



Mecanismos moleculares de la comedogénesis

Jaime Piquero Matçin ¹.

¹Dermatólogo piquero@telcel.net.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La comedogénesis es una de las fases iniciales comprendidas por el acné, y consiste en una afección cutánea originada por la presencia de "comedones". Éstos, son lesiones que se forman en la piel, producto de la acumulación de material graso, células epiteliales y polvo, generando en consecuencia la obstrucción y distensión de los canales excretorios de las glándulas sebáceas. El desarrollo de este padecimiento, atraviesa varias etapas. En un primer momento, encontramos los "comedones primarios", de pequeño tamaño y generalmente poco visibles a simple vista. En un segundo momento, encontramos los "comedones secundarios", producto de la ruptura y el re-encapsulamiento de los comedones originales. Se diferencia por sus formas irregulares y mayor tamaño. El presente artículo, busca adentrarse en la naturaleza de dicho padecimiento mediante la explicación detallada de su origen y desarrollo.

INTRODUCCIÓN

En el acné se engranan diversos factores etiopatogénicos, los cuales se expresan a través de diferentes variantes clínicas, que tienen como denominador común el comedón.

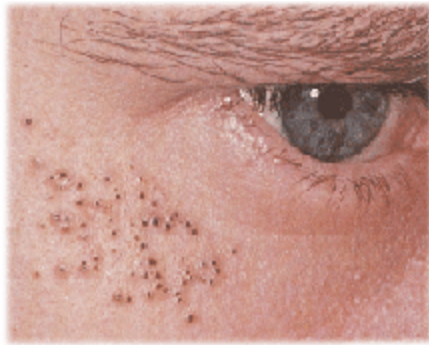


Figura1
Comedón abierto



Figura2
Comedón cerrado

Estos factores etiopatogénicos podemos resumirlos en el siguiente algoritmo



Figura3
Algoritmo etiopatogénico Diap

Podríamos decir que la comedogénesis (anormal acumulación de corneocitos en el ducto pilosebáceo) representa el pivote de factores que se engranan para desencadenar el acné. (2)
Dos hipótesis dirimen su mecanismo de producción.

- Hiperproliferación de queratinocitos ductales
- Inadecuada separación de corneocitos ductales.

La tercera hipótesis (Propuesta por Dr. Aldo González-Serva) se basa en la producción de cristales que actuarían como cálculos ductales (sebolito) y en una vaina que tapizaría las paredes ductales, la cual podría tener una anormal evacuación hacia la superficie (2). Esta teoría ha perdido vigencia por falta de continuidad en la investigación.

MECANISMOS DE UNA NORMAL QUERATINIZACIÓN

A fin de comprender los mecanismos moleculares que se mueven en la comedogénesis, es necesario conocer los mecanismos de una normal queratinización.

