

Acne vulgaris: endocriene aspecten

O.M.Dekkers, B.H.Thio, J.A.Romijn en J.W.A.Smit

- Androgenen spelen een belangrijke pathofysiologische rol bij de ontwikkeling van acne vulgaris. Androgeenspiegels zijn bij patiënten met acne hoger dan bij controlepersonen en patiënten met een androgeeninsensitiviteitssyndroom krijgen geen acne.
- Lokale factoren spelen een rol bij de ontwikkeling van acne vulgaris, naast de plasmaspiegels van androgenen.
- De huid bevat de enzymen om de meest werkzame androgenen (testosteron en dihydrotestosteron) te vormen uit precursorhormonen. Hiermee is op lokaal niveau regulatie van de androgeensynthese mogelijk. De androgene effecten in de huid zijn daardoor een resultante van de plasmabeschikbaarheid van androgenen, enzymactiviteit op lokaal niveau en androgeenreceptoren.
- Sommige endocriene aandoeningen kunnen gepaard gaan met acne. Hierbij heeft het polycysteus-ovariumsyndroom de hoogst prevalentie: 10-20% van de vrouwen met persisterende acne na de puberteit heeft dit syndroom.
- De hormonale therapie is gericht op remming van de androgeenproductie (met oestrogenen) of blokkade van de androgeenreceptoren (met cyproteron, spironolacton).

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1281-5

Acne vulgaris is een huidaandoening die wordt gekenmerkt door het gelijktijdig vóórkomen van open en gesloten comedones, papels en papulopustels (figuur 1). Deze aandoening heeft een prevalentie, afhankelijk van leeftijd en definitie, van meer dan 50%.^{1, 2} Drie factoren zijn van pathofysiologisch belang bij het ontstaan van acne: (a) verhoogde talgproductie; (b) hyperkeratinisatie (hyperkeratose) met obstructie van de talgklier; en (c) kolonisatie van de huid met *Propionibacterium acnes*. Androgenen spelen een belangrijke rol bij de verhoogde talgproductie die bij acne gevonden wordt, en mogelijk ook bij de hyperkeratinisatie.

In dit artikel bespreken wij de rol van androgenen bij acne vulgaris. Sinds de laatste keer dat in het Tijdschrift is stilgestaan bij de rol van androgenen bij acne,³ hebben zich met name op het gebied van het androgeenmetabolisme op lokaal niveau interessante nieuwe ontwikkelingen voorgedaan.

ANDROGEENMETABOLISME

Androgenen behoren tot de familie van steroïdhormonen en worden biochemisch gekenmerkt door een skelet van 19 koolstofatomen: het zijn C₁₉-steroïden. De belangrijkste androgenen zijn dihydro-epiandrosteron (DHEA), dihydro-

epiandrosteronsulfaat (DHEAS), androsteendion, testosteron en dihydrotestosteron (figuur 2). DHEA, DHEAS en androsteendion zijn precursors voor testosteron en dihydrotestosteron, de androgenen met het grootste effect op de androgeenreceptor. De productie van deze actiefste androgenen door omzetting van androsteendion vindt plaats met behulp van de enzymen 17β-hydroxysteroiddehydrogenase (17β-HSD), dat androsteendion omzet in testosteron, en 5α-reductase, dat testosteron omzet in dihydrotestosteron.

De productie van androgenen staat onder invloed van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) in de bijnieren en luteïniserend hormoon (LH) in de gonaden. DHEA, DHEAS en androsteendion worden voornamelijk in de bijnieren geproduceerd. Naast androgeenproducerende organen als de bijnieren en de gonaden zijn ook perifere weefsels, zoals de huid en het vetweefsel, in staat tot productie van actieve androgenen uit door de bijnier gevormde precursors.⁴ Dit proces wordt 'perifere conversie' genoemd.

