

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η συσχέτιση της ισοτρετινοΐνης με την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών

Η ισοτρετινοΐνη αποτελεί σημαντική θεραπευτική ένωση στην αντιμετώπιση ακνεϊκών και λοιπών δερματικών διαταραχών δρώντας στον κυτταρικό κύκλο και στην κυτταρική διαφοροποίηση. Παρ' όλα αυτά δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αυτοάνοσων, ηπατικών και μεταβολικών διαταραχών. Η ισοτρετινοΐνη φαίνεται να σχετίζεται και με την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται διερεύνηση των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των κλινικών μελετών που συσχετίζουν την ισοτρετινοΐνη με την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών. Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν θετική επίδραση μέσω βελτίωσης της διάθεσης και της εικόνας του σώματος του ασθενούς με ακμή. Η ισοτρετινοΐνη πρέπει να συνταγογραφείται σε σοβαρή ακμή, ανθεκτική σε άλλες θεραπείες, καθώς είναι δύσκολο να προβλεφθεί η ευαισθησία που ενδέχεται να εμφανίσουν οι ασθενείς σε ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αξιολόγηση της ψυχιατρικής κατάστασης πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής με ισοτρετινοΐνη καθώς και ο έλεγχος του ψυχιατρικού ιστορικού είναι χρήσιμα εργαλεία για τον έγκαιρο εντοπισμό δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Περαιτέρω μελέτες κρίνονται απαραίτητες για την εξακρίβωση της συσχέτισης της ισοτρετινοΐνης με την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών, αλλά και την αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία με ρετινοειδή.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία έτη τα ρετινοειδή αποτελούν αντικείμενο έντονης προβολής, καθώς παρουσιάζονται ως ένα σύγχρονο όπλο της Κοσμητολογίας για την αντιμετώπιση προβλημάτων που κυμαίνονται σε εύρος από την ακμή έως και τη γήρανση. Τα ρετινοειδή αντιπροσωπεύουν μια οικογένεια ενώσεων που περιλαμβάνουν τη βιταμίνη Α, τα παράγωγά της και συνθετικά μόρια τα οποία σχετίζονται χημικά με τη βιταμίνη Α. Η ισοτρετινοΐνη είναι ένα συνθετικό ρετινοειδές (13-*cis*-ρετινοϊκό οξύ) που χρησιμοποιείται για τη σοβαρή, ανθεκτική οζιδιοκυστική ακμή. Η βιταμίνη Α ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και μπορεί να ανευρεθεί στη φύση σε διάφορες μορφές. Στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης οι κύριες μορφές της βιταμίνης είναι η αλκοολική (ρετινόλη), η αλδεϋδική (ρετινάλη) και η όξινη (ρετινοϊκό οξύ, RA).<sup>1</sup> Οι πρόδρομοι της βιταμίνης, που ονομάζονται προ-βιταμίνες, υπάρχουν σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης και τα περισσότερα από αυτά ανήκουν στα καροτενοειδή. Υπάρχουν >600 καροτενοειδή στη φύση και περίπου 50 από αυτά μπορούν

να μεταβολιστούν στα τελικά παράγωγα της βιταμίνης Α,<sup>2</sup> με το β-καροτένιο να αποτελεί την κυρίαρχη μορφή στα τρόφιμα. Η ρετινόλη μετατρέπεται στους ρετινικούς εστέρες στο λεπτό έντερο και στη συνέχεια μεταβολίζεται προς ρετινόλη, η οποία εισέρχεται με τη μορφή των χυλομικρών στην κυκλοφορία και μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου μπορεί να υδρολυθεί ή να οξειδωθεί παρέχοντας εκ νέου την αντίστοιχη αλδεϋδη. Η πλειονότητα των δράσεων της βιταμίνης Α ρυθμίζονται με τη μεσολάβηση του ρετινοϊκού οξέος, μέσω μη αντιστρεπτής οξειδωσης, όπου μετά από σύνδεση του τελικού μορίου σε ειδική κατηγορία πυρηνικών υποδοχέων ρυθμίζεται η έκφραση γονιδίων.<sup>3</sup>

Αν και οι θετικές επιδράσεις της βιταμίνης Α, π.χ. στην όραση, στη λειτουργία του ανοσοποιητικού και στην κυτταρική διαφοροποίηση και μορφογένεση, είναι γνωστές και ιδιαίτερα σημαντικές, εν τούτοις η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων, >10.000 IU ημερησίως, μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα υπερβιταμίνωσης που συνοδεύονται από ζάλη, ευερεθιστότητα, επίμονες κεφαλαλγίες και ναυτία. Το

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(6):746-753  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(6):746-753

Π. Θεοδόσης-Νόμπελος,<sup>1</sup>  
Ε. Ασημακοπούλου,<sup>2</sup>  
Μ. Ρίγκου-Καλουρκώτη,<sup>1</sup>  
Χ. Τριάντης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία

<sup>2</sup>Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

The correlation of isotretinoin with psychiatric disorders

Abstract at the end of the article

## Λέξεις ευρετηρίου

Αυτοκτονία  
Ισοτρετινοΐνη  
Κατάθλιψη  
Ρετινοειδή  
Ψυχιατρικές διαταραχές  
Ψύχωση

Υποβλήθηκε 15.2.2021

Εγκρίθηκε 28.2.2021

εν λόγω φαινόμενο παρατηρήθηκε για πρώτη φορά πριν από τέσσερις περίπου αιώνες, όταν άτομα στην Αρκτική τρέφονταν με ήπαρ πολικών αρκούδων και φώκεων.<sup>4</sup> Σε αντίθεση με τη λήψη έτοιμης μορφής της βιταμίνης, η λήψη καροτενοειδών δεν έχει δείξει να ευθύνεται για υπερβιταμίνωση. Η οξεία μορφή τοξικότητας είναι σχετικά σπάνια και απαιτεί δόσεις >100 mg εφ' άπαξ, ενώ η λήψη 15 mg ημερησίως για διάστημα πολλών εβδομάδων φάνηκε να σχετίζεται με δερματική ξηρότητα, τριχόπτωση, υπερλιπιδαιμία, διπλωπία, κόπωση, κατάθλιψη και σε ορισμένες περιπτώσεις εμφάνιση ψυχώσεων.

