

<https://nhathuocngocanh.com/>

Updates in Clinical Dermatology

Series Editors: John Berth-Jones · Chee Leok Goh · Howard I. Maibach

Dae Hun Suh *Editor*

Acne - Mụn

Current Concepts and Management

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ
Bs. Trần Phương Tường Vy
Bs. Phạm Thị Lan Ninh

 Springer

Updates in Clinical Dermatology

Series Editors:

John Berth-Jones

Chee Leok Goh

Howard I. Maibach

More information about this series at <http://www.springer.com/series/13203>

Dae Hun Suh
Editor

Acne

Current Concepts and Management

Editor

Dae Hun Suh
Department of Dermatology
Seoul National University College of Medicine
Seoul
South Korea

ISSN 2523-8884 ISSN 2523-8892 (electronic)
Updates in Clinical Dermatology
ISBN 978-3-030-68995-7 ISBN 978-3-030-68996-4 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-68996-4>

© Springer Nature Switzerland AG 2021

This work is subject to copyright. All rights are reserved by the Publisher, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilms or in any other physical way, and transmission or information storage and retrieval, electronic adaptation, computer software, or by similar or dissimilar methodology now known or hereafter developed.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, service marks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

The publisher, the authors, and the editors are safe to assume that the advice and information in this book are believed to be true and accurate at the date of publication. Neither the publisher nor the authors or the editors give a warranty, expressed or implied, with respect to the material contained herein or for any errors or omissions that may have been made. The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

This Springer imprint is published by the registered company Springer Nature Switzerland AG
The registered company address is: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland

Preface

Acne is one of the most common skin diseases. It was in 1996 when I started researching acne and opened an acne special clinic, but until then, acne research was not actively conducted at the university level in Korea. This is probably related to the trend of taking acne lightly. People regard acne as a symbol of youth and dismiss it as a passing process. Sometimes, even doctors (excluding dermatologists) seem to have this thought. However, acne is definitely a notable chronic skin disease. It can occur not only during puberty, but also before adolescence, and often continues to last for a long time. Acne patients suffer considerably from active inflammatory/non-inflammatory lesions and scars, and there are cases of suicide attempts due to mental stress. Acne is a serious disorder and deserves meticulous attention. There tends to be a misunderstanding that acne is an “easy” disease, but there is still much to uncover about its pathophysiology, and thus research on it is increasingly active. Novel therapeutic drugs and methods are also being tried.

In 2000, I went to study in the United States with my family for a full-fledged acne research, where I could learn a lot from Prof. Thiboutot's laboratory. With the creation of the Asian Acne Board in 2005, I had the opportunity to exchange opinions with numerous acne researchers. After becoming a member of “Global Alliance to Improve Outcomes of Acne,” a group of world-renowned acne researchers, I have had valuable opportunities to engage with famous scholars and hear their insights.

When Springer and Dr. Chee Leok Goh suggested I write a book about acne, I hesitated, knowing the difficulty of the task. However, the decision was made, as the collection of manuscripts written by acne researchers from around the globe should be of great help to dermatologists in the general hospital and private practice, dermatology residents, and medical students. I am grateful to the staff at Springer, including Ms. Asja Rehse and Ms. Maureen Alexander, for their efforts to complete my task. I'd also like to take this opportunity to thank my disciples and research associates for being a great help in my acne research. Last but not least, I express my gratitude to Prof. Jai Il Youn, Prof. Jouni Uitto, Prof. Joseph Gonnella, and Prof. Young Kauh for helping and encouraging me throughout my career.

The chapters' authors are all world-class acne masters, representing many regions. This combined knowledge has the advantage of being superior to the bulk of previously published books on acne. It is my great honor and glory to collaborate with these authors, and I deeply appreciate their kind and enormous work. These authors have laid out detailed and the most up-to-date

knowledge of acne pathophysiology, clinical features, differential diagnosis, treatment, and more. Pathophysiology, in particular, includes information on bacteria, immunity, endocrinologic factors, various deteriorating factors, and environmental factors. As for clinical features, adult acne, differences in clinical patterns by region and race, and acne fulminans are covered. Regarding treatment, the latest knowledge on existing treatments or treatment methods, new drugs, and core outcome measures are mentioned. The authors put forth their best efforts to bring state-of-the-art knowledge to readers, sharing their expertise. I hope this book will function as an expert of acne, easily be approachable for those interested, physicians and researchers alike.

Finally, I dedicate this book to my beloved family, especially my wife and son who always remind me of the joy of life and offer me strong support. I also dedicate this book to my father and mother. My mother, who passed away in April last year due to an exacerbation of rheumatic disease, always loved her son with great pride in his communicating with world-class scholars and giving lectures around the world. Indeed, she would be most delighted with the publication of this book in heaven.

Seoul, South Korea
January 2021

Dae Hun Suh

Contents

1	Update on <i>Cutibacterium acnes</i>	1
	Marie-Ange Dagnelie, Stéphane Corvec, Amir Khammari, and Brigitte Dréno	
2	Updates in Isotretinoin	17
	Katherine A. Berry, Katherine K. Hallock, and Diane Thiboutot	
3	Developing a Core Outcome Set for Acne Clinical Trials: Towards Standardization and Harmonization.	25
	Jerry Tan, Diane Thiboutot, Alison Layton, and Maegan Miklas	
4	Adult Acne Vulgaris	35
	Hazel H. Oon, Shi Yu Derek Lim, and Chee Leok Goh	
5	Topical Retinoids and Acne	45
	Mark C. Marchitto, Sewon Kang, and Anna L. Chien	
6	New Drug Developments in Acne	55
	Harald P. M. Gollnick, Clio Dessinioti, and Christos C. Zouboulis	
7	Scientific Connection Between Acne and Diet	75
	Ji Hoon Yang and Dae Hun Suh	
8	Photodynamic Therapy for Acne Vulgaris: Mechanism and Clinical Practice	83
	Ying Ma and Leihong Flora Xiang	
9	Insulin Resistance Associated Acne	95
	Raj Kubba	
10	Acne Fulminans	111
	Federica Dall'Oglio, Davide Francesco Puglisi, and Giuseppe Micali	
11	Acne and Environmental Factors	121
	Ziyu Wei and Qiang Ju	

12 Acne on Pigmented Skin	131
Stefano Veraldi, Andrea Giuseppe Faraci, and Mauro Barbareschi	
13 Up-to-Date Therapeutic Approaches for Acne Scars in a Korean Dermatology Clinic	137
Hyuck Hoon Kwon	
14 Innate and Adaptive Immunity in Acne Vulgaris	149
Lajos Kemény and Kornélia Szabó	
15 Clinical Features and Differential Diagnosis of Acne Vulgaris	159
Nobukazu Hayashi	
16 Epidemiology of Acne in Latin America and Research News from Brazil	169
Ediléia Bagatin, Marco Rocha, and Caroline Sousa Costa	
17 Androgens and Acne	179
Chanat Kumtornrut and Nopadon Noppakun	
Index	189

Chương 1: Cập nhật về *Cutibacterium acnes*

Tác giả: Marie-Ange Dagnelie, Stéphane Corvec, Amir Khammari, Brigitte Dréno

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Các từ viết tắt

AMP	(Antimicrobial peptide)
CAMP	(Christie-Atkins-Munch Petersen)
CRISPR	(Clustered regularly interspaced short palindromic repeats)
D/PAMP	(Damage-/pathogen-associated molecular pattern)
EVs	(Extracellular vesicles)
hBD2	(Human β -defensin 2)
HYL-IA	(Variant of hyaluronidase found in phylotype IA)
HYL-IB and II	(Variant of hyaluronidase found in phylotypes IB and II)
IFN- γ	(Interferon- γ)
IL	(Interleukin, e.g. IL-8, IL-6, etc.)
MMPs	(Matrix metalloproteinases, e.g. MMP-9, MMP-13, etc.)
NK cells	(Natural killer cells)
NLRP3	(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3)
PAR-2	(Protease-activated receptor-2)
PCR	(Polymerase chain reaction)
QS	(Quorum sensing)
RIS-1/psoriasin	(Retinoic acid-inducible skin-specific gene)
RNA	(Ribonucleic acid)
Rnases	(Ribonucleases)
SCORAD	(Scoring atopic dermatitis)
SLST	(Single-locus sequence typing)
TGF- β	(Transforming growth factor- β)
Th17/Th1	(T helper 17/T helper 1 cells)
TIMP-2	(Tissue inhibitor of metalloproteinases, e.g. TIMP-2, TIMP-4, etc.)
TLRs	(Toll-like receptors, e.g. TLR-2, TLR-4, etc.)
TNF- α	(Tumour necrosis factor- α)

Giới thiệu

Chương này tập trung vào *Cutibacterium acnes*, một loại vi khuẩn hội sinh của hệ vi sinh vật ở da, đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của mụn trứng cá [1–4]. Chương này đầu tiên sẽ mô tả chính xác đặc tính của vi khuẩn này và sau đó tập trung vào các tương tác hiện có giữa *C. acnes* và các vi sinh vật khác cư trú trên da người, chủ yếu là *Staphylococcus epidermidis*. Chương này sau đó sẽ mô tả các tương tác giữa *C. acnes* và hệ thống miễn dịch bẩm sinh của da và cuối cùng sẽ mở ra các phương pháp điều trị tiềm năng trong tương lai sẽ được phát triển trong những năm tới để điều trị mụn trứng cá.

Đặc tính của *Cutibacterium acnes* (Trước đây là *Propionibacterium acnes*)

Da đại diện cho một hệ sinh thái phức tạp [5]. Có một cộng đồng vi sinh vật lớn và đa dạng trên cơ thể. Tùy thuộc vào các vùng sinh thái thích hợp, sự phân bố của vi khuẩn có thể khác nhau [6]. Do đó, trong một khu vực nhiều lipid, nhóm *Actinobacteria* chiếm nhiều hơn, và *Cutibacterium acnes* có thể chiếm tới 70% [7]. Vi khuẩn Gram dương kỵ khí- ưa khí (aerotolerant anaerobes) này là một sinh vật hội sinh ở da, và vùng sinh thái của nó đại diện là các nang bã nhờn [8–10].

Mô tả vi khuẩn

Ban đầu, *C. acnes* được xếp vào nhóm vi khuẩn *Corynebacterium* [11]. Theo các tài liệu gần đây, hình thái dưới kính hiển vi có thể đa dạng dẫn đến các nhóm phụ khác nhau [12–14]. Bằng cách kiểm

tra trực tiếp bằng kính hiển vi, các phylotype I, II và III có sự khác biệt nào đó [12,15, 16]. Những hiểu biết mới từ việc kết hợp phân tích quần thể, nghiên cứu bộ gen, các tương tác sinh hóa và ký chủ-vi sinh vật dẫn đến hiểu biết hơn về loại vi khuẩn này liên quan đến quá trình viêm [17, 18].

Vùng sinh thái

C. acnes là cư dân chính của hệ vi sinh vật trên da người bình thường và chiếm ưu thế trong các đơn vị nang lông tuyến bã, điều này có thể được giải thích bằng sự sản xuất các enzym khác nhau [19–21]. Nó có thể tương tác với các vi sinh vật khác, đặc biệt là *Staphylococcus epidermidis* đóng một vai trò quan trọng đối với sức khỏe làn da, rèn luyện hệ thống miễn dịch bẩm sinh và duy trì cân bằng nội môi của da [22]. *S. epidermidis* có thể là một phần trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá, tạo ra các chất kháng khuẩn (bacteriocin) hoạt động chống lại *C. acnes* dẫn đến phá vỡ (dysbiosis) cân bằng nội môi bình thường của da [23]. Sự liên quan của nó đối với rối loạn da, đặc biệt là mụn trứng cá, đã được mô tả, nhưng chúng ta cũng có thể phục hồi vi khuẩn phân lập từ miệng, đường tiêu hóa, tuyến tiền liệt và các nhiễm trùng liên quan đến thiết bị [14].

Điều chỉnh phân loại

Từ khi được phát hiện ở một bệnh nhân bị mụn trứng cá, *P. acnes*, và nay là *C. acnes*, đã trải qua một loạt các thay đổi về phân loại. Nó được xếp vào chi *Bacillus*, tiếp theo là *Corynebacterium* [11]. Tuy nhiên, vào năm 1946, Douglas và Gunter đã có thể chứng minh rằng vi sinh vật này có liên quan chặt chẽ hơn với các thành viên chi *Propionibacterium* bởi vì, giống như các loài khác của chi này, nó lên men lactose thành axit propionic trong môi trường yếm khí duy trì độ pH axit trên bề mặt da và hạn chế sự phát triển của mầm bệnh [24, 25]. Gần đây, một điều chỉnh đáng kể về phân loại đã được đề xuất bởi Scholz và cộng sự, đặt tất cả các loài *Propionibacterium* từ hệ vi sinh vật ở da vào chi *Cutibacterium* mới này [25]. Do đó, tác nhân chính của nang bã nhờn nên được đặt tên là *Cutibacterium acnes*. Gần đây, theo ba phylotype chính được mô tả ở phần đầu, các phân loài đã được đề xuất. Do đó, phylotype I tương ứng với phân loài

C. acnes subsp. *acnes* [26], phylotype II tương ứng với phân loài *C. acnes* subsp. *defendens* [27] (do sự hiện diện của hệ thống CRISPR hạn chế việc chuyển hoặc thu nhận gen) [28] và phylotype III tương ứng với phân loài *C. acnes* subsp. *elongatum* theo hình thái hiển vi của nó [26].

Phát sinh loài

Kể từ năm 2005, các nhóm nghiên cứu khác nhau đã phát triển các công cụ ở mức phân tử để xác định xem các nhóm hoặc họ có thể có liên quan nhiều hơn đến các bệnh cụ thể khác nhau hay không. Lúc đầu, vai trò của các phân nhóm *C. acnes* cụ thể trong sinh lý bệnh của các bệnh này đã được tiến hành với các kháng thể [15]. Sử dụng các mục tiêu khác nhau như gen *tly* hoặc gen *recA*, một số nhóm đã phát triển các phương pháp phân loại phân tử khác nhau [29]. Sau đó, xét nghiệm PCR nhiều phylotype, các sơ đồ trình tự vị trí nhiều loại khác nhau và một sơ đồ trình tự vị trí đơn loại có thể được thực hiện trực tiếp từ các mẫu đã được đề xuất [30–33]. Tuy nhiên, để so sánh khả năng phát sinh loài của các chủng được phân lập lâm sàng được phục hồi trong các bệnh khác nhau, chúng tôi đề xuất một sự đồng thuận với một thuật toán xác định các phân nhóm của *C. acnes* bằng phương pháp phân loại phân tử [34]. Do đó, đối với mụn trứng cá trung bình đến nặng, các nghiên cứu khác nhau đã chứng minh có tỷ lệ nhiễm cao của phylotype IA1 trong các mẫu tắm bông trên da viêm [35–41]. Ngược lại, chẳng hạn, một bệnh da khác có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của phylotype III: dát giảm sắc tố tiến triển [42, 43].

Điều kiện phát triển trong nuôi cấy

Việc nuôi cấy *C. acnes* thông thường từ các mẫu da đòi hỏi một số chú ý, nhưng trong phòng thí nghiệm vi sinh được đào tạo tốt, việc này vẫn dễ dàng. Có thể sử dụng các phương tiện khác nhau, đôi khi có bổ sung tween chẳng hạn [14]. Các đĩa thạch Schaedler, thạch Brucella, hoặc thạch sôcôla có thể được gieo và ủ yếm khí ít nhất 7–10 ngày ở 37°C [13]. Trong tổn thương mụn trứng cá, các khía cạnh khác nhau của khuẩn lạc có thể được quan sát liên quan đến màu sắc và sự tan máu [44].

Các yếu tố độc lực

C. acnes có thể tạo ra nhiều yếu tố độc lực [45]. Do đó, nó tạo ra các axit béo chuỗi ngắn (dẫn đến tình trạng viêm cục bộ); thiopeptides; bacteriocin [46]; enzym phân hủy như lipase [20], endoglyceramidases, sialidase và hyaluronidase [21]; và các phân tử khác có đặc tính ức chế chống lại các yếu tố gây bệnh như *Staphylococcus aureus* hoặc *Streptococcus pyogenes*. *C. acnes* có thể kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh thông qua kích hoạt thụ thể Toll-like 2 (TLR-2). Các phối tử TLR-2 khác nhau có thể tham gia vào quá trình kích thích miễn dịch này: axit lipoteichoic và các đoạn peptidoglycan [45] cũng như các protein bề mặt tế bào như các yếu tố Christie-Atkins-Munch-Petersen (CAMP) có hoạt tính đồng tan huyết và đặc tính độc tế bào [47, 48]. *C. acnes* lipase có một vai trò quan trọng trong việc thủy phân triglyceride của bã nhờn, dẫn đến giải phóng các axit béo gây kích thích trong các đơn vị nang lông tuyến bã, điều này giải thích một phần cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá [13]. Điều thú vị là phylotype IA1 được phục hồi trong 80% tổn thương do mụn trứng cá tạo ra nhiều lipase hơn các loại phylotype khác [49].

Hyaluronidase là một enzym ngoại bào khác có liên quan đến quá trình sinh bệnh của vi khuẩn (tham gia vào quá trình thâm nhập vào chất nền ngoại bào) dẫn đến sự phân hủy axit hyaluronic toàn phần đối với biến thể HYL-IB/II so với sự phân hủy một phần đối với biến thể HLY-IA [13, 21, 50]. Một số chủng *C. acnes* nhất định, đặc biệt là những chủng có liên quan đến mụn trứng cá, thuộc phylotype I có thể tạo ra chất tán huyết với đặc tính độc tế bào. Valanne và cộng sự đã chứng minh sự hiện diện của năm yếu tố CAMP trong các phân nhóm *C. acnes* khác nhau. Tuy nhiên, gen *camp2* dường như là yếu tố đồng tan huyết có liên quan và tích cực nhất nhưng trong nền tảng di truyền của *C. acnes* phylotype IA [13, 44, 47]. Cuối cùng, khả năng của các chủng *C. acnes* tạo màng sinh học trong lâm sàng phần lớn đã được nghiên cứu, đặc biệt là trong các nhiễm trùng liên quan đến thiết bị [51, 52]. Trong lĩnh vực mụn trứng cá, năm 2008, Coenye đề xuất tác động lên mụn trứng cá của các tế bào *C. acnes* không cưỡng hoặc có khả năng kháng cao với các chất kháng khuẩn hoặc chịu được với khả năng tăng sản xuất các yếu tố độc lực và điều hòa số lượng phân tử cảm ứng [53]. Trong điều kiện

màng sinh học, lipase có hoạt tính ngoại bào lớn hơn [8]. Vào năm 2012, sự hiện diện của các nhóm lớn *C. acnes* trong các nang lông tuyến bã đã được mô tả. Điều thú vị là, các phylotype khác nhau đã được chứa và cùng tồn tại [54]. Gần đây, Kuehnast et al. gợi ý rằng sự hình thành màng sinh học tương quan với phylotype, hơn là vị trí giải phẫu phân lập. Trong mô hình của họ, phylotype IA1 (SLST loại A1 và A2) cho thấy tạo ra màng sinh học cao hơn [55].

Kháng thuốc trong tình trạng mụn trứng cá

C. acnes nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh [14]. Tuy nhiên, đối với tình trạng mụn trứng cá, thuốc kháng sinh nên được sử dụng trong thời gian điều trị ngắn. Thật vậy, từ năm 1979, các chủng kháng thuốc đầu tiên đã được báo cáo [56]. Do đó, kháng erythromycin phần lớn cao hơn so với tetracyclin [57, 58]. Tùy theo thói quen điều trị kháng sinh, dịch tễ học kháng thuốc của *C. acnes* là khác nhau: điều trị tại chỗ hoặc toàn thân, liều lượng, phối hợp, thời gian ... Vì vậy, tỷ lệ kháng macrolide có thể thay đổi từ dưới 25% ở Columbia đến gần 90% ở Tây Ban Nha [57]. Tình hình của tetracycline tốt hơn với thấp hơn 10% ở Pháp đến gần 50% ở Ấn Độ [57]. Cơ chế liên quan đến các kháng này là đột biến điểm một cách có hệ thống trên các gen mục tiêu của nhiễm sắc thể: gen mã hóa 23S và ở mức độ thấp hơn là các protein L4 hoặc L22 đối với các macrolide và gen mã hóa 16S đối với tetracyclin [14]. Gần đây, ở Nhật Bản, tác động của việc sử dụng fluoroquinolone bôi tại chỗ đã được báo cáo với sự xuất hiện của các chủng *C. acnes* kháng thuốc [59] nhưng cũng là một vấn đề đáng lo ngại liên quan đến các thiệt hại bên cạnh với tác động đến sự đề kháng trong hệ vi sinh vật và do đó lựa chọn fluoroquinolone của *Staphylococcus epidermidis*. [60].

Mụn trứng cá trong kỷ nguyên gen

Vì hệ sinh thái da là một môi trường động và phát triển với nhiều tương tác vi khuẩn, các phương pháp tiếp cận gen, phiên mã và chuyển hóa sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về vai trò của các cộng đồng vi khuẩn cụ thể này trong bệnh sinh mụn trứng cá và viêm (Bảng 1.1).

Bảng 1.1 Tóm tắt danh pháp của các phylotype *Cutibacterium acnes* và các phức hợp loài dựa trên hai lược đồ MLST chính và các phương pháp phân loại SLST

Phân loại dựa trên PCR đa kênh	Lược đồ MLST9 Aarhus156 ST	Lược đồ MLST8 Belfast152 ST	Các loại SLST142
IA1	CC18	CC1	A1-45
	CC3	CC3	C1-6
	CC28		D1-5
	CC31	CC4	E1-11
IA2	CC28	CC2	F1-18
IB	CC36	CC5	H1-10
IC	Singletons	CC107	G1
II	CC53	CC6	K1-27
	CC60	CC72	
III	CC43	CC77	L1-10

Lưu ý rằng lược đồ MLST Aarhus có thể phát hiện CC28 trong các nhóm IA1 và IA2

Phức hợp vô tính CC, phân loại trình tự đa vị trí MLST, phân loại trình tự đơn vị trí SLST, loại trình tự ST

Cập nhật lần cuối MLST9: ngày 22 tháng 9 năm 2019

Cập nhật lần cuối MLST8: ngày 22 tháng 9 năm 2019

Cập nhật lần cuối SLST: ngày 22 tháng 9 năm 2019

Tương tác giữa *Cutibacterium acnes* và hệ vi sinh vật ở da

Hệ vi sinh vật trên da người là một hỗn hợp độc đáo và phức tạp của các nhóm vi sinh vật khác nhau. Da người chứa vi khuẩn (kỵ khí, ưa khí hoặc kỵ khí dễ sinh sản), virus, nấm và bacteriophage. Tồn tại các tương tác chéo giữa các loài trong cộng đồng vi sinh vật trên da. Những tương tác này diễn ra thông qua các cách khác nhau, đặc biệt là điều hòa tăng trưởng, cảm ứng số lượng, điều hòa tổng hợp màng sinh học (biofilm) và trao đổi túi ngoại bào. Sự cân bằng mong manh giữa sự phát triển và ức chế của từng loài vi sinh vật trên da là yếu tố đảm bảo cân bằng nội môi của da và hàng rào chức năng của da.

Trước hết, điều hòa sinh trưởng có thể thực hiện được thông qua việc sản xuất một số loại phân tử hoạt tính sinh học có khả năng tiêu diệt và/hoặc ức chế sự phát triển của một số vi khuẩn nhất định. Để minh họa hiện tượng này, Christensen et al. cho thấy rằng các chủng *Staphylococcus epidermidis* sở hữu một kho các cơ chế để ức chế sự phát triển của *C. acnes*. Các điều hòa tăng trưởng này là kết quả của việc sản xuất các phân tử hoạt tính sinh học được gọi là bacteriocin, chẳng hạn như epidermin do *S. epidermidis* sản xuất [22]. Các phân tử này hoạt động trên màng tế bào chất của vi khuẩn Gram

dương. Một ví dụ khác về phân tử hoạt tính sinh học là gallidermin. Phân tử này đã được thử nghiệm thành công trong một công thức bôi trên da chuột cho thấy khả năng kháng khuẩn chống lại *C. acnes* và *S. aureus* [61]. Một ví dụ khác được báo cáo bởi Wang et al. liên quan đến khả năng ức chế của *C. acnes* đối với sự phát triển của *Staphylococcus aureus* kháng methicillin trong mô hình in vitro [62].

Thứ hai, cảm ứng số lượng (quorum sensing, QS) là một cách để tương tác giữa các vi khuẩn cho phép điều chỉnh sự biểu hiện gen của vi khuẩn để đáp ứng với những thay đổi về mật độ tế bào. Nó cho phép chúng cảm ứng số lượng vi khuẩn trong quần thể của chúng (mật độ tế bào), tích hợp và xử lý các thông số môi trường và thay đổi đồng bộ hoạt động của chúng bằng cách biểu hiện các gen mục tiêu cụ thể [63, 64]. Ngày nay, ngày càng có nhiều bằng chứng liên quan đến tương tác giữa các loài, liên chi và liên miền sử dụng các phân tử nhỏ có khả năng khuếch tán được đặt tên là “quorumones” hoặc “autoinducers” [65]. Ở vi khuẩn Gram dương như *Cutibacterium acnes*, các phân tử này thường là oligopeptide [65]. Về quan điểm lâm sàng, gần đây có ý kiến cho rằng các đột biến QS của mầm bệnh ở người bị giảm độc lực [66, 67] nhanh chóng dẫn đến quan niệm sử dụng chất ức chế QS để kiểm soát một số bệnh [63]. Sau đó, QS biểu hiện như một cách để điều chỉnh các quần thể vi sinh vật giữa các hệ vi sinh vật trên da, như đã đề xuất trước đây [68], và thậm chí có thể liên quan đến sinh lý bệnh của các bệnh da như mụn trứng cá [69].

Sau đó, tương tác giữa các loài cũng được mô tả thông qua điều hòa tổng hợp màng sinh học. Loại cơ chế này đã được báo cáo trước đây giữa *Staphylococcus aureus* và *C. acnes* [70]. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã chứng minh rằng *C. acnes* có thể có ảnh hưởng đến hoạt động của *S. aureus*. Nghiên cứu này gợi ý rằng *C. acnes* có thể tạo ra một yếu tố hoặc cung cấp một môi trường thúc đẩy sự hình thành màng sinh học tụ cầu. Vì coproporphyrin III được biết là gây ra sự kết tụ *S. aureus* ở các chủng được phân lập trên da, nên có thể phân tử này cũng có thể gây ra sự hình thành màng sinh học hoặc có thể có một cơ chế khác hiện chưa được mô tả [71].

Cuối cùng, trao đổi túi ngoại bào (EV) ngày nay được coi là một nhân tố quan trọng trong tương tác của vi khuẩn [72]. Tất cả các vi khuẩn đều có khả

năng tạo ra loại chất truyền tin tự nhiên này, bao gồm cả vi khuẩn Gram dương [73]. Gần đây, *C. acnes* được mô tả là có thể tạo ra EV [74]. Các EV của vi khuẩn này cho phép tương tác giữa các vi khuẩn mà còn giữa chúng với các tế bào chủ như tế bào sừng trong môi trường da, đặc biệt là thông qua các con đường tín hiệu qua trung gian TLR2 [75]. Thật vậy, Choi et al. đã mô tả rằng sự xâm nhập của các EV có nguồn gốc từ *C. acnes* vào tế bào sừng là qua trung gian của quá trình nội bào phụ thuộc clathrin, và theo cách này, vật chất bên trong của các EV này có thể được đưa vào tế bào sừng. Trong ví dụ này, Choi et al. đã chứng minh rằng các EV có nguồn gốc từ *C. acnes* có thể tạo ra kiểu hình giống mụn trứng cá trong tế bào sừng và xác nhận kết quả của họ trong một mô hình biểu bì người được hoàn nguyên. Ngoài ra, một nghiên cứu cụ thể báo cáo sự có thể điều chỉnh giữa các quần thể vi khuẩn từ các vi sinh vật khác nhau bằng cách sử dụng con đường EV, để bảo vệ da khỏi tình trạng viêm do mầm bệnh gây ra. Thật vậy, trước đây đã có báo cáo rằng EVs từ *Lactobacillus plantarum*, một sinh vật hội sinh được tìm thấy trong đường tiêu hóa, có thể bảo vệ khỏi bệnh viêm da cơ địa dị ứng do EV có nguồn gốc *S. aureus* gây ra. Các ứng dụng lâm sàng sau đó được đề xuất sử dụng EV có nguồn gốc từ *L. plantarum*, dựa trên tiềm năng điều chỉnh của chúng đối với các mầm bệnh trên da như *S. aureus*. Một triển vọng lâm sàng khác đã được đề xuất trong y văn, dựa trên sự ức chế giải phóng EVs từ *C. acnes* để tránh giải phóng cytokine gây viêm từ tế bào sừng và sự xuất hiện kiểu hình mụn trứng cá [75].

Tổng hợp lại, các yếu tố của y văn nhấn mạnh tầm quan trọng của các tương tác chéo giữa các loài thích hợp. Thật vậy, sự mất cân bằng trong các tương tác vi sinh vật này có thể gây nguy hiểm cho các mối quan hệ giữa hệ vi sinh vật ở da và tế bào vật chủ và có thể dẫn đến các bệnh viêm da, nơi rối loạn sinh học thường được coi là một tác nhân mạnh.

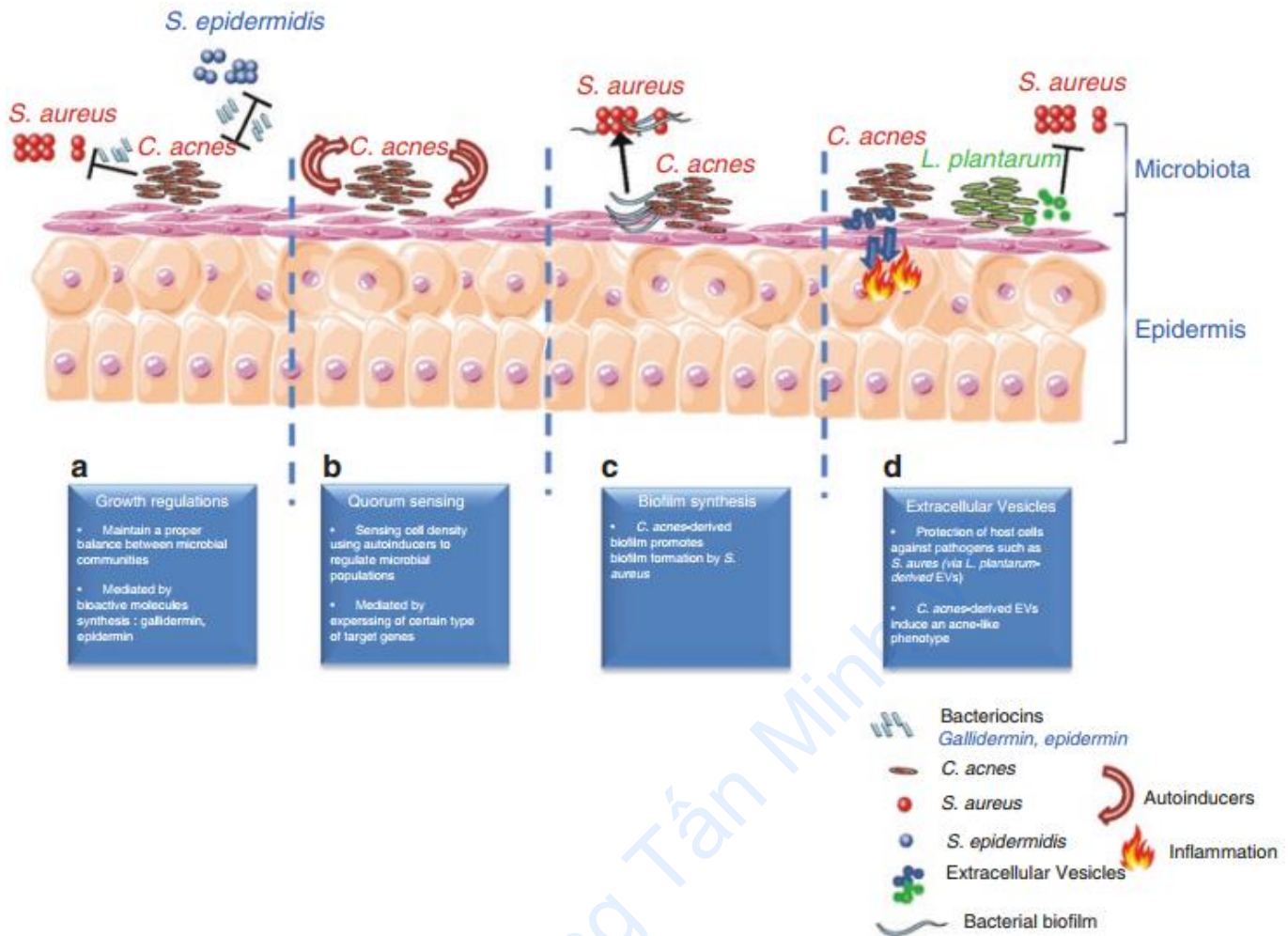
Hệ vi sinh vật trên da hiện diện như một phần cơ quan phức tạp và đa yếu tố của da, mà quá trình điều chỉnh hiện nay được cho là có thể điều trị các bệnh viêm da, như đã được đề xuất gần đây trong tình trạng mụn trứng cá [76]. Thật vậy, vì tình trạng kháng kháng sinh đang ngày càng gia tăng, đặc biệt là trong bệnh trứng cá [77, 78], các giải pháp probiotic hiện nay được xem là một giải pháp thay

thế thú vị cho các phương pháp điều trị bằng kháng sinh và cũng là lựa chọn mới được bổ sung vào kho điều trị hiện tại của các bác sĩ lâm sàng (*Hình 1.1*).

Cutibacterium acnes và khả năng miễn dịch tự nhiên

Da với hệ vi sinh vật của nó phát triển một loạt các phản ứng miễn dịch tự nhiên để bảo vệ cơ thể chống lại nhiễm trùng. Trái ngược với hệ vi sinh vật đường ruột được ngăn cách vật lý khỏi biểu mô bởi một lớp chất nhầy dày đặc trong ruột già, hệ vi sinh vật ở da tiếp xúc chặt chẽ với biểu bì. Điều quan trọng là phản ứng miễn dịch phải được chuẩn bị trước để nhận biết và điều chỉnh để đáp ứng với một mối đe dọa thích hợp, vì bất kỳ phản ứng miễn dịch nào đối với các tác nhân hội sinh có thể dẫn đến bệnh mãn tính. Tế bào sừng và tế bào tuyến bã (sebocyte) là các loại tế bào chính của lớp biểu bì và tích cực tham gia vào quá trình miễn dịch tự nhiên, là nguồn cung cấp peptid kháng khuẩn và cytokine kích hoạt phản ứng viêm khi biểu mô tiếp xúc với các loại phân tử liên quan đến tổn thương/gây bệnh (D/PAMP), chủ yếu đại diện bởi các phối tử Toll-like receptor 2, 4 và 6 (TLR) và các phối tử protease-activated receptor (PAR)-2 liên kết với các thụ thể tương ứng được biểu hiện trên/trong tế bào sừng và tế bào tuyến bã [79]. Việc kích hoạt miễn dịch tự nhiên có vẻ khác nhau tùy theo loại da và phylotype của *C. acnes*. Trong một nghiên cứu, loại IC được phân lập ở da bình thường sẽ gây tiết IL-8 trong tế bào sừng cao hơn loại IA [80]. Ngược lại, các loại IA và IB của *C. acnes* được tìm thấy tạo ra mức độ β -defensin 2 (hBD2) của người từ các tế bào tuyến bã được nuôi cấy cao hơn so với phân lập loại II [81, 82], chứng tỏ rằng *C. acnes* loại III có khả năng chống viêm cao nhất bằng cách điều chỉnh sự biểu hiện của PAR-2, TNF-alpha, MMP-13 và TIMP-2, trong khi *Cutibacterium avidum* có khả năng yếu nhất bằng cách chỉ điều hòa MMP-13 và TIMP-2 [82].

C. acnes có thể cảm ứng IFN- γ từ tế bào NK bằng cơ chế liên quan đến việc giải phóng RNA và một con đường tự nhiên phụ thuộc vào sự hoạt hóa TLR8 và sự tiết IL-12p40 và IL18 [83]. Ngoài IL-8, trong quá trình viêm do *C. acnes* kích hoạt, sự bài tiết IL-1 β của bạch cầu đơn nhân và tế bào tuyến bã trong suốt quá trình kích hoạt gen viêm chính



Hình 1.1 *Cutibacterium acnes* và các tương tác giữa vi sinh vật trên da. Tóm tắt các tương tác khác nhau hiện có giữa *C. acnes* và các cộng đồng vi sinh vật da khác nhau. (a) Các quy định về sinh trưởng được thực hiện thông qua các phân tử hoạt tính sinh học khác nhau (epidermin, gallidermin). (b) Cảm ứng số lượng là một trong những con đường tương tác giữa các vi khuẩn.

(c) Tương tác giữa *C. acnes* và hệ vi sinh vật ở da cũng diễn ra thông qua quá trình tổng hợp màng sinh học. Thật vậy, các nghiên cứu gần đây báo cáo rằng màng sinh học có nguồn gốc từ *C. acnes* có thể thúc đẩy sự tổng hợp màng sinh học của *S. aureus*. (d) Các túi ngoại bào có thể mang các tín hiệu thúc đẩy tương tác giữa các loài giữa các loài và cả vật chủ/hệ vi sinh vật

NLRP3 đã được ghi nhận [84]. Cơ chế này được điều chỉnh bởi các protease và các loài phản ứng oxy. Hơn nữa, *C. acnes* thúc đẩy các phản ứng Th17 / Th1 hỗn hợp bằng cách gây ra sự tiết đồng thời IL-17A và IFN- γ từ các tế bào T CD4 + cụ thể trong ống nghiệm. Do đó, sự hiện diện của tế bào T nhạy cảm với IL-17 và sự kích hoạt các cytokine liên quan đến Th17 trong các tổn thương mụn trứng cá cho thấy con đường Th17 có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình bệnh, có thể đưa ra các mục tiêu điều trị mới [85]. Gần đây, người ta đã chứng minh rằng IL-17 được tăng lên trong huyết thanh của bệnh nhân mụn trứng cá [86]. Ngoài các cytokine, các peptide kháng khuẩn (AMP) là chất

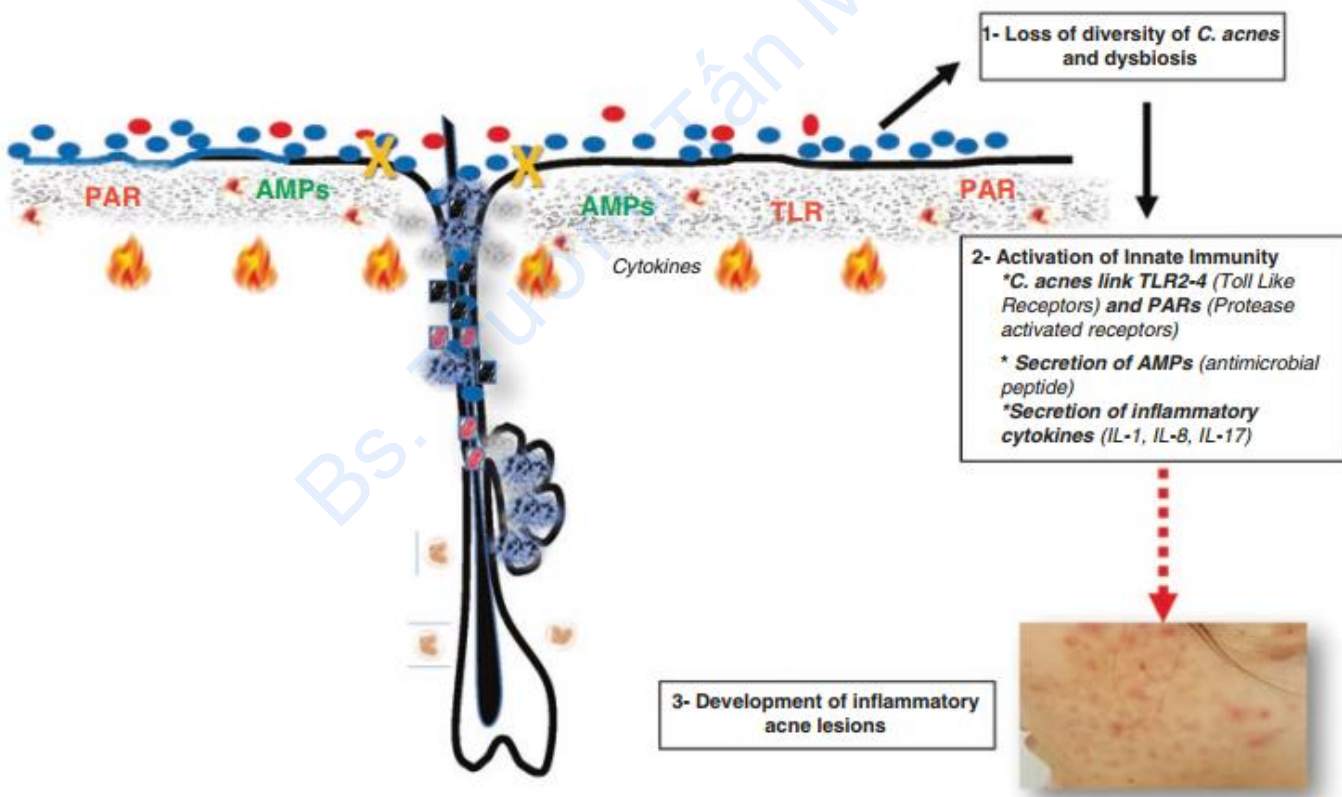
điều hoà quan trọng đối với tình trạng viêm da và thuộc về khả năng miễn dịch tự nhiên. Có bằng chứng chắc chắn rằng AMP đóng một vai trò trong cơ chế bệnh sinh của các tổn thương mụn viêm. Các AMP có nguồn gốc từ da bao gồm họ β -defensins, protein S100, RNases và cathelicidin LL-37. Trong khi một số AMP được tiết ra một cách hợp lý, hBD-2 và hBD-3 và LL-37 được điều tiết trong các tổn thương mụn trứng cá và được tạo ra bởi các bề mặt nuôi cấy của *C. acnes* in vitro cả trong tế bào sừng [48] và trong tế bào tuyến bã [87]. RIS-1/psoriasin là một peptide kháng khuẩn biểu mô, có biểu hiện được điều chỉnh trong các bệnh viêm da bao gồm mụn trứng cá và do retinoids gây ra. Tình trạng

viêm điều chỉnh sự ngăn chặn của RIS-1 /psoriasin trong các tuyến bã nhờn và vỏ gốc nang lông với sự gia tăng biểu hiện của nó, do đó làm cho AMP này trở thành mục tiêu mới của phương pháp điều trị mụn trứng cá [88].

Mụn trứng cá có liên quan đến sự phát triển của sẹo ở nhiều bệnh nhân. Gần đây, chúng tôi cho thấy rằng trên da của những bệnh nhân bị mụn trứng cá dễ bị sẹo so với không dễ bị sẹo, TLR-4, IL-2, IL-10, TIMP-2 và JUN bị biểu hiện quá mức và mức protein MMP-9 giảm. Kết quả tương tự cũng thu được ở các sản viêm, ngoại trừ TLR-4. Do đó, những kết quả này cho thấy mối liên hệ giữa các biểu hiện ban đầu của tình trạng viêm với mức độ kích hoạt miễn dịch tự nhiên trong lớp biểu bì bình thường của bệnh nhân mụn trứng cá và sự phát triển của sẹo cho thấy tầm quan trọng của việc điều trị viêm ở mụn trứng cá để ngăn ngừa sự phát triển của

sẹo [89]. TGF- β 1 cũng có thể đóng một vai trò trong sự phát triển của sẹo vì nó tăng cao ở các tổn thương của bệnh nhân mụn trứng cá, những người dễ bị sẹo [90].

Một câu hỏi quan trọng trong lĩnh vực vi sinh vật là tại sao các tế bào lại chuyển từ trạng thái dung nạp miễn dịch sang trạng thái viêm mãn tính trong trường hợp không bị nhiễm trùng. Trong trường hợp phát triển mụn trứng cá, sự thay đổi động trong vi môi trường của nang lông do tăng tiết bã nhờn có thể kích hoạt phản ứng phiên mã khác nhau của hệ vi sinh vật. Do đó, việc nuôi cấy *C.acnes* trong một môi trường giàu lipid, thiếu oxy tương tự như trong môi trường nang lông bít tắc sẽ thúc đẩy quá trình lên men kỵ khí và sản xuất các axit béo chuỗi ngắn kích hoạt cơ chế biểu sinh để tăng cường sản xuất IL-6, IL-8 và TNF α qua trung gian TLR2 trong tế bào sừng của người [91] (Hình 1.2).



Hình 1.2 *C. acnes* tương tác chéo với khả năng miễn dịch tự nhiên ở da

Tiếp cận hệ vi sinh vật và Probiotics

Lựa chọn thay thế nào trong tương lai?

Việc phát triển các phương pháp điều trị mới chống lại bệnh lý đòi hỏi kiến thức tốt và vững vàng về sinh lý bệnh và các con đường liên quan để nhắm mục tiêu tốt hơn các yếu tố liên quan đến bệnh lý và ít gây ra tác dụng phụ. Hiện nay, cơ chế sinh lý bệnh chính xác của mụn trứng cá mới chỉ được biết một phần. Sự liên quan chủ yếu của *C. acnes* còn là một câu hỏi vì kiến thức mới nhất cho thấy rằng tình trạng mụn trứng cá và tình trạng viêm gây ra bị chi phối bởi sự kết hợp phức tạp của nhiều yếu tố. Những yếu tố này chủ yếu phụ thuộc vào hệ vi sinh, vi môi trường, giới tính, tuổi tác và các yếu tố nội tại của mỗi cá nhân.

Trong các phương pháp điều trị hiện nay, việc quản lý mụn trứng cá chủ yếu thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá. Các phác đồ kiểm soát được công bố [92] bao gồm điều trị tại chỗ (kháng sinh, retinoids, benzoyl peroxide và axit salicylic / azelaic) và điều trị toàn thân (kháng sinh, retinoids, kẽm) [93]. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng mục tiêu nghiên cứu chính của điều trị mụn là nhắm vào *C. acnes* và tình trạng viêm gây ra, tăng tiết bã nhờn và tăng sừng hóa [94]. Song song đó, thuốc kháng sinh điều chỉnh *C. acnes* và có tác dụng chống viêm [95]. Benzoyl peroxide và axit azelaic ức chế sự xâm nhập của *C. acnes* và có tác dụng tiêu nhân mụn và chống viêm/ kháng khuẩn [96–98]. Retinoids dạng uống hoặc isotretinoin có khả năng được sử dụng để điều trị mụn trứng cá nặng. Các phân tử này tác động vào sản xuất bã nhờn và điều chỉnh phản ứng miễn dịch tự nhiên qua trung gian *C. acnes*/TLR-2- [99]. Retinoids toàn thân có thể gián tiếp điều chỉnh vi khuẩn da và giảm số lượng *C. acnes*, gây ra những thay đổi trong sự đa dạng của vi sinh vật [93, 100].

Mặc dù một số hiệu quả đã được chứng minh của các phương pháp điều trị hiện tại, tác dụng phụ trên da của các sản phẩm bôi ngoài da, tác dụng toàn thân của isotretinoin, sự kháng thuốc do vi khuẩn gây ra và bệnh mãn tính của mụn trứng cá khuyến khích nghiên cứu khám phá các liệu pháp nhắm mục tiêu, tôn trọng sự đa dạng của hệ vi sinh vật và gây ra ít tác dụng phụ hơn. Hiện nay, có 4 trục chính trong quá trình phát triển: chế phẩm sinh học, vắc xin, thể thực khuẩn (phages) và liệu pháp peptide kháng khuẩn.

Việc ưu tiên sử dụng liệu pháp kháng sinh để loại bỏ *C. acnes*, được coi là tác nhân chính gây mụn trứng cá, trong một thời gian dài ngày càng ít được khuyến khích, đặc biệt là trong đơn trị liệu bằng đường uống [92] vì ít nhất hai lý do chính: phát triển khả năng kháng thuốc kháng sinh và phá vỡ hệ vi sinh của da và đường ruột (mất tính đa dạng của vi khuẩn), đây là một vấn đề quan trọng trong tình trạng khỏe mạnh bình thường. Hơn nữa, người ta biết rằng phylotype IA1 được biểu hiện quá mức và liên quan đến mụn trứng cá từ trung bình đến nặng [37–39]. Song song, rối loạn sinh học ở bệnh nhân mụn trứng cá có liên quan đến việc giảm số lượng *S. epidermidis* có khả năng kiểm soát sự sinh sôi của *C. acnes* thông qua việc giải phóng axit succinic và sản phẩm lên men axit béo [23]; bằng cách này, việc tiêu diệt *C. acnes* có hệ thống dường như không còn là một chiến lược phù hợp nữa. Do đó, bây giờ cần phải tính đến các loại vi khuẩn khác cấu thành hệ vi sinh vật trên da. Trạng thái ổn định của hệ vi sinh vật và việc giữ gìn nó rất phức tạp và ít được biết đến. Gần đây, dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng cho thấy họ *Propionibacteriaceae* và họ *Staphylococcaceae* tương ứng bị đại diện quá mức đáng kể ở nhóm chứng khỏe mạnh và bệnh nhân bị mụn trứng cá [101].

Không chỉ nhằm mục tiêu *C. acnes*, các định hướng nghiên cứu mới nhằm phát triển các phương pháp điều trị mới cho mỗi chương trình hoặc các công thức bôi tại chỗ dựa trên chế phẩm sinh học. Các phương pháp tiếp cận sáng tạo này nhằm khôi phục sự đa dạng của hệ vi sinh vật trên da và loại bỏ các loài gây bệnh và gây ra tình trạng viêm ở mụn trứng cá và các bệnh viêm khác [79, 93, 102].

Những kiến thức gần đây đã chứng minh rằng sự rối loạn vi sinh vật trong da và ruột có liên quan đến nhiều bệnh viêm mãn tính. Việc cải thiện chứng loạn khuẩn và phục hồi hệ vi sinh vật bình thường trên da là những chiến lược điều trị đầy hứa hẹn đã được thử nghiệm trong chứng loạn khuẩn đường ruột bằng cách uống men vi sinh, các vi sinh vật sống có lợi cho sức khỏe của vật chủ hoặc bằng cách cấy phân với viên thuốc bao bọc phân của người khỏe mạnh có chứa hệ vi sinh vật đường ruột của người đó. Cây phân đã được sử dụng trong các trường hợp nhiễm trùng do *Clostridium difficile*, trong hội chứng ruột kích thích hoặc trong bệnh

viêm đại tràng. Việc cấy hệ vi sinh vật trong phân đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả đối với bệnh nhân nhiễm trùng do *Clostridium difficile* [103].

Phương pháp điều trị cho bệnh loạn khuẩn da hiện chưa được phát triển và một số thử nghiệm đã được tiến hành trong các tình trạng viêm nhiễm như viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến và mụn trứng cá [76, 104]. Điều trị tại chỗ bao gồm vi khuẩn hội sinh *Vitreoscilla filiformis* được sử dụng ở bệnh nhân viêm da cơ địa dị ứng cho thấy cải thiện lâm sàng đáng kể với giảm điểm SCORAD (thang điểm viêm da cơ địa dị ứng) và ngứa [104]. Hơn nữa, phương pháp dựa trên các chủng vi khuẩn cụ thể được chọn lọc từ hệ vi sinh vật trên da để điều trị bệnh nhân viêm da cơ địa dị ứng đã được chứng minh để loại bỏ *S. aureus* và khôi phục hệ vi sinh vật cân bằng [105].

Một số dữ liệu đã chỉ ra rằng probiotic có thể gây ra sự ức chế *C. acnes* với các protein kháng khuẩn như *Streptococcus salivarius* ngăn chặn sự phát triển của *C. acnes* bằng cách tiết ra một chất ức chế giống như bacteriocin [106]. Điều trị tại chỗ bằng kem có chứa *Streptococcus thermophiles* đã được chứng minh là có hoạt tính kháng khuẩn chống lại *C. acnes* bằng cách sản xuất ceramide [107]. Probiotics cũng có vai trò trên phản ứng miễn dịch bằng cách ức chế cytokine IL-8 gây viêm từ tế bào sừng [108], bằng cách ức chế tình trạng viêm da do chất P gây ra [109].

Một số thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện trên bệnh nhân mụn trứng cá để điều tra lợi ích lâm sàng của probiotic [93]. Bôi tại chỗ *Enterococcus faecalis* cho thấy giảm đáng kể tổn thương mụn viêm so với giả dược [110]. Điều trị bằng *Lactobacillus plantarum* cũng làm giảm mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá và ban đỏ liên quan [111]. Điều thú vị là, sự kết hợp của *Bifidobacterium bifidum* và *L. acidophilus* đông khô được sử dụng như một chất bổ sung để điều trị mụn trứng cá cho thấy khả năng giải quyết mụn trứng cá cao hơn so với nhóm không bổ sung [112].

Khái niệm mới trong phát triển thuốc trị mụn, mặc dù *C. acnes* được hàm ý trong mụn trứng cá, tính đến rằng *C. acnes* cũng có thể đóng vai trò bảo vệ da bằng cách duy trì lâu dài mức độ thấp của kích hoạt miễn dịch tự nhiên, và do đó các lựa chọn điều trị tôn trọng sự cân bằng của *C. acnes* là một giải pháp thay thế thích hợp để điều trị mụn

trứng cá [94]. Một nghiên cứu lâm sàng đang tiến hành điều tra vai trò của hệ vi sinh vật trên da và khả năng sử dụng kem bôi lợi khuẩn (kem YUN ACN) để điều trị mụn trứng cá [113].

Gần đây, một số dữ liệu đã công nhận tác dụng có lợi của *S. epidermidis* trong sinh lý bệnh của mụn trứng cá bằng cách hạn chế sự xâm nhập của *C. acnes* trên da và tình trạng viêm [23]. Tuy nhiên, *S. epidermidis* biểu hiện quá mức có thể gây nhiễm trùng bệnh viện. Do đó, để tôn trọng cân bằng nội môi của da, các phương pháp điều trị trong tương lai có thể dựa trên chế phẩm sinh học có nguồn gốc từ *S. epidermidis* để cho phép phục hồi hệ vi sinh vật bình thường của da và nhắm mục tiêu điều hòa các chất trung gian AMP của vật chủ, mà không làm tăng quần thể *S. epidermidis* [23].

Tiếp cận liệu pháp thể thực khuẩn (phage)

Sự phát triển của liệu pháp phage (thể thực khuẩn) trong mụn trứng cá sẽ phù hợp để nhắm mục tiêu vào chủng *C. acnes* cụ thể có liên quan đến mụn trứng cá và bảo tồn tính đa dạng của hệ vi sinh vật trên da khỏe mạnh. Điều này dựa trên thực tế là ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá, thể thực khuẩn *C. acnes* trên da xuất hiện nhiều hơn ở da của những bệnh nhân khỏe mạnh [18] và rằng sự gia tăng số lượng phage khi tuổi càng cao sẽ liên quan đến sự biến mất của mụn trứng cá ở những người lớn tuổi. Bacteriophages, thành phần ít được hiểu biết nhất của hệ vi sinh vật ở người, là các loại virus có thể lây nhiễm và tiêu diệt vi khuẩn. Điều thú vị là người ta đã chỉ ra rằng các chủng *C. acnes* loại I dường như dễ bị nhiễm thể thực khuẩn hơn so với các chủng từ nhóm phylogroup loại II [114]. Tác động thú vị này của thể thực khuẩn lên *C. acnes* loại I gần đây đã được xác nhận và nêu chi tiết hơn bởi Liu và cộng sự, người đã thử các chủng *C. acnes* khác biệt về mặt di truyền với 15 phage khác nhau và nhận thấy rằng các chủng từ nhóm phylogroup loại IA1 và IA2 nhạy cảm hơn với sự lây nhiễm, trong khi những chủng từ nhóm phylogroup loại IB, II và III dường như kháng nhiều hơn [18].

Những dữ liệu này cho thấy rằng các chiến lược kháng virus trên một số chủng *C. acnes* nhất định có thể bình thường hóa hệ vi sinh vật trên da và cho phép một liệu pháp cá thể hóa tiềm năng dựa trên một thể thực khuẩn đã được chọn lọc tốt. Mặc dù

cách tiếp cận này có vẻ hấp dẫn, nhưng ít dữ liệu có sẵn về các phương pháp điều trị với nền tảng là thực khuẩn thể cho mụn trứng cá.

Tiếp cận phương pháp Vaccine

C. acnes có khả năng tạo ra nhiều yếu tố độc lực được tiết ra hoặc cố định trong thành tế bào và kích thích các tế bào vật chủ lân cận, gây viêm và tổn thương tế bào. Trong số đó có yếu tố CAMP, một yếu tố độc lực bài tiết tạo thành nguồn viêm thiết yếu trong sinh lý bệnh mụn trứng cá [115].

Các phylotype *C. acnes* khác nhau giải phóng các yếu tố CAMP khác nhau có thể giải thích khả năng gây bệnh của các phylotype khác nhau. Bộ gen của *C. acnes* chứa năm gen mã hóa năm CAMP tương đồng bao gồm cả yếu tố CAMP 2, một yếu tố hoạt tính đồng tan huyết của *C. acnes* [116].

Nó đã được chứng minh rằng yếu tố CAMP của *C. acnes* có tính sinh miễn dịch [117] và những con chuột được tiêm chủng bởi yếu tố CAMP biểu hiện quá mức ở *Escherichia coli* đã được bảo vệ điều trị chống lại *C. acnes* [117–119]. Hơn nữa, sự đột biến của yếu tố CAMP dẫn đến ít ảnh hưởng hơn đến viêm do *C. acnes* gây ra ở chuột, chứng tỏ vai trò thiết yếu của yếu tố CAMP trong độc tính tế bào của *C. acnes* [115]. Việc ủ các mẫu cấy mụn ngoài cơ thể với kháng thể nhắm mục tiêu yếu tố CAMP đã cho thấy làm giảm IL-8 và IL-1 β , thường biểu hiện ở mức độ cao hơn trong các tổn thương mụn. Nó cũng đã được công bố rằng phương pháp tiêm vaccine bằng cách sử dụng sialidase bề mặt [120] hoặc dùng *C. acnes* bị tiêu diệt bằng nhiệt [121] làm kháng nguyên làm giảm đáng kể tình trạng viêm do *C. acnes* gây ra.

Tất cả những dữ liệu này mang lại một lý do có giá trị để xem xét việc tiêm chủng sử dụng yếu tố CAMP *C. acnes* như một mục tiêu đầy hứa hẹn cho liệu pháp miễn dịch trị mụn trứng cá. Vì *C. acnes* phylotype IA1 được biết đến rộng rãi là có liên quan đến mụn trứng cá, song song, sự biểu hiện CAMP2 cao hơn được phát hiện ở phylotype IA so với các phylotype khác, CAMP2 dường như là yếu tố độc lực đạt chuẩn và hiệu quả nhất được nhắm mục tiêu bởi chiến lược vaccine.

Có ý kiến cho rằng vì CAMP2 được biểu hiện bởi tất cả các chủng khác, nên điều quan trọng đối với sự tồn tại bình thường của các loài hội sinh là việc tiêm vaccine nhắm mục tiêu CAMP2 cũng có

thể ảnh hưởng đến các chủng *C. acnes* liên quan đến cân bằng nội môi trên da và có thể gây ra sự xâm nhập của các tác nhân gây bệnh. Do đó, các mục tiêu tiềm chủng lý tưởng phải có độ đặc hiệu cao để tránh các tác dụng phụ không mong muốn do loại bỏ các vi khuẩn cần thiết. Mặc dù hiện tại đã thừa nhận rằng *C. acnes* phylotype IA1 có liên quan nhiều đến mụn trứng cá, gần đây nhóm của chúng tôi đã chứng minh rằng mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá phụ thuộc vào mức độ cơ bản của khả năng miễn dịch tự nhiên ở những bệnh nhân dễ bị mụn trứng cá nặng [36, 89]. Hơn nữa, các nghiên cứu gần đây báo cáo rằng mụn trứng cá nghiêm trọng có liên quan đến sự mất đa dạng của phylotype *C. acnes* quan trọng và sự mất đa dạng này có khả năng gây ra phản ứng viêm da [37, 122]. Xem xét những dữ liệu này, nó có thể phù hợp và liên quan đến việc nhắm vào các yếu tố độc lực được tiết ra hơn là tập trung vào chiến lược tiêm vaccine nhằm tiêu diệt *C. acnes* hoặc nhắm vào một kháng nguyên bề mặt. Việc ức chế cụ thể các yếu tố độc lực được tiết ra sẽ hạn chế nguy cơ nhắm mục tiêu không mong muốn vào vi khuẩn không gây bệnh và khắc phục khả năng lựa chọn vi khuẩn kháng thuốc [116].

Mặc dù cách tiếp cận tiêm vaccine CAMP2 có vẻ hấp dẫn, nhưng vẫn cần có các nghiên cứu bổ sung để điều tra tác động của việc tiêm vaccine đối với hệ vi sinh vật và cũng để chứng minh rằng cách tiếp cận như vậy sẽ không gây ra loạn khuẩn, dẫn đến các bệnh lý ở da.

Phản kết luận

Trong 3 năm gần đây, nhiều dữ liệu mới liên quan đến *C. acnes* làm thay đổi sâu sắc sinh lý bệnh của mụn trứng cá. Đầu tiên, nó đổi tên từ *P. acnes* thành *C. acnes*. Vai trò của nó như vi khuẩn hội sinh ngày càng được biết đến nhiều hơn. Ngoài ra, cùng lúc đó, vai trò của nó trong sinh lý bệnh của mụn trứng cá cũng phát triển. *C. acnes* hiện đã được công nhận là có thể tạo ra nhiều yếu tố độc lực và do đó là một trong những vi khuẩn gây viêm da nhất. Hơn nữa, sáu phylotype chính khác nhau của *C. acnes* có thể kích hoạt khả năng miễn dịch tự nhiên khác nhau, liên tục tương tác với *C. acnes* thông qua cytokine, peptide kháng khuẩn và các thụ thể cụ thể được biểu hiện bởi tế bào sừng và các tế bào da khác

(TLR, PAR). Cho đến gần đây, mức độ nghiêm trọng của các tổn thương viêm ở mụn trứng cá được coi là liên quan trực tiếp đến sự sinh sôi của vi khuẩn. Nhưng hiện nay, tình trạng viêm được coi là có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của tình trạng rối loạn sinh học của hệ vi sinh vật với sự mất đa dạng của các phylotype *C. acnes* kết hợp với sự biểu hiện quá mức của phylotype IA1. Ở cấp độ điều trị, hậu quả là rất quan trọng vì mục tiêu của các phương pháp điều trị mới không phải là tiêu diệt *C. acnes* mà là tái cân bằng hệ vi sinh vật để làm cho nó càng gần với hệ vi sinh vật của da bình thường càng tốt. Do đó, các phương pháp tiếp cận mới với vaccine, peptit kháng khuẩn, probiotic và liệu pháp thể thực khuẩn được phát triển trong mụn trứng cá.

Tài liệu tham khảo

1. Johnson MT, Roberts J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1–74 years. United States, 1971–1974. *Vital Health Stat* 11. 1978;(212):i–v, 1–72.
2. Wolkenstein P, Grob J-J, Bastuji-Garin S, Ruzsyczynski S, Roujeau J-C, Revuz J, et al. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1614–9; discussion 1619.
3. Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. *Br J Prev Soc Med*. 1976;30(2):107–14.
4. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474–85.
5. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014;514(7520):59–64.
6. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–55.
7. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–53.
8. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl 2):5–14.
9. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 5):8–12.
10. Rocha MA, Bagatin E. Skin barrier and microbiome in acne. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(3):181–5.
11. Cummins CS, Johnson JL. *Corynebacterium parvum*: a synonym for *Propionibacterium acnes*? *J Gen Microbiol*. 1974;80(2):433–42.
12. Corvec S, Dagnelie M-A, Khammari A, Dréno B. Taxonomy and phylogeny of *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) acnes in inflammatory skin diseases. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(1):26–30.
13. Corvec S. Clinical and biological features of *cutibacterium* (Formerly *Propionibacterium*) *avidum*, an underrecognized microorganism. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(3):e00064-17.
14. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Méd Mal Infect*. 2014;44(6):241–50.
15. McDowell A, Valanne S, Ramage G, Tunney MM, Glenn JV, McLorinan GC, et al. *Propionibacterium acnes* types I and II represent phylogenetically distinct groups. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):326–34.
16. McDowell A, Perry AL, Lambert PA, Patrick S. A new phylogenetic group of *Propionibacterium acnes*. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 2):218–24.
17. McDowell A, Nagy I, Magyari M, Barnard E, Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PloS One*. 2013;8(9):e70897.
18. Liu J, Yan R, Zhong Q, Ngo S, Bangayan NJ, Nguyen L, et al. The diversity and host interactions of *Propionibacterium acnes* bacteriophages on human skin. *ISME J*. 2015;9(9):2078–93.
19. Allhorn M, Arve S, Brüggemann H, Lood R. A novel enzyme with antioxidant capacity produced by the ubiquitous skin colonizer *Propionibacterium acnes*. *Sci Rep*. 2016;6:36412.
20. Miskin JE, Farrell AM, Cunliffe WJ, Holland KT. *Propionibacterium acnes*, a resident of lipid-rich human skin, produces a 33 kDa extracellular lipase encoded by *gehA*. *Microbiol Read Engl*. 1997;143(Pt 5):1745–55.
21. Nazipi S, Stødkilde-Jørgensen K, Scavenius C, Brüggemann H. The skin bacterium *Propionibacterium acnes* employs two variants of hyaluronate lyase with distinct properties. *Microorganisms*. 2017;5(3):57.
22. Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics*. 2016;17:152.
23. Claudel J-P, Auffret N, Leccia M-T, Poli F, Corvec S, Dréno B. *Staphylococcus epidermidis*: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology*. 2019;235(4):287–94.
24. Douglas HC, Gunter SE. The taxonomic position of *corynebacterium acnes*. *J Bacteriol*. 1946;52(1):15–23.
25. Scholz CFP, Kilian M. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus *Propionibacterium* to the proposed novel genera *Acidipropionibacterium* gen. nov., *Cutibacterium* gen. nov. and *Pseudopropionibacterium* gen. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):4422–32.

26. Dekio I, Culak R, Misra R, Gaulton T, Fang M, Sakamoto M, et al. Dissecting the taxonomic heterogeneity within *Propionibacterium acnes*: proposal for *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* subsp. nov. and *Propionibacterium acnes* subsp. *elongatum* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2015;65(12):4776–87.
27. McDowell A, Barnard E, Liu J, Li H, Patrick S. Proposal to reclassify *Propionibacterium acnes* type I as *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* subsp. nov. and *Propionibacterium acnes* type II as *Propionibacterium acnes* subsp. *defendens* subsp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(12):5358–65.
28. Brüggemann H, Lomholt HB, Tettelin H, Kilian M. CRISPR/cas loci of type II *Propionibacterium acnes* confer immunity against acquisition of mobile elements present in type I P. *acnes*. *PLoS One*. 2012;7(3):e34171.
29. McDowell A. Over a decade of recA and tly gene sequence typing of the skin bacterium *Propionibacterium acnes*: what have we learnt? *Microorganisms*. 2017;6(1):1.
30. Barnard E, Nagy I, Hunyadkúrti J, Patrick S, McDowell A. Multiplex touchdown PCR for rapid typing of the opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*. *J Clin Microbiol*. 2015;53(4):1149–55.
31. McDowell A, Barnard E, Nagy I, Gao A, Tomida S, Li H, et al. An expanded multilocus sequence typing scheme for *Propionibacterium acnes*: investigation of “pathogenic”, “commensal” and antibiotic resistant strains. *PLoS One*. 2012;7(7):e41480.
32. Scholz CFP, Jensen A, Lomholt HB, Brüggemann H, Kilian M. A novel high-resolution single locus sequence typing scheme for mixed populations of *Propionibacterium acnes* in vivo. *PLoS One*. 2014;9(8):e104199.
33. Kilian M, Scholz CFP, Lomholt HB. Multilocus sequence typing and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes*. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1158–65.
34. Dagnelie M-A, Khammari A, Dréno B, Corvec S. *Cutibacterium acnes* molecular typing: time to standardize the method. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1149–55.
35. Saint-Jean M, Frenard C, Le Bras M, Aubin GG, Corvec S, Dréno B. Testosterone-induced acne fulminans in twins with Kallmann’s syndrome. *JAAD Case Rep*. 2015;1(1):27–9.
36. Paugam C, Corvec S, Saint-Jean M, Le Moigne M, Khammari A, Boisrobert A, et al. *Propionibacterium acnes* phylotypes and acne severity: an observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e398–9.
37. Dagnelie M-A, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdès V, Nguyen J-M, Khammari A, et al. Decrease in diversity of *Propionibacterium acnes* phylotypes in patients with severe acne on the back. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):262–7.
38. Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen J-M, Le Moigne M, Boisrobert A, Khammari A, et al. Adult acne in women is not associated with a specific type of *Cutibacterium acnes*. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):851–2.
39. Lomholt HB, Scholz CFP, Brüggemann H, Tettelin H, Kilian M. A comparative study of *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* clones from acne patients and healthy controls. *Anaerobe*. 2017;47:57–63.
40. Kwon HH, Yoon JY, Park SY, Suh DH. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1152–5.
41. Sadhasivam S, Sinha M, Saini S, Kaur SP, Gupta T, Sengupta S, et al. Heterogeneity and antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes* isolates and its therapeutic implications: blurring the lines between commensal and pathogenic phylotypes. *Dermatol Ther*. 2016;29(6):451–4.
42. Barnard E, Liu J, Yankova E, Cavalcanti SM, Magalhães M, Li H, et al. Strains of the *Propionibacterium acnes* type III lineage are associated with the skin condition progressive macular hypomelanosis. *Sci Rep*. 2016;6:31968.
43. Petersen RLW, Scholz CFP, Jensen A, Brüggemann H, Lomholt HB. *Propionibacterium Acnes* phylogenetic type III is associated with progressive macular hypomelanosis. *Eur J Microbiol Immunol*. 2017;7(1):37–45.
44. Corvec S, Luchetta J, Aubin GG. Is hemolysis a clinical marker of *Propionibacterium acnes* orthopedic infection or a phylogenetic marker? *Am J Orthop Belle Mead NJ*. 2015;44(3):E61–2.
45. Christensen GJM, Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes*. 2014;5(2):201–15.
46. Fujimura S, Nakamura T. Purification and properties of a bacteriocin-like substance (acneicin) of oral *Propionibacterium acnes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14(6):893–8.
47. Valanne S, McDowell A, Ramage G, Tunney MM, Einarsson GG, O’Hagan S, et al. CAMP factor homologues in *Propionibacterium acnes*: a new protein family differentially expressed by types I and II. *Microbiol Read Engl*. 2005;151(Pt 5):1369–79.
48. Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, Morand P, Désiré N, Sayon S, et al. TLR-2 recognizes *Propionibacterium acnes* CAMP factor I from highly inflammatory strains. *PLoS One*. 2016;11(11):e0167237.
49. Holland C, Mak TN, Zimny-Arndt U, Schmid M, Meyer TF, Jungblut PR, et al. Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC Microbiol*. 2010;10:230.
50. Tyner H, Patel R. Hyaluronidase in clinical isolates of *Propionibacterium acnes*. *Int J Bacteriol*. 2015;2015:218918.

51. Furustrand T, Tafin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of Rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):1885–91.
 52. Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirtliff ME. *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):419–40.
 53. Coenye T, Peeters E, Nelis HJ. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors. *Res Microbiol*. 2007;158(4):386–92.
 54. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):50–8.
 55. Kuehnast T, Cakar F, Weinhäupl T, Pilz A, Selak S, Schmidt MA, et al. Comparative analyses of biofilm formation among different *Cutibacterium acnes* isolates. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(8):1027–35.
 56. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(1):41–5.
 57. Sardana K, Gupta T, Garg VK, Ghunawat S. Antibiotic resistance to *Propionobacterium acnes*: worldwide scenario, diagnosis and management. *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2015;13(7):883–96.
 58. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):e23–33.
 59. Nakase K, Sakuma Y, Nakaminami H, Noguchi N. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Propionibacterium acnes* caused by amino acid substitutions of DNA gyrase but not DNA topoisomerase IV. *Anaerobe*. 2016;42:166–71.
 60. Nakase K, Yoshida A, Saita H, Hayashi N, Nishijima S, Nakaminami H, et al. Relationship between quinolone use and resistance of *Staphylococcus epidermidis* in patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2019;46(9):782–6.
 61. Manosroi A, Khanrin P, Lohcharoenka W, Werner RG, Götz F, Manosroi W, et al. Transdermal absorption enhancement through rat skin of gallidermin loaded in niosomes. *Int J Pharm*. 2010;392(1–2):304–10.
 62. Wang Y, Dai A, Huang S, Kuo S, Shu M, Tapia CP, et al. Propionic acid and its esterified derivative suppress the growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300. *Benef Microbes*. 2014;5(2):161–8.
 63. Greenberg EP. Bacterial communication and group behavior. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1288–90.
 64. Nealson KH, Hastings JW. Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Microbiol Rev*. 1979;43(4):496–518.
 65. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiol Read Engl*. 2007;153(Pt 12):3923–38.
 66. Pearson JP, Feldman M, Iglewski BH, Prince A. *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signaling is required for virulence in a model of acute pulmonary infection. *Infect Immun*. 2000;68(7):4331–4.
 67. Pirhonen M, Flego D, Heikinheimo R, Palva ET. A small diffusible signal molecule is responsible for the global control of virulence and exoenzyme production in the plant pathogen *Erwinia carotovora*. *EMBO J*. 1993;12(6):2467–76.
 68. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2019;11(490):eaat8329.
-

BS. Trương Tấn Minh Vũ

Chương 2: Hướng Dẫn Mới Về Isotretinoin

Tác giả: Katherine A. Berry, Katherine K. Hallock, and Diane Thiboutot

Dịch: BS. Trần Phương Tường Vy

Các từ viết tắt

AAD American Academy of Dermatology
ASDS American Society for Dermatologic Surgery
CBC Complete blood count
FDA Food and Drug Administration
JAMA *The Journal of the American Medical Association*
LFTs Liver function tests

Giới thiệu

Isotretinoin được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt lần đầu tiên vào năm 1982 để điều trị mụn trứng cá [1], và kể từ thời điểm đó, nó là phương pháp điều trị hiệu quả nhất hiện nay đối với mụn trứng cá dạng nốt kháng trị [2]. Mặc dù isotretinoin chứng tỏ hiệu quả vô song trong thực hành lâm sàng, nhưng có rất ít thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hỗ trợ việc sử dụng isotretinoin như đã được ghi nhận gần đây trong đánh giá Cochrane 2018. Đánh giá này đã xem xét các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên bệnh nhân bị mụn trứng cá dùng isotretinoin so với giả dược, các liệu pháp điều trị tích cực toàn thân và tại chỗ, và isotretinoin ở các công thức, liều lượng và thời gian điều trị khác nhau. Chất lượng của bằng chứng cả về bề rộng và thiết kế nghiên cứu được xác định là rất kém, và các tác giả không thể đưa ra kết luận chính xác về hiệu quả của nó dựa trên số lượng hạn chế các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên có sẵn [3]. Tuy nhiên, isotretinoin vẫn là tiêu chuẩn điều trị cho mụn trứng cá từ trung bình đến nặng, và hiệu quả của nó trong thực hành lâm sàng vẫn là vô song. Hướng dẫn điều trị

mụn trứng cá, bao gồm cả việc sử dụng isotretinoin, khác nhau tùy theo quốc gia. Nhóm công tác của American Academy of Dermatology nhất trí hiện nay là “sự xuất hiện của mụn trứng cá vừa phải kháng trị hoặc tạo sẹo thực thể hoặc đau khổ tâm lý xã hội nghiêm trọng, là một chỉ định điều trị bằng isotretinoin đường uống” [4]. Chỉ thị Châu Âu nêu rõ rằng isotretinoin nên được dành riêng cho những bệnh nhân bị mụn trứng cá nặng mà không hoặc không đáp ứng với thuốc kháng sinh và điều trị tại chỗ [5]. Nhóm hoạt động châu Á khuyến nghị dùng isotretinoin đối với mụn trứng cá nặng và như một phương pháp điều trị thứ hai đối với mụn trứng cá vừa phải không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác [6]. Một nhóm hoạt động Toàn Cầu gần đây đã khuyến nghị isotretinoin đường uống nên là liệu pháp điều trị đầu tiên cho mụn trứng cá rất nặng và điều trị thứ hai cho mụn trứng cá từ trung bình đến nặng, nhưng vẫn có sự khác biệt đáng kể trong việc kê đơn theo quốc gia [7]. Chương này nêu bật những tiến bộ gần đây nhất trong điều trị mụn trứng cá bằng isotretinoin được tìm thấy trong tài liệu. Trong vài năm qua, đã có nhiều nghiên cứu tập trung vào liều lượng, xét nghiệm theo dõi, trầm cảm và thời gian của các thủ thuật liên quan đến điều trị bằng isotretinoin. Chương này sẽ đề cập đến dữ liệu mới thu thập được về isotretinoin trong 5–10 năm qua.

