may increase the impact of stressful events on the adolescent.

Acne, especially face localized acne, may be the cause of negative emotional reactions, the face being the exposed part of the body, a disfigured face being immediately visible. Acne, by alteration of the body image, has a negative personal impact consisting in the patient's devaluation and a negative relational impact manifested through the patient's behaviour. Thus, psychological repercussions may occur, such as altered self-image, diminished self-esteem, feelings of frustration or shame. These will lead to psychosocial consequences such as embarrassment in interpersonal relationships connected to the feeling of being judged, the difficulty to cope with some situations due to a lack of self-confidence (feelings of helplessness or incapacity at school and later at work) and the

neputință sau de incapacitate la școală și mai târziu la locul de muncă) și comportamentul care rezultă din aceasta: evitarea apariției în public la diverse evenimente (culturale, sportive), camuflarea leziunilor (machiajul) sau tentative de a controla boala (escorierea, ciupirea leziunilor).

Răsunetul acneei asupra pacientului este o problemă de percepție. Dacă acneea este severă resentimentul este general impunând un tratament sistemic, cu toate că și în astfel de cazuri putem fi surprinși de o falsă indiferență a pacientului. Pacienții prezintă uneori o modificare de percepere a acneei cu tendința de a supraevalua severitatea acesteia, îndeosebi în acneea moderată traducând suferința pacientului și impunând clinicianului de a nu neglija prezența leziunilor chiar dacă acestea sunt în număr redus. Angoasa existențială este inerentă în adolescență, aceasta fiind localizată pe corpul în transformare, acneea putând reprezenta fixația acestei plângeri, uneori obsedant conducând prin scăderea imaginii de sine la tulburări depresive (4).

În adolescență este important de a separa manifestările de instabilitatea dispozițională caracteristică vârstei, de dezordinile psihologice pe care acneea le produce sau le agravează (modificarea negativă a imaginii corporale sau a comorbidităților psihiatrice asociate uneori acneei). Tulburările depresive sau anxioase sunt descrise concomitent cu prezența acneei. Prezența lor poate influența decizia terapeutică fiind cauze de apreciere greșită a acneei de către pacient iar medicul să escaladeze medicația, de unde importanța cunoașterii acestor tulburări și tratarea lor.

Studii diverse au arătat diferențe în găsirea depresiei, anxietății și sinuciderii la pacienții acneici. Astfel studiile lui Aktan și colab. (5), Rehn și colab. (6) sau Magin și colab. (7) nu au sesizat o corelație între acnee și anxietate, depresie sau sinucidere la pacienții acneici. În schimb în studiile lor Gupta (8) și Piccardi (9) găsesc ideea de suicid la 5,6% respectiv 7,1% la pacienții acneici versus 3% în populația medicală generală. Purvis și colab. (10) într-un studiu pe 9567 liceeni cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani găsesc o frecvență crescută a simptomelor depresive (14%), anxietății (4,8%), gândurilor de sinucidere (23%), corelate cu severitatea acneei, dar cifrele acestor manifestări în populația

resulting behaviour: avoiding public appearances at various events (cultural, sports events), camouflage of lesions (makeup) or attempts to control the disease (excoriating, pinching the lesions).

Acne's echo on the patient is a matter of perception. If acne is severe, the resentment is general, requiring a systemic treatment, although in such cases we can be surprised by a false indifference of the patient as well. Patients sometimes experience a change in the perception of acne with the tendency to overestimate its severity, especially in moderate acne, translating the patient's suffering and requiring the clinician not to neglect the presence of lesions even if they are in a small number. Existential angst is inherent in adolescence, being located on the transforming body and acne may represent its fixation, sometimes obsessive, leading by a lowered self-esteem to depressive disorders (4).

In adolescence it is important to separate manifestations of dispositional instability characteristic to this age from psychological disorders that acne produces or aggravates (negative change in body image or psychiatric comorbidities sometimes associated with acne). Depressive or anxiety disorders are described in the co-presence of acne. Their presence may influence the therapeutic decision, as they are causes of erroneous assessment of acne by the patient and may cause the doctor to escalate medication, hence the importance of knowledge of these disorders and their treatment.

