

PATOGENESIS DEL ACNE

¿QUE HAY DE NUEVO?

Martha Helena Campo

El acné es la enfermedad dermatológica más común. Un 80% de los adultos jóvenes, entre los 11 y 30 años de edad, se encuentran afectados.¹ Constituye el 15% de todas las consultas médicas, y ocupa el primer puesto como causa de consulta sobre las demás enfermedades dermatológicas. Por la severidad y/o persistencia de la enfermedad, 15% a 30% de los pacientes necesitan tratamiento. El 2% a 7% tienen enfermedad severa asociada a cicatrización importante. En la mayoría de los casos hay regresión espontánea, pero un 10% persiste más de los 25 años.²

El acné compromete las áreas de la piel ricas en folículos sebáceos, y se produce debido a una interacción de eventos que se suceden en la unidad pilosebácea:

- 1-Excesiva producción de sebo.
- 2-Alteraciones en la queratinización folicular.
- 3-Proliferación de *Propionibacterium Acnes* (P. Acnes).
- 4-Inflamación.

1.EXCESIVA PRODUCCION DE SEBO

Glándulas sebáceas y sebo

No puede haber acné sin sebo. Las glándulas sebáceas se desarrollan entre las semanas 13 y 15 de la vida fetal, y aparecen como pequeños brotes de células del epitelio folicular primordial. Estas estructuras carecen de inervación. Su actividad está bajo control hormonal. Al nacimiento, las glándulas sebáceas están moderadamente bien desarrolladas, posiblemente como resultado de la estimulación hormonal fetal o materna. Por tanto, la producción de sebo es alta hasta los 3 a 5 meses de vida. Posteriormente las glándulas sebáceas se reducen de tamaño. En la infancia tardía, un poco antes de la pubertad, se inicia su desarrollo más importante.

Strauss fue uno de los primeros en estudiar los folículos; los clasificó en: folículos de la barba, folículos vellosos y folículos sebáceos³. Estos últimos se localizan

predominantemente en la cara, espalda superior y parte alta del pecho, los cuales son los sitios principales del acné.

El sebo es el producto de la ruptura holocrina de los sebocitos maduros. Los lípidos del sebo están constituidos por escualeno, ésteres de la cera, triglicéridos y pequeñas cantidades de esteroides y ésteres de esteroides. La película lipídica que se encuentra en la superficie de la piel es el resultado de la mezcla del sebo con los lípidos derivados de la epidermis.⁴

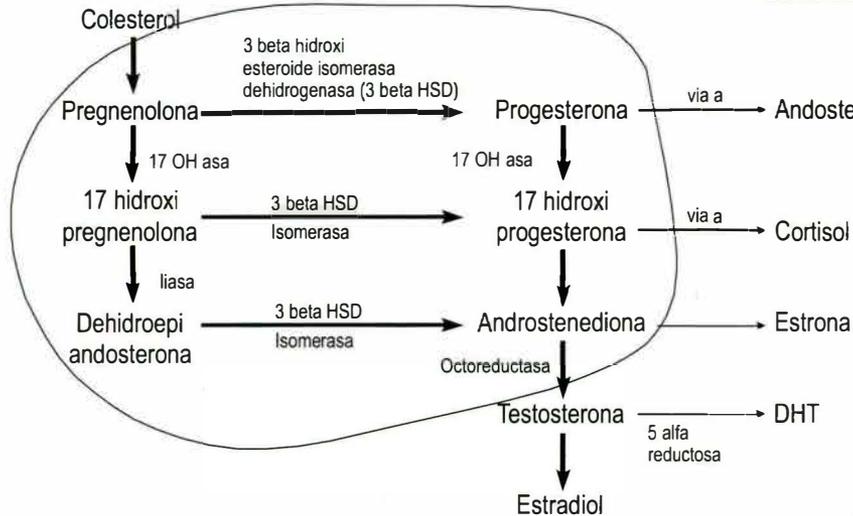
El sebo provee el sustrato para el crecimiento del *P. Acnes*⁵. Por acción de las lipasas bacterianas se forman los monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos libres (AGL) dentro del ducto del folículo sebáceo.

Sin embargo, varios estudios han mostrado que las glándulas sebáceas humanas y los sebocitos en cultivo pueden sintetizar pequeñas cantidades de AGL sin la presencia de bacterias^{6, 7, 8}. Además, los AGL modulan la proliferación de los sebocitos *in vitro*⁹. Se ha asumido que los AGL actúan como compuestos comedogénicos, que son los responsables de la hiperqueratosis de tipo proliferativo requerida para la formación de los comedones.¹⁰ Una vez los AGL son liberados dentro de la piel, debido a la ruptura de la pared del folículo, funcionan como sustancias citotóxicas, contribuyendo a la reacción inflamatoria y se produce la conversión de los comedones a pápulas y pústulas por la ruptura del epitelio del comedón.

Martha Helena Campo MD, Docente Adjunto Sección de Dermatología, Universidad del Valle, Cali.