Liều lượng

Isotretinoin có nhiều hướng dẫn dùng thuốc khác nhau đã được tìm ra nhằm nỗ lực duy trì hiệu quả trong khi giảm thiểu tác dụng phụ phụ

thuộc vào liều lượng. Viêm da là một tác dụng phụ phụ thuộc vào liều lượng phổ biến. Tăng men gan và lipid cũng phụ thuộc vào liều lượng; tuy nhiên không đạt được ý nghĩa thống kê [8]. Các phương pháp dùng thuốc thay thế đã được đề xuất bao gồm liều lượng nhỏ, liều lượng thấp, cách ngày và cách quãng. Liều lượng nhỏ bao gồm tối đa 20 mg 2 ngày mỗi tuần, trong khi liều thấp bao gồm 0,25–0,5 mg/kg/ngày [9]. Liều dùng thay thế trong ngày là cách ngày, trong khi liều ngắt quãng là 7–10 ngày mỗi tháng. Khả năng dung nạp của isotretinoin tăng lên ở những liều này là đáng kể, vì chế độ dùng liều thấp hàng ngày cho thấy sự giảm viêm môi và khô mắt tương ứng là 33% và 50% so với chế độ dùng hàng ngày cao hơn (0,5–0,7 mg/kg/ngày) [9].

Liều tích lũy 120–150 mg/kg isotretinoin được khuyến cáo rộng rãi dựa trên hai nghiên cứu, nghiên cứu đầu tiên ghi nhận tỷ lệ tái phát giảm khi đạt được ngưỡng 120 mg/kg [10]. Khoảng trên 150 mg/kg được đề xuất vì không ghi nhận thêm hiệu quả điều trị nào sau khi vượt qua ngưỡng này [11]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng liều tích lũy vượt quá 200 mg/kg có hiệu quả hơn trong việc giảm tỷ lệ tái phát [12]. Ví dụ, một nghiên cứu tiền cứu gần đây cho thấy tỷ lệ tái phát là 26,9% ở liều pháp isotretinoin liều cao (> 220 mg/kg) so với tỷ lệ tái phát là 47,4% ở chế độ dùng thuốc truyền thống hơn (170mg kg) [8]. Liều lượng thay đổi theo dân số và một nghiên cứu gần đây ở châu Á cho thấy tỷ lệ tái phát thấp mặc dù liều tích lũy isotretinoin thấp (<100 mg/kg). Liều lượng thấp có thể chấp nhận được, chỉ có 6% bệnh nhân ngừng sử dụng do tác dụng phụ, và các tác dụng phụ ít xảy ra hơn so với mong đợi ở tỷ lệ cao hơn [13].

Isotretinoin là một phân tử ưa mỡ có thời gian bán hủy từ 10–20 giờ. Liều dùng hai lần

mỗi ngày có thể là lý tưởng do các đặc tính dược lý của isotretinoin. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dùng liều hàng ngày đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và có đặc điểm dược động học ít dự đoán hơn so với dùng hai lần mỗi ngày. Điều này đã dẫn đến lo ngại về việc gia tăng số lượng tác dụng phụ. Tuy nhiên, liều dùng một lần mỗi ngày đôi khi được các bác sĩ da liễu ưa thích hơn do sự tuân thủ của bệnh nhân được cải thiện. Cho dù thực sự có bất kỳ sự khác biệt nào giữa đáp ứng lâm sàng và tác dụng phụ của việc dùng liều một ngày hoặc hai lần mỗi ngày hay không vẫn chưa được làm sáng tỏ và các nghiên cứu sâu hơn vẫn được chứng minh.

Mặc dù còn tranh cãi về chế độ dùng thuốc thích hợp, có những yếu tố nguy cơ được chấp nhận đối với tái phát sau khi điều trị bằng isotretinoin. Một nghiên cứu bệnh chứng lồng ghép lớn đã đánh giá 17.351 người sử dụng isotretinoin lần đầu tiên và 26% trong số những người được điều trị yêu cầu liệu trình thứ hai của isotretinoin. Giới nam, dưới 16 tuổi và sống ở khu vực thành thị, tất cả đều có liên quan đáng kể đến việc yêu cầu liệu trình thứ hai. Nhận một liều tích lũy lớn hơn 2450 mg cũng như điều trị bằng isotretinoin lâu hơn 121 ngày đã bảo vệ khỏi tái phát [14], điều này phù hợp với các dữ liệu khác. Vì thời gian theo dõi cho nghiên cứu này lên đến 20 năm, điều này có khả năng phản ánh tỷ lệ tái phát thực sự.

Do có nhiều khác biệt trong các nghiên cứu, bao gồm cả sự không đồng nhất của các kết quả, sự không nhất quán trong chế độ dùng thuốc và sự khác biệt trong phân loại mụn, nên không thể thực hiện phân tích siêu dữ liệu. Hơn nữa, thiếu dữ liệu chất lượng cao. Tuy nhiên, khi so sánh nhiều liều isotretinoin trong cùng một nghiên cứu, người ta đã liên tục chỉ ra rằng liều tích lũy cao hơn dẫn đến tỷ lệ tái phát thấp hơn.

Xét nghiệm theo dõi

Cho đến gần đây vẫn chưa có sự thống nhất về việc theo dõi trong cận lâm sàng trong quá trình điều trị bằng isotretinoin, bao gồm tần suất và hình thức giám sát. Theo tờ hướng dẫn sử dụng, khuyến cáo nên theo dõi nồng độ lipid và xét nghiệm chức năng gan (LFT) định kỳ hàng tuần hoặc hai tuần một lần cho đến khi đáp ứng với isotretinoin được thiết lập [15]. Có một sự khác biệt đáng kể giữa các nhà cung cấp liên quan đến việc theo dõi, điều này đã được nhấn mạnh trong một nghiên cứu khảo sát trên *Journal of Drugs in Dermatology*. Nghiên cứu này tiết lộ rằng hơn 60% nhà cung cấp đã kiểm tra Tổng phân tích tế bào máu (CBC), LFT và các lipid cơ bản, trong khi 74% kiểm tra lipid hàng tháng và LFT, và 57% kiểm tra CBC hàng tháng. Khi được hỏi về cách thức phát triển các phương pháp này, đa số người trả lời cho biết từ khóa đào tạo nội trú hoặc kinh nghiệm cá nhân. Chỉ 13% nói rằng họ đã sử dụng các hướng dẫn dựa trên bằng chứng. Mặc dù theo dõi, rất hiếm khi có sự thay đổi trong quản lý bệnh nhân [16].

Việc xét nghiệm theo dõi được thực hiện do lo ngại về các tác dụng phụ hiếm gặp của isotretinoin. Độc tính trên gan do điều trị bằng isotretinoin đã được báo cáo [17], nhưng qua nhiều thập kỷ sử dụng isotretinoin, không có di chứng lâu dài trên gan [18]. Khoảng 15–20% bệnh nhân tiến triển sự gia tăng LFTs; tuy nhiên phần lớn là không đáng kể và tự khỏi mặc dù được tiếp tục điều trị. Rất hiếm khi độ cao lớn hơn ba lần giới hạn trên của mức bình thường [16], là cơ sở để ngừng sử dụng bất kỳ loại thuốc hoặc liệu pháp nào trong thực hành y tế. Gan nhiễm mỡ, sử dụng thực phẩm chức năng và uống nhiều rượu có thể ảnh hưởng đến men gan, vì vậy có thể sàng lọc thận trọng những tình trạng này trước khi bắt đầu sử dụng isotretinoin [19].

Rối loạn lipid máu là bất thường xét nghiệm phổ biến nhất ở những người sử dụng isotretinoin, ảnh hưởng đến 44% bệnh nhân [20], mặc dù chúng rất hiếm khi đủ cao khiến viêm tụy trở thành mối lo ngại. Trong một báo cáo tổng quan hệ thống, người ta thấy rằng chỉ có 4 trong số 25 trường hợp viêm tụy liên quan đến việc sử dụng isotretinoin có liên quan đến tăng triglycerid máu, trong khi những trường hợp khác là riêng biệt [21]. Mức tăng trung bình của mức triglycerid so với ban đầu là 45,3 mg/dL ở 8 tuần điều trị, và điều này không thay đổi đáng kể ở tuần thứ 20, cho thấy không có tác dụng muộn đáng kể của liệu pháp isotretinoin đối với nồng độ triglycerid [22]. Hơn nữa, nhiều nhà cung cấp không yêu cầu nhịn ăn trước khi xét nghiệm trong phòng thí nghiệm và sự gia tăng bình thường sau ăn về mức chất béo trung tính có thể là thủ phạm [19]. Nó cũng đã được chứng minh rằng sự gia tăng thường xuyên hơn được thấy ở những bệnh nhân có bất thường triglycerid ban đầu, điều này có thể dẫn đến việc thay đổi phác đồ sàng lọc [23]. Tuy nhiên, mức cơ bản bình thường không loại trừ được sự phát triển của các bất thường nghiêm trọng [24].

Tổng phân tích tế bào máu đã được theo dõi do các báo cáo trường hợp cho thấy có thể giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu [25, 26]. Tuy nhiên, việc theo dõi không được đảm bảo, vì các giá trị bất thường có xu hướng hồi phục hoặc duy trì ổn định trong quá trình điều trị [19, 22, 27] và rối loạn máu trầm trọng không được chứng minh trong y văn. Các khuyến nghị gần đây đã được công bố hỗ trợ việc giám sát xét nghiệm ít thường xuyên hơn. Một giao thức chuẩn hóa cho isotretinoin đã được đề xuất [19]:

- Thông tin về tiền sử gia đình và cá nhân về bất thường lipid, gan, hoặc công thức máu.

- Loại bỏ việc giám sát CBC, trừ khi xác định được yếu tố nguy cơ hoặc bất thường đã biết.
- Chức năng gan cơ bản và xét nghiệm mỡ máu.
- Nếu kết quả xét nghiệm cơ bản bình thường, lặp lại chức năng gan và lipid máu trong 2 tháng (sau khi đạt được liều cao nhất). Nếu kết quả nghiên cứu lặp lại trong 2 tháng là bình thường thì không cần xét nghiệm theo dõi thêm.
- Nếu kết quả xét nghiệm cơ bản, hoặc kết quả xét nghiệm ở tháng thứ 2 là bất thường, hoặc nếu có bất thường về lipid đã biết, thì cần phải theo dõi thường xuyên hơn. Nếu các loại thuốc hoặc chất bổ sung mới được thêm vào trong quá trình điều trị bằng isotretinoin, nên xem xét việc chỉ định lặp xét nghiệm.
- Tất cả bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ được xét nghiệm nước tiểu hàng tháng theo hướng dẫn của iPLEDGE.

Những hướng dẫn này làm giảm chi phí chăm sóc sức khỏe và sự thay đổi trong khi cải thiện trải nghiệm của bệnh nhân và duy trì sự an toàn. Đây đã được công nhận là một nghiên cứu quan trọng của Học viện Da liễu Hoa Kỳ (AAD), cho thấy rằng chúng ta đang theo dõi quá mức bệnh nhân đang sử dụng isotretinoin và thực hành lâm sàng nên thay đổi [28].

Trầm cảm

Mối liên quan giữa trầm cảm và việc sử dụng isotretinoin lần đầu tiên được ghi nhận vào năm 1983 [29]. Năm 1998, FDA đã đưa ra cảnh báo rằng việc sử dụng isotretinoin có thể gây ra trầm cảm, rối loạn tâm thần, có ý định tự sát và tự sát [30]. Năm 2005, một cảnh báo hộp đen đã được thêm vào cho những tác dụng phụ này. Một số nghiên cứu, bao gồm cả phân tích ca bệnh [31] và tổng quan hệ thống [32], kết luận

rằng có mối liên quan giữa isotretinoin với trầm cảm và tự tử ở một số cá nhân.

Bản thân mụn trứng cá có liên quan đến trầm cảm và tự tử, được khám phá trong một nghiên cứu cắt ngang trên 3375 bệnh nhân. Người ta thấy rằng những người có nhiều mụn trứng cá so với những người ít hoặc không có mụn trứng cá có nguy cơ có ý định tự sát tăng gấp ba lần (tương ứng là gái và trai). Mối liên hệ giữa mụn trứng cá và ít gắn bó với bạn bè, không phát triển mạnh ở trường và không bao giờ có quan hệ tình cảm hoặc quan hệ tình dục cũng được tìm thấy [33]. Trầm cảm và ý định tự tử có liên quan đến isotretinoin có thể phản ánh gánh nặng của mụn trứng cá nặng hơn là ảnh hưởng của thuốc.

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng trầm cảm được cải thiện sau khi điều trị bằng isotretinoin [34–40]. Một đánh giá có hệ thống năm 2017 cho thấy sự thay đổi điểm số trầm cảm so với ban đầu là không khác biệt đáng kể giữa những bệnh nhân được điều trị bằng isotretinoin và những người được điều trị thay thế [41]. Hơn nữa, tỷ lệ trầm cảm sau khi điều trị bằng isotretinoin giảm đáng kể, và điểm số trầm cảm trung bình giảm đáng kể so với ban đầu [41]. Ngoài ra, một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy mối liên quan đáng kể giữa isotretinoin và các triệu chứng trầm cảm được cải thiện so với ban đầu [42]. Cũng rất thú vị khi ghi nhận mối quan hệ giữa isotretinoin và các triệu chứng trầm cảm đã được tìm thấy trong các nghiên cứu hồi cứu, nhưng không có mối quan hệ nào được ghi nhận khi phân tích các nghiên cứu tiền cứu [42]. Điều này làm nổi bật sự phức tạp của các yếu tố tâm lý xã hội và lâm sàng gây nhiễu.

Tuy nhiên, hướng dẫn về mụn trứng cá của AAD nêu rõ rằng “do tỷ lệ trầm cảm, lo lắng và ý định tự sát/tự sát trong dân số nói chung, và

đặc biệt là dân số vị thành niên có thể là ứng cử viên cho liệu pháp isotretinoin, bác sĩ kê đơn nên tiếp tục theo dõi các triệu chứng này và đưa ra các quyết định điều trị trong bối cảnh của từng bệnh nhân”[43].

Bảng 2.1 Hướng dẫn đồng thuận ASDS và JAMA kết hợp cho các thủ tục khi sử dụng isotretinoin hoặc trong vòng 6 tháng sau khi sử dụng isotretinoin^a

Thủ thuật can thiệp	Tính nhất quán của bằng chứng	Khuyến cáo	Độ mạnh của khuyến cáo
Mài da cơ học với các thiết bị quay	Không nhất quán	Không được khuyến cáo vì nó có thể liên quan đến các tác dụng phụ ở một số bệnh nhân	B/D
Mài da bằng tay và mài da vi điểm	Nhất quán	Không có đủ bằng chứng để trì hoãn quá trình mài da bằng tay hoặc vi da	B
Peel hóa học	Nhất quán	Không có đủ bằng chứng để trì hoãn quá trình peel da bằng hóa chất nông	B
		Không có đủ bằng chứng về việc sử dụng peel hóa chất trung bình hoặc sâu để đưa ra khuyến nghị	D
Phẫu thuật da	Không nhất quán	Không có đủ bằng chứng để trì hoãn hoặc đưa ra khuyến nghị về thời gian phẫu thuật da	D
Phẫu thuật LASIK	Không nhất quán	Isotretinoin nên ngừng trước khi phẫu thuật LASIK	D
Laser triệt lông	Nhất quán	Không đủ bằng chứng để trì hoãn laser triệt lông	B
Laser mạch máu	Nhất quán	Không đủ bằng chứng để trì hoãn laser mạch máu	B
Laser fractional xâm lấn/không xâm lấn	Nhất quán	Không đủ bằng chứng để trì hoãn laser fractional xâm lấn/không xâm lấn	B
Laser xâm lấn hoàn toàn	Nhất quán	Không khuyến cáo laser xâm lấn hoàn toàn	C

^aĐược bổ sung từ Waldman và cộng sự [49] và Spring và cộng sự [50]

Thủ thuật

Seo là một biến chứng đáng kể của mụn trứng cá có thể gây ra ảnh hưởng lớn về mặt tâm lý. Cho đến gần đây, khuyến cáo phổ biến là nên trì hoãn các quy trình điều trị seo và tái tạo bề mặt ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng isotretinoin do các báo cáo về bất thường quá trình lành vết thương và seo [44-46]. Cơ chế được cho là do tác động của isotretinoin lên

đơn vị nang lông tuyến bã thông qua việc gây ra quá trình apoptosis và làm suy giảm khả năng tái tạo của biểu bì [47]. Tiêu chuẩn chăm sóc này gần đây đã được xem xét lại do nhận thức ngày càng tăng rằng nó dựa trên một số nghiên cứu trường hợp nhỏ và khối lượng dữ liệu mâu thuẫn ngày càng tăng ghi lại sự an toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời và gần đây isotretinoin. Hơn nữa, các báo cáo trường hợp ban đầu mô tả các thủ thuật không

còn được sử dụng phổ biến, xâm lấn hơn nhiều so với các thủ thuật mới hơn được sử dụng hiện tại. Một nghiên cứu tiền cứu gần đây [48] và ba báo cáo tổng quan [49–51] với kết luận là các khuyến nghị dựa trên bằng chứng đã ủng hộ về tỷ lệ thấp các kết cục bất lợi và thiếu bằng chứng để trì hoãn các thủ thuật ngoài da trong bối cảnh điều trị bằng isotretinoin.

Trong một nghiên cứu tiền cứu theo dõi các tác dụng phụ trong 503 thủ thuật bao gồm laser, mài da vi điểm và rạch mổ trên 183 bệnh nhân, chỉ có hai trường hợp hình thành sẹo lồi được ghi nhận và các tác dụng phụ thường gặp là thoáng qua, chẳng hạn như hồng ban và tăng sắc tố [52]. Một đánh giá hồi cứu gần đây khác đã xem xét các biến chứng trong giai đoạn hậu phẫu liên quan đến phẫu thuật, trong đó một vết rạch da được thực hiện ở những bệnh nhân có dùng isotretinoin và không dùng. Họ phát hiện ra rằng tỷ lệ biến chứng là tương tự nhau, 2,6% so với 2,4%, tương ứng đối với những người có dùng isotretinoin và không dùng [53]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng phân chia khuôn mặt đã đánh giá 18 bệnh nhân dùng 10 mg isotretinoin mỗi ngày, những người này cũng nhận được 3 lần điều trị bằng laser fractional không xâm lấn trên một nửa khuôn mặt. Có những tác dụng ngoại ý nhẹ, thoáng qua bao gồm hồng ban và phù nề. Sự có mặt của comedone và sẹo boxcar đều được cải thiện đáng kể ở bên được điều trị [54].

Các nghiên cứu như vậy hỗ trợ các hướng dẫn mới để không trì hoãn các thủ thuật sau khi sử dụng isotretinoin và cho thấy khả năng thấp các tác dụng phụ vĩnh viễn, bao gồm cả sẹo [47].

Mặc dù các hướng dẫn của American Society for Dermatologic Surgery (ASDS) và các tuyên bố đồng thuận của *The Journal of the American Medical Association (JAMA) Association* đã được thay đổi để phản ánh các tài liệu gần đây

nhất về các thủ thuật sau điều trị bằng isotretinoin, iPLEDGE và các nhà sản xuất isotretinoin, các khuyến nghị đã không đã được cập nhật và vẫn cho biết khoảng thời gian chờ đợi là 6 tháng [15, 55, 56]. Các khuyến nghị cụ thể từ ASDA và các tuyên bố đồng thuận của JAMA Dermatology được tìm thấy trong Bảng 2.1.

Phân kết luận

Trong 5 năm qua, một nghiên cứu mới đã nâng cao hiểu biết của chúng ta về isotretinoin và dẫn đến một số thay đổi lâm sàng đáng kể. Do sự không đồng nhất của các nghiên cứu, liều lượng tối ưu cho liệu pháp isotretinoin vẫn chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, có dữ liệu nhất quán cho thấy liều cao hơn có liên quan đến tỷ lệ tái phát thấp hơn. Bằng chứng mới cho thấy có thể không cần theo dõi phòng thí nghiệm hàng tháng. Do tỷ lệ thấp của các tác dụng phụ nghiêm trọng, cũng như thời gian chúng xảy ra, hiện nay chúng tôi khuyến cáo rằng hoàn thành các xét nghiệm bilan lipid và chức năng gan ở ban đầu và sau 2 tháng hoặc khi đã đạt được liều tối đa. Việc kiểm tra thêm chỉ được đảm bảo đối với những bất thường nghiêm trọng và các tình trạng bệnh lý đi kèm. Mặc dù chưa xác định được tác động gây bệnh giữa isotretinoin và trầm cảm, nhưng isotretinoin vẫn nằm trong danh sách 10 loại thuốc hàng đầu có liên quan đến trầm cảm và tự tử của FDA Hoa Kỳ. Điều này kết hợp với bản thân mụn trứng cá là một yếu tố nguy cơ gây trầm cảm, nên cần thận trọng theo dõi chặt chẽ nhóm bệnh nhân này. Cuối cùng, theo một hội đồng các chuyên gia quốc tế, những người đã xuất bản một đánh giá có hệ thống và tuyên bố đồng thuận trong JAMA Dermatology và tuyên bố đồng thuận ASDS, không còn nên đợi 6 tháng sau khi điều trị bằng isotretinoin để tiến hành các thủ thuật điều trị sẹo và tái tạo bề mặt da [48, 49]. Bất chấp những tiến bộ gần đây trong isotretinoin, vẫn cần tiếp tục nghiên cứu

chất lượng cao hơn nữa để hiểu rõ hơn và sử dụng tối ưu loại thuốc này.

Tài liệu tham khảo

1. Macek C. Synthetic vitamin A analogue (isotretinoin) awaiting approval for cystic acne therapy. *JAMA*. 1982;247(13):1800–1. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.247.13.1800>
2. Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ*. 2002;325(7362):475–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202330>
3. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009435.pub2>
4. Isotretinoin: recommendations [American academy of dermatology [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin>
5. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13776>
6. Abad-Casintahan F, Chow SKW, Goh CL, Kubba R, Miyachi Y, Noppakun N, et al. Toward evidence-based practice in acne: consensus of an Asian Working Group. *J Dermatol*. 2011;38(11):1041–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2011.01266.x>
7. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Isabel Barona Cabal M, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
8. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreat, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*. 2013;149(12):1392. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2013.6746>
9. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1369–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x>
10. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6):S2–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962208802526>
11. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):106–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.1997.17771864.x>
12. Coloe J, Du H, Morrell DS. Could higher doses of isotretinoin reduce the frequency of treatment failure in patients with acne? *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):422–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763566>
13. Gan EY, Koh W-P, Jin AZ, Tan AWH, Tan HH, MBY T. Isotretinoin is safe and efficacious in Asians with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(5):387–91. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2012.672708>
14. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case–control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1240–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2007.08250.x>
15. Myorisan® (isotretinoin capsules) [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: http://www.akorn.com/documents/catalog/package_inserts/61748-304-13.pdf
16. Hobson JG, Cunningham MJ, Lesiak K, Lester EB, Tegeder AR, Zecek E, et al. Isotretinoin monitoring trends: a national survey of dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):557–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686773>
17. Goldstein JA, Comite H, Mescon H, Pochi PE. Isotretinoin in the treatment of acne: histologic changes, sebum production, and clinical observations. *Arch Dermatol*. 1982;118(8):555–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6213204>
18. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200004273421707>
19. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):323–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216300019>
20. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 2006;142(8):1016–22. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.142.8.1016>
21. Opel D, Kramer ON, Chevalier M, Bigby M, Albrecht J. Not every patient needs a triglyceride check, but all can get pancreatitis: a systematic review and clinical characterization of isotretinoin-associated pancreatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):960–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15207>
22. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):35. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2015.3091>

23. Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol*. 1993;129(6):704–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03336.x>
24. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):S188–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962201025907>
25. Friedman SJ. Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol*. 1987;123(3):293. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1987.01660270025004>
26. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother*. 2003;37(11):1622–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1D098>
27. Shah R, Kroshinsky D. Re-evaluating the need for routine laboratory monitoring in isotretinoin patients: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;S0190-9622(18):32676–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962218326768>
28. Lake E. JAAD game changers: standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):900. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.074>
29. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression—a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(2):278–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6577039>
30. Nightingale SL. New warning for isotretinoin. *JAMA*. 1998;279(13):984. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.13.984-JFD80001-3-1>
31. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):526–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363422>
32. Bremner JD, Shearer K, McCaffery P. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3276716/>
33. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15351496>
34. Yesilova Y, Bez Y, ArI M, Kaya MC, Alpak G. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(4):268–71. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2011.608782>
35. Rehn L, 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;23(11):1294–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2009.03313.x>
36. Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):163–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2011.05334.x>
37. Marron S, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):701–6. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1638>
38. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009;36(5):255–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2009.00635.x>
39. Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V. Decrease in “hamilton rating scale for depression” following isotretinoin therapy in acne: an open-label prospective study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):461–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538692>
40. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar Ö, Comert A, Atsu N, et al. Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(4):431–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2011.04089.x>
41. Huang Y-C, Cheng Y-C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–76, e9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291553>
42. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
43. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–73, e33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215026146>
44. Rubenstein R, Roenigk HH, Stegman SJ, Hanke CW. Atypical keloids after dermabrasion of patients taking isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(2):280–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962286701679>
45. Katz BE, Mac Farlane DF. Atypical facial scarring after isotretinoin therapy in a patient with previous

- dermabrasion. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(5):852–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962294700966>
46. Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment. *Br J Dermatol.* 1988;118(5):703–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02574.x>
47. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2006;126(10):2178–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X1532635X>
48. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, Thurakkal S, Majid I, Talwar S, et al. surgical outcome in patients taking concomitant or recent intake of oral isotretinoin: a multicentric study-ISO-AIMS study. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(2):106–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398012>
49. Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, Dover JS, Geronemus RG, Chapas A, et al. ASDS guidelines task force. *Dermatologic Surg.* 2017;43(10):1249–62. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042728-201710000-00008>
50. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol.* 2017;153(8):802–9.
51. Mysore V, Mahadevappa OH, Barua S, Majid I, Viswanath V, Bhat RM, et al. Standard guidelines of care: performing procedures in patients on or recently administered with isotretinoin. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(4):186. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491653>
52. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, Thurakkal S, Majid I, Talwar S, et al. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery.* [Internet]. Vol. 9, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery.* Wolters Kluwer Medknow Publications; 2016 [cited 2019 Jun 11]. 106–112 p. Available from: <https://doaj.org/article/2b166cadae104302a3681653acb8aded>
53. Tolkachjov SN, Sahoo A, Patel NG, Lohse CM, Murray JA, Tollefson MM. Surgical outcomes of patients on isotretinoin in the perioperative period: a single-center, retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):159–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619552>
54. Xia J, Hu G, Hu D, Geng S, Zeng W. Concomitant use of 1,550-nm nonablative fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne vulgaris in asian patients. *Dermatologic Surg.* 2018;44(9):1201–8. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042728-201809000-00006>
55. Fda, Cder. Medication guide absorbica® (Isotretinoin Capsules) [Internet]. [cited 2019 Jul 21]. Available from: <https://www.fda.gov/media/83426/download>
56. iPledge Introductory Brochure [Internet]. [cited 2019 Jul 21]. Available from: https://www.ipledgeprogram.com/iPledgeUI/rems/pdf/resources/The_iPLEDGE_Program_Patient_Introductory_Brochure.pdf

Mụn Trứng Cá ở Người Trưởng Thành 4

Tác giả: Hazel H. Oon, Shi Yu Derek Lim,
Và Chee Leok Goh
Biên dịch: BS. Trần Phương Tường Vy

Dịch tế học và đặc điểm của mụn trứng cá ở người trưởng thành

Mụn trứng cá là sự rối loạn của đơn vị tuyến nang lông bã chủ yếu ảnh hưởng đến thanh thiếu niên, mặc dù các báo cáo cho thấy tỷ lệ mắc bệnh vẫn còn đáng kể sau độ tuổi thanh thiếu niên. Mụn trứng cá tuổi trưởng thành theo truyền thống được định nghĩa là mụn trứng cá ở bệnh nhân trên 25 tuổi và có thể được phân loại là mụn trứng cá (a) dai dẳng (tiếp tục từ tuổi thiếu niên đến tuổi trưởng thành), (b) mới khởi phát (mụn trứng cá xuất hiện lần đầu tiên sau 25 tuổi) hoặc (c) tái phát (các đợt mụn tái phát từ tuổi thiếu niên đến tuổi trưởng thành) [1].

Mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành phổ biến hơn ở phụ nữ so với nam giới ở mọi lứa tuổi. Tỷ lệ mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành cao nhất ở những người từ 20–29 tuổi (50,9% phụ nữ và 42,5% nam giới). Tỷ lệ hiện mắc giảm dần theo tuổi nhưng đã được báo cáo xảy ra ở 15,3% nữ và 7,3% nam trên 50 tuổi [2]. Một nghiên cứu hồi cứu 10 năm phân tích những bệnh nhân bị mụn trứng cá ở trung tâm giới thiệu da liễu đại học báo cáo rằng tỷ lệ các trường hợp mụn trứng cá sau tuổi vị thành niên là khoảng 30% trong tổng các trường hợp mụn trứng cá được nhìn thấy, trong đó nữ giới chiếm ưu thế (64,1-69,6%) trong thời gian nghiên cứu 10 năm [3].

Các đặc điểm hình thái để phân biệt mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành với nữ ở tuổi vị thành niên bao gồm tỷ lệ tổn thương vùng dưới mặt và trên mặt tăng lên; tăng sự hiện diện của các nốt viêm ở vùng dưới mặt với ít hoặc không có comedones, sần và mụn mủ; và tăng số lượng các tổn thương lặp lại như macrocomedones [4]. Mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành có xu hướng dai dẳng, với viêm hoạt động nhẹ-trung bình, so với mụn trứng cá ở tuổi vị thành niên và có thể biểu hiện với các đợt bùng phát nghiêm trọng [5].

Các nghiên cứu đã chứng minh rằng độ tuổi khởi phát của mụn trứng cá có thể ảnh hưởng đến các đặc điểm lâm sàng của nó. Mụn trứng cá khởi phát muộn hơn được báo cáo có liên quan đến tổng số tổn thương ít hơn, ít comedones hơn nhưng tỷ lệ tổn thương viêm tăng lên cũng như sự phân bố chủ yếu của tổn thương “vùng chữ U” (tức là ảnh hưởng đến má, quanh miệng và cằm dưới) [6].

Mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành có tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, trên các lĩnh vực nhận thức bản thân, vai trò tình cảm và vai trò xã hội. Mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành cũng liên quan đến biểu hiện của các triệu chứng trầm cảm và/hoặc lo lắng từ nhẹ đến trung bình và được báo cáo là làm giảm năng suất làm việc hoặc trường học [7]. Một nghiên cứu trên 558 đối tượng từ 20 tuổi trở lên cho thấy khi đối

tượng bị mụn trứng cá được so sánh với đối chứng về giới tính và độ tuổi, sự khác biệt trung bình trong chỉ số chất lượng cuộc sống da liễu (DLQI) là 2,4. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ thay đổi của DLQI khi so sánh với những người bị viêm tuyến mồ hôi mũ, bệnh vẩy nến, phát ban ở tay và viêm da cơ địa [8].

Mặc dù có nhiều điểm tương đồng giữa mụn trứng cá ở tuổi vị thành niên và người lớn, chúng tôi sẽ nêu bật các đặc điểm khác biệt và những lưu ý đặc biệt đối với mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành trong chương này.

Cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá ở người lớn

Cơ bản, cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá có liên quan đến 4 quá trình chính, cụ thể: (a) tăng sản xuất bã nhờn, (b) thay đổi quá trình sừng hóa nang lông dẫn đến hình thành mụn trứng cá, (c) sự xâm chiếm nang lông bởi *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) và (d) viêm đơn vị nang lông tuyến bã [9].

Di truyền học

Nghiên cứu hiện tại cung cấp những hiểu biết sâu sắc hơn về cơ sở phân tử đằng sau mụn trứng cá nặng, vì một số nghiên cứu liên kết trên toàn bộ bộ gen đã xác định các locus gen liên quan đến mụn trứng cá nặng ở các quần thể khác nhau - 1q24,2 và 11p11,2 ở người Hán, 8q24 ở người Âu Mỹ cũng như 1q41, 5q11.2 và 11q13.1 ở các đối tượng Vương quốc Anh [10–12]. Một phân tích tổng hợp toàn bộ bộ gen được thực hiện vào năm 2018, bao gồm tổng kích thước mẫu là 26722 đối tượng, đã xác định được tổng cộng 20 tín hiệu liên kết nguy cơ tại 15 locus nhạy cảm [13]. Các gen được tìm thấy trong quần thể người Hán không được sao chép trong phân tích tổng hợp, điều này có thể cho thấy mức độ biến đổi dân tộc trong các yếu tố

di truyền gây ra mụn trứng cá. Cho đến nay, không có dữ liệu phân biệt các locus gen giữa thanh thiếu niên và thanh niên bị mụn trứng cá.

Rối loạn khuẩn chí da

Vai trò của chứng loạn khuẩn da trong mụn trứng cá, theo truyền thống là do *C. acnes*, đã được khám phá sâu hơn trong những năm gần đây, liên quan đến *Staphylococcus epidermidis* và *Malassezia spp.*, cùng các vi khuẩn khác. Dường như không có sự khác biệt về số lượng *C. acnes* được tìm thấy trên da của những người có và không có mụn trứng cá [14]. Tuy nhiên, các quần thể phụ khác biệt của *C. acnes* (được phân loại theo phylotype và ribotype) dường như chiếm ưu thế ở da mụn. Ví dụ, phylotype IA1 đã được phát hiện là chiếm ưu thế trên lưng của những bệnh nhân bị mụn trứng cá, so với sự đa dạng rộng rãi trong các đối chứng [15]. Sự mất đa dạng phylotype của *C. acnes* được cho là nguyên nhân kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh, dẫn đến viêm da [16]. Một cách mới để phân loại *C. acnes* theo ribotype phát hiện ra rằng ribotype 4 và 5 có liên quan chặt chẽ đến mụn trứng cá, so với ribotype 6 có liên quan đến làn da khỏe mạnh [14]. *S. epidermidis* đã được phát hiện để ức chế sự tăng sinh của *C. acnes* và quá trình viêm qua trung gian *C. acnes* thông qua việc giải phóng axit succinic [17]. Số lượng *Malassezia spp.* trên bề mặt da và trong nang lông cũng cho thấy mối tương quan thuận với mụn viêm [18]. Thuốc kháng sinh toàn thân cũng có liên quan đến những thay đổi trong hệ vi sinh vật ở da, một số thoáng qua và một số khác dai dẳng. Trong một nghiên cứu dọc liên quan đến bốn bệnh nhân nữ trưởng thành bị mụn trứng cá dai dẳng từ tuổi thanh niên, sự phong phú tương đối của *C. acnes* giảm và các loài *Pseudomonas* tăng lên sau 4 tuần sử dụng minocycline. Tuy nhiên, sau 8 tuần ngừng thuốc kháng sinh, mức độ của các loài *C. acnes* và *Pseudomonas* trở lại

mức ban đầu, trong khi các loài *Streptococcus* vẫn tăng và các loài *Lactobacillus* giảm so với ban đầu [19].

Insulin-Like Growth Factor 1

IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor 1) đã được nghiên cứu rộng rãi về vai trò của nó đối với mụn trứng cá, thông qua việc ức chế FoxO1 và kích hoạt hoạt động của mTORC1, bắt đầu một loạt các sự kiện làm tăng khả năng viêm và hình thành mụn [20]. IGF-1 tăng có liên quan đến chế độ ăn uống và rối loạn chuyển hóa nội tiết, có thể là yếu tố góp phần gây ra mụn trứng cá nghiêm trọng ở người lớn.

Cân Nhắc Chẩn Đoán Và Đánh Giá Bệnh Nhân Trong Phân Bố Và Mức Độ Nghiêm Trọng Của Mụn Trứng Cá Ở Người Trưởng Thành

Phân loại mụn ở người lớn

Đối với mụn trứng cá trưởng thành ở nữ, sự phân bố của mụn trứng cá đã được báo cáo là phổ biến hơn và nổi rõ hơn ở vùng hàm dưới và cổ, với nhiều tổn thương viêm hơn [4] (Hình 4.1). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát tiền cứu bao gồm 374 đối tượng trên 25 tuổi, những đặc điểm này chỉ xuất hiện trong các phân nhóm của nhóm nghiên cứu của họ. Một báo cáo khác chỉ ra rằng sự phân bố của mụn trứng cá là tương tự ở 90% các trường hợp bị mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành so với mụn trứng cá ở tuổi vị thành niên [21].

Đề ghi nhận sự khác biệt trong các đặc điểm lâm sàng ở người lớn bị mụn trứng cá so với những người không bị mụn trứng cá, AFAST (Công cụ chấm điểm mụn trứng cá dành cho nữ dành cho người lớn), đánh giá mụn trứng cá trên khuôn mặt và hàm dưới riêng biệt, đã được phát triển và xác nhận để sử dụng trong lâm sàng [22].

Mụn Trứng Cá Nặng Ở Người Trưởng Thành Và Các Hội Chứng Liên Quan

Hội chứng tự viêm

Các hội chứng tự viêm đã được mô tả liên quan đến các đợt mụn (Bảng 4.1). Mặc dù các hội chứng này thường xuất hiện ở tuổi vị thành niên, một số đặc điểm có thể biểu hiện ở tuổi trưởng thành và là những chẩn đoán đáng cân nhắc.



Hình 4.1 Mụn trứng cá ở bạn nữ 26 tuổi này được đặc trưng bởi những sẩn đau và dát hồng ban ở vùng hàm dưới và cổ. Sự phân bố vùng chữ U và không có comedones ở phụ nữ trưởng thành phân biệt nó với sự phân bố vùng chữ T của mụn trứng cá ở thanh thiếu niên

Bảng 4.1: các hội chứng tự viêm liên quan đến mụn

Hội chứng	Đặc điểm	Gene liên quan
PASH [23]	Viêm da mũ hoại thư, mụn và viêm tuyến mồ hôi mung mũ	PSTPIP1, NCSTN
PAPA [25]	Viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm da mũ hoại thư và mụn	PSTPIP1
SAPHO [26]	Viêm bao hoạt dịch, mụn, mụn mũ, dày xương, và viêm xương	Chưa xác định

Ngoài danh sách được mô tả trong Bảng 4.1, còn tồn tại các hội chứng khác ít được xác định hơn, một số hội chứng liên quan đến các đợt biến gen tương tự [23–26].



Hình 4.2 Mụn trứng cá trưởng thành ở phụ nữ 55 tuổi cho thấy các sản viêm ở thái dương và má phải, tăng tiết bã nhờn và rậm lông với những sợi lông thô ở môi trên và cằm. Testosterone tự do tăng nhẹ ở mức 11,72 pmol / L (mức bình thường 0,45-9,02), nhưng siêu âm buồng trứng không có gì đáng chú ý. Mặc dù bệnh nhân bị mụn trứng cá ở phụ nữ trưởng thành có thể không bị PCOS hoặc bị bệnh nội tiết rõ ràng, họ vẫn có thể cho thấy một số đặc điểm của chứng cường androgen

Rối Loạn Chuyển Hóa Nội Tiết

Mụn trứng cá ở người lớn có thể là một biểu hiện của chứng tăng tiết androgen vì nội tiết tố androgen kích thích hoạt động của tế bào bã nhờn [27] (Hình 4.2). Đánh giá cẩn thận chứng tăng tiết androgen ở phụ nữ trưởng thành có mụn trứng cá, cùng với việc đánh giá nội tiết tố thích hợp, có thể phát hiện ra các bệnh nội tiết liên quan như hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS).

Các yếu tố chế độ ăn uống trong mụn trứng cá ở người lớn

Chế độ ăn uống là một cân nhắc quan trọng trong việc kiểm soát mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh mối liên hệ giữa chế độ ăn uống hoặc chỉ số đường huyết cao và việc uống sữa/các sản phẩm từ sữa với mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá [28-32]. Điều này được cho là qua trung gian tác động của IGF-1 [33]. Dữ liệu về các khía cạnh khác của chế độ ăn uống vẫn còn không đồng nhất và cần được đánh giá thêm.

Phương Pháp Tiếp Cận Để Đánh Giá Mụn Trứng Cá Trưởng Thành

Bảng 4.2 tóm tắt một cách tiếp cận để theo dõi bệnh nhân bị mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành.

Các Lựa Chọn Điều Trị Cho Mụn Trứng Cá Ở Người Trưởng Thành

Các lựa chọn điều trị cho mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành bao gồm cách điều trị truyền thống ở mụn trứng cá ở tuổi vị thành niên. Tuy nhiên, có những lựa chọn điều trị bổ sung để xem xét nếu điều trị truyền thống không thành công. Các lựa chọn bổ sung sẽ được thảo luận ở đây.

Dapsone Thoa

Việc sử dụng gel dapsone tại chỗ được phát hiện là có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá, với hiệu quả vượt trội ở nữ giới so với nam giới [34]. Ngoài ra, trong phân tích phân nhóm, phụ nữ trưởng thành (18–63 tuổi) giảm nhiều hơn các tổn thương không viêm và tổng tổn thương so với phụ nữ vị thành niên (12–17 tuổi), với khả năng dung nạp thuận lợi và đặc điểm an toàn [35].

Bảng 4.2: tiếp cận theo dõi bệnh nhân mụn trứng cá trưởng thành

Dấu hiệu đánh giá	Những chẩn đoán có thể cân nhắc	
Bệnh sử và khám bệnh Kinh nguyệt không đều Khô Nam tính hóa và rậm lông Tăng cân Tăng huyết áp Xét nghiệm đánh giá bổ sung Dehydroepiandrosterone Testosterone Hormone tạo hoàng thể: tỷ lệ hormone kích thích nang trứng từ 2 trở lên gợi ý PCOS Siêu âm vùng chậu/bụng	Bệnh lý nội tiết	PCOS Tăng sản thượng thận bẩm sinh Khối u tuyến thượng thận hoặc buồng trứng tiết androgen
Tiền sử và khám bệnh Viêm da mủ Viêm tuyến mồ hôi mưng mủ Viêm khớp hoặc viêm bao hoạt dịch vô trùng sinh mủ Dày xương Viêm xương hoặc viêm đốt sống trục Bệnh viêm ruột Bệnh vẩy nến	Hội chứng tự viêm	Hội chứng PASH Hội chứng PAPA Hội chứng SAPHO
Tiền sử Chế độ ăn Tiền sử gia đình	Mụn trứng cá trầm trọng hơn do chế độ ăn uống Liên kết di truyền có thể có	
Chẩn đoán phân biệt Bệnh trứng cá đỏ Viêm da quanh miệng Viêm nang lông Mụn do mỹ phẩm Mụn do cơ học Mụn do Clo Bùng phát mụn do thuốc		

Bảng 4: Thuốc tránh thai kết hợp được FDA chấp thuận cho điều trị mụn

Thuốc tránh thai uống kết hợp	Estrogen (liều mg)	Progestin (liều mg)
Ortho Tri-Cyclen [38]	Ethinyl estradiol (0.035)	Norgestimate (0.180, 0.215, 0.250)
Estrostep [39]	Ethinyl estradiol (0.020, 0.030, 0.035)	Norethindrone (1)
Yaz, Beyaz [40, 41]	Ethinyl estradiol (0.02)	Drospirenone (3)

Thuốc Kháng Nội Tiết Tố Androgen Qua Đường Uống

Thuốc Uống Tránh Thai Kết Hợp

Viên uống tránh thai kết hợp (COCPs) có chứa estrogen ức chế sản xuất androgen của buồng trứng và tăng sản xuất globulin liên kết với hormone sinh dục, dẫn đến giảm testosterone tự do [36]. Một đánh giá của Cochrane cho thấy COCPs có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá [37]. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược

phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt bốn loại thuốc tránh thai kết hợp để điều trị mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành (Bảng 4.3). Cần thận trọng khi bắt đầu dùng thuốc tránh thai cho bệnh nhân nữ.

Người ta nên cân nhắc giữa rủi ro và lợi ích với liệu pháp. Chống chỉ định đối với liệu pháp tránh thai bằng đường uống bao gồm những điều sau đây [42]:

- <21 ngày sau sinh
- Tuổi ≥ 35 và hút ≥ 15 điếu thuốc mỗi ngày
- Nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch xơ vữa động mạch
- Tăng huyết áp với huyết áp tâm thu ≥ 160 mmHg, huyết áp tâm trương ≥ 100 mmHg hoặc bệnh mạch máu
- DVT cấp tính (huyết khối tĩnh mạch sâu) / PE (thuyên tắc phổi)
- DVT / PE trước và có nguy cơ cao tái phát DVT / PE, bất kể bệnh nhân có đang dùng kháng đông hay không
- Hiện tại hoặc tiền sử bệnh tim thiếu máu cục bộ
- Đột quy
- Các đột biến gây huyết khối đã biết
- Bệnh van tim phức tạp
- Bệnh cơ tim sau sinh của Hiệp hội Tim mạch New York mức độ nghiêm trọng cấp III hoặc IV hoặc cấp I hoặc II trong vòng 6 tháng sau khi được chẩn đoán
- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể kháng phospholipid dương tính hoặc không rõ
- Chứng đau nửa đầu có cơn thoáng
- Ung thư vú hiện tại

- Bệnh tiểu đường với bệnh thần kinh nặng/bệnh thần kinh võng mạc/bệnh mạch máu/thời gian > 20 năm

- Viêm gan hoặc bùng phát vi rút cấp tính nghiêm trọng

- Xơ gan mất bù

- U tuyến tế bào gan

- Ghép nội tạng phức tạp

Spirolactone uống

Spirolactone, một thuốc lợi tiểu, là một chất đối kháng thụ thể aldosterone, hoạt động chủ yếu thông qua sự gắn kết cạnh tranh của các thụ thể tại vị trí trao đổi natri-kali phụ thuộc aldosterone ở ống thận xa. Nó cũng ức chế sự tổng hợp androgen. Nó được sử dụng off-label cho phụ nữ bị mụn trứng cá trưởng thành. Nó được chỉ định khi liệu pháp kháng acid thông thường không hiệu quả và khi có tác dụng kích thích tổ androgen. Các nghiên cứu quan sát ủng hộ hiệu quả của spironolactone đường uống trong điều trị mụn trứng cá ở phụ nữ [43]. Kinh nguyệt không đều, căng tức vú, chóng mặt, buồn nôn, nhức đầu, đa niệu và mệt mỏi là những tác dụng phụ thường gặp [44]. Tăng kali máu là một biến chứng tiềm ẩn của spironolactone, mặc dù tỷ lệ mắc bệnh này không được ghi nhận là tăng đáng kể ở phụ nữ trẻ, khỏe mạnh đang được điều trị mụn trứng cá [45].

Metformin uống

Metformin là một biguanide đã được sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường. Phụ nữ bị PCOS bị đề kháng insulin và do đó tăng insulin máu. Do đó, metformin được đưa ra để giúp ngăn ngừa và điều trị bệnh đái tháo đường ở trường hợp này. Thông qua việc giảm chứng cường androgen của buồng trứng ở những bệnh nhân này, nó cũng giúp cải thiện mụn trứng cá

[46]. Hơn nữa, ở những bệnh nhân bị PCOS, metformin cũng đã được báo cáo là có tác dụng phục hồi quá trình rụng trứng, giảm cân, giảm nồng độ nội tiết tố androgen lưu hành cũng như giảm nguy cơ sảy thai và tiểu đường thai kỳ [47].

Đã có những nghiên cứu quy mô nhỏ cho thấy đây là một phương pháp điều trị hỗ trợ hiệu quả đối với mụn trứng cá ở nam giới trưởng thành, mặc dù các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên lớn hơn sẽ được yêu cầu để xác nhận điều này [31, 48].

Liệu Pháp Ánh Sáng Và Laser Cho Mụn Trứng Cá Ở Người Lớn

Hiệu quả của liệu pháp ánh sáng trong điều trị mụn đã được khám phá, trong đó liệu pháp ánh sáng xanh và liệu pháp quang động (PDT) đã được nghiên cứu rộng rãi nhất [49, 50].

Ánh sáng xanh (trong dải bước sóng 405-420 nm) được cho là có tác dụng kháng khuẩn đối với *C. acnes* và ngăn chặn sự tăng sinh tế bào bã nhờn [51, 52]. Ánh sáng đỏ (680 nm) đã được phát hiện ngăn chặn sản xuất bã nhờn [52]. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên chia đôi mặt, bao gồm 90 bệnh nhân bị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng, được điều trị bằng đèn chiếu ánh sáng xanh diode phát quang hai lần mỗi tuần trong 6 tuần, 51,7% các mặt được điều trị đạt được mức giảm ít nhất hai cấp trong thang IGA, so với 18% của vùng kiểm soát và 81,6% vùng mặt được điều trị giảm ít nhất 40% tổn thương mụn viêm so với 46% vùng kiểm soát 6 tuần sau khi ngừng điều trị [53]. Một phần mở rộng chéo của thử nghiệm, bao gồm 49 người tham gia ban đầu được điều trị bằng đèn chiếu thêm 6 tuần trên mặt bên cạnh, đã chứng minh rằng sau 12 tuần tiếp theo mà không điều trị cho vùng da mặt được điều trị ban đầu, tỷ lệ quay trở lại mức ban đầu là 15,5% [54]. Không có tác dụng phụ nghiêm

trọng nào được quan sát thấy trong cả hai giai đoạn [53, 54]. Tuy nhiên, một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp so sánh ánh sáng xanh với các biện pháp can thiệp không ánh sáng cho thấy lợi ích của liệu pháp ánh sáng xanh kém rõ ràng hơn, với nguy cơ sai lệch tổng thể cao đối với hầu hết các thử nghiệm. Phân tích tổng hợp chứng minh rằng không có sự khác biệt trung bình đáng kể về số lượng các tổn thương viêm và không viêm ở các nhánh so sánh và ánh sáng xanh ở các tuần 4, 8 và 10-12 [50].

PDT với axit aminolevulinic (ALA), methyl aminolevulinate (MAL) và liposomal methylene blue (LMB) đã được sử dụng để điều trị mụn trứng cá ở người lớn [55]. ALA-PDT đã được chứng minh là có khả năng ngăn chặn sự phát triển của tế bào bã nhờn và giảm sự hình thành axit béo và chất béo trung tính [56, 57]. Một phân tích tổng hợp đã chứng minh rằng ALA-PDT, MAL-PDT và LMB-PDT có hiệu quả đối với mụn viêm, nhưng các tác dụng phụ như đau, cảm giác nóng rát, ban đỏ, phù nề và tăng sắc tố ở nhóm điều trị nghiêm trọng hơn so với nhóm chứng [55].

Điều Trị Mụn Trứng Cá Ở Người Trưởng Thành Khi Mang Thai Và Cho Con Bú

Do thiếu dữ liệu an toàn và coi mụn trứng cá là một bệnh ít ảnh hưởng, các bác sĩ thường thận trọng khi kê đơn điều trị mụn trứng cá cho bệnh nhân mang thai và cho con bú. Các lựa chọn điều trị trong thai kỳ bao gồm axit azelaic tại chỗ, erythromycin, clindamycin và benzoyl peroxide, cũng như uống erythromycin (tránh dạng muối estolat) và azithromycin. Trong thời kỳ cho con bú, axit azelaic tại chỗ, erythromycin, clindamycin và tretinoin được cho là an toàn, cũng như erythromycin và azithromycin uống. Khuyến cáo rằng nên tránh dùng tetracycline dùng đường toàn thân. Sự bài

tiết của adapalene và benzoyl peroxide trong sữa mẹ chưa được biết rõ, do đó cần phải thận trọng [58].

So Sánh Các Nguyên Tắc Về Mụn Trứng Cá Ở Người Trưởng Thành

Hầu hết các hướng dẫn được công bố về điều trị mụn trứng cá đều tập trung vào việc theo dõi nó ở thanh thiếu niên. Một số khác biệt liên quan đến việc theo dõi mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành nảy sinh giữa các hướng dẫn, chủ yếu là trong các khuyến nghị về việc sử dụng các biện pháp tránh thai và liệu pháp laser/ánh sáng.

Học viện Da liễu Hoa Kỳ (AAD) khuyến nghị dùng gel dapsone 5% tại chỗ cho mụn viêm, đặc biệt là đối với phụ nữ trưởng thành. COCP được chứng minh là có hiệu quả, không có lợi ích tránh thai ngoài việc điều trị mụn trứng cá. Tuy nhiên, AAD nhấn mạnh rằng phụ nữ sử dụng COCP cũng phải muốn tránh thai và rủi ro của COCP phải được so sánh với rủi ro của mụn trứng cá ở môi trường này. Spironolactone hữu ích ở những phụ nữ được chọn, trong khi việc sử dụng flutamide không được khuyến khích vì các tác dụng phụ của nó. Các tác giả nhận thấy rằng bằng chứng khuyến nghị việc sử dụng các phương thức vật lý, chẳng hạn như laser xung màu và peel da bằng hóa chất, còn hạn chế, và cần có nhiều nghiên cứu hơn đối với các thiết bị laser và ánh sáng. Peel da bằng hóa chất có thể giúp cải thiện nhẹ tình trạng mụn trứng cá. Trong những năm gần đây, những kết quả thuận lợi hơn từ PDT đã xuất hiện. Có khả năng là liệu pháp laser/ánh sáng có thể được sử dụng nhiều hơn trong điều trị mụn trứng cá ở người trưởng thành kháng trị [59].

Các hướng dẫn của Liên minh Toàn cầu về Cải thiện Kết quả Trị mụn đặc biệt chú trọng vào việc theo dõi mụn trứng cá ở tuổi trưởng

thành, khuyến nghị retinoids tại chỗ có hoặc không có benzoyl peroxide như các thành phần quan trọng trong liệu pháp và các chế độ chăm sóc da như kem dưỡng ẩm và chất tẩy rửa cân bằng độ pH để cải thiện độ an toàn và khả năng dung nạp của điều trị. Các chiến lược để giảm thiểu kích ứng cũng được nhấn mạnh, vì da khô và nhạy cảm phổ biến hơn ở phụ nữ trưởng thành. Các liệu pháp uống, bao gồm kháng sinh trong thời gian giới hạn, isotretinoin và điều trị nội tiết tố, cũng có thể hữu ích đối với mụn trứng cá ở phụ nữ trưởng thành, mặc dù các tác giả khuyến cáo nên phân tích rủi ro/lợi ích trước khi bắt đầu dùng thuốc tránh thai để điều trị mụn trứng cá. Việc sử dụng axit azelaic tại chỗ và dapsone hoặc clindamycin/benzoyl peroxide tại chỗ kết hợp với retinoids tại chỗ cũng có hiệu quả [9].

Các hướng dẫn S3 từ Châu Âu khuyến nghị rằng các kháng nội tiết tố androgen kết hợp với kháng sinh toàn thân hoặc điều trị tại chỗ (không phải kháng sinh) có thể được xem xét để điều trị mụn trứng cá dạng nốt sần nặng hoặc vừa. Các tác giả nhận xét rằng liệu pháp đơn trị liệu bằng ánh sáng xanh có thể được xem xét đối với mụn trứng cá dạng sần nhẹ đến trung bình. Họ không thể đưa ra khuyến nghị về hoặc chống lại các liệu pháp ánh sáng hoặc laser, nếu không lưu ý rằng PDT có hiệu quả đối với mụn trứng cá dạng sần nặng hoặc nốt vừa phải nhưng nó thiếu một phác đồ điều trị tiêu chuẩn để đảm bảo tính an toàn và khả năng dung nạp thuận lợi [60].

Các hướng dẫn của Hiệp hội Da liễu Nhật Bản khác với các hướng dẫn khác ở một số khía cạnh, xem xét các yếu tố ngữ cảnh nhất định chỉ có ở Nhật Bản. Thuốc tránh thai đường uống và spironolactone không được khuyến cáo vì thiếu bảo hiểm y tế, thông tin tác dụng phụ và thiếu so sánh với các phương pháp điều trị khác. Điều trị bằng laser cũng không

được khuyến khích, với lý do là các vấn đề về thiết bị, thiếu sự xem xét ở Nhật Bản và thiếu bảo hiểm y tế [61].

Hướng dẫn của liên minh nghiên cứu Đông Nam Á nêu rõ rằng COCP có hiệu quả; tuy nhiên, khả năng chấp nhận COCP trong khu vực là thấp, và các tác động bất lợi cũng như các yếu tố văn hóa và tôn giáo cần được giải quyết trong quá trình tham vấn. Các thiết bị dựa trên năng lượng và PDT có thể được coi là phương thức điều trị thay thế ở những bệnh nhân không thể dung nạp hoặc không đáp ứng với liệu pháp tiêu chuẩn [62].

Hiệp hội Da liễu Singapore (DSS) có các hướng dẫn cụ thể về mụn trứng cá trưởng thành ở nữ giới, được phân loại theo mức độ bệnh, từ retinoids tại chỗ, benzoyl peroxide, kháng sinh tại chỗ và uống và COCP đến isotretinoin uống, kết hợp với các chất tẩy rửa nhẹ nhàng, dành riêng cho mụn kem dưỡng ẩm, kem chống nắng và dưỡng môi để kiểm soát các tác dụng phụ. Hướng dẫn nêu rõ rằng các liệu pháp hỗ trợ như peel da bằng hóa chất và liệu pháp ánh sáng /laser như PDT với axit 5-aminolevulinic và ánh sáng xung cường độ cao (IPL) hoặc ánh sáng xanh hoặc đỏ kết hợp với đèn LED xanh-đỏ và laser erbium-glass có thể được cung cấp cho bệnh nhân [63].

Sự khác biệt trong hướng dẫn điều trị dường như phát sinh từ sự khác biệt giữa các chủng tộc trên da, chẳng hạn như xu hướng tăng sắc tố và kích ứng sau viêm, cũng như khả năng chấp nhận văn hóa của các liệu pháp, chi phí y tế và bảo hiểm.

Tiên Lượng Và Kết Quả Dài Hạn

Mụn trứng cá trưởng thành ở nữ thường tồn tại ở trạng thái bệnh nhẹ-trung bình [5]. Vì vậy, điều trị duy trì là quan trọng. Các liệu pháp duy trì tại chỗ cho người lớn được báo cáo là có

hiệu quả bao gồm adapalene kết hợp với liều thấp axit alpha và beta-hydroxyl và clindamycin kết hợp với benzoyl peroxide, axit azelaic và đơn trị liệu retinoid tại chỗ [64-66].

Kết Luận

Mụn trứng cá là một rối loạn phổ biến có thể kéo dài sau tuổi vị thành niên hoặc thực sự chỉ bắt đầu ở tuổi trưởng thành. Không nên đánh giá thấp gánh nặng của nó ở bệnh nhân người lớn. Khi đánh giá một bệnh nhân trưởng thành bị mụn trứng cá, điều quan trọng là phải xem xét các hội chứng liên quan, bệnh nội tiết và tác động của lối sống và chế độ ăn uống đối với mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá. Ở phụ nữ trưởng thành, các liệu pháp kháng androgen có nhiều hứa hẹn, mặc dù việc bắt đầu điều trị bao gồm việc thảo luận cẩn thận với bệnh nhân về các rủi ro và lợi ích của liệu pháp. Metformin, cũng như các liệu pháp ánh sáng, cần có các nghiên cứu sâu hơn để xác nhận.

Tài Liệu Tham Khảo

1. Zeichner JA, Baldwin HE, Cook-Bolden FE, Eichenfield LF, Fallon-Friedlander S, Rodriguez DA. Emerging issues in adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10(1):37-46.
2. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):56-9.
3. Han XD, Oon HH, Goh CL. Epidemiology of post-adolescence acne and adolescence acne in Singapore: a 10-year retrospective and comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(10):1790-3.
4. Dreno B, Layton A, Zouboulis CC, Lopez-Estebarez JL, Zalewska-Janowska A, Bagatin E, et al. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(9):1063-70.
5. Holzmans R, Shakery K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(Suppl 1):3-8.
6. Choi CW, Lee DH, Kim HS, Kim BY, Park KC, Youn SW. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(4):454-61.

7. Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2):22–30.
8. Vinding GR, Knudsen KM, Ellervik C, Olesen AB, Jemec GB. Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. *Dermatology*. 2014;228(3):261–8.
9. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23 e1.
10. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W, et al. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*. 2014;5:2870.
11. Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet*. 2014;133(3):259–64.
12. Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. *Nat Commun*. 2014;5:4020.
13. Petridis C, Navarini AA, Dand N, Saklatvala J, Baudry D, Duckworth M, et al. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nat Commun*. 2018;9(1):5075.
14. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152–60.
15. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Bourdes V, Nguyen JM, Khammari A, et al. Decrease in diversity of Propionibacterium acnes phylotypes in patients with severe acne on the back. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):262–7.
16. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dreno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2340–8.
17. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dreno B. Staphylococcus epidermidis: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology*. 2019;235(4):287–94.
18. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp. *J Dermatol*. 2016;43(8):906–11.
19. Chien AL, Tsai J, Leung S, Mongodin EF, Nelson AM, Kang S, et al. Association of systemic antibiotic treatment of acne with skin microbiota characteristics. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):425–34.
20. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371–88.
21. Dreno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1096–106.
22. Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Poli F, Farhi D, Dreno B. AFAST – adult female acne scoring tool: an easy-to-use tool for scoring acne in adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):824–8.
23. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):409–15.
24. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti C. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*. 2013;149(6):762–4.
25. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(7):611–5.
26. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(3):254–65.
27. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(7):499–510.
28. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):787–93.
29. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):530–5.
30. Burris J, Rietkerk W, Shikany JM, Woolf K. Differences in dietary glycemic load and hormones in New York City adults with no and moderate/severe acne. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(9):1375–83.
31. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, et al. Low glycaemic

- diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(1):38–42.
32. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):241–6.
33. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):833–41.
34. Tanghetti E, Harper J, Baldwin H, Kircik L, Bai Z, Alvandi N. Once-daily topical dapsone gel, 7.5%: effective for acne vulgaris regardless of baseline lesion count, with superior efficacy in females. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(11):1192–8.
35. Del Rosso JQ, Kircik L, Gallagher CJ. Comparative efficacy and tolerability of dapsone 5% gel in adult versus adolescent females with acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(1):31–7.
36. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(3):188–96.
37. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD004425.
38. US FDA. ORTHO TRI-CYCLEN TABLETS (norgestimate/ ethinyl estradiol) and ORTHO-CYCLEN TABLETS (norgestimate/ethinyl estradiol) 2013. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019653Orig1s046,%20019697Orig1s042lbl.pdf.
39. US FDA. ESTROSTEP Fe (Norethindrone Acetate and Ethinyl Estradiol Tablets, USP and Ferrous Fumarate Tablets*) 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020130s018lbl.pdf.
40. US FDA. YAZ (drospirenone/ethinyl estradiol) tablets, for oral use 2012 [cited 2019 17 November]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021676s012lbl.pdf.
41. US FDA. BEYAZ (drospirenone/ethinyl estradiol/levomefolate calcium tablets and levomefolate calcium tablets), for oral use 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022532s004lbl.pdf.
42. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization; 2015.
43. Barbieri JS, Choi JK, Mitra N, Margolis DJ. Frequency of treatment switching for spironolactone compared to oral tetracycline-class antibiotics for women with acne: a retrospective cohort study 2010–2016. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(6):632–8.
44. Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):538–49.
45. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):941–4.
46. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of metformin in the treatment of acne in women with polycystic ovarian syndrome: a newer approach to acne therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(5):34–8.
47. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1(3):117–28.
48. Robinson S, Kwan Z, Tang MM. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a randomized open-labeled study. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12953.
49. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD007917.
50. Scott AM, Stehlik P, Clark J, Zhang D, Yang Z, Hoffmann T, et al. Blue-light therapy for acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2019;17(6):545–53.
51. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenous porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(1):17–24.
52. Jung YR, Kim SJ, Sohn KC, Lee Y, Seo YJ, Lee YH, et al. Regulation of lipid production by light-emitting diodes in human sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(3):265–73.
53. Antoniou C, Dessinioti C, Sotiriadis D, Kalokasidis K, Kontochristopoulos G, Petridis A, et al. A multicenter, randomized, split-face clinical trial evaluating the efficacy and safety of chromophore gel-assisted blue light phototherapy for the treatment of acne. *Int J Dermatol*. 2016;55(12):1321–8.
54. Nikolis A, Fauverge S, Scapagnini G, Sotiriadis D, Kontochristopoulos G, Petridis A, et al. An extension

- of a multicenter, randomized, split-face clinical trial evaluating the efficacy and safety of chromophore gel-assisted blue light phototherapy for the treatment of acne. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):94–103.
55. Tang X, Li C, Ge S, Chen Z, Lu L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of inflammatory acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:10–21.
56. Liu W, Wang Q, Tuo J, Chang Y, Ying J, Jiang M, et al. ALA-PDT suppressed the cell growth by Akt-/Erk-mTOR-p70 s6k pathway in human SZ95 sebocytes in vitro. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2018;24:1–6.
57. Tuo J, Wang Q, Zouboulis CC, Liu Y, Ma Y, Ma L, et al. ALA-PDT suppressing the cell growth and reducing the lipogenesis in human SZ95 sebocytes by mTOR signaling pathway in vitro. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2017;18:295–301.
58. Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216–26.
59. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–73 e33.
60. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1261–8.
61. Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K, Shimada-Omori R, Kaminaka C, Kurokawa I, et al. Japanese Dermatological Association guidelines: guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017. *J Dermatol.* 2018;45(8):898–935.
62. Goh CL, Abad-Casintahan F, Aw DC, Baba R, Chan LC, Hung NT, et al. South-East Asia study alliance guidelines on the management of acne vulgaris in South-East Asian patients. *J Dermatol.* 2015;42(10):945–53.
63. Oon HH, Wong SN, Aw DCW, Cheong WK, Goh CL, Tan HH. Acne management guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(7):34–50.
64. Chlebus E, Serafin M, Chlebus M. Is maintenance treatment in adult acne important? Benefits from maintenance therapy with adapalene, and low doses of alpha and beta hydroxy acids. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(6):568–71.
65. Kircik LH. Fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 3.75% aqueous gel: long-term use in adult females with moderate acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(6):543–6.
66. Thielitz A, Lux A, Wiede A, Kropf S, Papakonstantinou E, Gollnick H. A randomized investigator-blind parallel-group study to assess efficacy and safety of azelaic acid 15% gel vs. adapalene 0.1% gel in the treatment and maintenance treatment of female adult acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):789–96.

Retinoids Tại Chỗ Và Mụn

5

Tác giả: Mark C. Marchitto, Sewon Kang, and Anna L. Chien

Biên dịch: BS. Trần Phương Tường Vy

Giới Thiệu

Mụn trứng cá là một tình trạng da cực kỳ phổ biến, ảnh hưởng đến khoảng 85% thanh thiếu niên với khả năng kéo dài dai dẳng đến tuổi trưởng thành [1]. Mụn trứng cá là một bệnh của đơn vị nang lông tuyến bã có đặc điểm là tăng tiết quá mức bã nhờn, bất thường sừng hóa nang lông, sự hiện diện của vi khuẩn *Cutibacterium acnes* và viêm [2–4]. Retinoids tại chỗ đã được thiết lập như một phương pháp điều trị đầu tiên cho comedones và mụn viêm [5, 6]. Trước khi retinoids ra đời, benzoyl peroxide (BPO) và các hợp chất chứa lưu huỳnh tại chỗ được sử dụng cho mụn trứng cá nhẹ đến trung bình, với kháng sinh tetracycline và steroid đường uống dành riêng cho các trường hợp nặng và khó chữa hơn [7–9].

Tác dụng của vitamin A đối với da lần đầu tiên được mô tả trong y văn vào đầu thế kỷ 20 [10–12]. Tuy nhiên, phải đến đầu những năm 1960 khi retinoid đầu tiên, tretinoin, được chấp thuận sử dụng trong y tế, do Albert Kligman và James Fulton của Đại học Pennsylvania đi tiên phong [13, 14]. Tretinoin vẫn là retinoid bôi tại chỗ duy nhất được chấp thuận để điều trị mụn trứng cá cho đến khi có sự phát triển của retinoid thế hệ thứ ba đa vòng thơm, adapalene và tazarotene, vào giữa đến cuối những năm 1990 [15–17]. Adapalene, một loại retinoid tổng hợp được tạo ra bởi

Phòng thí nghiệm Galderma ở Pháp, được phát hiện có hiệu quả tương đương với tretinoin trong điều trị mụn trứng cá với lợi ích bổ sung là khả năng kích ứng da thấp hơn và do đó khả năng dung nạp cao hơn [18, 19]. Tazarotene, cũng là một retinoid bôi ngoài da thế hệ thứ ba, xuất hiện trên thị trường trong một khoảng thời gian tương tự và đã được FDA chấp thuận để điều trị cả bệnh vẩy nến và mụn trứng cá [20, 21]. Tazarotene đã được chứng minh là có hiệu quả tương tự như các chất cùng nhóm của nó, tretinoin và adapalene, trong việc điều trị mụn trứng cá [22–25]. Trong những năm qua, một số liệu pháp kết hợp retinoids với kháng sinh tại chỗ và BPO cũng đã được phát triển và bán trên thị trường với nhiều thành công [26, 27].

Trong năm qua, một loại retinoid bôi mới đã nổi lên như một lựa chọn hiệu quả và được dung nạp tốt để điều trị mụn trứng cá. Trifarotene, một loại retinoid bôi thế hệ thứ tư, đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị cả mụn trứng cá viêm và không viêm trên mặt và thân mình [28–30]. Retinoid này cho đến nay đã cho thông tin tác dụng phụ và khả năng dung nạp tổng thể tốt hơn so với các chất cùng nhóm cũ của nó.

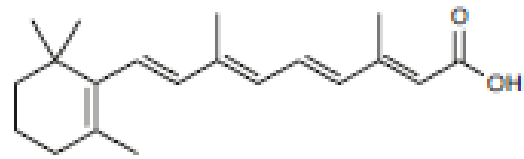
Cấu Trúc Và Cơ Chế Hoạt Động

Retinoids tại chỗ có thể được phân loại gồm tự nhiên và tổng hợp. Axit retinoic all-trans

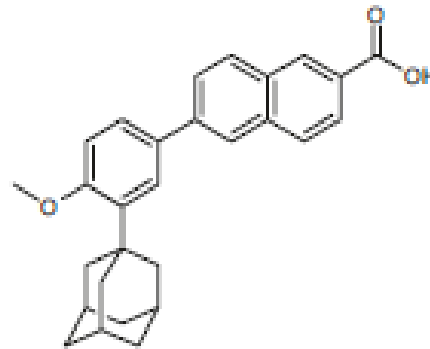
(tretinoin) và tiền chất của nó là all-trans retinol là những retinoid bôi ngoài tự nhiên duy nhất được sử dụng trong điều trị mụn trứng cá. Adapalene, tazarotene và trifarotene là những retinoid tổng hợp và cơ thể không thể sản xuất nội sinh. Sự khác biệt về cấu trúc giữa tretinoin và các retinoid tổng hợp là rất rõ ràng, nhưng sự tương đồng về tác dụng của retinoid được thể hiện qua khả năng chung của chúng trong việc liên kết và kích hoạt các thụ thể retinoid (Hình 5.1).

Retinoids phát huy tác dụng của chúng thông qua sự liên kết của các thụ thể retinoid được tìm thấy trong nhân của tế bào sừng biểu bì ảnh hưởng đến quá trình phiên mã gen. Có hai thụ thể retinoid trong đó retinoid bôi tại chỗ có ái lực khác nhau, thụ thể retinoic acid (RAR) và thụ thể retinoid X (RXR) [31]. RAR và RXR hình thành chất dimer với phối tử retinoid của chúng và liên kết với các yếu tố đáp ứng axit retinoid (RARE) trong vùng khởi động của các gen chịu trách nhiệm về retinoid [32–34]. Mỗi thụ thể có ba isotype (α , β và γ), với RXR- α là thụ thể axit retinoic phổ biến nhất trên da. Các cấu trúc khác nhau retinoids có các đặc tính liên kết riêng biệt với các thụ thể này (Bảng 5.1), có thể dẫn đến các tác dụng cụ thể đối với từng retinoid.

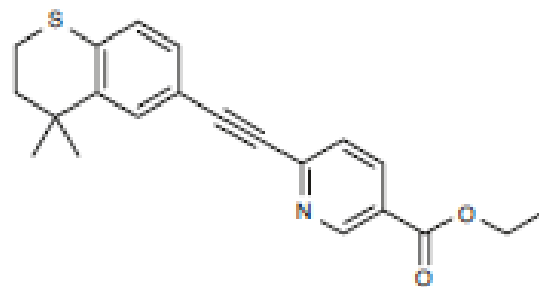
Một trong những tác dụng này ở mụn trứng cá liên quan đến việc bình thường hóa quá trình sừng hóa nang lông và sự gắn kết



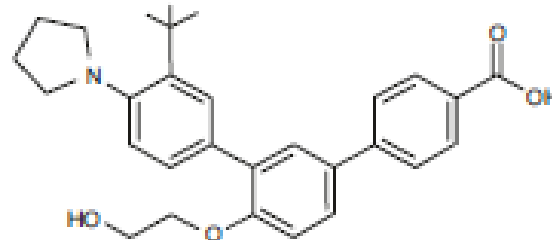
Tretinoin



Adapalene



Tazarotene



Trifarotene

Hình 5.1 cấu trúc hóa học của các Retinoids bôi

Bảng 5.1 Liên kết đặc hiệu của retinoids tại chỗ với các thụ thể hạt nhân

Retinoid	RAR- α	RAR- β	RAR- γ	RXR- α	RXR- β	RXR- γ
All-trans retinoic acid (tretinoin)	++	++	++	(-)	(-)	(-)
Adapalene	Yếu	++	++	(-)	(-)	(-)
Tazarotenic acid	+	++	++	(-)	(-)	(-)
Trifarotene	(-)	(-)	+++	(-)	(-)	(-)

Phỏng theo Wolverton [94]

+ Liên kết tối thiểu, ++ Liên kết trung bình, +++ Liên kết tương đối mạnh, (-) không liên kết

của các tế bào sừng biệt hóa giai đoạn cuối bao gồm lớp sừng (corneocytes). Kết quả là, các microcomedones, tổn thương sớm nhất của mụn trứng cá, không bị tích tụ lại và đào thải ra ngoài cho phép bã nhờn đi ra bề mặt da. Quá trình này làm giảm sự tắc nghẽn của đơn vị nang lông tuyến bã và hình thành các tổn thương mụn trứng cá mới [35–37]. Retinoids tại chỗ cũng có đặc tính chống viêm đáng kể, vì chúng đã được chứng minh là làm giảm sự giải phóng một số cytokine gây viêm bao gồm IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α và IFN- γ [38, 39]. Ngoài ra, retinoids cũng được phát hiện làm giảm sự biểu hiện của thụ thể tế bào sừng Toll-like receptor (TLR) -2, thụ thể này điều chỉnh sự tổng hợp các cytokine gây viêm khi tương tác với *Cutibacterium acnes* trong tổn thương mụn trứng cá [40, 41]. Cuối cùng, sử dụng retinoid tại chỗ dẫn đến teo các tuyến bã nhờn và giảm sản xuất bã nhờn, ức chế tình trạng viêm do *C. acnes* phụ thuộc vào bã nhờn [42–44].

