

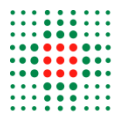


Società Medico Chirurgica  
Ferrara 6 aprile 2019

# ALTERAZIONI ORMONALI NEL MASCHIO ACNEICO

Roberta Rossi

UO di Endocrinologia e Malattie del Ricambio  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università degli Studi di Ferrara  
Direttore: Prof. Maria Chiara Zatelli



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università  
degli Studi  
di Ferrara

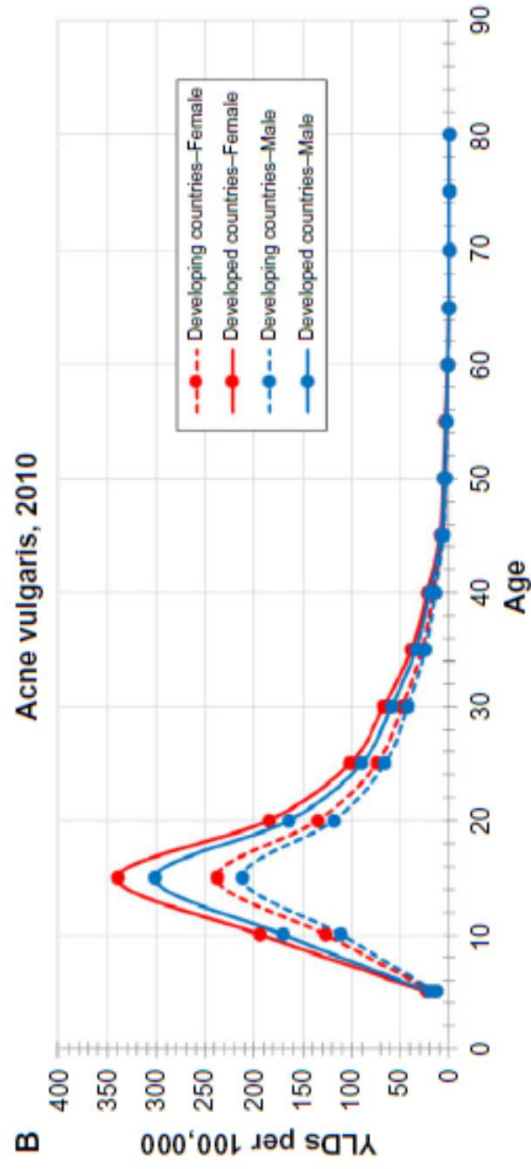
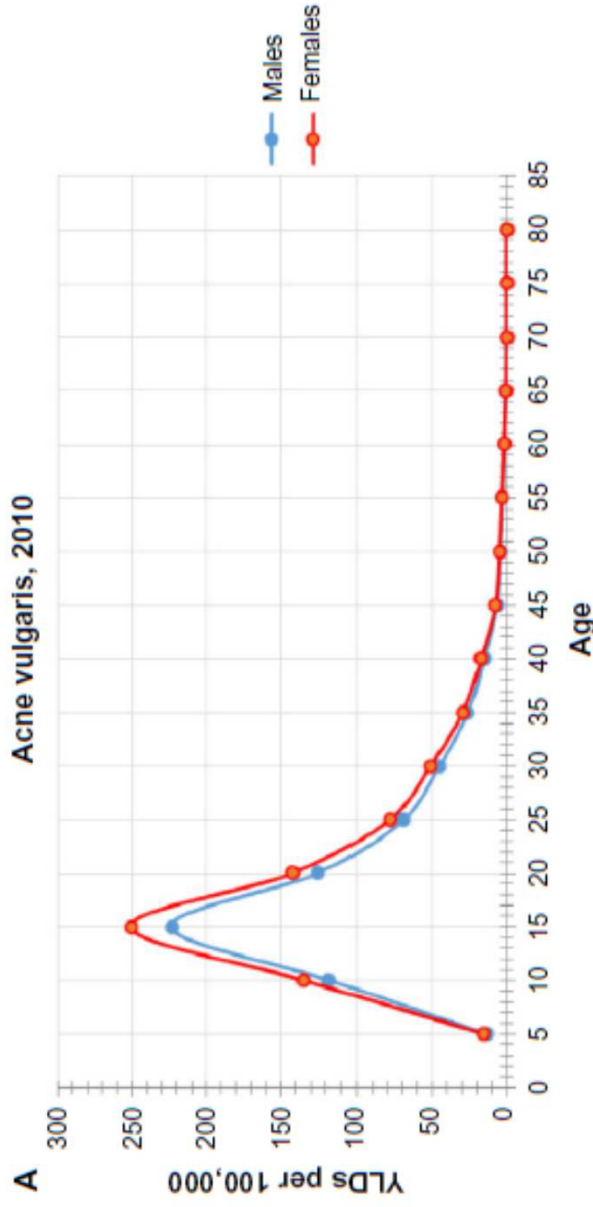
L'acne volgare è una tra le più comuni affezioni della cute con un'alta prevalenza negli adolescenti e nei giovani adulti di entrambi i sessi