PATOGENESIS DEL ACNE

Los ácidos grasos C8 a C14 producen más irritación que los de cadena más corta o más larga¹¹. Algunos derivados de los AGL, como el peróxido de escualeno y el ácido oléico, son más comedogénicos que los AGL en sí mismos¹². Como efecto secundario, la oxidación del escualeno provee las condiciones microaerofílicas ideales para la proliferación del *P. Acnes*. Finalmente, los óxidos de escualeno podrían tener propiedades citotóxicas e inflamatorias intrínsecas.¹³



Los pacientes con acné tienen glándulas sebáceas más grandes y producen más sebo que las personas con piel sana^{14, 15, 16}, pero la composición del sebo no es diferente entre ellos¹⁷, excepto por una disminución en la cantidad de ácido linoléico en los pacientes con acné¹⁸. Este ácido graso esencial es incorporado al sebo desde la circulación. Hay una correlación inversa entre la tasa de secreción de sebo y el contenido de linoleato en los ésteres de cera de la superficie. Por lo tanto, en la medida en que la secreción de sebo aumenta, hay una correspondiente disminución en el contenido de ácido linoléico en los ésteres de la cera y triglicéridos de la glándula sebácea y en los AGL de la superficie de la piel. También se suprime la incorporación de linoleato en las acylceramidas epiteliales. Se ha postulado que esta deficiencia intrafolicular de ácido linoléico es la causa principal de la hiperqueratosis de retención del epitelio folicular.¹⁹ Por esta misma causa se aumenta la permeabilidad del epitelio a los ácidos grasos del sebo. La excesiva permeabilidad del epitelio al agua puede ser

un factor que favorece el crecimiento de microorganismos dentro del folículo, y puede permitir que sustancias quimiotácticas producidas en el lumen promuevan la inflamación.²⁰

Influencias Hormonales

En los testículos se sintetiza testosterona y androstenediol. En las glándulas suprarrenales se producen dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Los ovarios sintetizan testosterona (T), androstenediona y dehidroepiandrosterona. Adicionalmente, el metabolismo de la dehidroepiandrosterona puede producir testosterona.

La testosterona es convertida en dehidrotestosterona (DHT) por acción de la isoenzima tipo 1 de la 5-alfa reductasa (5-AR). Se han identificado 2 isoenzimas: tipo 1 y tipo 2. La conversión de testosterona a DHT es irreversible, y la potencia androgénica de DHT se ha demostrado que es por lo menos 2 a 5 veces mayor que la testosterona²¹. La hiperactividad de la 5-AR juega un papel importante en la etiopatogénesis de muchas enfermedades cutáneas dependientes de andrógenos, como acné, hirsutismo, alopecia androgénica y seborrea.

Eicheler et al²² estudiaron la localización de la 5AR en la piel usando técnicas de inmunohistoquímica. Encontraron actividad tipo 1 en el núcleo de las células basales y de la capa espinosa inferior, en fibroblastos, adipocitos, células basales de las glándulas sebáceas, ductos sudoríparos, células de la papila dérmica y vaina fibrosa y epitelial externa de la raíz del pelo. En contraste, la isoenzima tipo 2 fue hallada en el citoplasma de las células de la capa espinosa de la epidermis, fibroblastos y especialmente en adipocitos.

En un estudio hecho con cultivos de células epiteliales humanas, Chen et al²³ encontraron que la 5-AR tipo 1 se localiza en la membrana citoplasmática de estas células y en mayor proporción en los sebocitos. Un hallazgo interesante de este estudio es que detectaron heterogeneidad en las proteínas de la 5-AR tipo 1.

La glándula sebácea es un órgano blanco para los

andrógenos que la estimulan a producir sebo. La producción de sebo empieza con la adrenerca, que en las mujeres se presenta generalmente un año antes de la menarca. El aumento de la secreción sebácea en niños correlaciona con la elevación de los niveles del andrógeno adrenal dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS).^{24,25} Esta hormona podría ser un precursor de la producción local de andrógenos en la glándula sebácea.

En un estudio hecho por Rosenfield et al²⁶ encontraron que para la diferenciación de los sebocitos se requería, además de la DHT, la presencia de factores reguladores de la lipogénesis, específicamente, "Peroxisome Proliferator- Activated Receptor" (PPAR). Los PPARs son una subfamilia de "receptores huérfanos" dentro de la familia de receptores nucleares no esteroideos para hormonas. La activación de los PPAR es necesaria también para la lipogénesis que caracteriza el último paso de la diferenciación de los sebocitos. Este hallazgo podría tener implicaciones en el desarrollo de nuevos medicamentos para el acné.

Las glándulas sebáceas presentan la más alta densidad de receptores para andrógenos de toda la piel.²⁷ Se ha asumido que la dehidrotestosterona se une a unos receptores proteicos de alta afinidad localizados en el citoplasma, y de allí se transporta al núcleo de la célula. En este punto el complejo proteína-dehidrotestosterona inicia una serie de eventos controlados por DNA.²⁸

En las glándulas sebáceas de pacientes con acné se han encontrado niveles elevados de 5-alfa reductasa (5-AR)²⁹ y aumento en el número de receptores de andrógenos³⁰. Sin embargo, algunos pacientes con niveles muy altos de andrógenos, como los que se producen en los tumores adrenales, han presentado virilización pero no tienen acné.

Los hombres que carecen de receptores para andrógenos (insensibles a andrógenos) no producen sebo³¹. Esto indica que T y/o DHT son los andrógenos efectores finales para la producción de sebo.