All-Trans Retinol và All-Trans Retinoic Acid

Axit retinoic all-trans, tretinoin, là một prototypic retinoid tại chỗ được sử dụng

trong điều trị mụn trứng cá [45]. Con đường tác động của axit retinoic all-trans được thể hiện trong Hình 5.2. Tretinoin được tổng hợp tự nhiên trong tế bào sừng từ all-trans retinol, là dạng còn tự nhiên của vitamin A. Retinol được lưu trữ trong gan và được vận chuyển đến da từ máu liên kết với protein liên kết retinol (RBP). Khi ở trong mạch máu của da, all-trans retinol sẽ được các tế bào sừng ở đáy hấp thụ nơi all-trans retinol tự do liên kết với protein liên kết retinol của tế bào (CRBP). Retinol có thể được lưu trữ trong lớp biểu bì dưới dạng retinyl ester [46, 47]. Hai hệ thống enzym khác biệt hoạt động để biến đổi retinol thành retinyl este, acyl CoA: retinol acyltransferase (ARAT) và lecithin: retinol acyltransferase (LRAT). ARAT hoạt động mạnh hơn ở lớp biểu bì trên và quan trọng đối với retinol bôi tại chỗ, trong khi LRAT hoạt động để chuyển đổi các nguồn nội sinh của retinol all-trans thành retinyl ester ở phần dưới của biểu bì [48].

Khi nồng độ axit retinoic thấp trong lớp biểu bì, các este retinyl bị thủy phân để giải phóng retinol, sau đó bị oxy hóa để tạo thành axit retinoic all-trans. Axit retinoic all-trans mới được tổng hợp liên kết với

protein liên kết axit retinoic cytosolic (CRABP), protein liên kết chủ yếu đối với axit retinoic all-trans trong da người [49, 50]. Sau khi liên kết với CRABP II, axit retinoic all-trans sẽ chuyển vào nhân của tế bào sừng, nơi nó liên kết với các thụ thể axit retinoic. Trong khi axit retinoic all-trans không liên kết với RXRs, isomer 9-cis của axit retinoic (axit retinoic 9-cis) liên kết với ái lực cao với các thụ thể này [51]. Cùng với các phối tử tương ứng của chúng, RAR và RXR tạo thành các heterodimers liên kết với các phần tử phản ứng axit retinoid (RARE) trong vùng khởi động của các gen chịu trách nhiệm về retinoid dẫn đến các hiệu ứng hạ nguồn được đề cập ở trên.

Tretinoin bôi tại chỗ có nhiều dạng (được trình bày trong Bảng 5.2), nổi tiếng nhất là kem Retin-A (0,025%, 0,05% và 0,1%). Các dạng khác bao gồm gel và dung dịch. Nồng độ cao nhất là 0,1% kem/gel. Danh sách đầy đủ các loại retinoid bôi tại chỗ có sẵn và các chế phẩm của chúng được hiển thị trong Bảng 5.2.

Adapalene

Adapalene là một loại retinoid bôi ngoài da tổng hợp thế hệ thứ ba, bền với ánh sáng, khó bị biến đổi và rất ưa mỡ. So với tretinoin, adapalene có ái lực cao hơn với RAR- β và RAR- γ với ái lực yếu đối với RAR- α . Với thực tế là RAR- β không được biểu hiện trong tế bào sừng, mục tiêu chính của nó là RAR- γ , làm cho nó trở thành retinoid chọn lọc hơn tretinoin [15–19]. Phù hợp với điều này, adapalene đã được chứng minh là gây ra biểu hiện CRABP-II mặc dù

không liên kết với các protein liên kết axit retinoic của tế bào (CRABPs) [52, 53]. Điều này xảy ra bởi vì adapalene kích hoạt RAR- γ /RXR heterodimer và CRABP-II là một gen chứa RARE. Adapalene không tương tác với RXRs.

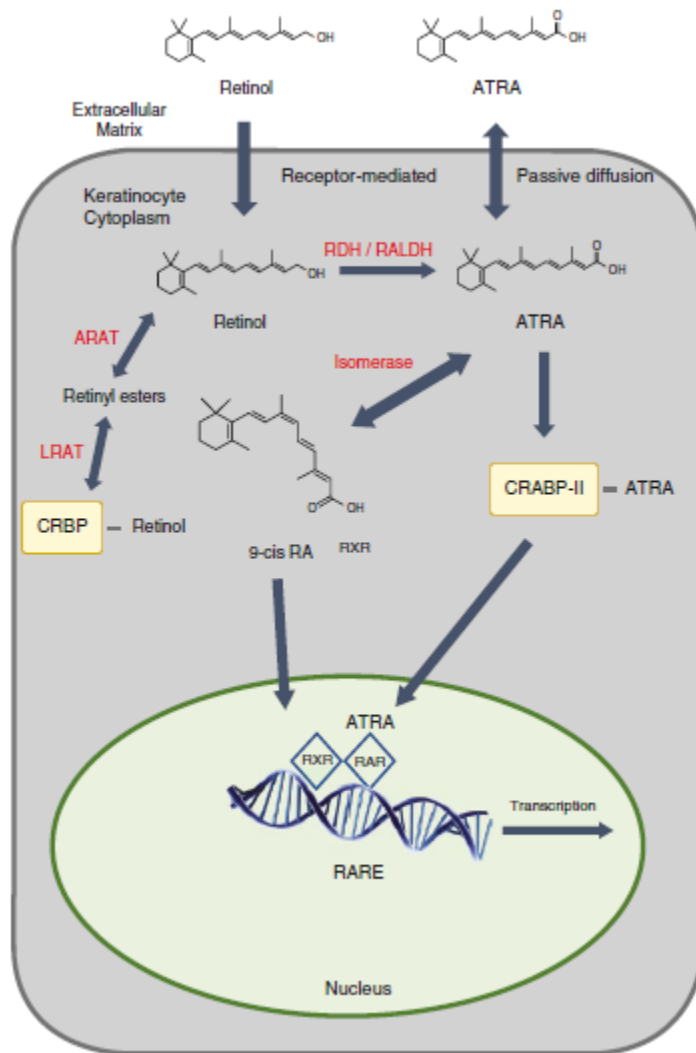
Ngoài tác dụng ức chế quá trình hóa học của bạch cầu trung tính và giải phóng các gốc tự do và oxy phản ứng có nguồn gốc từ bạch cầu trung tính, adapalene cũng có liên quan đến nhiều tác dụng chống viêm. Adapalene có liên quan đến việc giảm các chất trung gian gây viêm như leukotrienes và prostaglandin bằng cách ức chế con đường lipo-oxygenase và chuyển hóa axit arachidonic [54, 55]. Trong phần da mẫu, việc sử dụng adapalene có liên quan đến việc tăng biểu hiện CD1d của tế bào sừng, cũng như giảm biểu hiện TLR-2 và IL-10 của tế bào sừng [41].

Không giống như tretinoin, adapalene bền với ánh sáng và không dễ bị oxy hóa bởi BPO. Do đó, các công thức kết hợp cố định của adapalene với BPO đã được phát triển và được chấp thuận để điều trị mụn trứng cá viêm và không viêm.

Với bản chất ưa béo cao, adapalene được cho là thâm nhập vào nang lông nhanh hơn và hiệu quả hơn so với thế hệ đầu tiên của nó. Tính ưa mỡ của adapalene cũng góp phần vào việc hấp thu toàn thân không đáng kể, vì thuốc sẽ hòa tan trong bã nhờn sau khi thâm nhập vào nang lông.

Adapalene hiện có bán không cần kê đơn dưới dạng gel 0,1%. Nó cũng có sẵn dưới dạng kem 0,1% kê đơn, dung dịch 0,1% và gel 0,3% để điều trị mụn trứng cá.

Hình 5.2: Tổng quan về hoạt động của retinoids
 CRBP cellular retinol-binding protein, CRABP cellular retinoic acid-binding protein, ATRA all-trans retinoic acid, RA retinoic acid, RAR retinoic acid receptor, RXR retinoid X receptor, RARE retinoic acid response element, ARAT acyl CoA:retinol acyltransferase, LRAT lecithin:retinol acyltransferase, RDH retinol dehydrogenase, RALDH retinaldehyde dehydrogenase.
 (Phỏng theo Baert và De Spiegeleer [95])



Bảng 5.2 Các chế phẩm của retinoids tại chỗ

Tên chung	Tên thị trường	Dạng có sẵn
All-trans retinoic acid (tretinoin)	Atralin®, Avita®, Retin-A®, Retin-A, Micro®, Tretin-X®	Cream: 0.025%, 0.038%, 0.05%, 0.1%; gel: 0.01%, 0.025%, 0.04%, 0.05%, 0.1%
Adapalene	Differin®	Cream: 0.1%; gel: 0.1% ^a , 0.3%; lotion: 0.1%
Tazarotene	Tazorac®	Cream: 0.05%, 0.1%; gel: 0.05%, 0.1%; foam: 0.1%
Trifarotene	AKLIEF®	Cream: 0.005%
Tretinoin/clindamycin	Ziana®, Veltin®	Clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel
Adapalene/benzoyl peroxide	Epiduo®	Benzoyl peroxide 2.5%/adapalene 0.1, 0.3% gel

^aAdapalene 0.1% có sẵn ở dạng không kê đơn

Tazarotene

Tazarotene là một retinoid tổng hợp thế hệ thứ ba. Nó là một tiền chất trong đó tazarotene cần được thủy phân trong các mô thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, axit tazarotenic. Tương tự như adapalene, axit tazarotenic liên kết chọn lọc với thụ thể nhân RAR- γ và với ái lực thấp hơn với RAR- α và RAR- β [56]. Axit tazarotenic không tương tác với các thụ thể nhân RXR. Thông qua liên kết của các thụ thể nhân RAR, axit tazarotenic hoạt động để bình thường hóa biểu mô nang lông ở da mụn trứng cá bằng cách điều chỉnh giảm biểu hiện bất thường của tế bào sừng transglutaminase I (Tgase I), thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì, và tăng sinh keratins K6 và K16 [57, 58].

Như với adapalene, tazarotene bền với ánh sáng và không bị oxy hóa bởi BPO; do đó nó có thể được dùng vào buổi sáng và kết hợp với BPO. Tazarotene có sẵn ở dạng kem 0,05% và 0,1%, gel 0,05% và 0,1%, và công thức tạo bột 0,1% Tazarotene dạng bột (FABIOR) rất độc đáo vì nó là retinoid bôi ngoài da duy nhất được FDA chấp thuận trong phương tiện tạo bột để điều trị mụn trứng cá. Công thức này đã được dự kiến để tăng sự tuân thủ ở một số quần thể bệnh nhân do dễ sử dụng [59, 60].

Bôi gel tazarotene tại chỗ đã được chứng minh là tạo ra nồng độ cao ở da với sự hấp thụ toàn thân rất nhỏ, vì nó được chuyển hóa nhanh chóng thành axit tazarotenic trong da [61, 62].

Trifarotene

Trifarotene là một loại retinoid bôi ngoài da thế hệ thứ tư mới được phát triển đã được chứng minh là có hiệu quả cao trong việc điều trị mụn trứng cá. Trifarotene là một chất chủ vận RAR- γ chọn lọc hầu như không có tác dụng trên các thụ thể RAR- β và RAR- α và không có tác dụng trên các thụ thể RXR [28, 29]. Mặc dù chưa được chứng minh, nhưng tính chọn lọc thụ thể này của trifarotene có thể tạo ra tác dụng phụ tốt hơn và khả năng dung nạp tổng thể tốt hơn so với các retinoid thế hệ đầu tương tự của nó.

CD5789 (trifarotene) đã được chứng minh là ổn định về mặt dược động học trong các tế bào sừng được nuôi cấy và được chuyển hóa nhanh chóng trong các microsome gan. Nghiên cứu ban đầu trên các mô hình động vật đã thiết lập các đặc tính anticomedogenic mạnh của trifarotene. Ở chuột rhino, việc bôi trifarotene tại chỗ đã loại bỏ gần như tất cả các comedone với liều thấp hơn 10 lần so với liều lượng cần thiết cho tazarotene và tretinoin [63]. Trifarotene cũng được phát hiện có tác dụng chống viêm đáng kể cũng như ngừa sắc tố ở *in vivo* nhanh chóng [63]. Tác dụng ngừa sắc tố mạnh của trifarotene có thể được chứng minh là một trong những thuộc tính lớn nhất của nó vì tăng sắc tố sau viêm (PIH) là một di chứng thường xuyên của mụn viêm với PIH thường gặp ở da sẫm màu hơn.

Ngoài tác dụng làm tan mụn, chống viêm và ngừa sắc tố, các con đường tác động mới của trifarotene đã được xác định trong các phân tích biểu hiện gen quy mô lớn bao gồm (1) điều hòa giảm các protein kết dính

tế bào, chẳng hạn như dystonin, dẫn đến tăng hoạt tính phân giải mụn trứng cá, (2) điều chỉnh các kênh aquaporin 3 (AQP3) và hoạt động của peptidyl arginine deiminase 1 (PADI1) dẫn đến cải thiện chức năng hàng rào và hydrat hóa da, và (3) điều hòa giảm màng metalloendopeptidase (MM) dẫn đến giảm sự suy thoái của sợi elastin.

Cho đến nay, ba thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III quy mô lớn (thử nghiệm PERFECT1 và PERFECT2 kéo dài 12 tuần và một thử nghiệm nhãn mở đa trung tâm riêng biệt kéo dài 52 tuần) đã chứng minh bằng chứng đáng kể về hiệu quả và độ an toàn của kem trifarotene 50 µg/g trong điều trị mụn trứng cá ở mặt và hai chân vừa phải [29, 30]. Trong những thử nghiệm này, trifarotene có đặc điểm dung nạp có thể kiểm soát được. Ngứa và kích ứng da cục bộ dự kiến chỉ tồn tại trong thời gian ngắn và được cải thiện khi tiếp tục điều trị. Trifarotene hiện có sẵn dưới dạng kem 0,005% theo toa.

Liệu Pháp Kết Hợp

Retinoids tại chỗ có thể được sử dụng làm phương pháp điều trị duy nhất cho mụn trứng cá nhẹ đến trung bình, nhưng có thể đạt được hiệu quả tổng hợp khi chúng được kết hợp với một chất chống mụn trứng cá bổ sung. Việc kết hợp retinoid tại chỗ với clindamycin, BPO và/hoặc axit salicylic tại chỗ đã được chứng minh là có hiệu quả tốt hơn so với đơn trị liệu retinoid tại chỗ [26, 27]. Ưu điểm điều trị này phù hợp với cơ chế sinh bệnh đa yếu tố của mụn trứng cá [64–68]. Bằng cách nhắm mục tiêu đồng thời nhiều con đường với các thuốc phối

hợp, việc loại bỏ các tổn thương có tốc độ nhanh hơn so với đơn trị liệu [69, 70]. Các liệu pháp kết hợp có sẵn của retinoids tại chỗ được liệt kê trong Bảng 5.2

Tác Dụng Phụ

Các tác dụng ngoại ý trên da (AEs) được bệnh nhân báo lại với retinoids tại chỗ là phổ biến. Trong một số nghiên cứu, có tới 70% bệnh nhân được điều trị bằng retinoid tại chỗ đã báo cáo về các biến chứng ngoài da [71–73]. Cho đến nay, tác dụng phụ phổ biến nhất của retinoids tại chỗ là kích ứng da, đặc trưng bởi ban đỏ và da bị lột hoặc bong tróc. Tất cả các loại retinoid bôi tại chỗ đều tạo ra phản ứng này, được gọi là “viêm da retinoid”. và mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào độ mạnh của retinoid. Nó đã được chứng minh rằng việc giảm tạm thời tần suất, số lượng và/hoặc thời gian sử dụng retinoid giúp cải thiện ban đỏ và bong vảy. Các hiện tượng tại chỗ khác trên da bao gồm ngứa, rát, châm chích, khô và kích ứng. Việc sử dụng retinoids tại chỗ cũng dẫn đến giảm khả năng chịu bức xạ mặt trời. Do đó, việc bôi kem chống nắng phổ rộng nên được khuyến khích đặc biệt khi bệnh nhân đang được điều trị bằng các sản phẩm có chứa retinoid tại chỗ.

Bệnh nhân nên được tư vấn về những tác dụng phụ này và chúng thường là tạm thời và cải thiện khi tiếp tục sử dụng. Tình trạng bùng phát mụn trứng cá tạm thời có thể xảy ra trong những tuần đầu điều trị. Ngoài ra, bệnh nhân nên tránh sử dụng các sản phẩm bôi ngoài da gây kích ứng, xà phòng mài mòn và một số loại mỹ phẩm (tức là mỹ phẩm có chứa hạt vi hạt). Retinoids cũng

được sử dụng vào buổi tối để giảm thiểu sự nhạy cảm với ánh sáng và tránh sự bất hoạt của retinoids bởi tia cực tím. Nếu không được tư vấn thích hợp, tác dụng phụ của việc sử dụng retinoid tại chỗ có thể khiến bệnh nhân không tuân thủ.

Điều quan trọng cần lưu ý là sự hấp thụ toàn thân của retinoids khi bôi tại chỗ là không đáng kể và nồng độ acid retinoic nội sinh trong máu không tăng lên khi bôi 0,025% tretinoin hai lần mỗi ngày lên hơn 40% diện tích cơ thể trong khoảng thời gian 1 tháng [74, 75]. Hơn nữa, sử dụng tretinoin tại chỗ có kiểm soát ở liều được sử dụng để điều trị mụn trứng cá (2 g gel 0,025% mỗi ngày bôi lên mặt, cổ và phần trên của ngực trong 14 ngày) ít ảnh hưởng đến nồng độ retinoid nội sinh trong huyết tương hơn so với ban ngày và các yếu tố dinh dưỡng [75]. Thật vậy, một nghiên cứu lớn dựa trên dân số đã chứng minh không có nguy cơ vượt trội về dị tật bẩm sinh ở con cái sinh ra từ những bà mẹ tiếp xúc với tretinoin tại chỗ trong thời kỳ mang thai [76]. Do đó, không có bằng chứng về khả năng gây quái thai của tretinoin tại chỗ khi sử dụng thích hợp cho người. Tuy nhiên, do khả năng gây quái thai nổi tiếng của retinoid toàn thân và mụn trứng cá không phải là tình trạng đe dọa đến tính mạng của mẹ hoặc thai nhi, nên nói chung nên ngừng điều trị retinoid tại chỗ trong thời kỳ mang thai. Tretinoin và adapalene là nhóm thai kỳ C, trong khi tazarotene thuộc nhóm thai kỳ X. Trifarotene chưa có phân loại thai nghén.

Retinoids Tại Chỗ Trong Điều Trị Di Chứng Mụn Trứng Cá

Hai di chứng được quan sát rộng rãi của mụn trứng cá bao gồm sẹo lõm và tăng sắc tố da sau viêm. Sẹo sau mụn trứng cá ảnh hưởng đến 95% số người bị mụn viêm [77]. Hơn nữa, có bằng chứng cho thấy sẹo mụn có thể là do tổn thương mụn trứng cá không viêm ban đầu [78]. Nó đã được khẳng định rõ ràng rằng retinoids tại chỗ hỗ trợ phục hồi collagen trong da bị tổn thương do ánh sáng bằng cách kích thích các nguyên bào sợi để tăng procollagen ở da, do đó bảo vệ chống lại sự mất procollagen do tia UV gây ra. [79–81]. Trong những năm gần đây, retinoids tại chỗ đã được khám phá để điều trị sẹo mụn. Peel da hóa học bằng tretinoin và điện di với tretinoin đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc cải thiện sẹo nông liên quan đến mụn trứng cá [82–84]. Gần đây hơn, gel adapalene (0,1% và 0,3%) đã được chứng minh là cải thiện tình trạng sẹo lõm bao gồm độ mịn da và số lượng sẹo tổng thể [85–87]. Tazarotene 0,1% gel cũng được phát hiện có hiệu quả trong việc điều trị sẹo lõm sau mụn trứng cá và được ghi nhận là có hiệu quả tương tự như phi kim [88].

Tăng sắc tố sau viêm (PIH) thường xảy ra ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá. PIH xảy ra thường xuyên hơn ở các loại da sẫm màu và có thể là một mối lo ngại về thẩm mỹ [89]. PIH liên quan đến mụn trứng cá xảy ra phổ biến hơn ở các loại da sẫm màu và được coi là phản ứng sinh lý bệnh mặc định của tế bào hắc tố đối với kích ứng hoặc viêm [90]. Cả ba loại retinoid bôi tại chỗ hiện có (tretinoin, adapalene và tazarotene) đã được chứng minh là có tác dụng ngăn ngừa và làm giảm tăng sắc tố da

do mụn [91-93]. Mặc dù chưa được hiểu đầy đủ, nhưng retinoids được cho là làm giảm melanin biểu bì thông qua (1) sự ức chế trực tiếp hoạt động của tyrosinase và tyrosinase liên quan đến protein I (TRP-1), (2) giảm việc chuyển melanosomes từ melanocytes sang keratinocytes, và (3) tăng chu kỳ tế bào của các tế bào sừng chứa nhiều melanin [94].

Kết luận, retinoids tại chỗ là liệu pháp chính trong comedones bọc và mụn viêm. Chúng đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả cao. Retinoids tại chỗ có hoạt tính chống mụn rộng và thích hợp để sử dụng lâu dài. Tretinoin, adapalene và tazarotene hiện đang được sử dụng rộng rãi dưới dạng đơn trị liệu và kết hợp với các chất chống mụn trứng cá khác. Trifarotene, một loại retinoid bôi ngoài da thế hệ thứ tư mới nổi có tác dụng chọn lọc đối với thụ thể RAR- γ , có thể cung cấp tác dụng phụ tốt hơn và khả năng dung nạp tổng thể cho bệnh nhân bị mụn trứng cá.

Tài Liệu Tham Khảo

1. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474–85.
2. White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:S34–7.
3. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:577–80.
4. Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing non-antibiotic treatments for patients with acne: a review. *Dermatol Ther (Heidelberg)*. 2016;6:555–78.
5. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1084–91.
6. Millikan LE. The rationale for using a topical retinoid for inflammatory acne. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(2):75–80.
7. Wilkinson RD, Adam JE, Murray JJ, Craig GE. Benzoyl peroxide and sulfur: foundation for acne management. *Can Med Assoc J*. 1966;95(1):28–9.
8. Smith MA, Waterworth PM, Curwen MP. A controlled trial of oral antibiotics in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1962;74:86–90.
9. Maddin S. Current concepts in the management of acne vulgaris. *Can Med Assoc J*. 1969;100(7):340–3.
10. Wolbach SB, Howe PR. Tissue changes following deprivation of fat-soluble vitamin. *J Exp Med*. 1925;42:753–77.
11. Arens JF, van Dorp DA. Synthesis of some compounds possessing vitamin A activity. *Nature*. 1946;157:190.
12. Robeson CD, Blum WP, Dieterle JM, Cawley JD, Baxter JG. Chemistry of vitamin A. XXV. Geometrical isomers of vitamin A aldehyde and an isomer of its alpha-ionone analog. *J Am Chem Soc*. 1955;77:4120–5.
13. Kligman AM, Fulton JE Jr, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1969;99:469–76.
14. Kligman AM, Mills OH Jr, Leyden JJ, Fulton JE Jr. Postscript of vitamin A acid therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1973;107(2):296.
15. Bernard BA. Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. *Skin Pharmacol*. 1993;6(Suppl 1):61–9.
16. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):482–5.
17. Madhu C, Duff S, Baumgarten V, Rix P, Small D, Tang-Liu D. Metabolic deesterification of tazarotene in human blood and rat and human liver microsomes. *J Pharm Sci*. 1997;86(8):972–4.
18. Shroot B, Michel S. Pharmacology and chemistry of adapalene. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 Pt 2):S96–103.
19. Verschoore M, Poncet M, Czernielewski J, Sorba V, Clucas A. Adapalene 0.1% gel has low

- skin-irritation potential. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 Pt 2):S104–9.
20. Foster RH, Brogden RN, Benfield P. Tazarotene. *Drugs*. 1998;55(5):705–11.
21. Tang-Liu DD, Matsumoto RM, Usansky JI. Clinical pharmacokinetics and drug metabolism of tazarotene: a novel topical treatment for acne and psoriasis. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(4):273–87.
22. Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(6 Suppl):s3–10.
23. Pariser D, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Adapalene 0.1% gel compared to tazarotene 0.1% cream in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(6 Suppl):s18–23.
24. Tanghetti E, Dhawan S, Green L, Del Rosso J, Draelos Z, Leyden J. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5):549–58.
25. Kircik LH. Tretinoin microsphere gel pump 0.04% versus tazarotene cream 0.05% in the treatment of mild-to-moderate facial acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(7):650–4.
26. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat*. 2011;22(4):197–205.
27. Saihan EM, Burton JL, Meyrick G, Speller DC, Thornton E, Chestney V. The effect of a topical antibiotic preparation in acne vulgaris—a controlled clinical and laboratory study. *Br J Clin Pract*. 1981;35(3):106–9.
28. Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, Chambon S, Chantalat L, Daver S, et al. Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR γ agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(10):1736–41.
29. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1691–9.
30. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemeny L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:166–73. <https://doi.org/10.1111/jdv.15794>.
31. Kang S. The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis*. 2005;75(2 Suppl):10–3; discussion 13.
32. Fisher GJ, Reddy AP, Datta SC, Kang S, Yi JY, Chambon P, et al. All-trans retinoic acid induces cellular retinol-binding protein in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 1995;105(1):80–6.
33. Meisler NT, Parrelli J, Gendimenico GJ, Mezick JA, Cutroneo KR. All-trans-retinoic acid inhibition of Pro alpha1(I) collagen gene expression in fetal rat skin fibroblasts: identification of a retinoic acid response element in the Pro alpha1(I) collagen gene. *J Invest Dermatol*. 1997;108(4):476–81.
34. Li XY, Xiao JH, Feng X, Qin L, Voorhees JJ. Retinoid X receptor-specific ligands synergistically upregulate 1, 25-dihydroxyvitamin D3-dependent transcription in epidermal keratinocytes in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*. 1997;108(4):506–12.
35. Yaar M, Stanley JR, Katz SI. Retinoic acid delays the terminal differentiation of keratinocytes in suspension culture. *J Invest Dermatol*. 1981;76(5):363–6.
36. Schiltz JR, Lanigan J, Nabial W, Petty B, Birnbaum JE. Retinoic acid induces cyclic changes in epidermal thickness and dermal collagen and glycosaminoglycan biosynthesis rates. *J Invest Dermatol*. 1986;87(5):663–7.
37. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(Suppl 3):5–12.
38. Iwata M, Eshima Y, Kagechika H. Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol*. 2003;15(8):1017–25.
39. Authier FJ, Belec L, Levy Y, Lefaucheur JP, Defer GL, Degos JD, et al. All-trans-retinoic acid in POEMS syndrome. Therapeutic effect associated with decreased circulating levels of proinflammatory cytokines. *Arthritis Rheum*. 1996;39(8):1423–6.

40. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J Immunol*. 2005;174(5):2467–70.
41. Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol*. 2007;16(6):500–6.
42. Geiger JM. Retinoids and sebaceous gland activity. *Dermatology*. 1995;191(4):305–10.
43. Sato T, Akimoto N, Kitamura K, Kurihara H, Hayashi N, Ito A. Adapalene suppresses sebum accumulation via the inhibition of triacylglycerol biosynthesis and perilipin expression in differentiated hamster sebocytes in vitro. *J Dermatol Sci*. 2013;70(3):204–10.
44. Clayton RW, Gobel K, Niessen CM, Paus R, van Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2019;181:677–90. <https://doi.org/10.1111/bjd.17981>.
45. Kligman AM. The treatment of acne with topical retinoids: one man's opinions. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 Pt 2):S92–5.
46. Kurlandsky SB, Duell EA, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Auto-regulation of retinoic acid biosynthesis through regulation of retinol esterification in human keratinocytes. *J Biol Chem*. 1996;271:15346–52.
47. O'Byrne SM, Blaner WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res*. 2013;54(7):1731–43.
48. Wongsiriroj N, Piantedosi R, Palczewski K, Goldberg IJ, Johnston TP, Li E, et al. The molecular basis of retinoid absorption: a genetic dissection. *J Biol Chem*. 2008;283(20):13510–9.
49. Siegenthaler G, Saurat JH, Morin C, Hotz R. Cellular retinol- and retinoic acid-binding proteins in the epidermis and dermis of normal human skin. *Br J Dermatol*. 1984;111(6):647–54.
50. Elder JT, Astrom A, Pettersson U, Tavakkol A, Griffiths CE, Krust A, et al. Differential regulation of retinoic acid receptors and binding proteins in human skin. *J Invest Dermatol*. 1992;98(5):673–9.
51. Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Dyck JA, Stein RB, Eichele G, Evans RM, et al. 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell*. 1992;68(2):397–406.
52. Griffiths CE, Ancian P, Humphries J, Poncet M, Rizova E, Michel S, et al. Adapalene 0.1% gel and adapalene 0.1% cream stimulate retinoic acid receptor mediated gene transcription without significant irritative effects in the skin of healthy human volunteers. *Br J Dermatol*. 1998;139(Suppl 52):12–6.
53. Griffiths CE, Elder JT, Bernard BA, Rossio P, Cromie MA, Finkel LJ, et al. Comparison of CD271 (adapalene) and all-trans retinoic acid in human skin: dissociation of epidermal effects and CRABP-II mRNA expression. *J Invest Dermatol*. 1993;101(3):325–8.
54. Hensby C, Cavey D, Bouclier M, Chatelus A, Algate D, Eustache J, et al. The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD271: a new retinoid-like modulator of cell differentiation. *Agents Actions*. 1990;29(1–2):56–8.
55. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*. 2006;19:272–9.
56. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(8):684–96.
57. Esgleyes-Ribot T, Chandraratna RA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Duvic M. Response of psoriasis to a new topical retinoid, AGN 190168. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):581–90.
58. Nagpol S, Thacker SM, Patel S, Friant S, Malhotra M, Shafer J, et al. Negative regulation of two hyperproliferative keratinocytes differentiation markers by a retinoic acid receptor-specific retinoid: insight into the mechanism of retinoid action in psoriasis. *Cell Growth Differ*. 1996;7(12):1783–91.
59. Smith JA, Narahari S, Hill D, Feldman SR. Tazarotene foam, 0.1%, for the treatment of acne. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):99–103.
60. Gregoriou S, Kritsotaki E, Katoulis A, Rigopoulos D. Use of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:165–70.
61. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV. Tazarotene Gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis:

- vehicle-controlled study of safety, efficacy and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(1):85–92.
62. Marks R. Pharmacokinetics and safety review of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt 2):S134–8.
63. Aubert J, Piwnica D, Bertino B, Blanchet-Rethore S, Carlavan I, Deret S, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):442–56.
64. Kligman AM, Mills OH, McGinley KJ, Leyden JJ. Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotics. *Acta Derm Venereol.* 1975;74(suppl):111–5.
65. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3 suppl):S200–10.
66. Campbell JL Jr. A comparative review of the efficacy and tolerability of retinoid-containing combination regimens for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(6):625–9.
67. Webster G. Mechanism-based treatment of acne vulgaris: the value of combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2005;4(3):281–8.
68. Weiss JS, Shavin JS. Topical retinoid and antibiotic combination therapy for acne management. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(2):146–54.
69. Tan JK. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%: a novel combination for treatment of acne vulgaris. *Skin Therapy Lett.* 2009;14(6):4–5.
70. Ochsendorf F. Clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025%: a novel fixed-dose combination treatment for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(Suppl 5):8–13.
- 5 Topical Retinoids and Acne 71. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res.* 2019;47(7):2987–92.
72. Rao GR, Ghosh S, Dhurat R, Sharma A, Dongre P, Baliga VP. Efficacy, safety, and tolerability of microsphere apalene vs. conventional adapalene for acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2009;48(12):1360–5.
73. Kang S, Krueger GG, Tangheiti EA, Lew-Kaya D, Sefton J, Walker PS, et al. Tazarotene Cream in Photodamage Study Group. A multicenter, randomized, double-blind trial of tazarotene 0.1% cream in the treatment of photodamage. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):268–74.
74. Latriano L, Tzimas G, Wong F, Wills RJ. The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effect on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses or long-term use. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(3 Pt 2):S37–46.
75. Buchan P, Eckhoff C, Caron D, et al. Repeated topical administration of all-trans-retinoic acid and plasma levels of retinoic acids in humans. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3):428–34.
76. Shapiro S, Heremans A, Mays DA, Martin AL, Hernandez-Medina M, Lanes S. Use of topical tretinoin and the development of noncutaneous adverse events: evidence from a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1194–201.
77. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(4):303–8.
78. Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, Nemeth S, Hamilton T, Sachs D, et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(4):603–8.
79. Griffiths CE, Russman AN, Majmudar G, Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med.* 1993;329:530–5.
80. Cho S, Lowe L, Hamilton TA, Fisher GJ, Voorhees JJ, Kang S. Long-term treatment of photoaged human skin with topical retinoic acid improves epidermal cell atypia and thickens the collagen band in papillary dermis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:769–74.
81. Fisher GJ, Datta S, Wang Z, Li XY, Quan T, Chung JH. c-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. *J Clin Invest.* 2000;106(5):663–70.
82. Sumita JM, Leonardi GR, Bagatin E. Tretinoin peel: a critical view. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):363–6.
83. Schmidt JB, Donath P, Hannes J, Perl S, Neumayer R, Reiner A. Tretinoin-iontophoresis in atrophic acne scars. *Int J Dermatol.* 1999;38:149–53.

84. Knor T. Flattening of atrophic acne scars by using tretinoin by iontophoresis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2004;12(2):84–91.
85. Tan J, Tangheti E, Baldwin H, Stein Gold L, Lain E. The role of topical retinoids in prevention and treatment of atrophic acne scarring: understanding the importance of early effective treatment. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(3):255–60.
86. Dreno B, Bissonnette R, Gagne-Henley A, Barankin B, Lynde C, Kerrouche N, et al. Prevention and reduction of atrophic acne scars with adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel in subjects with moderate or severe facial acne: results of a 6-month randomized, vehicle-controlled trial using intra-individual comparison. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(2):275–86.
87. Loss MJ, Leung S, Chien A, Kerrouche N, Fischer AH, Kang S. Adapalene 0.3% gel shows efficacy for the treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2018;8(2):245–57.
88. Afra TP, Razmi TM, Narang T, Dogra S, Kumar A. Topical tazarotene gel, 0.1%, as a novel treatment approach for atrophic postacne scars: a randomized active-controlled clinical trial. *JAMA Facial Plast Surg.* 2019;21(2):125–32.
89. Kenney JA Jr. Pigmentary disorders in black skin. *Clin Dermatol.* 1989;7:1–10.
91. Bulengo-Ransby SM, Griffiths CE, Kimbrough-Green CK, Finkel LJ, Hamilton TA, Ellis CN, et al. Topical tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1438–43.
92. Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2006;77(1):45–50.
93. DuBois J, Ong GCW, Petkar G, Almeida LMC, Chavda R, Kerrouche N, et al. Patient-Reported outcomes in ane patients with skin of color using adapalene 0.3%-benzoyl peroxide 2.5%: a prospective real-world study. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(5):514.
94. Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy.* 3rd ed. Edinburgh: Saunders/Elsevier; 2013.
95. Baert B, De Spiegeleer B. Local skin pharmacokinetics of talarozole, a new retinoic acid metabolism-blocking agent. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(3):151–9.

Chương 6: Các thuốc mới trong điều trị mụn trứng cá

Tác giả: Harald P. M. Gollnick, Clio Dessinioti và Christos C. Zouboulis

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Giới thiệu

Mụn trứng cá là một bệnh viêm mãn tính của tuyến bã và nang lông (đơn vị nang lông tuyến bã). Hiện tại, ước tính có hơn 650–700 triệu người bị ảnh hưởng trên toàn thế giới [1, 2]. Tuy nhiên, các nguồn cơ sở dữ liệu thường không phân biệt giữa mụn trứng cá lâm sàng và sinh lý và giữa việc khai thác dữ liệu từ thuốc không kê đơn (OTC) và từ số liệu thống kê về thuốc. Hơn nữa, chính sách bồi hoàn khác nhau cho các loại thuốc trị mụn ở các quốc gia khác nhau ảnh hưởng đến việc lựa chọn phác đồ điều trị và kết quả là sự phát triển của các phác đồ mới. Mặc dù nhu cầu đang tăng, nhưng việc phát triển thuốc điều trị mụn trứng cá dường như không phải là ưu tiên của phát triển dược phẩm trước đây, có thể do một số hợp chất mới không đáp ứng được các tiêu chí đặt ra trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc do các lý do tài chính. Các loại thuốc thử nghiệm hiện tại trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1-3 để điều trị mụn trứng cá, các báo cáo tóm tắt và công bố gần đây cho thấy các thành phần mới thú vị đang được triển khai.

Cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá là đa yếu tố. Yếu tố quan trọng nhất trong việc bắt đầu các bước khác nhau trong cơ

chế bệnh sinh của nó là sự thay đổi trong sự tăng sinh và biệt hóa của tế bào tuyến bã hầu như luôn được thúc đẩy bởi yếu tố tăng trưởng giống như insulin (insulin-like growth factor, IGF)-1 và androgen ở giai đoạn đầu. Hơn nữa, các tế bào sừng hoá của nang lông được kích thích song song để tăng sinh. Thông qua yếu tố tăng trưởng giống như insulin (IGF)-1, các thụ thể toll-like (TLR)-2 và 4 được điều hòa tăng trên các tế bào bã nhờn đáy, theo sau là các tín hiệu do *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) gây ra trên các tế bào sừng của nang lông với sự điều hòa tăng của cùng TLR. Các tế bào viêm của các subtype CD4 và CD17 cũng như các đại thực bào CD209+ hoạt động quanh nang lông hoặc xâm lấn vào vùng phễu nang lông. Các yếu tố khác như cannabinoids, hormone kích thích melanocyte (melanocyte-stimulating hormone, MSH), ectopeptidase, neuropeptide, hormone giải phóng corticotropin, tỷ lệ c-myc-p53 trên tế bào bã nhờn do androgen gây ra và các yếu tố khác đóng góp với số lượng khác nhau vào sự thay đổi chức năng của tuyến khi bắt đầu tuổi dậy thì và trong thời niên thiếu. Sự thay đổi thành phần bã nhờn liên tục xuất hiện góp phần gây viêm. Ngoài ra, vi comedone dẫn đến tăng cường tình trạng viêm quanh nang lông

[3–5]. Các tế bào sừng cở nang lông và ít hơn ở phần nang lông tăng sinh, quá trình sừng hóa bị rối loạn và giảm bong vảy của các tế bào sừng hoá nang lông dẫn đến tăng số lượng các lớp tế bào sừng hoá. Sự thay đổi của môi trường nang lông thúc đẩy rối loạn sinh học do sự phát triển quá mức của các chủng *C. acnes* khác nhau, có được sự hỗ trợ dinh dưỡng lý tưởng và điều kiện sống tốt hơn (pH, oxy thấp) [6–11]. Một vòng luân quản phát triển và cuối cùng thúc đẩy sự mãn tính của mụn trứng cá.

Các giai đoạn điều trị mụn trứng cá là can thiệp (giai đoạn A), duy trì (giai đoạn B) và hỗ trợ (giai đoạn C) bao gồm laser và dược mỹ phẩm. Các thành phần bôi tại chỗ hiện có cho giai đoạn A (can thiệp) khi bắt đầu điều trị và giai đoạn B (duy trì) để điều trị tái phát dựa trên các mức khuyến cáo khác nhau từ các thử nghiệm dựa trên bằng chứng trong hướng dẫn S3 và từ phác đồ của hội đồng chuyên gia. Các thành phần bôi ngoài da đã được đề xuất là axit azelaic, các loại retinoid khác nhau, benzoyl peroxide, kháng sinh và các dạng kết hợp loại kết hợp cố định hoặc bôi tuần tự. Thuốc toàn thân bao gồm tetracycline đường uống, đặc biệt là doxycycline, lymecycline và minocycline; thuốc tránh thai nội tiết cho phụ nữ bao gồm thuốc kháng androgen với cyproterone axetat, drospirenone, chlormadinone axetat hoặc dienogest; và cuối cùng là isotretinoin. Có một vài báo cáo về việc sử dụng off-label spironolactone và metformin [12–16]. Hơn nữa, liệu pháp quang động (PDT) với bôi tại chỗ axit aminolevulinic hoặc methyl aminolaevulinate (MAL) đã được sử dụng off-label trong điều trị mụn viêm.

Hạn chế của điều trị mụn trứng cá

Những hạn chế khác nhau của các phương pháp điều trị dược lý hiện tại làm

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

nổi bật nhu cầu phát triển các phương pháp điều trị mụn trứng cá mới. Để có hiệu quả tối ưu, tất cả các liệu pháp phải nhắm mục tiêu vào tối thiểu hai trong số bốn yếu tố gây bệnh chính. Isotretinoin đường uống nhắm vào tất cả các yếu tố chính [4, 17]. Tất cả các phác đồ điều trị mụn trứng cá đã được thiết lập chưa bao giờ trở thành giải pháp cuối cùng do liên quan đến tỷ lệ hiệu quả/chi phí/rủi ro. Các thử nghiệm lâm sàng ở đường bôi ngoài da cho thấy bước đột phá 50% trong việc giảm các tổn thương viêm và không viêm cần ít nhất 12–16 tuần. Vấn đề bất lợi của thuốc trên da hầu hết xuất hiện trong 4-14 ngày đầu tiên. Một hạn chế của các liệu pháp trị mụn trứng cá hiện có gồm vấn đề tác dụng phụ tại chỗ của chúng, khá khác nhau, bao gồm bong rát, mẩn đỏ, bong vảy, ngứa, châm chích, đổi màu hoặc thậm chí gây viêm da tiếp xúc kích ứng. Về PDT tại chỗ, các hướng dẫn hiện tại của Châu Âu năm 2016 nêu rõ rằng mặc dù PDT có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá dạng sẩn mụn mủ/ cục, nhưng không thể đưa ra khuyến nghị ủng hộ hoặc chống lại do thiếu phác đồ điều trị tiêu chuẩn đảm bảo cho các phản ứng bất lợi cấp tính [18]. Isotretinoin đường uống yêu cầu các biện pháp ngừa thai bắt buộc đối với tất cả bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ [27]. Tùy thuộc vào sự tuân thủ của từng bệnh nhân, tỷ lệ thành công trong điều kiện lâm sàng hàng ngày có thể thay đổi đáng kể. Một số quần thể mụn trứng cá cho thấy chống chỉ định đối với một số loại thuốc vì giới tính, tuổi tác, tuân thủ điều trị, khí hậu và hành vi văn hóa (thuốc kháng androgen, isotretinoin, độ ẩm, khô, phơi nắng, mang thai). Hơn nữa, sự xuất hiện ngày càng tăng của tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn liên quan đến kháng sinh đường uống và thuốc bôi, theo sau là sự phát triển của kháng chéo với erythromycin hoặc clindamycin có liên quan đến các bệnh nhiễm trùng liên quan

đến cộng đồng đặt ra nhu cầu cấp thiết phải thay đổi phác đồ điều trị [13, 19, 20].

Tỷ lệ *C. acnes* kháng kháng sinh đang gia tăng trên toàn thế giới, từ 20% năm 1979 lên 64% năm 2000, với tỷ lệ khác nhau ở các khu vực khác nhau trên thế giới [20]. Số lượng *C. acnes* xuất hiện trên nang lông ngày càng tăng khi đã có vi comedone [6, 10]. Tuy nhiên, số lượng không tương quan với mức độ nghiêm trọng mà với các chủng khác nhau [20]. Ý nghĩa của việc sử dụng kháng sinh và tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn ở bệnh nhân mụn trứng cá gồm giảm hiệu quả của kháng sinh và có thể xuất hiện các loài vi khuẩn kháng thuốc khác thông qua lựa chọn sử dụng kháng sinh [21–23]. Trong số 118.496 bệnh nhân bị mụn trứng cá, xác suất phát triển nhiễm trùng hô hấp trên trong năm đầu tiên theo dõi là 2,15 lần ($p < 0,001$) ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá được điều trị bằng kháng sinh so với những người không được điều trị bằng kháng sinh [24]. Hơn nữa, có một ảnh hưởng tiêu cực của việc điều trị mụn trứng cá bằng kháng sinh đối với hệ vi sinh vật đường ruột và âm đạo [19]. Tuy nhiên, một báo cáo gần đây trình bày các tác dụng ngắn hạn và dài hạn sau khi điều trị mụn trứng cá bằng kháng sinh đường uống hoặc tại chỗ đã thúc đẩy thảo luận về tình trạng kháng thuốc của *Staphylococcus aureus* [21].

Đối với những bệnh nhân bị mụn viêm hoặc cục từ trung bình đến nặng, phương pháp điều trị bằng đường toàn thân hầu như là kháng sinh hoặc isotretinoin [16, 25, 26]. Quái thai là biến chứng chính của tất cả các liệu pháp retinoid toàn thân, điều này đã dẫn đến nhiều quy định kê đơn (ví dụ: chương trình iPLEDGE) và các hạn chế vì lý do an toàn, các biến chứng gây quái thai do bôi retinoid tại chỗ hiện nay không chắc chắn [27]. Một nghiên cứu tiền cứu lớn có đối chứng ở phụ nữ chuẩn bị

mang thai khi tiếp xúc hoặc không tiếp xúc với retinoid bôi ngoài da cho thấy tỷ lệ nhiễm độc phôi không cao hơn trong nhóm tiếp xúc. Các quy định hiện hành khuyến nghị ngừng bôi thuốc nhưng không ngưng thai kỳ [12, 15, 16]. Theo các quy định mới hơn về thuốc, các biện pháp tránh thai với adapalene 0,3% không còn được khuyến nghị nữa. Thuốc tránh thai kết hợp có đặc tính kháng androgen hoặc spironolactone (off-label) hoặc metformin (off-label) thường được chỉ định ở phụ nữ, đặc biệt là với chu kỳ kinh nguyệt không đều, thay đổi nội tiết tố và tình trạng hội chứng buồng trứng đa nang [14, 25]. Thuốc kháng androgen có thể không được chỉ định ở một số bệnh nhân nữ vì chống chỉ định [14, 26] hoặc vì lý do văn hóa hoặc tôn giáo [25]. Các biện pháp tránh thai giai đoạn 3 và 4 được cho là làm tăng nguy cơ huyết khối và do đó, nên được kê đơn dưới sự giám sát chặt chẽ.

Do đó, hồ sơ bất lợi của các loại thuốc mới trong tương lai đang được nghiên cứu lâm sàng phải được xem xét kỹ lưỡng. Hơn nữa, chính sách bồi hoàn khác nhau đối với các loại thuốc trị mụn ở các quốc gia khác nhau ảnh hưởng đến việc lựa chọn phác đồ điều trị và theo đó là sự phát triển của các phác đồ mới.

Phương pháp

Phát triển thuốc mới trong mụn trứng cá

Chương này trình bày sự phát triển của thuốc toàn thân và tại chỗ trong mụn trứng cá. Báo cáo của Zouboulis, Dessinioti, Tsatsou và Gollnick (2017) *Expert Opinion on Investigational Drugs* 26(7) 813–823 được sử dụng. Trong ấn phẩm này, chúng tôi xem xét sự phát triển của thuốc trị mụn trứng cá được báo cáo cho đến tháng 1 năm 2017 [28].

Ngoài ra, chúng tôi đã tiến hành một tìm kiếm trong tài liệu tiếng Anh trên PubMed và trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ và cơ sở dữ liệu của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu với các từ khóa “mụn trứng cá” và “điều trị”, với ngày tìm kiếm lần cuối vào tháng 9 năm 2019. Các thiết bị y tế hoặc điều trị bằng quang động và các thử nghiệm trên sẹo mụn nằm ngoài phạm vi của chương này.

Thuốc bôi

Cơ chế hoạt động của các thuốc bôi được trình bày ở đây bao gồm ức chế sản xuất bã nhờn, chống sừng hóa, kháng khuẩn và chống viêm (Bảng 6.1).

Tác động trên sản xuất bã nhờn

Hiện tại không có chất ức chế bã nhờn có sẵn nào có hiệu quả dựa trên bằng chứng dưới dạng chất đã đăng ký. Các chất kháng androgen toàn thân được dành riêng cho phụ nữ [29]. Trước đây, các chế phẩm galenic với thuốc kháng androgen bôi tại chỗ hoặc kháng α -reductase type 1 đã thất bại để thuyết phục trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc thí điểm. Trong các thí nghiệm trên động vật, một công thức mới của spironolactone trong vi nhũ tương khá hứa hẹn về khả năng thâm nhập vào tuyến bã nhờn [30].

Dimethylcurcumin là một chất kháng androgen không steroid và một chất curcuminoid tổng hợp đang được phát triển như một loại thuốc bôi ngoài da để điều trị mụn trứng cá. Kem bôi ngoài da ASC-J9, giúp thúc đẩy quá trình điều hòa giảm/thoái hóa thụ thể androgen, đã được thử nghiệm trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 2, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của kem ASC-J9 0,1% và 0,025% bôi tại chỗ hai lần mỗi ngày trong

12 tuần để điều trị mụn mức độ trung bình trên mặt (NCT01289574). Trong kết quả năm 2011 báo cáo rằng cả hai nồng độ ASC-J9 đều cho thấy kết quả tốt hơn về tổng số tổn thương so với đối chứng [30].

Olumacostat glasaretil là một tiền chất được thủy phân in vivo để cuối cùng tạo thành 5-tetradecyloxy-2-furoyl-CoA, một chất giống axit béo cạnh tranh với acetyl-CoA và ức chế sự hình thành malonyl-CoA và sản xuất axit béo trong tuyến bã nhờn [31]. Một loại gel olumacostat glasaretil 7,5% (DRM01) đã được đánh giá trong hai nghiên cứu pha 2a và 2b, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng ở 108 bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mặt từ trung bình đến nặng (NCT02431052, Bảng 6.1). Tuy nhiên, không thấy được hiệu quả đối với mục tiêu chính là sự tăng tiết bã nhờn. Olumacostat glasaretil được dung nạp tốt và các tác dụng phụ thường gặp gồm khô da, ban đỏ và đau tại vị trí bôi thuốc. Trong một phương pháp điều trị nghiên cứu bổ sung, olumacostat glasaretil (trước đây là DRM01) đã không đáp ứng các tiêu chí trong hai thử nghiệm then chốt giai đoạn 3 (CLAREOS-1 và CLAREOS-2) ở những bệnh nhân từ 9 tuổi trở lên bị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng. Quá trình phát triển đã bị ngừng do không đáp ứng được các đáp ứng lâm sàng trong các thử nghiệm vào năm 2018.

Clascoterone, hoặc cortexolone 17 α -propionate hoặc 11-deoxycortisol 17 α -propionate, là một steroid tổng hợp kháng androgen – cụ thể là chất đối kháng thụ thể androgen (CB-03-01). So với các chất kháng androgen hiện có, nó kém hiệu quả gấp ba lần so với flutamide (CAS 13311-84-7), mạnh hơn gấp đôi so với finasteride (CAS 98319-26-7) và tương đương với cyproterone axetat (CAS 427-51-0). Một nghiên cứu giai đoạn 2 đã đánh giá khả năng ức chế tuyến thượng thận của kem CB-03-01 1% được bôi mỗi 12 giờ trong

2 tuần ở trẻ em 9–12 tuổi bị mụn trứng cá (NCT02720627, *Bảng 6.1*) [30]. Thuốc cũng được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên so với giả dược hoặc kem bôi tretinoin 0,05% ở 77 nam giới trưởng thành bị mụn trứng cá. Cortexolone 17 α -propionate một lần mỗi ngày trước khi đi ngủ trong 8 tuần hiệu quả hơn đáng kể so với giả dược trong việc cải thiện tổng số lượng tổn thương và dẫn đến giảm số lượng tổn thương viêm nhiều hơn so với giả dược hoặc tretinoin. Kem cortexolone 17 α -propionate được dung nạp tốt và không có bệnh nhân nào ngừng điều trị. Thử nghiệm giai đoạn 3 đã kết thúc thành công vào năm 2019. Có vẻ như clascoterone bôi tại chỗ không có tác dụng như một loại thuốc can thiệp nhanh, mà tác dụng hơn đối với việc sử dụng lâu dài hoặc duy trì. Thuốc hiện đã được phê duyệt lưu hành trên thị trường Hoa Kỳ kể từ tháng 10 năm 2020.

Stearoyl-CoA desaturase 1 (chất ức chế SCD1) là một enzym mạng lưới nội chất Δ 19-desaturase xúc tác quá trình sinh tổng hợp axit béo đơn không bão hòa từ acyl-CoAs bão hòa [31]. Hợp chất GSK1940029 và các hợp chất khác như TSN 2898 hay Xen103 có tác dụng ức chế hiệu quả chuyển hóa lipid ở tuyến bã. Gel XEN801 và GSK 1940029 cũng được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 (*Bảng 6.1*) [32].

Cơ sở lý luận để nghiên cứu về melanocortin peptide α -MSH và các thụ thể melanocortin (MC) bao gồm các tác dụng chống viêm và biểu hiện các thụ thể trên các tế bào bã nhờn [33–35]. Chất đối kháng MC1R và MC5R (JNJ-10,229,570) ức chế quá trình sản xuất lipid bã nhờn in vitro trong nuôi cấy tế bào bã nhờn ở người và in vivo trong mô hình xenograft da người [35, 36].

α -MSH đã ngăn chặn sự biểu hiện và tín hiệu IL-6 và IL-8 qua trung gian IL-1 β

trong tế bào bã nhờn của con người trong ống nghiệm, không có hoạt động melanotropic [37]. Liều lượng JNJ-10229570 ức chế phụ thuộc quá trình sản xuất lipid bã nhờn trong tế bào bã nhờn sơ cấp của con người được nuôi cấy [36].

Afamelanotide tương tự α -MSH (Nle4-D-Phe7- α -MSH) đã được nghiên cứu cho mụn trứng cá (NCT01326780, Số EudraCT: 2009-018024), nhưng không có kết quả [33]. Afamelanotide 16 mg trong công thức cấy ghép có thể tự hấp thu dưới da đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm giai đoạn 2 ở ba bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mặt từ nhẹ đến trung bình. Sau 2 tháng, các tổn thương do mụn viêm và không viêm có sự cải thiện. Có hiện tượng nám da được ghi nhận ở cả ba bệnh nhân và naevi có từ trước bị sẫm màu.

Kết quả của nghiên cứu giai đoạn 2 với chất điều biến thụ thể được kích hoạt bằng chất tăng sinh peroxisome (PPAR) γ N-acetyl-GED-0507-34-LEVO trong chế phẩm gel 1% và 2% sẽ sớm ra mắt (2016-000540-33). PPAR γ được chứng minh là có khả năng kiểm soát quá trình tạo lipid ở tuyến bã nhờn và tín hiệu viêm trên tế bào tuyến bã SZ95 [38]. Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 về mụn trứng cá ở Hungary (EudraCT 2016-000540-33) vẫn chưa được công bố. Kết quả được trình bày tại Hội nghị Thế giới về mụn trứng cá ở Thượng Hải 2016 đã chứng minh kết quả đầu tiên về hiệu quả đối với các tổn thương viêm và tốc độ bài tiết bã nhờn, đồng thời được công bố gần đây, cũng như giảm nồng độ IL-1 alpha [39–41]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn 2/3 với công thức gel 2% đã được bắt đầu (EudraCT 2018-003307-19).

Cannabinoids có tác động đến hoạt động của tế bào bã nhờn. Cannabidiol (CBD) phát huy tác dụng chống mụn trứng cá phức tạp in vitro và hiệu quả in vivo của CBD được sử dụng tại chỗ đối

với mụn trứng cá từ trung bình đến nặng hiện đang được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 (NCT03573518). Tác dụng là chống viêm và ức chế bã nhờn [40].

Một loại kem mặt có chứa cannabidiol 0,5% và dầu gai dầu 0,1% hiện đang được thử nghiệm trên da hydrat hóa và da dễ bị mụn trứng cá (NCT04045119).

Botulinum toxin loại A có thể có tác dụng ức chế bã nhờn đã được nghiên cứu lần đầu tiên vào năm 2011 mà không có kết quả nào được công bố cho đến nay.

Chiết xuất quả *Silybum marianum* đang được nghiên cứu trên việc sản xuất và điều tiết các thành phần bã nhờn. Chiết xuất từ quả *Silybum marianum* làm giảm 25% hàm lượng bã nhờn trong các mô hình in vitro, do đó có cùng mức độ so với isotretinoin phân tử tham chiếu. Trong mô hình ShiPS, hợp chất này làm giảm đáng kể sự tích tụ lipid tới 90%. Chiết xuất quả *Silybum marianum* có thể trở thành một ứng cử viên sáng giá cho việc điều chỉnh tình trạng tăng tiết bã nhờn ở mụn trứng cá và chứng rụng tóc nội tiết tố nam [42].

Tác động trên tăng sừng hóa nang lông

Một công thức của ethosome bôi ngoài da chứa retinyl palmitate sẽ được nghiên cứu trong thử nghiệm giai đoạn 2 ở thiết kế chia nửa mặt (NCT04080869). Việc đóng gói retinoid vào các chất mang dạng túi như liposome và ethosome và chất mang hạt nano có thể cải thiện đáng kể tác dụng của chúng trong điều trị mụn trứng cá và có lẽ ít tác dụng phụ tại chỗ hơn.

Trifarotene (CD5789) là một chất chủ vận thụ thể axit retinoic (RAR)- γ chọn lọc. Khi dùng tại chỗ, nó có thể ảnh hưởng và điều chỉnh một số gen liên quan đến sự tăng sinh và biệt hóa của biểu bì như sừng hóa ở thành nang, bong vảy và kết dính tế bào. Nó cũng có một số tác động đối với

sắc tố. Công thức kem 0,005% được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát phương tiện, ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhóm song song, mù đôi, kéo dài 12 tuần giống hệt nhau trên 2420 bệnh nhân cho thấy kem trifarotene làm giảm đáng kể các tổn thương viêm ngay sau 2 tuần trên mặt và 4 tuần trên lưng, vai và ngực so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Nồng độ 0,005% được dung nạp tốt khi sử dụng trên mặt, lưng, vai và ngực (NCT02189629). Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất (tỷ lệ > 1%) bao gồm kích ứng tại chỗ bôi thuốc, ngứa tại chỗ và cháy nắng. Trifarotene đã được FDA chấp thuận vào tháng 10 năm 2019 cho bệnh nhân mụn trứng cá từ 9 tuổi trở lên [43] và ở Châu Âu vào năm 2020.

Tác động trên hệ vi sinh vật

Omiganan pentahydrochloride là một peptide tổng hợp, cation, kháng khuẩn (AMP) đang được phát triển để ngăn ngừa nhiễm trùng liên quan đến catheter và để điều trị mụn trứng cá và trứng cá đỏ. Gel omiganan 0,1–2% có khả năng kháng khuẩn (gram dương và gram âm) và kháng nấm [44]. Một nghiên cứu đa trung tâm nhóm song song, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng, giai đoạn 2 đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của gel omiganan (CLS001) so với đối chứng bôi một lần mỗi ngày trong 12 tuần đối với các đối tượng nữ bị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng. Hiện chưa có kết quả nào (NCT02571998). Sẽ rất thú vị khi nghiên cứu khả năng tương thích của hợp chất kháng khuẩn mới này trong sự kết hợp cố định với retinoids hoặc các chất ức chế tiết bã nhờn mới để tránh các tác dụng phụ liên quan đến khả năng dung nạp benzoyl peroxide.

Minocycline 1%, 3%, 4% trong các chế phẩm galenic dạng bột được đánh giá trong hai giai đoạn 2 và 3, tiền cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng

bằng adapalene 0,3% gel, nghiên cứu tìm liều đối với mụn trứng cá ở mặt từ trung bình đến nặng [45]. (NCT02815332/ NCT0410468) [45]. Minocycline 4% dạng bột (FMX101) một lần mỗi ngày trong 12 tuần giúp giảm tỷ lệ phần trăm trung bình nhiều hơn so với ban đầu về số lượng tổn thương viêm và không viêm và tỷ lệ cao hơn đáng kể về điểm Investigator's Global Assessment (IGA) về "sạch" hoặc "gần như sạch" so với đối chứng. Thử nghiệm giai đoạn 3 ở 1488 bệnh nhân FMX101 cho thấy trong quần thể được điều trị theo dự định giảm đáng kể số lượng tổn thương viêm so với ban đầu ($p < 0,0001$) và tỷ lệ IGA điều trị thành công cao hơn ($p < 0,0001$) so với nhóm chứng ở tuần thứ 12 [46]. Kết quả so sánh minocycline dạng bột và adapalene chưa được công bố. Công thức 4% đã được FDA chấp thuận vào tháng 10 năm 2019.

VB-1953 là ứng cử viên thuốc kháng sinh diệt khuẩn tại chỗ đầu tiên được nhắm mục tiêu điều trị mụn trứng cá viêm từ trung bình đến nặng, với cơ chế hoạt động mới bao gồm khả năng giảm viêm cũng như khả năng điều trị các chủng *C. acnes* kháng kháng sinh đã được chứng minh. Trong nghiên cứu đầu tiên, ngẫu nhiên, đối chứng, mù đôi, bằng chứng về khái niệm, gel bôi ngoài da VB-1953 2% đã được thử nghiệm trong khoảng thời gian 12 tuần ở những người trưởng thành bị mụn trứng cá ở mặt từ trung bình đến nặng (NCT03900676). Nghiên cứu đã chứng minh rằng 12 tuần điều trị với VB-1953 2% hai lần mỗi ngày giúp giảm đáng kể 71,46% tổn thương viêm ($p < 0,05$ so với đối chứng), trong một phân tích post hoc với 40 và 21 bệnh nhân được đánh giá tương ứng trong điều trị và đối chứng. Ngay sau 8 tuần, các tổn thương viêm đã giảm khoảng 60% sau khi điều trị bằng VB-1953 ($p < 0,01$ so với đối chứng). Tính hiệu an toàn là tương tự giữa nhóm đối chứng và nhóm được điều trị. Trong

nghiên cứu lâm sàng thứ hai, open-label, một nhóm, do điều tra viên khởi xướng, gel VB-1953 2% đã được thử nghiệm về hiệu quả ở những bệnh nhân mụn trứng cá từ trung bình đến nặng không đáp ứng với clindamycin và những người cũng bị nhiễm vi khuẩn *C. acnes* kháng clindamycin. Điều trị bằng VB-1953 hai lần mỗi ngày dẫn đến giảm số lượng tổn thương viêm tuyệt đối từ đường cơ sở $34,4 \pm 6,4$ (trung bình \pm SD) xuống $16,7 \pm 9,0$ ($p < 0,001$) vào tuần thứ 12. Tỷ lệ đối tượng đạt được điểm thành công IGA là 26,3% sau 12 tuần điều trị. Vi khuẩn kháng thuốc giảm $94,3\% \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$) trong vòng 4 tuần điều trị bằng VB-1953.

DMT310-003 là một sản phẩm phức hợp tự nhiên. Nó là một loại bột bột biển chứa các gai silica có kích thước và hình dạng chính xác mà khi sử dụng có thể giúp tẩy tế bào chết trên da, mở các nhân mụn trứng cá đóng và tạo điều kiện cho các hợp chất hóa học tự nhiên của bột biển xâm nhập. Hiện tại bột DMT310 được trộn với hydro peroxide và đang được nghiên cứu thử nghiệm (NCT04106778).

Hợp chất dựa trên vi khuẩn oxy hóa amoniac (B244/AOB/NCT02832063) là công thức bôi tại chỗ của một chủng AOB có lợi, *Nitrosomonas eutropha*. Một nghiên cứu giai đoạn 2b đã đạt được điểm cuối chính vào tuần thứ 12 là điểm số IGA giảm 2 điểm có ý nghĩa thống kê so với đối chứng ($p = 0,03$). Các hợp chất đã được dung nạp tốt.

Để tránh vi khuẩn kháng thuốc, hiệu quả và độ an toàn giữa gel hạt nano bạc và gel clindamycin 1% kết hợp với benzoyl peroxide 2,5% để điều trị mụn trứng cá mức độ trung bình được so sánh [47]. Đây là một nghiên cứu thử nghiệm, mù đôi, kiểm soát ngẫu nhiên. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (lần thăm khám 8 tuần), thay đổi phần trăm trung bình trung bình

so với đường cơ sở của số lượng mụn viêm cho thấy nhóm hạt nano bạc (79,7%) giảm tốt hơn một chút so với nhóm clindamycin (72,6%) mà không có sự khác biệt đáng kể ($p = 0,18$). Phần trăm trung bình thay đổi so với mức cơ bản của việc giảm số lượng mụn không viêm cũng không khác biệt giữa nhóm sử dụng hạt nano bạc và nhóm clindamycin (lần lượt là 61,1% và 66,8%, $p = 0,22$).

Các hợp chất kháng sinh khác để bôi ngoài da trong các nghiên cứu lâm sàng là thiopeptide bán tổng hợp có tính chọn lọc cao chống lại *C. acnes* NAI (2014-001491-62) và sự phân hủy chất nền màng sinh học Next Science Acne Gel (NCT02404285, *Bảng 6.1*) [48].

Ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá viêm từ trung bình đến nặng, thử nghiệm NCT02998671 đã được bắt đầu vào tháng 12 năm 2016 và gần đây đã kết thúc vào tháng 10 năm 2019. Hiện chưa có kết quả. Hiệu quả sơ bộ, độ an toàn và hồ sơ lâm sàng đầy đủ để phát triển lâm sàng tiếp theo sẽ được xác định. Ngoài ra, tính bền vững của phản ứng và mối quan hệ liều lượng sẽ được khám phá. Neramexane (2011-004998-83), mật ong Kanuka 90%/glycerin10% [49] và tyrothricin (2013-001716-30) [50] được phát hiện là không hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng.

Những phát hiện đầu tiên từ các thử nghiệm giai đoạn 1 và 2a về cấy ghép hệ vi sinh vật với các chủng *C. acnes* khác nhau được áp dụng với số lượng khác nhau trên da bình thường ở những vùng dễ bị mụn đã cho thấy sự chấp nhận của các chủng mới được đưa vào và sau khi ngừng áp dụng, sự xuất hiện trở lại của hệ vi sinh vật trước đây. Khi áp dụng cho bệnh nhân mụn trứng cá để tác động đến hệ vi sinh vật của vùng da bị tổn thương với các chủng *C. acnes* đồng thời, đầu tiên nhân mạnh, nó không làm xấu đi diễn tiến lâm

sàng của mụn trứng cá nhưng đã cải thiện số lượng tổn thương sau 5 tuần. Đây là một cách tiếp cận mới để điều trị mụn trứng cá tại chỗ bằng cách sử dụng các chủng *C. acnes* với các đặc tính enzym cụ thể không liên quan đến các enzym thúc đẩy quá trình viêm. Các chủng này được vật chủ chấp nhận và dẫn đến giảm số lượng các chủng gây bệnh [51].

Các thành phần hứa hẹn hơn liên quan đến các thử nghiệm lâm sàng tích cực với các chế phẩm dùng ngoài bao gồm các tác nhân chống viêm natri 3-(ethyl(3-methoxyphenyl) amino)propan-1-sulfonate (ADPS, NCT02935036), hợp chất dựa trên vi khuẩn oxy hóa amoniac (B244, NCT02832063), hợp chất giải phóng oxit nitric dựa trên polyme S8204 (NCT02242760), và lupeol triterpenoid pentacyclic có cồng, chất điều biến NF- κ B và các con đường PI3K/Akt gây ra quá trình chết theo chương trình qua trung gian Fas thông qua ức chế tín hiệu Ras (NCT02205892, *Bảng 6.1*). Chất kích hoạt protein kinase C ingenol disoxate cho thấy tính an toàn và hiệu quả tương đương với ingenol mebutate trong nghiên cứu pha 2a [52]. Một thử nghiệm giai đoạn 2 đang đánh giá hiệu quả và khả năng dung nạp của ingenol disoxate đối với mụn trứng cá từ trung bình đến nặng (NCT02575950).

Các loại thuốc trị mụn toàn thân đang được nghiên cứu trong giai đoạn thử nghiệm 1 và 2

Các loại thuốc toàn thân đang được nghiên cứu để điều trị mụn trứng cá có thể được phân loại thành ba nhóm dựa trên phương thức hoạt động chính của chúng, cụ thể là các thành phần nhắm mục tiêu ức chế tiết bã nhờn, gồm finasteride, các hợp chất kháng khuẩn (levamisole, sarecycline HCl), sinh học (CJMI 12, gevokizumab, RA-18 (3)) và các chất

chống viêm chính, như thuốc doxycycline liều thấp chống viêm, apremilast và chất ức chế tổng hợp leukotriene (LTB4) (acebilustat, zileuton).

Trong số 11 thử nghiệm được truy xuất về các loại thuốc toàn thân (Bảng 6.2), hầu hết các thử nghiệm không báo cáo bất kỳ kết quả nào và chỉ có thể tìm thấy được một số ấn phẩm có trong PubMed.

Tác động trên sản xuất bã nhờn

Trong da, enzyme 5 α -reductase xúc tác quá trình chuyển đổi androgen testosterone mạnh thành androgen 5 α -dihydrotestosterone mạnh nhất trong mô [53, 54]. Có ba isoenzyme 5 α -reductase trong da; hoạt động của 5 α -reductase loại 1 và 2 tập trung ở tuyến bã nhờn, trong khi 5 α -reductase loại 3 tập trung trong cùng lớp của nang lông và tuyến bã nhờn [55, 56]. Finasteride là một chất ức chế cạnh tranh cụ thể của 5 α -reductase. Nó có tính chọn lọc ưu tiên đối với 5 α -reductase loại 2 và tác dụng yếu đối với loại 1. Một nghiên cứu hồi cứu về finasteride 5 mg ở sáu phụ nữ trưởng thành bình thường bị mụn trứng cá đã giúp cải thiện các triệu chứng mụn trứng cá [48]. Một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, có liều lượng khác nhau đã được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của finasteride đường uống liều cao, mỗi tuần một lần (23,5 và 33,5 mg) so với giả dược trong điều trị mụn trứng cá cục nặng ở bệnh nhân nam (NCT02502669). Thử nghiệm đã hoàn thành vào năm 2017 và vẫn chưa có kết quả được báo cáo. Tuy nhiên, không có cơ sở nào cho việc điều trị mụn trứng cá bằng finasteride ở bệnh nhân nữ. Hơn nữa, các tác dụng phụ đáng kể của finasteride và sau finasteride đã được báo cáo [57, 58].

Tác động trên hệ vi sinh vật

Levamisole (CD25) là một chất tẩy giun sán có tác dụng điều hòa miễn dịch đã biết [59]. Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở 60 bệnh nhân bị mụn trứng cá cục nặng, tính hiệu quả và an toàn của sự kết hợp giữa levamisole đường uống 2,5 mg/kg/tuần (tối đa 150 mg/tuần) cộng với doxycycline 100 mg mỗi ngày so với doxycycline 100 mg uống hàng ngày và giả dược. Kết quả chỉ ra rằng việc thêm levamisole đường uống vào doxycycline là một phương pháp điều trị hiệu quả đối với tình trạng không đáp ứng nghiêm trọng với các phương pháp điều trị mụn trứng cá thông thường [60]. Tuy nhiên, nghiên cứu này đã bị chỉ trích rằng nó thể hiện ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị không có ý nghĩa lâm sàng. Ngoài ra, sự kết hợp của levamisole và doxycycline có thể gây độc cho gan. Một nghiên cứu kéo dài 2 tháng, ngẫu nhiên, có đối chứng, mù bởi điều tra viên, ở 169 bệnh nhân bị mụn trứng cá viêm thông thường cho thấy hiệu quả vượt trội của levamisole và azithromycin so với azithromycin đơn độc (NCT01348321). Sự kết hợp này hiệu quả hơn so với azithromycin đơn độc trong việc làm giảm các tổn thương viêm do mụn trứng cá, đặc biệt là trong mụn trứng cá cục. Ngoài các tác dụng phụ đã được báo cáo của levamisole, việc sử dụng lâu dài một loại thuốc kháng sinh toàn thân mạnh, chẳng hạn như azithromycin [60–64], nên dành riêng cho điều trị nhiễm trùng, không được khuyến cáo.

Sarecycline, một dẫn xuất tetracycline, đã được thử nghiệm trong hai nghiên cứu mù đôi, 1,5 mg/kg so với giả dược. Trong cả hai nghiên cứu SC1401 (sarecycline n = 483, giả dược n = 485) và SC1402 (sarecycline n = 519, giả dược n = 515), vào tuần thứ 12, IGA thành công (cải thiện ≥ 2 điểm và điểm 0 [sạch] hoặc 1 [gần như

sach]) lần lượt là 21,9% và 22,6% (sarecycline), so với 10,5% và 15,3% (giả dược, $p < 0,0001$ và $p = 0,0038$). Các tác dụng phụ về đường tiêu hóa và âm hộ-âm đạo là thấp hơn so với các cyclin khác. Tỷ lệ viêm mũi họng là 2,5– 2,9%. Thuốc đã được FDA chấp thuận gần đây. Liều lượng là kháng khuẩn. Một liều lượng thấp, được gọi là liều lượng dưới kháng khuẩn, sẽ được thử nghiệm hay không vẫn chưa được biết. Bất kỳ loại kháng sinh toàn thân mới nào cũng có khả năng phát triển đề kháng toàn thân không mong muốn đối với hệ vi sinh vật tại chỗ và toàn thân và không phải là một bước quyết định trong điều trị mụn trứng cá [62].

Trong một nghiên cứu mở, 2 nhánh, với 25 bệnh nhân bị mụn trứng cá sẩn mụn mủ và cục ở mỗi nhánh, điều trị bằng serratia peptidase đường uống (5 mg 3 lần/ngày trong 1 tháng), một chất ức chế màng sinh học, isotretinoin bôi ngoài da 0,05%, benzoyl peroxide 5%, và doxycycline uống trong hơn 3 tháng được so sánh với một nhóm không được nhận serratia peptidase. Sự khởi đầu cải thiện nhanh hơn đáng kể và kết quả tốt hơn một chút ở serratia peptidase với 80% cải thiện xuất sắc (>85% đánh giá toàn cầu) so với 64% ở nhóm không dùng serratia. Các nghiên cứu về nhiễm *S. aureus* đã chỉ ra rằng việc sử dụng bổ trợ serratia peptidase kết hợp với kháng sinh toàn thân có thể giúp cải thiện nhanh hơn [65].

Tiềm năng của vaccine ngừa *P. acnes* đã được nghiên cứu, nhưng các nghiên cứu liên quan đã dừng lại vào năm 2011. Vaccine trị mụn nhắm mục tiêu vào yếu tố CAMP của *P. acnes* cho thấy hoạt động chống viêm trong các mẫu cấy ngoài cơ thể trị mụn. Người ta chưa chứng minh rõ ràng rằng vaccine chống lại cấu trúc kháng nguyên *P. acnes* có hiệu quả ở người bị mụn trứng cá. Vai trò tiềm năng của tiêm chủng phải được đặt câu hỏi đặc

biệt đối với việc lựa chọn bệnh nhân, vai trò của *P. acnes* đối với mụn trứng cá và hiệu quả của tiêm chủng đối với các bệnh không có nguồn gốc virus [66–69].

Thuốc sinh học với các tác động khác nhau trong mụn trứng cá

Trong 5 năm qua, các công ty dược phẩm đã có ý định thử nghiệm các thuốc sinh học đã được sử dụng trong các chỉ định khác – đặc biệt là bệnh vẩy nến – cũng như trong mụn trứng cá. Vì inflammasome được kích hoạt trong mụn trứng cá [70], các kháng thể đơn dòng kháng interleukin-1 (IL-1) đã được coi là ứng cử viên thích hợp để điều trị mụn trứng cá. Một nghiên cứu pha 2 ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của gevokizumab, một kháng thể đơn dòng IL-1 β , ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng (NCT01498874). Gevokizumab liều thấp (30 mg) và liều cao (60 mg) được tiêm dưới da vào các ngày 0, 28 và 56. Tuy nhiên, hiệu quả được phát hiện tương tự như giả dược. Các kết quả nghiên cứu vẫn chưa được tiết lộ đầy đủ.

Vì những lý do tương tự, một nghiên cứu nhãn mở giai đoạn 2 về tính an toàn, được động học và hiệu quả của RA-18C3 (Bermekimab), một kháng thể đơn dòng kháng I-1 α ở người đã được tiến hành ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng. Mười bệnh nhân được tiêm RA-18C3 qua ba lần tiêm dưới da vào các ngày 0, 21 và 42. Bệnh nhân nặng 27–53 kg được tiêm RA-18C3 100 mg (1 ml) và bệnh nhân nặng >53 kg được tiêm RA-18C3 -18C3 200 mg (2 ml), 3 tuần một lần (NCT01474798). Kết quả nghiên cứu vẫn chưa được tiết lộ.