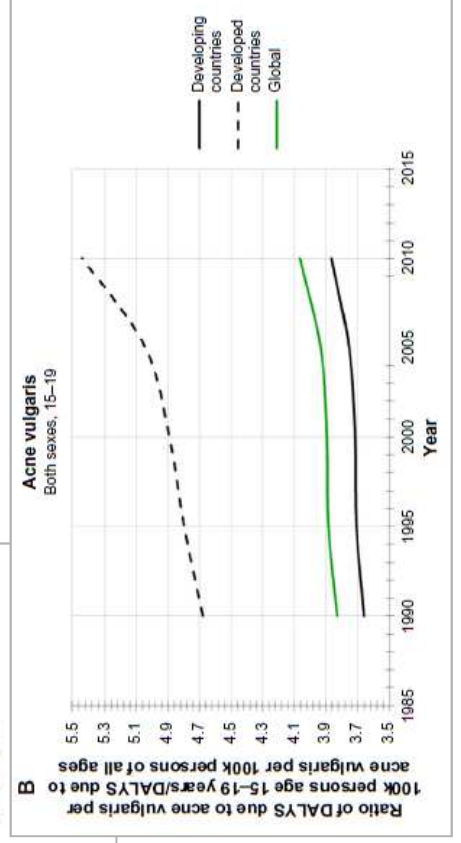
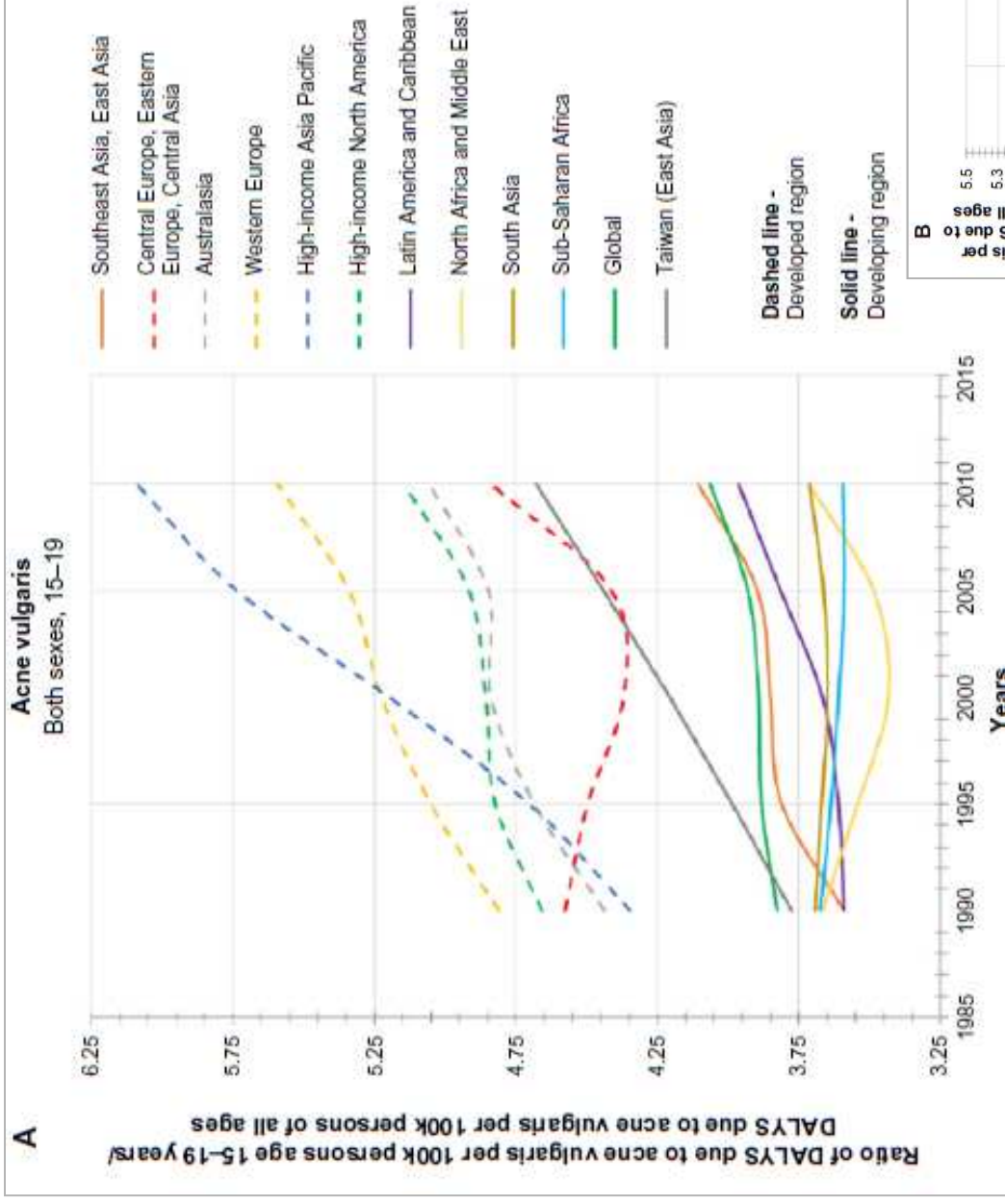


Interessa l'85% dei giovani-adulti di età compresa fra i 12 e i 25 anni e tende a risolversi verso la 3° decade parallelamente al declino degli Androgeni surrenalici

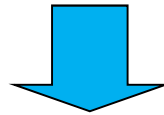
# The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence

Darren D Lynn<sup>1</sup>

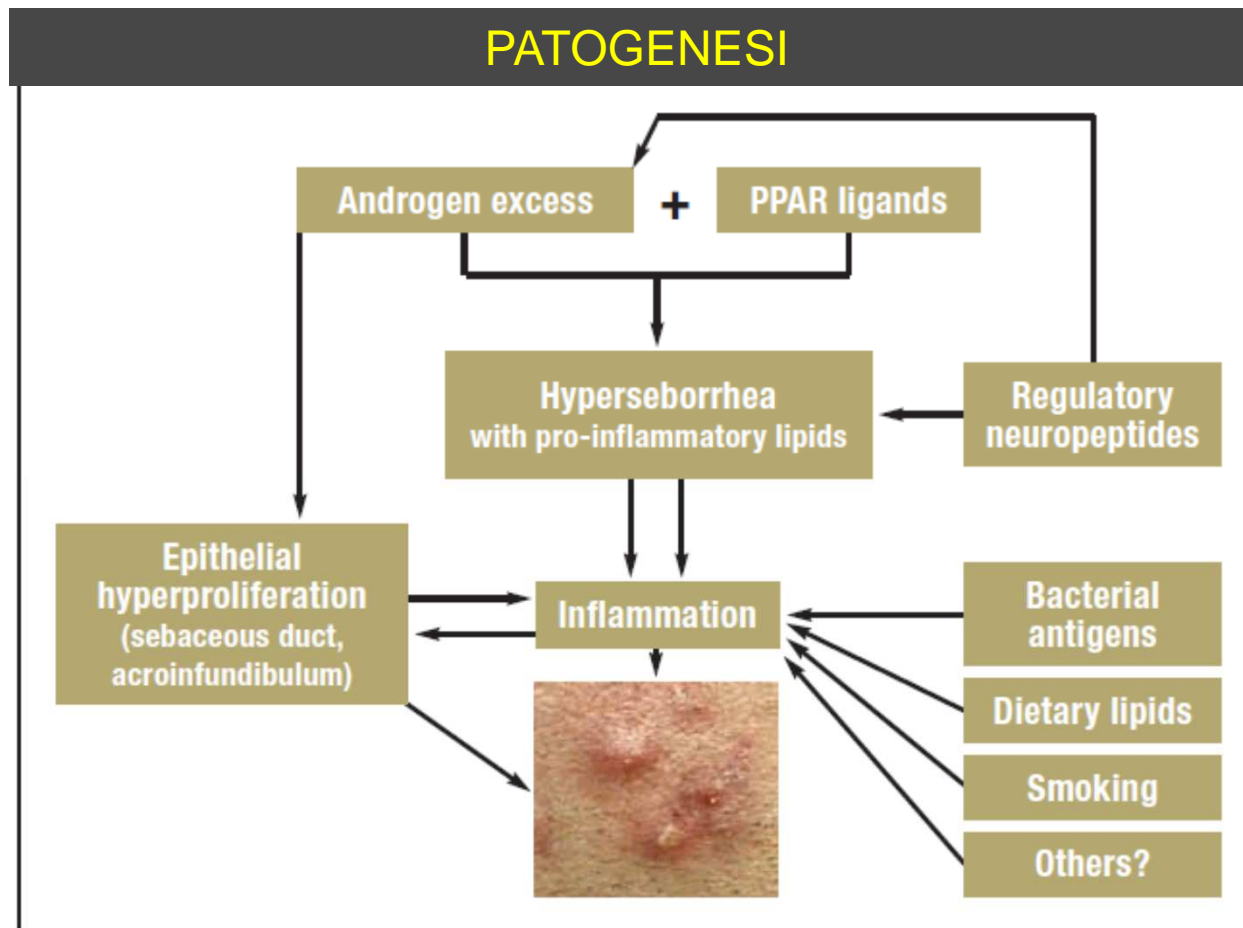




La produzione di Androgeni durante la pubertà spiega solo in parte perchè l'acne volgare sia così prevalente in questa fascia di età viste le differenze osservate rispetto allo stato socio-economico, alla nazionalità o al sesso.



E' possibile che altri fattori quali la diffusione della **dieta occidentale**, la **pubertà precoce**, **fattori genetici** predisponenti o **fattori ambientali** non noti possano essere coinvolti.



Gollnick HP, Zouboulis CC, 2014

Gli androgeni stimolano la produzione di sebo regolando la crescita e differenziazione delle ghiandole sebacee dove inducono l'espressione di enzimi lipogenici con un meccanismo diretto o indiretto mediato da fattori di crescita

La cute, ed in particolare la PSU, non è un bersaglio passivo degli Androgeni ma, al contrario, è un organo che può sintetizzare attivamente Androgeni *de novo* o convertire localmente androgeni deboli circolanti in androgeni più potenti poiché possiede tutti gli enzimi necessari per la sintesi ed il metabolismo degli androgeni

# Cause di iperandrogenismo

Eccesso di androgeni surrenalici	Sindrome di Cushing Iperplasia surrenalica congenita (deficit 21-idrossilasi, 11-idrossilasi, 3-beta- deidrogenasi) Tumori del surrene
Eccesso di androgeni ovarici	Sindrome dell'ovaio policistico Ipertecosi Tumori ovarici androgeno- secernenti
Eccesso di androgeni periferici	Aumento dell'attività 5-alfa- riduttasica Difetti qualitativi e quantitativi della SHBG Alterata risposta del recettore androgenico
Effetti iatrogeni	Steroidi anabolizzanti Glicocorticoidi, ciclosporina, Litio,isoniazide, ecc.