Hombres con deficiencia de 5-alfa reductasa (pseudohermafroditas masculinos) tienen niveles bajos circulantes de DHT y tienden a no desarrollar acné. Estudios recientes han mostrado que estos pacientes tienen una producción normal de sebo y se encontró que los pseudohermafroditas masculinos tienen deficiencia de la isoenzima tipo 2 de la 5-AR la cual se localiza en la próstata, pero sí poseen la isoenzima tipo 1 que ha sido

identificada en la piel.³²

La actividad de la 5-alfa reductasa tipo 1 es significativamente mayor en las glándulas sebáceas comparada con otros compartimientos de la piel³³. Además, las glándulas sebáceas de la cara tienen una mayor actividad de 5-alfa reductasa tipo 1 que las glándulas sebáceas de otras áreas de la piel no propensas al acné.³⁴

En varios estudios con cultivos de sebocitos se encontró que, en general, la 5-alfa DHT fue más activa que la testosterona en estimular la proliferación de sebocitos in vitro.^{35, 36} Pero, los sebocitos cultivados de diferentes partes del cuerpo responden a los andrógenos de distinta manera. La testosterona inhibe el crecimiento de los sebocitos de las piernas y disminuye los lípidos intracelulares, mientras que estimula el crecimiento de las células de las glándulas sebáceas de la cara. En contraste, la 5-alfa DHT estimula el crecimiento de las células de las glándulas sebáceas y la síntesis de lípidos, tanto en la cara como en las piernas, pero es más activa sobre los sebocitos faciales. Estos hallazgos podrían explicar la predisposición de ciertas partes del cuerpo al acné.³⁷

La 5-AR es una de varias enzimas esteroideogénicas halladas en la piel. Se han identificado otras enzimas que también son importantes en la regulación de la producción de sebo: la 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa (3-B-HSD), la cual convierte DHEA a androstenediona y la 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasa (17-B-HSD), que convierte androstenediona a testosterona.

Los estrógenos inhiben la producción de sebo, aunque únicamente en forma indirecta por la supresión hipofisiaria de los andrógenos. La forma como la progesterona influye en los folículos no ha sido completamente aclarada, aunque parece que tiene una acción androgénica.³⁸

El aumento en la producción de sebo en pacientes con acné se produce por el aumento en los niveles sanguíneos de andrógenos o por una respuesta exagerada de las glándulas sebáceas a los andrógenos.

Henze y col.³⁹ revisaron 386 mujeres con acné y encontraron que en el 30% había elevación de testosterona y/o DHEAS; en el 38% los niveles de

andrógenos eran normales y en el 32% estaban en el rango superior de la normalidad. En 22% de las pacientes con acné se encontró una elevación en los niveles séricos de hormona luteinizante (LH), lo cual puede estar mostrando que estas pacientes presentaban el círculo vicioso que conforma el síndrome de ovarios poliquísticos: aumento de andrógenos – aumento de producción de estrógenos en la grasa (por aromatización de los andrógenos en el tejido graso de distribución característicamente femenino como el de los muslos y las caderas) – aumento de la liberación de LH por la hipófisis – mayor producción de andrógenos por los ovarios.

Aunque se conoce el papel de los andrógenos en el crecimiento y diferenciación de las glándulas sebáceas, se ha sugerido que algunos factores de crecimiento pueden tener también alguna influencia. Para comprobar esto, Aizawa et al⁴⁰ estudiaron los niveles séricos de IGF-1 (insuline-like growth factor 1) y de andrógenos en mujeres post-adolescentes con acné. En un grupo de 82 mujeres encontraron que el 7% tenían IGF-1 por encima de lo normal, pero no hallaron una correlación significativa entre esto, los niveles de andrógenos y la severidad del acné. Debido a que la medida de IGF-1 es un indicador de la secreción de hormona de crecimiento, el hecho de encontrarla elevada podría significar que hay un aumento en la secreción de hormona de crecimiento y que ésta podría estar implicada en la génesis del acné.

Boudou et al⁴¹ estudiaron el efecto de la isotretinoína sobre el metabolismo de los andrógenos. No encontraron alteraciones en los niveles séricos de andrógenos adrenales, ni gonadales, en pacientes recibiendo 0.7 mg/kg de isotretinoína por 3 meses, pero sí encontraron una disminución significativa en los niveles séricos de los andrógenos 5-alfa reducidos: DHT, androsterona glucosiduronato y 3-alfa-diol glucosiduronato. Se ha sugerido que hay una desviación metabólica de la vía de reducción 5-alfa a la 5-beta en el hígado. En biopsias de piel se encontró que había una disminución del 80% en la formación de 5-alfa-DHT.

Resumiendo, podríamos decir que, con base en el conocimiento actual que tenemos de la interrelación entre acné y glándulas sebáceas, los hechos más importantes son: que los andrógenos son permisivos, que la DHEA es importante en el acné temprano y que la 5-AR tipo 1 es la isoenzima más importante.

2. ALTERACIONES EN LA QUERATINIZACION FOLICULAR

Aunque la severidad del acné está asociada con seborrea, la enfermedad en sí es del infundíbulo.⁴² En acné leve, los queratinocitos del infundíbulo se hipercornifican, hiperqueratinizan e hipodescaman para producir comedones⁴³. En acné severo, por la ruptura del infundíbulo, se produce caída del sebo dentro de la dermis, donde es altamente inflamatorio.⁴⁴ Los mecanismos que producen estas alteraciones en el infundíbulo son todavía una incógnita, de la misma manera que la relación entre seborrea y las alteraciones del infundíbulo.