Một thử nghiệm lâm sàng (NCT02998671) với liều cao, liều thấp và

nhóm giả dược, để đánh giá hiệu quả và độ an toàn sơ bộ của kháng thể đơn dòng kháng IL-17 α ở người, CJM112 ở bệnh nhân bị mụn trứng cá viêm từ trung bình đến nặng (NCT02998671) đã được bắt đầu vào tháng 12 năm 2016. Nghiên cứu đã bị chấm dứt sớm do vô ích vào tháng 10 năm 2019.

Apremilast, một chất ức chế cụ thể PDE-4, đã được nghiên cứu trong mụn trứng cá từ trung bình đến nặng vào năm 2010, nhưng nghiên cứu đã bị chấm dứt do thiếu kinh phí (NCT01074502). Một thử nghiệm giai đoạn 2 sẽ nghiên cứu apremilast ở 16 bệnh nhân bị mụn trứng cá mạch lươn (NCT04161456).

Các thành phần khác có tác dụng chống viêm

Viêm da là một trong những phần chính trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá [3, 71]. Vi khuẩn, đặc biệt. *C. acnes*, tương tác với các protein của con đường truyền tín hiệu miễn dịch bẩm sinh, chẳng hạn như TLR, AMP, thụ thể được kích hoạt bởi protease và metalloproteinase chất nền (MMP) và điều hòa tăng tiết các cytokine tiền viêm (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- α hoặc yếu tố kích thích đại thực bào) bởi tế bào sừng, tế bào bã nhờn hoặc tế bào máu ngoại vi đơn nhân [3, 6]. Tế bào sừng biểu bì và nang lông cũng như tế bào bã nhờn cũng phản ứng với vi khuẩn thông qua bài tiết AMP, như cathelicidin (LL-37) [72].

Ngoài hoạt tính kháng khuẩn, doxycycline ngăn chặn hoạt hóa cathelicidin trong ống nghiệm và ức chế hoạt động MMP ở da người và tế bào sừng được nuôi cấy [73]. Trong số các loại kháng sinh đường uống, doxycycline và lymecycline có thể được chỉ định cho mụn trứng cá sẩn mụn mủ nặng hoặc mụn trứng cá cục trung bình trong thời gian

giới hạn 3 tháng, do nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng kháng sinh [15] cũng như thiếu bằng chứng về sự cải thiện thêm. Tuy nhiên, việc không có áp lực chọn lọc vi khuẩn của doxycycline ở liều dưới kháng khuẩn đã được thể hiện trong các nghiên cứu vi sinh kéo dài 6-18 tháng với các mẫu bệnh phẩm thu được từ miệng, đường tiêu hóa, âm đạo và da [74]. Hiệu quả và độ an toàn của liều dưới kháng khuẩn của doxycycline (40 mg) với 10 mg giải phóng chậm được so sánh với doxycycline 100 mg để điều trị các tổn thương viêm ở mụn trứng cá vừa đến nặng trong một nghiên cứu giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên. - có đối chứng [75]. Việc sử dụng thường quy doxycycline 100–200 mg/ngày để điều trị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng có thể liên quan đến sự phát triển kháng thuốc của vi khuẩn và các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa cũng như thay đổi hệ vi sinh vật, do đó có khả năng ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Thuốc chống viêm doxycycline liều dưới kháng khuẩn, được phê duyệt để điều trị bệnh rosacea, đã chứng minh hiệu quả tương đương và độ an toàn vượt trội so với doxycycline 100 mg trong điều trị mụn trứng cá viêm vừa đến nặng.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, kiểm soát giả dược kéo dài 12 tuần đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ba liều doxycycline dạng uống ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mặt từ trung bình đến nặng (NCT00612573). Doxycycline được dùng với liều 0,6 mg/kg/ngày (40 mg/ngày đối với những đối tượng có cân nặng phù hợp), 1,2 mg/kg/ngày (80 mg/ngày đối với những đối tượng có cân nặng phù hợp) và 2,4 mg/kg/ngày (160 mg/ngày đối với các đối tượng có cân nặng phù hợp) và so với giả dược. Kết quả của nghiên cứu năm 2008 này vẫn chưa được công bố cho đến nay. Dạng giải phóng chậm của minocycline

liều thấp (40 mg) đã được đăng ký tại thị trường Hoa Kỳ. Việc sử dụng các liệu pháp kháng sinh dưới mức kháng khuẩn có đặc tính chống viêm đại diện cho một lựa chọn điều trị không hấp dẫn có thể được sử dụng cho các phác đồ dài hơn 3 tháng, với điều kiện là hiệu quả của nó đối với mụn trứng cá sẽ được chứng minh.

Một số leukotrien (LT) là phối tử PPAR mạnh, như LT_{B4} và 15- cũng như axit 12-hydroxyeicosatetraenoic. Quá trình tổng hợp LT_{B4} được kiểm soát bởi các enzym 5-lipoxygenase và leukotriene A₄ hydrolase [76, 77]. Nó liên kết với thụ thể G protein 8-LT₂, tiếp tục kích hoạt 5-lipoxygenase trong tế bào bã nhờn và tế bào viêm chuyên nghiệp, đồng thời kích thích sự biệt hóa tế bào bã nhờn và tế bào sừng nang lông, tăng sản xuất bã nhờn và sinh mụn cũng như sự di chuyển của bạch cầu trung tính đến nang lông bã nhờn. Zileuton là một chất ức chế 5-lipoxygenase đường uống có chọn lọc, được đăng ký tại Hoa Kỳ để điều trị bệnh hen suyễn đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng để làm rõ phương thức hoạt động, hiệu quả và độ an toàn của nó trong điều trị mụn trứng cá [78]. Hợp chất ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp bã nhờn một cách thoáng qua với hiệu lực tương tự như isotretinoin liều thấp [68]. Một nghiên cứu open-label đã kiểm tra zileuton 600 mg 4 lần/ngày trong 12 tuần ở 10 bệnh nhân bị mụn trứng cá viêm mức độ vừa. Các bệnh nhân cho thấy các tổn thương viêm giảm đáng kể so với ban đầu [79]. Tổng lượng lipid trong bã nhờn đã bị ức chế đáng kể, các axit béo tự do và hydroperoxide trong bã nhờn đã giảm rõ rệt nhưng không đáng kể vào tuần thứ 12. Điều thú vị là có sự tương quan giữa việc giảm tổng lượng lipid và axit béo tự do trong bã nhờn với tổn thương mụn viêm. Một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, giai đoạn 2 về

zileuton ở 101 bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mặt từ nhẹ đến trung bình (NCT00098358) cho thấy hiệu quả đáng kể trong nhóm bệnh nhân bị mụn trứng cá trung bình (n = 26, tổn thương viêm ban đầu), với mức giảm trung bình của tổn thương viêm là 41,6% so với 26,2% ở nhóm giả dược (p = 0,025). Acebilustat (CTX-4430), một chất ức chế leukotriene A₄ hydrolase, cũng đang được nghiên cứu lâm sàng (NCT02385760) ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá từ trung bình đến nặng [80, 81]. Acebilustat là chất ức chế LTA₄H chọn lọc duy nhất hiện đang được phát triển lâm sàng cho mụn trứng cá. Một thử nghiệm giai đoạn 2 đã kiểm tra hiệu quả của việc điều trị bằng acebilustat đường uống một lần mỗi ngày đối với số lượng tổn thương ở 124 bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mức độ trung bình [82]. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân mụn trứng cá được điều trị trong 12 tuần với acebilustat 100 mg hoặc giả dược theo tỷ lệ ngẫu nhiên 2:1. Thử nghiệm này đã được hoàn thành nhưng vẫn chưa được báo cáo.

Các hợp chất dùng toàn thân khác đang được nghiên cứu

Talarozole (R115866) đã nhận được trạng thái orphan drug của FDA vào tháng 8 năm 2012 để điều trị bệnh vẩy cá bẩm sinh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, bệnh vẩy cá dày sừng và bệnh vẩy cá liên kết với gen lặn. Nó ức chế quá trình chuyển hóa axit retinoic bằng cách ngăn chặn enzyme cytochrom P450 isoform CYP26. Do cơ chế này, nó được gọi là chất ngăn chặn chuyển hóa axit retinoic. Các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 của công thức talarozole đường uống ở bệnh nhân bị bệnh vẩy nến và mụn trứng cá và thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 của công thức bôi ngoài da đã được hoàn thành mà

không có kết quả được công bố. Hiệu quả, độ an toàn và khả năng dung nạp của talarozole 1 mg toàn thân một lần mỗi ngày trong 12 tuần đã được đánh giá trong một thử nghiệm pilot, không ngẫu nhiên ở 17 bệnh nhân nam bị mụn trứng cá ở mặt từ trung bình đến nặng (NCT00725439). Thuốc có hiệu quả và dung nạp tốt. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng trước đó không thuyết phục và việc phát triển talarozole để điều trị mụn trứng cá đã bị đình chỉ [83–85].

Tóm tắt

Mặc dù có những tiến bộ to lớn về kiến thức trong sinh lý bệnh học của mụn trứng cá, nhưng tiến bộ trong việc phát triển các loại thuốc mới là khá đáng thất vọng. Nhu cầu cấp thiết nhất đối với những phát triển mới trong điều trị tại chỗ là nhắm mục tiêu nang lông hiệu quả bằng các chất mới ảnh hưởng đến chức năng tế bào bã nhờn thông qua các chất kháng androgen mới, các chất ảnh hưởng đến PPAR, ectopeptidase, leukotrienes, con đường truyền tín hiệu hormone giải phóng corticotropin, chuyển hóa cannabinoid, TLR, và các chất điều chỉnh khác của thành phần lipid da. Những hợp chất này cũng có thể ảnh hưởng đến các tế bào sừng của nang lông và ngoài ra còn giải phóng các cytokine và MMP. Việc cấy ghép hệ vi sinh vật của các chủng đồng thời để chống lại những chủng *C. acnes* thúc đẩy chứng rối loạn sinh học có vẻ khá hứa hẹn và có thể sẽ trở nên đồng thời với kháng sinh. Trên con đường toàn thân, các hợp chất tương tự có thể hoạt động hiệu quả; tuy nhiên, các tác dụng phụ toàn thân phải được xem xét và tránh càng nhiều càng tốt [86–92].

Cần xem xét thêm mụn trứng cá ở các nhóm tuổi được quan tâm đặc biệt, như trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ nhỏ 8–12 tuổi hoặc người lớn [93]. Điều trị mụn trứng cá ở trẻ

em có thể đặt ra một số thách thức dẫn đến sự phát triển của các loại thuốc và công thức mới. Gần đây chỉ có hai loại thuốc adapalene và BPO ở dạng kết hợp cố định và trifarotene được phép kê đơn từ 9 tuổi trở đi. Isotretinoin đường uống vẫn là retinoid toàn thân duy nhất có hiệu quả cao trong điều trị mụn trứng cá nhưng với các tác dụng phụ mạnh và các biện pháp tránh thai là cần thiết do khả năng gây quái thai của nó, là đặc điểm của retinoid. Liệu một chất giống như retinoid toàn thân mới có được phát triển hay không vẫn chưa được nhìn thấy. Những cân nhắc đặc biệt phải được thực hiện để điều trị mụn trứng cá ở phụ nữ trưởng thành. Một số lượng lớn các trường hợp không phản ứng đúng với các phương pháp điều trị tiêu chuẩn. Da phụ nữ trưởng thành nhạy cảm hơn với các hợp chất bôi tại chỗ có thể gây kích ứng, phản ứng thường chậm và cần các loại thuốc được chỉ định sử dụng trong những năm sinh sản và mong muốn mang thai [94–97].

Nghiên cứu hiện tại về sinh lý bệnh học của mụn trứng cá, các chức năng khác nhau của tuyến bã nhờn chứng minh nó là một cơ quan nội tiết của da, và các phản ứng của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thích ứng khi bắt đầu và duy trì tình trạng viêm đã phát hiện ra các bước quan trọng trong quá trình từ tổn thương mụn trứng cá ban đầu đến tổn thương phát triển đầy đủ và sự tiến triển mãn tính của nó. Những tiến bộ trong hiểu biết của chúng ta về cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá có thể kích thích nghiên cứu phát triển các phương pháp điều trị mụn trứng cá mới.

Table 6.1 Topical drugs under development

Study identifier	Topical drugs under development	Phase	Compound	Sponsor	Proposed completion date
<i>Innovative compounds</i>					
NCT02774590	Timolol for the treatment of acne and rosacea	1	Timolol	Johns Hopkins University	Ongoing
Eudract-2014-001491-62	Clinical efficacy and safety of NAI-acne gel 3% applied twice a day to patients with facial acne vulgaris	2	Semisynthetic thiopeptide highly selective against <i>P. acnes</i>	Naicons	Ongoing
NCT02796066	Safety and efficacy of TSN2898 in the treatment of acne vulgaris	2	TSN2898	Thesan	2017
NCT02720627	An evaluation of the adrenal suppression potential and PK of CB-03-01 cream in pediatric patients with acne vulgaris	2	Cortisolone 17 α -propionate	Cassiopea	2017
NCT02656043	A safety, tolerability, efficacy, and exposure study of XEN801 topical gel	2	XPF-005 (active compound XEN801)	Xenon	2017
NCT02832063	Clinical trial in subjects with mild to moderate acne vulgaris	2/3	B244	AObiome	2017
2016-000540-33	A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of N-acetyl GED-0507-34-LEVO gel, 1 and 2%, applied once daily for 12 weeks in patients with mild to moderate facial acne vulgaris	2	N-Acetyl-GED-0507-34-LEVO	PPM	2017
NCT02571998	A study to evaluate the safety and efficacy of omiganan (CL-S001) topical gel versus vehicle in female subjects with moderate to severe acne vulgaris	2	Omiganan pentahydrochloride	Cutanea	2016
NCT02935036	Efficacy study in patients with acne vulgaris	2	Sodium 3-(ethyl(3-methoxyphenyl)amino)propane-1-sulfonate product	Taro	2016
NCT02431052	A dose-ranging study of DRM01 in subjects with acne vulgaris	2b	Olumacostat glasaretil	Dermira	2016
NCT02575950	Exploratory trial evaluating the efficacy and tolerability of LE043204 in moderate to severe acne	2	Ingenol disoxate	LEO	2016
NCT02395549	A study to determine the efficacy of topically applied MTC896 gel in subjects with acne vulgaris	2	MTC896	Mimetica	2016
Eudract 2013-001716-30	Exploratory, controlled, randomized, observer-blind intraindividual clinical trial to evaluate the efficacy and the tolerability of topically applied 0.1% tyrothricin (Tyrosur [®] gel) in patients with mild to severe facial papulopustular acne	2	Tyrothricin	Charité-Clinical Research Center for Hair and Skin Science	2016
NCT02404285	A study to evaluate the clinical effect of daily Next Science [™] Acne Gel (NAG) on mild to moderate facial acne	1-2	Next Science Acne Gel	Next Science	2015

NCT02242760	P2 multicenter study of 58,204 gels in the treatment of acne vulgaris	2b	SB204	Novan	2015
NCT01938482	Study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetic of single and 14-day repeat topical application of GSK1940029	1	GSK1940029	GSK	2015
NCT02205892	Clinical study for topical Lupeol in acne	NR	Lupeol	Seoul National University Hospital	2014
NCT01694433	Clinical trial to determine the efficacy of vitamin 0 for acne therapy	2/3	Calcipotriene	University of California Los Angeles	2014
NCT01616654	Dose range study of CD5789 in acne vulgaris	2	CD5789	Galderma	2013
NCT02189629	CD5789 (trifarotene) long-term safety study on acne vulgaris	3	CD5789	Galderma	2019
EudraCT 2011-004998-83	A double-blind, randomized, dose selection vehicle-controlled multicenter clinical study for evaluation of the safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of topical neramexane in subjects with moderate to severe acne	2	Neramexane	Merz	2013
NCT01326780	A study of a new drug treatment for acne	2	JNJ 10229570-AAA	Valeant	2012
NCT01289574	Topical ASC-J9 cream for acne	2	ASC-J9	AndroScience	2012
NCT01293552	Clinical trial to evaluate ANT-1207 in subjects with acne	2	ANT-1207	Anterios	2012
NCT04045119	Effect of a facial cream containing canabidiol and hemp oil on skin hydration and acne-prone skin (dahlia)	na	Dahlia	Avicanna Inc.	2019
EudraCT 2009-018024-15	A phase 2, randomized, open-label pilot study to evaluate the efficacy and safety of two dosage regimens of subcutaneous bioresorbable afamelanotide implants in patients with mild to moderate acne...	2	Afamelanotide	Clinuvel Pharmaceuticals Limited	Ongoing
NCT03573518	A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the safety and efficacy of BTX 1503 in patients with moderate to severe acne vulgaris	2	BTX 1503	Botanix Pharmaceuticals	2019
NCT04080869	Retinyl palmitate-loaded ethosomes in acne vulgaris	2	Retinyl palmitate ethosome	Assiut University/Egypt	2020
NCT02815332	BPX-01 minocycline 1% or 2% topical gel in the treatment of inflammatory non-nodular acne vulgaris	2	BPX 01	BioPharmX, Inc.	2017
NCT04104685	A study to compare FCD105 foam to minocycline 3%/ adapalene 0.3	2	FCD105	FoamMix	2020
NCT03900676	Efficacy and safety study of VB-1953 topical gel for inflammatory facial acne vulgaris	2	VB-1953 -2 %	Vyome Therapeutics Inc.	2020
NCT04106778	DMT310-003 topical in the treatment of acne vulgaris	2	DMT-310	Dermata Therapeutics	2020
NCT02832063	Efficacy of B244 in participants with mild to moderate acne vulgaris from baseline to week 12	2/3	Biological: B244	AO Biome LLC	2017

(continued)

Table 6.1 (continued)

Study identifier	Topical drugs under development	Phase	Compound	Sponsor	Proposed completion date
NCT02998671	Study of efficacy and safety of CJM112 in patients with moderate to severe inflammatory acne	2	CJM112	Novartis	2018
<i>Generic studies</i>					
EudraCT 2013-001753-26	Clinical and biophysics evaluation of the cutaneous modifications following the local use of a lotion containing 0.1% of tretinoin	1	Tretinoin	Pierre-Fabre	Ongoing
EudraCT 2015-002699-26	Pilot study of tolerability and efficacy following application of two combination topical acne products clindamycin 1 and 0.025% tretinoin gel (Acnatac® gel), adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% gel (Epiduo® gel)	2	Clindamycin/tretinoin/adapalene/benzoyl peroxide	GWT-TUD	Ongoing
NCT02661958	Efficacy, safety, and tolerability of 56GST-1 and 56GST-3 for the treatment of acne vulgaris	2	Benzoyl peroxide/tretinoin	Sol-gel	2017
NCT02932306	Efficacy and safety of IDP-121 and IOP-121 vehicle lotion in the treatment of acne vulgaris	1	Tretinoin	Valeant	2017
NCT02815332	BPX-01 minocycline topical gel in the treatment of acne vulgaris	2	Minocycline	BioPharmX	2017
EudraCT 2015-004765-90	A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the safety and efficacy of DFD-03 lotion in the treatment of acne vulgaris for 12 weeks	2/3	Tazarotene	Dr. Reddy's	2017
EudraCT 2016-000063-16	Efficacy and safety of CD-5024 1% in acne vulgaris	2	Ivermectin	Galderma	2017
NG03003247	Efficacy and safety of IOP-120 gel in the treatment of acne vulgaris	2	Combination of tretinoin with an undisclosed compound	Valeant	2016
NG02938494	Safety and efficacy of IDP-123 lotion to Tazorac® cream, in the treatment of acne vulgaris	2	Combination of tazarotene with an undisclosed compound	Valeant	2016
NG02593383	Compound adapalene and clindamycin hydrochloride gel in treatment of patients with acne	1/2	Adapalene + clindamycin hydrochloride	Lee's	2016
NG02849860	Absorption and systematic pharmacokinetics of IDP-121 lotion in subjects with acne vulgaris	1	Tretinoin	Valeant	2016
NG02929719	Study comparing test to azone 5% and both to a placebo control in the treatment of acne vulgaris	1	Dapsone	Taro	2016
NG02709902	Study comparing adapalene/BP gel to Epiduo® Forte and both to a placebo control in treatment of acne vulgaris	1	Adapalene/benzoyl peroxide	Taro	2016
NG02595034	A study CLBG and benzoyl peroxide gel 1%/5% to BenzaClir® gel in the treatment of acne vulgaris	1	Clindamycin/benzoyl peroxide	Taro	2015

NCT02411942	Study comparing adapalene gel 0.3% to Differin® and both to a placebo control in treatment of acne vulgaris	1	Adapalene	Taro	2015
NG002411955	A study comparing tazarotene cream 0.1% to Tazorac® and both to a placebo control in the treatment of acne vulgaris	1	Tazarotene	Taro	2015
NG002578043	A study comparing clindamycin and benzoyl peroxide gel 1.2%/3.75% to Onexton™ gel in the treatment of acne vulgaris	1	Clindamycin/benzoyl peroxide	Taro	2015
NG002218034	Safety, tolerability, and pharmacokinetics of AGN-190168 in subjects with acne vulgaris	1	Tazarotene	Allergan	2015
NG002250859	A pharmacokinetic study of minocycline in male and female volunteers	1	Minocycline	Foamix	2015
NG002073461	Efficacy and safety study of two different concentrations of CDI-579 gels versus vehicle in the treatment of acne vulgaris	2	Benzoyl peroxide	Galderna	2014
NG001494285	Clinical study to evaluate tolerability and safety of ARK-E021 foam and to monitor clinical effect in acne vulgaris patients	1/2	Minocycline	M. Arkin 1999	2013
NG001527123	A study to evaluate the pharmacokinetics of benzoic acid and hippuric acid after topical administration of GS K2.585823 in Japanese subjects with acne vulgaris	1	Clindamycin 1%-benzoyl peroxide 3%	GSK	2012
NG001461655	Efficacy and the tolerability of the sequential application of two marketed products in patients with acne vulgaris	2	Marketed retinoid/topical	LEO	2012
NG001682200	An open-label pilot clinical trial on the efficacy and safety of ProOxy facial spray (topical 15% oxygen solution) in the treatment of moderate facial acne vulgaris among Filipino patients	1	Oxygen solution	Medivet	2011
NG001241331	BL11100 for the treatment of moderate to severe acne vulgaris	2	BL11100	Braintree	2011
NG001301586	A novel combination oral agent to treat acne vulgaris	1/2	Doxycycline and S-equal	NexGen	2011
NG001194375	A dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of IDP-107 in patients with acne vulgaris	2	IDP-107 (antibiotic)	Dow	2011
NG001180543	Acne treatment with active Oplon's patches	2	Oplon active patch (azelaic acid, citric acid, salicylic acid, and 2% ascorbic acid)	Oplon-Pure	2010

Table 6.2 Systemic investigational drugs in phase 1 or 2 trials for acne (www.dinicaltrials.gov and www.ema.europa.eu/ema/)

Study identifier	Title	Phase	Compound	Sponsor	Completion date
NCT02998671	Study of efficacy and safety of CJM112 in patients with moderate to severe inflammatory acne	2	CJM112	Novartis	2018
NCT02S02669	Finasteride treatment of severe nodulocystic acne	2	Finasteride	Elorac	2016
NCT02385760	CTX-4430 for the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris	2	Acebilustat	Celtaxsys	2016
NCT01628549	Double-blind, placebo-controlled study to evaluate three doses of P005672 in treatment of facial acne vulgaris	2	Sarecycline HCl	Warner Chilcott	2013
NCT01498874	Efficacy and safety study of gevokizumab to treat moderate to severe acne vulgaris	2	Gevokizumab	XOMA	2013
NCT01320033	Placebo-controlled efficacy and safety study of CD2475/101 40 mg tablets versus placebo and doxycycline 100 mg capsules once daily in the treatment of inflammatory lesions of acne vulgaris	2	Doxycycline 30 mg immediate release+10 mg delayed release (Oracea™)	Galderma	2012
NCT01474798	Phase 2 trial of RA-18C3 in subjects with moderate to severe acne vulgaris	2	RA-18C3 (Xilonix™)	XBiotech	2012
NCT01348321	Comparison of efficacy of azithromycin and levamisole versus azithromycin in the treatment of acne	2/3	Levamisole	Ahvaz Jundishapur (University of Medical Sciences)	2009
NCT00612573	Treatment of moderate to severe facial acne vulgaris	2	Doxycycline (0.6 mg/kg/day)	Warner Chilcott	2008
NCT00725439	An open-label trial to assess the safety and efficacy of oral R115866 in the treatment of facial acne	2	Talarozole	Stiefel/GSK	2007
NCT00098358	Study of oral zileuton in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris	2	Zileuton (Zyflo™ currently Zyflo CR)	Critical Therapeutics (currently Chiesi)	2005

Tài liệu tham khảo

1. Gollnick H, Tan J, Finlay AY. Can we define acne as a chronic disease? *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:279–84.
2. Zouboulis CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32:38–9396.
3. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne as an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol.* 2014;28:527–32.
4. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, et al. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15029.
5. Mirdamadi Y, Thielitz A, Wiede A, et al. Insulin and insulin-like growthfactor-1 can modulate the phosphoinositidase-3-kinase Akt/Fox01 pathway in SZ95 sebocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;415:32–44.

6. Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:2–7.
7. Shaheen B, Gonzalez M. A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2011;165:474–85.
8. Khorvash F, Abdi F, Kashani HH, et al. *Staphylococcus aureus* in acne pathogenesis: a case-control study. *N Am J Med Sci*. 2012;4:573–6.
9. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, et al. Analysis of facial skinresident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology*. 2014;228:86–92.
10. Xu DT, Qi XL, Cui Y, et al. Absence or low density of *Propionibacterium acnes* in comedonal lesions of acne patients? A surface to inside study of skin fluorescence. *Exp Dermatol*. 2016;25:721–2.
11. Christensen GJ, Scholz CF, Enghild J, et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics*. 2016;17:152.
12. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther*. 2006;19:272–9.
13. Thielitz A, Gollnick H. Overview of new therapeutic developments for acne. *Expert Rev Dermatol*. 2009;4:55–65.
14. Zouboulis CC, Rabe T. Hormonelle antiandrogene in der Aknetherapie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(suppl1):560–74.
15. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl 1):1–29.
16. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(suppl 1):27–36.
17. Dessinioti C, Masouri S, Drakaki E, et al. Photodynamic therapy for acne: are we there yet ? *Br J Dermatol*. 2016;175:215.
18. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Mokos ZB, Degitz K, Dressler C, Finlay AY, Haedersdal M, Lambert J, Layton A, Lomholt HB, López-Estebarez JL, Ochsendorf FR, Oprica C, Rosumeck S, Simonart T, Werner RN, Gollnick H. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne: update 2016: short version. *JEADV*. 2016;30–S:1261–8.
19. Tsatsou F, Zouboulis CC. *Acne vulgaris*. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, et al., editors. *Treatment of skin disease. Comprehensive therapeutic strategies*. 4th ed. Elsevier Saunders: New York; 2014. p. 6–11.
20. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*. 2017;35:163–7.
21. Nagy I, Pivarsci A, Kis K, et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antibacterial peptides and proinflammatory cytokines/ chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect*. 2006;8:2195–205.
22. Delost GR, Delost ME, Armile J, et al. *Staphylococcus aureus* carriage rates and antibiotic resistance patterns in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:673–8.
23. Walsh TR, Efthimiou J, Dreno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:e23–33.
24. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol*. 2005;41:1132–36.
25. Gollnick HP, Bettoli V, Lambert J, et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1480–90.
26. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong JB, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:637–46.
27. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:17–23.

28. Zouboulis CC, Dessinioti C, Tsatsou F, Gollnick H. Anti-acne drugs in phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26:813–23.
29. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther*. 2008;21:86–95.
30. Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2015;128:473–9.
31. Bissonnette R, Poulin Y, Drew J, et al. Olumacostat glasaretil, a novel topical sebum inhibitor, in the treatment of acne vulgaris: a phase IIa, multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:33–9.
32. Brigandi RA, Zhu J, Murnane AA, Reedy BA, Shakib S. A phase 1 randomized, placebo-controlled trial with a topical inhibitor of stearyl-coenzyme a desaturase 1 under occluded and non-occluded conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(3):270–80. [https:// doi.org/10.1002/cpdd.644](https://doi.org/10.1002/cpdd.644). Epub 2019 Jan 16.
33. Trifu V, Triliplica GS, Naumescu E, et al. Cortexolone 170-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol*. 2011;165:177–83.
34. Zouboulis CC, Angres S, Seltsmann H. Regulation of stearyl-CoA desaturase and fatty acid desaturase 2 expression by linoleic acid and arachidonic acid in human sebocytes leads to enhancement of proinflammatory activity but does not affect lipogenesis. *Br J Dermatol*. 2011;165:269–76.
35. Meingassner JG, Aschauer H, Winiski AP, et al. Pharmacological inhibition of stearyl CoA desaturase in the skin induces atrophy of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol*. 2013;33:2091–4.
36. Boehm M, Ehrchen J, Luger TA. Beneficial effects of the melanocortin analogue Nle4-D-Phe7-a-MSH in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28:1081–11.
37. Eisinger M, Li WH, Anthonavage M, Pappas A, Zhang L, Rossetti D, Huang Q, Seiberg M. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids. *J Dermatol Sci*. 2011;63:23–32.
38. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. *Eur J Pharmacol*. 2011;660:200–6; Ganceviciene R, Bohm M, Fimmel S, et al. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinology*. 2009;1:170–6.
39. Mastrofrancesco A, Kokot A, Eberle A, et al. KdPT, a tripeptide derivative of alpha-melanocyte-stimulating hormone, suppresses IL-1 beta-mediated cytokine expression and signalling in human sebocytes. *J Immunol*. 2010;185:1903–11; Camera E, Ottaviani M, Flori E, et al. Spectrum of actions of PPAR γ modulation in acne sebum. *J Invest Dermatol*. 2019;139:9S.
40. Toth K, Adam D, Arany J, et al. The putative tribbles homolog 3 (TRIB3) activator honokiol suppresses lipogenesis, and exerts anti-proliferative as well as anti-inflammatory effects on human sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2019;139:9S A607.
41. Dozsa A, Dezso B, Toth BI, et al. PPAR γ -mediated and arachidonic acid-dependent signaling is involved in differentiation and lipid production of human sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134:910–20.
42. Garidou I, Chansard N, Lestienne F, Saurat JH, et al. Efficacy of Silybum marianum fruit extract in inhibiting sebogenesis. *J Invest Dermatol*. 2019;139(95):9S A61.
43. Tan J, Thiboutot D, Popp G, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1691–9.
44. Rubinchik E, Dugourd D, Algara T, et al. Antimicrobial and antifungal activities of a novel cationic antimicrobial peptide, omiganan, in experimental skin colonisation models. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:457–61.
45. Shemer A, Shiri J, Masbiab J, et al. Topical minocycline foam for moderate to severe acne vulgaris: a phase 2 randomized double-blind, vehicle controlled study results. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1521–252.

46. Raouf TJ, Hooper D, Moore A, et al. Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;S0190-9622(19):30882–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.078>. [Epub ahead of print].
47. Jurairattanaporn N, Chalermchai T, Ophaswongse S, Udompataikul M. Comparative trial of silver nanoparticle gel and 1% clindamycin gel when use in combination with 2.5% benzoyl peroxide in patients with moderate acne vulgaris. *J Med Assoc Thai*. 2017;100:78–85.
48. Bernhardt MJ, Myntti MF. Topical treatment with an agent disruptive to *P. acnes* biofilm provides positive therapeutic response: results of a randomized clinical trial. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:677–83.
49. Semprini A, Braithwaite I, Corin A, et al. Randomised controlled trial of topical Kanuka honey for the treatment of acne. *Br Med J Open*. 2016;6:e009448.
50. Richter C, Trojahn C, Hillmann K, et al. Reduction of inflammatory and noninflammatory lesions with topical tyrothricin 0.1% in the treatment of mild to severe acne papulopustulosa: a randomized controlled clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2016;29:1–8.
51. Karoglan A, Pätzold B, Pereira J, Brüggeman H, Tüting T, Schanze E, Guel M, Gollnick H. Safety and efficacy of topically applied selected *Cutibacterium acnes* strains over five weeks in patients with acne vulgaris: an open-label, pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:1253–7.
52. Sinnya S, Tan JM, Prow TW, et al. A randomized, phase IIa exploratory trial to assess the safety and preliminary efficacy of LEO 43204 in patients with actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2016;174:3053–11.
53. Zouboulis CC, Seltsmann H, Abd el-Naser MB, et al. Effects of extracellular calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on sebaceous gland cells in vitro and in vivo. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:313–20.
54. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol*. 2001;116:793–800.
55. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism – basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002;119:992–1007.
56. Samson M, Labrie F, Zouboulis CC, et al. Biosynthesis of dihydrotestosterone by a pathway that does not require testosterone as an intermediate in the SZ95 sebaceous gland cell line. *J Invest Dermatol*. 2010;130:602–4.
57. Kohler C, Tschumi K, Bodmer C, et al. Effect of finasteride 5 mg (Proscar) on acne and alopecia in female patients with normal serum levels of free testosterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:142–5.
58. Motofei IG, Rowland DL, Georgescu SR, et al. Finasteride adverse effects in subjects with androgenic alopecia: a possible therapeutic approach according to the lateralization process of the brain. *J Dermatol Treat*. 2016;27:495–7.
59. Kuźma-Mroczkowska E, Skrzypczyk P, Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center experience. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41:243–7.
60. Ansarin H, Savabynasab S, Behzadi AH, et al. Doxycycline plus levamisole: combination treatment for severe nodulocystic acne. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:737–40.
61. Rassai S, Mehri M, Yaghoobi R, et al. Superior efficacy of azithromycin and levamisole vs. azithromycin in the treatment of inflammatory acne vulgaris: an investigator blind randomized clinical trial on 169 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51:490–4.
62. Leyden JJ, Sniukiene V, Berk DR, Kaoukhov A. Efficacy and safety of sarecycline, a novel, once-daily, narrow spectrum antibiotic for the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris: results of a phase 2, dose-ranging study. *J Drugs Dermatol*. 2018;17:333–8.
63. Hasibur MR, Meraj Z. Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin for maximizing efficacy of acne treatment. *Mymensingh Med J*. 2013;22:42–8.

64. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, et al. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26:64–7.
65. Mohammed MY, Mikhael EM. Serratiopeptidase a hope in a rapid and better improvement of inflammatory acne vulgaris. *Iraqi J Pharm Sci*. 2012;21:78–81.
66. Nakatsuji T, Liu Y-T, Huang C-P, et al. Antibodies elicited by inactivated *Propionibacterium acnes*-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2451–27 (Erratum: 2009;129:1590).
67. Nakatsuji T, Liu Y-T, Huang C-P, et al. Vaccination targeting a surface sialidase of *P. acnes*: implication for new treatment of acne vulgaris. *Plos One*. 2008;3:e1551.
68. Yen T, Yuan C-Y, Huang C-M. Current status of acne vaccines. *Expert Rev Dermatol*. 2010;S:561–6.
69. Wang Y, Hata TR, Tong YL, et al. The anti-inflammatory activities of *Propionibacterium acnes* CAMP factor-targeted acne vaccines. *J Invest Dermatol*. 2018;138:2355–64.
70. Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, et al. *Propionibacterium acnes* activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2747–56.
71. Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology*. 2001;203:277–9.
72. Lee D-Y, Yamasaki K, Rudsil J, et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1863–6.
73. Kanada KN, Nakatsuji T, Gallo RL. Doxycycline indirectly inhibits proteolytic activation of tryptic kallikrein -related peptidases and activation of cathelicidin. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1435–42.
74. Dei Rosso JQ, Webster GW, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:791–802.
75. Moore A, Ling M, Bucko A, et al. Efficacy and safety of subantimicrobial dose, modified-release doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg versus placebo for the treatment of inflammatory lesions in moderate and severe acne: a randomized, doubleblinded, controlled stud y. *J Drugs Dermatol*. 2015;14:581–6.
76. Zouboulis CC. Leukotrien-Antagonisten bei atopischen Erkrankungen und Akne. *Akt Dermatol*. 2003;29:419–25.
77. Alestas 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;84:75–87.
78. Zouboulis CC, Seltmann H, Alestas T. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp Dermatol*. 2010;19:148–50.
79. Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:188–92.
80. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5- lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology*. 2005;210:36–8.
81. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, et al. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2003;139:668–70.
82. Bhatt L, Roinestad K, Van T, Springman EB. Recent advances in clinical development of leukotriene B4 pathway drugs. *Semin Immunol*. 2017;33:65–73.
83. Baert B, De Spiegeleer B. Local skin pharmacokinetics of talarozole, a new retinoic acid metabolism-blocking agent. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24:151–9.
84. Geria AN, Scheinfeld NS. Talarozole, a selective inhibitor of P450- mediated all-trans retinoic acid for the treatment of psoriasis and acne. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9:1228–37.
85. Verfaille CJ, Coel M, Boersma IH, et al. Oral R115866 in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris: an exploratory study. *Br J Dermatol*. 2007;157:122–126.

86. Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, et al. Involvement of PPARgamma in oxidative stress-mediated prostaglandin E2 production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol.* 2006;126:42–8.
87. Thielitz A, Reinhold D, Vener R. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DP W, CD26) and aminopeptidase N (APN,CD13) target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol.* 2007;127:1042–51.
88. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al. Corticotropin releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:7148–53.
89. Dobrosi N, BI Tóth, Nagy G, et al. Endocannabinoids enhance lipid synthesis in human sebocytes via cannabinoid receptor-2- mediated signaling. *Faseb J.* 2008;22:3685–95.
90. Olah A, Markovcis A, Szabó-Papp J, et al. Differential effectiveness of selected non -psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/seborrheic skin and acne treatment. *Exp Dermatol.* 2016;25:701–7.
91. Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, et al. Differential regulation of Tolllike receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology.* 2006;213:266.
92. Huang YC, Yang CH, Li TT, et al. Cell-free extracts of *Propionibacterium acnes* stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci.* 2015;39:123–31.
93. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, et al. Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:373–80.
94. Dessinioti C, Dreno B. Acne. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, et al.,c editors. *European handbook of dermatological treatments.* Berlin: Springer; 2015. p. 3–19.
95. Zampeli VA, Makrantonai E, Tzellos T, et al. New pharmaceutical concepts for sebaceous gland diseases: implementing today's preclinical data into tomorrow's daily clinical practice. *J Pharm Biotechnol.* 2012;13:1898–913.
96. Dessinioti C, Zouboulis CC. Concepts of future acne treatments. In: Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM, editors. *Pathogenesis and treatment of acne and rosacea.* Berlin: Springer; 2014. p. 537–42.
97. Gollnick HPM. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(suppl 5):1–7.

Chương 7: Sự liên quan về mặt khoa học giữa chế độ ăn và mụn trứng cá

Tác giả: Ji Hoon Yang and Dae Hun Suh

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Mụn trứng cá là bệnh da liên quan đến tuyến bã nhờn phổ biến nhất, đặc trưng bởi sản xuất quá nhiều bã nhờn, viêm, thay đổi sừng hóa và sự phát triển quá mức của vi khuẩn *Cutibacterium acnes* [1, 2]. Trước đây, người ta thường tin rằng mụn trứng cá không liên quan đến chế độ ăn uống [3, 4]. Người ta thường tin rằng không có mối quan hệ giữa mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá và tổng lượng calo, carbohydrate, lipid, protein, v.v. Chocolate cũng được cho là vô tội [5]. Nhưng, tranh cãi về mối liên quan giữa mụn trứng cá và thức ăn vẫn tiếp tục [6, 7]. Trong một nghiên cứu, 32% bệnh nhân mụn trứng cá cho rằng chế độ ăn uống là nguyên nhân chính thứ ba gây ra mụn trứng cá sau nội tiết tố và yếu tố di truyền, và 44% trong số họ coi thức ăn là yếu tố làm trầm trọng thêm mụn trứng cá [8]. Trong một nghiên cứu khác, 11% thanh thiếu niên Anh trả lời rằng thức ăn nhiều dầu mỡ là nguyên nhân chính gây ra mụn trứng cá [9]. Ngoài ra, trong một cuộc khảo sát đối với các sinh viên y khoa năm cuối tại Đại học Melbourne, 41% trả lời rằng chế độ ăn uống là một yếu tố quan trọng gây ra tình trạng mụn trứng cá trầm trọng hơn mặc dù họ được học từ trường rằng mụn trứng cá không liên quan đến chế độ ăn uống [10].

Một nghiên cứu quan sát của Cordain và cộng sự đã trở thành một bước ngoặt trong cuộc tranh cãi kéo dài này và dẫn đến sự thay đổi của mô hình. Trong bài này, các tác giả cho rằng mụn trứng cá là một bệnh lý của nền văn minh phương tây. Họ thực hiện các nghiên cứu cắt ngang đối với hai bộ lạc: 1200 người dân đảo Kitavan ở Papua New Guinea và 115 người Aché săn bắn hái lượm ở Paraguay. Họ không thể tìm được bất kỳ bệnh nhân mụn trứng cá nào trong số những người này ở độ tuổi 15–25 [11]. Tuy nhiên, những người thuộc bộ lạc khác sống trong nền văn minh phương Tây hóa có nguồn gốc dân tộc tương tự như hai bộ lạc này được báo cáo có tỷ lệ mắc mụn trứng cá cao hơn nhiều [12, 13]. Do đó, mặc dù không thể loại trừ yếu tố di truyền, nhưng các tác giả bắt đầu nghi ngờ vai trò của chế độ ăn uống đối với sự phát triển của mụn trứng cá. Những người dân đảo Kitavan và những người Aché săn bắn hái lượm tiêu thụ các sản phẩm từ sữa, cà phê, trà, dầu, bơ thực vật, ngũ cốc, đường với lượng không đáng kể và lượng chất béo ăn vào của họ thấp đáng kể. Thay vào đó, họ ăn carbohydrate dưới dạng chế độ ăn có lượng đường thấp như củ, quả và rau [11].

Tải lượng đường huyết, được định nghĩa như là một hàm số của chỉ số đường huyết và lượng carbohydrate đầu vào, là thước đo đáp ứng của tổng số đường huyết đối với một loại thực phẩm hoặc bữa ăn. Tải lượng đường huyết được tính bằng chỉ số đường huyết nhân với số gam carbohydrate trong 100 g thực phẩm [14]. Chỉ số đường huyết đo lường mức độ gia tăng lượng đường lưu thông trong máu mà một carbohydrate có thể kích hoạt so với glucose được đặt bằng 100 [15]. Nếu tải lượng đường huyết của một thực phẩm lớn hơn 20 được coi là cao và nếu nhỏ hơn 10 được coi là thấp. Thực phẩm tinh chế phương Tây như ngũ cốc gạo sây, thạch đậu, bánh gạo và đường ăn có tải lượng đường huyết cao hơn 50. Ngược lại, thực phẩm chưa qua chế biến như củ cải, khoai tây nướng, trái cây và rau quả có tải lượng đường huyết thấp nhỏ hơn 10 [16, 17].

Dòng nội tiết tố được kích hoạt bởi tải lượng đường huyết cao tăng insulin máu do chế độ ăn uống được gọi ý để giải thích cơ chế phát triển mụn trứng cá [17]. Chế độ ăn chứa nhiều đường gây tăng insulin máu cấp tính hoặc mãn tính, do đó làm tăng yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (IGF-1), một loại mitogen mạnh cho tất cả các loại mô [18, 19]. IGF-1 có thể thúc đẩy tăng sinh tế bào sừng, tăng sừng hóa nang lông và tăng trưởng tế bào tiết bã nhờn, đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh bệnh của mụn trứng cá. Tăng insulin máu cũng trực tiếp hoặc gián tiếp làm giảm IGFBP-3, làm tăng thêm sinh khả dụng của IGF-1 tự do trong máu [15,20]. Ngoài ra, insulin và IGF-1 có thể làm tăng sản xuất bã nhờn trực tiếp hoặc gián tiếp bằng cách giảm tổng hợp globulin liên kết hormone sinh dục (SHBG) ở gan

[21] và tăng tổng hợp androgen trong các mô buồng trứng và tinh hoàn [22, 23].

Có một số bằng chứng lâm sàng ủng hộ vai trò của các yếu tố nội tiết trong việc kích thích và làm trầm trọng thêm mụn trứng cá. Phụ nữ bị mụn trứng cá sau tuổi vị thành niên duy trì nồng độ IGF-1, androgen và insulin trong huyết thanh cao và họ kháng insulin ở mức độ nhẹ [24]. Ngoài ra, bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS) có mụn trứng cá như một đặc điểm lâm sàng đặc trưng. Bệnh nhân PCOS bị tăng insulin máu, kháng insulin và tăng androgen. Ở những bệnh nhân này, nồng độ IGF-1 trong huyết thanh tăng lên và mức độ SHBG giảm xuống, điều này phù hợp với dòng nội tiết tố trong quá trình phát triển mụn trứng cá [25, 26]. Metformin, một chất chống tăng đường huyết, được sử dụng để điều trị PCOS và cũng được chứng minh là có tác dụng cải thiện mụn trứng cá [27].

Trong môi trường bản địa, những người không bị phương Tây hoá không bị thừa cân cũng không bị tăng huyết áp. Họ duy trì nồng độ insulin, chất ức chế hoạt hóa plasminogen 1 và leptin trong huyết thanh thấp. Tuy nhiên, sau khi họ đã thích nghi với chế độ ăn phương Tây, họ thường xuyên bị tăng insulin và tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường loại 2 cao hơn [28]. Quan trọng hơn, ở khía cạnh da liễu, mụn bắt đầu xuất hiện. Đáng chú ý, tỷ lệ mụn trứng cá thấp hơn được quan sát thấy ở các bộ lạc như Inuit, các làng quê ở Kenya, Zambia và Bantu, Okinawa, Arequipa ở Peru, và thung lũng Purus ở Brazil [29–31]. Trên thực tế, ngay cả ở các chủng tộc da trắng như phụ nữ trẻ Ailen, những người không dùng chế độ ăn phương Tây, không có hoặc ít bị mụn hơn [32]. Họ

bắt đầu nổi mụn sau khi chuyển đến khu vực thành thị [33].

Mặc dù chocolate được cho là không có liên quan đến mụn trứng cá, các cuộc tranh luận vẫn đang diễn ra về vấn đề này. Có một số nghiên cứu đã kiểm tra mối liên quan giữa chocolate và mụn trứng cá. Trong một nghiên cứu mù đơn chéo đã được thực hiện để xác định tác động của chocolate đối với mụn trứng cá. Bệnh nhân được chỉ định ăn thanh chocolate hoặc thanh đối chứng hàng ngày trong 4 tuần và được đánh giá về sự thay đổi mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá. Các tác giả phát hiện ra rằng mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá không thay đổi trong suốt thời gian nghiên cứu và kết luận rằng chocolate là không ảnh hưởng [34]. Tuy nhiên, thanh đối chứng được sử dụng trong nghiên cứu này là không phù hợp vì nó chứa tổng hàm lượng đường và chất béo tương tự như thanh chocolate [35]. Trong một nghiên cứu khác đánh giá các sinh viên đại học bị mụn trứng cá nhẹ đến trung bình, các tác giả cũng kết luận rằng chocolate không ảnh hưởng trong việc phát triển mụn trứng cá [36]. Tuy nhiên, cỡ mẫu chỉ có 8 người và những người tham gia nghiên cứu chỉ sử dụng chocolate trong hai ngày liên tiếp. Ngoài ra, mặc dù bốn đối tượng đã phát triển tới 5 sẩn hoặc mụn mủ mới, kết quả được mô tả là không có sự thay đổi đáng kể nếu không có đánh giá thống kê và theo dõi có kiểm soát. Năm 1971, các sinh viên đại học bị mụn trứng cá được xác định được các tác nhân gây ra từ chế độ ăn uống đã được khảo sát. Người ta kết luận rằng tiêu thụ chocolate và mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá không có mối tương quan [37]. Tuy nhiên, cũng có một số hạn chế trong nghiên cứu này: cỡ mẫu không

được xác định cụ thể, không có đánh giá thống kê, không có nhóm chứng và việc theo dõi bệnh nhân không rõ ràng. Những hạn chế này đã khiến những bài báo này trở nên thiếu thuyết phục. Các bằng chứng mới về mối quan hệ rõ ràng giữa chocolate và mụn trứng cá đã được công bố gần đây [38].

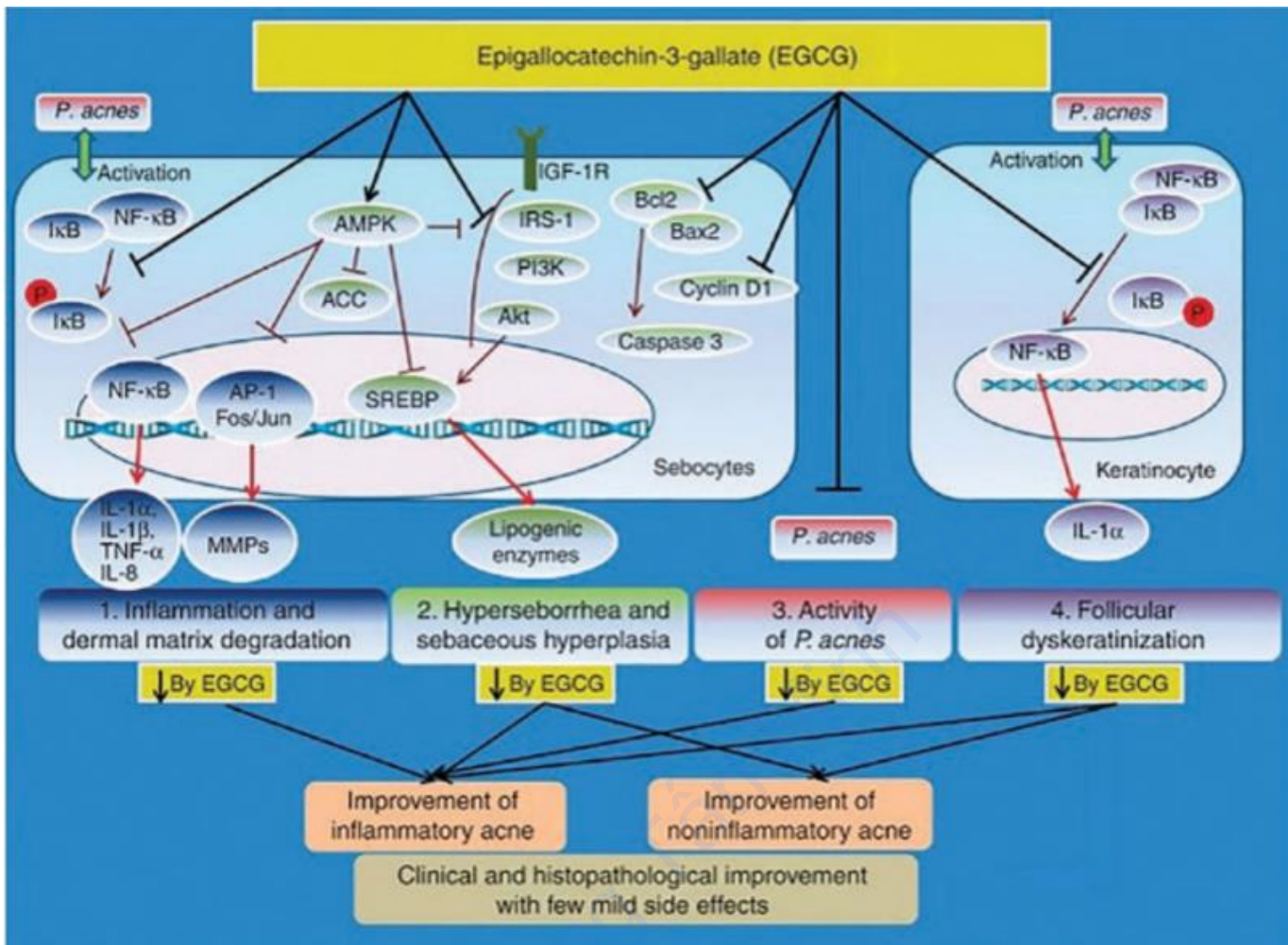
Trong một nghiên cứu của Hàn Quốc về điều tra chế độ ăn uống ở bệnh nhân mụn trứng cá, 783 bệnh nhân bị mụn trứng cá và 502 bệnh nhân đối chứng đã được thu nhận. Những người tham gia nghiên cứu đã trả lời bảng câu hỏi về mối liên quan giữa mụn trứng cá và thực phẩm đã được các chuyên gia về dinh dưỡng và thống kê xác minh về độ chính xác, khả năng tái dụng và tính hợp lệ [39]. Theo kết quả của họ, lượng thức ăn là yếu tố chính làm trầm trọng thêm ở bệnh nhân mụn trứng cá nam và đứng thứ hai sau kinh nguyệt ở bệnh nhân mụn trứng cá nữ. Rau và đậu xanh được ăn ở nhóm đối chứng cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân bị mụn trứng cá và tải lượng đường huyết của những thực phẩm đó ít hơn 10. Mặt khác, so với nhóm đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân mụn trứng cá tiêu thụ đồ ăn vặt như bánh rán, bánh quế, đồ uống có ga và mì ăn liền cao hơn đáng kể, những loại có tải lượng đường huyết cao hơn 20. Việc tiêu thụ pho mát đã chế biến, thịt lợn, thịt gà cũng cao hơn ở bệnh nhân mụn trứng cá. Đặc biệt, tiêu thụ thịt heo quay và gà rán có liên quan nhiều hơn đến việc làm trầm trọng thêm tình trạng mụn trứng cá. Mặc dù những loại thực phẩm này không có hoặc rất ít carbohydrate, nhưng chúng có lượng chất béo cao hơn, do đó việc tiêu thụ nhiều thực phẩm này có thể dẫn đến tình trạng mụn trứng cá trầm trọng hơn. Cũng có bài báo nói về việc giảm ăn chất béo dẫn đến giảm mức androgen [40].

Sau chế độ ăn ít chất béo, giảm nồng độ androgen trong huyết thanh và nước tiểu giảm đã được ghi nhận. Trong các thông số sinh hóa, IGF-1 cao hơn đáng kể ở bệnh nhân mụn trứng cá bị trầm trọng hơn do thực phẩm so với bệnh nhân mụn trứng cá không trầm trọng hơn do thực phẩm trong khi IGFBP-3 thấp hơn ở bệnh nhân mụn trứng cá trầm trọng hơn do thực phẩm. Tóm lại, chế độ ăn nhiều tải lượng đường huyết, ăn nhiều thực phẩm từ sữa, chế độ ăn nhiều chất béo, chế độ ăn uống không đều đặn được cho là làm trầm trọng thêm tình trạng mụn trứng cá.

Về mối liên hệ có thể có giữa chế độ ăn uống sản phẩm từ sữa và mụn trứng cá, có một nghiên cứu thú vị đã khảo sát hơn 47.000 phụ nữ [41]. Các tác giả đã tìm thấy mối liên hệ đáng kể giữa mụn trứng cá và sữa, sherbet, pho mát, chất béo không bão hòa chuyển hóa và vitamin D bổ sung. Họ chia sữa thành 4 loại: sữa nguyên chất, sữa ít béo, sữa tách béo và sữa bột. Đặc biệt là sữa tách béo có mối liên hệ chặt chẽ với mụn trứng cá, do đó hàm lượng chất béo trong sữa dường như không gây ra mụn trứng cá. Thay vào đó, họ nghi ngờ hàm lượng nội tiết tố trong sữa là nguyên nhân gây ra mụn trứng cá [41]. Ngoài estrogen và progesterone, sữa còn chứa androgen và các tiền chất của nó có liên quan đến quá trình hình thành mụn [42]. Nó chứa glucocorticoid và IGF-1 cũng có thể có vai trò trên tuyến bã nhờn [43]. Trong khi chế biến sữa thành pho mát, androstenedione được chuyển đổi thành testosterone, một dạng androgen mạnh hơn. Chế biến sữa tách béo có thể làm tăng sinh khả dụng của các phân tử hoạt tính sinh học hoặc thay đổi sự tương tác của chúng với các protein liên kết

trong khi sữa nguyên chất chứa nhiều estrogen hơn, có xu hướng làm giảm mụn trứng cá hơn so với sữa tách béo [44]. α -Lactalbumin, một loại protein vận chuyển chính trong sữa, có tác dụng sinh học tương tự như androgen và được thêm vào sữa ít béo và sữa tách béo trong quá trình chế biến [45]. Mối quan hệ lâm sàng giữa mụn trứng cá và các sản phẩm từ sữa đã được xác định một lần nữa trong một nghiên cứu bệnh chứng lớn [46].

Các bằng chứng khoa học tích lũy cho thấy quá trình truyền tín hiệu do IGF-1, insulin và glucose gây ra trong chế độ ăn có tải lượng đường huyết cao, nhiều sữa và thực phẩm từ sữa. IGF-1 và insulin kích hoạt con đường IRS-1/PI3K/Akt, và con đường này đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá [47]. Yoon và cộng sự báo cáo rằng epigallocatechin-3-gallate (EGCG), một thành phần của trà xanh, cải thiện mụn trứng cá bằng cách điều chỉnh các mục tiêu phân tử nội bào và ức chế *C. acnes*. Trong nghiên cứu này, EGCG ức chế IGF-1R, IRS-1, PI3K, Akt theo cách phụ thuộc AMPK trong tế bào tuyến bã (Hình 7.1) [48]. Việc kích hoạt con đường này ức chế TSC1/TSC2 làm kiểm soát Rheb, một protein liên kết GTP được biểu hiện phổ biến ở người và các động vật có vú khác. Do đó, IGF-1, insulin và glucose điều chỉnh tăng Rheb làm kích hoạt đường truyền tín hiệu mTORC1, và nó dẫn đến tổng hợp protein, lipid cao, đồng thời tăng sinh và trưởng thành tế bào bã nhờn và tế bào sừng [49].



Hình 7.1 Các cơ chế điều trị của epigallocatechin-3-gallate (EGCG) trong việc cải thiện mụn trứng cá

mTORC1 là một kinase nhạy cảm với chất dinh dưỡng và tích hợp các tín hiệu về năng lượng tế bào, các yếu tố tăng trưởng như insulin, IGF-1 và các tín hiệu có nguồn gốc từ protein, chủ yếu là leucine [50, 51]. Nó kích thích sự hình thành sinh học ribosome, tổng hợp protein, tăng trưởng tế bào và tăng sinh đồng thời ngăn chặn quá trình tự chết. Điều quan trọng, nó là chất kích hoạt trung tâm của quá trình tạo lipid. Khi mTORC1 bị bất hoạt, lipin1 trong nhân sẽ ngăn không cho SREBP gắn vào vị trí promoter của gen đích. Nhưng khi mTORC1 được kích hoạt, lipin1 được phosphoryl hóa và nằm trong tế bào chất,

không thể ngăn cản sự liên kết của SREBP với vị trí promoter, dẫn đến sự tạo lipid [52].

Leucine, có nhiều trong thịt bò, phô mát và sữa, cũng là một yếu tố quan trọng trong con đường tín hiệu. Cùng với Ras GTPase, leucine chuyển chỗ mTORC1 dạng không hoạt động vào bộ phận lysosome chứa Rheb, biến mTORC1 thành dạng hoạt động. Leucine cũng hoạt động như một tiền chất cấu trúc lipid để tổng hợp lipid bã nhờn từ đầu với sự hiện diện của insulin [49].

IGF-1 và insulin cũng kiểm soát FoxO1 bằng tín hiệu Akt. FoxO1 nằm trong nhân

để ngăn không cho kích hoạt thụ thể androgen. Khi con đường IGF-1R/IRS-1/PI3K/Akt được kích hoạt, FoxO1 được phosphoryl hóa và nó di chuyển vào tế bào chất dẫn đến kích hoạt thụ thể androgen [53]. Ngoài ra, FoxO1 có nhiều chức năng khác nhau. Khi biểu hiện FoxO1 tăng lên, nó hoạt động chống lại sự phát triển của mụn trứng cá bằng cách ức chế sự hình thành lipid, tăng sinh tế bào và kích hoạt thụ thể androgen. Isotretinoin, một trong những lựa chọn điều trị được sử dụng rộng rãi nhất cho bệnh nhân mụn trứng cá, làm giảm sự chức năng của FoxO1 mà sau đó kích hoạt TSC1/TSC2 bằng con đường AMPK [54, 55]. Kích hoạt TSC1/TSC2 dẫn đến điều chỉnh giảm tín hiệu mTORC1. Từ những mối liên hệ này, chúng ta có thể giả thuyết rằng chế độ ăn uống giảm tải lượng đường huyết, ít sản phẩm sữa hơn và ít chất béo hơn sẽ có thể cải thiện mụn trứng cá.

Kwon và cộng sự đã nghiên cứu tác động lâm sàng và mô học của chế độ ăn tải lượng đường huyết cao trong điều trị bệnh nhân mụn trứng cá. Trong kết quả của họ, các tổn thương mụn không viêm và mụn viêm giảm đáng kể tương ứng ở tuần thứ 10 và thứ 5, so với nhóm đối chứng. Những thay đổi về tải lượng đường huyết và số lượng tổn thương do mụn trứng cá cho thấy mối tương quan thuận trong phân tích hồi quy tuyến tính. Trong mẫu sinh thiết da, kích thước của tuyến bã nhờn đã giảm đáng kể sau chế độ ăn có tải lượng đường huyết thấp. Họ cũng xác nhận sự giảm biểu hiện của SREBP1 và IL-8, điều này gợi ý cơ chế cải thiện mụn trứng cá trong 10 tuần thử nghiệm lâm sàng về can thiệp chế độ ăn uống [56].

Có một số gợi ý về chế độ ăn uống tốt nhất cho mụn trứng cá. Theo Jung và cộng sự, ăn nhiều rau và cá hơn dường như có liên quan đến tỷ lệ mụn trứng cá thấp [39]. Ngoài ra, có một bài báo thú vị rằng việc bổ sung chế độ ăn uống với axit béo omega-3 và axit gamma-linolenic làm giảm đáng kể các tổn thương mụn trứng cá do viêm và không viêm. Trong kết quả của họ, đánh giá chủ quan của bệnh nhân về sự cải thiện cho kết quả tương tự với đánh giá khách quan. Trong sinh thiết da của thử nghiệm lâm sàng này, sự giảm viêm và IL-8 đã được quan sát thấy sau khi bổ sung. Mặc dù cơ chế chính xác vẫn chưa được nghiên cứu nhiều hơn, nhưng axit béo omega-3 đã được biết là có tác dụng chống viêm, giảm sản xuất bã nhờn và giảm IGF-1 trong khi tăng IGFBP-3. Axit gamma-linoleic có thể cải thiện mụn trứng cá bằng cách tạo ra prostaglandin E1 (PGE1) và axit 15-hydroxydihomo- γ -linolenic (15-OH-DGLA). Các phân tử này cho thấy sự giảm các cytokine tiền viêm và eicosanoids, và tác dụng chống tăng sinh tế bào sừng [57].

Cơ chế liên quan đến mối liên hệ giữa mụn trứng cá và chế độ ăn uống tiếp tục được mở rộng. Ngoài chế độ ăn uống chứa tải lượng đường huyết nhiều và các sản phẩm từ sữa, chất béo bão hòa như palmitate có thể kích hoạt mTORC1. FoxO1 và mTORC1 bị ảnh hưởng bởi nhiều phân tử thông qua các con đường tín hiệu khác nhau, và chúng cũng có thể kích hoạt nhiều phân tử mục tiêu khác. Cuối cùng, chúng có thể kích hoạt thể viêm (inflammasome) với sự giải phóng IL-1 β và sự biệt hóa tế bào Th17, là những yếu tố quan trọng trong quá trình sinh bệnh của mụn trứng cá [58].

Kết luận, mối quan hệ giữa mụn trứng cá và chế độ ăn uống không thể được nhấn mạnh quá mức khi nhìn vào các bằng chứng khoa học. Nên tránh chế độ ăn tải lượng đường huyết cao. Việc ăn nhiều chất béo, leucine, sữa và các sản phẩm từ sữa có thể làm trầm trọng thêm tình trạng mụn trứng cá. Bởi vì chúng ta không thể kiểm tra tất cả các loại thực phẩm, nên khuyên bệnh nhân tránh các loại thực phẩm mà họ tin rằng sẽ làm trầm trọng thêm tình trạng mụn trứng cá.

Tài liệu tham khảo

1. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol*. 2015;172 Suppl 1:13–9.
2. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31 Suppl 5:8–12.
3. Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol*. 2004;22:387–93.
4. Cordain L. Implications for the role of diet in acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:84–91.
5. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:124–41.
6. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:107–15.
7. Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci*. 2008;50:41–52.
8. Tan JK, Vasey K, Fung KY. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:439–45.
9. Smithard A, Glazebrook C, Williams HC. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study. *Br J Dermatol*. 2001;145:274–9.
10. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol*. 2001;42: 98–101.
11. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol*. 2002;138:1584–90.
12. Fleischer AB Jr, Feldman SR, Bradham DD. Office-based physician services provided by dermatologists in the United States in 1990. *J Invest Dermatol*. 1994;102:93–7.
13. Freyre EA, Rebaza RM, Sami DA, Lozada CP. The prevalence of facial acne in Peruvian adolescents and its relation to their ethnicity. *J Adolesc Health*. 1998;22:480–4.
14. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2002;4:454–61.
15. Attia N, Tamborlane WV, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS, et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor I regulation in adolescent obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1467–71.
16. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*. 2002;76: 5–56.
17. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2003;136:95–112.
18. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardio-vascular disease. *JAMA*. 2002;287: 2414–23.
19. Ferry RJ Jr, Cerri RW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res*. 1999;51:53–67.
20. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Cha BS, Song YD, Lim SK, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:355–9.

21. Crave JC, Lejeune H, Brebant C, Baret C, Pugeat M. Differential effects of insulin and insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1283–9.
22. Cara JF. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and ovarian androgen production. *Horm Res.* 1994;42:49–54.
23. Bebakar WM, Honour JW, Foster D, Liu YL, Jacobs HS. Regulation of testicular function by insulin and transforming growth factor-beta. *Steroids.* 1990;55:266–70.
24. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with post-adolescent acne. *J Dermatol.* 1995;22:249–52.
25. Rosenfeld RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1999;28:265–93.
26. Spritzer PM, Motta AB. Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. *Int J Clin Pract.* 2015;69:1236–46.
27. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of metformin in the treatment of acne in women with polycystic ovarian syndrome: a newer approach to acne therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:34–8.
28. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Overstimulation of insulin/IGF-1 signaling by western diet may promote diseases of civilization: lessons learnt from laron syndrome. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:41.
29. Verhagen AR, Koten JW, Chaddah VK, Patel RI. Skin diseases in Kenya. A clinical and histopathological study of 3,168 patients. *Arch Dermatol.* 1968;98:577–86.
30. Steiner PE. Necropsies on Okinawans; anatomic and pathologic observations. *Arch Pathol (Chic).* 1946;42:359–80.
31. Bechelli LM, Haddad N, Pimenta WP, Pagnano PM, Melchior E Jr, Fregnan RC, et al. Epidemiological survey of skin diseases in schoolchildren living in the Purus Valley (Acre State, Amazonia, Brazil). *Dermatologica.* 1981;163:78–93.
32. Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol.* 2002;138:1591–2.
33. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:13–25.
34. Fulton JE Jr, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA.* 1969;210:2071–4.
35. Mackie BS, Mackie LE. Chocolate and acne. *Australas J Dermatol.* 1974;15:103–9.
36. Grant JD, Anderson PC. Chocolate as a cause of acne: a dissenting view. *Mo Med.* 1965;62:459–60.
37. Anderson PC. Foods as the cause of acne. *Am Fam Physician.* 1971;3:102–3.
38. Vongraviopap S, Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int J Dermatol.* 2016;55:587–91.
39. Jung JY, Yoon MY, Min SU, Hong JS, Choi YS, Suh DH. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol.* 2010;20:768–72.
40. Wang C, Catlin DH, Starcevic B, Heber D, Ambler C, Berman N, et al. Low-fat high-fiber diet decreased serum and urine androgens in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3550–9.
41. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:207–14.
42. Darling JA, Laing AH, Harkness RA. A survey of the steroids in cows' milk. *J Endocrinol.* 1974;62:291–7.
43. Donnet-Hughes A, Duc N, Serrant P, Vidal K, Schiffrin EJ. Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor-beta. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:74–9.
44. Wolford ST, Argoudelis CJ. Measurement of estrogens in cow's milk, human milk, and dairy products. *J Dairy Sci.* 1979;62:1458–63.
45. Lassalle MW, Li H, Yamada H, Akasaka K, Redfeld C. Pressure-induced unfolding of the molten globule of all-Ala alpha-lactalbumin. *Protein Sci.* 2003;12:66–72

46. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:318–22.
47. Melnik BC. Diet in acne: further evidence for the role of nutrient signalling in acne pathogenesis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:228–31.
48. Yoon JY, Kwon HH, Min SU, Thiboutot DM, Suh DH. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. *J Invest Dermatol.* 2013;133:429–40.
49. Melnik B. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:20–32.
50. Avruch J, Long X, Ortiz-Vega S, Rapley J, Papageorgiou A, Dai N. Amino acid regulation of TOR complex 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E592–602.
51. Sancak Y, Peterson TR, Shaul YD, Lindquist RA, Thoreen CC, Bar-Peled L, et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science.* 2008;320:1496–501.
52. Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, Carmack AE, Kang SA, Balderas E, et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell.* 2011;146:408–20.
53. Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, et al. Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J Biol Chem.* 2007;282:7329–38.
54. Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: a scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol.* 2011;3:141–65.
55. Chen CC, Jeon SM, Bhaskar PT, Nogueira V, Sundararajan D, Tonic I, et al. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. *Dev Cell.* 2010;18:592–604.
56. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, Jung JY, Park MS, Suh DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:241–6.
57. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, Yoon JY, Park MS, Jang MY, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:521–5.
58. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:371–88.

Liệu Pháp Quang Động Học Cho

Mụn Trứng Cá Thông Thường: Cơ Chế

Và Thực Tế Lâm Sàng

Ying Ma và Leihong Flora Xiang

Mụn trứng cá, một bệnh viêm mãn tính ảnh hưởng đến đơn vị nang lông tuyến bã, đã trở thành bệnh phổ biến thứ tám trên toàn thế giới [1]. Sự xuất hiện và phát triển của mụn trứng cá có liên quan đến việc tiết nhiều bã nhờn dưới tác động của androgen, sự thay đổi thành phần bã nhờn, sự dày sừng bất thường của nang lông và tuyến bã nhờn, sự xâm nhập của vi sinh vật, phản ứng viêm và khả năng miễn dịch [2]. Sự xâm nhập của vi sinh vật, đặc biệt là vi khuẩn *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), một loại vi khuẩn Gram dương phối hợp, đã được coi là một yếu tố sinh bệnh học bổ sung [3]. Thuốc kháng sinh uống hoặc bôi ngoài, retinoids và liệu pháp hormone được sử dụng rộng rãi như một phương pháp điều trị thường quy. Tuy nhiên, những phương pháp đó bị hạn chế do tác dụng phụ hoặc không dung nạp thuốc. Liệu pháp quang động học (PDT) đã nổi lên như một lựa chọn mới cho bác sĩ da liễu trong điều trị mụn trứng cá vừa và nặng [4]. PDT sử dụng chất nhạy cảm ánh sáng (photosensitizer-PS) và ánh sáng khả kiến khi có oxy, gây ra tổn thương các bào quan tế bào và dẫn đến chết tế bào. Trong da liễu, PDT thường ở dạng chất nhạy cảm ánh sáng dùng tại chỗ

được chiếu xạ bằng ánh sáng có bước sóng cụ thể, gây phá vỡ màng tế bào và quá trình chết tế bào, dẫn đến phá hủy khối u hoặc có tác dụng điều hòa miễn dịch cải thiện tình trạng viêm [5].

Cơ chế của PDT trong mụn trứng cá

Có ba yêu cầu thiết yếu đối với PDT: chất nhạy cảm ánh sáng, ánh sáng và oxy. Axit 5-aminolevulinic (ALA), tiền chất đầu tiên được chuyển hóa của quá trình tổng hợp heme, được chuyển hóa thành protoporphyrin IX (PpIX) được các đơn vị nang lông tuyến bã hấp thụ, có khả năng gây ra tổn thương có thể hồi phục cho các tuyến bã nhờn. Bản thân ALA không phải là chất cảm quang, porphyrin là chất nhạy cảm ánh sáng hoạt động trong ALA-PDT. Phân tử porphyrin hấp thụ một photon, cung cấp năng lượng hoạt hóa hóa học cho PDT, thúc đẩy một điện tử trong porphyrin lên trạng thái bộ ba cao hơn. Các phân tử porphyrin bộ ba bị kích thích có xu hướng truyền năng lượng cho oxy phân tử, tạo ra oxy đơn kích thích (1O_2) hoặc các loại oxy phản ứng khác (ROS). ROS sẽ trực tiếp phá hủy các tế bào đích hoặc sẽ gián tiếp thúc

đẩy quá trình oxy hóa bằng cách phiên mã và dịch mã một số gen cytokine. Cơ chế ALA-PDT của mụn trứng cá có liên quan đến liều lượng. PDT liều thấp [6–9] bởi nồng độ thuốc thấp, liều chiếu xạ ánh sáng thấp, thời gian ủ thuốc ngăn giữa việc bôi thuốc và tiếp xúc với ánh sáng, sử dụng ánh sáng xanh với độ sâu xuyên tối thiểu, phơi nhiễm nguồn xung khác nhau gây ra cơ chế kháng khuẩn hoặc điều hòa miễn dịch thoáng qua.

PDT liều cao [10, 11] bằng cách áp dụng kéo dài nồng độ ALA cao, sau đó là ánh sáng đỏ nồng độ cao dẫn đến giảm chức năng tuyến bã nhờn.

Tác động PDT trên tuyến bã nhờn

Năm 1990, Divaris tiêm ALA trong màng bụng vào chuột bạch tạng, và cho thấy đặc điểm phát huỳnh quang màu đỏ của PpIX hiện diện trong các tuyến bã nhờn, yếu ở biểu bì và nang lông. Kể từ đó, ALA bắt đầu được sử dụng như một chất nhạy cảm ánh sáng để điều trị các rối loạn liên quan đến tuyến bã nhờn [12]. Cơ chế hoạt động của PDT, lần đầu tiên được Hongcharu mô tả chi tiết, đã mô tả hiệu quả của ALA tại chỗ, sau đó là đèn đỏ đối với mụn trứng cá với việc thoa 20% ALA dưới 3 giờ và so với đèn đỏ đơn thuần. Sau khi thoa ALA, phát huỳnh quang cường độ cao được tạo ra bởi sự tích tụ porphyrin đã được ghi nhận rõ ràng ở các khu vực mụn trứng cá, đặc biệt là ở các tuyến bã nhờn và nang lông. Các phát hiện mô học được mô tả là quá trình không bào của các tế bào tuyến bã và tế bào sừng sau khi chiếu sáng, tiếp theo là các tuyến bị teo kéo dài, phản ứng tạo u hạt, các

nang bị bít kín và xơ hóa quanh nang lên đến 3 tuần sau khi điều trị bằng PDT.

Lượng bã nhờn giảm đáng kể ở da được điều trị so với đối chứng. Ngoài ra, sự giảm tiết bã nhờn kéo dài đã được quan sát thấy trong ít nhất 20 tuần theo dõi bệnh nhân, bằng chứng về hiệu quả lâu dài [13].

Tác dụng kháng khuẩn

Liệu pháp quang động học kháng khuẩn (aPDT) là một phương thức điều trị dựa trên các phân tử nhạy cảm ánh sáng tạo ra ROS gây ra sự phá hủy các tế bào đích khi được chiếu sáng bằng ánh sáng có bước sóng thích hợp và ở liều lượng thích hợp. Các tế bào mà aPDT nhắm mục tiêu là tất cả các loại vi sinh vật (vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng) bao gồm cả vi rút và aPDT đã được chứng minh là có hiệu quả chống lại các thành viên tiêu biểu của tất cả chúng [14, 15]. Do đó, aPDT được xem là một lựa chọn điều trị khả dĩ chống lại mụn trứng cá. PDT được cho là có tác dụng làm giảm sự xâm nhập của *C. acnes* và sự tiết bã nhờn. Tuy nhiên, Yung chỉ quan sát thấy sự giảm nhất thời mật độ trung bình của vi khuẩn *Propionibacterium spp* [14–16]. Hơn nữa, sự giảm vi khuẩn không được quan sát thấy bằng cách đánh giá số lượng *C. acnes* sau PDT [17]. Sự hình thành màng sinh học của vi khuẩn dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh, điều này cuối cùng đã được chứng minh là một phần nguyên nhân dẫn đến sự thất bại của điều trị lâm sàng. ALAPDT có khả năng loại bỏ màng sinh học của *Staphylococcus*, đặc biệt là các chủng kháng kháng sinh, một cách hiệu quả [18].