American Academy of Dermatology 2016 Working Group treatment algorithm for the management of adolescents and young adults with acne vulgaris<sup>d</sup>

	Mild	Moderate	Severe
First-line Treatment	BP or topical retinoid -or- Topical combination therapy <sup>b</sup> (BP + antibiotic or retinoid + BP or retinoid + BP + antibiotic)	Topical combination therapy <sup>b</sup> (BP + antibiotic or retinoid + BP or retinoid + BP + antibiotic) -or- Oral antibiotic + topical retinoid + BP -or- Oral antibiotic + topical retinoid + BP + topical antibiotic	Oral antibiotic + topical combination therapy <sup>b</sup> (BP + antibiotic or retinoid + BP or retinoid + BP + antibiotic) -or- Oral isotretinoin
Alternative treatment	Add topical retinoid or BP (if not on already) -or- Consider alternate retinoid -or- Consider topical dapsone	Consider alternate combination therapy -or- Consider change in oral antibiotic -or- Add combined oral contraceptive or oral spironolactone (females) -or- Consider oral isotretinoin	Consider change in oral antibiotic -or- Add combined oral contraceptive or oral spironolactone (females) -or- Consider oral isotretinoin

Tan AU, 2018

Nel maschio, la persistenza dell'acne oltre i 20 anni, soprattutto se è resistente agli usuali trattamenti dermatologici deve allertare il medico sulla possibilità di indagare cause ormonali che necessitano di appropriate indagini diagnostiche

Condizioni patologiche responsabili di alterazioni ormonali coinvolte  
nello sviluppo e/o peggioramento dell'acne maschile

## 1) Cause surrenaliche

### **Iperplasia surrenalica congenita** (*deficit di 21-idrossilasi*)

- Classica
- Non classica (late onset)

### **Sindrome di Cushing** (*produzione mista di Cortisolo e Androgeni*)

- ACTH-dipendente (*ipofisario o ectopico*)
- ACTH indipendente (*surrenalico*)

### **Tumori del surrene androgeno- secernenti**

- Adenomi
- Carcinomi

Condizioni patologiche responsabili di alterazioni ormonali coinvolte  
nello sviluppo e/o peggioramento dell'acne maschile

## 2) Cause ipofisarie

**Aumento GH** (*Acromegalia*) → iperseborrea, acne

- IGF1 → è il più potente fattore mitogeno dei sebociti  
ma meno attivo rispetto al GH sulla lipogenesi

**TSH** → interviene sulla sebo-regolazione attraverso T3 e T4

## 3) Cause iatrogene

**Steroidi anabolizzanti**

**Glicocorticoidi**

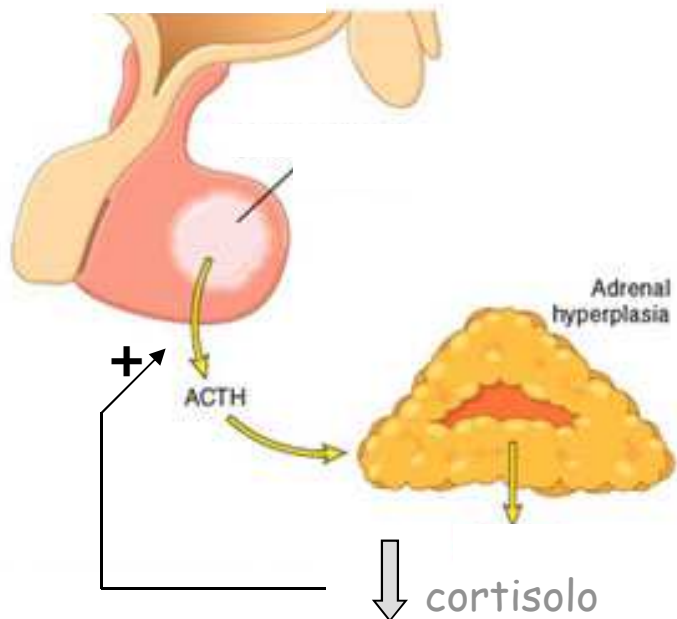
ciclosporina

Litio, isoniazide, ecc.

# Eccesso di androgeni surrenalici

## Iperplasia surrenalica congenita

(deficit dell'enzima 21-idrossilasi (95% dei casi))



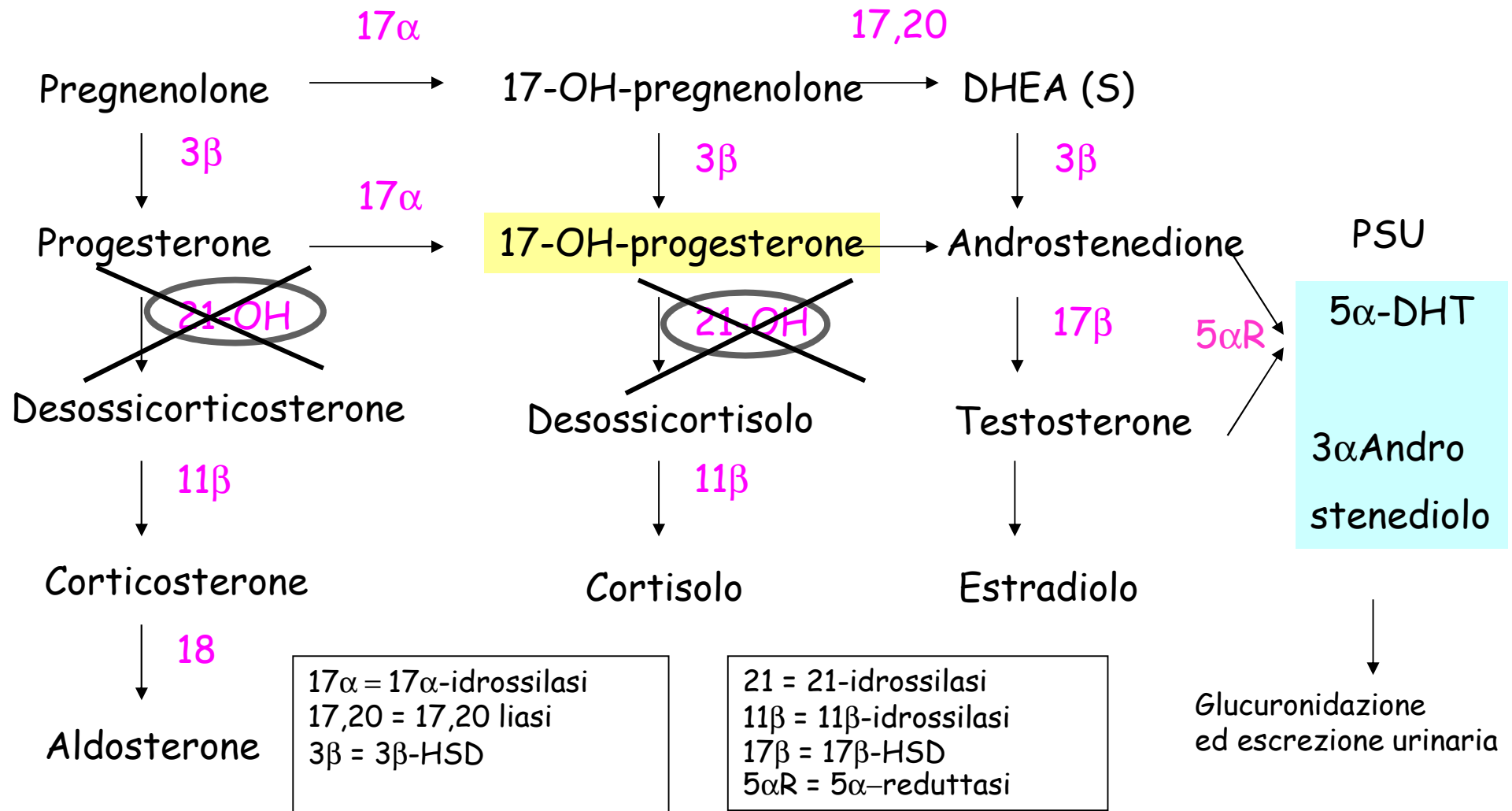
Ridotta produzione di  
Cortisolo e/o Aldosterone