Various studies have shown differences in the occurrence of depression, anxiety and suicide in patients with acne. Thus, studies conducted by Aktan et al. (5), Rehn et al. (6) or Magin et al. (7) have not observed a correlation between acne and anxiety, depression or suicide in patients with acne. On the other hand, in their studies, Gupta (8) and Piccardi (9) find the thought of suicide in 5.6% and 7.1% of patients with acne as opposed to 3% of the general medical population. Purvis et al. (10) in a study conducted on 9567 high school students aged between 12 and 18 years find a high frequency of depressive symptoms (14%), anxiety (4.8%), suicidal thoughts (23%) correlated with the severity of acne but the number of these manifestations in the overall population of New

globală din Noua Zeelandă sunt mai ridicate decât în alte țări. Se poate concluziona că acneea prin alterarea estimării de sine poate fi un factor agravant al afectelor depresive considerate normale în adolescență și care în condiții de stress intercurrent au tendințe de a se amplifica și croniciza favorizând o tulburare depresivă. De aceea preocupări corporale care par disproporționate în raport cu aspectul clinic la anumiți pacienți acneiici pot masca o tulburare a stării afective a acestora.

Apariția în urmă cu 30 de ani a retinoizilor orali la determinat pe John S. Strauss într-un comentariu din 1982 să considere că în viitor impactul retinoizilor orali în practica dermatologică se poate apropia de impactul terapiei cu corticosteroizi (11). Isotretinoinul (acid 13 cis-retinoic) administrat oral și-a arătat eficiența în tratamentul acneei, în particular în formele severe. Acesta este singurul tratament antiacneic cu eficiență remanentă și cu beneficiu care persistă după oprirea lui la numeroși pacienți. Isotretinoinul este indicat în acneile severe care nu răspund la tratamentul clasic (antibioterapie sistemică și tratament topic) bine condus timp de 3 luni. Actualmente tot mai mulți dermatologi prescriu isotretinoinul ca medicație de primă intenție în acneea papulo-pustuloasă cu evoluție cicatricială.

Rolul isotretinoinului în apariția sau agravarea sindromului depresiv a fost discutată chiar la meetingul din 1982 (12). Acesta a devenit mediatizat la câțiva ani după apariția sinuciderii în timpul tratamentului cu isotretinoin sau după administrarea acestuia. Un studiu amplu privind asocierea acidului retinoic cu afectări afective a fost publicat de Bremner și colab. (13) în 2012 în *Journal of Clinical Psychiatry*. Au fost discutate în acest sens cazuri raportate de diverși autori, asocierea temporală între apariția depresiei și expunerea la medicament, relația dintre introducerea/reintroducerea medicamentului, revizuirea efectelor neuropsihotice ale hipervitaminozei A, relația depresiei cu doza administrată de isotretinoin și mecanismul biologic plauzibil al apariției acesteia.

Depresia indusă de medicament este definită ca depresia care apare în contextul administrării medicației sau substanței putând fi atribuită probabil utilizării acesteia și dispărând la

Zealand is higher than in other countries. We can conclude that acne, by altering self-esteem, may be an aggravating factor of the depressive symptoms considered normal in teenage persons and which, in stressful conditions, tend to amplify and become chronic, favouring a depressive disorder. Therefore, bodily concerns that seem disproportionate to the clinical appearance in some patients with acne may mask a disorder of their emotional state.

The advent 30 years ago of oral retinoids prompted John S. Strauss in a comment in 1982 to believe that *in the future the impact of oral retinoids in dermatological practice can approach the impact of corticosteroid therapy* (11). Isotretinoin (13 cis-retinoic acid) taken orally has shown its efficiency in the treatment of acne, particularly in severe forms. This is the only acne treatment with residual efficiency and with benefits that persist after stopping the treatment in many patients. Isotretinoin is indicated for severe acne unresponsive to standard treatment (systemic antibiotherapy and topical treatment), well run for 3 months. Nowadays more and more dermatologists prescribe isotretinoin as a first line medication for papulopustular acne with scar evolution.

The role of isotretinoin in the emergence or aggravation of the depressive syndrome was discussed even in the 1982 meeting (12). It became mediatized a few years after the occurrence of suicides during treatment with isotretinoin or after its administration. A large study on the association of retinoic acid with emotional impairment was published by Bremner et al. (13) in the *Journal of Clinical Psychiatry* in 2012. In this respect there were discussed cases reported by various authors, the temporal association between the occurrence of depression and drug exposure, the relationship between the introduction/reintroduction of the drug, the review of neuropsychiatric effects of hypervitaminosis A, the relationship between depression and isotretinoin dose, and the plausible biological mechanism of its occurrence.