ANDROGENEN EN DE TALGKLIER

In de huid bevinden zich de enzymen 3β-HSD, 17β-HSD en 5α-reductase, waarmee de huid in staat is om testosteron en dihydrotestosteron te vormen uit DHEAS en DHEA. 3β-HSD en 17β-HSD komen meer tot expressie in de talgklier, de haarfollikel en de zweetklier dan in overige delen van de huid.^{5, 6} Van het 17β-HSD zijn meerdere isovormen bekend. De talgklier brengt zowel 17β-HSD type 2 tot expressie, dat de omzetting van testosteron in androsteendion katalyseert, als type 3 en type 5, die de omgekeerde omzetting katalyse-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Endocrinologie, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Hr.O.M.Dekkers, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.J.A.Romijn en hr.dr.J.W.A.Smit, internisten-endocrinologen.

Erasmus MC-Centrum, afd. Dermatologie, Rotterdam.

Hr.dr.B.H.Thio, dermatoloog.

Correspondentieadres: hr.O.M.Dekkers (o.m.dekkers@lumc.nl).



FIGUUR 1. Patiënt met acne vulgaris: zichtbaar zijn comedones, papels en papulopustels.

ren (zie figuur 2).⁵⁻⁷ De talgklier heeft door deze isovormen van 17β -HSD een interne androgeenhomeostase. In-vitro-experimenten laten een grotere activiteit van 17β -HSD type 2 zien dan van type 3,⁵⁻⁸ hetgeen zou kunnen wijzen op een beschermingsmechanisme tegen de effecten van potentere androgenen, als testosteron en dihydrotestosteron.

Testosteron en dihydrotestosteron oefenen hun effect uit via kernreceptoren, die zich in de talgklier alsook in de haarfollikels bevinden.⁹⁻¹⁰ Het androgeenreceptorcomplex brengt genen tot expressie die betrokken zijn bij talgproductie en celgroei. Hoewel androgenen de talgproductie stimuleren¹¹ en mogelijk een rol spelen bij de hyperkeratinisatie, zijn het precieze pathofysiologische mechanisme en de transcriptiefactoren die leiden tot de ontwikkeling van acne nog niet geheel opgehelderd.

Verschillende studies hebben een verband aangetoond tussen androgenen, talgproductie en acne. Vóór de puberteit worden bij meisjes met acne hogere DHEAS-spiegels gezien dan bij meisjes zonder acne.¹² Bij patiënten met acne zijn serumspiegels van de androgenen DHEA, androsteendion, testosteron en dihydrotestosteron significant hoger dan bij controlepersonen zonder acne, echter niet verhoogd ten opzichte van de referentiewaarden.¹³⁻¹⁴ Daarentegen kunnen ernstiger vormen van acne gepaard gaan met DHEAS- en testosteronspiegels die wel hoger zijn dan de referentiewaarden, of met verlaagde spiegels van sekshormoonbindend globuline,¹⁵⁻¹⁷ hoewel dit niet in alle onderzoeken wordt bevestigd.¹⁸⁻¹⁹

Een andere aanwijzing dat androgenen een rol spelen bij de ontwikkeling van acne is dat zich bij ziekten die gepaard gaan met androgeenoverproductie, zoals androgeenproducerende tumoren en polycysteus-ovariumsyndroom, zich ook acne kan manifesteren. Tenslotte is bekend dat patiënten met een androgeeninsensitiviteit geen talg produceren en geen acne krijgen.²⁰

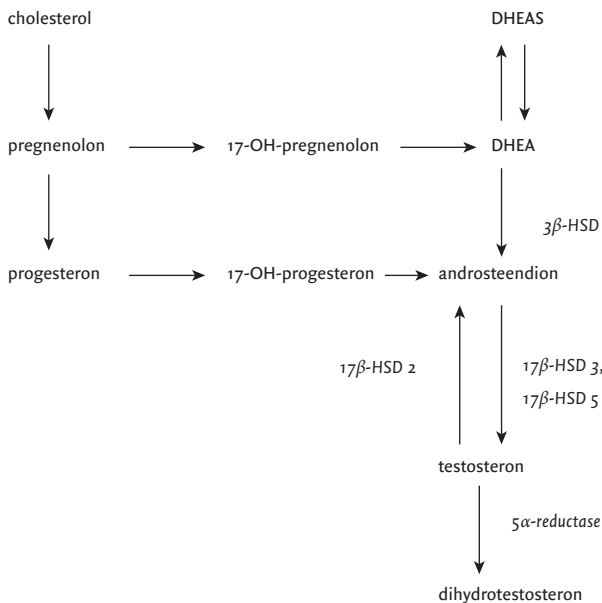
Hoewel mannen per definitie hogere testosteron- en dihydrotestosteronspiegels hebben dan vrouwen, komt persisterende acne na de puberteit vaker voor bij vrouwen dan bij mannen.¹ Het is aannemelijk dat niet enkel de serumandrogenen van belang zijn voor de ontwikkeling van acne, maar dat ook de perifere conversie van DHEAS, DHEA en androsteendion in testosteron en dihydrotestosteron een rol speelt.