Tác dụng chống viêm

Fabbrocini nhận thấy tác dụng của PDT trên các tổn thương mụn trứng cá không viêm. Nghiên cứu không xâm lấn bằng cách chọc thủng nang cyanoacrylate cho thấy PDT có tác động tích cực đến microcomedones và macrocomedones [19]. Do đó, việc giảm tắc nghẽn nang lông và tăng sừng có thể bị ảnh hưởng bởi PDT. Nó có thể tăng cường sự luân chuyển của biểu bì, làm giảm sự tăng sừng và xóa tắc nghẽn của các nang lông, do đó làm giảm cơ chế kích hoạt liên quan đến sự hình thành mụn trứng cá [20]. Ma cũng chứng minh rằng ALA-PDT có thể làm giảm sự biểu hiện của IL-1 α , TNF- α và IL-8 trong tế bào sừng được nuôi cấy với *P. acnes*. Ảnh hưởng của ALA-PDT trên biểu thức TLR2 và TLR4 có thể bị ảnh hưởng bởi các nguồn sáng khác nhau. Thử nghiệm hóa mô miễn dịch in vivo cho thấy sự biểu hiện quá mức của TLR2 và TLR4 ở lớp biểu bì ở tổn thương mụn trứng cá có thể được ALA-PDT làm giảm xuống [21]. ALA-PDT có thể điều chỉnh giảm phản ứng viêm trong tế bào sừng thông qua con đường TLRs. Jeong đã chứng minh rằng quá trình apoptosis của các tuyến bã nhờn có liên quan đến việc cải thiện mụn trứng cá bằng PDT. PDT đã cho thấy có thể điều chỉnh giảm các biểu hiện TLR-2 và TLR-4 trong các tuyến bã nhờn của mụn trứng cá [22]. Những phát hiện này cho thấy rằng PDT có một đóng góp tiềm năng về mặt miễn dịch học về hiệu quả lâm sàng đối với mụn trứng cá.

Thực hành lâm sàng PDT trong mụn trứng cá

Liệu pháp quang động (PDT) đã được sử dụng rộng rãi cho mụn trứng cá trong 20 năm qua; tuy nhiên, hiệu quả và độ an toàn cần được xác định. Chúng tôi đã xem xét các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) về việc điều trị mụn bằng PDT bằng cách tìm kiếm trên PubMed, CNKI và Cochrane Library. Tổng cộng 23 RCT đã được đưa vào để đánh giá nhiều ảnh hưởng như chất nhạy cảm ánh sáng, nguồn sáng, thời gian thoa thuốc và chuẩn bị da.

Chất nhạy cảm ánh sáng

Tại Hoa Kỳ, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã phê duyệt ALA 20% làm chất nhạy cảm ánh sáng, được chỉ định để điều trị dày sừng ánh sáng, ung thư biểu mô tế bào đáy và bệnh Bowen và được sử dụng off-label cho mụn trứng cá. Các chất nhạy cảm ánh sáng được sử dụng phổ biến nhất là ALA và methyl aminolevulinate hydrochloride (MAL). ALA có cơ sở lớn nhất trong số các bằng chứng hiện có, đã được điều tra trong hầu hết các thử nghiệm lâm sàng. Nhưng nồng độ ALA không giống nhau. Các tác dụng lâm sàng được cho là liên quan trực tiếp đến nồng độ thuốc. Yin báo cáo rằng 180 bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mặt từ trung bình đến nặng được chọn lọc với các nồng độ khác nhau (5%, 10%, 15% và 20%) của ALA-PDT vào các tổn thương trên khuôn mặt cứ 10 ngày một lần trong bốn lần điều trị. Sau 24 tuần, mỗi bên được điều trị bằng ALA PDT cho thấy sự cải thiện về mặt lâm sàng so với đối chứng. Theo thống kê, nhiều bệnh nhân được điều trị với 20% ALA hơn so với 15% hoặc 10% ALA đạt được giảm

thương tổn hoàn toàn. Về tác dụng phụ, xu hướng bị đỏ da và sắc tố nặng hơn đã được quan sát khi tăng nồng độ ALA [23].

Methyl aminolevulinate hydrochloride (MAL) là methyl este của ALA trong công thức dạng kem. ALA là một axit amin hòa tan trong nước, MAL là một dẫn xuất hòa tan trong lipid hơn. Về lý thuyết, MAL có thể xâm nhập dễ dàng hơn vào lớp bã nhờn giàu lipid. Wiegell đã so sánh ALA-PDT và MAL-PDT cho mụn trứng cá. Mười hai tuần sau khi điều trị, giảm 59% các tổn thương viêm so với ban đầu. PDT dường như là một phương pháp điều trị hiệu quả đối với mụn trứng cá thông thường mà không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng giữa ALA-PDT và MAL-PDT. ALA-PDT dẫn đến các tác dụng ngoại ý kéo dài và nghiêm trọng hơn so với MAL PDT. Điều này có thể liên quan đến đặc tính chọn lọc mô của chất nhạy cảm ánh sáng, vì MAL được tích lũy trong mô mụn và ít gây tổn thương hơn cho mô bình thường [24].

Các chất nhạy cảm ánh sáng ít được sử dụng hơn là chất diệp lục, chlorophyll, indole-3-acetic acid (IAA), indocyanine green (ICG), và gold-coated silica.. Song đã thực hiện một thử nghiệm chia đôi mặt ngẫu nhiên trong 4 tuần, so sánh chlorophyll-a dưới ánh sáng xanh và đỏ ở 24 bệnh nhân trong tám buổi. Bên được điều trị bằng chlorophyll-a cho thấy giảm đáng kể các tổn thương viêm và không viêm và quá trình này được dung nạp tốt [25]. Để đánh giá hiệu quả lâm sàng của IAA PDT, 14 bệnh nhân mụn trứng cá đã được điều trị bằng chế độ IAA PDT sau: ba lần mỗi lần với thời gian ủ thuốc 15 phút và cách nhau 2 tuần. IAA tạo ra các gốc tự do với chiếu sáng bằng ánh sáng xanh. Các tổn

thương do viêm nhiễm và việc tiết bã nhờn giảm đi rõ rệt. Quan trọng là IAA mất khả năng nhạy cảm ánh sáng sau khi tiếp xúc với một lượng ánh sáng nhất định. Điều này gián tiếp cho thấy PDT sẽ không yêu cầu bảo vệ tránh ánh sáng sau thủ thuật. Điều thú vị là không có sự khác biệt đáng kể giữa thời gian ủ thuốc 4 giờ và 30 phút, có nghĩa là thời gian hấp thụ lâu hơn là không cần thiết đối với PDT IAA [26]. ICG là một loại thuốc nhuộm nhạy cảm ánh sáng được sử dụng làm chất nhạy cảm ánh sáng cho PDT và cho thấy sự cải thiện về mụn trứng cá, đặc biệt là sau khi điều trị nhiều lần [27]. Các vi hạt Gold-coated silica kết hợp với diode 800 nm đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm mụn viêm ở 99 bệnh nhân [28]. Để tăng cường sự xâm nhập của da và giảm sự hấp thụ toàn thân, chất nhạy cảm ánh sáng đã được bao bọc trong các liposome như liposomal methylene blue (LMB), một loại thuốc nhuộm nhạy cảm ánh sáng có nguồn gốc từ phenothiazin với khả năng hấp thụ cực đại ở bước sóng 668 và 609 nm. Moftah đã nghiên cứu ảnh hưởng của PDT đối với mụn trứng cá thân mình bằng cách sử dụng LMB so với IPL đơn thuần. 35 bệnh nhân với các mức độ khác nhau của mụn đã được điều trị bằng thuốc bôi LMB hydrogel 0,1% bôi lên lưng, với 3 buổi và cách nhau 1 tuần. Về phía LMB-PDT, số lượng tổn thương mụn viêm giảm đáng kể 56,40% so với 34,06% trên IPL đơn thuần [29].

Nguồn sáng

Chìa khóa của liệu pháp quang động học là chất nhạy cảm ánh sáng phải được kích hoạt bởi các nguồn ánh sáng cụ thể, tương ứng với phổ hấp thụ tối đa của chúng để

kiểm soát độ sâu của ánh sáng xâm nhập vào da. Một loạt các thiết bị dựa trên ánh sáng và năng lượng được sử dụng để kích hoạt chất nhạy cảm ánh sáng. Ánh sáng đỏ, do có bước sóng dài hơn, có thể thâm nhập sâu hơn vào lớp bì để nhắm vào các tuyến bã nhờn, đóng vai trò chính trong cơ chế sinh bệnh của mụn trứng cá. Liệu pháp LED đỏ là nguồn sáng phổ biến nhất trong các nghiên cứu, mặc dù đôi khi ánh sáng xanh đã được báo cáo vì nó tương ứng với đỉnh hấp thụ cực đại của PpIX (410 nm). IPL là đèn flash cường độ cao có dải bước sóng rộng (560–1200 nm) và có thể nhắm mục tiêu các đỉnh hấp thụ khác nhau của PpIX. Các laser khác như PDL (595 nm) và laser diode (800–810 nm) cũng được sử dụng làm nguồn chiếu sáng cho PDT. Ngoài các bước sóng khác nhau, tổng liều năng lượng và công suất của các nguồn sáng cũng khác nhau và ảnh hưởng đến hiệu ứng quang động. Một số nguồn ánh sáng được sử dụng đơn độc đã cho thấy một số hiệu quả đối với mụn trứng cá, nhưng PDT kết hợp với các nguồn ánh sáng đã được chứng minh là hiệu quả hơn trong hầu hết các thử nghiệm.

Ánh sáng đỏ là nguồn chiếu sáng được sử dụng rộng rãi nhất trong một nửa số nghiên

cứu tổng hợp của chúng tôi, sử dụng ALA hoặc MAL làm chất nhạy cảm ánh sáng. Một loạt các liều năng lượng với 2-4 lần điều trị đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, từ 15 đến 126 J/cm², giảm được khoảng 59–92% các tổn thương. Bissonnette và cộng sự báo cáo rằng 44 bệnh nhân bị mụn trứng cá ở mặt đã nhận được 4 lần bôi MAL (80 mg/g) cách nhau 2 tuần bằng 25 hoặc 37 J/cm² với đèn đỏ. Ở tuần thứ 18, tỷ lệ tổn thương viêm giảm trung bình là 59,4% và 55,8%. Kết quả không cho thấy sự khác biệt nhiều giữa hai nhóm với liều lượng ánh sáng khác nhau [30]. Nicklas đã so sánh ALA-PDT và việc sử dụng kháng sinh. 46 bệnh nhân bị mụn trứng cá viêm vừa phải được điều trị hai đợt PDT cách nhau 2 tuần (ALA 20% ủ 1,5 giờ trước khi chiếu tia đỏ 37 J/cm²) và doxycycline 100 mg/ngày cộng với gel adapalene 0,1%. Ở tuần thứ 12, tỷ lệ tổn thương viêm ở nhóm PDT giảm nhiều hơn với 84% so với 74% đối với nhóm được dùng doxycycline cộng với adapalene cũng như giảm tổng số tổn thương với lần lượt là 79% so với 67% [31]. Ánh sáng xanh chỉ được sử dụng làm nguồn sáng trong một số nghiên cứu nhỏ khảo sát việc sử dụng nó với MAL hoặc ALA, cho thấy giảm 66–71% tổn thương do mụn [32] (Bảng 8.1).

Acne- Current Concepts and Management

Nghiên cứu	Tuổi (năm)	Type da	Độ nặng	Vùng điều trị	Chất nhạy cảm ánh sáng	Nguồn sáng và liều chiếu	Chuẩn bị
Barolet (2010) [42]	26.2	I-III	Nhẹ tới trung bình (phối hợp nhiều phân loại mụn)	Mặt và lưng	ALA 20%, 60 min	LED at 630 nm (50 mW/cm ² , 70 J/cm ²)	Chiếu IR trước điều trị (15 phút chiếu IR-LED at 970 nm, 80 mW/cm ² , 72 J/cm ²)
Na (2011) [26]	Không rõ	Không rõ	Mụn viêm	Mặt	IAA (0.015%)	Green light (15 minutes, 520 nm, 9 J/cm ²)	NA
Yang (2013) [8]	22.32 ± 1.05 years		Acne conglobata	Mặt	ALA 5%, 3 h	Red light (633 ± 10 nm, 100 mW/cm ² , 50 J/cm ²)	Làm sạch
Mei (2013) [35]	>18	II-IV	Trung bình đến nặng (global rating scale)	Mặt	10% ALA, 60 min	IPL (420-950 nm, 10-13 J/cm ²)	Làm sạch
Liu (2014) [10]	16-36	Không rõ	Trung bình đến nặng (Burton classification)	Mặt	5% ALA thoa, 60 min	Red light (633 ± 6 nm, 105 mW/cm ² , total energy dose: 126 J/cm ²)	Nước
Chen (2015) [43]	18-33	Không rõ	Nhẹ đến rất nặng	Mặt	20% ALA, 90 min	Red light (LED-IB, 633 ± 10 nm, energy density, 10 mW/cm ² standard of energy, 120 J/cm ²)	70% isopropyl alcohol
Pariser (2016) [9]	12-35	I-VI	Nặng (IGA scale)	Mặt	80 mg/g MAL, 90 min	LED (635-nm red light, total dose 37 J/cm ²)	Lau bằng Saline
Mofiah (2016) [29]	>13	II-IV	Đa dạng (Burton's acne severity scale)	Thân mình	Liposomal methylene blue hydrogel, 60 min	IPL (fluence of 13-16 J/cm ²)	Làm sạch bằng isopropyl alcohol
Xu (2017) [11]	15-35	Không rõ	Độ 3 hoặc 4 (IGA scale)	Mặt	5% ALA thoa, 90 min	Red light (633 nm, 20 min, 100 mW/cm ² , 120 J/cm ²)	70% isopropyl alcohol
Kim (2017) [41]	19-45	III-IV	Độ 3 hoặc 4 (IGA scale)	Mặt	1 g of MAL cream 160 mg/g, 30 min	Daylight outdoors for 90 min	Laser không xâm lấn 1550 nm fractional erbium glass laser (50 spots/cm ² and fluence of 20 J/cm ²)
Nicklas (2019) [31]	18-30	I-IV	III-IV (Leeds revised acne grading system)	Mặt	20% ALA 90 mins + adapalene and doxycycline	Red light (37 J/cm ²)	Xả phòng dịu nhẹ và 70% isopropyl alcohol

Acne- Current Concepts and Management

Nghiên cứu	Số lượng BN	Liệu trình	Hiệu quả	Tác dụng phụ	Châu lục
Hongcharu (2000) [13]	22	4 lần điều trị	Điều trị mụn viêm bằng ALA-PDT có ý nghĩa lâm sàng và có ý nghĩa thống kê trong ít nhất 20 tuần sau nhiều lần điều trị và 10 tuần sau một lần điều trị	Sắc tố thoáiáng qua, tróc da bề mặt, đóng vảy	Mỹ
Pollock (2004) [6]	10	3 lần điều trị	Số lượng tổn thương mụn viêm giảm đáng kể theo thống kê sau lần điều trị thứ hai tại vị trí được điều trị ALA-PDT, duy trì sau lần điều trị cuối cùng	Cảm giác khó chịu rõ rệt khi tiếp xúc với ánh sáng, ngứa ran nhẹ hoặc bỏng rát, phản ứng ban đỏ nổi mề đay, phát ban nhẹ quanh nang lông, sắc tố sau viêm	Châu Âu
Santos (2005) [33]	13	2 lần điều trị	Đến tuần thứ tư, sự cải thiện của mụn trứng cá trên khuôn mặt đáng kể hơn ở bên được điều trị bằng ALA, vẫn duy trì cho đến tuần thứ tám sau điều trị	Bên được điều trị ALA cho thấy ban đỏ phù nề, đóng vảy với tróc da và sẫm màu nhẹ, bên được điều trị bằng IPL cho thấy rất ít ban đỏ	Châu Á
Horfelt (2006) [7]	30	2 lần điều trị	Giảm phần trăm trung bình nhiều hơn trong tổng số tổn thương viêm ở cả tuần thứ 6 giảm 63% so với 28% PDT và tuần 12 giảm 54% so với 20%	Đau, ban đỏ và phù da liên quan đến điều trị PDT	Châu Âu
Wiegell (2006) [24]	15	3 lần điều trị	Tỷ lệ phần trăm giảm trung bình của các tổn thương viêm là 59% trong cả hai phương pháp điều trị, không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ giảm tuyệt đối hoặc tỷ lệ phần trăm tổn thương viêm và không viêm giữa hai phương pháp điều trị	Đau vừa đến nặng, phù nề, viêm nặng, nổi mụn mủ và bong tróc biểu mô, đóng vảy vàng	Châu Âu
Yeung (2007) [36]	30	4 lần điều trị	Giảm trung bình số lượng tổn thương ở nhóm PDT so với nhóm IPL (53% so với 22%, W4; 65% so với 23%, W12)	Đau nhói, bỏng rất, ban đỏ, phù nề, đóng vảy tạm thời và tăng sắc tố, bùng phát dạng mụn trứng cá thoáng qua	Châu Á
Taub (2007) [34]	22	3 lần điều trị	Cải thiện cao nhất với kích hoạt IPL và thấp nhất với kích hoạt ánh sáng xanh	Đỏ vừa phải và bong tróc, phỏng rộp, bùng phát mụn và bầm tím cần điều trị bằng steroid	Mỹ
Haedersdal (2008) [37]	15	3 lần điều trị	Các tổn thương viêm giảm nhiều hơn ở bên được điều trị MAL-LPDL so với bên được điều trị bằng LPDL (tuần 4: 70% so với 50%; tuần 12: 80% so với 67%)	Đau vừa đến rất đau, đỏ da, nề, bùng phát mụn mủ, bong thượng bì, đóng mày vàng	Châu Âu
Orringer (2009) [38]	44	3 lần điều trị	Sản viêm giảm có ý nghĩa thống kê ở da được điều trị (-4,63) so với da không được điều trị (-0,13) ở W10	Đau, đỏ da phù nề bùng phát mụn mủ, bong thượng bì, đóng mày vàng	Mỹ

Acne- Current Concepts and Management

Moftah (2016) [29]	35 (được chia kiểm soát)	3 lần điều trị	Nhóm PDT có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về số lượng tổn thương viêm so với nhóm chứng (56,4% so với giảm 34,1%)	Đau nhiều hơn ở nhóm PDT so với nhóm chứng (mức độ nghiêm trọng được báo cáo trung bình là 7,8 so với 4,64); chất nhầy cảm ánh sáng gây ra đổi màu, ngứa, bong vảy	Châu Phi
Xu (2017) [11]	95	4 lần điều trị	Điều trị bằng Minocycline cộng với PDT làm giảm tỷ lệ phần trăm trung bình nhiều hơn so với chỉ dùng minocycline cho cả tổn thương viêm (74,4% so với 53,3%) và không viêm (61,7% so với 42,4%)	Bệnh nhân nhóm Minocycline phản nản chống mặt, nhức đầu nhẹ; Nhóm minocycline cộng với PDT phản nản về đau, ban đỏ nhẹ đến trung bình và tăng sắc tố	Châu Á
Kim (2017) [41]	28	2 t lần điều trị	Số lượng tổn thương viêm giảm đáng kể 36,0% ở nhóm PDT và 51,8% ở nhóm PDT + laser fractional	Ở liệu trình đầu tiên, điểm số đau ở nhóm PDT + laser fractional cao hơn đáng kể so với nhóm PDT; ban đỏ tối thiểu, xam da nhẹ thoáng qua và tăng sắc tố da tương tự nhau ở cả hai nhóm	Châu Á
Nicklas (2019) [31]	46	2 lần điều trị	Nhóm PDT có mức giảm tổn thương viêm nhiều hơn so với nhóm chứng: 84% so với 74% cũng như giảm tổng số tổn thương: 79% so với 67%	Nhóm PDT báo cáo đau chịu đựng tốt, ban đỏ, nổi mụn mủ vô trùng nhẹ so với nhóm kiểm soát báo cáo đau bụng, buồn nôn, nôn và nhạy cảm với ánh sáng	Mỹ

Ánh sáng xung cường độ mạnh (IPL) và IPL kết hợp với PDT sử dụng chất nhạy cảm ánh sáng tại chỗ đã được quan sát [33–35]. Yeung đã điều tra 30 đối tượng bị mụn trứng cá trung bình được đăng ký vào một nghiên cứu ngẫu nhiên, điều trị nửa mặt chỉ với IPL và IPL với 16% MAL. Các đối tượng được điều trị bốn lần trong khoảng thời gian 3 tuần. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng về mức độ giảm trung bình của các tổn thương viêm. 25% đối tượng trong nhóm PDT rút lui vì không dung nạp được sự khó chịu liên quan đến thủ thuật [36].

PDL và laser nhuộm xung dài (LPDL) đã được nghiên cứu như là sự kích thích quang động của ánh sáng trong một số thử nghiệm lâm sàng. Haedersdal báo cáo rằng 15 bệnh nhân nhận được ba lần điều trị liên tục LPDL toàn mặt và phương pháp điều trị MAL prelaser nửa mặt. Các tổn thương viêm giảm nhiều hơn ở bên được điều trị MAL-LPDL so với bên được điều trị bằng LPDL (tuần 4: 70% so với 50%; tuần 12: 80% so với 67%). Các phép đo huỳnh quang phát hiện hiện tượng làm sáng da bằng phương pháp điều trị MAL LPDL (35,3%) và LPDL (7,3%) [37]. Bốn mươi bốn bệnh nhân được điều trị bằng ba liệu trình laser nhuộm xung (PDL) với ứng dụng ALA, trong khi bên đối diện không được điều trị. Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bên được điều trị và không được điều trị về số lượng của bất kỳ loại tổn thương sau mụn nào, 30% bệnh nhân được coi là đáp ứng với phương pháp điều trị này về sự cải thiện số lượng tổn thương viêm, trong khi chỉ có 7% bệnh

nhân đáp ứng về số lượng tổn thương không viêm [38]. Điều này thừa nhận rằng PDT qua trung gian bằng laser có thể là một phương pháp điều trị thay thế thú vị cho PDT thông thường. Điều này được cho là do ít tác dụng phụ hơn. Các phản ứng da dữ dội có thể được giải thích bởi mức độ làm trắng da bằng PDT thông thường cao hơn so với LPDL-PDT.

Daylight photodynamic therapy (DL-PDT) là một thủ thuật điều trị đơn giản hơn và dễ dung nạp hơn cho cả bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân; nó đã dần dần được áp dụng để điều trị mụn trứng cá. 46 bệnh nhân bị mụn trứng cá trên vùng mặt đã được áp dụng biến thể mới của gel 3-butenyl ALA-bu 1,5%, chỉ sử dụng ánh sáng ban ngày để làm tiềm năng về nguồn ánh sáng có thể nhìn thấy cách ngày trong 12 tuần. Vào 12 tuần cuối cùng, cả tổn thương do mụn viêm và không viêm đã giảm đáng kể lần lượt là 58,0% và 34,1% ở nhóm ALA-bu. Chỉ một số bệnh nhân có biểu hiện tác dụng phụ nhẹ. Daylight PDT có hiệu quả, dung nạp rất tốt và thuận tiện để điều trị các tổn thương do mụn viêm. Phác đồ mới này sẽ cung cấp một lựa chọn khả thi cho việc điều trị mụn trứng cá [39].

Thời gian ủ thuốc

Trong suốt các nghiên cứu, thời gian ủ thuốc thay đổi đáng kể từ tối thiểu là 30 phút đến tối đa là 3 giờ. Hiệu quả quang động học của các thời gian ủ khác nhau đã được so sánh bởi Oh và cộng sự. Ba phiên ủ ngắn (30 phút) hoặc ủ dài (3 giờ) với ALA cộng với IPL được thực hiện ở 20 đối tượng Hàn Quốc trong khoảng thời gian 1 tháng.

Mức độ cải thiện của các tổn thương do mụn viêm ở nhóm thời gian ủ dài lâu hơn so với nhóm có thời gian ủ ngắn, mặc dù mức độ giảm trung bình của các tổn thương do mụn viêm chỉ khác nhau về mặt thống kê giữa nhóm ủ lâu và nhóm chỉ dùng IPL. PDT với thời gian ủ ALA dài có thể thích hợp hơn để có kết quả rõ rệt với mụn viêm [40].

Chuẩn bị da

Chuẩn bị da ảnh hưởng đến việc hấp thu các chất nhạy cảm ánh sáng tại chỗ. Các chế phẩm cho da khác nhau để làm sạch bề mặt có thể giúp thuốc thẩm thấu và đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng khác nhau về liệu pháp quang động học cho mụn trứng cá. Còn isopropyl 70%, xà phòng nhẹ, cồn 70% và nước muối đã được nói đến trước khi thoa ALA. Một số phương pháp để tăng cường sự xâm nhập của chất nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo, chẳng hạn như dùng curett, mài da vi mô, laser fractional và lăn kim. Tuy nhiên, bóc tách lớp sừng đi kèm với đau, tăng mức độ nghiêm trọng của các phản ứng da tức thì và các tác dụng phụ lâu dài. Kim và cộng sự đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của DL-PDT trong mụn trứng cá vừa đến nặng và so sánh kết quả với những trường hợp DL-PDT phối hợp laser fractional không bóc tách. Số lượng tổn thương viêm trung bình giảm đáng kể 51,8% ở nhóm được điều trị và 36,0% ở nhóm đối chứng sau 8 tuần, và tác dụng có lợi kéo dài 16 tuần. Sự kết hợp giữa laser fractional không bóc tách và DL-PDT đã đạt được mức hấp thu MAL cao hơn, với thời gian ủ thuốc

được rút ngắn và hàng rào bảo vệ da khỏi tổn thương ở mức tối thiểu [41]. Barolet và Boucher báo cáo hiệu quả điều trị có thể là do tăng cường cảm ứng thay đổi động học khuếch tán qua da của chất nhạy cảm ánh sáng ở nhiệt độ da cao hơn và chuyển đổi ALA thành PpIX. Mười bệnh nhân có biểu hiện mụn viêm được chỉ định xử lý trước trong 15 phút với IR light emitting diode (IR-LED, 970 nm), sau đó là ALA-PDT. Thử nghiệm cho thấy sự khác biệt đáng kể về mức độ giảm trung bình của các tổn thương viêm ở nhóm tiền tạo hồng ngoại (73%) so với bên đối chứng (38%) [42]. Chiếu sáng bằng IR-LED trước PDT dường như là một phương pháp đầy hứa hẹn để nâng cao hiệu quả của PDT để điều trị các tổn thương do mụn trứng cá.

Tác dụng phụ

Đau từ vừa đến nặng, ban đỏ, phù nề, tăng sắc tố thoáng qua, tróc vảy và đóng vảy là những tác dụng phụ thường gặp nhất của PDT trong mụn trứng cá. Độ nặng của các phản ứng phụ liên quan đến thời gian ủ thuốc, nguồn sáng, liều lượng ánh sáng và các chất nhạy cảm ánh sáng khác nhau. Đa số các nghiên cứu ghi nhận rằng các tác dụng không mong muốn này là tối thiểu và thủ thuật này được bệnh nhân dung nạp tốt. Nói chung, nguy cơ bị các tác dụng phụ vĩnh viễn, chẳng hạn như loét và sẹo do PDT và dị ứng với ALA hoặc các dẫn xuất của ALA, là rất hiếm. Đau rõ ràng nhất khi bắt đầu chiếu tia và có thể giảm bớt bằng cách dùng quạt làm mát và phun nước. Sắc tố sau khi PDT là do quá trình hình thành hắc tố, là một phản ứng quang động đối với

sự tích tụ của PpIX trong lớp biểu bì. Bệnh nhân nên tránh tiếp xúc với ánh sáng chói sau khi điều trị vì ngộ độc với ánh sáng kéo dài đến 48 giờ. Việc giảm sản xuất bã nhờn thường dẫn đến khô da và bong tróc da bề mặt, hồi phục với mức độ hồi phục bài tiết bã nhờn khoảng 1 tháng sau khi điều trị PDT. Đã quan sát thấy sự nổi mụn mủ vô trùng còn được gọi là tổn thương dạng mụn trứng cá cấp tính, bắt đầu từ ngày thứ hai hoặc thứ ba sau điều trị, kéo dài thường là 3 ngày, sau khi có PDT nồng độ cao [43].

Phần kết luận

PDT là một công nghệ mới được sử dụng rộng rãi trong điều trị mụn viêm và dạng nốt, nang từ trung bình đến nặng ở nhiều loại da khác nhau, và cho các tổn thương ở mặt hoặc ở vùng thân mình. Với sự phát triển của chất nhạy cảm ánh sáng, nguồn ánh sáng, thời gian chiếu sáng, các liệu trình điều trị và tiền xử lý, PDT có thể được cải thiện dần dần để hỗ trợ các ứng dụng lâm sàng trong mụn trứng cá.

Tài liệu tham khảo

1. GBD 2015 disease and injury incidence and prevalence collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–1602.
2. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(5):279–84.
3. Kurokawa I, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821–32.
4. Gold MH. Acne and PDT: new techniques with lasers and light sources. *Lasers Med Sci*. 2007;22(2):67–72.
5. Kim M, Jung HY, Park HJ. Topical PDT in the treatment of benign skin diseases: principles and new applications. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):23259–78.
6. Pollock B, et al. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic

therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol*. 2004;151(3):616–22.

7. Horfält C, et al. Topical methyl aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol*. 2006;155(3):608–13.
8. Yang GL, et al. Short-term clinical effects of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for facial acne conglobata: an open, prospective, parallel-arm trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(5):233–8.
9. Pariser DM, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinic acid 80 mg g⁻¹ for severe facial acne vulgaris: a randomized vehicle-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):770–7.
10. Liu LH, et al. Randomized trial of three phototherapy methods for the treatment of acne vulgaris in Chinese patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30(5):246–53.
11. Xu X, et al. Efficacy of photodynamic therapy combined with minocycline for treatment of moderate to severe facial acne vulgaris and influence on quality of life. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9366.
12. Divaris DX, Kennedy JC, Pottier RH. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin IX fluorescence. *Am J Pathol*. 1990;136(4):891–7.
13. Hongcharu W, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):183–92.
14. Perez-Laguna V, et al. Antimicrobial effects of photodynamic therapy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(6):833–46.
15. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(5):436–50.
16. Yung A, et al. Microbiological effect of photodynamic therapy (PDT) in healthy volunteers: a comparative study using methyl aminolaevulinic acid and hexyl aminolaevulinic acid cream. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):716–21.
17. Horfält C, et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a pilot study of the dose-response and mechanism of action. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):325–9.
18. Li X, et al. Effects of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on antibiotic-resistant staphylococcal biofilm: an in vitro study. *J Surg Res*. 2013;184(2):1013–21.
19. Fabbrocini G, et al. The effect of aminolevulinic acid photodynamic therapy on microcomedones and macrocomedones. *Dermatology*. 2009;219(4):322–8.
20. Orringer JS, et al. Molecular effects of photodynamic therapy for photoaging. *Arch Dermatol*. 2008;144(10):1296–302.
21. Ma Y, et al. Effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy on TLRs in acne lesions and keratinocytes co-cultured with *P. acnes*. *Photodiagn Photodyn Ther*. 2016;15:172–81.
22. Jeong E, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for acne can induce apoptosis of sebocytes and down-regulate their TLR-2 and TLR-4 expression. *Ann Dermatol*. 2011;23(1):23–32.

Acne- Current Concepts and Management

23. Yin R, et al. Investigation of optimal aminolaevulinic acid concentration applied in topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of moderate to severe acne: a pilot study in Chinese subjects. *Br J Dermatol.* 2010;163(5):1064–71.
24. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):647–51.
25. Song BH, et al. Photodynamic therapy using chlorophyll-a in the treatment of acne vulgaris: a randomized, single-blind, split-face study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):764–71.
26. Na JI, et al. Indole-3-acetic acid: a potential new photosensitizer for photodynamic therapy of acne vulgaris. *Lasers Surg Med.* 2011;43(3):200–5.
27. Seo HM, et al. Effects of repetitive photodynamic therapy using indocyanine green for acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55(10):1157–63.
28. Paithankar DY, et al. Acne treatment based on selective photothermolysis of sebaceous follicles with topically delivered light-absorbing gold microparticles. *J Invest Dermatol.* 2015;135(7):1727–34.
29. Moftah NH, Ibrahim SM, Wahba NH. Intense pulsed light versus photodynamic therapy using liposomal methylene blue gel for the treatment of truncal acne vulgaris: a comparative randomized split body study. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(4):263–8.
30. Bissonnette R, et al. Photodynamic therapy with methylaminolevulinate 80 mg/g without occlusion improves acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(11):1347–52.
31. Nicklas C, et al. Comparison of efficacy of aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris-A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(1):3–10.
32. Akaraphanth R, Kanjanawanitchkul W, Gritiyarangsang P. Efficacy of ALA-PDT vs blue light in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(5):186–90.
33. Santos MA, Belo VG, Santos G. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg.* 2005;31(8 Pt 1):910–5.
34. Taub AF. A comparison of intense pulsed light, combination radiofrequency and intense pulsed light, and blue light in photodynamic therapy for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(10):1010–6.
35. Mei X, Shi W, Piao Y. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light in Chinese acne vulgaris patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2013;29(2):90–6.
36. Yeung CK, et al. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med.* 2007;39(1):1–6.
37. Haedersdal M, et al. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):387–94.
38. Orringer JS, et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, split-face clinical trial of topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9(1):28–34.
39. Kwon HH, et al. Daylight photodynamic therapy with 1.5% 3-butenyl 5-aminolevulinate gel as a convenient, effective and safe therapy in acne treatment: a double-blind randomized controlled trial. *J Dermatol.* 2016;43(5):515–21.
40. Oh SH, et al. A comparative study of topical 5-aminolevulinic acid incubation times in photodynamic therapy with intense pulsed light for the treatment of inflammatory acne. *Dermatol Surg.* 2009;35(12):1918–26.
41. Kim TI, et al. Nonablative fractional laser-assisted daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for moderate to severe facial acne vulgaris: results of a randomized and comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017;33(5):253–9.
42. Barolet D, Boucher A. Radiant near infrared light emitting Diode exposure as skin preparation to enhance photodynamic therapy inflammatory type acne treatment outcome. *Lasers Surg Med.* 2010;42(2):171–8.
43. Chen X, et al. Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris. *Exp Ther Med.* 2015;10(3):1194–8.

Chương 9: Mụn liên quan tình trạng kháng insulin

Tác giả: Raj Kubba

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Vai trò quan trọng của insulin, yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (*IGF-1*), và tình trạng kháng insulin (insulin resistance, *IR*) trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá nổi lên sau một bài báo của Cordain và các đồng nghiệp vào năm 2002, có tiêu đề “Mụn trứng cá: bệnh của nền văn minh phương tây” [1], và đã phát triển đều đặn trong những năm tiếp theo để đưa đến với một bài báo khác của Bodo Melnik có tiêu đề “Mụn trứng cá: hội chứng chuyển hóa của nang lông tuyến bã” [2]. Có lẽ đã đến lúc để nhìn vào tổng thể nghiên cứu được tích lũy về chủ đề này thông qua lăng kính của thực hành lâm sàng, và kết nối các “điểm khoa học” có liên quan. Có lẽ đã đến lúc để kết hợp những hiểu biết sâu sắc thu thập được trong việc đánh giá và kiểm soát mụn liên quan đến tình trạng kháng insulin (*IR*).

Mụn được biết đến trong các tài liệu liên quan đến *IR* [3], đặc biệt là trong tình trạng hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome, *PCOS*) [4]; tuy nhiên, những mụn này được cho là do tăng tiết androgen hơn là do insulin hoặc *IR* [3,4]. Khái niệm về mụn liên quan đến tình trạng kháng insulin (insulin resistance associated acne, *IRAA*) đã được đưa ra và các đặc điểm nổi bật của nó đã được mô tả [5–7]. Trình bày bên dưới về *IRAA*, một loại mụn là một thực thể chuyển hóa riêng biệt và là một dấu hiệu của hội chứng chuyển hóa (*MetS*).

Các khía cạnh phân tử của *IRAA*

Để hiểu *IRAA*, cần hiểu về insulin và kháng insulin (*IR*). Insulin là một loại hormone peptide được sản xuất bởi các tế bào beta của đảo tụy để phản ứng trực tiếp với mức glucose lưu thông của trong máu. Insulin điều chỉnh quá trình chuyển hóa carbohydrate và góp phần vào quá trình chuyển hóa lipid và protein [8]. Insulin cũng là một mitogen, có nghĩa là nó thúc đẩy sự phát triển của tế bào, phân chia tế bào và di cư, đồng thời ức chế quá trình apoptosis [8]. Một phần tác dụng phân bào của insulin là trực tiếp, và một phần lớn hơn là nhờ sự phối hợp của nó với *IGF-1* [8]. Insulin là một mitogen mạnh khi nó liên kết với thụ

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

thể insulin A (IR-A) hoặc thụ thể IGF-1 (IGF-1R); đối với các hoạt động trao đổi chất và chuyển hóa glucose, nó liên kết với thụ thể insulin B (IR-B) [9]. Insulin cũng thúc đẩy các yếu tố tăng trưởng khác, cụ thể là PDGF (yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu), VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) và EGF (yếu tố tăng trưởng biểu bì) [8]. Insulin kích hoạt đường truyền tín hiệu Ras-Raf-Map kinase để tạo ra hiệu ứng phân bào [8]. Điều này thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa và hoạt hóa farnesyltransferase, một loại enzyme farnesyl hóa Ras protein [8]. Sự gia tăng sẵn có của Ras được farnesyl hóa tại màng sinh chất giúp tăng cường khả năng đáp ứng phân bào của các tế bào liên quan với các yếu tố tăng trưởng khác nhau [8].

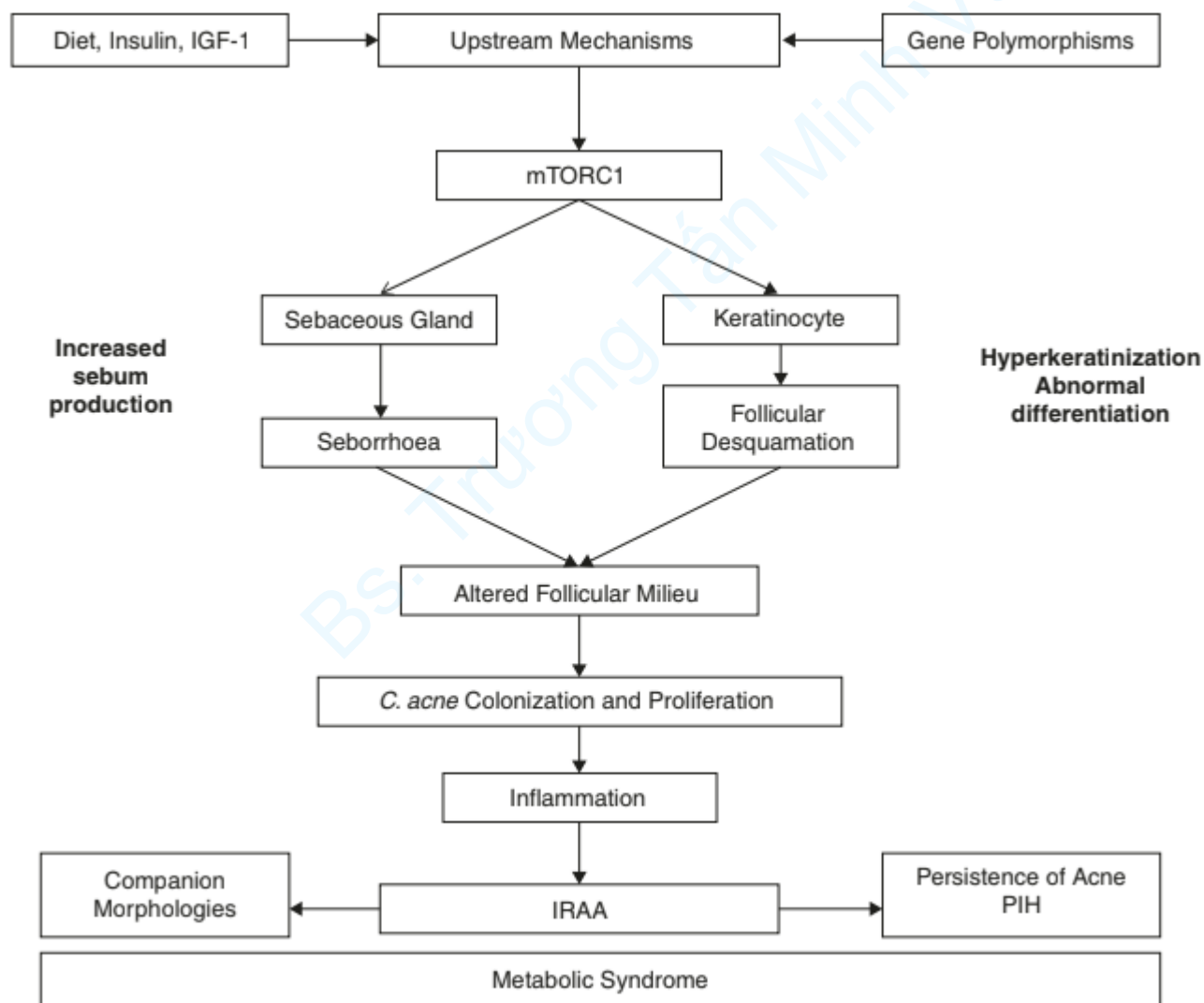
IR mô tả sự kích thích bởi insulin bị khiếm khuyết đối với sự hấp thu glucose của cơ xương, mô mỡ, gan và tế bào nội mô dẫn đến tăng bù insulin máu, là tác động chuyển hóa cơ bản của IR [1]. Tăng insulin máu là nguyên nhân chính của MetS [10], tiến triển không đồng bộ theo nhiều trục, trong suốt cuộc đời, làm phát hiện theo thứ tự ngẫu nhiên tăng huyết áp, đái tháo đường týp 2, rối loạn lipid máu, bệnh mạch vành, tăng acid uric máu, gan nhiễm mỡ, béo phì, bất thường của quá trình phân hủy fibrin (vấn đề chính) cùng với acanthosis nigricans (AN), acrochordons, mụn trứng cá, PCOS, rụng tóc ở nam giới, kinh nguyệt sớm, vóc dáng cao, cận thị và tăng nguy cơ ung thư biểu mô (vấn đề phụ) (Bảng 9.1) [10]. Tăng insulin máu là cấp tính và không liên tục trong những năm đầu ở những người bị IR và tương ứng với các kích thích sản xuất insulin như dùng quá nhiều thức ăn phương tây và sữa [11]. Theo thời gian, tình trạng tăng insulin máu trở nên dai dẳng và mãn tính [10].

Bảng 9.1 Các vấn đề chính và phụ của hội chứng chuyển hóa

Vấn đề chính	Vấn đề phụ
Tiểu đường týp 2	Acanthosis nigricans
Tăng huyết áp	U mềm treo
Rối loạn lipid máu (↑ TG, ↓ HDL)	Mụn
Bệnh động mạch vành	Rụng tóc
Béo phì	Có kinh sớm
Tăng acid uric máu	Sự phát triển sinh lí ↑
Sự bất thường quá trình phân hủy fibrin	PCOS
	Cận thị
	Ung thư biểu mô (vú, tuyến tiền liệt, ruột kết)

Tăng insulin máu dẫn đến tăng tín hiệu insulin/IGF-1 với nhiều hậu quả chuyển hóa, trong đó mụn trứng cá là một [2]. Có nhiều con đường mà tín hiệu tăng cường như vậy hoạt động, trong đó sự hoạt hóa của mTORC1 (mục tiêu cơ học của phức hợp rapamycin 1; một kinase nhạy cảm với chất dinh dưỡng) là đáng chú ý nhất. MTORC1 được kích hoạt thúc đẩy sự hình thành chất nhờn của tuyến bã thông qua sự hoạt hóa của SREBP1 (protein liên kết yếu tố phản ứng sterol) [12], và nó là chất điều hòa chính hoạt động của tuyến bã nhờn và sự hình thành chất nhờn tuyến bã, một yếu tố gây bệnh chính trong mụn trứng cá (Hình 9.1).

Sự gia tăng biểu hiện gen mTOR đã được quan sát thấy ở da tổn thương cũng như không tổn thương của bệnh nhân mụn trứng cá so với đối chứng khỏe mạnh bình thường [13]. Các nghiên cứu hóa mô miễn dịch cho thấy sự biểu hiện tế bào chất và biểu hiện nhân của mTORC1 mạnh hơn ở các tuyến bã nhờn bị viêm ở lưng của bệnh nhân mụn trứng cá so với nhóm chứng [14]. Một con đường khác là S6K1 (protein ribosome S6 kinase beta-1) thông qua IRS-1 (chất nền của thụ thể insulin – 1) phosphoryl hóa gây ra IR [2]. Tăng tín hiệu insulin / IGF-1 ức chế trực tiếp hoạt động của FoxO1 hạt nhân trong tế bào tuyến bã của người [15]. Tăng insulin máu điều hòa tăng sản xuất androgen tuyến sinh dục [16] với các tác động theo đó như mụn trứng cá, rụng lông và PCOS. Tăng androgen thúc đẩy mụn trứng cá thông qua một số cơ chế, một trong số đó là tăng cường biểu hiện mTORC1 thông qua AR (thụ thể androgen) ức chế DEPTOR (DEP domain-containing mTOR-interacting protein) [17].



Hình 9.1 Sơ đồ tổng quan về cơ chế bệnh sinh IRAA

Tăng tín hiệu insulin/IGF-1 chịu trách nhiệm cho IR sinh lý đi kèm với tuổi dậy thì. Tuy nhiên, chế độ ăn phương tây nhiều calo thường được tiêu thụ ở độ tuổi này kết hợp IR sinh lý và tăng insulin máu. Tín hiệu insulin / IGF-1 chiếm một vị trí quan trọng trong cơ chế ngược dòng của bệnh sinh mụn trứng cá và theo cách này, nó tác động lên tất cả bốn yếu tố sinh bệnh chính của mụn trứng cá, đó là sự sừng hóa bất thường, sự hình thành chất bã nhờn, rối loạn vi sinh vật nang lông, đặc biệt là *Cutibacterium acnes*, và viêm nang lông và quanh nang lông [1] (Hình 9.1).

Các khía cạnh về chủng tộc, dân tộc, khu vực, địa lý của IRAA

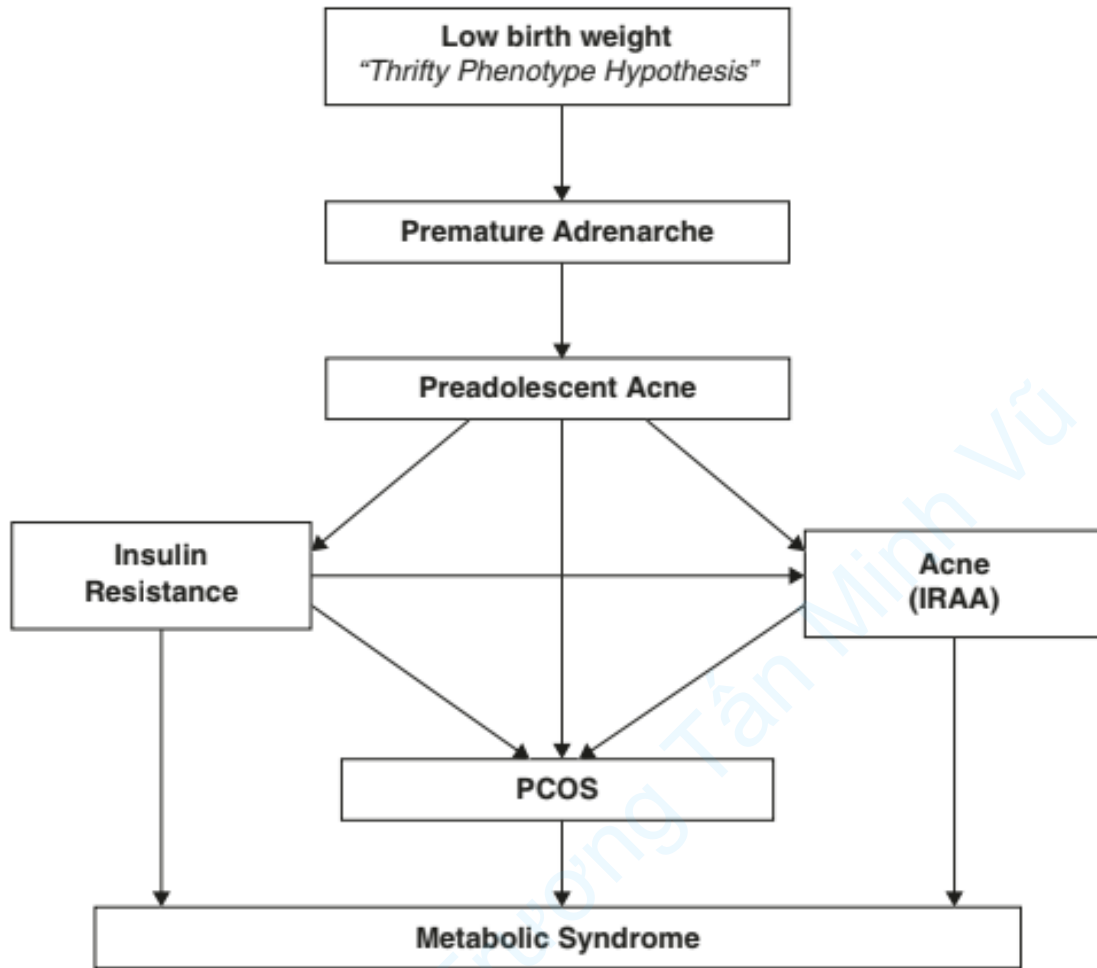
IRAA có sự khác biệt về chủng tộc / dân tộc và khu vực / địa lý được báo cáo trong quần thể mụn trứng cá trên toàn cầu. Hầu hết các tài liệu liên quan đến insulin trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá đều xuất phát từ Nam và Đông Á, Mỹ Latinh, Thổ Nhĩ Kỳ và Ý [18–22]. Có những dự đoán theo chủng tộc đối với IR [23]. Người Ấn Độ, Tây Ban Nha và Châu Phi được cho là có xu hướng bị IR nhiều hơn [23]. Vai trò của việc thay đổi thói quen ăn uống cùng với việc chuyển đổi sang chế độ ăn phương Tây trong các xã hội đang phát triển là lời giải thích thuyết phục cho việc gia tăng tỷ lệ bị IR và mụn trứng cá trong các xã hội này [10]. Nó chắc chắn áp dụng tốt cho Ấn Độ, nơi các quan sát trong 30 năm qua chứng thực giả thuyết này. IR tác động đến hệ vi sinh vật, tính dễ bị tổn thương trước các tác nhân môi trường gây stress (ô nhiễm không khí, tác nhân lây nhiễm, tiếp xúc với hóa chất và UV), sức khỏe miễn dịch và nội tiết, tất cả đều phụ thuộc vào các yếu tố địa lý và khu vực. Tác động trầm trọng hơn của ô nhiễm không khí đối với mụn trứng cá là một ví dụ điển hình [24]. Ô nhiễm không khí với các hạt dạng hạt 2,5 (PM 2,5) đã được ghi nhận là làm trầm trọng thêm IR có từ trước [25]. Tóm lại, khuynh hướng di truyền, thay đổi chế độ ăn uống và ô nhiễm không khí đang làm nổi bật sự khác biệt giữa các vùng trong biểu hiện mụn trứng cá mà IRAA là một ví dụ điển hình.

Thông tin lâm sàng của IRAA

IRAA và tuổi

IRAA diễn ra trong một giai đoạn dài (Hình 9.2). Khi nó xuất hiện sớm trong cuộc đời, nó có thể được dự đoán là sẽ tồn tại và tiến triển thành mụn trứng cá ở tuổi trưởng thành [6]. Theo thời gian, IR xấu đi và tình trạng tăng insulin máu trở nên thường xuyên (tăng insulin máu mãn tính). Điều này biểu hiện về mặt lâm sàng với sự xuất hiện và sự tiến triển sau đó của các hình thái đi cùng, với các bệnh đi kèm ngày càng tăng và với các dấu hiệu toàn thân của MetS. Mức độ nghiêm trọng lâm sàng của mụn trứng cá trên khuôn mặt giảm dần đặc biệt là sau 22 tuổi và các di chứng của mụn trứng cá bắt đầu được chú ý nhiều hơn [6]. IRAA

ở tuổi thanh thiếu niên được xem như một yếu tố dự báo của MetS trong khi IRAA ở người trưởng thành là một dấu hiệu của MetS đang phát triển hoặc đã phát triển [6].



Hình 9.2 Giản đồ đề xuất để hiển thị IR, mụn trứng cá và tuổi.

IRAA ở tuổi trước thanh thiếu niên (Preadolescent IRAA)

Khởi phát mụn trứng cá ở tuổi trước dậy thì có thể được giải thích trên cơ sở dậy thì sớm (PA), được xác nhận bằng tăng mức DHEA và DHEAS trước 8 tuổi ở trẻ em gái và 9 tuổi ở trẻ em trai, và sự hiện diện đồng thời dấu hiệu thừa androgen bao gồm mùi cơ thể kiểu người trưởng thành, da và tóc dầu, và mọc lông mu [26]. Mụn trứng cá có thể được kích hoạt bởi IR, và khi đó nó có khả năng liên quan đến sự xuất hiện của acanthosis nigricans (AN) [27] và trong một số trường hợp với buồng trứng đa nang, sự phát triển nhanh của bộ xương và sự trưởng thành về thể chất [27] (Hình. 9.3). Mụn trứng cá ở tuổi trước dậy thì cũng có thể xảy ra ở trẻ em mắc chứng tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh không điển hình (Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia, NCAH), và NCAH và IR có thể đồng thời xảy ra [6]. IRAA

trước dậy thì dự báo mụn trứng cá nghiêm trọng hơn để theo dõi và đóng vai trò là manh mối lâm sàng sớm nhất cho bệnh MetS trong tương lai xa [6].



Hình 9.3 IRAS sớm ở tuổi 13. Mụn trứng cá ở mũi với các nốt sần trên má, acanthosis nigricans và lông mu. Khởi phát mụn trứng cá trước 12 tuổi (tuổi trước dậy thì)

IRAS ở tuổi thanh thiếu niên (Adolescent IRAS)

Sự hiện diện của acanthosis nigricans trên mặt (FAN) trong mụn trứng cá ở tuổi thanh thiếu niên là dấu hiệu phổ biến nhất đối với IR/MetS [28] và biểu hiện lâm sàng như quầng thâm (mắt), trán bóng mờ và cằm bóng mờ (*Hình 9.4*). Các manh mối lâm sàng khác trong IRAS ở tuổi thanh thiếu niên là: chứng rụng lông lan tỏa (bao gồm chứng rụng lông trên trán và các vùng gò má) (*Hình 9.5*), tăng tiết bã nhờn, các dấu hiệu xâm chiếm quá mức của *Malassezia* (gàu, viêm da tiết bã nhờn) và đôi khi tăng sản lạnh tính như viêm da papulosa nigra (DPN) và u mềm treo [6]. Thông thường, IRAS ở tuổi thanh thiếu niên là nhẹ (mức 1) và cho thấy sự chuyển đổi từ phân bố vùng chữ T sang phân bố toàn mặt [6]. Tuy nhiên, mụn trứng cá nghiêm trọng trong bối cảnh IR đã được báo cáo [29].

IRAS ở sau tuổi thanh thiếu niên (Postadolescent IRAS)

Điều này thể hiện sự dai dẳng và tiếp tục của mụn trứng cá ở tuổi thanh thiếu niên. FAN và tăng sản lạnh tính được gặp nhiều hơn. Mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá

dường như giảm dần và phân bố theo "vùng chữ V". Một bệnh nhân trong nhóm này có thể biểu hiện mụn trứng cá cấp II hoặc thậm chí cấp III (dạng nốt) (Hình 9.6 a, b). Di chứng mụn trứng cá trở nên rõ ràng, đặc biệt là chứng tăng sắc tố sau viêm (PIH). Một số bệnh nhân cảm thấy màu da xấu đi (WOSC) mà họ mô tả là "rám nắng dai dẳng" [6]. Tình trạng dư thừa androgen phổ biến hơn và PCOS chiếm ưu thế.



Hình 9.4 Mụn trứng cá nhẹ với các hình thái đi kèm như bóng mờ ở cằm và mí mắt (FAN), tế bào biểu bì tạo hắc tố và thỉnh thoảng có DPN (IRAA)



Hình 9.5 IRAA vị thành niên với PCOS cho thấy chứng tăng sắc tố da và màu da xấu đi (khởi phát ở tuổi vị thành niên)



Hình 9.6 (a) IRAA dạng nốt ở người trưởng thành có DPN. (b) DPNs rõ hơn khi mụn thuyên giảm sau 3 tháng

IRAA ở người trưởng thành

Mụn trứng cá tiếp tục xảy ra sau 25 tuổi biểu hiện tính dai dẳng, tái phát muộn ít phổ biến là và bắt đầu xuất hiện muộn hơn [6]. Ở giai đoạn này, các hình thái đi chung như rối loạn sắc tố / tăng sắc tố giống nám da (*Hình 9.7*), rậm lông và rụng tóc (đặc biệt do nội tiết tố) chiếm ưu thế và thường là biểu hiện chính của bệnh nhân [6]. Các bệnh tăng sản lành tính như DPNs, syringomas, acrochordons, ephelides / lentigines, và melanocytic nevi thì phức tạp hơn [6]. Ở người trưởng thành (ngoài 35 tuổi), tăng sản bã nhờn, dày sừng tiết bã, u mạch và xanthelasma là gặp phải [6]. Bệnh nhân IRAA có nguy cơ phát triển các khối u lành tính khác như u mỡ và u xơ cao hơn. Lão hoá do ánh sáng xuất hiện ở giai đoạn này và tiến triển từ từ [6]. Quan trọng hơn, bệnh nhân IRAA trưởng thành bắt đầu có dấu hiệu về bệnh MetS đang tiến triển [7]. IRAA có xu hướng kéo dài như mụn trứng cá lẻ tẻ ở nam giới trung niên và mụn trứng cá ở cằm ở phụ nữ tiền mãn kinh [6].



Hình 9.7 IRAA ở người trưởng thành cho thấy mụn vùng chữ V, nám má, tiết bã nhờn và rậm lông

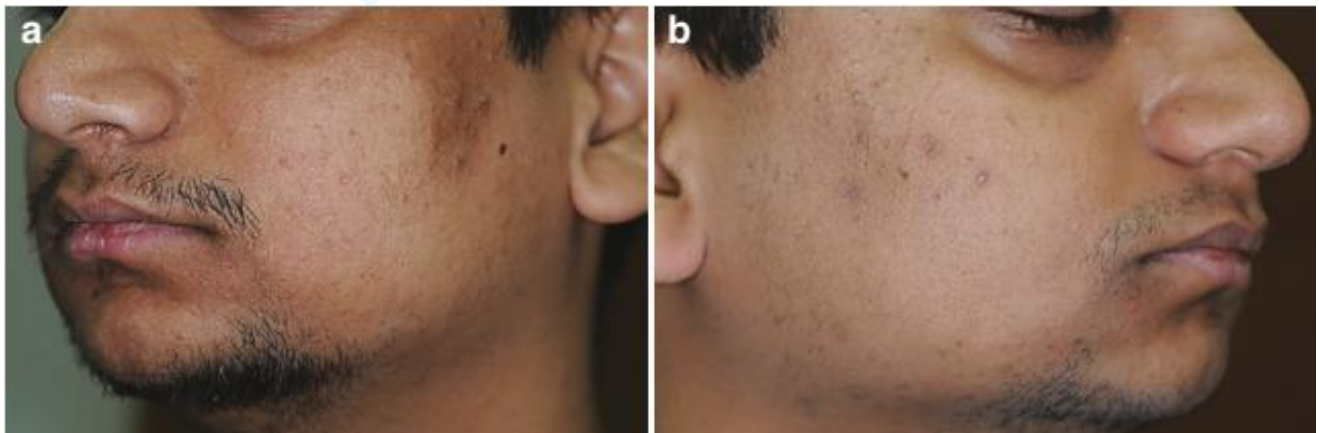
Các phân loại IRAA

Tăng insulin máu theo thời gian dẫn đến mất cân bằng nội tiết tố, rối loạn chức năng miễn dịch và viêm mãn tính, tất cả đều góp phần và điều chỉnh sự biểu hiện của mụn trứng cá đang có. Chúng tôi đã quan sát thấy các loại IRAA sau: *Malassezia* IRAA, *Dystrophic* IRAA, *Autoimmune* IRAA và *Hormonal* IRAA dựa trên các đặc điểm lâm sàng nổi bật và các bất thường trong xét nghiệm (chưa được công bố). Trong *Malassezia* IRAA, *malassezia* phát triển quá mức như gàu nhiều và khó trị, và viêm da tiết bã nhờn vùng má biểu hiện rõ ràng cùng với mụn trứng cá biểu hiện dưới dạng sẩn / mụn mủ, comedon kiểu giấy nhám và sẹo nhỏ, có khuynh hướng ở da dọc theo trán và chân tóc thái dương (*Hình 9.8*) và / hoặc theo vùng chữ O, tức là, phân bố cạnh mũi và quanh miệng. *Dystrophic* IRAA có thêm biểu

hiện loạn dưỡng da, thường được quan sát thấy trên các vùng thái dương và gò má, và biểu hiện bất đối xứng hai bên (Hình 9.9). *Autoimmune IRAA* được quan sát thấy hầu hết ở những phụ nữ có biểu hiện lâm sàng với mụn trứng cá kháng trị; nó có biểu hiện rối loạn chức năng miễn dịch như tổng IgE tăng và các tự kháng thể cơ quan cụ thể tăng cao, như kháng thể thyroglobulin và kháng thể peroxidase tuyến giáp và nghịch lý là ở một số bệnh nhân như vậy mức độ hormone sinh dục giảm tương đối (AMH, DHEAS, 5α DHT, LH, FSH, prolactin). Trong *Hormonal IRAA*, dư thừa androgen / hội chứng SAHA chiếm ưu thế về mụn trứng cá và bằng chứng về PCOS, prolactinemia hoặc NCAH là rõ ràng. Có sự chồng chéo đáng kể giữa các phân loại IRAA nói trên (chưa được công bố).



Hình 9.8 (a) *Malassezia* IRAA - vùng giữa mặt và dọc theo chân tóc, cho thấy mụn mủ nông và viêm da tiết bã. (b) *Malassezia* IRAA ở người trưởng thành, có khuynh hướng biểu hiện ở vùng trên mặt. Đã ghi nhận trường hợp MPHL với nam tương đương PCOS



Hình 9.9 (a, b) Ví dụ về Dystrophic IRAA. Lưu ý sự bất đối xứng 2 bên

Các hội chứng IRAA

Hội chứng APAAN là từ viết tắt của Acne, Patterned Alopecia, Acanthosis Nigricans, và được xem như một bản sao của SAHA ở nam giới (*Hình 9.10*) [5]. Tương đương PCOS ở nam giới là một tình trạng được mô tả gần đây [30] biểu hiện như rụng tóc kiểu nam giới (Kiểu Ludwig), Malassezia phát triển quá mức, với tăng insulin, prolactin và LH huyết thanh; những bệnh nhân này cũng bị mụn trứng cá và tương đương PCOS ở nam giới biểu hiện trùng lặp với IRAA (chưa được công bố). Hội chứng HAIR-AN là từ viết tắt của HyperAndrogenism, Insulin Resistance và Acanthosis Nigricans; một khiếm khuyết di truyền bao gồm các đột biến trong vùng tyrosine kinase của gen thụ thể insulin [31, 32] và biểu hiện lâm sàng như rậm lông, mụn trứng cá, AN, béo phì và PCOS (*Hình 9.11*) [33].



Hình 9.10 (a, b) Hội chứng APAAN. Lưu ý mụn trứng cá loạn dưỡng. Ludwig loại MPHL



Hình 9.11 Hội chứng HAIR-AN, cho thấy các nigricans acanthosis phức tạp, mụn trứng cá thân mình, rậm lông và béo phì

Các hình thái đi chung trong IRAA

IRAA không xảy ra đơn lẻ! Tăng sản lành tính như liệt kê ở trên đóng vai trò là đầu môi lâm sàng (*Bảng 9.2*). AN và FAN là các dấu hiệu được công nhận của IR [28, 34]. AN là một chỉ dấu quan trọng về độ nhạy insulin độc lập với chỉ số khối cơ thể BMI [34]. Tuy nhiên, người ta đã lưu ý rằng phân loại màu da (SPT) IV biểu hiện AN nhiều hơn loại da II-III và hơn nữa, người ta cho rằng AN trong loại da II-III đặc biệt hơn và dự báo IR nhiều hơn trong loại IV [35]; một ý kiến cần được xem xét kỹ lưỡng hơn? Rậm lông vùng cùng biểu hiện, đặc biệt khi quan sát thấy trên trán, vùng gò má và vùng gáy ủng hộ IRAA [6]. Điều này được thể hiện rõ ràng hơn ở IRAA ở tuổi thanh thiếu niên. Rụng và mỏng tóc lan tỏa (DHLT), đôi khi kèm theo da đầu lỏng lẻo, được ghi nhận trong một số trường hợp, cả nam và nữ, [6] và là dấu hiệu nổi bật khi gặp ở nam thanh niên IRAA. Theo thời gian, tình trạng mất lượng tóc tăng lên thành loại rụng tóc Ludwig (*Hình 9.10*). Viêm nang tóc da đầu đồng thời, tái phát và thuyên giảm, là một hình thái đi kèm gây khó chịu, thường được gọi nhầm là

“mụn trứng cá da đầu”, theo chúng tôi, là một phần của IRAA [6]. Sẹo lồi mụn trứng cá đã được báo cáo là một triệu chứng ngoài da của MetS [36]. Bệnh nhân IRAA cũng gặp các dạng viêm nang lông khác (Bảng 9.2).

Bảng 9.2 Các hình thái đi kèm trong IRAA

Acanthosis nigricans
U mềm treo
Tăng sản da lành tính
DPN, syringomata, u mạch anh đào, xanthelasma, dày sừng tiết bã
Thương tổn sắc tố
Ephelides, lentigines, melanocytic nevi
Facial acanthosis nigricans (FAN)
Màu da xấu đi / râm nắng kéo dài
Nám da
Rối loạn sự phát triển của lông, tóc
Rậm lông
Rụng và mỏng tóc lan tỏa (DHLT)
Rụng tóc theo vùng
Các vấn đề nang lông
Dày sừng nang lông
Viêm nang tóc gáy
Viêm nang tóc da đầu tái phát
Viêm nang lông Malassezia
Viêm nang lông sâu - vùng mu, mông, đùi
Viêm nang lông sau wax lông
Vấn đề khác
Viêm da tiết bã nhờn
Gàu khó trị

Các bệnh đi kèm IRAA

IRAA có nhiều bệnh hệ thống đi kèm [37] chỉ có thể được làm sáng tỏ bằng cách đánh giá tổng thể và cẩn thận đối với từng bệnh nhân mụn trứng cá thông qua đánh giá xét nghiệm thích hợp cho từng bệnh đi kèm đã biết bao gồm thiếu hụt vitamin D3, thiếu hụt vitamin B12, cơ địa dị ứng, rối loạn chức năng miễn dịch, PCOS, prolactinemia, tăng sản thượng thận, NCAH (tăng sản thượng thận bẩm sinh không điển hình), rối loạn chức năng tuyến giáp, rối loạn chức năng tiêu hóa, rối loạn lipid máu và viêm mãn tính [38–44]. Các bệnh hệ thống đi kèm dựa trên bản chất hệ thống /chuyển hóa tự nhiên của IRAA và cần được giải quyết bằng các biện pháp điều trị phù hợp.

Cơ chế bệnh sinh của IRAA

IRAA là một thành phần của MetS, tự nó đại diện cho nhiều bất thường trong hệ thống cơ thể cực kỳ phức tạp với nhiều hệ thống con lồng vào nhau và tác động lẫn nhau. IRAA là kết quả từ các sai lệch định tính, sai lệch định lượng và sai lệch trong mối quan hệ qua lại của cả bốn yếu tố sinh bệnh chính.

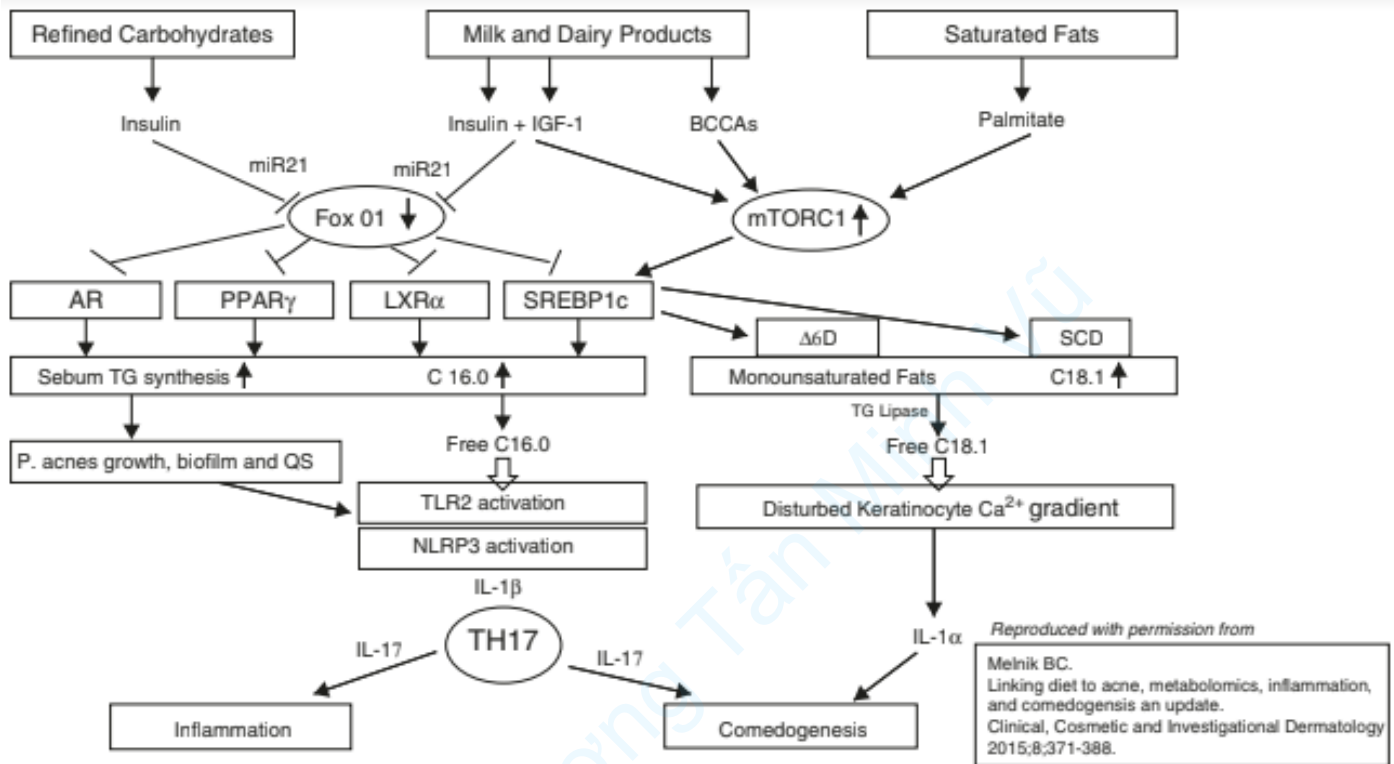
Các cơ chế phân tử của IRAA rất phức tạp và liên quan đến nhiều con đường và nhiều phân tử hoạt tính sinh học, trong đó insulin/IGF-1 gây ra tín hiệu PI3K/Akt/FoxO1/mTORC1 được đề xuất là quan trọng nhất [45]. Tín hiệu IGF-1 thông qua MAPK cũng kích hoạt mTORC1 [45]. Một kinase nhạy cảm với chất dinh dưỡng, mTORC1 điều chỉnh tăng trưởng và đồng hóa nói chung và cũng là nguyên nhân gây ra bệnh béo phì, đái tháo đường típ 2 và MetS [2]. BCAAs (axit amin chuỗi nhánh) và axit palmitic (từ chất béo chế độ ăn uống và sữa) cũng kích hoạt mTORC1 [2]. Tăng tín hiệu mTORC1/SREBP1 giúp tăng cường biểu hiện của các enzym quan trọng của quá trình tổng hợp axit béo như acetyl-CoA carboxylase (ACC) và các desaturase như $\Delta 6$ -desaturase và stearyl CoA desaturase (SCD1) [trích dẫn từ 2]. Các tác dụng sinh học khác của mTORC1 được kích hoạt bao gồm stress oxy hóa, viêm và sự di chuyển các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi [2].

Tăng tín hiệu insulin / IGF-1 ức chế hoạt động của FoxO1 trong tế bào tuyến bã và tuyến bã của bệnh nhân mụn trứng cá [46]. FoxO1 (Forkhead Box O1) là yếu tố phiên mã trao đổi chất mà từ vị trí hạt nhân của nó ức chế tín hiệu SREBP1 và AR và theo cách này, và theo một số cách khác, đóng vai trò bảo vệ chống lại mụn trứng cá (*Hình 9.12*) [46]. IGF-1 gây ra sự tăng sinh trong tế bào tuyến bã, và cả insulin và IGF-1 đều gây ra sự biệt hóa của tế bào tuyến bã [46]. Sự biểu hiện của IGF-1 mạnh nhất ở tuyến bã nhờn và kiểu biểu hiện cho thấy vai trò của IGF-1 như một mitogen và morphogen của tuyến bã nhờn [47]. Chiết xuất từ *C. acnes* (phần màng) làm tăng sự biểu hiện IGF-1 / IGF-1R trong biểu bì của mẫu cấy [48]. IR được báo cáo là làm tăng các phản ứng viêm bên trong và tiếp giáp với mụn trứng cá [49].

Truyền tín hiệu insulin / IGF-1 góp phần hình thành mụn và viêm thông qua việc kích hoạt mTORC1 / SREBP1, làm tăng sản xuất axit palmitic, axit sapienic và axit oleic bởi tuyến bã nhờn, do đó thúc đẩy sự phát triển của *C. acnes* và hình thành màng sinh học, đồng thời tăng cường biểu hiện lipase triacylglycerol [50].

Truyền tín hiệu insulin / IGF-1 cũng có thể bị ảnh hưởng bởi sự đa hình gen và đột biến gen. Mức độ IGF-1 cao hơn đã được báo cáo ở những bệnh nhân mụn trứng cá đồng hợp tử đối với 192/192 cặp cơ sở alen của gen IGF-1 [51]. Người ta cho rằng những cá nhân đồng hợp tử về gen IGF-1 không chỉ có khả năng bị mụn trứng cá nhiều hơn mà còn có khả năng bị mụn trứng cá nặng hơn [51]. Các dạng IRAA bất thường hoặc nghiêm trọng cũng có thể phát sinh từ các đột biến trên gen INSR mã hóa cho thụ thể insulin [52].

Tăng tín hiệu insulin / IGF-1 làm màu da xấu đi do tác động kết hợp của AN và thay đổi mạch máu da (rối loạn chức năng nội mô, tăng tốc độ xơ vữa động mạch và lắng đọng các sản phẩm cuối cùng của glycation) [53]. Ngoài ra, nó làm tăng sự hình thành hắc tố [53] và tăng sự biểu hiện của α -MSH [54] và POMC [55]. Insulin cũng có tính phân bào đối với tế bào hắc tố in vitro [56].