Aumentata produzione  
di androgeni

Aumentata produzione  
di ACTH

Marcatore plasmatico  $\longrightarrow$  17-OH-progesterone

# SINTESI DEGLI STEROIDI SURRENALICI



# Eccesso di androgeni surrenalici

## Iperplasia surrenalica congenita (deficit dell'enzima 21-idrossilasi detto CYP21A2)

### Forma classica

- Con perdita di Sali
- Virilizzante

Si manifesta già alla nascita con:

- segni di virilizzazione
- Genitali ambigui
- Deficit di cortisolo
- Disturbi elettrolitici

Prevalenza

1/15.000 nati vivi

### Forma non classica

Si manifesta in epoca peripuberale  
o postpuberale con:

- irsutismo, acne, alopecia
- disturbi mestruali (oligo-amenorrea)
- infertilità
- clitoridomegalia
- contribuisce per il 3-7% alle cause di irsutismo nella popolazione femminile
- Nell'infanzia:
  - Pubarca prematuro
  - Accelerata maturazione ossea

Prevalenza

1/1.000 -> 1/100 nati vivi

# PRESENTAZIONE CLINICA NEI MASCHI

Nei maschi è difficile differenziare la forma classica virilizzante semplice dalla forma "non classica"

Entrambe le forme possono presentare nell'infanzia **pubarca o adrenarca prematuro** ed eventuale **bassa statura**

Ragazzi e uomini con deficit classico di CYP21A2 possono occasionalmente presentare masse testicolari (**Testicular Adrenal rest tumors- TARTs**) che in età adulta possono associarsi ad **oligospermia** ed **infertilità**.

La maggior parte dei maschi con deficit "non classico" di CYP21A2 hanno normale funzione testicolare e normale fertilità ma alcuni possono presentare TARTs e infertilità che pone indicazione alla terapia con glicocorticoidi.

L' **Acne** è frequente dopo la pubertà nel maschio con forma "non classica".  
E' frequente **l'acne cistica resistente alle terapie convenzionali**

King TF, Clin Endor 2016; 84:830

Claahsen-van der Grinten HL, J Clin Endor Metab 2007;92:612

# GENETICA

La CAH è un disordine **autosomico recessivo** dovuta a mutazioni o delezioni di entrambi i geni dell'enzima 21-OH detto CYP21A (nella maggior parte dei casi la stessa mutazione non interessa entrambi i geni).

Nell'uomo ci sono 2 geni CYP21A detti CYP21A1 e CYP21A2 localizzati in una regione di 35Kb nel **cromosoma 6p21.3** vicino al locus del complesso di istocompatibilità maggiore.

Solo il gene CYP21A2 codifica per l'enzima funzionante.

Olney RC, J Clin Endocr Metab 2002; 87:

La maggior parte degli eventi genetici responsabili del deficit di CYP21A2 è dovuta alla presenza di una omologia di oltre il 90% tra il gene CYP21A2 ed lo pseudogene CYP21A1.

Questo alto grado di omologia facilita eventi di ricombinazione durante la meiosi, con conseguente **scambio di frammenti di DNA fra i due geni** o trasferimento di regioni alterate del gene CYP21A1 al gene CYP21A2 con conseguente **perdita di attività enzimatica**.

## CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO

Generalmente non è possibile prevedere il fenotipo in base alla specifica mutazione del gene *CYP21A2* ma vi possono essere correlazioni generali tra genotipo e fenotipo.

➔ Pz con **assente attività enzimatica** (larghe delezioni o mutazioni nell'introne 2 che influenzano lo splicing) -> hanno spesso la **forma con perdita di sali**.