De rol van lokale vorming van androgenen bij acne is nog niet geheel opgehelderd. Er zijn aanwijzingen uit in-vitro-studies dat de activiteit van 17β -HSD en 5α -reductase groter is in huidgebieden waar acne het meest voorkomt, zoals het gezicht.⁸⁻²¹⁻²² Hoewel de huid van patiënten met acne meer testosteron en dihydrotestosteron produceert dan de huid van gezonde controlepersonen,¹⁴ kon in vitro geen significant verhoogde activiteit van 17β -HSD of 5α -reductase worden aangetoond bij acnepatiënten.

Het is aannemelijk dat androgeene effecten dus niet alleen een gevolg zijn van androgeenspiegels in het serum, maar veeleer een resultante van androgeenspiegels, expressie op lokaal niveau van de enzymen 3β -HSD, 17β -HSD en 5α -reductase, isovormen van enzymen (17β -HSD type 2 en 3) en de aan- of afwezigheid van androgeenreceptoren.

ACNE EN ENDOCRIENE ZIEKTEN

Een aantal endocriene ziekten gaat gepaard met overproductie van androgenen en kan acne als klinische manifestatie hebben (tabel). Bij de meeste patiënten met acne is er geen onderliggende endocriene aandoening. De a-priorikans op de aanwezigheid van een endocriene aandoening is



FIGUUR 2. Androgeenmetabolisme: DHEAS = dihydro-epiandrosteronsulfaat; DHEA = dihydro-epiandrosteron; HSD = hydroxysteroiddehydrogenase. Testosteron en dihydrotestosteron zijn de androgenen met het grootste effect op de androgeenreceptor.

niet alleen afhankelijk van de aanwezigheid van acne, maar tevens van leeftijd, geslacht en eventueel aanwezige andere klachten of symptomen die kunnen wijzen op overproductie van androgenen.

De meest voorkomende endocriene aandoening met androgeenoverproductie is het polycysteus-ovariumsyndroom (PCOS). Bij ruim 800 vrouwen met androgeenoverproductie werd bij 82% de diagnose 'PCOS' gesteld. Overige diagnoses waren: 'idiopathisch hirsutisme' (5%), 'hyperandrogene, insulineresistente acanthosis nigricans' (3%), 'adrenale hyperplasie' (2%), 'congenitale bijnierhyperplasie' (2%)

Endocriene ziekten als oorzaken van overproductie van androgeen	
adrenale	
	congenitale bijnierhyperplasie
	bijniertumor
	glucocorticoïdresistentie
	syndroom van Cushing
gonadale	
	polycysteus-ovariumsyndroom
	ovariumtumor
	testistumoren
overige	
	hyperandrogene insulineresistente acanthosis nigricans
	hyperprolactinemie
	medicamenteuze/exogene

en 'androgeenproducerende tumor' (0,2%).²³ Bij vrouwen die zich na de puberteit met persisterende acne presenteren, blijkt 10-20% PCOS te hebben.¹⁵ Hoewel dit een relatief hoog percentage is, moet dit worden afgezet tegen de prevalentie van PCOS in een ongeselecteerde populatie: deze is 5-10%.²⁴⁻²⁶ PCOS wordt gekenmerkt door menstruatiestoornissen, klinische of biochemische tekenen van hyperandrogenisme, multipale cysten in het ovarium en een verhoogde ratio van LH en follikelstimulerend hormoon (FSH): > 1. Daarnaast is veelal sprake van insulineresistentie.²⁷ De androgeenoverproductie wordt veroorzaakt door een verhoogde afgifte van LH zonder toename van FSH, waardoor in de ovaria relatief meer testosteron dan oestrogenen uit androstenedion wordt gevormd. De hoge insulinespiegel werkt synergetisch met LH en leidt tot een verhoogde androgeensecretie. Insuline remt daarnaast de hepatische synthese van sekshormoonbindend globuline en leidt zo tot een verhoogde spiegel van vrij testosteron.