Το ρετινοϊκό οξύ προσλαμβάνεται από τα κύτταρα, εισέρχεται στον πυρήνα και συνδέεται με τους αντίστοιχους ρετινοειδείς υποδοχείς, τους υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος (retinoic acid receptors, RARs) και τους ρετινοειδείς X υποδοχείς (retinoid X receptors, RXRs), ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέονται ως διμερή σε συγκεκριμένα τμήματα του γενετικού υλικού, τα επονομαζόμενα στοιχεία ανταπόκρισης στο ρετινοϊκό οξύ. Μέσω της σχετικής σύνδεσης διεγείρεται ή καταστέλλεται η έκφραση. Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει εκλεκτικότητα στην επιλογή, καθώς οι υποδοχείς RAR συνδέονται με το *trans*- και το *9-cis*-ρετινοϊκό οξύ, ενώ οι RXR μόνο με το *9-cis*-ρετινοϊκό οξύ, χωρίς να απαιτείται η ενεργοποίηση μέσω προσδέτη του υποδοχέα στην τελευταία περίπτωση. Αντίστοιχα, το *13-cis*-ρετινοϊκό οξύ (ισοτρετινοΐνη) συνδέεται λιγότερο ισχυρά σε όλους τους υποδοχείς του ρετινοϊκού.<sup>1</sup>

Η ισοτρετινοΐνη χρησιμοποιείται από το 1982 κυρίως για τη σοβαρή κυστική ακμή και την ακμή που δεν ανταποκρίνεται σε άλλες θεραπείες.<sup>5,6</sup> Πολλοί δερματολόγοι υποστηρίζουν επίσης τη χρήση της για θεραπεία μιας λιγότερο σοβαρής μορφής ακμής, η οποία αποδεικνύεται ανθεκτική σε άλλες θεραπείες ή που προκαλεί ψυχολογικές επιπτώσεις.<sup>7</sup> Χρησιμοποιείται ακόμα και για άλλες δερματολογικές παθήσεις όπως ψωρίαση, ιχθύαση, δερματολογικές βλάβες στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, στην πρόληψη διαφόρων τύπων καρκίνου του δέρματος, ακόμη και ως συμπληρωματική θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας και για τη θεραπεία του νευροβλαστώματος.<sup>8</sup>

Η ισοτρετινοΐνη δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας <12 ετών.<sup>9</sup> Στις ανεπιθύμητες ενέργειές της περιλαμβάνονται σημεία και συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα (αρθραλγίες, οστεοπόρωση), το αίμα (πανκυτταροπενία), τους οφθαλμούς (επιπεφυκίτιδα αδιαφάνειας του κερατοειδούς, οπτική νευρίτιδα, καταρράκτης) και το δέρμα (ήπια ακμή, εξάνθημα, απολέπιση δέρματος, αλωπεκία, φωτοευαισθησία), καθώς και υπερλιπιδαιμία. Η ισοτρετινοΐνη θεωρείται επίσης εξαιρετικά τερατογόνος και ταξινομείται στην κατηγορία φαρμάκων που απαγορεύονται στην κύ-

ηση.<sup>10</sup> Ως εκ τούτου, απαιτείται έλεγχος για πιθανή κύηση πριν από τη συνταγογράφηση της (πρόγραμμα iPLEDGE).

## 2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ

Η ισοτρετινοΐνη είναι η μόνη θεραπεία που επηρεάζει όλους τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται στην ακμή. Η αποτελεσματικότητά της οφείλεται στη δράση της στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στην επιβίωση των κυτάρων και στην απόπτωση. Προκαλεί σημαντική μείωση της παραγωγής σμήγματος, επηρεάζει την υπερκεράτωση, μειώνει τη συγκέντρωση του *Propionibacterium acnes* και διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.<sup>11</sup> Μία δόση 0,5–1 mg/kg ημερησίως μειώνει δραστικά την απέκκριση σμήγματος κατά 90% εντός 6 εβδομάδων. Σε αντίθεση με την τρετινοΐνη (*all-trans*-ρετινοϊκό οξύ), η ισοτρετινοΐνη εμφανίζει μικρή ή καθόλου ικανότητα σύνδεσης με τις κυτταρικές πρωτεΐνες δέσμευσης ρετινόλης ή τους πυρηνικούς υποδοχείς RARs και RXRs. Δρώντας όμως ως προφάρμακο, μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε μεταβολίτες που είναι αγωνιστές για τους πυρηνικούς υποδοχείς RAR και RXR.<sup>12</sup> Έχουν βρεθεί τουλάχιστον πέντε βιολογικά σημαντικοί μεταβολίτες της, η 4-οξο-ισοτρετινοΐνη, η τρετινοΐνη, η 4-οξο-τρετινοΐνη, το *9-cis*-ρετινοϊκό οξύ και το *9-cis*-4-οξο-ρετινοϊκό οξύ.

Η ισοτρετινοΐνη μεταβολίζεται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450, τα οποία επάγονται από αιθανόλη και αναστέλλονται από ορισμένα φάρμακα όπως η κετοконаζόλη. Ως εκ τούτου, έχει παρατηρηθεί μειωμένη αποτελεσματικότητα όταν λαμβάνεται με μεγάλη ποσότητα οινοπνεύματος, ενώ μπορεί να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα της ισοτρετινοΐνης σε περίπτωση αντιμυκητιασικής αγωγής με παράγωγα του ιμιδαζολίου. Το σαλικυλικό οξύ και η ινδομεθακίνη αντιπροσωπεύουν όξινα φάρμακα με υψηλή συγγένεια με τη λευκωματίνη. Στο αίμα σε υψηλές θεραπευτικές συγκεντρώσεις μπορεί να εκτοπίσουν την ισοτρετινοΐνη από τις θέσεις δέσμευσης των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την αύξηση της μη δεσμευμένης συγκέντρωσης του φαρμάκου. Από την άλλη πλευρά, θα πρέπει να χορηγείται υπό στενή παρακολούθηση σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη, καθώς τα επίπεδα της τελευταίας μειώνονται σε συγχωρήγηση. Η συγχωρήγηση από του στόματος τετρακυκλινών και ισοτρετινοΐνης πρέπει να αποφεύγεται, καθώς και οι δύο ενδέχεται να οδηγήσουν σε φωτοευαισθησία, καθώς και σε καλοήγη ενδοκρανιακή υπέρταση. Επίσης, συμπληρώματα βιταμινών που περιέχουν βιταμίνη Α θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη λόγω τοξικής συνέργειας των δύο.<sup>8</sup>