➔ Pz con **bassa ma detectabile attività enzimatica** (mutazioni puntiformi che comportano sostituzioni aminoacidiche non conservative) → **forma virilizzante semplice**.

➔ Pz con **conservazione del 20-60% della normale attività** hanno spesso la **forma non classica della malattia**.

➔ Pz che sono **eterozigoti per due differenti mutazioni del gene *CYP21A2*** hanno spesso un fenotipo associato al meno severo dei due difetti genetici.

Gli eterozigoti possono avere alterazioni lievi senza disordini endocrini clinicamente importanti.

# DATI DI LABORATORIO

L'anomalia biochimica caratteristica è l'aumento del 17-OHP, il normale substrato per il CYP21A2.

Soggetti con deficit di 21-OH hanno una esagerata risposta del 17-OHP al test di stimolo con ACTH (250 ug ev).



Cut off diagnostico dopo stimolo 10 ng/ml

Altri esami: Cortisolo, ACTH, LH, FSH, Testosterone, DHEAS, androstenedione

**Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.**

Speiser PW<sup>1,2</sup>, Arlt W<sup>3</sup>, Auchus RJ<sup>4</sup>, Baskin LS<sup>5</sup>, Conway GS<sup>6</sup>, Merke DP<sup>7,8</sup>, Meyer-Bahlburg HFL<sup>9</sup>, Miller WL<sup>5</sup>, Murad MH<sup>10</sup>, Oberfield SE<sup>11</sup>, White PC

J Clin Endocrinol Metab. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088

## TERAPIA

- Nei soggetti maschi con NCCAH trattati con GC, le linee guida suggeriscono di non continuare la terapia una volta raggiunta l'età adulta.
- **ECCEZIONI** : infertilità ( gonadotropine sopresse), TARTs, tumori surrenalici, fenotipi intermedi tra forma classica e non classica.
- Terapia con HC per stress maggiori, traumi, solo in pz con risposta sub-ottimale di cortisolo all'ACTH test (< 14-18 ug/dl)

# TERAPIA IN PAZIENTI CON IPERPLASIA SURRENALICA DURANTE LA CRESCITA

Drugs	Total Daily Dose	Daily Distribution
GCs: HC tablets	10–15 mg/m <sup>2</sup> ·d	3 times·d
MCs: fludrocortisone tablets	0.05–0.2 mg/d	1–2 times/d·d
Sodium chloride supplements	1–2 g/d (17–34 mEq/d) in infancy	Divided into several feedings

Il desametasone e il prednisolone sono più efficaci nel sopprimere gli steroidi sessuali, ma sono corticosteroidi molto più potenti dell'HC e quindi possono ridurre la crescita e la statura finale  
**( NON RACCOMANDATI)**

# TERAPIA DI MANTENIMENTO A COMPLETAMENTO DELLA CRESCITA

TYPE OF CORTICOSTEROID	SUGGESTED DOSE	DAILY DOSE
HC	15–25	2–3
Prednisone	5–7.5	2
Prednisolone <sup>a</sup>	4–6	2
Methylprednisolone	4–6	2
Dex <sup>a</sup>	0.25–0.5	1

# MONITORAGGIO NEL GIOVANE ADULTO

Controllo clinico annuale per valutare adeguatezza della terapia con valutazione di :

- Caratteri Cushingoidi ( eventuale eccesso di terapia) e BMI
- Livelli di **17OHP** e androstenedione sono indicatori tradizionali dell'adeguamento della terapia. Lo scopo della terapia è quello di non sopprimere completamente la produzione endogena surrenalica di steroidi per evitare effetti di eccesso di trattamento.
- I livelli di **17 OHP** non devono essere soppressi , ma mantenersi ai limiti alti del range ( o lievemente aumentati).
- I valori di **Delta 4 Androstenedione** devono essere nel range di riferimento per sesso ed età, FSH ed LH non devono essere soppressi
- Nelle donne, i livelli di **testosterone e androstenedione** sono un buon parametro per il monitoraggio della terapia.

# ACNE E INTERFERENZE ORMONALI ESOGENE

## Causative agents of drug-induced acneiform eruptions

Class of agent	Examples
Hormones	Corticosteroids and corticotropin Androgens and anabolic: Steroid medications Hormonal contraceptive medications
Neuropsychotherapeutic drugs	Tricyclic antidepressant medications Lithium Antiepileptic drugs Aripiprazole Selective serotonin reuptake inhibitors
Vitamins	Vitamins B1, B6, and B12
Cytostatic drugs	Dactinomycin (actinomycin D)
Immunomodulating molecules	Cyclosporine Sirolimus
Antituberculosis drugs	Isoniazid Rifampin Ethionamide
Halogens	Iodine Bromine Chlorine
Targeted therapies	Epidermal growth factor receptor inhibitors Multitargeted tyrosine kinase inhibitors Vascular endothelial growth factor inhibitor Proteasome inhibitor Tumor necrosis factor alpha inhibitors Histone deacetylase inhibitor

# ANDROGENI E STEROIDI ANABOLIZZANTI

L'utilizzo di Androgeni o di steroidi anabolizzanti è una pratica comune già prima dei 20 anni non solo fra gli atleti professionisti ma soprattutto in chi pratica sport a livello amatoriale o ricreativo per migliorare le proprie performance fisiche,.