THERAPEUTISCHE OVERWEGINGEN

Hormonale therapie van acne is gericht op de remming van de androgeenproductie, het verlagen van de androgeenspiegel, de remming van de perifere conversie en het blokkeren van de androgeenreceptor. Selectieve remmers van het enzym 5α-reductase blijken voorsnog niet effectief.²⁸ In dit artikel laten wij de medicamenteuze therapie van met acne gepaard gaande endocriene ziekten buiten beschouwing.

Orale anticonceptiva. Bij jonge vrouwen met acne wordt een oraal anticonceptivum frequent als onderhoudsbehandeling toegepast. De meeste orale anticonceptiva bestaan uit een oestrogeen gecombineerd met een progestageen. Oestrogenen remmen de afgifte van LH, waardoor de ovariële androgeenproductie afneemt. Daarnaast verhogen oestrogenen de synthese van het sekshormoonbindend globuline,²⁹ met als gevolg een daling van de concentratie vrij testosteron. Het is mogelijk dat de progestageencomponent tevens de 5α-reductaseactiviteit remt.³⁰ In vergelijking met placebo blijken de preparaten ethinylestradiol-levonorgestrel, ethinylestradiol-norgestimaat evenals ethinylestradiol-norethisteronacetaat effectief voor de behandeling van acne.³¹ De genoemde orale anticonceptiva laten na 6 maanden behandeling van patiënten met lichte acne een reductie van het aantal afwijkingen zien met 20-50%.³²⁻³⁵ Aangekend dient te worden dat ook in de met placebo behandelde groepen het aantal afwijkingen afneemt met 10-25%. De werking van cyproteron berust op blokkade van de androgeenreceptor, waardoor de talgproductie afneemt.³⁶ Op theoretische gronden lijkt behandeling met een combinatie van ethinylestradiol en cyproteron een goede keuze,^{36 37} hoewel overtuigend bewijs ontbreekt dat deze therapie superieur is aan andere combinatiepreparaten.³¹ Bij actieve

acne laat een oraal anticonceptivum als monotherapeuticum vaak een teleurstellend behandelingsresultaat zien.

Spiroolacton. De antiacnewerking van spiroolacton berust op het blokkeren van de androgeenreceptor. Het remt de talgproductie en vermindert daarmee in een dosering van 50-200 mg/dag de acne bij een groot deel van de behandelde patiënten,³⁸ hoewel een cochrane review concludeert dat het aantal behandelde patiënten te klein is voor een afgevoegen oordeel over de effectiviteit van spiroolacton.³⁹ De potentiële teratogeniteit en de mogelijke bijwerkingen, zoals irregulaire menstruatie, polyurie, duizeligheid, misselijkheid, hyperkaliëmie, verminderde libido en gynaecomastie, maken dat dit middel slechts een beperkte plaats heeft bij de behandeling van acne. Bij resistente acne kan spiroolacton worden toegevoegd aan de behandeling met orale anticonceptiva.⁴⁰

CONCLUSIE

Androgenen spelen een belangrijke rol bij de ontwikkeling van acne vulgaris. Niet alleen de androgeenspiegels in het serum spelen een rol, maar tevens de expressie op lokaal niveau van de enzymen 3β -HSD, 17β -HSD en 5α -reductase, de isovormen van de HSD-enzymen (17β -HSD type 2 en 3) en de aan- of afwezigheid van androgeenreceptoren. Hoewel acne een hoge prevalentie kent, wordt slechts bij een minderheid van de patiënten een onderliggende endocriene aandoening gevonden, meestal PCOS. Het effect van behandeling van acne vulgaris met orale anticonceptiva berust op remming van de androgeenproductie; bij patiënten met lichte acne vulgaris leidt deze behandeling tot afname van het aantal aan acne gerelateerde afwijkingen met 20-50%.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 februari 2006