Hình 9.12 Con đường phân tử thể hiện mối quan hệ âm dương giữa FoxO1 và mTORC1

Xét nghiệm chẩn đoán IRAA

Đầu tiên và quan trọng nhất lúc bắt đầu là xác nhận IR trong một đối tượng mụn nhất định. Tiêu chuẩn vàng của xác nhận IR là kỹ thuật kẹp tăng insulin-euglycemic [57] yêu cầu truyền IV và do đó, không thực tế. Lựa chọn tốt nhất tiếp theo là HOMA-IR (Đánh giá mô hình cân bằng nội mô về kháng insulin) [58], một công thức từ máy tính, trong đó giá trị của đường huyết lúc đói được nhân với giá trị của insulin lúc đói và sản phẩm được chia cho 405 (trong đơn vị đo quy đồng mẫu số là 22,5); giá trị bắt nguồn trên 4,50 được chấp nhận là giá định của IR trên tất cả các quy luật của chăm sóc sức khỏe. Trong nhóm mụn trứng cá, con số này đã được điều chỉnh giảm xuống 2,50 [17] và 2,70 [29]. HOMA2-IR là một mô hình được cập nhật bằng máy tính, được coi là chính xác và đáng tin cậy hơn và có giới hạn cho IR là 1,80 [59, 60].

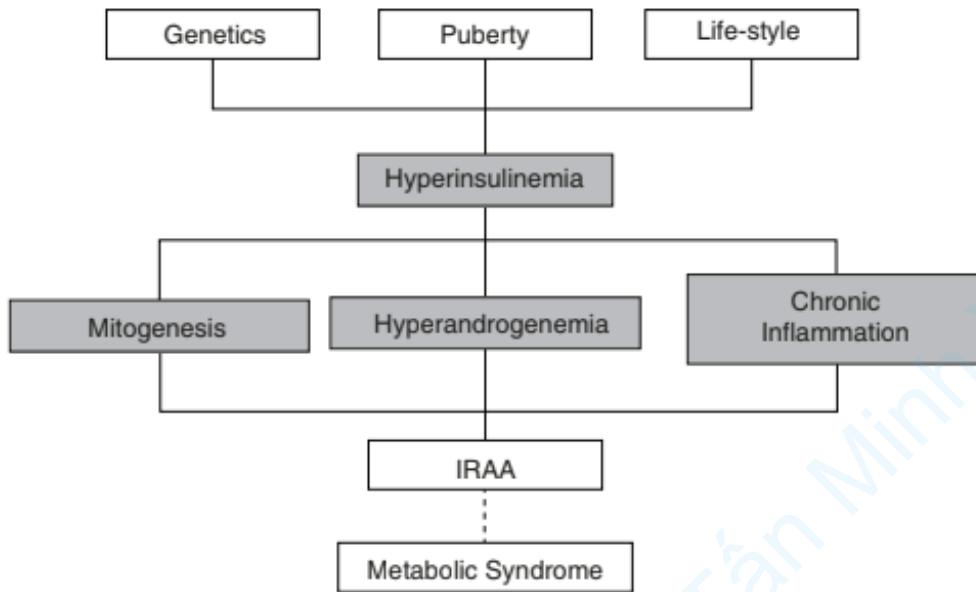
Thử nghiệm insulin phụ thuộc vào các biến số kỹ thuật như nhãn hiệu của bộ công cụ thử nghiệm và kỹ thuật được sử dụng [61], sự cẩn thận trong việc xử lý mẫu vật và độ chính xác mà thử nghiệm được thực hiện. Một biến số khác là dòng chảy máu được báo cáo là ảnh hưởng đến nồng độ insulin huyết thanh lúc đói và IR [62]. Sự khác biệt trong kết quả xét nghiệm thường gặp trong thực tế của chúng tôi. Hơn nữa, có sự nhầm lẫn là nồng độ bình thường trong huyết thanh lúc đói và insulin PP là bao nhiêu? Phạm vi tham chiếu tiêu chuẩn được sách giáo khoa trích dẫn là $<25 \mu\text{IU/ml}$ đối với insulin lúc đói và $16\text{--}166 \mu\text{IU/ml}$ đối với sau khi nạp insulin 2 giờ [61]. Các phạm vi tham chiếu này dường như bị lệch đối với bệnh tiểu đường và gây hiểu lầm cho các bác sĩ da liễu. Từ một nghiên cứu dịch tễ học ở Hoa Kỳ [63], Johnson và cộng sự kết luận rằng insulin lúc đói lớn hơn $9 \mu\text{IU} / \text{ml}$ được xác định là tiền tiểu đường ở 80% nhóm thuần tập. Một nghiên cứu của Nhật Bản đã công bố mức insulin bình thường là từ 8 đến $11 \mu\text{IU} / \text{ml}$ [64]. Trong một nghiên cứu về IR ở mụn trứng cá nặng ở Thổ Nhĩ Kỳ, insulin lúc đói trung bình ở 156 đối chứng (tuổi trung bình $19,94 \pm 4,77$ tuổi) được báo cáo là $9,12 \pm 3,55 \mu\text{IU/ml}$ so với $14,01 \pm 11,99 \mu\text{IU/ml}$ đối với các đối tượng mụn trứng cá [29]. Trong một nghiên cứu về IR ở trẻ em và thanh niên mắc AN ở Ấn Độ, insulin lúc đói ở 30 đối chứng bình thường phù hợp với độ tuổi (tuổi $16,06 \pm 4,89$) được báo cáo là $10,17 \pm 3,54 \mu\text{IU} / \text{ml}$ [65]. Insulin sau ăn (và đường) thường không được kiểm tra ở những đối tượng trẻ hơn vì những lý do y đức nhưng được cho là có liên quan đặc biệt trong giai đoạn dậy thì và thanh thiếu niên khi IR toàn bộ cơ thể tăng lên một cách tự nhiên [66]. Trong một nhóm thuần tập gồm 132 bệnh nhân IRAA (93 nữ, 39 nam; 69 dưới 25 tuổi), insulin lúc đói trung bình được tìm thấy là $10,91 \pm 6,44 \mu\text{IU/ml}$ và insulin PP trung bình là $55,41 \pm 38,99$ (Kubba R, chưa được công bố). Sau nhiều năm tiến hành thử nghiệm insulin ở bệnh nhân mụn trứng cá, chúng tôi nhận thấy insulin huyết thanh lúc đói trên $10 \mu\text{IU} / \text{ml}$ và PP-insulin tăng gấp bốn lần hoặc cao hơn là gợi ý IR và, trong tình trạng mụn trứng cá, các dấu hiệu IR trên da xác định IRAA (tương quan lâm sàng-phòng thí nghiệm; CLC).

Điều trị IRAA

Điều chỉnh chế độ ăn uống và lối sống

Các biện pháp điều trị bổ sung được đảm bảo để giải quyết IR và các rối loạn chuyển hóa toàn thân liên quan ở bệnh nhân IRAA. Mục tiêu điều trị chính là tình trạng tăng insulin máu (Hình 9.13). Bước đầu tiên theo hướng này là tối ưu hóa lối sống, trong đó quản lý cân nặng và kiểm soát chế độ ăn uống là điều tối quan trọng. Giảm trọng lượng có lợi cho mụn trứng cá bằng nhiều cơ chế bao gồm tăng mức adiponectin [67], từ đó ngăn chặn tín hiệu mTORC1 / S6K1 và giảm IR [68]. Thực phẩm chứa đường bao gồm sữa và các sản phẩm từ sữa và chất béo bão hòa giúp tăng cường tín hiệu insulin/ GF-1 [69], hạn chế chúng làm suy yếu tín hiệu mTORC1 [70]. Trong một nghiên cứu có kiểm soát kéo dài 10 tuần, chế độ ăn uống có đường huyết thấp đã được chứng minh là cải thiện mụn trứng cá với việc giảm kích

thước tuyến bã nhờn, giảm viêm, giảm SREBP-1 và giảm IL-8 [71]. Nên tăng cường hoạt động thể chất và tập thể dục thường xuyên. Có một số tác nhân điều trị được thiết lập trong việc quản lý bệnh tiểu đường, IR, PCOS và béo phì, phù hợp để tái sử dụng trong điều trị IRAA. Cơ sở lý luận điều trị là tất cả chúng đều ngăn chặn sự kích hoạt của mTORC1 (Bảng 9.3).



Hình 9.13 Các phương pháp tiếp cận điều trị trong IRAA

Bảng 9.3 Các chất có khả năng ức chế tín hiệu mTORC1 và các chất hỗ trợ trong điều trị IRAA

EPA (eicosapentaenoic acid) and DHA (docosahexaenoic acid)
EGCG (Epigallocatechin-3-gallate)
Resveratrol
Curcumin
N-acetylcysteine
Alpha-lipoic acid
Myo-inositol
Vitamin D3

Metformin

Một biguanide, một loại thuốc trị đái tháo đường, là cơ sở chính của việc điều trị IRAA bằng thuốc. Metformin là một loại thuốc nhạy cảm với insulin và cũng là một chất ức chế mTORC1 tuyệt vời [72]. Metformin làm giảm hấp thu glucose qua đường tiêu hóa [73]. Metformin kháng androgen thông qua các cơ chế khác với kháng androgen cổ điển [74]. Metformin có khả năng chống viêm nhờ tác động lên tín hiệu NF- κ B [75]. Tác dụng có lợi của metformin trong mụn trứng cá, chỉ định off-label, đã được ghi nhận trong một số nghiên

cứu lâm sàng quốc tế [76–78]. Metformin được dùng bằng đường uống với liều lượng hàng ngày thay đổi từ 500 mg đến 2500 mg, có thể dùng cho những bệnh nhân trên 10 tuổi và cũng có thể được tiếp tục ở những bệnh nhân nữ bị mụn trứng cá đang có kế hoạch thụ thai hoặc đã thụ thai, được phân nhóm B trên thai kỳ. Liều metformin được chuẩn độ tùy theo đáp ứng điều trị và khả năng dung nạp. Khoảng 20% đối tượng được dùng metformin có G-I. không dung nạp và trong một số lần tăng liều dần dần có thể giúp vượt qua nó [79]. Metformin có độ an toàn tuyệt vời với ít tương tác thuốc. Metformin có thể được kê đơn một cách an toàn với các loại thuốc trị mụn toàn thân gồm kháng sinh, retinoids và kháng androgen. Metformin không gây hạ đường huyết phản ứng ở bệnh nhân không tiêu đường [80]. Prudence cho rằng nên tìm hiểu kỹ dược lý của metformin trước khi bắt đầu kê đơn cho bệnh nhân mụn trứng cá.

Các loại thuốc khác ức chế mTORC1 và có lợi trong IRAA

EPA (axit eicosapentaenoic) và DHA (axit docosahexaenoic) được sử dụng bằng đường uống với liều 1–2 g hàng ngày đã được chứng minh là làm giảm các tổn thương mụn do viêm và không viêm [81], được báo cáo thông qua việc ức chế kích hoạt và giảm tín hiệu mTORC1/SREBP1 [82], 83]. EPA cũng được báo cáo là làm giảm hoạt động của mTORC1 [84]. EGCG (epigallocatechin-3-gallate), có nguồn gốc từ trà xanh, là một chất ức chế mTORC1 khác [85]. EGCG bôi tại chỗ đã được báo cáo là có tác dụng cải thiện mụn trứng cá bằng cách nhắm mục tiêu tăng sản bã nhờn, bội nhiễm *C. acnes* và viêm nhiễm [86]. Mặc dù con đường MAPK là quan trọng nhất, nhưng EGCG bôi tại chỗ điều chỉnh nhiều mục tiêu phân tử khác bao gồm ức chế con đường IGF-1/PI3K/Akt [86]. Resveratrol, được tìm thấy trong nho và quả berry, ức chế mTORC1 [87]. Resveratrol tại chỗ cũng có tác dụng kháng khuẩn đối với *C. acnes* [88]. Curcumin, một dẫn xuất của nghệ, nhắm mục tiêu đến cả mTORC1 và mTORC2 theo cách phụ thuộc vào liều lượng [89]. Nghệ cũng có thể cải thiện mụn trứng cá thông qua tác dụng kháng khuẩn, chống viêm và chống đái tháo đường [90]. N-acetylcysteine, một chất chống oxy hóa, đã được thử dùng trong mụn trứng cá cả bôi tại chỗ (đối với comedone) và uống (đối với mụn trứng cá sần- mụn mủ) [91] cũng là một chất ức chế mTORC1 [92]. Axit alpha-lipoic, một chất chống oxy hóa khác, là một chất chống tăng đường huyết được công nhận thông qua tác dụng của nó đối với tín hiệu insulin, thông qua việc tăng quá trình phosphoryl hóa tyrosine của IRS-1 và thông qua kích thích chuyển vị GLUT4 (thông qua PI3K / Akt) và kích hoạt GLUT4 (thông qua p38 MAPK) [93]. Axit alpha-lipoic đã được chứng minh là có khả năng ức chế mTORC1 trong các thí nghiệm trên động vật [94]. Myo-inositol (một trong chín đồng phân của inositol) là một thành phần của phức hợp vitamin B, và là một chất nhạy cảm insulin được công nhận; nó cải thiện tín hiệu insulin và làm giảm insulin huyết thanh [95]. Myo-inositol được khuyên dùng trong PCOS (đặc biệt là ở thanh thiếu niên), nơi nó có tác dụng kháng nội tiết tố tương đương với OCP và cải thiện các thông số trao đổi chất [96]. Ở cấp độ phân tử, inositol polyphosphat điều chỉnh

sự hoạt hóa của mTOR để đáp ứng với các axit amin thiết yếu, và cũng liên quan đến các con đường tín hiệu AMPK [97].

Vitamin D3 và IRAA

Thiếu vitamin D3 phổ biến ở các khu vực địa lý bị ô nhiễm không khí và tạo thành một yếu tố gây nhiễu quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của IRAA. Thiếu vitamin D có liên quan đến rối loạn chức năng IR và tế bào β [98]. Nâng mức vitamin D từ 10 ng/dl lên 30 ng/dl được cho là cải thiện độ nhạy insulin lên 60% [99]. Điều chỉnh tình trạng thiếu hụt vitamin D trong mụn trứng cá có thể làm giảm tín hiệu mTORC1, tăng biểu hiện của peptide kháng khuẩn cathelicidin, và do đó ức chế *C. acnes* [99, 100]. Các tác nhân nói trên trong phần này (*Bảng 9.3*) là các chất bổ sung dinh dưỡng có bán tại hiệu thuốc. Chúng là chất bổ trợ và cung cấp phạm vi cho các kế hoạch điều trị IRAA rộng hơn, sáng tạo và phù hợp.

Tóm tắt

IRAA là một tập hợp con của mụn do insulin có đặc điểm lâm sàng đặc biệt, các hình thái đi chung, nhiều bệnh đi kèm, diễn tiến dai dẳng và tăng insulin máu. IRAA dường như đứng giữa di truyền, proteomics, transcriptomics và chuyển hóa. Dấu hiệu chuyển hóa của nó được biểu hiện bằng mTORC1 [2]. IRAA có liên quan về dinh dưỡng, trao đổi chất, nội tiết tố và miễn dịch mà cho đến nay vẫn chưa được thể hiện trong tài liệu về mụn trứng cá. Là một tình trạng chuyển hóa toàn thân, nó đòi hỏi sự tham gia, phác hoạ và quản lý toàn diện. Nó cũng mang đến một cơ hội duy nhất cho các bác sĩ da liễu để “ngăn chặn cuộc hành quân của MetS” [2].

Tài liệu tham khảo

1. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, et al. Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584–90.
2. Melnik BC. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018;36:29–40.
3. Gonzalez-Salvidar G, Rodriguez-Gutierrez R, Ocampo-Candiani J, et al. Skin manifestations of insulin resistance: from a biochemical stance to a clinical diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2017;7:37–51.
4. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:847–56.
5. Kubba R. Acne in dark skin people. In: Schwartz RA, Micali G, editors. *Acne*. Gurgaon: Macmillan; 2013. p. 39–50.

6. Kubba R, Chatrath V. Acne expression and management in Indians. *World Clin Dermatol.* 2013;1:105–27.
7. Zouboulis CC, Okoro E, Kubba R. Acne in dark skin. In: Orfanos CE, Zouboulis CC, Assaf C, editors. *Pigmented ethnic skin and imported dermatoses.* Germany: Springer; 2018. p. 203–17.
8. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. *Diabetol Metab Syndr.* 2011;3:10–2.
9. Denley A, Cosgrove L, Booker GW, et al. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:421–39.
10. Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just syndrome X. *Comp Biochem Physiol.* 2003;136:95–112.
11. Thibutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited (editorial). *Arch Dermatol.* 2002;138:1591–2.
12. Caron A, Richard D, Laplante M. The role of mTOR complexes in lipid metabolism. *Ann Rev Nutr.* 2015;35:321–48.
13. Monfrecola G, Lembo S, Caiazzo G, et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol.* 2016;25:153–5.
14. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, et al. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol.* 2016;174:1299–307.
15. Mirdamadi Y, Thielitz A, Wiede A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;415:32–44.
16. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2008;22:261–74.
17. Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signalling. *Trends Cell Biol.* 2015;25:545–55.
18. Kaymak Y, Adisen E, Ilter N, et al. Dietary glyce- mic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:819–23.
19. Nagpal M, De D, Handa S, Sachdeva N. Insulin resistance and metabolic syndrome in young men with acne. *JAMA Dermatol.* 2016;152:399–404.
20. Kumari R, Thappa DM. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:291–9.
21. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine.* 2012;42:555–60.
22. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, et al. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol.* 2008;159:990–1.
23. Svetlana T, Maclaren N. Insulin resistance syn- drome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2526–34.

24. Krutmann J, Moyal D, Liu W, Kandhari S, et al. Pollution and Acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:199–204.
25. Haberzettl P, McCracken JP, Bhatnagar A, Conklin DJ. Insulin sensitizers prevent fine particulate matter- induced vascular insulin resistance and changes in endothelial progenitor cell homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310:1423–38.
26. Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, et al. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:189–207.
27. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:614–8.
28. Panda S, Das A, Lahiri K, et al. Facial acanthosis nigricans: morphological marker of metabolic syndrome. *Indian J Dermatol*. 2017;62:591–7.
29. Emiroglu N, Cengiz FP, Kemeriz F. Insulin resistance in severe acne vulgaris. *Postep Derm Alergol*. 2015;32:281–5.
30. Sanke S, Chander R, Jain A, et al. A comparison of the hormonal profile of early androgenetic alopecia in men with the phenotypic equivalent of polycystic ovarian syndrome in women. *JAMA Dermatol*. 2016;152:986–91.
31. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774–800.
32. Globerman H. Analysis of the insulin receptor gene tyrosine kinase domain in obese patients with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *Int J Obes Relat Metab Discord*. 1998;22:349–53.
33. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome. A common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;137:90–101.
34. Sinha S, Schwartz AR. Juvenile acanthosis nigricans (review). *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:502–8.
35. Lopez-Alvarenga JC, Gardia-Hidalco L, Landa-Anell MV, et al. Influence of skin color on the diagnostic utility of clinical acanthosis nigricans to predict insulin resistance in obese patients. *Arch Med Res*. 2006;37:744–8.
36. Verma SB, Wollina U. Acne keloidalis nuchae: another cutaneous symptom of metabolic syndrome, truncal obesity, and impending/overt diabetes mellitus? *Am J Clin Dermatol*. 2010;11:433–6.
37. Kubba R. Acne comorbidities. *World Clin Dermatol*. 2013;1:155–68.
38. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820–5.
39. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend revisited. *Exp Dermatol*. 2007;16:618–25.
40. Schmuth M, Watson RE, Deplewski D, et al. Nuclear hormone receptors in human skin. *Horm Metab Res*. 2007;39:96–105.
41. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, et al. Vitamins as hormones. *Horm Metab Res*. 2007;39:71–84.

42. Jasim ZF, McKenna KE. Vitamin B12 and folate deficiency anaemia associated with isotretinoin treatment for acne. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:599.
43. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO. Effect of isotretinoin treatment on plasma holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels: non-controlled study. *Int J Dermatol*. 2011;50:1564–9.
44. Calvo Romero JM, Ramiro Lozano JM. Vitamin B (12) in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:487–90.
45. Cong TX, Hao D, Wen X, et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311:337–49.
46. Melnik BC. FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:105–14.
47. Rudman SM, Philpott MP, Thomas GA, Kealey T. The role of IGF-I in human skin and its appendages: morphogen as well as mitogen? *J Invest Dermatol*. 1997;109:771–7.
48. Isard O, Knol AC, Aries MF, et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*. 2011;131:59–66.
49. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793–801.
50. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, et al. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol*. 1986;87:733–6.
51. Rahman MA, De D, Handa S, et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:768–73.
52. Krishnamurthy M, Pingul MM. A novel insulin receptor mutation in an adolescent with acanthosis nigricans and hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29:1201–5.
53. Hung-Yuan C, Tze-Wah K, Yen-Lin C, et al. Skin color is associated with insulin resistance in non-diabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2009;29:458–64.
54. Costa JL, Hochgeschwender U, Brennan M. The role of melanocyte-stimulating hormone in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2006;5:7–13.
55. Mountjoy KG, Wong J. Obesity, diabetes and functions for pro-opiomelanocortin-derived peptides. *Mol Cell Endocrinol*. 1997;128:171–7.
56. Abdel-Naser MB. Mitogen requirements of normal epidermal human melanocytes in a serum and tumour promoter free medium. *Eur J Dermatol*. 2003;13:29–33.
57. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Phys*. 1979;237:214–23.
58. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
59. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21:2191–2.

60. Safar FH, Mojiminiyi OA, Al-Rumaih HM, Diejomaoh MF. Computational methods are significant determinants of the associations and definitions of insulin resistance using the homeostasis model assessment in women of reproductive age. *Clin Chem*. 2011;57:279–85.
61. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016.
62. Yoshida K, Kimura T, Aoki T, et al. Fasting serum insulin levels and insulin resistance are associated with blood rheology in Japanese young adults without diabetes. *J Int Med Res*. 2016;44:496–507.
63. Johnson JL, Duick DS, Chui MA, Aldasouqi SA. Identifying prediabetes using fasting insulin levels. *Endocr Pract*. 2010;16:47–52.
64. Iwase H, Kobayashi M, Nakajima M, Takatori T. The ratio of insulin to C-peptide can be used to make a forensic diagnosis of exogenous insulin overdosage. *Forensic Sci Int*. 2001;115:123–7.
65. Nithun TM, Ranugha PSS, Betkerur JB, Shastry V. Association of acanthosis nigricans and insulin resistance in Indian children and youth – a HOMA2-IR based cross-sectional study. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10:272–8.
66. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999;48: 2039–44.
67. Yang W-S, Lee W-J, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3815–9.
68. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signalling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016;8:101–9.
69. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:371–88.
70. Melnik BC. Dietary intervention in acne. Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by western diet. *Dermat Endocrinol*. 2012;4:20–32.
71. Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:241–6.
72. Melnik BC, Schmitz G. Metformin: an inhibitor of mTORC1 signaling. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2:1029.
73. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab*. 2014;20:953–66.
74. Malaguarnera R, Sacco A, Morcavallo A, et al. Metformin inhibits androgen-induced IGF-IR up-regulation in prostate cancer cells by disrupting membrane-initiated androgen signalling. *Endocrinology*. 2014;155:1207–21.
75. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ Res*. 2016;119:652–65.

76. Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:669–76.
77. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, et al. Low glycemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:38–42.
78. Robinson S, Kwan Z, Tang MM. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a randomized open-label study. *Dermatol Ther*. 2019; May 1(epub).
79. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010;1:117–28.
80. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60:1566–76.
81. McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol*. 2010;28:440–51.
82. Jung JY, Kwon HH, Hong JS, et al. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomized, double-blind, controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:521–5.
83. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2013;38:1154–63.
84. Yasuda M, Tanaka Y, Kume S, et al. Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:1097–108.
85. Van Aller GS, Carson JD, Tang W, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea, is a dual phosphoinositide-3-kinase/mTOR inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;406:194–9.
86. Yoon JY, Kwon HH, Min SY, et al. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting P. acnes. *J Invest Dermatol*. 2013;133:429–40.
87. Park D, Jeong H, Lee MN, et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition. *Sci Rep*. 2016;6:21772.
88. Taylor EJM, Yu Y, Champer J, Kim J. Resveratrol demonstrates antimicrobial effects against *Propionibacterium acnes* in vitro. *Dermatol Ther*. 2014;4:249–57.
89. Beevers CS, Zhou H, Huang S. Hitting the golden TORget: curcumin's effects on mTOR signalling. *Anti Cancer Agents Med Chem*. 2013;13:988–94.
90. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible plants and their influence on the gut microbiota and acne. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1071–85.
91. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84:652–9.
92. Lai Z-W, Hanczko R, Bonilla E, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mTOR in T cells of lupus patients. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2937–46.

93. Konrad D, Somwar R, Sweeney G, et al. The anti- hyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation. Potential role of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in GLUT4 activation. *Diabetes*. 2001;50:1464–71.
94. Li Z, Dungan CM, Carrier B, et al. Alpha-lipoic acid supplementation reduces mTORC1 signaling in skeletal muscle from high fat fed obese Zucker rats. *Lipids*. 2014;49:1193–201.
95. Lauretta R, Lanzolla G, Vici P, et al. Insulin- sensitizers, polycystic ovary syndrome and gynaecological cancer risk. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:867162.
96. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo- inositol in the treatment of teenagers affected by PCOS. *Int J Endocrinol*. 2016; Article ID 1473612, 6 pages.
97. Lee J-Y, Kim Y-R, Park J, Kim S. Inositol polyphosphate multikinase signalling in the regulation of metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271:68–74.
98. Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820–5.
99. Lee WJ, Cha HW, Sohn MY, et al. Vitamin D increases expression of cathelicidin in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2012;304:627–32.
100. Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, et al. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1863–6.

Chương 11: Mụn và các yếu tố môi trường

Tác giả: Ziyu Wei và Qiang Ju

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Giới thiệu

Da là cơ quan lớn nhất của cơ thể con người và một trong những chức năng chính của nó là bảo vệ cơ thể khỏi các chất gây hại, cho dù là bức xạ tia cực tím, hóa chất độc hại, hoặc tiếp xúc lâu/ liên tục với nước, có liên quan đến viêm da tiếp xúc, hóa chất, giảm sắc tố da do hoá chất, bệnh mô liên kết, ung thư da và mụn trứng cá [1–5]. Về mặt lâm sàng, nguyên nhân của mụn trứng cá bao gồm cả yếu tố nội sinh như androgen và yếu tố ngoại sinh. Tiếp xúc với môi trường là yếu tố ngoại sinh quan trọng trong nguyên nhân của mụn trứng cá, dẫn đến một nhóm mụn trứng cá do yếu tố môi trường gây ra gồm chloracne do dioxin, mụn nhựa than, hút thuốc lá và bức xạ cực tím (UV) [6]. Đặc điểm lâm sàng và cơ chế của mụn trứng cá do yếu tố môi trường khác với mụn trứng cá nội sinh, vốn vẫn còn nhiều lầm tưởng cho đến nay. Chloracne do yếu tố môi trường, mụn do hút thuốc lá, mụn do nhựa than đá và mụn do tia cực tím gây ra được trình bày.

Chloracne

Chloracne thường là biểu hiện đầu tiên của nhiễm độc dioxin, gây ra bởi các hóa chất môi trường như phenol clo hóa, PCB và naphtalen clo hóa, có thời gian bán hủy dài trong cơ thể con người [7]. Hầu hết các trường hợp chloracne là do tiếp xúc nghề nghiệp và không do nghề nghiệp, như tai nạn Seveso ở Ý [8], trúng độc 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) trong tai nạn chất độc của Yushchenko, cựu tổng thống Ukraine [9], và thuốc diệt cỏ [10].

Chloracne khác với mụn trứng cá về đặc điểm lâm sàng, đặc trưng chủ yếu là các comedone giả không viêm, nốt sần và nang giống comedone. Các tổn thương lan rộng chủ yếu ảnh hưởng đến mặt, ngực và lưng, cũng như cổ, thân, tứ chi, bộ phận sinh dục, nách và các vùng da khác [7, 11] (*Hình 11.1*). Ngoài ra, cũng có thể thấy ban đỏ cấp tính ở mặt, giảm tiết bã nhờn và da khô, sắc tố, bệnh lý chuyển hóa porphyrin, rậm lông, dày da, tăng tiết mồ hôi tay và tăng sừng lòng bàn tay. Về mặt mô bệnh học, chloracne chủ yếu



Hình 11.1 Biểu hiện lâm sàng của chloracne

được đặc trưng bởi sự tăng sản của biểu bì, giảm và không có tuyến bã nhờn, và hoàn toàn khác với mụn trứng cá [11, 12].

Mặc dù các tổn thương da được tóm tắt dưới thuật ngữ “chloracne”, chúng đại diện cho một quá trình hamartomatous (tăng sản lành tính) chức năng thích nghi đối với sự phơi nhiễm chất độc [13], được đặt tên là các tổn thương da do TCDD “hamartomas da do dioxin” [14]. Trên thực tế, các tổn thương giống chloracne được tìm thấy với các hóa chất khác như hút thuốc lá [15] và thuốc [12, 16], nhưng nếu chúng thuộc cùng một bệnh thì vẫn chưa rõ ràng, cần được nghiên cứu thêm trong tương lai.

Cơ chế phân tử chính xác của dioxin trên da người vẫn chưa rõ ràng. Sự biến đổi do chloracnegen của đơn vị nang lông tuyến bã được thúc đẩy bởi sự hoạt hóa và tăng tốc thoát ra của tế bào từ phần tế bào gốc cùng với sự chuyển đổi từ kiểu hình nang lông

tuyến bã biệt hóa sang một dạng biểu bì, với nổi bật tăng sản và tăng sừng hóa biểu bì, và sự thu nhỏ tuyến bã và nang lông [17, 18]. Con đường truyền tín hiệu của thụ thể aryl hydrocarbon (AhR) đóng một vai trò trung gian quan trọng trong hoạt động của dioxin, đặc biệt là điều hòa giảm tế bào gốc đơn vị nang lông tuyến bã [19], bao gồm tăng tốc sự biệt hóa đầu cuối của tế bào sừng [20] và chuyển sự biệt hóa của tế bào tuyến bã thành các tế bào giống tế bào sừng [21, 22] cũng như giảm quá trình tạo lipid của các tuyến bã [23]. Các phân tử mục tiêu dưới dòng của AhR rất đa năng, bao gồm tác động của các enzym chuyển hóa xenobiotic (CYP), IL-1 β , các yếu tố tăng trưởng khối u, c-Myc, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì và protein trưởng thành tế bào lympho B 1 (Blimp1) [21, 24].

Mặc dù một số tác nhân điều trị đã được sử dụng trong điều trị chloracne, nó khá kháng với liệu pháp thông thường. Ức chế tín hiệu AHR-CYP1A1 và kích hoạt trực chống

oxy hóa NRF2 đã được thử nghiệm [25]. Retinoids thường được sử dụng trong điều trị các bệnh da dạng mụn trứng cá; tuy nhiên, nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy rằng retinoids không chỉ không hiệu quả trong điều trị các tổn thương da do TCDD ở chuột không có lông mà còn dẫn đến sự phát triển mạnh hơn [26]. Cách kiểm soát hiệu quả duy nhất là loại bỏ các yếu tố gây ra.

Hút thuốc lá và mụn

Một số nghiên cứu đã được tiến hành để làm sáng tỏ mối quan hệ giữa hút thuốc và mụn, và kết quả gây ra khá nhiều tranh cãi. Một số nghiên cứu cho thấy không có mối liên hệ nào giữa việc hút thuốc lá và mụn [27–29]. Một nghiên cứu cắt ngang cho thấy mối tương quan nghịch giữa hút thuốc và tỷ lệ bị mụn; trong khi đó, thuốc lá có thể biểu hiện đặc tính kháng viêm, dẫn đến ức chế mụn trứng cá dạng sần mụn mủ ở nữ giới [30, 31]. Tuy nhiên, các quan sát ngược lại cho thấy hút thuốc lá có thể dẫn đến tình trạng mụn trứng cá xấu đi cũng được báo cáo [6, 32].

Dường như mụn trứng cá sau tuổi dậy thì ở phụ nữ có thói quen hút thuốc nghiêng về mụn trứng cá không viêm, được đặc trưng bởi các comedone nhỏ và lớn, với ít tổn thương viêm [33, 34]. Đánh giá mô học cho thấy các comedone mở và đóng và các tuyến bã nhờn bình thường trong sinh thiết da của những người hút thuốc bị mụn trứng cá [34].

Khói thuốc lá chứa hơn 4000 hóa chất có thể được chia thành hai giai đoạn, đó là giai đoạn hạt bao gồm nicotine, hắc ín và benzopyrene và giai đoạn khí bao gồm CO, NO₂ và hydrogen cyanide [35]. Nicotine gây

ra quá trình tăng sừng hóa ở da thông qua việc kích hoạt các thụ thể nicotine acetylcholine (nACh-R) trong tế bào sừng ở người trong ống nghiệm [36]. Trong khi đó, tiếp xúc với nicotine lâu dài dẫn đến sự gia tăng bã nhờn hoặc thay đổi thành phần bã nhờn, được trung gian bởi nACh-R trong các tuyến bã nhờn của tổn thương mụn trứng cá [37]. Nicotine và các thành phần khác trong khói thuốc lá gây ra những thay đổi vi tuần hoàn với hậu quả là co mạch và giảm oxy máu [38, 39] và biểu hiện tác động ức chế hóa ứng động của bạch cầu trung tính và tế bào bạch cầu [40]. Nicotine cũng ức chế quá trình viêm thông qua tác động lên hệ thần kinh trung ương và ngoại vi [41]. Benzo (a) pyrene (BaP) là chất gây ô nhiễm môi trường có trong khói thuốc lá và là một trong những hydrocacbon thơm đa vòng (PAHs) [42]. Nghiên cứu gần đây cho thấy BaP có thể kích hoạt con đường tín hiệu AhR và thể hiện tác dụng tiền viêm và tác dụng ức chế sản xuất bã nhờn trong tế bào tuyến bã của người [43], do đó xác nhận dữ liệu trong một bài báo khác rằng BaP thể hiện tác động gây viêm và oxy hóa thông qua con đường tín hiệu AhR ở tế bào sừng người [44]. Một báo cáo gần đây cho thấy rằng tiếp xúc với khói thuốc lá cũng liên quan đến các comedone giống chloracne, trong đó BaP trong thuốc lá có thể liên quan [15]. Hơn nữa, hút thuốc có thể gây ra mụn trứng cá bằng cách tác động interleukin-1 α (IL-1 α) và làm trầm trọng thêm sự hình thành comedone cũng như những thay đổi về viêm ở các comedone, dẫn đến stress oxy hóa và sự tích tụ sau đó của lipid peroxide [6, 31, 34, 45]. Tiếp xúc với khói thuốc lá gây ra các điều chỉnh sau chuyển đổi thụ thể scavenger loại B 1 (protein SRB1) và sau đó là mất protein SRB1, gây ra sự thay đổi hàm lượng lipid trong tế bào tuyến bã của người [46].

Một loạt các PAH không tan trong nước trong khói thuốc lá có thể tạo ra các loại ôxy và kích hoạt con đường tín hiệu AhR, do đó tác động MMP-1 và CYP1B1, những chất đã bị loại bỏ bởi chất ức chế AhR [47, 48].

Mụn nhựa than (Coal Tar Acne)

Nhựa than đá là một trong những sản phẩm phụ của quá trình chưng cất than đá, là một sản phẩm dầu màu nâu sẫm, có hàm lượng PAH cao, như BaP, benzo [a] anthracene, và dibenz [a, h] anthracene [49]. Nhựa than đá đã được sử dụng trong điều trị bệnh ngoài da như bệnh vẩy nến, bệnh chàm và viêm da trong nhiều năm [50]. Gần đây, có báo cáo rằng nhựa than đá đã điều chỉnh thành phần vi khuẩn trên da và khôi phục

hàng rào biểu bì bị tổn hại thông qua các peptide kháng khuẩn được tạo ra bởi tế bào sừng thông qua sự kích hoạt của AhR, điều này có thể giải thích các cơ chế tiềm ẩn hiệu quả của nhựa than trong điều trị bệnh viêm da cơ địa dị ứng [51]. Các tác dụng phụ ngắn hạn là viêm nang lông, kích ứng và dị ứng khi tiếp xúc [52]. Các nghiên cứu trên động vật [53–55] và các nghiên cứu trong môi trường nghề nghiệp [53, 56–58] cho thấy nguy cơ ung thư da không phải hắc tố sau khi tiếp xúc kéo dài với nhựa than đá tăng lên. Tuy nhiên, một nghiên cứu thuần tập lớn gồm 13.200 bệnh nhân bị vẩy nến và chàm cho thấy điều trị bằng nhựa than đá không liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư, điều này tạo cơ sở cho ứng dụng lâm sàng của nhựa than đá trong thực hành da liễu [59].



Hình 11.2 Các biểu hiện lâm sàng của mụn nhựa than

Mụn thường được quan sát thấy ở các công nhân trong ngành công nghiệp sau khi tiếp xúc lâu dài với một số phân tử hữu cơ, như nhựa than đá hoặc dầu thô, đặc trưng

chính là comedone đen và hiếm khi sẩn trên vùng tiếp xúc [50, 60–63] (Hình 11.2). Có một cuộc khảo sát bệnh nhân quốc tế cho thấy rằng một số yếu tố nghề nghiệp như tiếp xúc

với nhựa than đá được báo cáo thường xuyên hơn đáng kể đối với nhóm mụn trứng cá so với nhóm đối chứng khỏe mạnh [29]. Phơi nhiễm PAH trong nghề nghiệp thường đi kèm với thời gian rất dài ở mức nồng độ thấp, trong khi trong thực hành da liễu, phơi nhiễm cao và thời gian ngắn. Ngoài ra, con đường hấp thu cũng khá khác nhau: với sử dụng trong da liễu, sự hấp thu PAH chủ yếu xảy ra qua da, trong khi ở những cơ sở nghề nghiệp, con đường hấp thu cũng có thể bao gồm hệ thống hô hấp. Sự khác biệt trong kết quả các nghiên cứu về nguy cơ ung thư sau khi tiếp xúc với nhựa than đá có thể là do sự khác biệt về mức độ phơi nhiễm PAH và các con đường hấp thu [52].

Có một số nghiên cứu liên quan đến sinh lý bệnh chính xác của mụn do nhựa than đá gây ra, và các PAH trong nhựa than đá có thể làm trung gian sinh bệnh thông qua việc kích hoạt đường truyền tín hiệu AhR.

UV và mụn

Điều kiện khí hậu và sự thay đổi theo mùa thường đi kèm với sự kết hợp của nhiệt độ, độ ẩm và bức xạ tia cực tím mạnh có thể gây ra bùng phát mụn viêm, liên quan đến mụn nhiệt đới [64-67]. Một nghiên cứu gần đây cho thấy rằng mụn trứng cá xuất hiện thường xuyên hơn đáng kể ở các vùng nóng và ẩm [29]. Rõ ràng rằng tiếp xúc với tia UV có ảnh hưởng lớn đến làn da, như ung thư da do tia UV gây ra [68], chức năng hàng rào biểu bì [69] và lão hóa da [70]. Có một số nghiên cứu quan sát mối quan hệ giữa tiếp xúc ánh nắng mặt trời và mụn trứng cá; tuy nhiên, mối quan hệ giữa chúng vẫn còn gây tranh cãi. Một nghiên cứu cắt ngang trên mẫu đại diện gồm 2516 học sinh ở Serbia cho thấy sự thoái triển

của mụn trứng cá thường được cho là có liên quan đến việc tiếp xúc với ánh nắng mặt trời ở trẻ em gái [71]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác gồm 110 bệnh nhân trên 25 tuổi được chẩn đoán mụn trứng cá cho thấy 26,4% bệnh nhân bùng phát sau khi phơi nắng [72]. Các kết quả tương tự gần đây đã được báo cáo bởi một nghiên cứu bệnh nhân quốc tế rằng mụn trứng cá xuất hiện thường xuyên hơn đáng kể ở những người tiếp xúc với ánh nắng mức trung bình hoặc mạnh do công việc hoặc hoạt động hàng ngày của họ [29].

Một thí nghiệm gần đây cho thấy rằng bức xạ UVB gây ra sự tích tụ bã nhờn trong các tuyến bã ở da chuột lang [73]. Bên cạnh đó, nhiệt gây ra bởi bức xạ hồng ngoại (IR) từ việc tiếp xúc với ánh nắng mặt trời có thể kích thích sản xuất bã nhờn và điều chỉnh tăng sự biểu hiện của thụ thể kích hoạt peroxisome (PPAR) γ và axit béo tổng hợp (FAS) trong tế bào tuyến bã của người [74]. Squalene là một axit béo không bão hòa đại diện cho ~10–15% bã nhờn được sản xuất bởi các tuyến bã trên mặt và thân của con người và dễ dàng bị oxy hóa bởi ozone, tia UV và khói thuốc lá [75]. Mức độ cao của squalene làm thay đổi sự cân bằng oxy hóa khử trong da, dẫn đến việc tạo ra quá mức các loại oxy phản ứng (ROS) và trạng thái căng thẳng oxy hóa. Stress oxy hóa và stress nitro hóa đóng vai trò quan trọng trong mụn trứng cá [76] và cũng có thể là tác nhân kích hoạt quá trình sinh mụn trứng cá [77]. Các sản phẩm phụ được tạo ra từ quá trình peroxy hóa squalene được biết là gây mụn và cũng thể hiện các đặc tính gây viêm [78, 79]. Các lipid bã nhờn bị oxy hóa này gây ra sự tăng sinh tế bào sừng và giải phóng cytokine gây viêm, dẫn đến sự khởi phát hoặc làm trầm trọng thêm mụn trứng cá [29]. Ngoài ra, chiếu tia

UVB trên tế bào tuyến bã nuôi cấy có thể trực tiếp gây ra sự biểu hiện của các cytokine gây viêm, đặc biệt là IL-1 β và IL-8 [80]. Bên cạnh đó, mối quan hệ giữa tia UV và hệ vi sinh vật da đã được ghi nhận rằng việc sản xuất porphyrin của vi khuẩn *P. acnes* bị giảm khi tăng liều tia UV, điều này cho thấy vi khuẩn trên da mặt phản ứng với tia UV [81].

Bệnh Favre – Racouchot (FRD), còn được gọi là bệnh da đàn hồi dạng nốt với các nang và comedone còn được gọi là “comedone mặt trời” (Hình 11.3), là một bệnh về thẩm mỹ tương đối phổ biến ở người lớn tuổi trung niên. Gần 6% người lớn trên 50 tuổi bị ảnh hưởng, với tỷ lệ hiện mắc cao hơn ở nam giới da trắng [82]. Các yếu tố nguy cơ chính của FRD bao gồm tiếp xúc với tia UV kéo dài quá mức, hút thuốc lá và xạ trị. Về mặt lâm sàng, nó đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiều comedone đóng và mở trong một vùng da bị tổn thương do ánh sáng, với vị trí ưu tiên ở

các vùng quanh mắt và thái dương. Mụn mọc thường đối xứng và không có viêm, khác với mụn trứng cá. Về mặt mô học, FRD đặc trưng bởi bệnh sợi đàn hồi do ánh sáng và teo biểu bì xung quanh các tổn thương dạng nang. Các comedone tương tự như mụn trứng cá cũng có thể được thấy [83]. Hedelund và Wulf [84] đã thực hiện một thử nghiệm bằng cách sử dụng cả tia UV-A1 và UV-B. Thử nghiệm cho kết quả dương tính, vì chiếu tia UV (cả với UV-A1 và UV-B) dẫn đến các comedone, với mối liên hệ chặt chẽ hơn giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh với tia UV-B hơn là với UV-A1.

Theo các nghiên cứu gần đây, vitamin D và magie ascorbyl phosphate (MAP) ức chế tác động gây viêm sau khi điều trị *P. acnes* và chiếu tia UVB trong tế bào tuyến bã được nuôi cấy. Do đó, chúng nên được coi là một liệu pháp bổ sung để điều chỉnh mụn viêm do tia UV gây ra [85, 86]. Hơn nữa, tiếp xúc với



Hình 11.3 Các biểu hiện lâm sàng của “comedone do ánh sáng mặt trời”

ánh sáng mặt trời đã được coi là một nguồn ánh sáng thay thế nhanh hơn và an toàn hơn cho liệu pháp quang động (PDT). Một nghiên cứu lâm sàng cho thấy DL-PDT dường như là một liệu pháp hiệu quả và dễ dung nạp để điều trị mụn viêm từ nhẹ đến nặng [87]. Ngoài ra, hiệu quả của liệu pháp tia UV, ánh sáng nhìn thấy hoặc ánh sáng hồng ngoại trong điều trị mụn trứng cá đã được chứng minh, do đó chúng có thể được sử dụng để nhắm mục tiêu *P. acnes* để điều trị mụn trứng cá, mà không làm tăng biểu hiện của chỉ dấu sinh học viêm và sản xuất bã nhờn [88]. Liệu pháp chiếu tia UV thông thường có thể có tác dụng có lợi cho mụn trứng cá bằng cách thay đổi hệ vi sinh vật trên da và giảm mật độ *P. acnes* [89].

Kết luận

Các yếu tố ngoại sinh đóng vai trò quan trọng trong căn nguyên của mụn, dẫn đến một nhóm mụn do yếu tố môi trường gây ra bao gồm chloracne do dioxin, mụn nhựa than, hút thuốc lá và bức xạ tia UV. Tuy nhiên, sinh lý bệnh của các yếu tố vật lý và hóa học này trên mụn vẫn chưa chắc chắn và gây tranh cãi, có thể có cơ chế khác với mụn trứng cá do yếu tố nội sinh gây ra. Hiểu rõ hơn về cách hoạt động của các yếu tố ngoại sinh này và cách chúng ảnh hưởng vào chức năng sinh lý của tế bào tuyến bã, tăng sừng hóa, điều hòa hệ vi sinh vật da, khởi đầu hệ miễn dịch bẩm sinh và quá trình viêm nhiễm, do đó dẫn đến sự xấu đi của mụn trứng cá, hy vọng sẽ cải thiện những hướng dẫn trong chẩn đoán và điều trị mụn trứng cá do yếu tố môi trường gây ra trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

1. English JS, Dawe RS, Ferguson J. Environmental effects and skin disease. *Br Med Bull.* 2003;68:129-42.
2. Kotryna L, Marléne I, Laura M. Heavy metals and the skin: sensitization patterns in Lithuanian metalworkers. *Contact Dermatitis.* 2020;83(6):450-7.
3. Wei B, Yu J, Kong C, Li H, Yang L, Xia Y, Wu K. A follow-up study of the development of skin lesions associated with arsenic exposure duration. *Environ Geochem Health.* 2018;40:2729-38.
4. Passeron T, Krutmann J, Andersen ML, Katta R, Zouboulis CC. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34 Suppl 4:4-25.
5. Ju Q, Zouboulis CC. Endocrine-disrupting chemicals and skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:449-57.
6. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, Kim NI. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* 2014;26:11-6.
7. Panteleyev AA, Bickers DR. Dioxin-induced chloracne—reconstructing the cellular and molecular mechanisms of a classic environmental disease. *Exp Dermatol.* 2006;15:705-30.
8. Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, Zocchetti C, Bonzini M, Baccarelli A, Bertazzi PA. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the “Seveso accident”. *Ind Health.* 2003;41:127-38.
9. Sorg O, Zennegg M, Schmid P, Fedosyuk R, Valikhnovskiy R, Gaide O, Kniazevych V, Saurat JH. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites. *Lancet.* 2009;374:1179-85.
10. Kushwaha P, Kumar H, Kulkarni S, Ghorpade A. Chloracne in a farming family. *Skinmed.* 2017;15:485-8.
11. Ju Q, Zouboulis CC, Xia L. Environmental pollution and acne: chloracne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:125-8.

12. Kaya G, Saxer-Sekulic N, Kaya A, Sorg O, Boespflug A, Thomas L, Saurat JH. RASopathia comedone-like or cystic lesions induced by vemurafenib: a model of skin lesions similar but not identical to those induced by dioxins MADISH. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1368–72.
13. Saurat JH, Kaya G, Saxer-Sekulic N, Pardo B, Becker M, Fontao L, Mottu F, Carraux P, Pham XC, Barde C, et al. The cutaneous lesions of dioxin exposure: lessons from the poisoning of Victor Yushchenko. *Toxicol Sci*. 2012;125:310–7.
14. Saurat JH, Sorg O. Chloracne, a misnomer and its implications. *Dermatology*. 2010;221:23–6.
15. Patterson AT, Tian FT, Elston DM, Kaffenberger BH. Occluded cigarette smoke exposure causing localized chloracne-like comedones. *Dermatology*. 2015;231:322–5.
16. Cohen PR. Sorafenib-associated facial acneiform eruption. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:77–86.
17. Birnbaum LS. Dioxin and the AH receptor: synergy of discovery. *Curr Opin Toxicol*. 2017;2:120–3.
18. Forrester AR, Elias MS, Woodward EL, Graham M, Williams FM, Reynolds NJ. Induction of a chloracne phenotype in an epidermal equivalent model by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is dependent on aryl hydrocarbon receptor activation and is not reproduced by aryl hydrocarbon receptor knock down. *J Dermatol Sci*. 2014;73:10–22.
19. Bock KW. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-mediated deregulation of myeloid and sebaceous gland stem/progenitor cell homeostasis. *Arch Toxicol*. 2017;91:2295–301.
20. Sutter CH, Bodreddigari S, Campion C, Wible RS, Sutter TR. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases the expression of genes in the human epidermal differentiation complex and accelerates epidermal barrier formation. *Toxicol Sci*. 2011;124:128–37.
21. Ju Q, Fimmel S, Hinz N, Stahlmann R, Xia L, Zouboulis CC. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro. *Exp Dermatol*. 2011;20:320–5.
22. Furue M, Tsuji G. Chloracne and hyperpigmentation caused by exposure to hazardous aryl hydrocarbon receptor ligands. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16
23. Muku GE, Blazanin N, Dong F, Smith PB, Thiboutot D, Gowda K, Amin S, Murray IA, Perdew GH. Selective aryl hydrocarbon receptor ligands mediate enhanced SREBP1 proteolysis to restrict lipogenesis in sebocytes. *Toxicol Sci*. 2019;
24. Bock KW. Toward elucidation of dioxin-mediated chloracne and Ah receptor functions. *Biochem Pharmacol*. 2016;112:1–5.
25. Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H, Tsuji G. Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7
26. Rudyak SG, Usakin LA, Tverye EA, Orekhov AS, Belushkina NN, Paus R, Paltsev MA, Panteleyev AA. Retinoic acid co-treatment aggravates severity of dioxin-induced skin lesions in hairless mice via induction of inflammatory response. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;506:854–61.
27. Jemec GB, Linneberg A, Nielsen NH, Frølund L, Madsen F, Jørgensen T. Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? A population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. *Dermatology*. 2002;204:179–84.
28. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, Cutri FT, Musumeci ML, Zinetti C, Pezzarossa E, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1129–35.
29. Dreno B, Shourick J, Kerob D, Bouloc A, Taïeb C. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1057–64.
30. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:326–33.
31. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol*. 2006;

32. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. 2001;145:100–4.
33. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Smoker's acne: a new clinical entity? *Br J Dermatol*. 2007;157:1070–1.
34. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:129–35.
35. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med*. 1991;12:631–42.
36. Theilig C, Bernd A, Ramirez-Bosca A, Görmar FF, Bereiter-Hahn J, Keller-Stanislawski B, Sewell AC, Rietbrock N, Holzmann H. Reactions of human keratinocytes in vitro after application of nicotine. *Skin Pharmacol*. 1994;7:307–15.
37. Kurzen H, Schallreuter KU. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors. *Exp Dermatol*. 2004;13 Suppl 4:27–30.
38. Di Carlo A, Ippolito F. Early effects of cigarette smoking in hypertensive and normotensive subjects. An ambulatory blood pressure and thermographic study. *Minerva Cardioangiol*. 2003;51:387–93.
39. Monfrecola G, Riccio G, Savarese C, Posteraro G, Procaccini EM. The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers. *Dermatology*. 1998;197:115–8.
40. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Kluger MJ. Nicotine-induced modulation of T Cell function. Implications for inflammation and infection. *Adv Exp Med Biol*. 1998;437:279–89.
41. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, Perryman EK, Snow GE. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23:189–204.
42. Ortiz A, Grando SA. Smoking and the skin. *Int J Dermatol*. 2012;51:250–62.
43. Hu T, Pan Z, Yu Q, Mo X, Song N, Yan M, Zouboulis CC, Xia L, Ju Q. Benzo(a)pyrene induces interleukin (IL)-6 production and reduces lipid synthesis in human SZ95 sebocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;43:54–60.
44. Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y, Furue M. An environmental contaminant, benzo(a)pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J Dermatol Sci*. 2011;62:42–9.
45. Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, Cordiali Fei P, Picardo M, Zouboulis CC. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:782–8.
46. Crivellari I, Sticozzi C, Belmonte G, Muresan XM, Cervellati F, Pecorelli A, Cavicchio C, Maioli E, Zouboulis CC, Benedusi M, et al. SRB1 as a new redox target of cigarette smoke in human sebocytes. *Free Radic Biol Med*. 2017.
47. Ono Y, Torii K, Fritsche E, Shintani Y, Nishida E, Nakamura M, Shirakata Y, Haarmann-Stemmann T, Abel J, Krutmann J, et al. Role of the aryl hydrocarbon receptor in tobacco smoke extract-induced matrix metalloproteinase-1 expression. *Exp Dermatol*. 2013;22:349–53.
48. Fu PP, Xia Q, Sun X, Yu H. Phototoxicity and environmental transformation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)-light-induced reactive oxygen species, lipid peroxidation, and DNA damage. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2012;30:1–41.
49. Coal tars and coal-tar pitches. *Rep Carcinog* 2011, 12:111–3.
50. Moustafa GA, Xanthopoulou E, Riza E, Linos A. Skin disease after occupational dermal exposure to coal tar: a review of the scientific literature. *Int J Dermatol*. 2015;54:868–79.
51. Smits JPH, Ederveen THA, Rikken G, van den Brink NJM, van Vlijmen-Willems I, Boekhorst J, Kamsteeg M, Schalkwijk J, van Hijum S, Zeeuwen P, et al. Targeting the cutaneous microbiota in atopic dermatitis by coal tar via AHR-dependent induction of antimicrobial peptides. *J Invest Dermatol*. 2020;140:415–424.e410.
52. Roelofzen JH, Aben KK, van der Valk PG, van Houtum JL, van de Kerkhof PC, Kiemeneij LA. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:329–34.

53. Polynuclear aromatic compounds, Part 4, Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. 1985;35:1–247.
54. Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control*. 1997;8:444–72.
55. Marston CP, Pereira C, Ferguson J, Fischer K, Hedstrom O, Dashwood WM, Baird WM. Effect of a complex environmental mixture from coal tar containing polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) on the tumor initiation, PAH-DNA binding and metabolic activation of carcinogenic PAH in mouse epidermis. *Carcinogenesis*. 2001;22:1077–86.
56. Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med*. 1994;26:721–40.
57. Donato F, Monarca S, Marchionna G, Rossi A, Cicioni C, Chiesa R, Colin D, Boffetta P. Mortality from cancer and chronic respiratory diseases among workers who manufacture carbon electrodes. *Occup Environ Med*. 2000;57:484–7.
58. Tsai PJ, Shieh HY, Lee WJ, Lai SO. Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry. *Sci Total Environ*. 2001;278:137–50.
59. Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Kiemeneij LA. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol*. 2010;130:953–61.
60. Das M, Misra MP. Acne and folliculitis due to diesel oil. *Contact Dermatitis*. 1988;18:120–1.

Mụn Ở Người Da Màu

12

Stefano Veraldi, Andrea Giuseppe Faraci,
và Mauro Barbareschi

Lượng bài tiết tuyến bã nhờn được đo ở 649 nam giới và nữ giới, trong đó 67 người (10,3%) da màu. Không có sự khác biệt đáng kể về hoạt động của tuyến bã nhờn giữa da trắng và da màu [1]. Một nghiên cứu đã được thực hiện để so sánh các thành phần lipid của bã nhờn ở những người thuộc ba sắc tộc khác nhau: Da trắng, Mỹ gốc Phi và Châu Á. Những người đàn ông và phụ nữ khỏe mạnh ở hai nhóm tuổi (18–25 tuổi và 35–45 tuổi) đã được đăng ký. Hai cặp Sebutape™ áp trên trán đã được sử dụng. Phụ nữ Mỹ gốc Phi có tổng lượng lipid nhiều hơn phụ nữ châu Á và da trắng. Lượng este sáp cao hơn ở phụ nữ Mỹ gốc Phi, trong khi lượng axit béo tự do và triglycerides là tương tự. Hơn nữa, sáu lipid đã được xác định trong các phân đoạn este sáp có số lượng khác nhau đáng kể giữa người Mỹ gốc Phi và người da trắng [2]. Tuy nhiên, vẫn còn tranh cãi về sự tổng hợp và thành phần bã nhờn ở các chủng tộc khác nhau [3].

Mụn trứng cá xảy ra ở bệnh nhân thuộc mọi chủng tộc và sắc tộc. Tỷ lệ mụn trứng cá ở dân số da đen sẽ khác một chút so với tỷ lệ mắc bệnh ở dân số da trắng [1]. Mụn trứng cá rất phổ biến ở những bệnh nhân có da màu [4, 5]. Trong một nhóm 5.000 bệnh nhân Nam Phi, eczemas là bệnh da phổ biến nhất

(29% bệnh nhân), tiếp theo là mụn trứng cá (11% bệnh nhân) [6]. Mụn trứng cá là bệnh da phổ biến nhất được quan sát thấy trong một phòng khám da liễu tư nhân bao gồm bệnh nhân chủ yếu là người da đen (27,7% bệnh nhân) [7, 8]. Trong 461 bệnh nhân da đen (187 trẻ em và 274 người lớn) đến khám tại một phòng khám da liễu ở London trong khoảng thời gian từ tháng 1 đến tháng 3 năm 1996, mụn trứng cá được chẩn đoán ở 40 trong số 274 bệnh nhân (13,7%) [9]. Trong 3.795 bệnh nhân người da đen ở vùng Caribbean, chẩn đoán chính là mụn trứng cá (19,5%) [10]. Theo số liệu điều tra quốc gia của Hoa Kỳ, vào năm 2014, mụn trứng cá là chẩn đoán hàng đầu về da liễu ở người Mỹ gốc Phi, người gốc Tây Ban Nha và người châu Á [11].

Trong một nghiên cứu của Mỹ, người ta quan sát thấy tuổi khởi phát mụn trứng cá trung bình là 20,3 tuổi ở người da đen, 15,9 tuổi ở người gốc Tây Ban Nha và 18,9 tuổi ở người châu Á [12].

Về hình thái của các tổn thương do mụn trứng cá có liên quan, không có sự khác biệt đáng kể nào giữa da da trắng và da không da trắng. Ngoài ra, sự phân bố giải phẫu của các tổn thương là tương tự nhau ở tất cả các

chủng tộc [13]. Trong nghiên cứu của Mỹ được trích dẫn trước đây, tổn thương dạng sẩn được quan sát thấy ở 70,7% người da đen, 74,5% người gốc Tây Ban Nha, và ở 78,9% người châu Á và tổn thương mụn mủ ở 26,4% người da đen, 43,6% người gốc Tây Ban Nha và 21,1% người châu Á. Cuối cùng, các tổn thương dạng comedones được quan sát thấy ở 46,9% người da đen, 50,9% người gốc Tây Ban Nha và 52,6% người châu Á [12]. Mụn nốt có thể ít xảy ra hơn ở những bệnh nhân da màu [3, 13–15] (Hình 12.1, 12.2 và 12.3). Ở tù nhân da trắng và da đen từ 15–21 tuổi, mụn dạng nốt xuất hiện ở 5% trong số 893 tù nhân da trắng so với 0,5% trên 753 người da đen [13].



Hình 12.1. Mụn dạng nốt ở bệnh nhân type da Fitzpatrick's VI (Courtesy Dr. Federica Dassoni)

Một loại mụn lâm sàng đặc biệt là mụn pomade. Nó được mô tả lần đầu tiên bởi Plewig và cộng sự vào năm 1970. Nguyên nhân là do việc sử dụng lâu dài các sản phẩm dầu để làm mượt tóc. Nó được đặc trưng bởi

nhiều hoặc ít nhiều comedone, hiếm gặp các sẩn và mụn mủ, chủ yếu nằm ở trán và thái dương [16]. Sự tồn tại của dạng mụn này sau đó đã được các tác giả khác xác nhận [3, 8, 15, 17].

Một biến chứng rất phổ biến và quan trọng của mụn trứng cá ở bệnh nhân da màu là tăng sắc tố sau viêm (PIH) [3, 4, 11, 12, 15, 17–29]. Nó được đặc trưng về mặt lâm sàng bởi nhiều hoặc ít các dát màu nâu đến đen, có hình thái và kích thước khác nhau, chủ yếu nằm trên mặt. Ít liên quan đến cổ, vai, ngực và lưng hơn. Các dát này thường không có triệu chứng cơ năng (Hình 12.4). Trong một nghiên cứu của Mỹ, PIH xảy ra ở 65,3% người da đen, 52,7% người gốc Tây Ban Nha và 47,4% người châu Á [12]. PIH là kết quả lâm sàng cuối cùng của (a) tổn thương viêm lâu dài trước đó của mụn trứng cá, (b) viêm da tiếp xúc kích ứng mãn tính do các sản phẩm và thuốc bôi tại chỗ, (c) gãi mãn tính [25], và (d) tiếp xúc lâu dài với tia cực tím. Trong một cuộc khảo sát được công bố vào năm 2002, các tác giả quan sát thấy rằng kem chống nắng chỉ được sử dụng bởi 31,4% người da đen bị mụn trứng cá, so với 57,9% người châu Á [12]. Do đó, bảo vệ trước ánh sáng là bắt buộc để ngăn ngừa PIH [3, 5, 17, 19]. Việc nguy trang bằng mỹ phẩm chất lượng tốt cũng rất quan trọng [3]. Các biến chứng khác của mụn trứng cá ở bệnh nhân da màu là sẹo và sẹo lồi [3, 4, 15, 17, 19, 23, 26, 27, 29]. Sẹo thường bị dưới dạng ice pick, boxcar, và rolling ở mặt, và sẹo phì đại ở vai, ngực và lưng. Bệnh nhân điển hình có sẹo và/hoặc sẹo lồi là nam giới bị mụn dạng nốt và viêm lâu năm nằm ở các khu vực



Hình 12.2. (a, b) Mụn trứng cá nặng trước và sau khi điều trị với isotretinoin uống (má phải)



Hình 12.3. (a, b) Mụn trứng cá nặng trước và sau khi điều trị với isotretinoin uống (má trái)



Hình 12.4. Tăng sắc tố sau viêm nặng

đã được nhắc tới trước đó. Cuối cùng, các biến chứng không hiếm gặp là tổn thương da

trên mặt do kem làm trắng gây ra, chiếm 6% tổng số bệnh da ở Nam Phi [6].

Việc điều trị mụn trứng cá có thể áp dụng cho tất cả các loại da. Để cải thiện khả năng dung nạp và tuân thủ điều trị chống mụn trứng cá tại chỗ ở những bệnh nhân có da màu, sẽ hữu ích (a) nên bắt đầu điều trị với nồng độ thuốc thấp nhất, nếu có thể; (b) sử dụng kem hoặc gel nước làm tá dược; (c) sử dụng thuốc cách ngày, tăng dần để sử dụng hàng ngày; (d) thoa kem dưỡng ẩm 2-3 lần/ngày; và (e) sử dụng chất làm sạch da nhẹ nhàng [12, 19, 23]. Một cuộc khảo sát dựa trên web được thực hiện đối với phụ nữ Mỹ, từ 25–45 tuổi, bị mụn trứng cá trên mặt. Dữ liệu được thu thập bao gồm nhân khẩu

học xã hội học, các đặc điểm lâm sàng tự báo cáo về mụn trứng cá, việc sử dụng phương pháp điều trị, kỳ vọng điều trị và sự hài lòng. Ba trăm mười hai bệnh nhân đã hoàn thành cuộc khảo sát, bao gồm người da đen (30,8%), người gốc Tây Ban Nha (17,6%), người châu Á (17,3%) và người da trắng (34,3%). Sử dụng điều trị chủ yếu không kê đơn (OTC) (47,4%) so với thuốc kê đơn (16,6%). Sử dụng thuốc không kê đơn cao nhất ở bệnh nhân da trắng (người da đen, 42,7%; người gốc Tây Ban Nha, 34,5%; người châu Á, 44,4%; người da trắng, 59,8%). Các phương pháp điều trị OTC thường được sử dụng nhất ở tất cả các nhóm chủng tộc/dân tộc là axit salicylic (34,3%) và benzoyl peroxide (32,1%). Nhìn chung, người da trắng tuân thủ điều trị mụn trứng cá cao nhất so với người da đen và người Châu Á. Ít hơn một nửa số bệnh nhân hài lòng với điều trị OTC (benzoyl peroxide, 47%; axit salicylic, 43%), thường do khô da (benzoyl peroxide, 26,3%; axit salicylic, 44,3%) [30]. Việc điều trị PIH nên được bắt đầu sớm [3]. Một số sản phẩm và thuốc bôi tại chỗ đã được đề xuất để điều trị PIH: retinoids [3, 19, 20, 23] (chẳng hạn như adapalene [3], tazarotene [3, 20] và tretinoin [3]), axit azelaic [3, 23], axit glycolic [23], axit kojic [3, 15, 23], axit salicylic [3], axit ascorbic [3], axit lactic [15], arbutin [3], chiết xuất từ rễ cam thảo [3], mequinol [3], N-acetyl glucosamine [3], nicotinamide [3], và đậu nành [3]. Kem tazarotene 0,1% được nghiên cứu bằng một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng trên 74 bệnh nhân bị PIH. Việc dùng kem một lần mỗi ngày đã có hiệu quả, đạt được mức giảm đáng kể so với tá dược về độ nặng và diện tích PIH trong vòng 18 tuần. Mức độ ban đỏ, bong rộp và bong tróc trung bình không nhiều hơn dấu vết ở cả hai nhóm, và mức độ khô trung bình không quá nhẹ ở cả hai nhóm [20]. Trong

một nghiên cứu khác, hai nhóm đối tượng bị PIH được điều trị bằng sự kết hợp 1% clindamycin/5% benzoyl peroxide gel so với sự kết hợp này với tretinoin microsphere gel ở nồng độ 0,04% hoặc 0,1% hoặc 0,1% gel adapalene. PIH thuyên giảm nhiều hơn được quan sát thấy ở những đối tượng nhận clindamycin-benzoyl peroxide kết hợp với 0,04% tretinoin microsphere [21]. Điều trị PIH tại chỗ hiệu quả nhất có lẽ là hydroquinone [3, 15, 17–19, 23, 26]. Nó có thể được sử dụng ở nồng độ 3–4% dưới dạng kem, gel hoặc dung dịch, cũng được kết hợp với axit glycolic 2–10% [17]. Tuy nhiên, sự kết hợp phổ biến nhất là với kem 0,01% fluocinonide và tretinoin 0,05%, với hydroquinone ở nồng độ 4–5% [24]. Theo kinh nghiệm lâm sàng cá nhân của chúng tôi, axit azelaic 15% dưới dạng gel nước, bôi hai lần/ngày trong vòng 4-6 tháng, là cách tiếp cận hiệu quả và an toàn đối với PIH: chỉ một số trường hợp châm chích nhẹ và cảm giác nóng được báo cáo hoặc quan sát thấy. Lột da bằng hóa chất bao gồm dung dịch axit glycolic 30–50% hoặc gel hoặc dung dịch 70% [29], axit salicylic 20–30% trong etanol [29], axit trichloroacetic 10–35-50% [29], và dung dịch của Jessner [3, 15, 18, 23, 28, 29]. 25 bệnh nhân, 9 người bị mụn trứng cá và 5 người bị PIH, đã được điều trị trước trong 2 tuần với 4% hydroquinone trước khi trải qua 5 lần lột da bằng axit salicylic 20–30%. Những lần lột da này được thực hiện trong khoảng thời gian 2 tuần. Cải thiện trung bình đến đáng kể đã được quan sát thấy ở 88% bệnh nhân. Các tác dụng phụ từ nhỏ đến nhẹ (khô da, đóng vảy và tăng và giảm sắc tố thoáng qua) xảy ra ở 16% bệnh nhân [18]. Các phương pháp điều trị PIH khác bao gồm liệu pháp quang động 20% axit aminolevulinic/ánh sáng xanh [3, 22], cũng kết hợp với 4% hydroquinone [22], laser [3, 30], vi mài da [15, 23], và lăn kim [31].

Việc điều trị sẹo phì đại và sẹo lõm dựa trên việc sử dụng corticosteroid tại chỗ mạnh dưới lớp băng vết thương hoặc corticosteroid tiêm trong da [15]. Laser CO2 đã được sử dụng trên 30 bệnh nhân có sẹo mụn trên mặt. Tất cả bệnh nhân được hướng dẫn sử dụng kem tretinoin 0,05%, hydroquinone 5% và kem desonide 0,1% hàng đêm trong 2-4 tuần trước khi điều trị bằng laser. Các vết sẹo được cải thiện từ 25–50% ở tất cả các bệnh nhân sau một lần điều trị bằng laser. Tác dụng phụ thường gặp nhất là hồng ban hết trong vòng 6 tuần. Tăng sắc tố da xảy ra, nhưng nó đã giảm bớt khi sử dụng thường xuyên kem tretinoin, hydroquinone và desonide, cả trước và sau thủ thuật, cùng với việc sử dụng kem chống nắng phổ rộng [31]. Laser fractional 1.550 nm không xâm lấn và laser CO2 fractional xâm lấn đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị sẹo mụn trên da màu với tỷ lệ bệnh nhân hài lòng và tính an toàn cao [32]. Lăn kim cũng đã được sử dụng [33].

- J Am Acad Dermatol. 2003;48(Suppl):S143–8.
- Child FJ, Fuller LC, Higgins EM, Du Vivier AWP. A study of the spectrum of skin disease occurring in a black population in South-East London. *Br J Dermatol.* 1999;141:512–7.
 - Mahé A, Mancel E. Dermatological practice in Guadeloupe (French West Indies). *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:358–60.
 - Alexis AF. Acne vulgaris in skin of color: understanding nuances and optimizing treatment outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:s61–5.
 - Taylor SC, Cook-Bolden F, Rahman Z, Strachan D. Acne vulgaris in skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:S98–106.
 - Wilkins JW Jr, Voorhees JJ. Prevalence of nodulocystic acne in white and Negro males. *Arch Dermatol.* 1970;102:631–4.
 - Kelly AP, Sampson DD. Recalcitrant nodulocystic acne in black Americans: treatment with isotretinoin. *J Natl Med Assoc.* 1987;79:1266–70.
 - Editorial. Acne vulgaris in richly pigmented patients. *Dermatol Ther.* 2007;20:122–7.
 - Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Pomade acne. *Arch Dermatol.* 1970;101:580–4.
 - Callender VD. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. *Dermatol Ther.* 2004;17:184–95.
 - Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg.* 1999;25:18–22.
 - Callender VD. Considerations for treating acne in ethnic skin. *Cutis.* 2005;76(2 Suppl):19–23.
 - Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2006;77:45–50.
 - Taylor SC. Utilizing combination therapy for ethnic skin. *Cutis.* 2007;80(1 Suppl):15–20.
 - Terrell S, Aires D, Schweiger ES. Treatment of acne vulgaris using blue light photodynamic therapy in an African-American patient. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:669–71.
 - Shah SK, Alexis AF. Acne in skin of color: practical approaches to treatment. *J Dermatolog Treat.* 2010;21:206–11.
 - Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:20–31.
 - Baldwin HE, Friedlander SF, Eichenfield LF, Mancini AJ, Yan AC. The effects of culture, skin color, and other nonclinical issues on acne treatment. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(Suppl):S12–5.
 - Yin NC, McMichael AJ. Acne in patients with skin of color: practical management. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:7–16.
 - Madu P, Kundu RV. Follicular and scarring disorders in skin of color: presentation and management. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:307–21.
 - Al-Waiz MM, Al-Sharqi AI. Medium-depth chemical peels in the treatment of acne scars in dark-skinned individuals. *Dermatol Surg.* 2002;28:383–7.
 - Roberts WE. Chemical peeling in ethnic/dark skin. *Dermatol Ther.* 2004;17:196–205.
 - Rendon MI, Rodriguez DA, Kawata AK, Degboe AN, Wilcox TK, Burk CT, Daniels SR, Roberts WE. Acne

Tài liệu tham khảo

- Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland activity in black skin. *Dermatol Clin.* 1988;6:349–51.
- Pappas A, Fantasia J, Chen T. Age and ethnic variations in sebaceous lipids. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:319–24.
- Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:24–38.
- Halder RM, Brooks HL, Callender VD. Acne in ethnic skin. *Dermatol Clin.* 2003;21:609–15.
- Poli F. Acne on pigmented skin. *Int J Dermatol.* 2007;46(Suppl 1):39–41.
- Schulz EJ. Skin disorders in Black South Africans: a survey of 5000 patients seen at Ga-Rankuwa Hospital, Pretoria. *S Afr Med J.* 1982;62:864–7.
- Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney JA Jr. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis.* 1983;32(388):390.
- Halder RM, Nootheti PK. Ethnic skin disorders overview.

Acne - Current Concepts and Management

treatment patterns, expectations, and satisfaction among adult females of different races/ethnicities. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:231–8.

31. Ho C, Nguyen Q, Lowe NJ, Griffin ME, Lask G. Laser resurfacing in pigmented skin. Dermatol Surg. 1995;21:1035–7.

32. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne scars in ethnic skin treated with both non-ablative fractional 1,550 nm and ablative fractional CO2 lasers: comparative retrospective analysis with recommended guidelines. Lasers Surg Med. 2011;43:787–91.

33. Al Qarqaz F, Al-Yousef A. Skin microneedling for acne scars associated with pigmentation in patients with dark skin. J Cosmet Dermatol. 2018;17:390–5.

Chương 13: Cập nhật các phương pháp điều trị sẹo mụn ở phòng khám da liễu Hàn Quốc

Tác giả: Hyuck Hoon Kwon

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Giới thiệu

Là một bác sĩ da liễu làm việc tại một trong những phòng khám da liễu lớn nhất ở Hàn Quốc, điều trị cho bệnh nhân bị sẹo mụn đạt mức độ hài lòng là một trong những nhiệm vụ quan trọng nhất. Trong khi gánh nặng bệnh tật do sẹo mụn từ các khía cạnh kinh tế, xã hội và tâm lý là khá cao so với các bệnh da liễu thông thường khác, việc điều trị vẫn còn nhiều khó khăn [1–4]. Các vết sẹo, những dấu hiệu gợi nhớ đến mụn trứng cá, có thể ảnh hưởng đến sự tự tin và sức khỏe tâm lý của bệnh nhân [1–3]. Hậu quả đáng sợ này của mụn trứng cá có rất nhiều biểu hiện, từ khó nhìn thấy đến biến dạng nghiêm trọng, và có thể là hậu quả của mụn trứng cá ngay cả tương đối nhẹ; hơn nữa, hiện tại không thể dự đoán bệnh nhân mụn trứng cá nào có thể bị sẹo và mụn trứng cá nào có thể không [1, 5, 6].

Mặc dù sẹo mụn trứng cá gây ra mối quan tâm đáng kể cho bệnh nhân cũng như bác sĩ lâm sàng, nhưng hiện tại không có hướng dẫn tiêu chuẩn nào để điều trị tình trạng này [3, 7]. Đây một phần là do đặc điểm hình thái biến đổi của sẹo mụn. Sẹo mụn trứng cá được phân loại là sẹo teo, phì đại hoặc sẹo lồi, với dạng teo là phổ biến nhất. Sẹo teo được chia nhỏ thành sẹo đáy nhọn (ice pick scar), sẹo đáy vuông (boxcar scar) và sẹo đáy tròn (rolling scar) [8–10]. Ngoài ra, các loại sẹo này có thể đỏ, tăng sắc tố hoặc giảm sắc tố. Trong khi các phương pháp điều trị đang phát triển nhanh chóng với sự hỗ trợ của công nghệ sinh học liên quan bao gồm dụng cụ tái tạo bề mặt, chất làm đầy da và phương pháp phẫu thuật, hầu hết các phương thức điều trị đơn lẻ cho sẹo mụn đều có kết quả kém hơn lý tưởng. Do đó, cần có phương pháp điều trị tùy chỉnh dựa trên loại sẹo và mức độ nghiêm trọng cũng như kích thước của vùng bị ảnh hưởng để có kết quả điều trị tối ưu [7, 11, 12].