**Effetti androgenici (mascolinizzanti):** Sviluppo dei caratteri sessuali secondari maschili

**Effetti anabolizzanti:** aumento della massa e della forza muscolare

Gli effetti anabolici degli steroidi in commercio difficilmente possono essere separati dai loro effetti androgenici

## Principali sostanze utilizzate nel doping

- **Testosterone enantato**, stanozolo, Nandrolone
- **Precursori androgenici** (Androstenedione e DHEA)
- **SARMs** (modulatori selettivi dei recettori androgeni: molecole non steroidee che si legano in modo selettivo agli AR di certi tessuti quali muscolo e osso)
- **Antiestrogeni** (Clomiphene e Tamoxifene) : legano e bloccano ER  
Usati per prevenire la ginecomastia in chi assume T
- **Inibitori delle aromatasi**: bloccano la conversione di A in E  
Usati per prevenire la ginecomastia e aumentare i livelli sierici di T
- **hCG**: si lega al recettore LH e stimola le cell di Leydig a secernere T  
aumenta la produzione endocgena di T  
induce edema e ginecomastia
- **Altri ormoni: GH, IGF1, insulina**

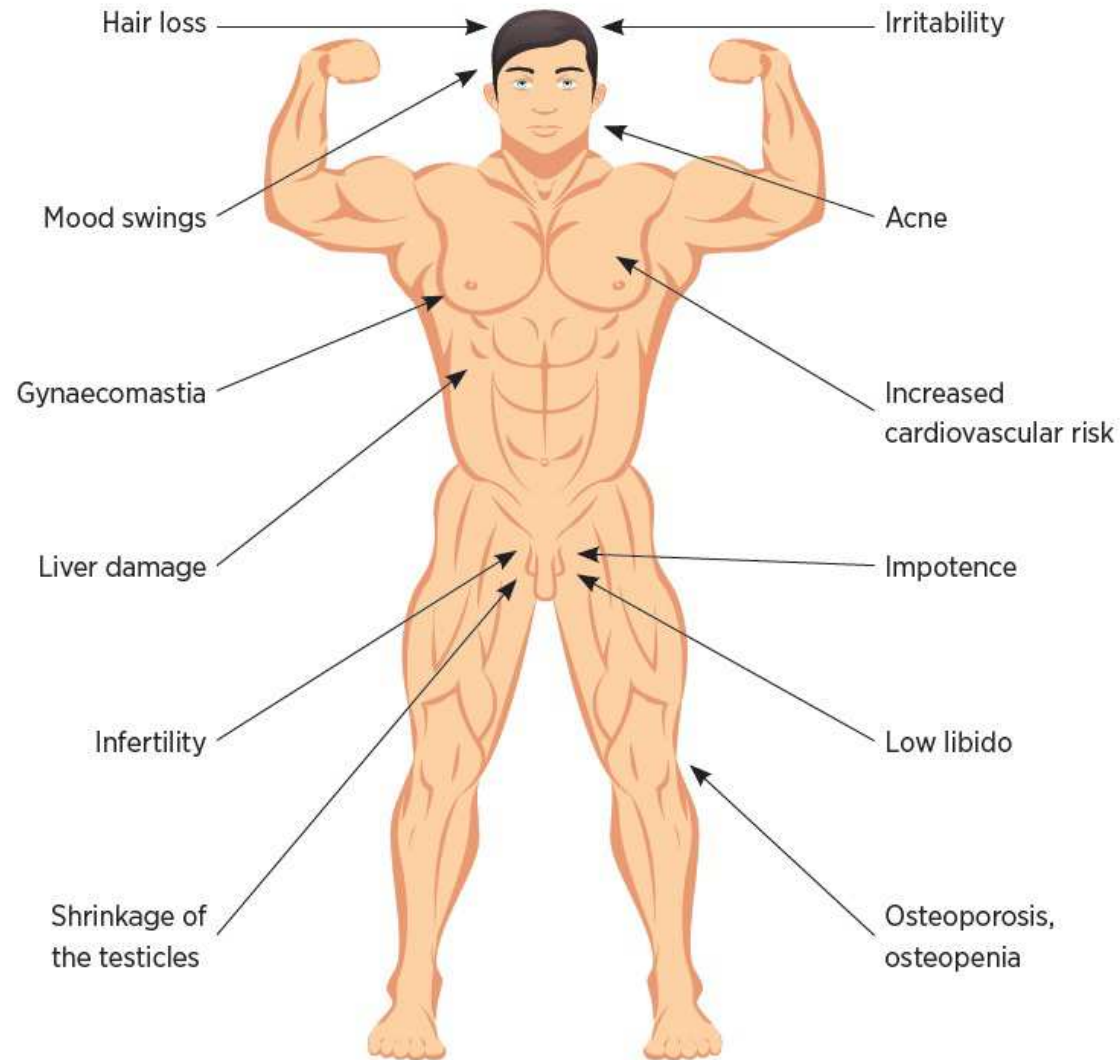
<b>Anabolic androgenic steroids</b>	Testosterone (27) Methandienone (22) Nandrolone (19) Stanozolol (10) Other substances (22)	Sustanone, Testoviron etc. Dianabol Deca-Durabol Winstrol
<b>Other hormones and receptor active agents</b>	hCG, tamoxifen (58) GH, IGF1, Insulin (42)	
<b>Other substances</b>	Ephedrine (24) Clenbuterol (11) γ-OH-butyric acid (4) Narcotics, unspecified (16) Dietary supplements (17) Creatine (11) Alcohol (1) Prescription drugs (16)	

## FARMACI CHE CONTRASTANO GLI EFFETTI COLLATERALI DI STEROIDI ANABOLIZZANTI

- HCG (prevenire riduzione volume testicolare)
- Inibitori delle aromatasi (prevenire ginecomastia)
- Inibitori della 5 $\alpha$ R (prevenire calvizie e acne)
- Diuretici (ridurre l'edema)