Η αυτοανοσία αποτελεί πολυπαραγοντικό φαινόμενο επαγόμενο από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ασθενείς γενετικά επιρρεπείς στην ανάπτυξη της, ερχόμενοι σε επαφή με περιβαλλοντικούς παράγοντες, είναι πιθανό να εμφανίσουν μείωση της ανοχής και εκδήλωση αυτοάνοσων διαταραχών,<sup>13,14</sup> ενώ η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση τέτοιων ασθενειών.<sup>15,16</sup> Μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη τροποποιεί τα επίπεδα των ορμονών της υπόφυσης όπως και του συστήματος άξονα-υποθάλαμου-υπόφυσης, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (thyroid-stimulating hormone, TSH) με παράλληλη μείωση των T3 και T4 ορμονών.<sup>17</sup> Οι συγκεκριμένες αλλαγές πιθανόν οφείλονται στην επίδραση της ισοτρετινοΐνης στους RXR υποδοχείς, οι οποίοι διμερίζονται με πυρηνικούς θυρεοειδικούς υποδοχείς, μέσω ενδοκυτταρικής ενεργοποίησής της στην ενεργή μορφή που οδηγεί στη γονιδιακή ρύθμιση.

Η ισοτρετινοΐνη έχει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά οι περισσότερες είναι προβλέψιμες και συνήθως δεν παρεμβαίνουν στη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για την έκβαση της θεραπείας.<sup>18</sup> Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους βλεννογόνους εξαρτώνται από τη δόση και καθίστανται ανεκτές με τροποποίηση της δόσης ή και με συμπτωματική θεραπεία. Η τερατογένεση είναι γνωστή και θεωρείται ως μια από τις πλέον σοβαρές πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>19</sup> Οι σημαντικές συστηματικές επιδράσεις είναι ασυνήθεις, εκτός των ηπατικών διαταραχών, ενώ οι κεφαλαλγίες μπορεί να αποτελούν πρώιμο χαρακτηριστικό της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης και η αρθραλγία παρατηρείται συχνότερα στους ασθενείς που συμμετέχουν σε τακτική και έντονη άσκηση. Η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και των επιπέδων των λιπιδίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας υπήρξε αμφιλεγόμενο θέμα. Συνήθως υπάρχει μεταβολή των τιμών σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, οι οποίες επανέρχονται σύντομα στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Οι εξετάσεις συνήθως προτείνεται να διενεργούνται κατά την έναρξη, έναν μήνα μετά και σε τριμηνιαία βάση καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Μελέτες περίπτωσης τοξικότητας της βιταμίνης Α περιλαμβάνουν συμπτώματα επιθετικότητας, αλλαγές προσωπικότητας, κατάθλιψη, πτωχή συγκέντρωση και ψυχωσικά συμπτώματα, που υποχώρησαν με τη διακοπή του φαρμάκου. Από το 1982, που κυκλοφόρησε για πρώτη φορά η ισοτρετινοΐνη, μέχρι το 2000 υπήρχαν μόνο sporadικές αναφορές στις ψυχιατρικές επιπτώσεις της. Το 2000, Επιτροπή του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) ανα-

φέρθηκε στους κινδύνους σε επίπεδο ψυχικής υγείας και συστήθηκε στην παρασκευάστρια εταιρεία να προσθέσει τις σχετικές πληροφορίες στη μονογραφία του προϊόντος. Ακολούθησε η προσθήκη των ανεπιθύμητων ενεργειών «επιθετική και βίαιη συμπεριφορά».<sup>20</sup> Στη βάση όλων αυτών η εταιρεία παρασκευής του φαρμάκου προχώρησε σε μελέτη των καταγεγραμμένων περιπτώσεων με ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπου αναφέρθηκαν περίπου 1.250 περιπτώσεις διαταραχής της διάθεσης, οι οποίες και αποτέλεσαν το έναυσμα για περαιτέρω μελέτες.<sup>21</sup> Από την άλλη πλευρά, ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι οι περιπτώσεις κατάθλιψης που σχετίζονται με τη χορήγηση ισοτρετινοΐνης είναι απλά συμπτωματικές καθώς δεν πληρούνται τα καθορισμένα κριτήρια απόδειξης της αιτιότητας. Ωστόσο, ακόμη και σε αυτές τις μελέτες τονίζεται η ανάγκη προσοχής στη χορήγηση ισοτρετινοΐνης και ελέγχου πιθανών καταθλιπτικών συμπτωμάτων.<sup>22</sup>

Οι ρετινοειδείς υποδοχείς είναι παρόντες στον εγκέφαλο και ρυθμίζουν συστήματα όπως το ντοπαμινεργικό, αν και δεν υπάρχει πλήρης βιολογικός μηχανισμός που να ερμηνεύει το πώς επηρεάζεται η κατάθλιψη μέσω αυτών. Υψηλά επίπεδα της αφυδρογονάσης της αλδεΐδης, του ενζύμου το οποίο εμπλέκεται στη σύνθεση ρετινοειδών, ανιχνεύονται σε μεσοστριατικές και μεσολιμβικές οδούς της ντοπαμίνης και συμβάλλουν στην απελευθέρωσή της και σε άλλα σημεία του προμετωπιαίου φλοιού.<sup>23</sup> Η ισοτρετινοΐνη μπορεί να επηρεάσει τις εν λόγω οδούς, ενώ η χορήγηση ρετινοειδών προκαλεί αλλαγές στους υποδοχείς ντοπαμίνης και οι γενετικές μεταλλάξεις των υποδοχέων ρετινοειδών σχετίζονται με ελλείμματα στους υποδοχείς ντοπαμίνης, καθώς και με τη λειτουργία της ντοπαμίνης στο μεσολιμβικό σύστημα.<sup>24</sup> Τα ρετινοειδή σχετίζονται με την αναστολή της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο,<sup>25</sup> μια περιοχή του εγκεφάλου με συνδέσεις με προμετωπιαίες φλοιώδεις περιοχές, περιλαμβανομένου του προμετωπιαίου φλοιού. Η αναστολή της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο έχει υποθεθεί ότι διαδραματίζει ρόλο στην κατάθλιψη.<sup>26</sup> Τα ρετινοειδή έχουν επίσης επιπτώσεις στους τροφικούς παράγοντες του εγκεφάλου, με τα ευρήματα αυτά να οδηγούν στην υπόθεση ότι τα ρετινοειδή διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών.<sup>27</sup> Επίσης, μέσω τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) παρατηρήθηκε μειωμένος μεταβολισμός στον προμετωπιαίο φλοιό, του τμήματος που σχετίζεται με την εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων, σε άτομα τα οποία λάμβαναν ισοτρετινοΐνη για 4 μήνες.<sup>28</sup>