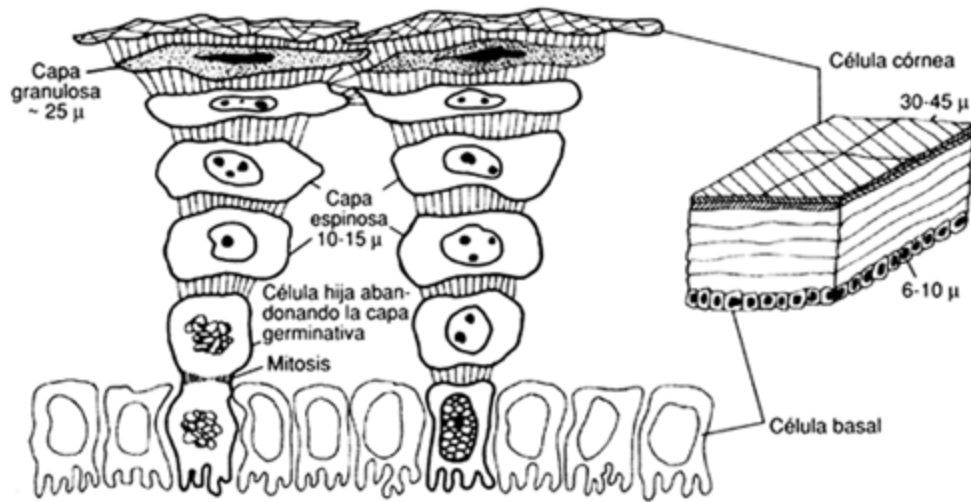


Figura4
Organización columnar: Migración vertical de clones de queratinocitos (unidad epidérmica proliferativa o **queratón**) que destaca las modificaciones de forma y tamaño que sufren. La superficie que ocupan $10 \times 10 = 100$ **células basales** es cubierta por sólo $2 \times 2 = 4$ **corneocitos**. Las **mitosis** ocurren en la capa germinativa y no necesitan ser muy frecuentes para reponer las células que se desprenden por descamación (según H. Pinkus).

El epitelio de superficie se insinúa hacia el canal folicular y el infundíbulo sebáceo. La capacidad de formar queratinocitos proviene de una célula germinativa que tiene también, según su código genético, la capacidad dentro de la glándula sebácea de formar sebocitos.

La queratinización comienza en la capa basal de la epidermis y, a partir de ahí, se multiplica en su ascenso hacia la capa córnea, formando queratinocitos y por ende, las diversas capas del epitelio (estratificado), en su trayecto la queratinización realiza una suerte de muerte programada de la célula epidérmica con la finalidad de formar queratinas (3).

El citoplasma de las células epidérmicas está constituido por filamentos intermedios de queratina (tonofilamentos), los cuales en su ascenso hacia la superficie, se van a diferenciar hasta formar las tonofibrillas, gránulos de queratohialina y al final filagrina (3).

La expresión de las citoqueratinas varía de un estrato a otro.

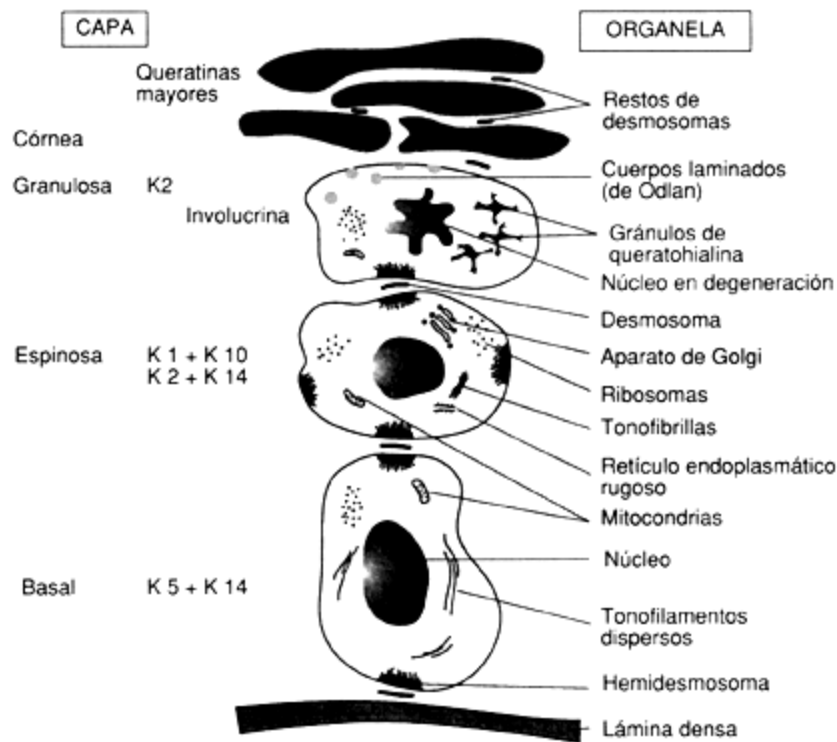


Figura 5
Modificaciones ultraestructurales que sufre la célula epitelial durante su diferenciación y queratinización. Localización de la queratinas mayores

Cuando las queratinas se activan se expresan otras queratinas, es así que en la Psoriasis aparecen queratinas hiperproliferantes como son la CK6 y la CK16 mientras que en el epitelio de los folículos pilosos y la pared de los comedones aparece la queratina CK17 (3).