# ANDROGENI E STEROIDI ANABOLIZZANTI

## Effetti collaterali e complicanze



# ANDROGENI E STEROIDI ANABOLIZZANTI

## Effetti collaterali e complicanze

CARDIOVASCOLARI	APP. RIPRODUTTIVO (uomo)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Malattia coronarica</li><li>• Ipertrofia cardiaca, cardiomiopatia</li><li>• Eritrocitosi</li><li>• Anomalie coagulazione/emostasi</li><li>• Dislipidemia (calo HDL, aumento LDL)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ipogonadismo (ridotta spermatogenesi e fertilità)</li><li>• Riduzione volume testicolare</li><li>• Ginecomastia</li><li>• Prostata (potenziale rischio di ca)</li></ul>
INFEZIONI	APP. RIPRODUTTIVO (donna)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiv</li><li>• Epatite B e C</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Virilizzazione</li><li>• Irregolarità mestruali</li></ul>
MUSCOLO-SCHELETRICI	EPATICI
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rotture tendinee</li><li>• Osteopenia, osteoporosi</li><li>• Saldatura precoce delle epifisi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Colestasi</li><li>• Neoplasie epatiche (rare)</li></ul>
NEUROPSICHIATRICI	CUTE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Disordini maggiori dell'umore</li><li>• Aggressività, violenza</li><li>• Dipendenza</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Acne</li><li>• Alopecia</li></ul>

## COME SOSPETTARE L'USO DI STEROIDI ANABOLIZZANTI

UOMO	DONNA	BAMBINO/ ADOLESCENTE
Volume testicolare ridotto	Acne	Pubertà precoce
Ridotta conta spermatica	Irsutismo	Precoce saldatura epifisi
Aumento ematocrito e Hb	Alopecia	Bassa statura finale
LH soppresso Riduzione SHBG	Rapido incremento volume muscolare	
Ginecomastia		
Acne		
Rottura tendini		
Eccessivo sviluppo delle masse muscolari		

Clinical Endocrinology (2015) 82, 624–632

**Male central hypogonadism secondary to exogenous androgens:  
a review of the drugs and protocols highlighted by the online  
community of users for prevention and/or mitigation of adverse  
effects**

Stamatios Karavolos\*, Michael Reynoldst, Nikoletta Panagiotopoulou\*, Kevin McEleny\*, Michael Scally‡ and Richard Quinton§¶

Sports Med. 2017 Sep;47(9):1869-1883.

**Effects of Anabolic Androgenic Steroids on the Reproductive System of Athletes and Recreational Users: A Systematic Review and Meta-Analysis.**

Christou MA1,2, Christou PA1, Markozannes G2, Tsatsoulis A1, Mastorakos G3, Tigas S4.

Anabolic androgenic steroids use may have serious and potentially irreversible adverse effects on different organs and systems, including the **reproductive system**.

The majority of AAS users demonstrated **hypogonadism** with persistently low gonadotropin and testosterone levels, lasting for several weeks to months after AAS withdrawal. Anabolic androgenic steroid use results in profound and prolonged effects on the reproductive system of athletes and recreational users and potentially on **fertility**.

**Table 1:** Most common clinical side effects of anabolic-androgenic steroids, modified from O'Sullivan et al.[45].

Side effects	Percent (%) of users effected
Changes of libido	61
Mood swings	57
Reduced testicular volume	46
Acne	43
Erectile dysfunction	21
Headaches	9
Edema, water retention	5
Change in hair growth	5

Med J Aust 2000; 173: 323-

**Table 3:** 10 side effects most commonly reported by 4,339 users of anabolic-androgenic steroids in Sweden 1996–2000 [40].

Reported side effects	Number of reports
Aggression	835
Depression	829
Acne	770
Gynecomastia	637
Fear	637
Impotence	413
Testicular atrophy	404
Sleep disturbances	328
Edema	318
Mood swings	302

Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 571-

## **Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem.**

Melnik B1, Jansen T, Grabbe S.

Sospettare abuso di steroidi anabolizzanti in giovani con acne persistente e in adulti con acne tardiva o acne severa non gestibile con terapie convenzionali.



Figure 1: Acne papulopustulosa induced by anabolic-androgenic steroids.



Figure 2: Acne conglobata induced by anabolic-androgenic steroids.

Both acne conglobata and acne fulminans can be induced by AAS abuse. The dermatologist should recognize bodybuilding acne, address the AAS abuse, and warn the patient about other potential hazards.

Besides health-threatening cardiovascular, hepatotoxic and psychiatric long-term side effects of AAS, acne occurs in about 50 % of AAS abusers and is an important clinical indicator of AAS abuse, especially in young men 18-26 years of age.

**Grazie per l'attenzione**



**Sezione di Endocrinologia  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università degli Studi di Ferrara  
Direttore: Prof. Maria Chiara Zatelli**

Tel. Segreteria: 0532-236574 / 0532-236513

## COME IDENTIFICARE L'USO DI SOSTANZE ANABOLIZZANTI

Gli Androgeni esogeni possono essere identificati nelle urine

Testosterone glucuronide/Epitestosterone glucuronide (T/E ratio)

Normale T/E 1:1 → 3:1

In presenza di T esogeno T/E > 6:1

Evidenza di doping T/E > 4:1

Il T esogeno inibisce la produzione endogena di T ed E

E' un test che risente della variabilità individuale dell'espressione di enzimi che metabolizzano T ed E

**13C/12C ratio** nei metaboliti urinari del T  
conferma uso di T esogeno nell'uomo

Le preparazioni farmacologiche di T sono sintetizzate da steroli vegetali che hanno 13C/12C ratio più basso rispetto al T endogeno