### 3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΣΟΤΡΕΤΙΝΟΪΝΗΣ ΜΕ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η ισοτρετινοΐνη δρα –εκτός των άλλων– στον υποθάλα-

μο, στον οποίο έχει διαπιστωθεί σύνθεση ρετινοειδών και παρουσία των υποδοχέων τους,<sup>29</sup> ρυθμίζοντας έναν αριθμό γονιδίων όπως αυτά που εμπλέκονται στη σύνθεση της κορτικοτρόπου ορμόνης (corticotropin-releasing hormone, CRH), η οποία μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση κατάθλιψης και στην εκδήλωση βιολογικού stress. Επί πλέον, υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης πυκνότητας κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα α του ρετινοϊκού οξέος στον παρακοιλιακό πυρήνα ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές,<sup>30</sup> υποδεικνύοντας ότι ενδεχομένως η ισοτρετινοΐνη μιμείται την εν λόγω φυσιολογική ενεργοποίηση του υποδοχέα λόγω υπερέκφρασής του, οδηγώντας σε αυτές τις διαταραχές.

Αντίστοιχα, η αντικαταθλιπτική θεραπεία φαίνεται να προάγει τη νευρογένεση, η οποία συμπίπτει χρονικά με την περίοδο της κλινικής βελτίωσης. Μια ανατομική ανωμαλία που έχει παρατηρηθεί στον ιππόκαμπο και φαίνεται να σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι η μείωση του όγκου του, η οποία επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου. Θεραπεία ποντικών με ρετινοϊκό οξύ έχει ως αποτέλεσμα αλλαγές παρόμοιες με εκείνες της κατάθλιψης, όπου παρατηρείται μείωση τόσο της νευρογένεσης του ιππόκαμπου όσο του όγκου του.<sup>31</sup>

Από πολλές χώρες υπάρχουν σταθερές αναφορές για κατάθλιψη, απόπειρες αυτοκτονίας, ψύχωση και επιθετικότητα που σχετίζονται με τη χρήση ισοτρετινοΐνης. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από τον FDA, σύμφωνα με τον οποίο κατά την περίοδο 1982–2004 αναφέρθηκαν 4.992 περιπτώσεις διαφόρων ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων 192 αποπειρών αυτοκτονίας. Η ισοτρετινοΐνη καταλάμβανε την τέταρτη θέση μεταξύ όλων των φαρμάκων στη βάση δεδομένων του FDA που συσχετίστηκαν με κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης ως ανεπιθύμητη ενέργεια.<sup>1</sup>

Μεταξύ 1990 και 2001, σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη 5.756 ασθενών, ηλικίας 15–49 ετών, στους οποίους χορηγήθηκε ισοτρετινοΐνη για σοβαρή ακμή, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος απόπειρας αυτοκτονίας έως και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.<sup>32</sup> Η χρήση των υπηρεσιών ψυχικής υγείας μετά από λήψη ισοτρετινοΐνης μελετήθηκε στα μέλη των ισραηλινών αμυντικών δυνάμεων.<sup>33</sup> Η μελέτη περιλάμβανε 1.419 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ισοτρετινοΐνη και 1.102 ασθενείς με ψωρίαση ως ομάδα ελέγχου, που έλαβαν άλλες θεραπείες. Η χρήση υπηρεσιών ψυχικής υγείας ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη στην ομάδα της ισοτρετινοΐνης, γι' αυτό και προτάθηκε η συστηματική ψυχιατρική αξιολόγηση πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της αγωγής. Το 2008 δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη ελέγχου που έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτι-

ση μεταξύ ισοτρετινοΐνης και κατάθλιψης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης μετά από αγωγή με ισοτρετινοΐνη ήταν 2,68.<sup>34</sup>

Παρά την ύπαρξη αρκετών ψυχιατρικών μελετών που δείχνουν συσχέτιση ισοτρετινοΐνης και εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων, έχουν δημοσιευτεί και δερματολογικές μελέτες στις οποίες υποστηρίζεται ότι δεν υπάρχει πραγματική σχέση αιτίας-αποτελέσματος μεταξύ ισοτρετινοΐνης και κατάθλιψης, όπως και των λοιπών δομικών αναλόγων της.<sup>35</sup> Μάλιστα, από τη δερματολογική κοινότητα υποστηρίζεται ότι η θεραπεία της ακμής με ισοτρετινοΐνη είναι ένας τρόπος αντιμετώπισης της κατάθλιψης μέσω βελτιωμένης εμφάνισης και θετικών συμπεριφορικών αποτελεσμάτων, καθώς η ίδια η ακμή μπορεί να προκαλέσει άγχος και κατάθλιψη.