Drug-induced depression is defined as depression occurring in the context of drug or substance administration, which may probably be attributed to its use and which disappears after its discontinuation. A number of

întreruperea ei. O serie de medicații sunt incriminate în apariția depresiei precum: corticosteroizii, blocații de claciu, rezerpina, interferonul, hipolipemianțele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, digoxina, hipnoticele sedative și psihostimulantele. În privința isotretinoinului depresia a fost raportată de Food and Drug Administration (FDA) ca al șaselea efect secundar al acestui medicament. Totodată isotretinoinul este considerat al patrulea medicament cauzator de depresie (14) și singura medicație nepsihotropă prezentă în topul primelor 10 medicații raportate ca fiind asociate cu tentative de sinucidere.

Inițial au fost raportate de diverși autori o serie de cazuri care în cursul tratamentului cu isotretinoin au prezentat depresie, tentative de sinucidere, psihoză, violență sau agresivitate. În unele cazuri pentru aprecierea severității depresiei s-a folosit Hamilton Rating Scale for Depression, scorul >15 fiind considerat ca depresie semnificativă.

Ulterior o serie de trialuri clinice necontrolate au încercat să aprecieze apariția depresiei în cursul tratamentului cu isotretinoin. Astfel, Hull și Demkin-Bartel (15) într-un studiu pe 121 pacienți tratați cu isotretinoin au găsit depresia prezentă la 5 pacienți (4%) aceasta persistând pe toată durata tratamentului. Hazen și colab. (16) au găsit că 6 din cei 100 pacienți cu acnee tratați cu isotretinoin în doze de 1-2 mg/kgc/zi au prezentat simptome depresive în cursul tratamentului. Bruno (17) a găsit că 11 din cei 94 de pacienți tratați cu isotretinoin au prezentat depresie iar Scheimann și colab. (18) constată că 7 din cei 700 de pacienți tratați cu isotretinoin au dezvoltat depresie în cursul tratamentului. Spre deosebire de aceștia Ferahbas (19) nu a constatat apariția depresiei sau tendinței de sinucidere la cei 23 de pacienți tratați cu isotretinoin în doza de 0,5-1 mg/kgc/zi timp de 16 săptămâni. Din aceste studii reiese o incidență a depresiei situată între 1-11% la pacienții cu acnee tratați cu isotretinoin. Două studii epidemiologice care compară tratamentul cu isotretinoin cu cel antibiotic oral administrat în acnee nu au găsit un risc mai mare de depresie sau sinucidere la pacienții tratați cu isotretinoin. Astfel, Chia și colab. (20) într-un studiu efectuat pe 132 de

medicații sunt incriminate pentru apariția depresiei precum: corticosteroizii, blocații de claciu, rezerpina, interferonul, hipolipemianțele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, digoxina, hipnoticele sedative și psihostimulantele. În privința isotretinoinului depresia a fost raportată de Food and Drug Administration (FDA) ca al șaselea efect secundar al acestui medicament. Totodată isotretinoinul este considerat al patrulea medicament cauzator de depresie (14) și singura medicație nepsihotropă prezentă în topul primelor 10 medicații raportate ca fiind asociate cu tentative de sinucidere.

Inițial variuși autori au raportat un număr de cazuri care în cursul tratamentului cu isotretinoin au prezentat depresie, tentative de sinucidere, psihoză, violență sau agresivitate. În unele cazuri pentru aprecierea severității depresiei s-a folosit Hamilton Rating Scale for Depression, a scor > 15 fiind considerat ca depresie semnificativă.

Subsequently a number of uncontrolled clinical trials attempted to assess the occurrence of depression during treatment with isotretinoin. Thus, Hull and Demkin-Bartel (15) in a study of 121 patients treated with isotretinoin found depression present in 5 patients (4%), this persisting throughout the treatment. Hazen et al. (16) found that 6 of the 100 patients with acne treated with isotretinoin at a dose of 1-2 mg/kg/day experienced depressive symptoms during treatment. Bruno (17) found that 11 of the 94 patients treated with isotretinoin experienced depression, and Scheimann et al. (18) found that 7 of the 700 patients treated with isotretinoin developed depression during treatment. In contrast, Ferahbas (19) found no occurrence of depression or suicidal tendency in the 23 patients treated with isotretinoin at a dose of 0.5-1 mg/kg/day for 16 weeks. These studies showed an incidence of depression between 1-11% in patients with acne treated with isotretinoin. Two epidemiological studies comparing treatment with isotretinoin and orally administered antibiotic treatment for acne did not find a higher risk of depression or suicide in patients treated with isotretinoin. Thus, Chia et al. (20) in a study of 132 patients with moderate or severe acne aged between 12 and 19 treated with isotretinoin and oral antibiotic, examining the subjects before and