El infundíbulo es un ducto largo, tapizado de queratinocitos que producen corneocitos, los cuales son expulsados hacia afuera, esto es, hacia el lumen y hacia arriba, a la apertura folicular. El infundíbulo está compuesto de dos porciones: la más distal, el acroinfundíbulo, y la más proximal que también es la más larga, el infrafundíbulo. El acroinfundíbulo, por microscopía de luz y electrónica, se ha visto que es idéntico a la epidermis interfolicular. El infrafundíbulo y las partes asociadas del ducto sebáceo tienen una queratinización diferente a la de la epidermis: los queratinocitos producidos aquí son delgados, frágiles, poco adheridos entre sí y no forman un verdadero estrato córneo. Hay una menor cantidad de tonofilamentos y desmosomas que en el acroinfundíbulo. Además, los gránulos de queratohialina son más pequeños, menos numerosos y hay más gránulos lamelares (cuerpos de Odland).

El primer signo de acné es el aumento en la producción de corneocitos que se descaman anormalmente.⁴⁵ Los comedones se producen por la hiperqueratosis asociada con proliferación y retención.⁴⁶ Los acinos en la glándula sebácea no se alteran en la fase inicial de la formación del comedón; sin embargo, se van haciendo más pequeños en la medida en que aumenta el tamaño de los comedones. El flujo del sebo hacia la superficie, a través de los corneocitos estratificados del comedón, es libre, sin ninguna inhibición. La teoría previa de que la retención del sebo es un factor patogénico en el acné ha sido abandonada.⁴⁷ La adhesión de los corneocitos entre sí es inusualmente estable en el acné y de esa manera se forma el esqueleto del comedón.

Ultraestructuralmente, la queratinización en el epitelio del infundíbulo, donde se está formando un comedón, es anormal⁴⁸. Las capas cornificadas se engrosan para formar numerosas lamelas de células compactas con membranas celulares densas. El resultado es la disminución en la dehiscencia de las células cornificadas, lo cual lleva a distensión y taponamiento del folículo. Además de esta hiperqueratosis de retención, se produce un recambio acelerado del epitelio del comedón. Se han hecho mediciones con sustancias radio-marcadas como 3H-timidina o 3H-histidina, las cuales han mostrado un aumento en la producción de células cornificadas dentro de la pared del comedón.⁴⁹ Ambos eventos, aumento de la producción y aumento de la retención de las células córneas, contribuyen a la formación de los comedones. En este proceso no hay ninguna participación del acroinfundíbulo.

En experimentos usando la oreja del conejo albino se ha demostrado que los lípidos sebáceos, en particular el escualeno y los ácidos grasos libres⁵⁰, tienen propiedades comedogénicas. Una teoría propone al óxido de escualeno como un factor posible en la comedogénesis.⁵¹ Otros estudios han sugerido que la radiación ultravioleta aumenta las propiedades comedogénicas del escualeno, elevando la cantidad de peróxido de escualeno y también formando peróxidos de ácidos grasos.⁵²

Varios estudios han demostrado la importancia de la disminución en la concentración de ácido linoleico en el sebo, como uno de los factores más importantes en la comedogénesis.^{53, 54}

Como hemos visto, la hiperqueratinización es un factor clave en la etiología del acné. El mecanismo exacto comprometido en este proceso no se conoce exactamente, pero hay varias áreas de investigación:

1-Proliferación de los queratinocitos foliculares:

Knaggs et al⁵⁵ examinaron la proliferación celular en folículos normales y con acné y en la epidermis interfolicular, usando anticuerpos para el antígeno Ki-67 (ésta es una proteína, no-histona, que marca todas las fases del ciclo celular excepto la Go). Encontraron que la positividad para Ki-67 fue significativamente mayor en los folículos normales de piel con acné que en los folículos de piel no afectada por acné en el mismo paciente. De igual manera fue mayor en comedones que en folículos normales y también en la epidermis interfolicular cerca de las lesiones inflamadas que en otras áreas interfoliculares. Los autores concluyeron que los folículos normales de piel afectada por acné serían propensos al

acné, pues mostraron un aumento en la proliferación celular comparados con folículos normales de piel no afectada por acné.

2-Expresión de la queratina folicular: Hughes et al⁵⁶ examinaron el patrón de expresión de queratina en los folículos pilosebáceos de piel del tronco no comprometida de pacientes con acné, comedones, glándulas sebáceas y piel de controles normales, usando técnicas de inmunohistoquímica. No encontraron diferencias en la expresión de queratina entre piel normal y piel no comprometida de pacientes con acné. Concluyeron que la hipercornificación probablemente no está relacionada con cambios en la expresión de queratina.

3-Adhesión de los queratinocitos foliculares:

Knaggs et al⁵⁷ examinaron la distribución de los diferentes componentes de los desmosomas en sujetos normales y con acné, para determinar si el aumento de la cohesividad de los corneocitos, en folículos afectados, con acné se relaciona con alteración en las proteínas de los desmosomas. No encontraron diferencias en los patrones de tinción.