Το 1999 μελετήθηκαν οι ψυχολογικές και οι συναισθηματικές επιπτώσεις της ακμής και ιδιαίτερα της χρόνιας. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη σε 15 ασθενείς με ακμή, έπειτα από διάστημα 16 εβδομάδων, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση σε ποικίλες ψυχολογικές παραμέτρους, ενώ η συναισθηματική κατάσταση των ασθενών ήταν πιο δύσκολο να μεταβληθεί.<sup>36</sup> Σε άλλη μελέτη, ασθενείς με ακμή χωρίστηκαν σε ομάδα ισοτρετινοΐνης και σε ομάδα τοπικής θεραπείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η ομάδα ισοτρετινοΐνης όχι μόνο δεν εμφάνισε εντονότερα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους, αλλά, αντίθετα, μετά από 2 και 4 μήνες από την έναρξη της αγωγής παρουσίασε βελτιωμένους ψυχολογικούς δείκτες και καλύτερη ποιότητα ζωής.<sup>37</sup> Ανάλογες μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με ισοτρετινοΐνη είτε δεν επηρεάζει, είτε βελτιώνει τα συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς με ακμή.<sup>38,39</sup>

Μια συστηματική ανασκόπηση του 2005<sup>40</sup> κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της κατάθλιψης ούτε των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε και μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά την αγωγή με ισοτρετινοΐνη. Παρ' όλο που η συγκεκριμένη ανασκόπηση δεν υποστηρίζει μια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ χρήσης ισοτρετινοΐνης και κατάθλιψης, εν τούτοις αναφέρει την ανάγκη επί πλέον φαρμακοεπιδημιολογικών μελετών καθώς οι υπάρχουσες μελέτες παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς, όπως μικρό δείγμα και έλλειψη ομάδας ελέγχου, που καθιστούν δυσχερή την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί η σημασία της ομάδας ελέγχου και ο ρόλος του εικονικού φαρμάκου.<sup>41</sup>

Στις περισσότερες μελέτες, η έναρξη των ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφεται εντός ενός μήνα από την έναρξη της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, και είναι σύμφωνες με τα κριτήρια του DSM-V,<sup>42</sup> αλλά υπάρχουν και πε-

ριπτώσεις όπου αναφέρθηκε κατάθλιψη ακόμη και 4 μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, γεγονός που δυσχεραίνει τον συσχετισμό και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.<sup>1</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η σχέση ισοτρετινοΐνης και διπολικής διαταραχής (ΔΔ). Το πρώτο επεισόδιο ΔΔ εμφανίζεται συνήθως κατά τα τέλη της εφηβείας, ενώ φάρμακο εκλογής είναι το λίθιο. Συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του λιθίου είναι και η ακμή, η οποία συνήθως χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη ηλικιακή περίοδο. Μάλιστα, η ακμή που σχετίζεται με το λίθιο είναι συχνά ανθεκτική στις συνήθεις θεραπείες και η ισοτρετινοΐνη συνταγογραφείται συχνά για αυτή την ανθεκτική ακμή. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΔΔ που έλαβαν θεραπεία με ισοτρετινοΐνη διατρέχουν κίνδυνο για κλινικά σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων της διάθεσης, περιλαμβανομένου του αυτοκτονικού ιδεασμού. Η συγκεκριμένη επιδείνωση θα μπορούσε να προκύψει ακόμη και παρά την ταυτόχρονη χρήση ψυχιατρικών φαρμάκων συντήρησης.<sup>35</sup>

Έχει αναφερθεί ασθενής με ΔΔ υπό αγωγή με λίθιο, ο οποίος μετά από 6,5 εβδομάδες θεραπείας με ισοτρετινοΐνη εμφάνισε αυτοκτονικές τάσεις,<sup>43</sup> ενώ 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας η κατάθλιψη είχε υποχωρήσει. Σε άλλη μελέτη περίπτωσης, γυναίκα που έπασχε από ΔΔ και λάμβανε λίθιο, έπειτα από θεραπεία 4 εβδομάδων με ισοτρετινοΐνη εμφάνισε σημεία προηγούμενων ψυχωτικών συμπτωμάτων. Η προσθήκη επί πλέον αντιψυχωσικού φαρμάκου έλυσε το πρόβλημα.<sup>44</sup> Το 2010, σε μια αναδρομική ανασκόπηση 300 ασθενών με ΔΔ εντοπίστηκαν 10 ασθενείς που είχαν λάβει ισοτρετινοΐνη. Εννέα από τους 10 ασθενείς είχαν παρουσιάσει επιδείνωση των συμπτωμάτων της διάθεσης με μικτά συμπτώματα ή μόνο συμπτώματα κατάθλιψης και μία υπομανιακή κρίση, ενώ 3 από αυτούς ανέπτυξαν αυτοκτονικό ιδεασμό.<sup>45</sup>

Σε αντίστοιχη μελέτη,<sup>46</sup> σε 500 στρατιώτες χωρίς προηγούμενο ιστορικό ψυχιατρικής διάγνωσης που έλαβαν ισοτρετινοΐνη για σοβαρή ακμή, αναφέρθηκε ότι 5 από αυτούς εμφάνισαν μανιακή ψύχωση εντός 8 μηνών από την έκθεση και σε 3 από αυτούς η συγκεκριμένη ψύχωση συνοδεύτηκε από απόπειρα αυτοκτονίας. Σε τρεις περιπτώσεις αποκαλύφθηκε οικογενειακό ιστορικό ΔΔ σε συγγενή πρώτου βαθμού. Ατομικό ιστορικό ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής (obsessive-compulsive disorder, OCD) βρέθηκε επίσης σε 3 ασθενείς. Αντίστοιχα, το 2010, δημοσιεύτηκε μελέτη περίπτωσης 25χρονου ασθενούς που εμφάνισε OCD ενώ βρισκόταν υπό αγωγή με ισοτρετινοΐνη. Παρατηρήθηκε απροσδόκητη διαταραχή διάθεσης έναν μήνα μετά την εισαγωγή του αντικαταθλιπτικού φλουβοξαμίνης, που βελτιώθηκε τελικά με συνδυασμένη αγωγή με ολανζαπίνη, επισημαίνοντας και την πιθανή σύνδεση μεταξύ ιατρογε-