pacienți cu acnee moderată sau severă având vârste cuprinse între 12 și 19 ani tratați cu isotretinoin sau antibiotic oral, apreciind subiecții înainte și după tratament nu găsesc nici o diferență în apariția depresiei la cele două grupuri. Aceași constatare reiese și din studiul lui Ng (21) pe 215 pacienți tratați cu isotretinoin 1 mg/kg/zi sau cu antibiotice orale pentru acnee.

Studii retrospective au încercat și ele să surprindă apariția depresiei la pacienții cu acnee tratați cu isotretinoin. Hersom și colab. (22) la 2281 pacienți cu acnee identificați retrospectiv nu au constatat necesitatea administrării mai frecvente a tratamentului antidepresiv la pacienții tratați cu isotretinoin. Jick și colab. (23) urmărind 7195 pacienți cu acnee tratați cu isotretinoin și 13700 pacienți tratați cu antibiotice orale nu au găsit creșterea incidenței depresiei sau ideii de sinucidere la pacienții tratați cu isotretinoin. În schimb Neary și colab. (24) au găsit o creștere semnificativă a depresiei la pacienții tratați cu isotretinoin iar studiul din Quebec (15) cuprinzând 18183 pacienți constată creșterea de trei ori a riscului de depresie la pacienții tratați cu isotretinoin. Schaffer (25) într-un studiu retrospectiv pe 300 pacienți suferind de afecțiune bipolară constată că 9 din cei 10 pacienți care primeau isotretinoin au prezentat o înrăutățire a stării lor dintre care 3 au prezentat idei de sinucidere în timpul tratamentului, starea îmbunătățindu-se la 8 din 10 pacienți o dată cu întreruperea tratamentului cu isotretinoin.

De remarcat că o serie de autori susțin că în acnee tratamentul cu isotretinoin conduce la o îmbunătățire a imaginii de sine și astfel la o diminuare a depresiei (Cassileth și colab (26), Gupta și colab. (8), Schuster și colab. (27)) sau a senzației de anxietate (Garrie și Garrie (28), Gupta și colab. (8), Rubinow și colab. (29), Medansky și colab. (30)).

În privința relației temporale dintre isotretinoin și apariția depresiei sau sinuciderii s-a constatat că în general pacienții au urmat tratament cu isotretinoin timp de câteva săptămâni înainte de apariția depresiei sau sinuciderii. Hazen și colab. (31) au raportat apariția depresiei la două săptămâni de la începerea tratamentului cu isotretinoin, Bigby și Ster (31), Bravard și colab. (32), Bruno și colab.

after the treatment, did not find any difference in the occurrence of depression between the two groups. The same finding emerges also from Ng's study (21) on 215 patients treated with isotretinoin 1 mg/kg/ day or oral antibiotics for acne.

Retrospective studies have also tried to capture the occurrence of depression in acne patients treated with isotretinoin. Hersom et al. (22) found in 2281 retrospectively identified acne patients no need for more frequent administration of antidepressant treatment in patients treated with isotretinoin. Jick et al. (23) following 7,195 patients with acne treated with isotretinoin and 13,700 patients treated with oral antibiotics found no increased incidence of depression or suicidal thoughts in patients treated with isotretinoin. Instead Neary et al. (24) found a significant depression increase in patients treated with isotretinoin, while the Quebec study (15) comprising 18,183 patients noticed a threefold increase in the risk of depression in patients treated with isotretinoin. Schaffer (25) in a retrospective study on 300 patients suffering from bipolar disorder found that 9 of the 10 patients receiving isotretinoin experienced an aggravation of their condition of which 3 had suicidal thoughts during treatment, the condition improving in 8 of 10 patients after discontinuation of isotretinoin therapy.

It is worth noting that some authors claim that acne treatment with isotretinoin leads to improved self-image and thus to a decrease in depression (Cassileth et al. (26), Gupta et al. (8), Schuster et al. (27)) or in the sensation of anxiety (Garrie and Garrie (28), Gupta et al. (8), Rubinow et al. (29), Medansky et al. (30)).