4-Citoquinas en la hiperqueratinización folicular:

Guy et al⁵⁸, trabajando con segmentos de infrainfundíbulo humano aislado, encontraron que si se adiciona 1 ng/ml de Interleuquina 1 (IL-1) a segmentos de infrainfundíbulo se producía hipercornificación, similar a la que se ve en los comedones. La hipercornificación podía ser bloqueada si se adicionaban 1000 ng/ml de receptor-antagonista de IL-1. La adición de 5 ng/ml de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) o 5 ng/ml de Factor Transformador del Crecimiento (TGF) la produjo una desorganización de los queratinocitos que llevó a una ruptura folicular similar a la que se ve en los casos más severos de acné purulento. Respaldando estos hallazgos están los de Ingham⁵⁹, quien encontró IL-1a en altas concentraciones dentro de comedones abiertos. Antilla⁶⁰ reportó inmunorreactividad a IL-1a en secciones de glándulas sebáceas humanas e infundíbulo, y Hauser⁶¹ mostró que la concentración de IL-1a está muy elevada en los queratinocitos interfoliculares respecto de la mayoría de los tejidos. IL-1a puede causar hipercornificación de dos maneras: por un efecto directo sobre los queratinocitos infundibulares mediante un mecanismo de transducción de señales a través de los receptores de IL-1, o estimulando la liberación de otros factores de crecimiento, como se ha mostrado en cultivos de queratinocitos.⁶² IL-1a puede también ser el factor mediador entre la tasa de

excreción de sebo y la severidad del acné: alteraciones en la excreción de sebo o cambios en la composición de éste pueden producir irritación, la cual estimula la liberación de IL-1a por los queratinocitos infundibulares, desencadenando la comedogénesis. Con base en las anteriores observaciones podría, además, explicarse el mecanismo para la resolución de las lesiones individuales de acné: el desarrollo de los comedones está asociado con atrofia progresiva de la glándula sebácea⁶³ y como consecuencia se produce una reducción en la excreción de sebo. Al disminuir el sebo se iría agotando el estímulo para la liberación de IL-1 a, y entonces se disminuiría la hipercornificación del infundíbulo. La resolución espontánea de la enfermedad se explicaría basándose en la disminución de receptores para EGF, que se ha demostrado se va produciendo con la edad⁶⁴. Esto reduciría la sensibilidad de los queratinocitos infundibulares a EGF y no se produciría la desorganización infundibular y la inflamación causada por la entrada del sebo a la dermis.⁶⁵

3. PROLIFERACION DE PROPIONIBACTERIUM ACNES

Las propionibacterias son las únicas bacterias anaerobias que son miembros de la microflora residente en la piel humana.⁶⁶ Existen tres especies: *P.acnes*, *P.granulosum*, y *P.avidum*. *P.acnes* es la especie más común y está presente en la piel del 100% de los adultos. El habitat normal de este organismo es el folículo sebáceo, el cual comparte con la levadura *Pityrosporum* y las bacterias aeróbicas, estafilococo y micrococo.

Antes de la pubertad, los niveles de *P.acnes* son muy bajos. Cuando empieza la producción de sebo, con la adrenarca, aumentan estos niveles y se localizan principalmente en los sitios de mayor densidad de glándulas sebáceas, como el cuero cabelludo y la cara. Se han llevado a cabo análisis bacteriológicos en múltiples áreas del cuerpo y se ha demostrado la alta correlación que existe entre los niveles de *P.acnes* y la producción de sebo.⁶⁷ Se concluye que el sebo podría ser un sustrato importante para el crecimiento de *P.acnes*.

Un aspecto importante de la colonización de la piel por *P.acnes*, que no ha sido aclarado, es por qué se encuentran niveles relativamente altos en la cara de adultos jóvenes que no tienen acné. En pacientes que tuvieron acné, pero que están en remisión, también se han encontrado niveles elevados de *P.acnes*. Una

explicación posible sería que hay diferencia entre si esos niveles altos de *P.acnes* están en un gran número de folículos, o si se concentran en un folículo anormal (microcomedón). Los microcomedones tienen 10^5 - 10^6 *P.acnes* por folículo. En adultos jóvenes normales se encuentran 10^4 - 10^5 /cm², área en la cual hay aproximadamente 50 folículos sebáceos. Además, en los adultos jóvenes, el epitelio del folículo sebáceo tiene un estrato córneo más resistente que podría contener la salida de *P.acnes* y su capacidad de generar inflamación.⁶⁸

P.acnes produce lipasas que hidrolizan los triglicéridos del sebo y se liberan ácidos grasos libres y glicerol. Además, libera una variedad de enzimas líticas y sustancias proinflamatorias que son quimiotácticas para las células inflamatorias y puede activar el complemento.

4. INFLAMACION

Con base en las consideraciones que hemos hecho hasta ahora, podríamos decir que la cascada de eventos que se suceden en el acné es como sigue:

Antes de la pubertad los folículos sebáceos son normales y su pared tiene una función de barrera, lo cual hace que el lumen tenga un bajo contenido de agua libre. La microflora de la superficie de la piel, y probablemente del folículo, es baja en densidad de población.

Durante la pubertad aumenta la excreción de sebo. Stewart et al⁶⁹ mostraron cómo en un folículo con alta excreción de sebo, el sistema puede hacerse deficiente en ácido linoléico, afectando la función de barrera de su pared. Como consecuencia de esto, aumenta la entrada de agua al lumen del folículo proveniente de la dermis, la cual promueve la colonización del folículo y/o un aumento en el contenido de micro-organismos.⁷⁰ Si esta colonización se localiza en el infrainfundíbulo, donde el número de capas queratinizadas es bajo, hay más posibilidades de que los queratinocitos liberen citoquinas y que éstas difundan hacia la dermis para iniciar la inflamación.