Tại Hàn Quốc, ngành da liễu thẩm mỹ đang phát triển mạnh và sự quan tâm của bệnh nhân đối với các phương pháp điều trị sẹo mụn cũng rất cao. Hơn nữa, ngành công nghiệp liên quan đã giới thiệu các phương thức điều trị mới để điều trị sẹo mụn. Theo

một phác đồ phổ quát [1, 13], chúng tôi cũng áp dụng các kỹ thuật tiên tiến để cải thiện sẹo. Trong chương này, chúng tôi sẽ đánh giá ngắn gọn từng phương thức điều trị được sử dụng rộng rãi và sau đó tập trung vào các quan điểm thực hành cho các phương pháp điều trị sẹo mụn.

Phương pháp điều trị

Tổng quan về công nghệ Fractional Laser (laser phân đoạn)

Fractional Laser hiện là liệu pháp đầu tay cho hầu hết các trường hợp sẹo mụn [12, 14]. Trái ngược với các loại laser truyền thống, laser phân đoạn tạo ra nhiều cột nhiệt riêng, rời rạc với các vùng không được can thiệp. Các vùng được can thiệp, được gọi là cột vi bóc tách (micro-ablative columns, MAC) trong điều trị bằng laser phân đoạn bóc tách (ablative fractional laser, AFL) hoặc vùng vi nhiệt (micro thermal zones, MTZ) trong laser phân đoạn không bóc tách (non-ablative fractional laser, NAFL), trải dài trên một khu vực 100–300 mm và thâm nhập sâu vào mô lên đến 1500 μm [15–17]. Thông qua việc tạo ra các MAC/MTZ này, laser phân đoạn gây ra quá trình sửa chữa lớp bì và tái tạo biểu mô. Quá trình lành thương được tăng cường hơn nữa bằng sự di chuyển của các tế bào sừng không bị ảnh hưởng từ các khu vực không được điều trị [18, 19].

Laser phân đoạn không bóc tách (NAFL)

NAFL, như laser Er-Glass 1550 nm hoặc 1540 nm phân đoạn, để lại lớp biểu bì nguyên vẹn, giảm thiểu tỷ lệ ban đỏ, chảy máu và đóng vảy sau thủ thuật so với AFL [20]. Khi cần nhiều đợt điều trị để đạt được mức độ hài lòng về cải thiện lâm sàng, NAFL rất hấp dẫn vì mối quan tâm của hầu hết bệnh nhân là thời gian phải ngừng hoạt động xã hội sau điều trị [20, 21]. NAFL được biết là có hiệu quả và an toàn trên mọi loại da và cũng có thể được sử dụng cho các ban đỏ liên quan đến sẹo mụn [17, 22]. Theo cơ chế, bước sóng hồng ngoại của laser này cho phép thâm nhập sâu vào lớp bì, tạo ra các cột vi nhiệt đồng đặc thành các mảng cách đều nhau trên bề mặt da, dẫn đến điều chỉnh quá trình sản xuất collagen mới mà không bóc tách lớp biểu bì. Để lại các cầu nối mô nguyên vẹn giữa các lõi đồng đặc hoại tử giúp lành thương nhanh hơn và quá trình biểu mô hóa từ mô xung quanh không bị tổn thương xảy ra trong vòng 1-2 ngày [23]. Tại phòng khám của tôi, tôi thường sử dụng laser này như là liệu pháp đầu tay cùng với các phương pháp khác để điều trị sẹo mụn, lỗ chân lông to và các vấn đề về kết cấu da.

Laser phân đoạn bóc tách (AFL)

Kết quả của laser CO₂ phân đoạn bóc tách gần như sánh ngang với các kết quả của laser bóc tách truyền thống nhưng có tính an toàn hơn. Nhìn chung, nó có hiệu quả hơn bất kỳ phương thức đơn lẻ nào khác chỉ với 2-3 lần điều trị, trong khi có tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn so với NAFL [24, 25]. Laser phân đoạn CO₂ 10.600nm, laser Er: YAG 2940 nm và laser 2790 YSGG thường được sử dụng. Các bước sóng khác nhau tạo ra các mức năng lượng nhiệt được hấp thụ khác nhau, và việc lựa chọn sử dụng bước sóng phụ thuộc vào sự cân bằng giữa hiệu quả và tác dụng phụ [26]. Bằng cách làm bốc hơi các cột nhỏ của lớp biểu bì và bì và tác động nhiệt lên mô xung quanh, AFL có tác dụng mạnh hơn NAFLs [27, 28]. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy kết quả nhất quán rằng AFL có tác dụng mạnh mẽ hơn NAFL đối với cả độ căng và co rút da tức thời thông qua kích thích da và sản xuất collagen dần dần ở mực tiêu sâu hơn [29, 30]. Tôi thường sử dụng tia laser này trong điều trị sẹo mụn trứng cá trung bình đến nặng cho những bệnh nhân không quan tâm nhiều đến thời gian nghỉ dưỡng sau điều trị.

Laser Pico giây với thành phần nhiễu xạ quang học (P-DOE)

Laser picosecond đại diện cho một nhóm thiết bị laser mới được đặc trưng bởi thời lượng xung siêu ngắn, pico giây [31]. Sự kết hợp sáng tạo của thành phần nhiễu xạ quang học sẽ phân phối lại chùm tia thành các đỉnh có mật độ năng lượng cao được bao quanh có mật độ năng lượng thấp tới vùng điều trị [32, 33] và tạo ra một mạng lưới các vùng vi chấn thương tập trung, cường độ cao biểu hiện dưới dạng không bào ở lớp trung bì nông qua quá trình được gọi là phá vỡ quang học do laser (laser-induced optical breakdown, LIOB) [34, 35]. LIOB là một quá trình hấp thụ phi tuyến tính liên quan đến quá trình tạo plasma, tiếp theo là sự giãn nở cơ học ở lớp bì, nguyên lý vật lý của nó về cơ bản khác với quá trình quang nhiệt có chọn lọc [36]. Với việc bắt đầu quá trình sửa chữa vết thương và kích thích sửa chữa lớp bì, những vùng vi chấn thương này đã được chứng minh là cải thiện về mặt lâm sàng kết cấu da, sẹo teo và nếp nhăn [34, 35, 37, 38]. Phân tích mô học cho thấy sự kéo dài và tăng mật độ của các sợi đàn hồi và collagen, mà không có tổn thương đáng kể đối với lớp biểu bì [32, 33, 39]. Nhóm của chúng tôi lần đầu tiên báo cáo rằng laser picosecond mang lại kết quả lâm sàng tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn trong điều trị sẹo mụn ở bệnh nhân châu Á so với NAFL [40]. Vì công nghệ này vượt trội về giảm đau và các biến chứng sau điều trị như tăng sắc tố so với laser phân đoạn thông thường, laser picosecond có thể cung cấp một phương pháp mới như một thiết bị không bóc tách thay thế đầy hứa hẹn trong phác đồ điều trị sẹo trong tương lai [33, 41, 42].

Fractional Microneedling Radiofrequency (FMR)

Nhiều thiết bị radiofrequency (RF) khác nhau đã được sử dụng trong điều trị sẹo mụn [43–45]. Trong khi laser tạo ra nhiệt bằng cách cung cấp năng lượng cho chromophore thông qua quá trình quang nhiệt, thì nhiệt do thiết bị RF tạo ra bắt nguồn từ chuyển động của electron và độ dẫn điện của mô đích. Ngoài ra, vì RF nguyên thủy không bóc tách, nó hiếm khi gây ra sự phá vỡ tạm thời về tính toàn vẹn của biểu bì, điều thường thấy ở laser bóc tách. Trong số các phương pháp RF khác nhau, RF vi mô phân đoạn (FMR) được sử dụng rộng rãi như là phương pháp chính của điều trị sẹo mụn ở Hàn Quốc. FMR cung cấp RF lưỡng cực trực tiếp đến lớp bì bằng cách sử dụng một chùm các vi kim đến nhiều độ sâu khác nhau [46–49]. FMR gần đây đã được báo cáo để cải thiện độ nhăn của da, nếp nhăn và sẹo mụn [50]. Với việc bảo tồn biểu bì và thời gian phục hồi nhanh, nó đã trở nên phổ biến hơn. Microneedles đã được báo cáo là kích thích sự di chuyển và tăng sinh của tế bào sừng và nguyên bào sợi bằng cách giải phóng một số yếu tố tăng trưởng [50, 51]. FMR mang lại khả năng làm nóng thể tích lớn và khuếch tán nhiệt sâu hơn để tân tạo collagen, củng cố hiệu quả của quá trình sửa chữa lớp bì khi kết hợp với MAC / MTZ của laser phân đoạn. Trên thực tế, sự kết hợp của hai thiết bị này cho thấy hiệu quả hiệp đồng với thông tin an toàn phù hợp [52–54], đã được xác nhận đối với bệnh nhân châu Á trong nghiên cứu của chúng tôi [50].

Lột da hóa chất

Tuy lột da hóa chất ít được sử dụng rộng rãi để điều trị sẹo sau sự ra đời của các thiết bị hiện đại, nhưng lột da hóa chất có độ sâu trung bình vẫn hữu ích để điều chỉnh những vết sẹo teo nhỏ; phương pháp này không nên được sử dụng cho sẹo xơ sâu. Lột da nhẹ nhiều lần bằng dung dịch Jessner hoặc 20–35% trichloroacetic acid (TCA), hoặc glycolic acid, có thể cải thiện các vết sẹo nhẹ [55, 56]. Kỹ thuật CROSS, kết hợp áp dụng điểm TCA bằng cách sử dụng que nhọn cho sẹo ice pick và sẹo boxcar sâu, được sử dụng rộng rãi như một phần của phương pháp tiếp cận đa phương thức [57]. Quy trình này có khả năng đáp ứng tốt trên lâm sàng ở đa số bệnh nhân, nhưng cần được thực hiện thận trọng ở những người da sẫm màu vì nguy cơ cao bị tăng sắc tố sau viêm kéo dài.

Tiểu phẫu

Có ba kỹ thuật tiểu phẫu đại diện cho sẹo mụn: cắt đáy (subcision), punch elevation và cắt bỏ. Trong nhiều trường hợp, có thể đạt được sự cải thiện thêm khi các kỹ thuật tiểu phẫu được kết hợp với các quy trình tái tạo bề mặt.

Cắt đáy, hoặc cắt dưới da, thường được sử dụng trong sẹo rolling [58, 59]. Kỹ thuật này giải phóng các sợi xơ kết nối sẹo với mô bên dưới. Một kim bén được đưa vào dưới da với lưỡi dao song song với bề mặt da và sau đó di chuyển theo chuyển động

quét để cắt các sợi xơ dưới da [59]. Sự tích tụ các ổ máu dưới da có thể làm giảm khả năng hình thành các sợi xơ mới. Có thể sẽ bị bầm và sưng tạm thời, nhưng rất hiếm khi xảy ra các biến chứng nghiêm trọng.

Punch elevation được sử dụng cắt bỏ một phần vòng bên của đường viền của sẹo, để lại phần sâu của sẹo kết dính với lớp mỡ. Sau khi sẹo đã được tách biệt khỏi vùng da xung quanh, sẽ hơi nhô lên so với bờ mô xung quanh. Trong quá trình chữa lành, mô sẽ co lại và đạt được bề mặt bằng phẳng. Không có rủi ro về màu da hoặc kết cấu không phù hợp. Elevation chỉ nên được sử dụng trên các sẹo boxcar có cạnh sắc và nền trông bình thường [5].

Các sẹo ice pick rải rác có thể được loại bỏ bằng cách cắt bỏ từng vết sẹo [5]. Sẹo được cắt xuống lớp mỡ dưới da; Sau đó, lỗ thủng trên da được may lại bằng chỉ khâu hoặc bằng một mảnh ghép da nhỏ [5]. Cắt bỏ bằng punch có thể được sử dụng cho các sẹo ice pick và sẹo boxcar sâu, hẹp. Dụng cụ nên được xác định kích thước cẩn thận theo đường kính bên trong của vết sẹo. Đây là một kỹ thuật tương đối dễ dàng và thường cho kết quả tốt, trong khi trong một số trường hợp, sẹo nở rộng thứ phát xảy ra.

Tiêm khí nén dung dịch qua da

Công nghệ tiêm khí nén qua da không dùng kim, có kiểm soát áp suất và liều lượng gần đây đã được báo cáo là an toàn và hiệu quả để điều trị các vết sẹo và nếp nhăn trên da [60–63]. Các tia dung dịch được tiêm bao gồm axit hyaluronic hoặc dung dịch glucose nồng độ cao, được tạo ra sau năng lượng áp suất khí nén cao trong lớp bì, gây co rút mô ngay lập tức, kích thích cơ học và làm lành vết thương sau đó. Nó có nguy cơ chảy máu thấp hơn nhiều so với cắt đáy truyền thống. Các dung dịch tốc độ cao gây ra chấn thương có kiểm soát, hoạt động như “viên đạn nano” và bắt đầu quá trình chữa lành vết thương xuyên suốt lớp bì từ nông đến sâu, với không gian tương đối rộng, nơi các laser phân đoạn không bao phủ hoàn toàn. Quá trình lành thương được kích hoạt sẽ kích thích các yếu tố tăng trưởng và sự hình thành các sợi collagen mới. Ngoài ra, các giải pháp này thúc đẩy sản xuất collagen thứ cấp trong thời gian dài, thúc đẩy quá trình sửa chữa lớp bì với các cơ chế riêng biệt [64–66].

Chất làm đầy

Ngoài khả năng tái tạo da ổn định bằng các thiết bị khác nhau, sẹo mụn teo có thể được làm đầy trực tiếp bằng các chất làm đầy nhân tạo khác nhau. Chất làm đầy gốc axit hyaluronic trong da với các mức độ liên kết ngang khác nhau được sử dụng hiệu quả để điều trị các loại sẹo teo khác nhau [55]. Các bác sĩ lâm sàng đôi khi nhận thấy rằng một số loại sẹo mụn kháng lại các phương thức “sửa chữa da” nói trên. Trong những trường hợp đó, tiêm chất làm đầy có thể cải thiện ngay lập tức, làm đầy sẹo teo. Bản thân những sản phẩm này đã được chứng minh là có khả năng kích thích sự hình thành collagen nội

sinh theo thời gian, có thể góp phần vào việc hiệu chỉnh thể tích bền vững [67–69]. Nó có thời gian tác dụng thay đổi (6-12 tháng), tùy thuộc vào thành phần được chọn [70]. Tiêm chất làm đầy phải được lặp lại để duy trì hiệu quả, chúng thường an toàn với nguy cơ tác dụng phụ thấp. Ngoài ra, chất làm đầy bán vĩnh viễn (kéo dài đến 24 tháng: axit Poly-L-Lactic và canxi hydroxylapatite) và vĩnh viễn (kéo dài nhiều năm nếu không phải là suốt đời; silicon, polyacrylamide và polymethacrylate) có thể được sử dụng làm đầy da để điều trị sẹo mụn [71]. Nói chung, chất làm đầy được sử dụng để làm đầy một số loại sẹo mềm bề mặt và sâu, đặc biệt là những vết sẹo có thành dốc nhẹ, nhưng không phải là lựa chọn ưu tiên cho sẹo xơ.

Cấy ghép nguyên bào sợi tự thân

Trong khi chưa được thực hiện trên lâm sàng, phương pháp cấy ghép nguyên bào sợi tự thân đã được thử nghiệm để điều trị sẹo mụn [72]. Nó có thể là một phương pháp cơ bản để sửa chữa các khiếm khuyết ở da, bao gồm việc tiêm in vivo các nguyên bào sợi tự thân vào các khiếm khuyết đường viền. Nguyên bào sợi tự thân có thể có khả năng sản xuất collagen ở người trong cơ thể, điều này không cần thiết phải kiểm tra da. Trong khi cơ chế chính xác vẫn chưa được làm sáng tỏ, dữ liệu trước đây cho thấy rằng sản xuất collagen mới và sửa chữa chất nền ngoại bào tồn tại từ trước trong mô sẹo có thể liên quan đến sự cải thiện quan sát được trên lâm sàng [72, 73]. Trong khi các nghiên cứu sâu hơn đánh giá hiệu quả và độ an toàn lâu dài của nó chắc chắn là cần thiết để ứng dụng thực tế, phương pháp tiếp cận tế bào này có thể cung cấp một lựa chọn mới trong điều trị sẹo mụn trong tương lai.

Vật liệu sinh học

Mặc dù không chỉ được sử dụng như một phương pháp điều trị sẹo, ứng dụng hỗ trợ của vật liệu sinh học giúp tăng cường tái tạo mô và tăng quá trình lành thương sau khi điều trị tái tạo bề mặt. Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP), yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) và môi trường điều hòa tế bào gốc (SCM) là những thành phần đại diện của phác đồ kết hợp. Tiểu cầu được biết là có chứa các yếu tố tăng trưởng đa dạng. PRP hoạt hóa chứa nồng độ cao của các yếu tố tăng trưởng khác nhau, và nó thường được sử dụng trong chăm sóc hậu phẫu các vết thương có vấn đề. Các yếu tố tăng trưởng trong PRP được cho là làm tăng khả năng tái tạo của các mô bị tổn thương có kiểm soát được hình thành sau khi điều trị tái tạo bề mặt, tăng cả hiệu quả và độ an toàn [74–76]. EGF cũng có các tác dụng tương đương mà không cần qua quá trình lấy mẫu máu [77, 78]. Ngoài ra, tế bào gốc trung mô của con người, với tác dụng của paracrine, đã được giới thiệu như một nguồn thay thế của các yếu tố tăng trưởng giúp thúc đẩy quá trình tái tạo vết thương [79]. SCM đã nổi lên như một phương thức không có tế bào đầy hứa hẹn cho các ứng dụng trong điều trị sẹo bằng cách chứa các exosomes chức năng [80–84]. Nhóm chúng tôi xác nhận rằng việc sử dụng kết hợp các exosomes có nguồn gốc từ tế bào gốc

mô mỡ với các thiết bị tái tạo bề mặt có thể mang lại hiệu quả hiệp đồng về hiệu quả và độ an toàn của các phương pháp điều trị sẹo mụn teo [85], có thể bằng cách thúc đẩy tổng hợp ceramide với vai trò là phân tử lipid chính cho quá trình lành thương ngoài da [86]. Những vật liệu sinh học này rất hữu ích để nâng cao hiệu quả và phục hồi vết thương nhanh chóng, nhưng công nghệ tinh chế hơn nữa cần được phát triển.

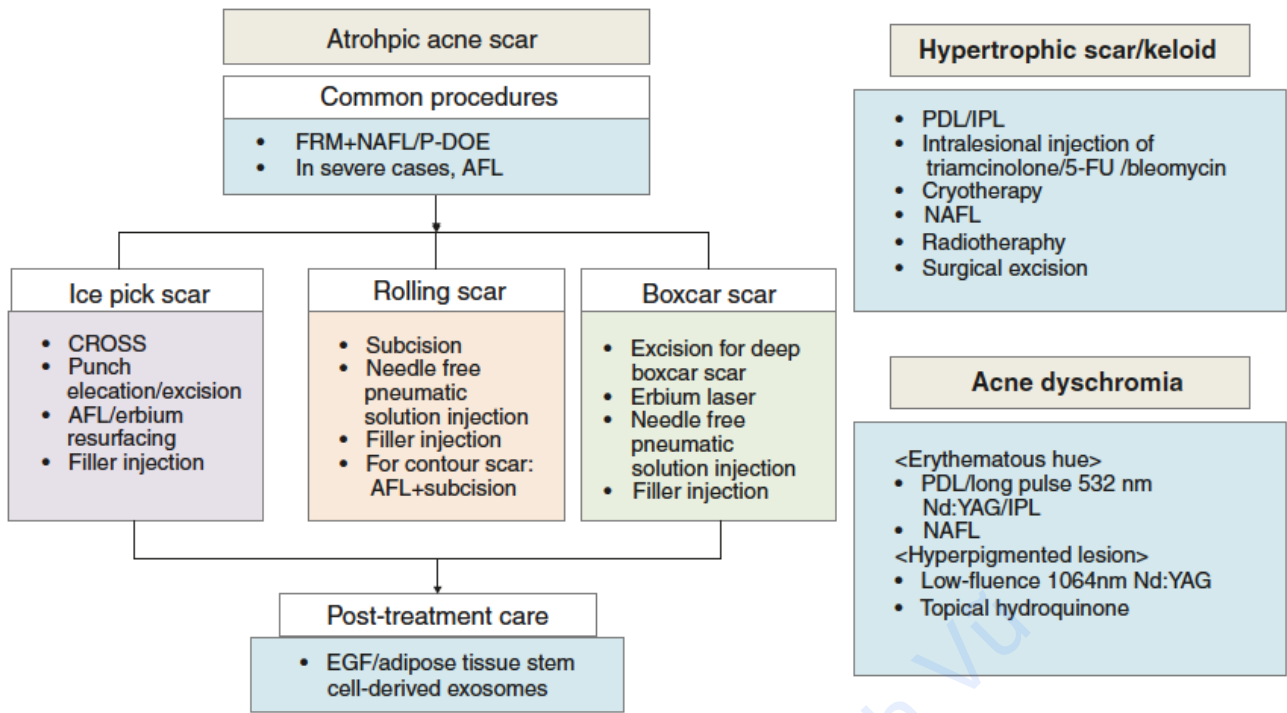
Điều trị sẹo phì đại và sẹo lồi do mụn trứng cá

Trong khi các phương pháp khác nhau đã được sử dụng cho các sẹo mụn phì đại và lồi, việc cải thiện hoàn toàn dường như không khả thi. Đối với sẹo phì đại, phẫu thuật cắt bỏ đã được sử dụng từ sớm, nhưng có liên quan đến tỷ lệ tái phát cao. Xạ trị cũng đã được sử dụng, đơn độc và kết hợp với phẫu thuật cắt bỏ [87, 88]. Phương pháp điều trị quang học mang lại tiềm năng tốt, với laser nhuộm xung (PDL) nổi lên như một lựa chọn tốt [89]. PDL 585 hoặc 595 nm đã được sử dụng với kết quả tốt để điều trị sẹo phì đại và sẹo lồi, điều trị giảm ban đỏ, mềm, số lượng lớn và dị cảm với ít tác dụng phụ. Sẹo lồi dày có thể đáp ứng tốt nhất với PDL cộng với tiêm corticosteroid trong tổn thương hoặc tiêm 5-fluorouracil [90, 91]. Phương pháp áp lạnh cũng đã được sử dụng, nhưng có thể có kết quả không mong muốn ở những bệnh nhân có da nhạy cảm vì khả năng giảm sắc tố và đau sau thủ thuật. Áp lực và băng ép có thể được sử dụng đơn độc hoặc với phẫu thuật cắt bỏ. Cho đến nay, chưa có phương pháp điều trị tối ưu nào được xác định, và việc nghiên cứu các tác nhân dược lý và kết hợp các phương thức điều trị khác nhau được khuyến khích [89].

Các phương pháp điều trị thực tế: Ý kiến của tác giả

Các phương pháp tiếp cận đa phương thức theo các loại sẹo teo của cá nhân

Vì hầu hết các phương thức điều trị đơn lẻ cho sẹo mụn đều mang lại kết quả thấp hơn lý tưởng, nên cần có một phương pháp điều trị tùy chỉnh với các phương thức điều trị khác nhau để có kết quả tối ưu. Tôi tin rằng cách tiếp cận cá nhân hóa dựa trên loại sẹo là thiết thực và đáng tin cậy nhất. Ngoài ra, bác sĩ da liễu nên cân nhắc kỹ lưỡng giữa hiệu quả và an toàn, vì nhiều kỹ thuật cũng có tác dụng phụ kèm theo như tăng sắc tố, ban đỏ kéo dài hoặc lành thương kém. Trong phần này, tôi sẽ giới thiệu ngắn gọn các quy trình kết hợp “thực tế” cho sẹo mụn dựa trên loại sẹo (*Hình 13.1*).



Hình 13.1 Phác đồ điều trị sẹo mụn của Dr. Kwon



Hình 13.2 Một bệnh nhân nữ 27 tuổi đến khám tại phòng khám của chúng tôi vì sẹo mụn teo quanh má. Sau bốn buổi FMR & NAFL, tiếp theo là CROSS, cắt đáy, tiêm chất làm đầy và tiêm axit hyaluronic bằng khí nén không dùng kim với khoảng thời gian cách nhau một tháng, đã có sự cải thiện đáng kể sau 4 tháng

Các thủ thuật chung

Mặc dù có nhiều thay đổi trong phác đồ điều trị tùy thuộc vào nhiều yếu tố, nhưng tôi thường sử dụng khoảng ba đến bảy buổi điều trị kết hợp với laser phân đoạn và FMR mỗi tháng cho hầu hết các trường hợp. Tôi thích NAFL hơn cho hầu hết các trường hợp, nhưng đôi khi tôi sử dụng AFL cho những sẹo nghiêm trọng. Laser pico giây với thấu kính nhiễu quang cũng là lựa chọn hàng đầu thay vì NAFL. Trong phác đồ này, các lớp bề mặt chủ yếu được điều trị bởi laser phân đoạn / pico giây và các lớp sâu bởi FMR. Các thủ thuật chung này mang lại hiệu quả điều trị không chỉ đối với các tổn thương do sẹo mà còn giúp cải thiện đồng thời các nếp nhăn, tổn thương do ánh nắng mặt trời và lỗ chân lông nở rộng [28, 52, 92]. Nhóm của chúng tôi đã báo cáo về hiệu quả hiệp đồng của sự kết hợp hai phương thức thông qua một nghiên cứu ngẫu nhiên, chia nửa mặt, tiền cứu, phù hợp với thực hành này [50]. Sau khi hoàn thành các thủ thuật chung này, sau đó tôi thường tập trung vào việc điều trị các loại sẹo riêng lẻ như một bước trong chiến lược tất cả trong một (Hình 13.2).

Sẹo đáy nhọn

Sẹo đáy nhọn là những chỗ lõm hình trụ hẹp sâu (<2 mm) hình phễu. Do độ sâu và hình dạng của những vết sẹo này, chúng thường kháng lại các thủ thuật thông thường dựa trên thiết bị, so với các loại khác. Trong thực hành của tôi, CROSS là bước đầu tiên cho trường hợp này với hiệu quả vừa phải. Nếu kết quả của CROSS không hài lòng, tôi dùng đến phương pháp cắt bỏ và khâu lại. Ở những bệnh nhân có nhiều sẹo đáy nhọn, AFL khu trú hoặc tái tạo bề mặt erbium cũng được khuyến khích. Chúng loại bỏ và trộn lẫn các vết sẹo rõ.

Sẹo đáy tròn

Sẹo đáy tròn có đặc điểm là các dải sẹo kéo dài từ lớp bì đến mô dưới da dẫn đến da bị lõm xuống. Các thủ thuật thông thường thường có hiệu quả và việc cắt đáy đặc biệt hữu ích cho loại sẹo này. Nó giúp nâng vùng lõm da bằng hoạt động giải phóng da khỏi dải xơ, cũng như từ các mô liên kết mới hình thành trong quá trình lành thương bình thường. Để khắc phục phần nào những tác dụng phụ kèm theo của việc cắt đáy như đau và tụ máu, truyền khí nén dung dịch đôi khi được sử dụng với các tác dụng giống như cắt đáy. Trong các trường hợp nghiêm trọng hoặc kháng trị, tiêm chất làm đầy axit hyaluronic trong da dưới dạng các nốt nhỏ khoảng 0,1–0,3 mL dưới mỗi vết sẹo đáy tròn còn lại. Sẹo có viền cải thiện đáng kể với cả cắt đáy và AFL với tác dụng hiệp đồng được thấy khi kết hợp trong cùng một ngày.

Sẹo đáy vuông

Sẹo đáy vuông là những chỗ lõm hình tròn đến hình chữ nhật với bờ đứng được phân chia rõ ràng và đường kính từ 1,5 đến 4 mm. Sẹo đáy vuông sâu có thể cần punch hoặc cắt bỏ nếu đường kính lớn hơn 3 mm, trong khi sẹo đáy vuông nông có thể được điều trị bằng các thủ thuật thông thường. Cắt bỏ là phương pháp điều trị hiệu quả và chi phí-hiệu quả nhất cho sẹo đáy vuông sâu. Nếu không thể cắt bỏ sẹo đáy vuông hoặc nếu có ít sẹo, laser bóc tách tái tạo bề mặt bằng tia laser erbium có thể thực hiện bắn theo phương tiếp tuyến trên da để làm bay hơi và làm phẳng các vùng sẹo lõm lên. Dựa trên những kinh nghiệm gần đây của chúng tôi, truyền khí nén dung dịch hoặc tiêm chất làm đầy cũng rất hữu ích để tái tạo loại sẹo này, kết hợp với các thiết bị tái tạo da.

Sẹo phì đại và sẹo lõm

Sẹo phì đại có sự lắng đọng collagen quá mức và nằm trong ranh giới của tổn thương ban đầu. Sẹo lõm là những bó collagen dày bị hyalin hóa và tăng sinh vượt ra ngoài ranh giới của tổn thương ban đầu. Thông thường, tôi điều trị sẹo phì đại trước tiên bằng PDL cho các tổn thương ban đỏ, sau đó là tiêm triamcinolone trong tổn thương. Đôi khi, việc bổ sung 5-fluorouracil hoặc bleomycin trong hỗn hợp tiêm là hữu ích. Kỹ thuật tiêm bao gồm áp lực mạnh lên vết sẹo sau khi đâm kim 30G để ngăn chặn sự lan rộng và teo da sau khi tiêm ngược dòng. Phương pháp áp lạnh hoặc NAFL đôi khi hữu ích để cải thiện kết cấu của các tổn thương kháng điều trị. Việc sử dụng một tấm silicone sau khi tiêm steroid cũng rất hữu ích. Xạ trị đôi khi được áp dụng cho những trường hợp kháng trị.

Sẹo mụn liên quan đến rối loạn sắc tố

Đối với nhiều bệnh nhân mụn trứng cá, thường để lại các nốt ban đỏ. Chúng thường được cải thiện với các phương pháp điều trị bằng ánh sáng gồm PDL, laser Nd:YAG xung dài 532 nm, hoặc IPL. Các phương pháp điều trị kết hợp NAFL, FMR và PDL thường chứng tỏ tác dụng hiệp đồng. Đối với các tổn thương tăng sắc tố, do mụn viêm hoặc tăng sắc tố gây ra sau điều trị, sử dụng lặp lại laser Q-switch Nd:YAG 1064-nm có mật độ năng lượng thấp, thường được dùng để điều trị nám ở người Châu Á [93–95], mang lại kết quả đầy hứa hẹn. Hydroquinone tại chỗ cũng hữu ích trong trường hợp này.

Điều trị đồng thời với mụn trứng cá đang hoạt động

Trong nhiều trường hợp, bệnh nhân được điều trị sẹo mụn trứng cá vẫn có mụn trứng cá hoạt động [96, 97]. Khoảng 90% bệnh nhân mụn trứng cá được biết là có ít nhất các sẹo “nhỏ” (đường kính <2 mm) [98, 99]. Trong khi có một số tranh luận, cá nhân tôi

tin rằng các phương pháp điều trị đồng thời cho mức độ trung bình đến nặng của mụn trứng cá và sẹo mụn trứng cá có thể có nhiều lợi ích (*Hình 13.3*). Trước hết, các phương pháp điều trị chính nhắm vào sẹo mụn, tăng cường sửa chữa lớp bì bằng cách chuyển năng lượng thông qua con đường chi phối TGF- β , dường như cũng giúp cải thiện tình trạng mụn viêm. Với thời gian downtime tương đối ngắn hơn so với AFL truyền thống, NAFL đơn độc thậm chí được sử dụng trong điều trị mụn trứng cá hoạt động [100]. Nhóm chúng tôi cũng xác nhận rằng FMR có hiệu quả trong việc cải thiện mụn trứng cá [101]. Kim được đưa thích hợp vào xung quanh các tuyến bã nhờn có thể tạo ra nhiệt chủ yếu xung quanh các tổn thương mụn trứng cá vì lipid bã nhờn có khả năng kháng điện với các mạch tích hợp RF, dẫn đến tổn thương cấu trúc và chức năng tuyến bã. Bản thân microneedle cũng gây ra sự tiết các yếu tố tăng trưởng và sự di chuyển của các tế bào lân cận, không chỉ dẫn đến sự hình thành chất nền ngoại bào mà còn ảnh hưởng đến các tuyến bã nhờn. Trên thực tế, điện phân tuyến bã nhờn có chọn lọc bằng kim cách điện siêu nhỏ được sử dụng với mụn trứng cá hoạt động [102, 103]. Khi bệnh nhân quan tâm nhiều đến chứng tăng tiết bã nhờn, kết hợp laser diode 1450nm với phác đồ điều trị sẹo cũng có hiệu quả [104, 105].



Hình 13.3 Một bệnh nhân nữ 21 tuổi đến khám tại phòng khám của chúng tôi vì mụn trứng cá, rối loạn sắc tố ban đỏ và sẹo teo. Sau khi dùng 10mg isotretinoin uống mỗi ngày trong 3 tháng, cô ấy được thực hiện 3 đợt FMR & NAFL, sau đó là cắt đáy, tiêm chất làm đầy và 2 đợt PDL. Tất cả các tổn thương cho thấy sự cải thiện đáng kể sau 3 tháng

Ngoài ra, uống isotretinoin trong vòng 6-12 tháng sau phẫu thuật da, thuốc hiệu quả nhất đối với mụn trứng cá từ trung bình đến nặng, trước đây đã được coi là góp phần tạo ra sẹo bất thường hoặc làm vết thương chậm lành. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chứng minh thông qua các tổng quan hệ thống hoặc các nghiên cứu ngẫu nhiên có đôi chứng rằng không có đủ bằng chứng để hỗ trợ việc trì hoãn quá trình lột da hóa chất nông, phẫu thuật da và quy trình laser phân đoạn cho những bệnh nhân đồng thời dùng isotretinoin [106–109]. Mặc dù tôi thường kê đơn isotretinoin liều thấp (ví dụ: 10–20 mg / ngày) cho bệnh nhân mụn trứng cá đồng thời đang điều trị sẹo, tôi hiếm khi thấy cần phải trì hoãn điều trị để cải thiện sẹo hoặc các tác dụng phụ liên quan, ngay cả khi so với những bệnh nhân chỉ điều trị sẹo. Bằng cách này, bệnh nhân thường được cải thiện nhanh chóng cả mụn và sẹo. Các nghiên cứu trong tương lai có thể tiết lộ mối quan hệ hiệp đồng giữa phương pháp điều trị mụn và sẹo.

Kết luận

Mặc dù sự phát triển của sẹo mụn là một biến chứng thường xuyên của mụn trứng cá, nhưng việc dự đoán sự xuất hiện của chúng là rất khó. Vì vậy, phương pháp tốt nhất để kiểm soát sẹo mụn là ngăn ngừa chúng bằng cách kiểm soát mụn trứng cá sớm. Để điều trị sẹo, một số phương pháp điều trị có thể được sử dụng để đạt được sự cải thiện đáng kể về mặt thẩm mỹ, nhưng cần lưu ý rằng không có phương pháp điều trị đơn độc nào hiện có đạt được hiệu quả hoàn toàn. Việc tùy chỉnh phác đồ điều trị tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân có thể giúp cải thiện thêm so với chỉ phương pháp đơn lẻ.

Có rất nhiều phương thức laser và RF để điều trị sẹo mụn. Phương pháp điều trị bóc tách như laser CO₂ và Er: YAG có hiệu quả nhất đối với sẹo teo; tuy nhiên, tôi chắc chắn tin rằng thông tin an toàn, thời gian nghỉ dưỡng sau điều trị, tuổi tác, tình trạng da cá nhân, khung thời gian, tình hình tài chính và ý kiến chủ quan của bệnh nhân cũng quan trọng như hiệu quả của phương pháp điều trị sẹo mụn. Do đó, phương pháp điều trị kết hợp cho sẹo mụn là quy trình mang tính sáng tạo cao khi xem xét tổng thể nhiều yếu tố.

Các nghiên cứu bổ sung kiểm tra các phương pháp điều trị sẹo mụn tổ hợp được đảm bảo, và cần có nhiều nỗ lực hơn để giải quyết nhu cầu y tế chưa được đáp ứng này. Đặc biệt khuyến khích áp dụng tích cực các phương pháp điều trị tiên tiến trong lĩnh vực này. Là một bác sĩ da liễu tham gia vào nhiều nghiên cứu và thực hành lâm sàng khác nhau tập trung vào mụn trứng cá và sẹo mụn, tôi muốn nhấn mạnh lại điểm sau đây. Việc đào tạo bác sĩ da liễu phù hợp đối với bệnh nhân mụn trứng cá là rất quan trọng trong lĩnh vực này vì điều trị mụn trứng cá dễ hơn nhiều so với điều trị sẹo.

Tài liệu tham khảo

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5 Suppl):S1–50.
2. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):386.
3. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2017;78(2 Suppl 1):S1–S23.e1.
4. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2019;380(2):199–200.
5. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):109–17.
6. Moon J, Yoon JY, Yang JH, Kwon HH, Min S, Suh DH. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers based on TGF-beta1 signaling. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1226–37.
7. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):659–76.
8. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(4):303–8.
9. James WD. Clinical practice. Acne. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1463–72.
10. Maluki AH, Mohammad FH. Treatment of atrophic facial scars of acne vulgaris by Q-switched Nd:YAG (Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet) laser 1064 nm wavelength. *J Cosmet Laser Ther*. 2012;14(5):224–33.
11. Fife D. Evaluation of acne scars: how to assess them and what to tell the patient. *Dermatol Clin*. 2016;34(2):207–13.
12. Cohen BE, Brauer JA, Geronemus RG. Acne scarring: a review of available therapeutic lasers. *Lasers Surg Med*. 2016;48(2):95–115.
13. Taub AF. The treatment of acne scars, a 30-year journey. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(5):683–90.
14. Wat H, Wu DC, Chan HH. Fractional resurfacing in the Asian patient: current state of the art. *Lasers Surg Med*. 2017;49(1):45–59.
15. Fife DJ, Fitzpatrick RE, Zachary CB. Complications of fractional CO2 laser resurfacing: four cases. *Lasers Surg Med*. 2009;41(3):179–84.
16. Bjerring P, Christiansen K, Troilius A, Dierickx C. Facial photo rejuvenation using two different intense pulsed light (IPL) wavelength bands. *Lasers Surg Med*. 2004;34(2):120–6.
17. Mahmoud BH, Srivastava D, Janiga JJ, Yang JJ, Lim HW, Ozog DM. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin. *Dermatol Surg*. 2010;36(5):602–9.
18. Geronemus RG. Fractional photothermolysis: current and future applications. *Lasers Surg Med*. 2006;38(3):169–76.

19. Behroozan DS, Goldberg LH, Dai T, Geronemus RG, Friedman PM. Fractional photothermolysis for the treatment of surgical scars: a case report. *J Cosmet Laser Ther.* 2006;8(1):35–8.
20. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2007;33(3):295–9.
21. Chapas AM, Brightman L, Sukal S, Hale E, Daniel D, Bernstein LJ, et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med.* 2008;40(6):381–6.
22. Sardana K, Manjhi M, Garg VK, Sagar V. Which type of atrophic acne scar (ice-pick, boxcar, or rolling) responds to nonablative fractional laser therapy? *Dermatol Surg.* 2014;40(3):288–300.
23. Yoo KH, Ahn JY, Kim JY, Li K, Seo SJ, Hong CK. The use of 1540 nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars in Asian skin: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25(3):138–42.
24. Hedelund L, Moreau KE, Beyer DM, Nymann P, Haedersdal M. Fractional nonablative 1,540-nm laser resurfacing of atrophic acne scars. A randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Lasers Med Sci.* 2010;25(5):749–54.
25. Kim S. Treatment of acne scars in Asian patients using a 2,790-nm fractional yttrium scandium gallium garnet laser. *Dermatol Surg.* 2011;37(10):1464–9.
26. Asilian A, Salimi E, Faghihi G, Dehghani F, Tajmirriahi N, Hosseini SM. Comparison of Q-switched 1064-nm Nd: YAG laser and fractional CO₂ laser efficacies on improvement of atrophic facial acne scar. *J Res Med Sci.* 2011;16(9):1189–95.
27. Manuskiatti W, Triwongwanat D, Varothai S, Eimpunth S, Wanitphakdeedecha R. Efficacy and safety of a carbon-dioxide ablative fractional resurfacing device for treatment of atrophic acne scars in Asians. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):274–83.
28. Kwon HH, Choi SC, Lee WY, Jung JY, Park GH. Clinical and histological evaluations of enlarged facial skin pores after low energy level treatments with fractional carbon dioxide laser in Korean patients. *Dermatol Surg.* 2017;44(3):405–12.
29. Alajlan AM, Alsuwaidan SN. Acne scars in ethnic skin treated with both non-ablative fractional 1,550 nm and ablative fractional CO₂ lasers: comparative retrospective analysis with recommended guidelines. *Lasers Surg Med.* 2011;43(8):787–91.
30. Park SH, Kim DW, Jeong T. Skin-tightening effect of fractional lasers: comparison of non-ablative and ablative fractional lasers in animal models. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(10):1305–11.
31. Torbeck RL, Schilling L, Khorasani H, Dover JS, Arndt KA, Saedi N. Evolution of the picosecond laser: a review of literature. *Dermatol Surg.* 2019;45(2):183–94.
32. Brauer JA, Kazlouskaya V, Alabdulrazzaq H, Bae YS, Bernstein LJ, Anolik R, et al. Use of a picosecond pulse duration laser with specialized optic for treatment of facial acne scarring. *JAMA Dermatol.* 2015;151(3):278–84.
33. Brauer JA, Reddy KK, Anolik R, Weiss ET, Karen JK, Hale EK, et al. Successful and rapid treatment of blue and green tattoo pigment with a novel picosecond laser. *Arch Dermatol.* 2012;148(7):820–3.

34. Habbema L, Verhagen R, Van Hal R, Liu Y, Varghese B. Minimally invasive non-thermal laser technology using laser-induced optical breakdown for skin rejuvenation. *J Biophotonics*. 2012;5(2):194–9.
35. Tanghetti EA. The histology of skin treated with a picosecond alexandrite laser and a fractional lens array. *Lasers Surg Med*. 2016;48(7):646–52.
36. Zaleski-Larsen LA, Jones IT, Guiha I, Wu DC, Goldman MP. A comparison study of the nonablative fractional 1565-nm Er: glass and the picosecond fractional 1064/532-nm Nd: YAG lasers in the treatment of Striae Alba: a split body double-blinded trial. *Dermatol Surg*. 2018;44(10):1311–6.
37. Bernstein EF, Schomacker KT, Basilavecchio LD, Plugis JM, Bhawalkar JD. Treatment of acne scarring with a novel fractionated, dual-wavelength, picosecond- domain laser incorporating a novel holographic beam-splitter. *Lasers Surg Med*. 2017;49(9):796–802.
38. Tanghetti EA, Tartar DM. Comparison of the cutaneous thermal signatures over twenty-four hours with a picosecond alexandrite laser using a flat or fractional optic. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(11):1347–52.
39. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*. 2007;127(5):998–1008.
40. Kwon HH, Yang SH, Cho YJ, Shin E, Choi M, Bae Y, Jung JY, Park GH. Comparison of a 1064-nm neodymium- doped yttrium aluminum garnet picosecond laser using a diffractive optical element vs. a nonablative 1550-nm erbium-glass laser for the treatment of facial acne scarring in Asian patients: a 17-week prospective, randomized, split-face, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2907–3.
41. Ross V, Naseef G, Lin G, Kelly M, Michaud N, Flotte TJ, et al. Comparison of responses of tattoos to picosecond and nanosecond Q-switched neodymium: YAG lasers. *Arch Dermatol*. 1998;134(2):167–71.
42. Wat H, Yee-Nam Shek S, Yeung CK, Chan HH. Efficacy and safety of picosecond 755-nm alexandrite laser with diffractive lens array for non-ablative rejuvenation in Chinese skin. *Lasers Surg Med*. 2019;51(1):8–13.
43. Phothong W, Wanitphakdeedecha R, Sathaworawong A, Manuskiatti W. High versus moderate energy use of bipolar fractional radiofrequency in the treatment of acne scars: a split-face double-blinded randomized control trial pilot study. *Lasers Med Sci*. 2016;31(2):229–34.
44. Simmons BJ, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. The use of radiofrequency in combination with lasers for acne scars. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):e312–5.
45. Taub AF, Garretson CB. Treatment of acne scars of skin types II to V by Sublative fractional bipolar radiofrequency and bipolar radiofrequency combined with diode laser. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(10):18–27.
46. Vejjabhinanta V, Wanitphakdeedecha R, Limtanyakul P, Manuskiatti W. The efficacy in treatment of facial atrophic acne scars in Asians with a fractional radiofrequency microneedle system. *J Europ Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1219–25.
47. Hantash BM, Renton B, Berkowitz RL, Stridde BC, Newman J. Pilot clinical study of a novel minimally invasive bipolar microneedle radiofrequency device. *Lasers Surg Med*. 2009;41(2):87–95.

48. Cho SI, Chung BY, Choi MG, Baek JH, Cho HJ, Park CW, et al. Evaluation of the clinical efficacy of fractional radiofrequency microneedle treatment in acne scars and large facial pores. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):1017–24.
49. Min S, Park SY, Yoon JY, Kwon HH, Suh DH. Fractional microneedling radiofrequency treatment for acne-related post-inflammatory erythema. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):87–91.
50. Kwon HH, Park HY, Choi SC, Bae Y, Kang C, Jung JY, et al. Combined fractional treatment of acne scars involving non-ablative 1,550-nm erbium-glass laser and micro-needling radiofrequency: a 16-week prospective, randomized Split-face study. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(8):947–51.
51. Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces ne elastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med.* 2009;41(1):1–9.
52. Cameli N, Mariano M, Serio M, Ardigo M. Preliminary comparison of fractional laser with fractional laser plus radiofrequency for the treatment of acne scars and photoaging. *Dermatol Surg.* 2014;40(5):553–61.
53. Chae WS, Seong JY, Jung HN, Kong SH, Kim MH, Suh HS, et al. Comparative study on efficacy and safety of 1550 nm Er:Glass fractional laser and fractional radiofrequency microneedle device for facial atrophic acne scar. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(2):100–6.
54. Kwon IH, Bae Y, Yeo UC, Lee JY, Kwon HH, Choi YH, et al. Histologic analyses on the response of the skin to 1,927-nm fractional thulium fiber laser treatment. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;20(1):12–6.
55. Goodman GJ. Management of post-acne scarring. What are the options for treatment? *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(1):3–17.
56. Salam A, Dadzie OE, Galadari H. Chemical peeling in ethnic skin: an update. *Br J Dermatol.* 2013;169(Suppl 3):82–90.
57. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* 2002;28(11):1017–21. discussion 21
58. Batra RS. Surgical techniques for scar revision. *Skin Therapy Lett.* 2005;10(4):4–7. 59. Alam M, Omura N, Kaminer MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):310–7. discussion 7
60. Kim H, Yoo KH, Zheng Z, Cho SB. Pressure- and dose-controlled transcutaneous pneumatic injection of hypertonic glucose solution for the treatment of atrophic skin disorders. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(8):479–84.
61. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Lee CK. Treatment of acne scars using subdermal minimal surgery technology. *Dermatol Surg.* 2010;36(8):1281–7.
62. Kim BJ, Yoo KH, Kim MN. Successful treatment of depressed scars of the forehead secondary to herpes zoster using subdermal minimal surgery technology. *Dermatol Surg.* 2009;35(9):1439–40.
63. Kim BY, Chun SH, Park JH, Ryu SI, Kim IH. Prospective evaluation of atrophic acne scars on the face with needle-free high-pressure pneumatic injection: quantitative volumetric scar improvement. *Dermatol Surg.* 2019;45(6):829–35.
64. Sugiura T, Yamauchi A, Kitamura H, Matusoka Y, Horio M, Imai E, et al. Effects of hypertonic stress on transforming growth factor-beta activity in normal rat kidney cells. *Kidney Int.* 1998;53(6):1654–60.

65. Han DC, Isono M, Hoffman BB, Ziyadeh FN. High glucose stimulates proliferation and collagen type I synthesis in renal cortical fibroblasts: mediation by autocrine activation of TGF-beta. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(9):1891–9.
66. Yevdokimova NY. High glucose-induced alterations of extracellular matrix of human skin fibroblasts are not dependent on TSP-1-TGFbeta1 pathway. *J Diabetes Complicat.* 2003;17(6):355–64.
67. Werschler WP, Few JW, Jacob CI, Joseph JH, Spencer JM, Taub AF. Advancing the care of post-acne scarring: expert insights into new treatment options. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(5):518–25.
68. Karnik J, Baumann L, Bruce S, Callender V, Cohen S, Grimes P, et al. A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):77–83.
69. Halachmi S, Ben Amitai D, Lapidot M. Treatment of acne scars with hyaluronic acid: an improved approach. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(7):e121–3.
70. Dierickx C, Larsson MK, Blomster S. Effectiveness and safety of acne scar treatment with nonanimal stabilized hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg.* 2018;44(Suppl 1):S10–S8.
71. Wollina U, Goldman A. Fillers for the improvement in acne scars. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:493–99.
72. Munavalli GS, Smith S, Maslowski JM, Weiss RA. Successful treatment of depressed, distensible acne scars using autologous fibroblasts: a multi-site, prospective, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Dermatol Surg.* 2013;39(8):1226–36.
73. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL, Munavalli G. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol Surg.* 2007;33(3):263–8.
74. Abdel Aal AM, Ibrahim IM, Sami NA, Abdel Kareem IM. Evaluation of autologous platelet-rich plasma plus ablative carbon dioxide fractional laser in the treatment of acne scars. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;20(2):106–13.
75. Ibrahim MK, Ibrahim SM, Salem AM. Skin microneedling plus platelet-rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: a split face comparative study. *J Dermatolog Treat.* 2017;29(3):281–6.
76. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1730–45.
77. Stoddard MA, Herrmann J, Moy L, Moy R. Improvement of atrophic acne scars in skin of color using topical synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) serum: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(4):322–6.
78. Seidel R, Moy RL. Improvement in atrophic acne scars using topical synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) serum: a pilot study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(9):1005–10.
79. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:37.
80. Kim WS, Park BS, Sung JH, Yang JM, Park SB, Kwak SJ, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2007;48(1):15–24.

81. Shan X, Choi JH, Kim KJ, Lee YJ, Ryu YH, Lee SJ, et al. Adipose stem cells with conditioned media for treatment of acne vulgaris scar. *Tissue Eng Regen Med*. 2018;15(1):49–61.
82. Walter MN, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WE. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Exp Cell Res*. 2010;316(7):1271–81.
83. Ferreira ADF, Gomes DA. Stem cell extracellular vesicles in skin repair. *Bioengineering (Basel)*. 2018;6(1):4.
84. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):187.
85. Kwon HH, Yang SH, Lee J, Park BC, Park KY, Jung JY, Bae Y, Park GH. Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00310. <https://doi.org/10.2340/00015555-3666>.
86. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, et al. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote epidermal barrier repair by inducing de novo synthesis of ceramides in atopic dermatitis. *Cells*. 2020;9(3):680.
87. Maeda T, Hayashi T, Murao N, Yamamoto Y. Chondrocutaneous bilateral advancement flap with postoperative radiation therapy for a helical rim keloid. *Aesthet Plast Surg*. 2019;43(3):658–62.
88. Goutos I, Ogawa R. Brachytherapy in the adjuvant management of keloid scars: literature review. *Scars Burn Heal*. 2017;3:2059513117735483.
89. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(6):362–8.
90. Tanzi EL, Alster TS. Laser treatment of scars. *Skin Therapy Lett*. 2004;9(1):4–7.
91. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring—a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(1):48–52.
92. Taylor MB, Zaleski-Larsen L, McGraw TA. Single session treatment of rolling acne scars using tumescent anesthesia, 20% Trichloroacetic acid extensive Subcision, and fractional CO₂ laser. *Dermatol Surg*. 2017;43(Suppl 1):S70–S4.
93. Hofbauer Parra CA, Careta MF, Valente NY, de Sanches Osorio NE, Torezan LA. Clinical and histopathologic assessment of facial Melasma after low-Fluence Q-switched neodymium-doped yttrium Aluminium garnet laser. *Dermatol Surg*. 2016;42(4):507–12.
94. Gokalp H, Akkaya AD, Oram Y. Long-term results in low-fluence 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for melasma: is it effective? *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):420–6.
95. Kwon HH, Choi SC, Jung JY, Park GH. Combined treatment of melasma involving low-fluence Q-switched Nd:YAG laser and fractional microneedling radiofrequency. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):352–6.
96. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and risk factors of acne scarring among patients consulting dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(2):97–102.
97. Layton AM, Seukeran D, Cunliffe WJ. Scarred for life? *Dermatology*. 1997;195(Suppl 1):15–21. discussion 38–40.

98. Hayashi N, Miyachi Y, Kawashima M. Prevalence of scars and “mini-scars”, and their impact on quality of life in Japanese patients with acne. *J Dermatol*. 2015;42(7):690–6.
99. Suh DH, Kwon HH. What’s new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl 1):13–9.
100. Xia J, Hu G, Hu D, Geng S, Zeng W. Concomitant use of 1,550-nm nonablative fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne Vulgaris in Asian patients: a randomized split-face controlled study. *Dermatol Surg*. 2018;44(9):1201–8.
101. Kwon HH, Park HY, Choi SC, Bae Y, Jung JY, Park GH. Novel device-based acne treatments: comparison of a 1450-nm diode laser and microneedling radiofrequency on mild-to-moderate acne vulgaris and seborrhoea in Korean patients through a 20-week prospective, randomized, split-face study. *J Europ Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(4):639–44.
102. Kwon TR, Choi EJ, Oh CT, Bak DH, Im SI, Ko EJ, et al. Targeting of sebaceous glands to treat acne by micro-insulated needles with radio frequency in a rabbit ear model. *Lasers Surg Med*. 2017;49(4):395–401.
103. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Ahn GY, Aso H. Selective sebaceous gland electrothermolysis as a treatment for acne: a prospective pilot study. *Int J Dermatol*. 2012;51(3):339–44.
104. Kwon HH, Choi SC, Jung JY, Bae Y, Park GH. A novel combined light-based treatment of acne vulgaris with 1,450-nm diode laser and 450-nm blue light. *Dermatol Surg*. 2019;45(9):1147–54. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001815>.
105. Kwon HH, Choi SC, Jung JY, Bae YI, Park GH. Comparison of novel dual mode vs conventional single pass of a 1450-nm diode laser in the treatment of acne vulgaris for Korean patients: A 20-week prospective, randomized, split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(6):1063–8. <https://doi.org/10.1111/jocd.12788>. Epub 2018 Sep 17.
106. Saluja SS, Walker ML, Summers EM, Tristani-Firouzi P, Smart DR. Safety of non-ablative fractional laser for acne scars within 1 month after treatment with oral isotretinoin: a randomized split-face controlled trial. *Lasers Surg Med*. 2017;49(10):886–90.
107. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):802–9.
108. Heppt MV, Kirchberger MC, Ruzicka T, Berking C, Indications HWJ. Use of isotretinoin in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surg*. 2018;34(1):75–81.
109. Mysore V, Mahadevappa OH, Barua S, Majid I, Viswanath V, Bhat RM, et al. Standard guidelines of care: performing procedures in patients on or recently administered with isotretinoin. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(4):186–94.

Updates in Clinical Dermatology

Series Editors: John Berth-Jones · Chee Leok Goh · Howard I. Maibach

Dae Hun Suh *Editor*

Acne

Current Concepts and Management

Updates in Clinical Dermatology

Series Editors:

John Berth-Jones

Chee Leok Goh

Howard I. Maibach

BS CK1 LAN NINH

Biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán phân biệt mụn trứng cá thông thường

Nobukazu Hayashi

Biên dịch: Bác Sĩ CK1 Phạm Thị Lan Ninh

Mục tiêu của chương này

Hơn 85% thanh thiếu niên bị mụn trứng cá, tình trạng này cũng ảnh hưởng lứa tuổi trưởng thành. Chẩn đoán mụn trứng cá thông thường khá dễ, và rất nhiều bệnh nhân tự chẩn đoán được tình trạng của họ trước khi gặp bác sĩ. Bệnh nhân không chỉ đi khám bác sĩ da liễu mà còn có những chuyên khoa khác bao gồm nội tổng quát, nhi khoa, phẫu thuật thẩm mỹ và sản khoa những chuyên khoa mà không thực sự rành về các tình trạng bệnh lý khác của nang lông tuyến bã. Nên cẩn trọng, nhất là những ca không đáp ứng với điều trị mụn trứng cá chuẩn. Mục tiêu của chương này là làm nổi bật lên sự cần thiết của các chẩn đoán phân biệt mụn trứng cá.

Biểu hiện lâm sàng của mụn trứng cá

Phát ban mụn trứng cá phân bố ở mặt, ngực, lưng trên, và cả vai nơi phân bố của nang lông tuyến bã. Ban đầu tổn thương nguyên phát của mụn trứng cá là còi mụn, do sự tăng sản chất bã nhờn và sự bít tắc cổ nang lông bởi các tế bào sừng chết. Lâm sàng biểu hiện là mụn đầu trắng hoặc mụn đầu đen. Đây là những tổn thương không viêm. Khi có sự tăng sinh vi khuẩn Cutibacterium acnes trong nang lông

Và các yếu tố gây viêm khác, sản mụn khởi phát quá trình viêm hình thành sản mụn viêm và sản mụn mủ. Ở lứa tuổi trẻ, phát ban chủ yếu ở vùng trán sau đó từ từ lan xuống các vùng khác của mặt. Nếu phản ứng viêm xảy ra ở những lớp sâu sẽ hình thành mụn nang, mụn bọc. Và vài phát ban dạng này sẽ hình thành ban đỏ sau viêm và tăng sắc tố sau viêm. Các tổn thương viêm nông hoặc sâu cũng có thể hình thành sẹo teo, sẹo lõm và sẹo phì đại. Điều đó đồng nghĩa với bệnh nhân mụn trứng cá nhẹ cũng có thể bị sẹo lõm và sẹo lõm.

Mụn trứng cá thông thường có biểu hiện đa dạng, không chỉ bao gồm các phát ban viêm mà còn các sản mụn không viêm. Điểm quan trọng được dùng để chẩn đoán mụn trứng cá thông thường là ở vùng phân bố nang lông tuyến bã có sự hiện diện của còi mụn.

Các dạng đặc biệt của mụn trứng cá

Mụn trứng cá trẻ em, trẻ sơ sinh (Hình 15.1)

Mụn trứng cá trẻ sơ sinh có thể hiện diện ngay lúc mới sinh hoặc xuất hiện trong 4 tuần đầu sau sinh. Thường gặp ở trẻ nam hơn nữ và thường xuất hiện ở trán, mũi và má. Thường là còi đóng và sản mủ.



Fig. 15.1 Mụn sởi sinh, mụn trứng cá trẻ em

Sinh bệnh học mụn trứng cá trẻ sơ sinh, nguyên nhân chính được cho là quá sản chất bã gây ra bởi sự kích thích tuyến bã bởi androgen bào thai hoặc từ mẹ. Mụn trứng cá trẻ sơ sinh cần chẩn đoán phân biệt với mụn mủ vùng đầu ở trẻ sơ sinh mà nguyên nhân chính là do phản ứng với các chủng *Malassezia* trên cơ địa da trẻ tăng tiết bã.

Sau 6 tháng tuổi, kích thước của các tuyến bã giảm đi và có sự giảm tiết chất bã. Hầu hết các trường hợp mụn trứng cá trẻ sơ sinh tự thuyên giảm trong vài tháng mà không cần điều trị gì cả.

Mụn trứng cá bọc

Mụn bọc là dạng mụn trứng cá nặng mà có mụn nang, nốt, áp xe, và mụn mạch lươn kèm theo biểu hiện ở thân mình. Dạng mụn này có thể hình thành sẹo lõm hoặc lồi. Thường gặp ở nam giới và có thể tiếp diễn sau tuổi dậy thì. Điều trị chính là isotretinoin đường uống hoặc kháng sinh đường uống kết hợp với retinoid bôi. Nếu điều trị không hiệu quả, thì cần dùng thêm prednisolon và Dapsone và bệnh nhân cần ký cam kết đồng thuận điều trị về các tác dụng phụ. Đối với mụn nang viêm có thể tiêm triamcinolon nội tổn thương.

Mụn trứng cá tối cấp

Mụn trứng cá có biểu hiện khởi phát đột ngột với sự phát triển nhanh chóng của các vết loét có mào máu dẫn đến sẹo nghiêm trọng ở phần trên ngực và lưng, với các tổn thương khác nhau ở mặt.

Các trường hợp chỉ có triệu chứng ngoài da được phân loại là mụn trứng cá tối cấp mà không có triệu chứng toàn thân. Mụn trứng cá tối cấp có triệu chứng toàn thân có thể có một trong các triệu chứng sau: sốt, khó chịu, đau xương, đau khớp và tăng bạch cầu. Liệu pháp isotretinoin có thể khởi phát mụn trứng cá tối cấp ở những bệnh nhân bị mụn trứng cá nặng, đặc biệt khi bắt đầu điều trị liều cao. Gần đây, các trường hợp mụn trứng cá được phân thành bốn loại, mụn trứng cá tối cấp có hội chứng toàn thân (AF-SS), mụn trứng cá tối cấp không có hội chứng toàn thân (AF-WOSS), mụn trứng cá tối cấp do isotretinoin gây ra có hội chứng toàn thân (IIAF-SS) và mụn trứng cá tối cấp do isotretinoin gây ra mà không có hội chứng toàn thân (IIAF-WOSS). Hội chứng SAPHO (viêm bao hoạt dịch, mụn trứng cá, mụn mủ lòng bàn tay bàn chân, phì đại xương và viêm xương), hội chứng PAPA (viêm khớp sinh mủ, viêm da mủ hoại thư và mụn trứng cá), PASH (viêm mủ da hoại thư, mụn trứng cá và viêm tuyến mồ hôi nang mủ) và PAPASH (viêm khớp sinh mủ, viêm da mủ hoại thư, mụn mủ lòng bàn tay bàn chân, viêm tuyến mồ hôi nang mủ) là những hội chứng liên quan có biểu hiện chung của bệnh viêm mãn tính với mụn trứng cá nặng. Để điều trị mụn trứng cá tối cấp, corticosteroid toàn thân được sử dụng ngay lập tức khi bắt đầu nổi mụn trứng cá, sau đó là liều thấp isotretinoin (0,1 mg/kg/ngày) được khuyến cáo. Nếu cơn bùng phát vẫn tiếp diễn, việc sử dụng dapsone, cyclosporine và các chất sinh học được xem xét.

Mụn trứng cá do mỹ phẩm bao gồm mụn bí bít do gel tạo kiểu tóc

Vào những năm 1970, mụn trứng cá được báo cáo là xuất hiện dọc theo chân tóc sau khi sử dụng gel tạo kiểu. Một số mỹ phẩm cũng được công nhận là gây ra mụn trứng cá tương tự, được gọi là mụn trứng cá do mỹ phẩm. Sau đó, tính gây mụn của mỹ phẩm được xác định bằng cách test trên tai thỏ và trên lưng người. Bệnh nhân bị mụn trứng cá nên sử dụng các sản phẩm chăm sóc da không gây mụn bao gồm kem dưỡng ẩm, chất làm mềm da và kem chống nắng.

Có một số nghiên cứu cho thấy sự

Fig. 15.2 Mụn trứng cá cào gãi

điểm của trang điểm bao gồm phấn nền và tạo khối, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của

bệnh nhân bị mụn trứng cá. Trang điểm không nên bị cấm đối với các hoạt động xã hội của bệnh nhân bị mụn trứng cá. Điểm quan trọng là sử dụng mỹ phẩm không gây mụn và tẩy trang một cách hoàn hảo và nhẹ nhàng mỗi ngày.

Hình ảnh lâm sàng của mụn trứng cá mỹ phẩm gần như không thể phân biệt được với mụn trứng cá thông thường. Mụn trứng cá mỹ phẩm có thể dễ nghĩ đến hơn, đặc biệt là trên cổ, nơi có ít tuyến bã nhờn hơn so với các bộ phận khác trên khuôn mặt. Sản phẩm viêm và mụn mủ có thể xuất hiện, nhưng các tổn thương sâu hơn như mụn nang hoặc mụn chai rất hiếm. Để chẩn đoán mụn do mỹ phẩm, hỏi bệnh nhân về các sản phẩm chăm sóc da của họ là quan trọng nhất.

Nhiều bệnh nhân bị mụn trứng cá ở một số nước châu Á, bao gồm cả Nhật Bản, gần đây đã tin vào giả thuyết rằng da khô quá mức là một trong những yếu tố làm nặng thêm mụn trứng cá và họ sử dụng mỹ phẩm dưỡng ẩm để điều trị mụn trứng cá mà không tính đến sự hình thành còi mụn. Mặc dù kem dưỡng ẩm rất hữu ích để ngăn ngừa tác dụng phụ của retinoids bôi, nhưng không nên sử dụng nó với mục đích mong cải thiện mụn trứng cá, đặc biệt là trên da nhờn của thanh thiếu niên.

Mụn trứng cá cào gãi (Hình. 15.2)

Một số bệnh nhân nặn mụn hoặc gãi mụn trứng



ca, mụn mủ, sần. Nhưng hầu hết họ có thể ngừng thực hiện những hành động này vì họ biết rằng việc cào gãi sẽ làm cho mụn trứng cá trở nên tồi tệ hơn. Bệnh nhân bị mụn trứng cá thường gãi và chích tất cả các vết ban mặc dù các triệu chứng của họ nhẹ. Do đó, họ không có tổn thương mụn trứng cá hoạt động và phàn nàn về mụn trứng cá chỉ với biểu hiện các vết loét bị trầy xước, các vết trầy xước rỉ nước, mưng mủ, các đốm tăng sắc tố và sẹo. Hầu hết những bệnh nhân này là phụ nữ trưởng thành và có các triệu chứng tâm thần liên quan như trầm cảm.

Nói chung, điều trị tại chỗ không hiệu quả đối với những bệnh nhân này. Điều trị quan trọng nhất là chăm sóc tinh thần hoặc tâm lý. Cần có sự tư vấn sớm của các nhà trị liệu tâm lý hoặc

bác sĩ tâm thần để phát hiện ra tình trạng căng thẳng, trầm cảm hoặc bệnh tâm lý của họ. Một số người trong số họ cần liệu pháp tâm lý và điều trị bằng thuốc hướng thần. Biểu hiện trên da của họ sẽ biến mất bằng cách ngừng cào gãi.

Mụn trứng cá steroid

Mụn steroid là dạng thường gặp nhất của mụn trứng cá do thuốc xuất hiện dưới dạng tác dụng phụ của liệu pháp corticosteroid ngắn hạn hoặc dài hạn. Nó có thể xảy ra sau khi sử dụng quá nhiều steroid toàn thân, đặc biệt là trong điều trị các bệnh tự miễn dịch hoặc sau khi cấy ghép các tạng như thận hoặc tủy xương. Steroid mạnh bôi cũng gây ra mụn trứng cá steroid tại vị trí bôi khi nó được sử dụng không đúng cách.

Mụn steroid thường xảy ra ở thể hệ trẻ hơn, người cao tuổi hiếm khi gặp phải tình trạng này. Liều cao và liều trung bình dài hạn của steroid toàn thân chủ yếu ảnh hưởng đến mặt, ngực, lưng trên, vai và cánh tay trên, nơi phân bố nang lông bã nhờn. Trên lâm sàng, mỗi tổn thương là những sẩn hình vòm có kích thước bằng nhau, màu đỏ sẫm, nhẵn. Cơ chế bệnh sinh chính xác của mụn trứng cá steroid vẫn chưa chắc chắn.

Mụn do steroid cải thiện một cách tự nhiên khi giảm hoặc ngừng sử dụng steroid toàn thân và tại chỗ. Tuy nhiên, nếu cần điều trị, nên sử dụng benzoyl peroxide và retinoids bôi bao gồm adapalene. Nếu các triệu chứng nghiêm trọng, có thể sử dụng các chất kháng khuẩn đường uống như doxycycline. Đặc điểm lâm sàng của mụn steroid tự như viêm nang lông do *Malassezia*, sẽ biến mất trong vòng 2 hoặc 3 tuần khi sử dụng các phương pháp điều trị bằng thuốc kháng nấm đối với *Malassezia*.

Mụn trứng cá do clo bao gồm cả mụn trứng cá do Dioxin

Mụn trứng cá do Clo được tạo ra bởi các hợp chất halogen hóa như iodide, bromide, chloronaphthalene (CN), polychlorinated biphenyls (PCB), polychlorinated dibenzofurans (PCDF), chlorobenzene và các chất gây ô nhiễm chlorophenol bao gồm 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), hexachlorodibenzo-p-dioxin, và tetrachlorodibenzofuran. Các triệu chứng về da biểu hiện như sự phát ban giống như mụn trứng cá dạng còi, mụn nang và mụn mủ trên má, sau tai, nách và vùng bẹn. Các triệu chứng đặc biệt của loại mụn trứng cá này là các tổn thương giống mụn trứng cá và mụn nang màu vàng nhạt trên mặt, có thể lan ra thân mình và các bộ phận khác của cơ thể.

Sự hình thành mụn clo được cho là do cytochrom p450 1 A1 gây ra, gây ra bởi sự kích hoạt thụ thể aryl hydrocarbon. Những tổn thương này được gọi là u mô thừa da mắc phải do chloracne/chất chuyển hóa do dioxin gây ra (MADISH).



Hình. 15.3 Mụn nội tiết

Hoặc vô kinh. Biểu hiện da là mụn trứng cá và rậm lông. Sự tăng nồng độ androgen trong máu và/hoặc tỷ suất cao của hormone LH/FSH vào một số ngày nhất định trong kỳ kinh giúp ích cho chẩn đoán, và siêu âm sản phụ khoa sẽ thấy hình ảnh “chuỗi hạt ngọc” ở buồng trứng. Những trường hợp mụn trứng cá có PCOS nên điều trị bằng liệu pháp hormone.

Mụn trứng cá do các loại thuốc khác.

Một số loại thuốc không phải là corticosteroid hoặc halogen (ví dụ: iodide, bromide) gây ra các đợt phát ban giống như mụn trứng cá. Thuốc đại diện là isonia-zid; vitamin B1, B6 và B12; cyclosporin; thio-uracil; tetracyclin; thuốc chống trầm cảm (ví dụ: lithium, amineptine); chống co giật; disulfiram; chinin; azathioprin; phenobarbiturat; phenytoin; steroid đồng hóa (tăng cơ); dactinomycin; vàng; phenytoin; và nhiều chất khác nữa. Để cải thiện tình trạng phát ban giống như mụn trứng cá, việc ngừng hoặc giảm các loại thuốc này đều có tác dụng. Nếu dùng thuốc là cần thiết, nên áp dụng các phương pháp điều trị mụn trứng cá tiêu chuẩn.

Mụn trứng cá nội tiết (Fig. 15.3)

Bệnh nhân nữ trưởng thành có mụn trứng cá dai dẳng và không hành kinh hơn 3 tháng có thể liên quan tới hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS). Ở bệnh nhân PCOS do sự tăng tiết androgen từ buồng trứng gây rối loạn kinh nguyệt

SAPHO, PAPA, PASH, and PAPASH Syndromes

Hội chứng SAPHO là một trong những rối loạn viêm xương có thể liên quan đến thay đổi da. Cái tên SAPHO bắt nguồn từ các chữ cái đầu của viêm bao hoạt dịch, mụn trứng cá, mụn mủ lòng bàn tay lòng bàn chân, dày xương và viêm tủy xương. Các triệu chứng về da của nó bao gồm mụn mủ ở lòng bàn tay, bệnh vẩy nến mụn mủ và mụn trứng cá nặng. Tỷ lệ HLA B27 cao hơn đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc SAPHO so với dân số bình thường và nền tảng di truyền có thể liên quan.

Hội chứng PAPA là từ viết tắt của viêm khớp sinh mủ, viêm da mủ hoại thư và mụn trứng cá. Nó được di truyền trội. PASH (viêm mủ da hoại thư, mụn trứng cá và viêm tuyến mồ hôi nang mủ) hoặc PAPASH (viêm khớp sinh mủ, mụn trứng cá, viêm da mủ hoại thư và viêm tuyến mồ hôi nang mủ) cũng là những hội chứng tương tự.

Hiện tại, các thuốc sinh học ức chế TNF-alpha và ức chế IL-17 là Currently, biologics including anti-TNF-alpha antibody and anti-IL-17 antibody are candidates of effective treatment for these syndromes.

Chẩn đoán phân biệt lâm sàng của mụn trứng cá

Trứng cá đỏ (Hình. 15.4)

Chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của mụn trứng cá là trứng cá đỏ thể sẩn mụn mủ, xảy ra ở những bệnh nhân lớn tuổi và biểu hiện dưới dạng sẩn và mụn mủ với ban đỏ mặt và/hoặc giãn mạch mạng nhện mà không có còi mụn, nốt sẩn, mụn nang hoặc sẹo. Đôi khi bệnh nhân có thể có cả trứng cá đỏ và mụn trứng cá. Sự hiện diện của đỏ bừng mặt, gây ra bởi nhiệt, rượu hoặc thức ăn cay, là một điểm hữu ích để chẩn đoán bệnh rosacea. Mặt khác, bệnh nhân bị mụn trứng cá có còi mụn vì tổn thương chính của mụn trứng cá là còi. Một số phương pháp điều trị trứng cá đỏ, chẳng hạn như kháng sinh đường uống và axit azelaic bôi, cũng được sử dụng để điều trị mụn trứng cá. Nhưng có nhiều phương pháp điều trị cụ thể cho mụn trứng cá, chẳng hạn như retinoids tại chỗ và benzylperoxide. Mặt khác, metronidazole và ivermectin tại chỗ được sử dụng cho trứng cá đỏ.



Hình. 15.4 Trứng cá đỏ



Hình. 15.5 Viêm quanh miệng

Viêm da quanh miệng (Hình. 15.5)

Viêm da quanh miệng được đặc trưng bởi phát ban sẩn hồng ban kích thước hạt kê xung quanh phân bố ở vùng hẹp xung quanh miệng và giới hạn quanh bờ viền môi. Các sẩn hồng ban và sẩn mụn mủ có thể phân bố xung quanh cằm, vùng quanh mũi và quanh miệng. Các tổn thương thường đi kèm với ban đỏ lan tỏa và tróc vảy. Bệnh nhân cũng có thể phản nản về cảm giác nóng rát và ngứa. Bôi các loại corticoid ở vùng mặt có thể gây ra các triệu chứng tương tự như viêm da quanh miệng. Một số người phân loại các triệu chứng này là viêm da giống trứng cá đỏ.

Viêm nang lông

Viêm nang lông là một bệnh nhiễm trùng vùng nang lông gây ra bởi các loại vi khuẩn như tụ cầu vàng. Mụn mủ đơn độc hoặc nhiều mụn mủ rải rác mà không có còi mụn là đặc điểm lâm sàng đặc trưng. Viêm nang lông có thể xuất hiện ở mặt, thân mình, các chi và không có ở lòng bàn tay, lòng bàn chân. Đáp ứng tốt với kháng sinh uống và/ hoặc bôi.

Viêm nang lông do Malassezia (Hình. 15.6)

Viêm nang lông Malassezia, còn được gọi là viêm nang lông pityrosporum, là tình trạng viêm trong nang lông do sự phát triển quá mức của *Malassezia*,



Fig. 15.6 Viêm nang lông *Malassezia*

đó là một loại nấm men ưa mỡ và thích môi trường bã nhờn. Viêm nang lông *Malassezia* có thể xảy ra trong các điều kiện cụ thể, ví dụ, trên lưng hoặc ngực của nam giới vị thành niên và thanh niên ở vùng khí hậu nóng ẩm hoặc ở những bệnh nhân ức chế miễn dịch sử dụng steroid uống và / hoặc bôi.

Trên lâm sàng, viêm nang lông do *Malassezia* biểu hiện dưới dạng các sẩn và mụn mủ ngứa nhỏ đồng dạng trên thân mình và các mặt duỗi của chi trên. Phát hiện *Malassezia* có rất ít ý nghĩa, bởi vì nó là một phần của hệ vi sinh vật da bình thường. Nó đáp ứng tốt với điều trị bằng đường uống với itraconazole hoặc fluconazole.

Bệnh da do Demodex (Hình. 15.7)

Demodex folliculorum và *Demodex brevis* là những sinh vật cư trú trong nang lông của con người. Demodicosis là một trong những bệnh ở mặt gây ra bởi sự phát triển quá mức của demodex. Các triệu chứng trông giống như trứng cá đỏ hoặc viêm da giống trứng cá đỏ. Bệnh nhân bị demodicosis phản nản về sẩn nang lông, mụn mủ, vảy, đỏ má và ngứa. Demodex có thể được tìm thấy trong mụn mủ hoặc vảy da dưới kính hiển vi. Bệnh da do demodex được chẩn đoán bởi số lượng demodex tăng lên. Để điều trị, tránh các sản phẩm chăm sóc nền dầu là quan trọng nhất, và nên sử dụng thuốc bôi tại chỗ như permethrin, lưu huỳnh, crotamiton, metronidazole và ivermectin.



