

IMPLICAȚII ALE STRESULUI ÎN ETIOPATOGENIA MULTIFACTORIALĂ A ACNEEI

The role of stress in the multifactorial etiopathogenesis of acne

Asist. Univ. Dr. Constantin Cărunțu¹, Stud. Mihaela Adriana Ghiță¹, Dr. Ana Cărunțu²,
Cercet. Științ. Gr. I Dr. Daniel Boda¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Spitalul Clinic de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială „Prof. Dr. Dan Theodorescu”, București

REZUMAT

Afirmat de către pacienți, recunoscut de către medici, dar dificil de probat, rolul stresului în apariția și/sau agravarea acneei a făcut subiectul a numeroase studii. Stresul poate influența apariția sau agravarea acneei prin intermediul neuropeptidelor, neuromediatorilor, neurohormonilor implicați în comunicarea neuro-imuno-endocrină la nivel cutanat. Prin acțiunea lor, acești factori neuroendocrini par să medieze efectul stresului asupra glandelor sebacee, influențând apariția și evoluția clinică a leziunilor de acnee. Se impune continuarea cercetărilor pentru clarificarea mecanismelor exacte prin care factorii neurogenici acționează în etiopatogenia acneei, pentru a permite identificarea unor noi strategii terapeutice într-o afecțiune cu evoluție trenantă, uneori explozivă, și care poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților.

Cuvinte cheie: acnee, stres, neuropeptide, neurohormoni

ABSTRACT

Affirmed by patients, admitted by physicians, but difficult to prove, the role of stress in the development and / or aggravation of acne was the subject of numerous studies. Stress can influence the onset or worsening of acne through neuropeptides, neuromediators and neurohormones involved in neuro-immuno-endocrine communication in the skin. By their actions, these neuroendocrine factors seem to mediate the effect of stress on the sebaceous glands, affecting the onset and clinical course of acne lesions. It requires further research to clarify the exact role of neurogenic factors in pathogenesis of acne, in order to identify new therapeutic strategies in a chronic disease, with occasional outbursts and with a significant impact on quality of patients life.

Key words: acne, stress, neuropeptides, neurohormones

Acneea este o afecțiune cutanată complexă, frecventă, caracterizată prin formare de comedoane, papule eritematoase, pustule, noduli inflamatori, eventual cicatrice (1,2).

Considerată uneori o afecțiune minoră, acneea este una dintre bolile ce pot cauza majore traume psihice, senzație de nesiguranță, inferioritate, având un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților din cauza prezenței leziunilor vizibile la nivelul feței și evoluției trenante, fluctuante (3-5).

Apariția bolii presupune intricarea a trei componente patogenice (2): hipersecreția de sebum

produsă în principal de stimularea hormonală a glandelor sebacee, dar care nu este întotdeauna proporțională cu creșterea concentrației hormonilor androgeni (6), retenția sebacee legată de hiperkeratoza infrainfundibulară a canalului folicular (7) și inflamația unităților pilosebacee în care joacă un rol favorizant *Propionibacterium acnes* (acneea nefiind însă considerată o boală infecțioasă (8).

În determinismul acneei a fost recunoscut rolul factorilor genetici (hiperproducție de sebum, cheratinizare anormală), endocrini (debutul bolii la pubertate, frecvențele agravări premenstruale),

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Constantin Cărunțu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-dul. Eroilor Sanitari, Nr. 8, București
e-mail: costin.caruntu@gmail.com

exogeni (hidrocarburi ciclice halogenate, gudroane), iatrogeni (produse cosmetice grase, corticosteroizi, tuberculostatice, antiepileptice, bromuri, ioduri, antidepressive etc.) (9,10).

Implicarea stresului în etiopatogenia acneei a fost de multă vreme postulată. În 1953, Lorenz T.H. și colab. (11) au remarcat exacerbarea leziunilor de acnee în zilele imediat următoare unui interviu în cursul căruia, subiecților le-a fost provocată furia. Severitatea leziunilor acneice a fost proporțională cu intensitatea stresului. În 1970, Kraus S.J. (12) a remarcat faptul că stresul emoțional, în special evenimentele cotidiene stresante suntacompaniate de o creștere a eliberării de acizi grași liberi la nivelul pielii și de o exacerbare a leziunilor de acnee. Mai recent, un studiu prospectiv (13) ce a evaluat influența stresului academic asupra evoluției leziunilor de acnee, a obiectivat agravarea afecțiunii în perioada sesiunii de examene. Creșterea severității acneei s-a corelat, de asemenea, cu nivelul stresului perceput. În 1983, Hughes H. și colab. (14) susțineau că anumite terapii – precum tehnicile de relaxare – s-au dovedit eficiente în tratarea acneei, dovedind rolul componentei psihologice în etiopatogenia bolii. Într-un studiu efectuat pe un lot numeros de subiecți cu acnee, Poli F. și colab. au raportat în 2001 (15) faptul că stresul a fost considerat drept un factor ce poate genera apariția leziunilor în aproximativ jumătate din cazuri. Într-un alt studiu asupra a 215 pacienți cu acnee, autorii (16) au arătat că 67% dintre subiecți au considerat stresul ca factor agravant al leziunilor de acnee. Și alți autori (17) au subliniat o asociere semnificativă între stres și severitatea acneei în special la bărbați, arătând că, deși stresul psihologic nu pare să afecteze cantitatea de sebum produsă, ar putea determina modificarea compoziției lipidice a sebumului.