Los cambios que se producen en el lumen del folículo por alteración de la barrera epitelial hacen que se aumente la presión de oxígeno dentro del folículo, y esto estimula la producción de porfirinas por *P.acnes*.⁷¹ La subsecuente interacción del oxígeno molecular con las porfirinas liberadas, producirá especies tóxicas de oxígeno

reducido y radicales libres, los cuales dañarán los queratinocitos adyacentes. En segundo lugar, es posible que exista un mecanismo que detecte niveles de P.acnes, por encima de los cuales se dispara la producción de enzimas extracelulares: lipasas, proteasas, hialuronidasas y neuraminidasas que pueden afectar, tanto la integridad de los queratinocitos como la función de barrera de la pared folicular. La regulación en la producción de citoquinas puede afectarse indirectamente: el influjo de agua hacia el folículo produce una concentración inicial alta de nutrientes por la célula bacteriana, que va disminuyendo en la medida en que la población bacteriana aumenta. Al mismo tiempo se va produciendo un cambio en el pH, que se va moviendo hacia el lado ácido debido al metabolismo microbiano. Estos eventos provocan una respuesta de las bacterias al estrés, con la consecuente liberación de proteínas especiales capaces de estimular el aumento en la producción de citoquinas.⁷²

Evidencias recientes han mostrado que en las lesiones recientemente inflamadas el infiltrado es linfocítico^{73, 74}, compuesto principalmente por células T CD4. Los eventos inflamatorios primarios son: aumento en la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1(ICAM-1) en las células endoteliales de la microvasculatura dérmica, infiltración de células T, CD4-positivas, localizadas perivascular y periductalmente, asociadas con células de Langerhans, CD1-positivas, y una gran expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II e ICAM-1 en las células del infiltrado, las células endoteliales y algunos queratinocitos basales. Los datos inmunocitológicos corresponden a una clásica reacción de hipersensibilidad cutánea tipo IV, la cual puede ser iniciada inespecíficamente por interleuquina 1a del comedón y perpetuada por una respuesta específica de las células T CD4-positivas a antígenos lesionales persistentes⁷⁵

Kozłowska et al⁷⁶ hicieron un estudio con cultivos tisulares de células de papila dérmica y queratinocitos foliculares, donde mostraron que la estimulación con interleuquina-1 produce liberación de Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF). La liberación de VEGF tiene un gran efecto sobre la permeabilidad vascular y potencia cambios funcionales en el endotelio que promueven la acumulación de células mononucleares. VEGF podría ser el responsable del infiltrado de monocitos y macrófagos que se presenta en la fase tardía de la inflamación en el acné.

Estudios recientes han llamado la atención sobre la

importancia de las especies de oxígeno reactivo (ROS) producidas por los fagocitos como mediadores de la inflamación. Por mecanismos inmunológicos, los fagocitos, como los neutrófilos, producen ROS al lisar los microorganismos invasores. La estimulación excesiva o recurrente de estos microorganismos causa una sobreproducción de ROS en los fagocitos, que son liberadas al espacio extracelular, con el consecuente daño de los tejidos alrededor. Akamatsu y col.⁷⁷ proponen que las ROS generadas por los neutrófilos tendrían una contribución importante en la ruptura del epitelio folicular y, por lo tanto, en la inflamación en el acné. Ellos encontraron que el ácido.linoléico tiene un efecto inhibitorio sobre los tres tipos de ROS de los neutrófilos: anión radical superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidróxilo. Concluyen que en los comedones, donde hay una marcada disminución de ácido .linoléico, la sobreproducción de ROS se produce por falta de inhibición.

A pesar de que hemos podido aclarar muchas cosas en cuanto a por qué y cómo se produce el acné, hay todavía muchas preguntas que permanecen sin respuesta, y una de las más importantes es: ¿De qué depende la variación en la severidad de la enfermedad? Una de las posibles explicaciones sería que existe una diferencia en la reactividad a P.acnes. En otras palabras, el acné inflamatorio se produce por hipersensibilidad a P.acnes.

En estudios hechos in vitro se ha encontrado que la activación del complemento por material proveniente de comedones se estimula por la presencia de anticuerpos contra P.acnes y se disminuye significativamente cuando éstos se remueven.⁷⁸ Igualmente, el organismo en sí mismo es el activador más potente del complemento cuando está en presencia de anticuerpos anti-P.acnes y de la misma manera genera más C5a y atrae más neutrófilos en el paciente inmune.⁷⁹ También se requieren anticuerpos contra P.acnes para que se desencadene la liberación de hidrolasas lisosomales por los neutrófilos.⁸⁰ Es claro, por lo tanto, que la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra P.acnes es un estímulo inflamatorio potente y dañino.

Ingham et al⁸¹ encontraron que en pacientes con acné severo había un predominio de IgG, mientras que en pacientes con acné leve predominaba IgM, lo cual sugiere que la severidad del acné podría estar asociada con la persistencia de la respuesta inmune.