Regarding the temporal relationship between isotretinoin and the occurrence of depression or suicide, authors found that in general patients were treated with isotretinoin for several weeks prior to the occurrence of depression or suicide. Hazen et al. (31) reported the occurrence of depression two weeks after starting the treatment with isotretinoin, Bigby and Ster (31), Bravard et al. (32), Bruno et al. (17) one month after starting the treatment with isotretinoin, and Barak et al. (33) found that the occurrence of depression or the committal of suicide appeared after 2-4 months of treatment with isotretinoin.

(17) la o lună de la începerea tratamentului cu isotretinoin, iar Barak și colab. (33) au arătat că apariția depresiei sau comiterea sinuciderii apar după 2-4 luni de tratament cu isotretinoin.

La pacienții care acuzau depresie în timpul tratamentului cu isotretinoin întreruperea medicației conduce de obicei la dispariția simptomelor depresive sau a ideii de sinucidere (Bigby și Stern (31), Bravard și colab. (32)). La fel Barak și colab. (33) arată că 4 din 5 pacienți care au dezvoltat psihoze în timpul tratamentului cu isotretinoin au cunoscut o îmbunătățire a simptomatologiei după întreruperea tratamentului cu isotretinoin și tratament antipsihotic. Reintroducerea isotretinoinului conduce la reapariția simptomelor psihiatrice. Vilabos și colab. (34) au prezentat un caz la care administrarea isotretinoinului a condus la halucinații, paranoia, incoerență, care au dispărut la întreruperea tratamentului cu isotretinoin, reapărând la reluarea isotretinoinului, aceleași observații fiind făcute și de Wysowski și colab. (14).

Conceptul că dozele crescute de isotretinoin conduc la o frecvență mai mare a apariției efectelor adverse este subliniată de observația lui Meyskenst (12). Acesta a constatat că isotretinoinul administrat în doze de 3 mg/kgc/zi (doze de 3-6 ori mai mari decât dozele uzuale folosite în acnee) conduce la apariția depresiei, reducerea dozelor având ca efect scăderea sau dispariția simptomelor depresive. Ng și colab. (38) au raportat un caz în care simptomele de depresie cauzate de tratamentul cu isotretinoin sau îmbunătățit odată cu scăderea dozelor și administrarea de sertralină. Bruno (17) comparând pacienții cu acnee care au primit doze mari de isotretinoin (0,75-1,25 mg/kgc/zi) cu cei care au primit doze scăzute, a constatat că simptomele de depresie au fost mai des întâlnite la cei care primeau doze crescute de isotretinoin.

Apariția depresiei în cursul tratamentului cu isotretinoin s-ar explica prin faptul că retinoizii aromatici au efecte variate pe sistemul neurochimic al creierului care se crede a fi implicat în depresie, în particular asupra dopaminei, serotoninei și norepinefrinei (36, 37). Retinoizii aromatici acționează pe regiuni ale ariei

In patients who experience depression during treatment with isotretinoin, medication discontinuation usually leads to the disappearance of depressive symptoms or suicidal thoughts (Bigby and Stern (31), Bravard et al. (32)). Barak et al. (33) also show that 4 of 5 patients who had developed psychosis during treatment with isotretinoin experienced an improvement in symptoms after discontinuation of isotretinoin therapy and antipsychotic treatment. The reintroduction of isotretinoin leads to the recurrence of psychiatric symptoms. Vilabos et al. (34) presented a case where isotretinoin administration led to hallucinations, paranoia, incoherence, which disappeared after discontinuation of isotretinoin and reappeared when isotretinoin was resumed; the same observations were also made by Wysowski et al. (14).

The concept according to which increased doses of isotretinoin lead to a higher frequency of adverse effects is highlighted by the observation of Meyskenst (12). It has been found that isotretinoin administered at a dose of 3 mg/kg/day (doses 3-6 times higher than the doses commonly used in acne) leads to depression, a dose reduction resulting in the decrease or disappearance of the depressive symptoms. Ng et al. (38) reported a case in which the symptoms of depression caused by the treatment with isotretinoin improved due to dose reductions and administration of sertraline. Bruno (17), comparing patients with acne who received high doses of isotretinoin (0.75 to 1.25 mg/kg/day) with those who received low doses, found that symptoms of depression were more common in patients receiving high doses of isotretinoin.