Există din ce în ce mai multe date clinice, experimentale, histologice, care sugerează că în procesul multifactorial al apariției acneei este esențială interrelația sistem nervos – sistem endocrin – sistem imun, la nivel cutanat. Interacțiunea dintre cele trei sisteme este mediată de neuropeptide, neurohormoni, citokine, care acționează ca molecule de semnalizare, de comunicare, de reglare reciprocă.

Unii autori (18) au subliniat că în perioadele de stres emoțional survine creșterea eliberării hormonilor glucocorticoizi și androgeni suprarenalieni – ambii cu implicații în agravarea acneei prin inducerea hiperplaziei sebacee. Pe de altă parte, în ultimii ani, s-au acumulat dovezi solide că mecanismul molecular al implicării stresului în patogenia acneei este legat de expresia la nivelul glandei sebacee a receptorilor pentru numeroși mediatori

neuroendocrini. S-a demonstrat că celulele sebacee umane exprimă receptori pentru hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH) și peptide înrudite, hormonul α -melanocitostimulator (α -MSH), β -endorfina, polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP), neuropeptidul Y și peptidul asociat genei calcitoninei (CGRP) (19-21). La nivelul glandelor sebacee, acești receptori sunt implicați în reglarea proliferării și diferențierii celulare, a producției lipidice, precum și în metabolismul hormonilor sexuali. De asemenea, ei sunt implicați în modularea eliberării de citokine inflamatorii, unitatea pilosebacee putând fi considerată un organ imunocompetent, implicat în răspunsul la stres (22). Există tot mai multe studii ale căror date susțin că stresul poate induce un răspuns inflamator la nivelul unităților pilosebacee (13,19,23,24). Astfel, neuropeptidele, neuromediatorii și neurohormonii par să medieze efectul stresului asupra principalelor mecanisme fiziopatologice din acnee, influențând evoluția clinică a acestei afecțiuni.

Cercetările experimentale au adus numeroase dovezi privind prezența la nivelul pielii a unor neuropeptide imunomodulatoare similare celor aparținând axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene (HHS) – implicată predominant în răspunsul organismului la stres. Se consideră posibilă existența la nivelul pielii a unei structuri similare axei HHS – ca sistem specific cutanat de răspuns la stres (25). Investigațiile experimentale au indicat faptul că neuropeptide și receptori similari celor din axa HHS, precum sistemul CRH/receptori pentru CRH, sunt activi în glandele sebacee și pot avea o implicare directă în evoluția clinică a acneei. CRH, unul dintre hormonii cel mai strâns asociați stării de stres, este o componentă principală a structurii cutanate similare axei HHS și un reglator important al sistemului cutanat al proopiomelanocortinei (POMC) (25).

La nivelul glandelor sebacee, CRH exercită o acțiune autocrină, determinând stimularea diferențierii sebocitelor, creșterea componentei lipidice din sebum, stimularea conversiei precursorilor androgeni în androgeni activi la nivelul celulelor sebacee și implicit favorizarea apariției și agravării leziunilor de acnee. A fost confirmată expresia mai intensă pentru CRH în celulele sebacee din zonele de tegument afectat de acnee față de cele din pielea neafectată de acnee sau din pielea normală (24). De asemenea, în tegumentele acneice, cea mai importantă exprimare a proteinei de legare a CRH a fost în sebocitele aflate în curs de diferențiere, la nivelul cărora are loc cea mai intensă activitate de sinteză a sebumului (24). În plus, s-a constatat o



FIGURA 1. Stresul poate avea un rol în debutul și agravarea acneei, afecțiune care induce la rândul ei stres, contribuind la derularea unui cerc vicios în care sunt implicate mecanisme neuro-imuno-endocrine cutanate

expresie imună mai intensă a receptorului 1 pentru CRH (CRHR-1) în cheratinocitele ductelor și glandelor sebacee din pielea afectată de acnee față de cele din pielea fără leziuni de acnee (24).