La pregunta final sería: ¿Qué fue primero, el acné o la hipersensibilidad?.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Kranning KK, Odland GF, eds. Prevalence, morbidity and cost of Dermatological diseases. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 395-513.
- ² Cunliffe WJ. *Acne*. London, Dunitz, 1989.
- ³ Strauss JS, Pochi PE: The quantitative gravimetric determination of sebum production. *J Invest Dermatol* 1961; 36: 293-297.
- ⁴ Leyden JJ: New Understandings of acne pathogenesis. *J Cutan Medicine and Surgery* 1996; 1: S2-2 - S2-7.
- ⁵ McGinley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ. Regional variations in density of cutaneous propionibacteria: correlation of *P. Acnes* populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol* 1978; 12: 672-675.
- ⁶ Doran TI, Jacobs P, Pacia E. Characterization of human sebaceous cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 341-348.
- ⁷ Zouboulis ChC, Xia L, Detmar M, Bogdanoff B, Giannakopoulos G, Gollnik H, Orfanos CE. Culture of human sebocytes and markers of sebocyte differentiation in vitro. *Skin Pharmacol* 1991; 4: 74-83.
- ⁸ Fujie T, Shikiji T, Uchida N, Urano Y, Nagae H, Arase S. Culture of cells derived from the human sebaceous gland under serum- free conditions without a biological feeder layer or specific matrices. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 703-708.
- ⁹ Akai Y, Akamatsu H, Ri S, Ito A, Zouboulis ChC, Asada Y. Influence of free fatty acids on the proliferation of cultured human sebocytes in vitro. *Jpn J Dermatol* 1994; 104: 647-649.
- ¹⁰ Kligman AM, Wheatley VR, Mills OH Jr. Comedogenicity of human sebum. *Arch Dermatol* 1970; 102: 262-275.
- ¹¹ Kellum RE. Acne Vulgaris: studies in pathogenesis: relative irritancy of free fatty acids from C2 to C16. *Arch Dermatol* 1968; 97: 722-726.
- ¹² Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 1983; 109: 191-198.
- ¹³ Saint-Leger D, Bague A, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. *Br J Dermatol* 1986; 114: 535-542.
- ¹⁴ Cunliffe WJ, Shuster S. Pathogenesis of Acne. *Lancet* 1969; 1: 685-687.
- ¹⁵ Harris HH, Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 200-203.
- ¹⁶ Powel EW, Beveridge GW. Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1970; 82: 243-249.
- ¹⁷ Strauss TS, Pochi PE, Downing DT. Acne: perspectives. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 321-325.
- ¹⁸ Morello AM, Downing DT, Strauss JS. Octadecadienoic acids in the skin surface lipids of acne patients and normal subjects. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 319-323.
- ¹⁹ Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14 : 221-225.
- ²⁰ Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Pathophysiology of acne. *Dermatologic Therapy* 1998; 6: 7-17
- ²¹ Anderson KM, Liao S. Selective retention of DHT by prostatic nuclei. *Nature*.1968; 219: 277-279.
- ²² Eicheler W, Dreher M, Hoffman R. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5AR isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol* 1995; 133: 371-376.
- ²³ Chen W, Zouboulis ChC, Fritsch M, Kodelja V, Orfanos CE. Heterogeneity and quantitative differences of type 1 5alpha reductase expression in cultured skin epithelial cells. *Dermatology* 1998; 196: 51-52.
- ²⁴ Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al: Acne vulgaris in premenarchal girls. *Arch Dermatol* 1994;130: 308-314.
- ²⁵ Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfato levels in boys and girls. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1345-1348.
- ²⁶ Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mecanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998; 196: 43-46.
- ²⁷ Blauer M, Vaalasti A, Pauli S-L, Ylikomi T, Joensuu T, Tuohimaa P. Location of androgen receptor in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 264-268.
- ²⁸ Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K, Lorinez AL, Hiipakka RA, Liao S. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 663-666.
- ²⁹ Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5-alfa reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 209-214.
- ³⁰ Schmidt JB, Spona J, Huber J. Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol Obstet Invest* 1986; 22:206-211.
- ³¹ Imperato- McGinley J, Gautier T, Cal LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 524-528.
- ³² Thiboutot D. Hormonal action in acne: a few new clues in an unsolved mystery. *Med Surg Dermatol* 1994; 1: 317-319.
- ³³ Thiboutot D, Harris G Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5-alpha reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 209-214.
- ³⁴ Cimis G, Thiboutot D, Harris G. Localization of the type 1-5AR in isolated sebaceous glands from human scalp. *J Invest Dermatol*. 1994; 102: 561.
- ³⁵ Akamatsu H, Zouboulis ChC, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 509-511.
- ³⁶ Fujie T, Shikiji T, Uchida N, Uramo Y, Nagae H, Arase S, Culture of cells derived from the human sebaceous gland under serum free conditions without a biological feeder layer or specific matrices. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 703-708.
- ³⁷ Zouboulis ChC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Homemann S, Ruhl R, Chen W, Nau H, Orfanos CE. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998; 196: 21-31.
- ³⁸ Strauss JS, Kligman AM. The effect of progesterone and progesterone-like compounds on the human sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 1961; 36: 309-319.
- ³⁹ Henze Ch, Hinney B, wuttke w. Incidence of increased androgen levels in patients suffering from acne. *Dermatology* 1998; 196: 53-54.