νούς περιστατικού OCD και αυξημένου κινδύνου για ΔΔ.<sup>47</sup>

Ενδείξεις πιθανής σύνδεσης ψυχώσεων και ρετινοειδών προκύπτουν λόγω της ομοιότητας των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την τοξικότητα των ρετινοειδών και των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, όπως είναι η διαταραχή της σκέψης, το διανοητικό έλλειμμα, η μικροκεφαλία και οι συγγενείς δυσπλασίες. Επίσης, συγκεκριμένες γονιδιακές θέσεις που συνδέονται με τη σχιζοφρένεια είναι και γνωστές θέσεις γονιδίων εντός του συστήματος σηματοδότησης ρετινοειδών. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις υπερβιταμίνωσης Α που σχετίζονται με ψυχωτικά συμπτώματα, ενώ έχει αναφερθεί και πιθανή σχέση μεταξύ ισοτρετινοΐνης και ψύχωσης.<sup>48</sup> Η νευροβιολογική υπόθεση για τη σχιζοφρένεια και τα ψυχωτικά συμπτώματα προτείνει την αύξηση της ντοπαμινεργικής διέγερσης ή της ευαισθησίας στο λιμβικό σύστημα. Τα στοιχεία που συνηγορούν υπέρ αυτού βασίζονται σε τρία σημεία. Πρώτον, η δυσλειτουργία του συστήματος των ρετινοειδών προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες ίδιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Δεύτερον, η σχιζοφρένεια και ο ρετινοειδής καταρράκτης έχουν συνδεθεί με τους ίδιους γονιδιακούς τόπους. Τέλος, το ρετινοϊκό οξύ ρυθμίζει τη μεταγραφική ενεργοποίηση του υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης και άλλων εμπλεκόμενων με τη σχιζοφρένεια υποδοχέων (όπως υποδοχείς σεροτονίνης και γλουταμικού).<sup>49</sup>

Μελετώντας τη νευροβιολογία στη σχιζοφρένεια, αναφέρεται ότι δύο πρωτεΐνες, η αλδεϋδική αφυδρογονάση 1A1 και η λευκωματίνη, αμφότερες σημαντικές για τη μεταφορά και τη λειτουργία της βιταμίνης Α, μεταβάλλονται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.<sup>50</sup> Η μη διαθεσιμότητα του ρετινοϊκού οξέος παραβλάπτει τη μεταγραφική ρύθμιση των γονιδίων-στόχων ρετινοειδών, όπως του D2 υποδοχέα. Επί πλέον, μεταλλάξεις για τους υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέος, που διαπιστώνονται σε ποντίκια, θα μπορούσαν να μειώσουν την έκφραση των υποδοχέων D1 και D2 και να επηρεάσουν τη σηματοδότηση της ντοπαμίνης.<sup>51</sup>

Το 2018 δημοσιεύτηκε μια συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ισοτρετινοΐνης. Οι ψυχιατρικές/ψυχοσωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιπροσώπευαν το 4,3% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λήψη του φαρμάκου και στην ομάδα της ισοτρετινοΐνης η συχνότητά τους ήταν περίπου κατά 50% μεγαλύτερη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>52</sup> Εν τούτοις, δεν έχει αποδειχθεί σαφής αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ ισοτρετινοΐνης και ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παράλληλα, ειδικά για την κατάθλιψη, η οποία εμφανίζεται σε αυξημένα ποσοστά σε ασθενείς που έλαβαν ισοτρετινοΐνη, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν το γενικότερο πλαίσιο της αυξημένης συχνότητας κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών

με ακμή, καθώς η ίδια η νόσος επηρεάζει σημαντικά την εικόνα του σώματος.<sup>53,54</sup> Μάλιστα, υπό αυτό το πρίσμα, έχει αναφερθεί ότι η ισοτρετινοΐνη μπορεί ακόμη και να βελτιώσει τα συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς με ακμή.

Η πολυμορφία των αναφερόμενων ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών (κατάθλιψη, αυτοκτονία, ψύχωση) σχετίζεται ενδεχομένως με την πολλαπλότητα των επιδράσεων της ισοτρετινοΐνης σε διάφορα συστήματα νευροδιαβιβαστών και με τους διάφορους τύπους ευπάθειας των εκτεθειμένων ατόμων. Απαιτούνται περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες, καθώς μέχρι σήμερα δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο τελικό συμπέρασμα. Πάντως, φαίνεται σημαντικό οι ασθενείς να εξετάζονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για ψυχιατρικά συμπτώματα και επί παρουσίας αυτών να παραπέμπονται σε επαγγελματίες ψυχικής υγείας.<sup>55</sup>

Το προφανές όφελος της ισοτρετινοΐνης στη θεραπεία της ακμής πρέπει να σταθμίζεται έναντι των ανεπιθύμητων ενεργειών, αναφορικά κυρίως με το δοσολογικό σχήμα και τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτή την προσπάθεια προσδιορισμού και περιορισμού των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών της ισοτρετινοΐνης θα μπορούσε να συμβάλει η αποτελεσματικότητά της ακόμη και σε χαμηλές δόσεις της τάξης των 5 mg/ημέρα (ή 0,05 mg/kg/ημέρα),<sup>11,56</sup> ενώ όσον αφορά στις ψυχιατρικές διαταραχές η συγχορήγηση Β<sub>12</sub> και φυλλικού οξέος φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη της ομοκυστεϊναιμίας και των συναφών επιπλοκών.<sup>57,58</sup>

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης καταδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ισοτρετινοΐνης και της ψυχοπαθολογίας. Είναι ενδιαφέρον ότι η ισοτρετινοΐνη είναι το μόνο μη ψυχοτρόπο φάρμακο στον κατάλογο των 10 κορυφαίων φαρμακευτικών προϊόντων του FDA που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Ωστόσο, η απουσία διπλάτυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, οι

περιορισμοί στη μεθοδολογία της τρέχουσας βιβλιογραφίας και ορισμένα αντιφατικά αποτελέσματα στις μελέτες ζωικών μοντέλων φαίνεται να είναι οι κύριοι λόγοι για την έλλειψη μιας επίσημης αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της χρήσης της ισοτρετινοΐνης και των ψυχιατρικών συμπτωμάτων.

Η ισοτρετινοΐνη πρέπει να συνταγογραφείται μόνο για σοβαρή ακμή, ανθεκτική σε άλλες θεραπείες, καθώς είναι δύσκολο να προβλεφθεί η ενδεχόμενη ευαισθησία των ασθενών σε ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πάντως, η αξιολόγηση της ψυχιατρικής κατάστασης πριν από τη συνταγογράφηση ισοτρετινοΐνης και ο έλεγχος του ψυχιατρικού ιστορικού συνιστούν χρήσιμα εργαλεία για τον έγκαιρο εντοπισμό τους.