The occurrence of depression during treatment with isotretinoin might be explained by the fact that aromatic retinoids have varying effects on the brain's neurochemical system believed to be involved in depression, particularly on dopamine, serotonin and norepinephrine (36, 37). Aromatic retinoids act on regions of the limbic area of the brain including hippocampus, prefrontal cortex and striatum, all of them being areas that hypothetically play a role in depression (38). MRI studies suggest that patients treated with



limbice ale creierului incluzând hipocampusul, cortexul prefrontal și corpul striat, toate fiind arii care ipotetic joacă rol în depresie (38). Studii de rezonanță magnetică sugerează că pacienții tratați cu isotretinoin prezintă o scădere a activității cortexului orbito-frontal al creierului, arie asociată cu apariția simptomelor de depresie (39).

O cauză directă între utilizarea isotretinoinului și depresie sau sinucidere nu a fost stabilită și poate nu va fi stabilită niciodată. Nu putem ști care pacient poate manifesta astfel de simptome, când pot să apară acestea sau dacă ele pot fi legate de tratamentul cu isotretinoin. Pentru a surprinde apariția acestor simptome este bine ca în momentul prescrierii isotretinoinului pacienții să fie educați să urmărească semnele și simptomele depresiei și să fie întrebați de acestea la fiecare vizită. Urmărirea regulată a pacienților în timpul tratamentului cu isotretinoin este necesară pentru surprinderea modificărilor afective ale acestora.

Isotretinoinul este un medicament important în contextul în care jumătate dintre pacienții acnei nu primesc un tratament cu impact pe calitatea vieții și apariției potențialelor cicatrici. În ultima perioadă, isotretinoinul este un medicament foarte mediatizat în lume, reportaje ample difuzate de televiziunile occidentale leagă utilizarea medicamentului de cazurile de sinucidere apărute în cursul tratamentului sau după oprirea lui. Sinuciderea la adolescent este o dramă pentru familie și este o problemă de sănătate publică la care populația este foarte sensibilă având ca și consecință creșterea presiunii asupra medicului în momentul prescrierii isotretinoinului. Medicul nu trebuie să fie influențat de presiunea exterioară privind alegerea terapiei mai ales când prescrierea este justificată, efectele secundare ale isotretinoinului fiind de altfel comparabile cu ale altor medicamente prescrise în alte specialități medicale inclusiv în medicina generală.

În concluzie dermatologul care prescrie tratament cu isotretinoin trebuie să prezinte îndemânare, să fie competent și eficient în tratarea pacienților cu afecțiuni psihodermatologice și să recunoască momentul când pacienții pot beneficia de psihoterapie.

isotretinoin show low activity of the orbitofrontal cortex of the brain, area associated with the occurrence of symptoms of depression (39).

A direct cause between the use of isotretinoin and depression or suicide has not been established so far and it may never be established. We cannot know what patients may manifest such symptoms, when they may occur or if they can be related to treatment with isotretinoin. To notice the occurrence of these symptoms, when they are prescribed isotretinoin, patients should be educated to monitor the signs and symptoms of depression, and should be asked about such signs and symptoms at each visit. Regular follow-up of patients during treatment with isotretinoin is necessary to notice their emotional changes.

Isotretinoin is an important drug in the context in which half of the acne patients do not receive a treatment with impact on the quality of life and the appearance of potential scarring. Lately, isotretinoin is a medication highly mediatized worldwide; extensive TV coverage broadcast by Western TV networks are linking the use of this medicine to cases of suicide occurred during treatment or after stopping it. Teen suicide is a tragedy for the family and a public health problem to which the population is very sensitive, with the consequence of an increased pressure on the doctor when prescribing isotretinoin. The physician should not be influenced by external pressure on the choice of the therapy, especially when the prescription is justified, the side effects of isotretinoin being in fact comparable to those of other drugs prescribed in other medical specialties, including general medicine.

In conclusion, the dermatologist who prescribes treatment with isotretinoin must be skilled, competent and efficient in treating patients with severe psycho-dermatological disorders, and recognize the moment when patients may benefit from psychotherapy.