- ⁴⁰ Aizawa H, Niimura M: Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol* 1995; 22: 249-252.
- ⁴¹ Boudou P, Soliman H, Chivot M. Effect of oral isotretinoin treatment on skin androgen receptor levels in male acneic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 1158-1161.
- ⁴² Kligman AM: An overview on acne. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 268-287.
- ⁴³ Knutson DD: Ultrastructural observations in acne vulgaris: The normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 288-307.
- ⁴⁴ Strauss JS, Kligman AM: The pathogenic dynamics of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1960; 82: 779-790.
- ⁴⁵ Plewig G. Follicular keratinization. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 308-315.
- ⁴⁶ Holmes RL, Williams M, Cunliffe WJ. Pilo-sebaceous duct obstruction and acne. *Br J Dermatol* 1972; 87: 327-332.
- ⁴⁷ Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Pathophysiology of acne. *Dermatologic Therapy* 1998; 6: 7-17.
- ⁴⁸ Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 288-307.
- ⁴⁹ Plewig G, Fulton JE, Kligman AM. Cellular dynamics of comedo formation in acne vulgaris. *Arch Dermatol Forsch* 1971; 242: 12-29.
- ⁵⁰ Kligman AM, Katz AG. Pathogenesis of acne vulgaris: comedogenic properties of human sebum in external ear canal of the rabbit. *Arch Dermatol* 1968; 98: 53-57.
- ⁵¹ Saint-Leger D, Bague A, Cohen E, Chivot M. A possible role for squalene in the pathogenesis of acne: in vitro study of squalene oxidation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 535-542.
- ⁵² Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol* 1983; 109: 191-198.
- ⁵³ Downing DT, Stewart ME, Wenz PW, Strauss JS. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 221-225.
- ⁵⁴ Stewart ME, Wertz PW, Grahek MO, Downing DT. Relationship between sebum secretion rates and the concentration of linoleate in sebum and epidermal lipids. *Clin Res* 1985; 33: 684 A.
- ⁵⁵ Knaggs H, Holland K, Morris C, et al: Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 89-92.
- ⁵⁶ Hughes B, Morris C, Cunliffe W: Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. *Br J Dermatol* 1996; 134: 247-256.
- ⁵⁷ Knaggs H, Hughes B, Morris C, et al: Immunohistochemical study of desmosomes in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1994; 130: 731-737.
- ⁵⁸ Guy R, Green M, Kealey T: Modeling of acne in vitro. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 176-182.
- ⁵⁹ Ingham E, Eady A, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe W: Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 895-901.
- ⁶⁰ Antilla HSI, Reitamo S, Saurat JH: Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1992; 127: 585-588.
- ⁶¹ Hauser C, Saurat JH, Schmit A, Jannin F, Dayer JM: Interleukin 1 is present in normal human epidermis. *J Immunol* 1986; 136: 3317-3321.
- ⁶² Cork MJ, Mee JB, Duff GW: Cytokines: in Priestley GC (ed): *Molecular Aspects of Dermatology*. Chichester. Wiley & Sons. 1993. Pp 129-146.
- ⁶³ Plewig G: Follicular keratinization. *J Invest Dermatol* 1974; 62: 308-313.
- ⁶⁴ Reenstra WR, Yaar M, Gilchrist BA: Effect of donor age on epidermal growth factor processing in man. *Exp Cell Res* 1993; 209: 118-122.
- ⁶⁵ Guy R, Kealey T: Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology* 1998; 196: 32-37.
- ⁶⁶ Leyden JJ, McGinley KJ, Mills O, Kligman AM: Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *J Invest Dermatol* 1974; 65: 379-381.
- ⁶⁷ McGinley KJ, Webster GF, Leyden JJ: Regional variations of density of cutaneous propionibacteria: Correlation of P.acnes populations with sebaceous secretion. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 672-675.
- ⁶⁸ Leyden JJ, McGinley KJ, Vowels B: Propionibacterium acnes colonization in acne and nonacne. *Dermatology* 1998; 196: 55-58.
- ⁶⁹ 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: 733-736.
- ⁷⁰ Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ: The microbial colonizations of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 203-208.
- ⁷¹ Gribbon EM, Shoemith JG, Cunliffe WJ, Holland KT: The microaerophily and photosensitivity of P.acnes. *J Appl Bacteriol* 1994; 77: 583-590.
- ⁷² Holland KT, Aldana O, Bojar, RA, Cunliffe WJ, Eady EA, Holland DB, Ingham E, McGeown C, Till A, Walters C: Propionibacterium acnes and acne. *Dermatology* 1998; 196: 67-68.
- ⁷³ Norris JFB, Cunliffe WJ: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* 1988; 118: 651-659.
- ⁷⁴ Layton A, Morris C, Cunliffe WJ, Ingham E: Immunohistochemical investigations of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 443.
- ⁷⁵ Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ: Proinflammatory levels of interleukin-1-alfa-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 895-901.
- ⁷⁶ Kozłowska U, Blume-Peytavi U, Kodelja V, Sommer C, Goerd S, Jablonka S, Orfanos CE: Vascular endothelial growth factor expression induced by proinflammatory cytokines (interleukin-1-alfa,beta) in cells of the human pilosebaceous unit. *Dermatology* 1998; 196: 89-92.
- ⁷⁷ Akamatsu H, Horio T. The possible role of reactive oxygen species generated by neutrophils in mediating acne inflammation. *Dermatology* 1998; 196: 82-85.
- ⁷⁸ Webster GF, Leyden JJ, Nilsson UR: Complement activation in acne vulgaris: Consumption of complement by comedones. *Infect Immun* 1979; 26: 186-188.
- ⁷⁹ Webster GF, Leyden JJ, Norman ME, Nilsson UR: Complement activation in acne vulgaris: In vitro studies with P.acnes and P.granulosum. *Infect Immun* 1978; 22: 523-529.
- ⁸⁰ Webster GF, Leyden JJ, Tsai CC, Baehni P, McArthur WP: Polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release in response to P.acnes in vitro and its enhancement by sera from patients with inflammatory acne. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 398-401.
- ⁸¹ Ingham E, Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ: Antibodies to P.acnes and P.acnes exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116: 805-812.