Fig. 15.7 Bệnh da do demodex

Viêm nang lông cạo râu

Viêm nang lông do cạo râu, hay còn được gọi là viêm nang lông ở cằm, là viêm nang lông xảy ra quanh vùng có râu ở nam giới chủ yếu do vi khuẩn tụ cầu vàng. Viêm nang lông vùng cằm có thể tổn thương ở sâu và có thể gây ra các nốt viêm lớn và tạo sẹo. Kháng sinh bôi tại chỗ cho các trường hợp nhẹ đến trung bình và kháng sinh đường uống hiệu quả cho trường hợp nặng.

Viêm nang lông giả cạo râu

Pseudofolliculitis barbae là một phản ứng viêm của cơ thể do dị vật là lông mọc trong nang lông mà không ra ngoài được. Nhiễm trùng thứ cấp có thể xảy ra. Tránh cạo râu là biện pháp phòng ngừa hiệu quả nhất.

Viêm nang lông bạch cầu ái toan (Bệnh Ofuji)

Viêm nang lông tăng bạch cầu ái toan (EPF) là một bệnh da liễu ngứa mạn tính cho thấy các sẩn ngứa nang lông tái diễn và mụn mủ vô trùng được sắp xếp trong các mảng hình vòng cung với tổn thương lành trung tâm và lan rộng ngoại vi với phát hiện mô bệnh học về thâm nhiễm của bạch cầu ái toan ở nang lông. Không có còi mụn. Các đợt bùng phát chủ yếu xuất hiện trên mặt, da đầu, cổ và

thân mình và có thể tồn tại trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Lòng bàn tay và lòng bàn chân hiếm khi có thể mắc, mặc dù không có nang lông ở những khu vực này. Có các loại viêm nang lông mụn mủ bạch cầu ái toan: (1) loại cổ điển, chủ yếu xảy ra ở Nhật Bản, (2) viêm nang lông bạch cầu ái toan ở những người suy giảm miễn dịch mắc phải (3) viêm nang lông mụn mủ tăng bạch cầu ái toan ở trẻ sơ sinh.

Nguyên nhân của EPF vẫn chưa được biết. Indomethacin và các dẫn xuất của nó thường có hiệu quả chống lại EPF, và các chất chuyển hóa cyclooxygenase được cho là có liên quan đến cơ chế bệnh lý của EPF.

Phát ban dạng mụn trứng cá do thuốc chống tăng trưởng biểu bì và các thuốc kháng ung thư khác (Hình 15.8 và 15.9)

Các chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì



(EGFR) và một số loại thuốc chống ung thư khác thường gây ra phản ứng bất lợi trên da, bao gồm phát ban mụn trứng cá. Các sẩn và mụn mủ viêm vô trùng được nhìn thấy chủ yếu trên vùng tiết bã của khuôn mặt và có thể lan rộng hơn đến da đầu, thân, chân và các bộ phận khác của cơ thể. Để điều trị và đôi khi phòng ngừa, tetracycline uống bao gồm doxycycline hoặc minocycline được kê đơn. Steroid bôi, retinoids và kháng sinh cũng được sử dụng. Trong trường hợp nghiêm trọng, cần phải thay đổi hoặc ngừng thuốc chống ung thư.

Hình 15.8 Phát ban dạng mụn trứng cá do chất ức chế EGFR



Hình 15.9 Phát ban dạng mụn trứng cá do chất ức chế EGFR

Lupus dạng kê lan tỏa ở mặt

Mô học của lupus dạng kê lan tỏa ở mặt (LMDF) cho thấy u hạt biểu mô với hoại tử bã đậu. LMDF đã từng được coi là bệnh lao, nhưng bây giờ nó được coi là một biến thể của bệnh u hạt trứng cá đỏ. Nguyên nhân của LMDF vẫn chưa rõ ràng.

Trên lâm sàng, nó bao gồm các sẩn mờ màu đỏ hoặc vàng trên má, đặc biệt là trên và xung quanh mí mắt. Để điều trị, tetracycline đường uống, minocycline và doxycycline, hoặc macrolide đường uống được sử dụng và chúng có hiệu quả.

Hạt kê

Hạt kê là một u nang nhỏ chứa đầy keratin nằm ở lớp hạ bì nông. Đôi khi nó bị chẩn đoán nhầm là mụn còi đóng. Trên lâm sàng, hạt kê thường nằm quanh mắt và mũi của phụ nữ trưởng thành. Thường không gây viêm.

Angiofibroma (u xơ mạch)

(Hình. 15.10)

Angiofibroma là một trong những triệu chứng của tổn thương xơ cứng chủ yếu phát triển quanh mũi và trên mặt của bệnh nhân ở tuổi dậy thì và hiếm khi bị chẩn đoán nhầm là mụn trứng cá. Nó không nằm trên nang lông và thường là một sẩn cứng đàn hồi 2–3 mm, và nó không có bất kỳ mụn mủ hay còi mụn nào.



Sirolimus bôi có hiệu quả trong điều trị tình trạng này.

Syringomas

Syringomas là khối u ống mồ hôi eccrine lành tính, thường được tìm thấy tập trung trên mí mắt, là những sẩn cứng màu da hoặc hơi vàng, đường kính 1–3 mm và phổ biến hơn ở nữ giới. Tôn thương không phân bố ở nang lông. Laser CO2 là phương thức phổ biến nhất được sử dụng để điều trị.



Flat Warts (Fig. 15.11)

Mụn cóc phẳng, còn được gọi là mụn cóc vị thành niên, có kích thước đầu kim, hình tròn hoặc hình bầu dục, nhẵn, mặt phẳng, màu da hoặc màu nâu vàng do virus HPV ở người gây ra chủ yếu là type 3 và 10. Mụn cóc phẳng thường tự biến mất và không cần điều trị. Một phương pháp điều trị tích cực như liệu pháp áp lạnh nitơ lỏng không phải là lựa chọn đầu tiên vì nguy cơ tăng sắc tố sau viêm. Điều trị tại chỗ bằng axit retinoic hoặc imiquimod có thể được sử dụng. Trước khi chúng biến mất, mụn cóc phẳng bị viêm và biến thành màu đỏ. Vài tuần sau, chúng biến mất mà không để lại sẹo.

Khác

Có nhiều bệnh hiếm gặp khác, mà biểu hiện như mụn trứng cá và có thể bị chẩn đoán nhầm là mụn trứng cá, ví dụ, xoang răng, nevus comedonicus hai bên, u mềm lây và lymphoma (Hình. 15.12).

Hình 15.12 Biểu hiện da của bệnh bạch cầu myelomonocytic mãn tính

Kết luận

Mụn trứng cá là một trong những bệnh ngoài da phổ biến nhất. Nhưng vẫn còn nhiều chẩn đoán phân biệt liên quan. Để ngăn ngừa chẩn đoán sai, cần tiến hành đánh giá ban đầu các loại còi mụn và xem xét chẩn đoán phân biệt cho các trường hợp không có còi mụn.

BS CK1 LAN NINH



Dịch tễ học của mụn trứng cá ở Mỹ Latinh và tin tức nghiên cứu từ Brazil

Ediléia Bagatin, Marco Rocha,
and Caroline Sousa Costa

Biên dịch: Bác Sĩ CKI Phạm Thị Lan Ninh

Mụn trứng cá thường

Viêm

Mụn trứng cá là một bệnh đa yếu tố, và viêm đã được coi là yếu tố gây bệnh trung tâm. Các nghiên cứu mô học và hóa mô miễn dịch đã chỉ ra rằng một loạt các cytokine được phát hiện trong da trước khi phát triển các tổn thương viêm lâm sàng. Các tác nhân chính của viêm bao gồm sự tăng hoạt các tế bào tuyến bã với androgen có liên quan tới các thụ thể nhân; thay đổi chất lượng bã nhờn; và sự nhận diện Cutibacterium acnes bởi thụ thể (TLR) 2 và 4 trong các tế bào tuyến bã, các tế bào sừng, và các bạch cầu đơn nhân. Sự hiện diện của các chất trung gian gây viêm trong các tổn thương mụn trứng cá, cũng như ở vùng quanh tổn thương, đã được chứng minh. Nếu viêm trước khi hình thành còi mụn, nó có thể ít có khả năng C. acnes là nguyên nhân đầu dòng của dòng thác các tế bào viêm. Các chất gây viêm khác nhau có liên quan, chẳng hạn như IL-1 và IL-1R, IL-6, TNF- α , IGF-1 và IGF-1R, PPARs và tế bào T hỗ trợ (Th1 và 17).

Vai trò của IGF-1 và IGF-1R trong mụn trứng cá đã được đề xuất trong các nghiên cứu về ảnh hưởng của chế độ ăn uống làm tăng lượng insulin của người phương Tây với tải lượng đường huyết cao. Do đó, có một cuộc thảo luận nâng cao về mối liên quan giữa mụn trứng cá nặng và hội chứng chuyển hóa. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã đánh giá 85 bệnh nhân đang điều trị hội chứng chuyển hóa có sẹo mụn trứng cá trên mặt, ngực và lưng, trong một nghiên cứu thí điểm. Chúng tôi đã hỏi các hành vi như hút thuốc và uống rượu và thực hiện kiểm tra lâm sàng, đo chu vi bụng, huyết áp, cân nặng, chiều cao và chỉ số khối cơ thể. Các xét nghiệm chẳng hạn như glucose lúc đói, công thức máu và nồng độ insulin, lipid, ALT, AST, urê và creatinine trong huyết thanh đã được đánh giá. Tiền sử mụn trứng cá được phát hiện ở 52/85 (61%) bệnh nhân và 27/52 (52%) có sẹo mụn. Vì họ đang được điều trị hội chứng chuyển hóa, mức Tryglicerid huyết thanh cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân có sẹo mụn. Mối tương quan giữa mụn trứng cá và hội chứng chuyển hóa có thể liên quan đến sự tăng số lượng các bệnh nhân có tiền sử mụn trứng cá và có để lại sẹo. Kết quả này chỉ ra giá trị của việc đánh giá lâm sàng và xét nghiệm để đánh giá nguy cơ hội chứng chuyển hóa, đặc biệt là trong mụn viêm kéo dài và nghiêm trọng.

Phân loại

Từ năm 1931, nhiều phân loại cho mụn trứng cá thông thường đã được đề xuất. Một nhóm các bác sĩ da liễu, thành viên của Đại học Da liễu Iberia-Mỹ Latinh (CILAD) và các chuyên gia trị mụn nổi tiếng, đã tạo ra Nhóm nghiên cứu mụn trứng cá Mỹ Latinh (GLEA). Họ đã thảo luận về chủ đề này trong 1 năm và xuất bản một bảng phân loại, vào năm 2007, xem xét hình thái và mức độ nghiêm trọng của tổn thương mụn trứng cá. Bốn năm sau, một bản sửa đổi bao gồm số lượng từng loại tổn thương để phân loại bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào của mụn trứng cá ở mức nhẹ, trung bình và nặng. Phân loại theo độ tuổi đã được thêm vào. Mụn trứng cá *bào phát* và mụn mạch lươn được phân loại là những loại mụn đặc biệt. Phân loại cuối cùng được công bố vào năm 2015 (Bảng 16.1)

Tỷ lệ hiện mắc và các thể lâm sàng

Một nghiên cứu cắt ngang, được công bố vào năm 2014, phân tích tỷ lệ lưu hành và mức độ mụn trứng cá ở thanh thiếu niên từ thành phố Sao Paulo, cũng như các yếu tố nhân khẩu học xã hội, tiền sử gia đình và lối sống. Tổng cộng 452 thanh thiếu niên, trong độ tuổi từ 10 đến 17 (trung bình = 13,3 tuổi), từ tiểu học và trung học phổ thông đã được kiểm tra bởi ba nhà nghiên cứu độc lập: 62,4% là nữ và 85,8% da trắng và 6,4 % ở độ tuổi 14. Tỷ lệ mụn trứng cá là 96,0%, **Bảng 16.1** Phân loại mụn trứng cá – theo tuổi khởi phát, tổn thương chiếm ưu thế, mức độ nghiêm trọng và các thể đặc biệt

Tuổi khởi phát	Tổn thương chiếm ưu thế và mức độ mụn ^a	Thể đặc biệt
Sơ sinh (0–30 days)	Có còi	Bào phát
Trẻ bú sữa mẹ (1–24 months)	Sần /Mụn mủ	Mạch lươn
Thiếu nhi (2–7 yo)		Nốt/nang
Thiếu niên (8–11 yo)		
Thanh niên (12–24 yo)		
Trưởng thành (>25 yo)		

Data from: Kaminsky et al. [3]

^aNhẹ: <20 tổn thương; Trung bình: 20–50 tổn thương;

Nặng: >50 tổn thương.

trứng cá trên 14 tuổi. Thể phổ biến nhất là mụn còi (61,1%), tiếp theo là nhẹ (30,6%) và trung bình (7,6%) sần / mụn mủ, ảnh hưởng chủ yếu đến mặt (97,5%). Khoảng một nửa số thanh thiếu niên báo cáo tiền sử gia đình và chỉ có 20,6% được điều trị trước đó. Có một tỷ lệ cao của mụn trứng cá ở thanh thiếu niên từ thành phố Sao Paulo, chủ yếu là mụn còi, trên mặt, với sự tăng tần xuất mụn viêm không còi khi tuổi tác tăng lên. Trong một nghiên cứu trước đây, chúng tôi đã đánh giá sự phổ biến và các thể lâm sàng của mụn trứng cá ở thanh thiếu niên mắc hội chứng Down, trong cùng một thành phố. Tỷ lệ lưu hành cao cũng được quan sát, các tổn thương không viêm chiếm ưu thế.

Thú vị là, các bệnh nhân không quan tâm đến căn bệnh này và không có sự cào gãi mụn nào được quan sát.

Chất lượng cuộc sống

Tác động tiêu cực của mụn trứng cá trong chất lượng cuộc sống (QoL) với suy giảm tâm lý, xã hội và quan hệ phần lớn được ghi nhận, chỉ ra rằng các thử nghiệm lâm sàng nên luôn luôn bao gồm đánh giá này như là chỉ số đánh giá hiệu quả. Với mục đích này, nên sử dụng các công cụ cụ thể, như "Bảng câu hỏi chất lượng cuộc sống cụ thể của mụn trứng cá (Acne-QoL)", được khuyến khích. Bảng câu hỏi tiếng Anh ban đầu, sau khi được tác giả cho phép, đã được dịch, điều chỉnh cho phù hợp với các khía cạnh văn hóa và được dịch sang tiếng Brazil-Bồ Đào Nha. Nó được xuất bản vào năm 2014 trên một tạp chí Brazil và đã được sử dụng trong các nghiên cứu về mụn trứng cá thường cũng như mụn trứng cá nữ trưởng thành, cho thấy kết quả tương ứng với các thông số hiệu quả khác.

Phác đồ điều trị

Việc điều trị mụn trứng cá bao gồm đến thuốc bôi và toàn thân, cũng như các sản phẩm dược mỹ phẩm và thủ thuật. Một đánh giá dựa trên bằng chứng cho thấy các chất sau đây có chỉ định của

tăng theo tuổi tác, và 100% xuất hiện mụn

chúng được ủng hộ bởi các nghiên cứu tốt. Thuốc bôi tại chỗ bao gồm 2,5%, 4%, 5% và 8% benzoyl Peroxide; 0,025% và 0,05% tretinoin; 0.1% adapalene; 15% and 20% azelaic acid; clindamycin, tốt nhất là kết hợp với benzoyl peroxide hoặc tretinoin hoặc adapalene; và kết hợp benzoyl peroxide và adapalene. Có một vài lựa chọn để điều trị toàn thân: kháng sinh (cyclin, macrolide, và sulfonamides), không bao giờ đơn trị liệu, trong vòng 6 đến 12 tuần; hormone (đối với phụ nữ, như thuốc tránh thai và spironolactone); và isotretinoin uống (ISO).

Một nhóm gồm 33 bác sĩ da liễu từ CILAD và các chuyên gia về mụn trứng cá đã mở rộng GLEA, bao gồm các bác sĩ từ Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha và tạo ra Nhóm nghiên cứu mụn trứng cá Iberia-Mỹ Latinh - GILEA. Tất cả các bằng chứng khoa học có sẵn đã được lựa chọn cẩn thận, và một số câu hỏi đã được thảo luận trong các cuộc họp trực tiếp để xác định phân loại và phân loại mụn trứng cá và sau đó tạo ra một hướng dẫn để điều trị, như một phác đồ điều trị, được xuất bản vào năm 2017 (Hình. 16.1).

Isotretinoin đường uống

Hiệu quả và an toàn của ISO để điều trị mụn trứng cá vừa đến nặng không đáp ứng với các can thiệp khác mà không có tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống

Và xu hướng tạo được ghi nhận rõ ràng sau khoảng 40 năm sử dụng, trên toàn cầu, với hàng triệu bệnh nhân được điều trị. Thuốc này là lựa chọn duy nhất để đạt được sự thuyên giảm kéo dài hoặc chữa khỏi mụn trứng cá ở 70 đến 80% bệnh nhân sau một hoặc nhiều chu kỳ. Các tác dụng phụ thường gặp và phổ biến nhất là ở da niêm mạc (viêm môi, khô mắt, mũi và da). Chúng có thể dự đoán được và dễ dàng kiểm soát bằng chất bôi trơn. Nguy cơ sinh quái thai, mối quan tâm an toàn chính, test thử thai và sử dụng hai phương pháp tránh thai an toàn là bắt buộc. Xét nghiệm chức năng gan và bilan lipid, là cần thiết và nên được thực hiện trước và sau 2 tháng điều trị. Liều hàng ngày là 0,5 đến 1 mg / kg cho đến khi đạt tổng liều 120-150 mg / kg. Tuy nhiên, liều hàng ngày thấp hơn (chẳng hạn như 0,2 hoặc 0,3 mg / kg / ngày, 5 mg / ngày), trong thời gian dài hơn, đã được chứng minh cũng có hiệu quả, ít tác dụng phụ hơn và tuân thủ tốt hơn.

Chúng tôi đã xuất bản đánh giá có hệ thống của Cochrane vào năm 2018. Kết luận xác nhận sự an toàn của thuốc, các tác dụng phụ nghiêm trọng, trầm cảm, tự tử và bệnh viêm ruột không được tìm thấy liên quan đến liệu pháp ISO cho

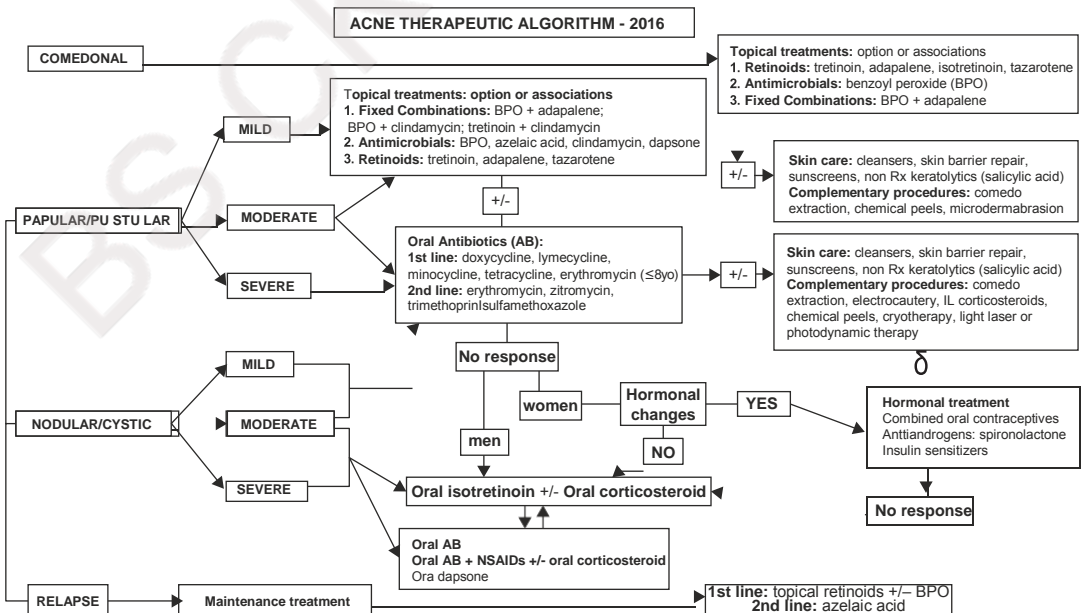


Fig. 16.1 Phác đồ trị mụn trứng cá – 2016

Tuy nhiên, vì các nghiên cứu hiệu quả đã cũ, với phương pháp nghiên cứu chất lượng thấp và thời gian theo dõi ngắn, ưu thế của ISO khi so sánh với thuốc kháng sinh đường uống cộng với các thuốc bôi, được quan sát thấy trong thực hành lâm sàng, không thể được chứng minh.

Một cuộc khảo sát được công bố vào năm 2015 cho thấy các bác sĩ phòng khám tư nhân ở Brazil kê toa ISO là lựa chọn điều trị đầu tiên cho 76,7% bệnh nhân bị mụn trứng cá vừa và 94,6% bị mụn trứng cá nặng. Hệ thống y tế công cộng ở Brazil tự do cung cấp ISO cho các bệnh nhân được chọn. Chúng tôi đã phân tích đơn thuốc có Iso trong một Bệnh viện Công cộng Brazil, trong một nghiên cứu hồi cứu và quan sát, bằng cách sử dụng hồ sơ y khoa của bệnh nhân được điều trị hoặc đang điều trị trong 7 năm. Từ 1526 hồ sơ y khoa của bệnh nhân mụn trứng cá, chỉ có 279 (18,28%) được điều trị bằng ISO, khác với các phòng khám tư nhân. Về mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá, 1,19% nhẹ, 57,37% trung bình, 35,85% nặng, và 5,57% mụn mạch lươn. Phần lớn bệnh nhân có hậu quả (sẹo và tăng sắc tố) khi bắt đầu điều trị, có nghĩa là chỉ định chậm. Liều hàng ngày ban đầu là 20 mg; Trung bình theo cân nặng lần lượt là 0,33 mg/kg và 127,61 mg/kg đối với liều hàng ngày và tổng liều. Rất ít trường hợp có bất thường xét nghiệm nhẹ, và không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được ghi nhận, xác nhận sự an toàn của thuốc. Chúng tôi nhấn mạnh việc kê với mụn trứng cá mức độ vừa và chỉ định liều thấp hơn hàng ngày. Điều này chứng thực hiện tại

Xu hướng kê toa iso để giảm tác dụng phụ, ngừa sẹo và tăng tính tuân thủ.

Tranh cãi về Isotretinoin uống

Chúng tôi hoàn toàn chắc chắn về hiệu quả và an toàn của ISO. Nó nên được coi là điều trị tốt nhất và tiêu chuẩn vàng cho mụn trứng cá. Tuy nhiên, sự gia tăng liên tục của những tranh cãi về các tác dụng phụ mới đã gây ra những lo ngại và định kiến không cần thiết cho bệnh nhân bị mụn trứng cá nặng. Các báo cáo case được công bố vào những năm 1980 và 1990 liên quan đến việc sử dụng nó với sự xuất hiện của sẹo phì đại và sẹo lồi, sau khi mài da cơ học và laser argon ở những bệnh nhân trải qua hoặc trước đây được điều trị bằng ISO. Kể từ đó, nhãn cảnh báo bệnh nhân tránh các thủ tục tái tạo bề mặt da trong và ít nhất 6 tháng sau khi điều trị do nguy cơ sẹo không điển hình. Trong 2010, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã xuất bản một loạt trường hợp về thử nghiệm siêu mài mòn da trong một khu vực nhỏ của khuôn mặt cho điều trị sẹo mụn trong khi điều trị với ISO uống và quan sát sự lành thương bình thường ở tất cả các bệnh nhân. Chúng tôi cũng đánh giá tái tạo da hóa học với peel trung bình sâu (dung dịch Jessner cộng với TCA 35%) trên toàn bộ khuôn mặt, sau đó là mài da ở những vùng có sẹo teo, được thực hiện từ 1 đến 3 tháng sau khi điều trị với sự tái tạo biểu mô bình thường (Hình. 16.2). Một nghiên cứu quan sát bổ sung cho thấy mối liên hệ này



Hình 16.2 Tái tạo da hóa học với peel trung bình sâu (dung dịch Jessner cộng với TCA 35%) trong toàn bộ khuôn mặt cộng với mài da trong sẹo teo. (a) Hiệu quả ngay lập tức của peel trung bình sâu; (b) Tác dụng ngay lập tức của mài mòn

da; (c) Sẹo mụn trứng cá teo trước khi tái tạo da hóa chất (một buổi); (d) Hiệu quả tái biểu mô hóa và điều tiết bình thường để chỉnh sửa sẹo mụn

Có thể là một sự kiện không mong muốn hiếm gặp, phụ thuộc vào phản ứng cá nhân và có thể liên quan đến mụn trứng cá. Vì vậy, cập nhật, kết quả của chúng tôi phù hợp với các ấn phẩm gần đây về việc sử dụng laser trong quá trình sử dụng ISO chỉ ra rằng không có bằng chứng mạnh mẽ về tác động tiêu cực trong việc lành thương. Chúng tôi đồng ý rằng đối với mài mòn toàn mặt hoặc laser bóc tách hoặc lăn kim, cần thận trọng thêm.

Có khoảng 500 báo cáo trường hợp trầm cảm ở những bệnh nhân được điều trị bằng ISO. Tỷ lệ trầm cảm ở thanh thiếu niên được ước tính khoảng 3-11% và liên quan đến thuốc này, từ 1% đến 11%. Ở Brazil, những con số này lần lượt là 3-10% và 0,06%. Thuốc hòa tan trong mỡ, vượt qua hàng rào máu não và có thể tương tác với các thụ thể retinoid trong não. Mặt khác, chúng ta biết rằng mụn trứng cá trung bình và nặng có tác động tâm lý xã hội tương tự như u xơ thần kinh và động kinh và có liên quan đến sự kỳ thị, xấu hổ, tội lỗi, và lòng tự trọng thấp. Do đó, tỷ lệ trầm cảm, các vấn đề tâm thần và ý tưởng tự tử cao ở thanh thiếu niên, những người là ứng cử viên để điều trị bằng ISO, có thể phản ánh, ít nhất là một phần, ảnh hưởng của mụn trứng cá. Một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp đã đánh giá 31 nghiên cứu và quan sát thấy rằng tỷ lệ trầm cảm sau khi điều trị giảm, với nguy cơ tương đối là 0,588. Ngày nay, sự xuất hiện của trầm cảm trong khi dùng ISO đã được coi là một phản ứng đặc trưng. Có sự đồng thuận rằng ISO có thể chữa khỏi nhiều hơn là gây trầm cảm, và không có chống chỉ định tâm thần khi kê toa. Chúng tôi đã tiến hành một nghiên cứu quan sát với 53 người đàn ông và phụ nữ sắp hoàn thành điều trị bằng cách sử dụng thang điểm đánh giá trầm cảm Beck's. Dữ liệu của chúng tôi, mặc dù kích thước mẫu nhỏ, ủng hộ ý tưởng rằng không có tác động tiêu cực của thuốc đối với trầm cảm. Theo FAERS – Hệ thống báo cáo sự kiện bất lợi của thuốc và thực phẩm– 2214 trường hợp hội chứng ruột kích thích (IBD) liên quan đến ISO uống đã được báo cáo từ năm 2003 đến 2011, phần lớn (87,7%) được báo cáo bởi các luật sư. Ngược lại, luật sư báo cáo 3,6% các tác dụng phụ liên quan đến các loại thuốc khác trong cùng thời kỳ, trong đó làm nổi bật một sự bóp méo y tế - pháp lý có thể xảy ra. Nghiên cứu bệnh chứng dân số đã không xác nhận sự liên kết đó. Mối tương quan giữa mụn trứng cá chính nó, cũng như việc sử dụng trước khi sử dụng kháng sinh uống, và IBD đã được coi là một thiên kiến có thể. Chúng tôi

đã tiến hành một nghiên cứu quan sát bao gồm 64 người sắp hoàn thành điều trị bằng ISO và phát hiện tỷ lệ mắc các triệu chứng đường ruột thấp, chứng thực không có mối liên hệ giữa thuốc và hội chứng ruột kích thích.

Sản phẩm tương tự của Brazil

Xem xét tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm được đề xuất, chúng tôi đã đánh giá một sản phẩm tương tự được phát triển ở Brazil trong một nghiên cứu mở. Năm mươi bệnh nhân bị mụn trứng cá vừa đến nặng, tuổi từ 13 đến 35 tuổi (trung bình = 20 tuổi), được kê 0,5 mg / kg / ngày để đạt tổng liều 120 mg / kg. Số lượng tổn thương cho thấy giảm 99% và thuyên giảm hoàn toàn ở 91,5% bệnh nhân (Hình 16.3). Đánh giá toàn diện độ hài lòng của bệnh nhân (IGA), và điểm số của AcneQoL trình bày kết quả tương tự so với dữ liệu được công bố về sản phẩm tham khảo. An toàn và khả năng dung nạp cũng tương tự nhau.

Mụn trứng cá nữ trưởng thành

Dữ liệu dịch tễ học gần đây cho thấy mối quan hệ đặc biệt ở người lớn bị mụn trứng cá. Phụ nữ có tỷ lệ hiện mắc cao và ngày càng tăng khi so sánh với nam giới, đặc biệt là sau 25 tuổi và bệnh có thể kéo dài sau 50 tuổi. Bên cạnh các yếu tố di truyền, nội tiết tố và viêm, một số yếu tố kích hoạt đã được đưa ra, chẳng hạn như bức xạ cực tím, lối sống hiện đại, căng thẳng, béo phì, chế độ ăn uống, thực phẩm chức năng, hút thuốc, rối loạn giấc ngủ, mỹ phẩm, thuốc, nội tiết tố ngoại sinh và tẩy rửa da quá mức. Tổn thương của hàng rào biểu bì với sự gia tăng mất nước qua da cũng chịu trách nhiệm cho sự khởi phát dòng thác viêm. Mụn trứng cá nữ trưởng thành (AFA) có thể đại diện cho sự tồn tại dai dẳng của mụn trứng cá vị thành niên hoặc xuất hiện trong cuộc sống trưởng thành. Nó đã được coi là một bệnh khác vì nó mãn tính hơn, kháng trị, ngoan cố và chủ yếu ở



Hình. 16.3 Điều trị mụn viêm vừa phải bằng isotretinoin uống (sản phẩm tương tự Brazil). (a) Lúc bắt đầu; (b) sau 6 tháng điều trị



Hình. 16.4 Bệnh nhân 29 tuổi lúc ban đầu và sau 6 tháng điều trị bằng biện pháp tránh thai đường uống kết hợp

mặt có tổn thương viêm và xảy ra ở da nhạy cảm hơn (Hình. 16.4). Trái ngược với những gì người ta nghĩ, hầu hết phụ nữ không có biểu hiện bệnh nội tiết, tức là, họ có mức androgen bình thường. Khi có rối loạn nội tiết, hội chứng buồng trứng đa nang là nguyên nhân chính, có biểu hiện kinh nguyệt không đều, rậm lông và gai đen. Có tác động tiêu cực cao đến chất lượng cuộc sống; Lo lắng và trầm cảm có thể có mặt ngay cả trong mụn trứng cá nhẹ.

Dịch tễ học ở Mỹ Latinh

Các nhà nghiên cứu từ Mỹ Latinh và bán đảo Iberia đã đánh giá các đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của 1384 (1105 phụ nữ và 279 nam giới) bệnh nhân mụn trứng cá từ 21 quốc gia, tuổi từ 25 đến 60 (tuổi trung bình đối với nam giới = $33,35 \pm 8,42$; nữ = $33,62 \pm 7,26$). Mục đích là để xác định các yếu tố kích hoạt và thông số về mức độ nghiêm trọng phù hợp với các yếu tố nhân khẩu học, sinh học, xã hội và môi trường. Tiền sử gia đình bị mụn trứng cá được phát hiện ở 828 (60%) bệnh nhân. Sự khác biệt về giới tính liên quan đến mức độ nghiêm trọng và phân bố tổn thương đã được xác định. Phần lớn bệnh nhân bị mụn trứng cá nhẹ hoặc trung bình. Tuy nhiên, mụn trứng cá nghiêm trọng thường gặp ở nam giới hơn so với phụ nữ (15% so với 3,9%). Các tổn thương ban đầu là trên mặt, nhưng nam giới có tổn thương trên mặt, ngực và lưng thường xuyên hơn phụ nữ (12,3% so với 5,7%). Các tổn thương chiếm ưu thế ở mặt dưới ở phụ nữ và toàn bộ khuôn mặt ở nam giới. Phân tích đơn biến đã chứng minh rằng kiểu gene nam, sử dụng mỹ phẩm, khởi phát ở tuổi vị thành niên và các dấu hiệu khác của cường androgen có liên quan đến mức độ nghiêm trọng. Sự tương đồng và khác biệt với các nghiên cứu dịch tễ học trước đây đã được phát hiện, có thể liên quan đến lối sống và đặc điểm địa lý.

Chất lượng cuộc sống

Ảnh hưởng của một số phản ứng sinh lý bất

nguồn từ môi trường xung quanh, chẳng hạn như Các kích thích cơ học, thể chất hoặc hóa học, và rối loạn tâm thần thường được quan sát thấy trong

AFA. Chất lượng giấc ngủ kém có thể hoạt động như một tác nhân gây căng thẳng thúc đẩy giải phóng hormone và ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch, với vai trò liên quan trong AFA. Chúng tôi đã đánh giá hiệu quả trên QoL điều trị mụn trứng cá với 15% azelaic acid gel, hai lần một ngày hoặc kết hợp tránh thai đường uống (20ug ethinylestradiol và 3 mg drospirenone), đo bằng AcneQoL, ở 38 phụ nữ trưởng thành và androgen bình thường. Trước khi điều trị, có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống đã được phát hiện và cả hai phương pháp điều trị đều giảm đi. Xem xét bốn phương pháp, bệnh nhân được điều trị bằng biện pháp tránh thai đường uống cho thấy sự cải thiện lớn hơn về sự tự tin và các triệu chứng mụn trứng cá so với axit azelaic. Chất lượng giấc ngủ cũng được nghiên cứu trong cùng hai nhóm phụ nữ. Một sự cải thiện đáng kể đã được quan sát thấy sau khi kiểm soát mụn trứng cá, bất kể việc sử dụng đơn trị liệu và uống so với thuốc bôi.

Viêm: Cơ chế phân tử

Các điều tra gần đây về vai trò của miễn dịch bẩm sinh, thông qua việc kích hoạt TLRs bởi vi khuẩn cộng sinh, *C. acnes*, đã giải thích sự dai dẳng của mụn trứng cá cũng như cơ chế tác động của các loại thuốc được sử dụng để điều trị. Sau khi nhận diện các phân tử của *C.acne* bởi TLR-2, một phản ứng viêm, thông qua con đường yếu tố hạt nhân κ B, được hoạt hóa. Chúng tôi đã điều tra vai trò của biện pháp tránh thai đường uống (drospirenone 3 mg / ethinylestradiol. 02 mg) hoặc axit azelaic 15%, trong 6 tháng, trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên nhãn mở (hai nhóm song song) mù đôi và thử nghiệm so sánh. Trong đó có 38 phụ nữ trưởng thành bị mụn mức độ vừa và 10 nhóm chứng phù hợp với độ tuổi từ 26 đến 44 tuổi. Biểu hiện TLR-2 bằng hóa mô miễn dịch đã được nghiên cứu lúc ban đầu (nhóm đối chứng, tổn thương và vùng quanh tổn thương) và khi kết thúc điều trị (vùng tổn thương và quanh tổn thương). Không có sự khác biệt về tổn thương và vùng quanh tổn thương, nhưng nhóm đối chứng có biểu hiện thấp hơn. Mặc dù cải thiện lâm sàng vừa phải ở cả hai nhóm,

giảm biểu hiện TLR-2 đã được quan sát thấy sau khi điều trị, không có sự khác biệt (Hình 16.5), gợi ý tác dụng chống viêm của thuốc tránh thai đường uống và axit azelaic trong AFA.

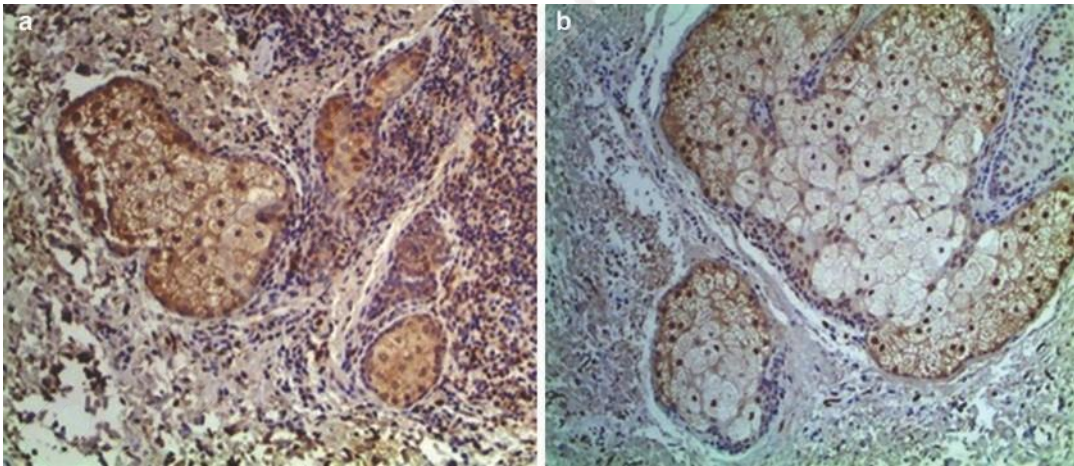
Chuyển hóa nội tiết tố

Liều huyết thanh của hormone tinh dịch thường cho thấy kết quả bình thường và không hữu ích để đánh giá tăng sản androgen da. Chúng tôi đã tiến hành một nghiên cứu để điều tra tính hữu ích có thể có của một chất chuyển hóa androgen như một dấu ấn sinh học trong AFA. Một nhóm 38 phụ nữ bị mụn trứng cá và không có cường androgen và một nhóm đối chứng đã được xét nghiệm lượng nội tiết tố, bao gồm testosterone toàn phần và tự do, dehydroepiandrosterone sulfate và androsterone glucuronate (ADT-G) là một chất chuyển hóa androgen từ các mô ngoại vi. Trước khi điều trị bằng thuốc tránh thai đường uống (drospirenone 3 mg / ethinylestradiol .

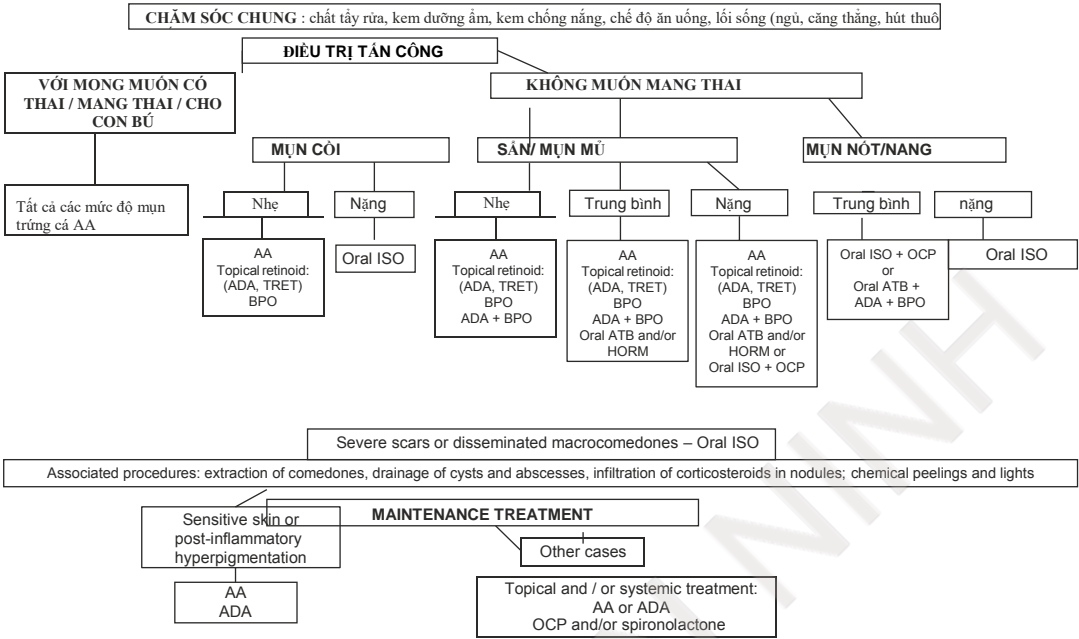
02 mg), chỉ có ADT-G là cao (trên giá trị bình thường) trong nhóm mụn. Sau khi điều trị, đã giảm testosterone tự do và ADT-G. Do đó, chúng tôi tin rằng nó có thể hữu ích để theo dõi chúng tăng androgen ngoại vi, đã được đề xuất là yếu tố kích hoạt chính cho sự khởi phát và tính mãn tính của AFA.

Hướng dẫn thực hành quản lý

Một nhóm gồm năm chuyên gia có nhiều kinh nghiệm về mụn trứng cá đã tiến hành đánh giá tài liệu tìm kiếm bằng chứng khoa học và thảo luận về các phương pháp điều trị tốt nhất và kinh nghiệm cá nhân để phát triển một hướng dẫn thực tế cho việc quản lý AFA. Một sự đồng thuận đã đạt được và các khuyến nghị chi tiết cho các thực hành lâm sàng tốt nhất đã được tóm tắt và công bố vào năm 2019. Phác đồ điều trị cuối cùng cho mụn trứng cá nữ trưởng thành được trình bày trong Hình. 16.6 [26].



Hình. 16.5 TLR2 biểu hiện tuyến bã nhờn từ tổn thương mụn trứng cá nữ trưởng thành (a) Lúc ban đầu; (b) sau 6 tháng điều trị bằng biện pháp tránh thai đường uống kết hợp (nhuộm hóa mô miễn dịch, $\times \sim 100$)



Hình. 16.6 Phác đồ điều trị mụn trứng cá trưởng thành. AA = azelaic acid (15%, 20%); ADA = adapalene (0.1%); TRET = tretinoin (0.025%, 0.05%); BPO (benzoyl peroxide (2.5%, 5%); ISO = isotretinoin ; ATB = antibiotics (tetracycline 500 mg, twice a day;

Doxycycline 100 g/ngày; lymecycline 300 mg/ngày; minocycline 100 mg / ngày); HORM = điều trị nội tiết tố (spironolactone 50–150 mg / ngày; OCP = thuốc tránh thai – ethinylestradiol + drospirenone hoặc cyproterone acetate hoặc chlormadinone hoặc dienogest)

Chương 17: Androgen và mụn trứng cá

Tác giả: Chanat Kumtornrut and Nopadon Noppakun

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Giới thiệu

Mụn trứng cá (acne vulgaris, AV) là bệnh lý nang lông tuyến bã phổ biến nhất. Cơ chế bệnh sinh chính của AV là bất thường trong sản xuất bã nhờn và thành phần của các tuyến bã nhờn (sebaceous gland, SG), rối loạn sừng hóa nang, cũng như viêm da, và rối loạn cân bằng hệ vi sinh vật [1]. Các nội tiết tố androgen ở tại da và trong tuần hoàn đóng vai trò quan trọng trong sự biệt hóa và chức năng của SG và trong quá trình rối loạn sừng hóa và viêm nang lông. Do đó, nội tiết tố androgen tham gia trực tiếp và gián tiếp vào quá trình hình thành AV. Các phương pháp điều trị hiệu quả với các thành phần kháng androgen khẳng định vai trò của androgen trong quá trình sinh bệnh của mụn trứng cá. Tổng quan này chủ yếu tập trung vào sinh lý bệnh liên quan đến androgen và ý nghĩa lâm sàng của androgen trong AV.

Sinh lý bệnh liên quan đến androgen của AV

Androgen là steroid hormone được sản xuất chủ yếu ở tinh hoàn, buồng trứng và tuyến thượng thận [2]. Tuy nhiên, SG cũng có thể tổng hợp androgens de novo từ cholesterol nội sinh và dehydroepiandrosterone-sulfate tuyến thượng thận (DHEA-S) [3-5]. Androgen mạnh nhất là dihydrotestosterone (DHT), có thể được chuyển hóa từ testosterone bởi 5 α -reductase có trong SG và nang lông của da [6]. Hoạt động của androgen chủ yếu dựa vào thụ thể androgen (androgen receptor, AR) nội bào, là một thành viên của siêu họ thụ thể nhân hormone steroid [7]. Các hoạt động của thụ thể androgen được thực hiện qua trung gian liên kết thụ thể với trình tự DNA điều chỉnh các gen liên quan

đến một số con đường tế bào quan trọng [2]. Ngoài ra, một cơ chế không phụ thuộc vào liên kết DNA cũng hiện diện, được thể hiện bằng sự khởi đầu nhanh chóng của các hành động phụ thuộc AR [8]. Ở da, ARs được biểu hiện ở tế bào bài tiết apocrine, tế bào nhú bì, nguyên bào sợi, tế bào viêm, tế bào sừng, tế bào tuyến bã và tế bào nội mô mạch máu [5]. Một số enzym và chất điều hòa chính điều chỉnh chặt chẽ các hoạt động và chuyển hóa androgen/AR [2].

Androgen và sự thay đổi trong sản xuất và thành phần của bã nhờn

Các nội tiết tố androgen, chủ yếu là DHT, tham gia vào suốt chu kỳ tế bào SG, đặc biệt là trong quá trình biệt hóa bã nhờn và sản xuất bã nhờn. Các hoạt động của androgen điều chỉnh kích thích và hình thái SG, đồng thời kích thích sự trưởng thành của tế bào sebocyte, lipogenesis, và quá trình apoptotic, có liên quan đến bước cuối cùng của quá trình biệt hóa bã nhờn được gọi là bài tiết holocrine [9]. Sự sản xuất bã nhờn và lipogenesis cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác, chẳng hạn như sự tăng sinh peroxisome liên quan thụ thể gamma (PPAR γ) [10], TGF- β [11], insulin/insulin-like growth factor-1 [12], và thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 [13].

Những thay đổi về nồng độ hoặc mức nhạy cảm của androgen/AR ở SG ảnh hưởng đến hoạt động của tuyến bã nhờn. Trong giai đoạn dậy thì, sản xuất bã nhờn tăng lên đột ngột, đặc biệt là ở nam giới, do tăng sản xuất androgen [14]. Người bị cắt tinh hoàn (bị thiếu) và những người không nhạy cảm hoàn toàn với androgen có biểu hiện giảm sản xuất bã nhờn một cách đáng kể [14, 15], và sự thay thế testosterone ở nam giới bị thiếu cho thấy hoạt động của SG tăng lên đáng kể; tuy nhiên, thay thế

testosterone ở nam giới bình thường không làm tăng hoạt động của SG [14]. Tỷ lệ bài tiết bã nhờn giảm ở những bệnh nhân điều trị toàn thân với thuốc có tác dụng kháng androgen [16]. Gần đây, một chất đối kháng AR mới, cortexolone 17 α -propionate, cho thấy tác dụng ức chế sản xuất bã nhờn [17]. Ngoài ra, sự thay đổi mức biểu hiện của AR ở SGs theo vùng xác định mức độ bã nhờn được tìm thấy trên các vùng khác nhau của da mặt con người, cao hơn ở vùng chữ T (trán, mũi, cằm) so với vùng chữ U (hai bên má) [18].

Bã nhờn có thành phần chủ yếu là các axit béo tự do (FFAs), squalene, triglyceride (TG), các este sáp, cholesterol và este cholesterol [19]. Trong các loại lipid có trong bã nhờn, TG và FFAs là nhiều nhất, nhưng squalene và sáp ester là đặc trưng nhất và không được tìm thấy trong các bộ phận khác của cơ thể con người [19]. Một số FFA không bão hòa duy nhất được tạo ra trong SG của con người, cụ thể là axit sapienic (16:1, Δ 6) và sebaleic (18:2, Δ 5,8), và được coi là dấu hiệu phân biệt của sebocyte [20]. Trong điều kiện bình thường, thành phần bã nhờn duy trì tỷ lệ FFAs không bão hòa [20, 21].

Androgen điều chỉnh thành phần bã nhờn. Nồng độ androgen trong nước tiểu có tỷ lệ thuận với nồng độ axit béo không bão hòa đơn trong bã nhờn [22]. Các thành phần bã nhờn và lipid bề mặt da có liên quan đến quá trình sản xuất và bài tiết bã nhờn do androgen. Một nghiên cứu đã chứng minh mối quan hệ nghịch đảo giữa mức tiết bã nhờn và nồng độ axit linoleic [21], và nồng độ axit linoleic thấp hơn đáng kể ở bệnh nhân mụn trứng cá [23]. Các nghiên cứu khác cho thấy những thay đổi về hàm lượng bã nhờn, đặc biệt là axit béo không bão hòa đơn, điều chỉnh sự phân hóa sebocyte và sự sản xuất bã nhờn thông qua PPARs [24, 25].

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng để tìm mối quan hệ giữa AV, sự thay đổi trong sản xuất và thành phần bã nhờn, và androgen. Pochi và cộng sự đã báo cáo mức độ sản xuất bã nhờn cao hơn ở bệnh nhân nam bị mụn trứng cá so với bình thường, đặc biệt là ở những người bị mụn trứng cá nặng, nhưng không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ testosterone trong huyết tương và nước tiểu hoặc nồng độ 17-ketosteroid giữa bệnh nhân mụn trứng cá và nhóm chứng [26, 27]. Khondker và Khan nhận thấy rằng nồng độ DHEA-S tương quan với sự phát triển mụn trứng cá trước tuổi dậy thì ở trẻ em gái và mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá và sản

xuất bã nhờn ở cả hai giới; tuy nhiên, nồng độ androgen ở tất cả các đối tượng đều nằm trong giới hạn bình thường [28]. Aizawa và cộng sự báo cáo nồng độ DHEA-S tăng lên ở trẻ em gái vị thành niên bị mụn trứng cá, nhưng không có sự khác biệt về mức độ androgen ở cả hai giới có biểu hiện mụn trứng cá, lưu ý không có chỉ số đo lường chất nhờn nào được báo cáo [29, 30]. Sau khi điều trị bằng thuốc uống tránh thai kết hợp (ethinyl estradiol kết hợp với drospirenone hoặc cyproterone acetate), van Vloten nhận thấy rằng việc giảm nồng độ testosterone, androstenedione và DHEA-S song song với việc giảm số lượng mụn trứng cá và sản xuất bã nhờn [31].

Mặc dù một số nghiên cứu chỉ ra rằng androgen có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp với mức độ và thành phần bã nhờn, mối liên hệ giữa androgen, bã nhờn và AV vẫn phức tạp và không thể kết luận được. Điều này có thể phản ánh sự tham gia của các yếu tố khác nhau điều chỉnh hoạt động của SG và sự cân bằng nội môi và bản chất đa yếu tố tự nhiên của AV.

Androgen trong rối loạn sừng hoá biểu bì ở nang lông

Biểu hiện của AR đã được tìm thấy trong các tế bào sừng biểu bì bằng các nghiên cứu hóa mô miễn dịch [32–34], nhưng tình trạng chức năng vẫn còn nghi vấn vì không phát hiện mRNA nào bằng PCR [35]. Tuy nhiên, tác động của androgen lên tế bào sừng biểu bì đã được chứng minh trong một số nghiên cứu. Các androgen được phát hiện có liên quan đến quá trình tăng sinh [36], biệt hóa [37], và sự hình thành và bài tiết thể phiến [38] ở biểu bì. Biểu hiện AR chủ yếu được tìm thấy trong các nguyên bào sợi lớp bì, nằm gần các tế bào sừng biểu bì của da. Bằng chứng từ nuôi cấy in vitro và mẫu da của bệnh nhân mụn trứng cá chỉ ra rằng androgen gián tiếp điều chỉnh sự biệt hóa tế bào sừng thông qua sản xuất yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc nguyên bào sợi phụ thuộc androgen [39].

Một số thành phần lipid nhất định, chủ yếu là axit béo không bão hòa và các dạng peroxide của squalene, trong SG có liên quan đến quá trình sừng hóa bất thường và hình thành nhân mụn trứng cá [40, 41]. Cơ chế này có thể liên quan đến chuyển hóa canxi bất thường trong tế bào sừng [42]. Kết nối các tác động của rối loạn androgen và lipid được báo

cáo là gây ra hàng rào da bất thường, thường thấy ở bệnh nhân mụn trứng cá [43, 44].

Androgen trong viêm da

AR được thể hiện trong các tế bào viêm được tìm thấy trong da [5]. Androgen tạo ra các tác động khác nhau lên các loại tế bào viêm khác nhau. Ví dụ, các hoạt động của androgen làm tăng hoá ứng động và số lượng tế bào bạch cầu đơn nhân, dẫn đến biểu hiện tại chỗ của yếu tố hoại tử khối u (TNF)- α . Sự phong tỏa AR bởi flutamide trong đại thực bào đã ngăn chặn sự biểu hiện của TNF- α của mô [45]. Ngược lại, androgen ức chế giải phóng anion superoxide từ bạch cầu trung tính [46], cũng như biểu hiện interleukin (IL)-6 và prostaglandin E2 trong bạch cầu đơn nhân ở máu ngoại vi [47]. Do đó, androgen có thể tạo ra cả phản ứng tiền viêm và phản ứng kháng viêm trên da [48]. Trong AV, androgen thúc đẩy các hoạt động tiền viêm.

Androgen gián tiếp điều chỉnh tình trạng viêm da, thông qua tế bào tuyến bã và bã nhờn, trong cơ chế bệnh sinh của mụn trứng cá. Dihydrotestosterone điều hòa sự biểu hiện của các cytokine tiền viêm, chẳng hạn như IL-1, IL-6 và TNF- α , trong tế bào tuyến bã được nuôi cấy [49]. Mức độ FFAs trong bã nhờn tăng cao bất thường có thể kích hoạt quá trình viêm, thông qua việc cảm ứng IL-6 và IL-8 [25], và biểu hiện beta-defensin 2 ở người thông qua con đường NF- κ B [50]. Tác dụng tiền viêm của androgen ở bệnh nhân mụn trứng cá được tăng lên do nồng độ cao của squalene, đặc biệt là ở dạng oxy hóa [41, 51]. Bằng chứng này cho thấy rằng rối loạn lipid dưới ảnh hưởng của androgen có thể kích hoạt sự khởi đầu của quá trình viêm và hình thành nhân mụn ở mụn trứng cá [52, 53]. Việc thay đổi các hoạt động của androgen và các bất thường về lipid có thể mang lại những con đường mới cho các phương pháp điều trị mụn trứng cá trong tương lai [17, 52].

Ý nghĩa lâm sàng liên quan androgen

Steroid đồng hoá androgen gây ra mụn trứng cá ở người tập thể hình

Steroid đồng hoá androgen (Anabolic-androgenic steroids, AAS) được sử dụng để điều trị các chi

định y khoa; tuy nhiên, AAS thường bị lạm dụng bởi các vận động viên thể hình và vận động viên thể thao trong các trung tâm thể dục và phòng tập, có tỷ lệ phổ biến cao ở nhiều quốc gia [54]. Người lạm dụng chủ yếu là nam giới với độ tuổi trung bình là 21–25 tuổi [54].

Các biểu hiện lâm sàng của mụn trứng cá do AAS, đôi khi được gọi là “mụn trứng cá doping” hoặc “mụn trứng cá thể hình”, bao gồm từ phát ban dạng mụn trứng cá đến đợt cấp của tình trạng viêm và tổng số mụn trứng cá, bao gồm mụn trứng cá conglobata hoặc mụn trứng cá fulminans [54, 55]. Tình trạng này có thể trở nên tồi tệ hơn khi dùng vitamin B2, 6 và 12 [56]. Các tác dụng phụ khác trên da bao gồm rạn da, chậm lành vết thương, rậm lông và phù nề [54, 57].

Các tác dụng phụ toàn thân phổ biến nhất của AAS là rối loạn nhân cách và hành vi, cụ thể là hung hăng và trầm cảm; thay đổi tâm trạng và rối loạn giấc ngủ cũng đã được báo cáo [54]. Các tác dụng phụ về tâm thần này phụ thuộc vào liều sử dụng [58]. Các bất thường về nội tiết bao gồm nữ hóa tuyến vú, liệt dương và teo tinh hoàn [54]. Các biến chứng lâu dài khi lạm dụng AAS kéo dài bao gồm nhiễm độc tim mạch với đột tử do tim [59], bệnh cơ tim [60], nhiễm độc gan [61], cũng như suy nhược tâm thần và tự sát [54].

Điều trị được lựa chọn là ngừng sử dụng AAS. Retinoids toàn thân phải được kê đơn một cách thận trọng, vì chúng có thể làm trầm trọng thêm các dạng mụn nặng [55, 62], mô giống u hạt sinh mụn [62] và gây độc gan. Các phương pháp điều trị thay thế bao gồm steroid toàn thân và thuốc kháng sinh. Đồng thời loại bỏ và băng tổn thương và bôi benzoyl peroxide cũng là những phương pháp điều trị được khuyến nghị [55].

Mụn do androgen ở nữ chuyển giới nam

Người chuyển giới có biểu hiện/nhận dạng giới khác với biểu hiện được ban đầu khi mới sinh [63]. Đối với chuyển giới nam, liệu pháp nội khoa đầu tiên là nội tiết tố androgen ngoại sinh (chủ yếu là testosterone), cùng với can thiệp ngoại khoa và kiểm soát tâm lý. Mục tiêu của việc điều trị tập trung vào ngoại hình nam tính thứ cấp, bao gồm khuôn mặt và lông trên cơ thể giống nam giới, làm trầm giọng nói, thay đổi thành phần cơ thể và cảm giác nam tính [64]. Cho đến nay, không có phác đồ

chuẩn nào về liệu pháp testosterone cho nhóm bệnh nhân này. Nói chung, testosterone được kê đơn với liều thấp khi bắt đầu điều trị và sau đó được chuẩn độ dần dần cho đến khi nồng độ testosterone trong huyết thanh của bệnh nhân đạt đến ngưỡng tham chiếu của nam giới [63]. Ở nồng độ này, các tác dụng phụ trên da và ngoài da được ghi nhận [63, 64].

AV là một trong những biểu hiện da phổ biến nhất ở nữ chuyển giới nam sau khi sử dụng androgen. Một nghiên cứu cho thấy 82,4% đối tượng phát triển AV trong 6 tháng đầu tiên của liệu pháp androgen. Mụn trứng cá thường ở mặt, ngực trên và lưng với mức độ nhẹ trong đa số trường hợp; vài trường hợp nghiêm trọng thỉnh thoảng được báo cáo [65]. Tổng số tổn thương do mụn trứng cá và mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá đạt đỉnh điểm sau 6 tháng và giảm tự nhiên sau 12 tháng điều trị [66].

Các phương pháp điều trị mụn do androgen ở nữ chuyển giới nam tương tự như phương pháp điều trị AV tiêu chuẩn với một số vấn đề đáng lưu ý. Kháng androgen nên được tránh vì chúng đối kháng với tác dụng của việc sử dụng nội tiết tố ngoại sinh. Khả năng có thai và nguy cơ quái thai ở một số bệnh nhân cần được đưa ra. Và cần theo dõi sự gia tăng nguy cơ nhiễm độc gan và rối loạn cảm xúc do cả androgen và retinoid toàn thân. Các phương pháp điều trị tại chỗ và toàn thân nên được lựa chọn tùy theo mức độ nặng của AV, đảm bảo đáp ứng của điều trị là chấp nhận được [67]. Điều trị duy trì lâu dài nên được tiếp tục và có thể cần nhiều đợt điều trị bằng retinoids toàn thân [65].

Mụn trứng cá trong các trường hợp qua trung gian androgen (Hội chứng buồng trứng đa nang, PCOS)

PCOS là một bệnh đa yếu tố và phức tạp. Sinh lý bệnh chính xác của bệnh này vẫn chưa thể kết luận, nhưng sự dư thừa bất thường của nội tiết tố androgen là một yếu tố quan trọng trong PCOS. Các biểu hiện lâm sàng của PCOS liên quan đến nhiều cơ quan, với các hệ thống phụ khoa, nội tiết và chuyển hóa, và da liễu, tất cả đều tương tác trong một mạng lưới bệnh lý phức tạp [68].

Một số nhóm đã đề xuất các tiêu chuẩn chẩn đoán cho PCOS, với những lợi ích và hạn chế còn tranh cãi, đặc biệt là giữa các phân nhóm của PCOS [69–71]. Theo các định nghĩa khác nhau trong một

số nghiên cứu, tỷ lệ hiện mắc PCOS thay đổi từ 6% đến 10% của dân số không chọn lọc [72]. Độ tuổi hiện mắc PCOS rất rộng, từ trẻ gái vị thành niên đến phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh [71]. Biểu hiện lâm sàng phổ biến nhất là buồng trứng đa nang, và tỷ lệ mắc AV được báo cáo là 8-26% [72].

AV là một trong những biểu hiện nam hóa ở da. Trong PCOS, sự phân bố của mụn viêm ở vùng mặt dưới, cổ, ngực trên và lưng có thể chiếm ưu thế hơn khi so sánh với AV bình thường, và thường mức độ của mụn từ trung bình đến nặng. Các chỉ điểm lâm sàng khác hướng tới chẩn đoán PCOS bao gồm sự kháng thuốc của AV với các liệu pháp thông thường và tiền sử cá nhân về kinh nguyệt không đều [73]. Ngoài AV, các dấu hiệu khác của chứng tăng androgen (hyperandrogenism) như tăng tiết bã nhờn, rụng lông, rụng tóc do androgen và các dấu hiệu kháng insulin, ví dụ, acanthosis nigricans và acrochordon có thể được tìm thấy ở bệnh nhân PCOS [73].

Các biểu hiện và bệnh kèm theo quan trọng khác của PCOS bao gồm anovulation mãn tính, kinh nguyệt không đều, buồng trứng đa nang được xác định qua siêu âm, béo phì, hội chứng chuyển hóa và kháng insulin. Các biến chứng lâu dài bao gồm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, vô sinh, các biến cố tim mạch, tắc nghẽn ngưng thở khi ngủ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và các vấn đề tâm thần [73].

Việc quản lý PCOS đòi hỏi một cách tiếp cận đa ngành phản ánh bản chất không đồng nhất của bệnh [74, 75]. Điều trị chính của mụn trứng cá trong PCOS liên quan đến liệu pháp nội tiết tố toàn thân và /hoặc không nội tiết tố. Các phương pháp điều trị nội tiết tố bao gồm những phương pháp có tác dụng kháng androgen và sẽ được thảo luận sau trong phần tiếp theo. Thuốc chống kháng insulin, metformin, có thể được sử dụng để điều trị PCOS, nhưng các nghiên cứu cho thấy lợi ích của nó đối với mụn trứng cá còn hạn chế. Các nghiên cứu cho thấy 500 mg metformin ba lần mỗi ngày trong 8-12 tuần đã cải thiện tình trạng mụn trứng cá ở bệnh nhân PCOS; tuy nhiên, 20–60% bệnh nhân có các tác dụng phụ liên quan đến điều trị, bao gồm giảm cảm giác thèm ăn, tiêu chảy, buồn nôn và khó chịu ở bụng [76, 77]. Ngoài ra, isotretinoin tỏ ra hữu ích trong điều trị mụn trứng cá với liều hàng ngày 0,5–1 mg/kg và tổng liều tích lũy là 120–150 mg/kg. Hiệu quả của nó là tương tự đối với bệnh nhân có

và không có PCOS nhưng tỷ lệ tái phát cao hơn một chút ở nhóm PCOS [78].

Điều trị bằng kháng androgen trong AV

Việc sử dụng kháng androgen trong AV đã trở nên được chấp nhận rộng rãi hơn, do sự gia tăng toàn cầu của tình trạng kháng kháng sinh. Các kháng androgen có thể được chia thành thuốc uống tránh thai (oral contraceptive pills, OCP) và không phải OCP. Các hoạt động của kháng androgen được trung gian thông qua một số cơ chế, tức là ngăn chặn tổng hợp androgen, giảm androgen dạng tự do trong tuần hoàn, ức chế chuyển đổi androgen và chặn AR. Nhiều loại thuốc có nhiều hơn một cơ chế hoạt động.

- Thuốc uống tránh thai

OCPs là kháng androgen duy nhất được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) ở Hoa Kỳ chấp thuận để điều trị AV [79]. Dạng OCP phải là sự kết hợp của estrogen, thường là ethinyl-estradiol và progestin, hoặc norethindrone, norgestimate hoặc drospirenone. Drospirenone là một progestin thế hệ thứ tư không có nguồn gốc từ testosterone cho thấy ít hoạt tính androgen nhất [80]. Cyproterone acetate (CA) và levonorgestrel, là một loại progesterone khác, được các quốc gia khác chấp thuận [81]. Sự ức chế sản xuất androgen và cảm ứng globulin gắn kết hormone sinh dục (SHBG) bởi estrogen [82], và sự ức chế cạnh tranh của 5 α -reductase bởi progestin [83], dẫn đến tác dụng kháng androgen tổng thể [80]. Hiệu quả của liệu pháp OCP đã được chứng minh trong một số nghiên cứu, đối với cả mụn trứng cá trên mặt và mụn ở thân mình [84–87], và hiệu quả tương tự đối với các chế phẩm OCP khác nhau [88]. Vì thời gian bắt đầu tác dụng kéo dài vài tháng, điều trị bằng OCP ban đầu nên được kết hợp với các phương thức khác [80].

Các tác dụng phụ liên quan đến hormone đã từng là mối quan tâm lớn đối với việc sử dụng OCP trong quá khứ, nhưng dữ liệu gần đây cho thấy rằng các tác dụng phụ nghiêm trọng hiện nay có thể thấp hơn so với trước đây. Điều này có thể là do lượng estrogen được sử dụng trong OCP giảm, dữ liệu theo dõi lâu dài có sẵn và điều chỉnh yếu tố nguy cơ đối với một số bệnh đi kèm. Một nhóm làm việc

tại Hoa Kỳ đã khuyến nghị sử dụng OCPs như một phương pháp điều trị đầu tiên cho mụn trứng cá từ trung bình đến nặng ở phụ nữ có hoặc không có dấu hiệu tăng androgen có mong muốn tránh thai và không có chống chỉ định cũng như tương tác thuốc nghiêm trọng [80].

- Spironolactone (SPL)

Spironolactone là thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, hoạt động như một chất đối kháng aldosterone và được chỉ định trong tăng huyết áp và suy tim sung huyết. Nó cũng có tác dụng kháng kháng androgen thông qua chặn AR, ức chế 5 α -reductase và điều hòa SHBG [81]. Mặc dù nó được sử dụng rộng rãi để điều trị AV, đặc biệt là ở phụ nữ trưởng thành, nó không được FDA Hoa Kỳ chấp thuận vì thiếu bằng chứng từ các nghiên cứu được thiết kế tốt [80]. Theo dữ liệu hạn chế, các chuyên gia về mụn trứng cá cho rằng hiệu quả của SPL trong điều trị AV có thể so sánh với kháng sinh toàn thân hoặc OCP [80]. Liều điều trị của SPL nằm trong khoảng từ 25 đến 100 mg mỗi ngày [89] đến liều tối đa 200 mg mỗi ngày [90]. Thời gian bắt đầu hoạt động từ 6-8 tuần. Spironolactone được coi là một lựa chọn hợp lý cho mụn trứng cá ở phụ nữ trưởng thành [81, 89].

Nói chung, các tác dụng phụ của SPL có thể chấp nhận được và dung nạp tốt; tiêu nhiều là phổ biến nhất. Các tác dụng phụ khác bao gồm nhức đầu và chóng mặt, hạ huyết áp thể đứng và các tình trạng liên quan đến hormone, chẳng hạn như kinh nguyệt không đều và căng ngực. Hầu hết các tác dụng phụ là thoáng qua và nhẹ và tỷ lệ thuận với liều lượng [80, 81]. Việc theo dõi nồng độ kali huyết thanh không bắt buộc khi SPL được sử dụng ở những người trẻ và khỏe mạnh [80, 91]. Spironolactone có thể được kết hợp an toàn với OCP, đặc biệt ở những người bị kinh nguyệt không đều do tác dụng phụ của SPL [92]. Dữ liệu trước đây từ các nghiên cứu trên động vật với megadoses SPL đã báo cáo mối liên quan với một số loại u tuyến và ung thư biểu mô; tuy nhiên, dữ liệu gần đây từ các nghiên cứu lớn trên người không tìm thấy các mối liên quan tương đương [93, 94].

- Thuốc chặn AR tại chỗ mới

Cortexolone 17 α -propionate (clascoterone) là một chất chặn AR tiềm năng mới, đưa ra một ứng cử

viên thứ vị để điều trị mụn trứng cá. Ở SG, nó cho thấy hiệu lực cao hơn trong việc ức chế quá trình lipogenesis phụ thuộc androgen và sản xuất cytokine gây viêm so với SPL [17]. Là một loại kem bôi ngoài da, clascoterone cho thấy tỷ lệ điều trị mụn trứng cá trên mặt ở tuần 12 cao hơn đáng kể so với giả dược trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2b và nó có hiệu quả đối với cả mụn trứng cá viêm và không viêm. Các tác dụng phụ được báo cáo là nhẹ; ban đỏ là phổ biến nhất [95].

Kết luận

Androgen tham gia trực tiếp và gián tiếp vào quá trình sinh bệnh AV, cụ thể là, điều chỉnh sản xuất và thành phần bã nhờn, rối loạn sừng hóa biểu bì và viêm da. Các bằng chứng lâm sàng xác nhận tác động của androgen ngoại sinh và nội sinh trên AV. Hiệu lực cao và tác dụng phụ hạn chế của kháng androgen, cả dạng toàn thân và dạng bôi, trong điều trị mụn trứng cá mang lại một phương pháp điều trị có giá trị cho bệnh nhân AV, đặc biệt là trong thời đại kháng kháng sinh.

Tài liệu tham khảo

1. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol.* 2015;172(Suppl 1):13–9.
2. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(7):499–510.
3. Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, et al. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol.* 2014;222(3):301–12.
4. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, IseK, Inoue T, et al. Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(Pt B):268–79.
5. Ceruti JM, Leiros GJ, Balana ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:122–33.
6. Thiboutot D, Bayne E, Thorne J, Gilliland K, Flanagan J, Shao Q, et al. Immunolocalization of 5 α -reductase isozymes in acne lesions and normal skin. *Arch Dermatol.* 2000;136(9):1125–9.
7. Chang C, Saltzman A, Yeh S, Young W, Keller E, Lee HJ, et al. Androgen receptor: an overview. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1995;5(2):97–125.
8. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediat Inflamm.* 2010;2010:858176.

8. Davey RA, Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):3–15.
9. Barrault C, Garnier J, Pedretti N, Cordier-Dirikoc S, Ratineau E, Deguercy A, et al. Androgens induce sebaceous differentiation in sebocyte cells expressing a stable functional androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;152:34–44.
10. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Cardinali G, Flori E, Briganti S, Ludovici M, et al. Pharmacological PPAR γ modulation regulates sebogenesis and inflammation in SZ95 human sebocytes. *Biochem Pharmacol.* 2017;138:96–106.
11. McNairn AJ, Doucet Y, Demaude J, Brusadelli M, Gordon CB, Uribe-Rivera A, et al. TGF β signaling regulates lipogenesis in human sebaceous glands cells. *BMC Dermatol.* 2013;13:2.
12. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann Dermatol.* 2017;29(1):20–5.
13. Melnik BC. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology.* 2009;1(3):141–56.
14. Pochi PE, Strauss JS. Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol.* 1974;62(3):191–201.
15. 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(2):524–8.
16. Burton JL, Laschet U, Shuster S. Reduction of sebum excretion in man by the antiandrogen, cyproterone acetate. *Br J Dermatol.* 1973;89(5):487–90.
17. Rosette C, Agan FJ, Mazzetti A, Moro L, Gerloni M. Cortisolone 17 α -propionate (clascoterone) is a novel androgen receptor antagonist that inhibits production of lipids and inflammatory cytokines from sebocytes in vitro. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(5):412–8.
18. Seo YJ, Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, Kim HR, Lee Y, et al. Regional difference in sebum production by androgen susceptibility in human facial skin. *Exp Dermatol.* 2014;23(1):70–2.
19. Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol.* 1992;11(2):100–5.
20. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinology.* 2009;1(2):68–71.
21. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol.* 1986;87(6):733–6.
22. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Fatty acid composition of sebum wax esters and urinary androgen level in normal human individuals. *J Dermatol Sci.* 1990;1(4):269–76.
23. Morello AM, Downing DT, Strauss JS. Octadecadienoic acids in the skin surface lipids of acne patients and normal subjects. *J Invest Dermatol.* 1976;66(5):319–23.

25. Choi CW, Kim Y, Kim JE, Seo EY, Zouboulis CC, Kang JS, et al. Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation. *Exp Dermatol*. 2019;28(2):207–10.
26. Pochi PE, Strauss JS, Rao GS, Sarda IR, Forchielli E, Dorfman RI. Plasma testosterone and estrogen levels, urine testosterone excretion, and sebum production in males with acne vulgaris. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25(12):1660–4.
27. Pochi PE, Strauss JS. Sebum production, casual sebum levels, titratable acidity of sebum, and urinary fractional 17-ketosteroid excretion in males with acne. *J Invest Dermatol*. 1964;43:383–8.
28. Khondker L, Khan SI. Acne vulgaris related to androgens – a review. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):181–5.
29. Aizawa H, Nakada Y, Niimura M. Androgen status in adolescent women with acne vulgaris. *J Dermatol*. 1995;22(7):530–2.
30. Aizawa H, Niimura M. Serum hormone levels in men with severe acne. *J Dermatol*. 1992;19(7):404–7.
31. Vloten WA, Haselen CW, Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002;69(4):2–15.
32. Choudhry R, Hodgins MB, Van der Kwast TH, 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(3):467–75.
33. Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol*. 2004;19(2):629–36.
34. 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(5):663–6.
35. Inui S, Itami S, Pan HJ, Chang C. Lack of androgen receptor transcriptional activity in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2000;23(2):87–92.
36. Zackheim HS. Effect of prolonged administration of testosterone on the epidermis of female rats. *J Invest Dermatol*. 1968;50(5):401–4.
37. Tammi R. Effects of sex steroids on human skin in organ culture. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(2):107–12.
38. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2001;116(3):443–51.
39. Kumtornrut C, Yamauchi T, Koike S, Aiba S, Yamasaki K. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2019;93(3):150–8.
40. Li WH, Zhang Q, Flach CR, Mendelsohn R, Southall MD, Parsa R. In vitro modeling of unsaturated free fatty acid-mediated tissue impairments seen in acne lesions. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(7):529–40.
41. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol*. 1983;109(2):191–8.
42. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):1008–13.
43. Zhou M, Gan Y, He C, Chen Z, Jia Y. Lipidomics reveals skin surface lipid abnormality in acne in young men. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):732–40.
44. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1995;287(2):214–8.
45. Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest*. 2002;110(5):615–24.
46. Bekesi G, Kakucs R, Varbiro S, Racz K, Sprintz D, Feher J, et al. In vitro effects of different steroid hormones on superoxide anion production of human neutrophil granulocytes. *Steroids*. 2000;65(12):889–94.
47. Miyagi M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. *J Periodontol*. 1993;64(11):1075–8.
48. Gilliver SC, Wu F, Ashcroft GS. Regulatory roles of androgens in cutaneous wound healing. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):978–85.
49. Lee WJ, Jung HD, Chi SG, Kim BS, Lee SJ, Kim DW, et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(6):429–33.
50. Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):985–94.
51. Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinology*. 2009;1(3):157–61.
52. Capitanio B, Lora V, Ludovici M, Sinagra JL, Ottaviani M, Mastrofrancesco A, et al. Modulation of sebum oxidation and interleukin-1alpha levels associates with clinical improvement of mild comedonal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1792–7.
53. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):527–32.
54. Melnik B, Jansen T, Grabbe S. Abuse of anabolicandrogenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(2):110–7.
55. Kraus SL, Emmert S, Schon MP, Haenssle HA. The dark side of beauty: acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1210–2.

BS. Trương Tấn Minh Vũ