## Bibliografie/Bibliography

1. Basquin M, Cohen D. Les psychothérapies de la dépression avant 20 ans, in "La dépression avant 20 ans. Paris: Masson, 1998.
2. Dalgard F, Gieler U, Holm JØ, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):746-51.
3. Thapar A, Collishaw S, Potter R, Thapar AK. Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ*. 2010 Jan 22;340:c209.
4. Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J, Dréno B. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology*. 2007;215(4):308-14.
5. Aktan S, Ozmen E, Sanli B. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *Int J Dermatol*. 2000 May;39(5):354-7.
6. Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Nov;23(11):1294-7.
7. Magin PJ, Pond CD, Smith WT, Goode SM. Acne's relationship with psychiatric and psychological morbidity: results of a school-based cohort study of adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jan;24(1):58-64.
8. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998 Nov;139(5):846-50.
9. Picardi A, Mazzotti E, Pasquini P. Prevalence and correlates of suicidal ideation among patients with skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3):420-6.
10. Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health*. 2006 Dec;42(12):793-6.
11. Strauss JS. Retinoids and acne. *J Am Acad Dermatol*. 1982 Apr;6(4 Pt 1):546.
12. Meyskens FL. Short clinical reports. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6:732.
13. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jan;73(1):37-50.
14. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):460.
15. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg*. 2000 Apr;4(2):66-70.
16. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression—a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Aug;9(2):278-9.
17. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis*. 1984 May;33(5):484-6, 489.
18. Scheinman PL, Peck GL, Rubinow DR, DiGiovanna JJ, Abangan DL, Ravin PD. Acute depression from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jun;22(6 Pt 1):1112-4.
19. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat*. 2004 Jun;15(3):153-7.
20. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne: a cohort study. *Arch Dermatol*. 2005 May;141(5):557-60.
21. Ng CH, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003 Feb;37(1):78-84.
22. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Sep;49(3):424-32.
23. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1231-6.
24. Neary MP, Klaskala W, McLane J. Epidemiological study of adverse events in Accutane users and matched non-users: a retrospective analysis of major US health plan claims database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001, 10:S141.

25. Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010 May;122(3):306-8.
26. Cassileth BR, Lusk EJ, Tenaglia AN. A psychological comparison of patients with malignant melanoma and other dermatologic disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1982 Dec;7(6):742-6.
27. Shuster S, Fisher GH, Harris E, Binnell D. The effect of skin disease on self image [proceedings]. *Br J Dermatol*. 1978 Jul;99(Suppl 16):18-9.
28. Garrie SA, Garrie EV. Anxiety and skin diseases. *Cutis*. 1978 Aug;22(2):205-8.
29. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Jul;17(1):25-32.
30. Medansky RS, Handler RM, Medansky DL. Self-evaluation of acne and emotion: a pilot study. *Psychosomatics*. 1981 May;22(5):379-83.
31. Bigby M, Stern RS: Adverse reactions to isotretinoin: a report from the Adverse Drug Reaction Reporting System. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:543-552.
32. Bravard P, Krug M, Rzeznick JC. Isotrétinoïne et dépression: syons vigilants (Isotretinoin and Depression: Care is needed). *Nouv Dermatol* 1993;12:215.
33. Barak Y, Wohl W, Greenberg Y, Bar Dayan Y, Friedman T, Shoval G, Knobler HY: Affective psychosis following Accutane (isotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacology* 2005, 20:39-41.
34. Villalobos D, Ellis M, Snodgrass WR: Isotretinoin (Accutane) associated psychosis. *Vet Hum Toxicol* 1989, 31:362.
35. Ng CH, Tamm MM, Hook SJ: Acne, isotretinoin treatment and depression. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2:159-161.
36. Charest A, Wainer BH, Albert PR. Cloning and differentiation-induced expression of a murine serotonin1A receptor in a septal cell line. *J Neurosci*. 1993 Dec;13(12):5164-71.
37. Misery L, Fetou-Danou N, Consoli A, Chastaing M, Consoli S, Schollhammer M; pour Le Groupe psychodermatologie de Société française de dermatologie. Isotretinoin and adolescent depression. *Ann Dermatol Venereol*. 2012 Feb;139(2):118-23.
38. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 15;51(4):273-9.
39. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Nov;15(6):541-5.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* SC Dermamed SRL – Brașov, Strada Zizinului, Nr. 40  
Tel/Fax: 0268333825  
E-mail: oanta\_alexandru@yahoo.com

*Correspondance address:* SC Dermamed SRL – Brașov, 40 Zizinului street  
Phone/Fax: 0268333825  
E-mail: oanta\_alexandru@yahoo.com