Η συνεργασία επαγγελματιών υγείας για τη στενή παρακολούθηση της ψυχικής υγείας των ασθενών που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη αποτελεί την καλύτερη μορφή πρόληψης εμφάνισης ψυχιατρικών διαταραχών. Επίσης, εκτός από την παρακολούθηση της ψυχικής υγείας των ασθενών με ακμή που λαμβάνουν ισοτρετινοΐνη, θα πρέπει να εξετάζονται συχνά και οι ασθενείς με σοβαρή ακμή οι οποίοι δεν λαμβάνουν θεραπεία. Η ενημέρωση των ασθενών για τις ανεπιθύμητες ενέργειες και, παράλληλα, η ενθάρρυνση να αναφέρουν άμεσα πιθανή ψυχιατρική συμπτωματολογία συνιστούν επίσης μέτρο πρόληψης. Σε κάθε περίπτωση θεραπείας με ισοτρετινοΐνη ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να αναζητεί συμπτώματα, όπως αλλαγές στη διάθεση, επίμονα συναισθήματα θλίψης ή κατάθλιψης, απώλεια ενδιαφέροντος για φυσιολογικές δραστηριότητες, απώλεια όρεξης, απώλεια ύπνου και υπερβολική κόπωση. Στη συνέχεια, εάν κρίνεται απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, η παραπομπή για ψυχιατρική εξέταση και η έναρξη ανάλογης αγωγής.

Περαιτέρω επιστημονικές επιδημιολογικές μελέτες κρίνονται αναγκαίες για την εξακρίβωση της συσχέτισης της ισοτρετινοΐνης με την εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών, αλλά και την αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία με ρετινοειδή.

#### ABSTRACT

##### The correlation of isotretinoin with psychiatric disorders

P. THEODOSIS-NOBELOS,<sup>1</sup> E. ASIMAKOPOULOU,<sup>2</sup> M. RIKKOU-KALOURKOTI,<sup>1</sup> C. TRIANTIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia,

<sup>2</sup>Department of Nursing, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus

*Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(6):746–753*

Isotretinoin is an important therapeutic agent, used in the treatment of acne and other skin disorders, which acts on the cell cycle and cell differentiation. It has some serious side effects, however, including autoimmune, hepatic and

metabolic disorders, and its association with the occurrence of psychiatric disorders has been documented. This is a review of the clinical studies that correlate isotretinoin with psychiatric disorders, and the pathophysiological mechanisms involved. In addition, other studies report that isotretinoin treatment appears to improve the mood of patients as improvement in the appearance is achieved. Isotretinoin should only be prescribed for severe acne, resistant to other treatments, as it is difficult to predict the sensitivity that patients may manifest as psychiatric side effects. Pre-prescribing psychiatric assessment and history checking are useful tools for the early detection of adverse psychiatric side-effects. Further scientific studies are necessary to determine the correlation of isotretinoin with psychiatric disorders and to ensure safe, effective treatment with retinoids.

**Key words:** Depression, Isotretinoin, Psychiatric disorders, Psychosis, Retinoids, Suicide

## Βιβλιογραφία

- KONTAXAKIS VP, SKOURIDES D, FERENTINOS P, HAVAKI-KONTAXAKI BJ, PAPADIMITRIOU GN. Isotretinoin and psychopathology: A review. *Ann Gen Psychiatry* 2009, 8:2
- RUSSELL RM, SUTER P. Vitamin and trace mineral deficiency and excess. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (eds) *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education, New York, 2015
- BREMNER JD, McCAFFERY P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32:315–331
- O'DONNELL J. Polar hysteria: An expression of hypervitaminosis A. *Am J Ther* 2004, 11:507–516
- PERRY MD, McEVOY GK. Isotretinoin: New therapy for severe acne. *Clin Pharm* 1983, 2:12–19
- LAYTON A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology* 2009, 1:162–169
- STRAUSS JS, KROWCHUK DP, LEYDEN JJ, LUCKY AW, SHALITA AR, SIEGFRIED EC ET AL. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56:651–663
- KARADAG AS, AKSOY B, PARISH LC. *Retinoids in dermatology*. 1st ed. CRC Press, Florida, 2019
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Isotretinoin (oral formulations): CMDh – Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s), 2017
- CHARAKIDA A, MOUSER PE, CHU AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004, 3:119–129
- 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:CD009435
- GIGUÈRE V. Retinoic acid receptors and cellular retinoid binding proteins: Complex interplay in retinoid signaling. *Endocr Rev* 1994, 15:61–79
- SCHMIDT CW. Questions persist: Environmental factors in autoimmune disease. *Environ Health Perspect* 2011, 119:A249–A253
- TOMER Y, HUBER A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009, 32:231–239
- TSIAKITZIS KC, PAPAGIOUVANNIS G, THEODOSIS-NOBELOS P, TZIONA P, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Synthesis, antioxidant and anti-inflammatory effects of antioxidant acid amides with GABA and N-acyl-pyrrolidin-2-ones. *Curr Chem Biol* 2017, 11:127–139
- THEODOSIS-NOBELOS P, PAPAGIOUVANNIS G, KOUROUNAKIS PN, REKKA EA. Active anti-inflammatory and hypolipidemic derivatives of lorazepam. *Molecules* 2019, 24:3277
- NUGROHO J, SCHWEIGER B. Isotretinoin as a possible environmental trigger to autoimmunity in genetically susceptible patients. *Case Rep Pediatr* 2017, 2017:4207656
- ΘΕΟΔΟΣΗΣ-ΝΟΜΠΕΛΟΣ Π, ΑΣΗΜΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΡΙΚΚΟΥ-ΚΑΛΟΥΡΚΩΤΗ Μ, ΤΡΙΑΝΤΗΣ Χ. Η προσήλωση στη θεραπευτική αγωγή. Μέθοδοι εκτίμησης και στρατηγικές βελτίωσης. *Νοσηλευτική* 2019, 58:317–327
- STERN RS. When a uniquely effective drug is teratogenic: The case of isotretinoin. *N Engl J Med* 1989, 320:1007–1009
- HULL PR, D'ARCY C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: Presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:493–505
- NELSON R. Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee to the Food and Drug Administration. Gaithersburg, 2000
- JACOBS DG, DEUTSCH NL, BREWER M. Suicide, depression, and isotretinoin: Is there a causal link? *J Am Acad Dermatol* 2001, 45:S168–S175
- McCAFFERY P, DRÄGER UC. Hot spots of retinoic acid synthesis in the developing spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:7194–7197
- KREZEL W, GHYSELINCK N, SAMAD TA, DUPE V, KASTNER P, BORRELLI E ET AL. Impaired locomotion and dopamine signaling in retinoid receptor mutant mice. *Science* 1998, 279:863–867
- CRANDALL J, SAKAI Y, ZHANG J, KOUL O, MINEUR Y, CRUSIO WE ET AL. 13-*cis*-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:5111–5116
- SANTARELLI L, SAXE M, GROSS C, SURGET A, BATTAGLIA F, DULAWA S ET AL. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003, 301:805–809
- JOHANN V, JELIAZNIK N, SCHRAGE K, MEY J. Retinoic acid down-regulates the expression of ciliary neurotrophic factor in rat Schwann cells. *Neurosci Lett* 2003, 339:13–16
- BREMNER JD, FANI N, ASHRAF A, VOTAW JR, BRUMMER ME, CUMMINS T ET AL. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry* 2005, 162:983–991