Aceste date sugerează o posibilă reacție locală la stres în acnee, un rol foarte important fiind jucat de CRH, proteina de legare a CRH și receptorii pentru CRH (CRHR), care funcționează ca un sistem reglator al structurii cutanate similare axei HHS. Stresul ar putea acționa prin activarea de către CRH sau peptide înrudite a receptorilor CRHR-1 și CRHR-2. CRHR-1 este implicat în reglarea procesului de pigmentare a pielii și în reacții vasculare cutanate (26). De asemenea, CRHR-1 are un rol direct în reglarea activității secretorii locale dermice (24). Se apreciază că CRHR-1 constituie receptorul cu rol major în coordonarea răspunsului la stres atât la nivel central, cât și periferic, iar CRHR-2 având probabil un rol modulator al răspunsului cutanat la stres, pare a fi principalul receptor implicat în acțiunea CRH asupra glandelor sebacee (24).

Cercetările experimentale asupra rolului melanocortinelor în activitatea glandelor sebacee sunt încă departe de a fi elucidat pe deplin complexitatea fenomenului. Se apreciază că adrenocortina (ACTH) ar putea acționa doar indirect, prin creșterea secreției hormonilor glucocorticoizi și androgeni suprarenalieni. În schimb, α -MSH este considerat a avea nu doar acțiune în pigmentarea pielii, în stimularea secreției sebacee, ci și un rol de modulare a răspunsurilor tisulare imune și inflamatorii la nivelul unităților pilosebacee (27). Efectele α -MSH sunt mediate prin legarea de receptorii melanocortinici (MC-R) de pe membrana celulelor țintă. Studii de imunohistochimie au confirmat că sebocitele și cheratinocitele ductelor glandelor sebacee din tegumentul afectat de acnee prezintă o expresie mai intensă a receptorului melanocortinic 1 (MCR-1) în comparație cu pielea

normală. Această constatare ar putea avea semnificația implicării melanocortinelor în lipogeneză și în mecanismele de răspuns la stres ale unităților pilosebacee (24,21). Sunt însă necesare studii suplimentare clarificatoare.

Celulele glandelor sebacee exprimă și receptori pentru β -endorfină – neuropeptid opioid endogen, derivat din proopiomelanocortina (POMC). Acest mediator neuroendocrin, a cărui eliberare poate fi crescută în stările de stres, are un rol important în modularea proliferării și diferențierii celulelor sebacee; de asemenea, a fost obiectivată stimularea lipogenezei și modificarea compoziției lipidice a secreției sebacee sub acțiunea β -endorfinei (28).

Și alte neuropeptide pot fi implicate în procesele fiziopatologice din acnee. Astfel, în proximitatea glandelor sebacee au fost detectate fibre nervoase ce conțin substanța P (SP), neuropeptid ce pare a fi puternic implicat în răspunsul cutanat la stres. La pacienții cu acnee, fibrele nervoase dermice din jurul glandelor sebacee exprimă intens SP. De asemenea, expresia enzimei inactivatoare a SP – endopeptidaza neutră (NEP) – a fost constatată în celulele germinative sebacee ale pacienților cu acnee (29,30), fenomen ce pare a constitui un mecanism de protecție a glandelor sebacee față de efectele SP de stimulare a proliferării și diferențierii celulelor sebacee și accelerare a sintezei lipidice la acest nivel (30). Stresul se poate asocia cu eliberarea SP de la nivelul terminațiilor nervoase nemielinizate, subțiri ale pielii (31), putând acționa și prin intermediul acestei verigi patogenice în declanșarea sau agravarea acneei. Astfel, eliberarea SP poate genera degranulare mastocitară, eliberare de citokine proinflamatorii precum interleukina 6 (IL-6) și factorul α de necroză tumorală (TNF- α) și activarea unui proces inflamator la nivel cutanat. De asemenea, cercetarea efectelor induse de SP asupra culturilor de celule sebacee a evidențiat o imunoreactivitate ușor crescută pentru receptorii activați de proliferare a peroxizomilor (PPAR- γ) (23), implicați în stimularea producției sebacee (32).

Deși fibrele nervoase din jurul glandelor sebacee sunt relativ rare, la pacienții cu acnee se evidențiază o creștere a numărului fibrelor nervoase periglandulare și un contact foarte strâns între terminațiile nervoase și acinii sebacee (29). Această creștere a numărului fibrelor nervoase în tegumentul acneic poate fi corelată cu observația că la nivelul celulelor germinative ale glandelor sebacee din pielea cu acnee se constată o exprimare crescută a factorului de creștere neurală (NGF), în timp ce în glandele sebacee normale nu se evidențiază imunoreactivitate pentru NGF (29).