Literatuur

- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:577-80.
- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology.* 2003;206:7-10.
- Blanken R, Voorst Vader PC van. Acne: pathogenese en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1983;127:1297-303.
- Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25:947-70.
- Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* 2001;116:793-800.
- Itami S, Takayasu S. Activity of 17β hydroxysteroid dehydrogenase in various tissues of human skin. *Br J Dermatol.* 1981;105:693-9.
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M. Intracrinology and the skin. *Horm Res.* 2000;54:218-29.
- Thiboutot D, Martin P, Volikos L, Gilliland K. Oxidative activity of the type 2 isozyme of 17β hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD) predominates in human sebaceous glands. *J Invest Dermatol.* 1998;111:390-5.
- Choudhry R, Hodgins MB, Kwast TH van der, 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;133:467-75.
- 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;100:663-6.
- Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisandrosterone. *J Invest Dermatol.* 1969;52:32-6.
- Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol.* 1994;130:308-14.
- Slayden SM, Moran C, Sams jr WM, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril.* 2001;75:889-92.
- Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:1041-5.
- Borgia F, Cannavo S, Guarneri F, Cannavo SP, Vaccaro M, Guarneri B. Correlation between endocrinological parameters and acne severity in adult women. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:201-4.
- Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree DL, Herndon jr JH. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med.* 1983;308:981-6.
- Walton S, Cunliffe WJ, Keczek K, Early AS, McGarrigle HH, Katz M, et al. Clinical, ultrasound and hormonal markers of androgenicity in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1995;133:249-53.
- 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;143:399-404.
- Levell MJ, Cawood ML, Burke B, Cunliffe WJ. Acne is not associated with abnormal plasma androgens. *Br J Dermatol.* 1989;120:649-54.
- 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;76:524-8.
- Takayasu S, Wakimoto H, Itami S, Sano S. Activity of testosterone 5α -reductase in various tissues of human skin. *J Invest Dermatol.* 1980;74:187-91.
- Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimisi G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5α -reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol.* 1995;105:209-14.
- Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2434-8.
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-9.
- Diamanti-Kandaraki E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsiananteli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4006-11.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.

- 28 Leyden J, Bergfeld W, Drake L, Dunlap F, Goldman MP, Gottlieb AB, et al. A systemic type I 5 alpha-reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:443-7.
- 29 Ebling FJ, Randall VA. Steroid inhibitors of androgen-potentiating actions on skin. *J Steroid Biochem.* 1983;19:587-90.
- 30 Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:223-30.
- 31 Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004425.
- 32 Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne. A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:399-409.
- 33 Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebowitz M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(5 Pt 1):746-54.
- 34 Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriksen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1997;89:615-22.
- 35 Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril.* 2001;76:461-8.
- 36 Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology.* 2003;206:57-67.
- 37 Poulin Y. Practical approach to the hormonal treatment of acne. *J Cutan Med Surg.* 2004;8 Suppl 4:16-21.
- 38 Tan J. Hormonal treatment of acne: review of current best evidence. *J Cutan Med Surg.* 2004;8 Suppl 4:11-5.
- 39 Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000194.
- 40 James WD. Acne. *N Engl J Med.* 2005;352:1463-72.

Abstract

Acne vulgaris: endocrine aspects

- Androgens play an important part in the development of acne vulgaris. Androgen levels in patients with acne are higher than those in controls and people with the androgen insensitivity syndrome do not develop acne.
 - Local factors other than androgen plasma levels, also play a part in the development of acne.
 - The skin contains enzymes that convert precursor hormones to the more potent androgens such as testosterone and dihydrotestosterone. Androgen synthesis can therefore be regulated locally. The effects of androgens on the skin are the result of circulating androgens and enzyme activity in local tissues and androgen receptors.
 - Acne is a clinical manifestation of some endocrine diseases. The polycystic ovary syndrome has the highest prevalence. In women with acne that persists after puberty, in 10-20% of cases polycystic ovary syndrome is later diagnosed.
 - The mechanism of hormonal anti-acne therapy may work by blocking the androgen-production (oestrogens) or by blocking the androgen receptor (cyproterone, spironolactone).
- Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:1281-5