29. SHEARER KD, GOODMAN TH, ROSS AW, REILLY L, MORGAN PJ, McCAFFERY PJ. Photoperiodic regulation of retinoic acid signaling in the hypothalamus. *J Neurochem* 2010, 112:246–257
30. CHEN XN, MENG QY, BAO AM, SWAAB DF, WANG GH, ZHOU JN. The involvement of retinoic acid receptor-alpha in corticotropin-releasing hormone gene expression and affective disorders. *Biol Psychiatry* 2009, 66:832–839
31. SAKAI Y, CRANDALL JE, BRODSKY J, McCAFFERY P. 13-*cis* retinoic acid (Accutane) suppresses hippocampal cell survival in mice. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1021:436–440
32. SUNDSTRÖM A, ALFREDSSON L, SJÖLIN-FORSBERG G, GERDÉN B, BERGMAN U, JOKINEN J. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: Retrospective Swedish cohort study. *Br Med J* 2010, 341:c5812
33. FRIEDMANT T, WOHL Y, KNOBLER HY, LUBIN G, BRENNER S, LEVI Y ET AL. Increased use of mental health services related to isotretinoin treatment: A 5-year analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006, 16:413–416
34. 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, 69:526–532
35. LUDOT M, MOUCHABAC S, FERRERI F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015, 5:222–227
36. KELLETT SC, GAWKRODGER DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1999, 140:273–282
37. KAYMAK Y, TANER E, TANER Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol* 2009, 48:41–46
38. LAYTON AM, SEUKERAN D, CUNLIFFE WJ. Scarred for life? *Dermatology* 1997, 195(Suppl 1):15–21
39. 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:e021549
40. MARQUELING AL, ZANE LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: A systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2005, 24:92–102
41. THEODOSIS-NOBELOS P, FILOTHEIDOU A, TRIANTIS C. The placebo phenomenon and the underlying mechanisms. *Hormones (Athens)* 2021, 20:60–71
42. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. APA, Arlington, VA, 2013
43. BIGBY M, STERN RS. Adverse reactions to isotretinoin: A report from the Adverse Drug Reaction Reporting System. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18:543–552
44. COTT AD, WISNER KL. Isotretinoin treatment of a woman with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:407–408
45. SCHAFFER LC, SCHAFFER CB, HUNTER S, MILLER A. Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010, 122:306–308
46. BARAKY, WOHL Y, GREENBERG Y, BAR DAYAN Y, FRIEDMANT, SHOVAL G ET AL. Affective psychosis following Accutane (isotretinoin) treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2005, 20:39–41
47. FORNARO M. Obsessive-compulsive disorder with bipolar diathesis following isotretinoin therapy remitting upon treatment with olanzapine and fluvoxamine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010, 6:719–722
48. BREMNER JD, SHEARER KD, McCAFFERY PJ. Retinoic acid and affective disorders: The evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012, 73:37–50
49. GOODMAN AB. Congenital anomalies in relatives of schizophrenic probands may indicate a retinoid pathology. *Schizophr Res* 1996, 19:163–170
50. GOODMAN AB. Microarray results suggest altered transport and lowered synthesis of retinoic acid in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005, 10:620–621
51. CITVER AS, SHIELDS AM, CIACCIA LM, SCHULINGKAMP RJ, RAFFA RB. Indirect modulation of dopamine D2 receptors as potential pharmacotherapy for schizophrenia: III. Retinoids. *J Clin Pharm Ther* 2002, 27:161–168
52. VALLERAND IA, LEWINSON RT, FARRIS MS, SIBLEY CD, RAMIEN ML, BULLOCH AGM ET AL. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: A systematic review. *Br J Dermatol* 2018, 178:76–85
53. SINGER S, TKACHENKO E, SHARMA P, BARBIERI JS, MOSTAGHIMI A. Psychiatric adverse events in patients taking isotretinoin as reported in a Food and Drug Administration Database from 1997 to 2017. *JAMA Dermatol* 2019, 155:1162–1166
54. ASIMAKOPOULOU E, ZAVRIDES H, ASKITIS T. Plastic surgery on body image, body satisfaction and self-esteem. *Acta Chir Plast* 2020, 61:3–9
55. OLIVEIRA JM, SOBREIRA G, VELOSA J, CORREIA DT, FILIPE P. Association of isotretinoin with depression and suicide: A review of current literature. *J Cutan Med Surg* 2018, 22:58–64
56. ABDELMAKSOU A, LOTTI T, ANADOLU R, GOLDUST M, AYJAN E, DAVE DD ET AL. Low dose of isotretinoin: A comprehensive review. *Dermatol Ther* 2020, 33:e13251
57. TSAI TY, HSIEH TS, YANG TH, WANG HH, LIN RL, HUANG YC. The effects of isotretinoin therapy on serum homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> levels in patients with acne: A meta-analysis and meta-regression. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 34:e32–e34
58. ABDELMAKSOU A, VOJVODIC A, AYHAN E, DÖNMEZDİL S, JOVICEVIC TV, VOJVODIC P ET AL. Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review. *Dermatol Ther* 2019, 32:e13104

## Corresponding author:

C. Triantis, 7 Yianni Frederickou street, Nicosia 1036, Cyprus  
e-mail: hsc.tc@frederick.ac.cy