În zonele adiacente glandelor sebacee din pielea pacienților cu acnee se constată și o creștere a numărului mastocitelor (29), iar degranularea mastocitară, cu fenomenele inflamatorii asociate, poate fi indusă de stres prin intermediul CRH sau SP (31). În plus, evidențierea receptorului H1 pentru histamină la nivelul sebocitelor (33) ar putea indica și o eventuală implicare directă a histaminei în modularea funcției sebocitelor și în patogenia acneei.

Concluzionând, putem sublinia faptul că există numeroase date clinice și experimentale care susțin intervenția stresului în patogenia complexă,

plurietiologică a acneei. Stresul poate influența apariția sau exacerbarea leziunilor de acnee prin intermediul mediatorilor implicați în comunicarea neuro-imuno-endocrină la nivel cutanat.

Departate de a fi o afecțiune banală, acnea – favorizată de stres – generează la rândul ei stres, închizând cercul vicios și afectând negativ calitatea vieții pacienților.

Din perspectiva găsirii unor strategii terapeutice noi, se impune continuarea cercetărilor pentru clarificarea mecanismelor prin care stresul și factorii neurogenici acționează în etiopatogenia acneei.

BIBLIOGRAFIE

- Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis C. – An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3(1):41-9.
- Pawin H, Beylot C, Chivot M, et al. – Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol.* 2004; 14(1):4-12.
- Do JE, Cho SM, In SI, et al. – Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. *Ann Dermatol.* 2009; 21(2):125-9.
- Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, et al. – Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health.* 2009; 9:340.
- Tan JK. – Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett.* 2004;9(7):1-3, 9.
- Cibula D, Hill M, Vohradnikova O, et al. – The role of androgens in determining acne severity in adult women. *Br J Dermatol.* 2000; 143(2): 399-404.
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. – New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009; 18(10):821-32.
- Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, et al. – The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology.* 2003; 206(2):96-105.
- Ghods SZ, Orawa H, Zouboulis CC. – Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol.* 2009; 129(9):2136-41.
- Taylor JS, McDonnell JK. – Occupational and environmental acne. In: Kanerva L, Eisner P, Wahlber JE, Maibach HI eds. *Condensed Handbook of Occupational Dermatology.* Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag; 2004: 109-121
- Lorenz TH, Graham DT, Wolf S. – The relation of life stress and emotions to human sebum secretion and to the mechanism of acne vulgaris. *J Lab Clin Med.* 1953; 41(1):11-28.
- Kraus SJ. – Stress, acne and skin surface free fatty acids. *Psychosom Med.* 1970; 32(5):503-8.
- Chiu A, Chon SY, Kimball AB. – The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003; 139(7):897-900.
- Hughes H, Brown BW, Lawlis GF, et al. – Treatment of acne vulgaris by biofeedback relaxation and cognitive imagery. *J Psychosom Res.* 1983; 27(3):185-91.
- 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; 15(6):541-5.
- Green J, Sinclair RD. – Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001; 42(2):98-101.
- Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, et al. – Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87(2):135-9.
- Lee SW, Tsou AP, Chan H, et al. – Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 beta gene and decrease the stability of interleukin 1 beta mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85(4):1204-8.
- Zouboulis CC, Böhm M. – Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004; 13 Suppl 4:31-5.
- Wollina U, Abdel-Naser MB, Ganceviciene R, et al. – Receptors of eccrine, apocrine, and holocrine skin glands. *Dermatol Clin.* 2007; 25(4):577-88, ix.
- Ganceviciene R, Graziene V, Böhm M, et al. – Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol.* 2007; 16(7):547-52.
- Alestad T, Ganceviciene R, Fimmel S, et al. – Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med.* 2006; 84(1):75-87.
- Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, et al. – Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300(6):311-6.
- Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, et al. – The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1(3):170-6.
- Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al. – Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(10):7148-53.
- Slominski A, Pisarchik A, Tobin DJ, et al. – Differential expression of a cutaneous corticotropin-releasing hormone system. *Endocrinology.* 2004; 145(2):941-50.
- Böhm M, Schiller M, Ständer S, et al. – Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol.* 2002; 118(3):533-9.
- Böhm M, Li Z, Ottaviani M, et al. – Beta-endorphin modulates lipogenesis in human sebocytes. *Abstr. in: Exp Dermatol.* 2004; 13(9):591.
- Toyoda M, Nakamura M, Makino T, et al. – Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol.* 2002; 11(3):241-7.
- Toyoda M, Morohashi M. – New aspects in acne inflammation. *Dermatology.* 2003; 206(1):17-23.
- Singh LK, Pang X, Alexacos N, et al. – Acute immobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neurotensin, and substance P: A link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav Immun.* 1999; 13(3):225-39.
- Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, et al. – Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(9):2002-9.
- Pelle E, McCarthy J, Seltmann H, et al. – Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(5):1280-5.