La regulación de la expresión de los genes de citoqueratinas puede estar dada por factores de crecimiento, citoquinas y hormonas.

Muchas afecciones conocidas por falla de la queratinización, como es la ictiosis se deben a mutaciones puntuales de los genes codificantes de citoqueratinas.

Lo que parece estático constantemente se remodela y renueva, aunque cada vez con menos eficiencia, desde la vida fetal hasta la muerte.

LAS QUERATINAS COMO REVELADOR DE LA PROLIFERACIÓN DUCTAL

Las queratinas pueden servir como un magnífico revelador de la proliferación ductal: En la parte superior de los ductos pilosebáceos se expresan: K1, K5, K10 y K14. En la parte inferior: K5, K6, K14, K16, K17, K19.

Los acinos sebáceos expresan: K1, K5, K6, K17 y K19.

Mientras tanto los comedones expresan las queratinas con el mismo patrón que en la parte superior del canal ductal: K1, K5, K7, K10 y K14 sumándose el K6 y el K16 en la zona suprabasal y el K17 en la pared del comedón.

Lo anterior induce a pensar que las queratinas K6, K16 y K17 podrían estar relacionadas con la comedogénesis.

Asimismo, la Ki67 es una proteína no-histona asociada a las ciclinas que sirve como marcador nuclear, expresado en el proceso de proliferación celular (4). En un artículo publicado hace unos meses, el profesor W.J Cunliffe (5) (British Journal of Dermatology) demuestra que la comedogénesis se debe total o parcialmente a la **hiperproliferación ductal**.

Para demostrar la veracidad de la hipótesis hiperproliferativa, Cunliffe utiliza dos marcadores, el Ki67 (Marcador nuclear que expresa actividad del ciclo celular) y la queratina K16 (marcador fenotípico de hiperproliferación y de queratinocitos diferenciados anormalmente).

En su trabajo se demuestra la sobreexposición de Ki67 y K16 en los folículos normales de pacientes con acné. La connotación práctica de esta observación es que la terapia tópica con agentes comedolíticos vbgr. los retinoides, deben realizarse sobre lesiones de acné y áreas predispuestas no afectadas (5).

La otra hipótesis es la de los **desmosomas**, que podrían ocasionar un aumento en la adhesión de queratinocitos foliculares. Esta teoría no fue demostrada en la investigación realizada por Knaggs y colaboradores (6).

Es conocido que la inducción a la hipercornificación ductal es provocada por las siguientes causas:

- Anormalidades de los lípidos sebáceos, con un aumento del escualeno y escualeno oxidado y una disminución del ac. linoleico a nivel del infrainfundíbulo.
- El estímulo androgénico, especialmente periférico por aumento de la enzima 5 alfa reductasa tipo I.
- Los receptores de retinoides encontrados en el sebocito y queratinocito en forma indirecta debido a la inhibición de los retinoides sobre la producción de comedones.
- Las Citoquinas IL-1alfa causan hipercornificación del infundíbulo y pueden ser antagonizadas por el antagonista de receptor de interleuquina (IL-1alfa).(7)

En el trabajo de Cunliffe se plantea que el ciclo celular tiene especial importancia en el desarrollo y resolución de la comedogénesis. Su investigación plantea que el ciclo celular del folículo normal es igual al ciclo celular del comedón, y un estímulo o desestímulo en un momento del ciclo podría ser la explicación por la que aparece o desaparecen los puntos negros y blancos, y porqué sólo unas zonas tienen acné y otras no, incluso podría explicar el porque desaparece el acné con la edad (5).

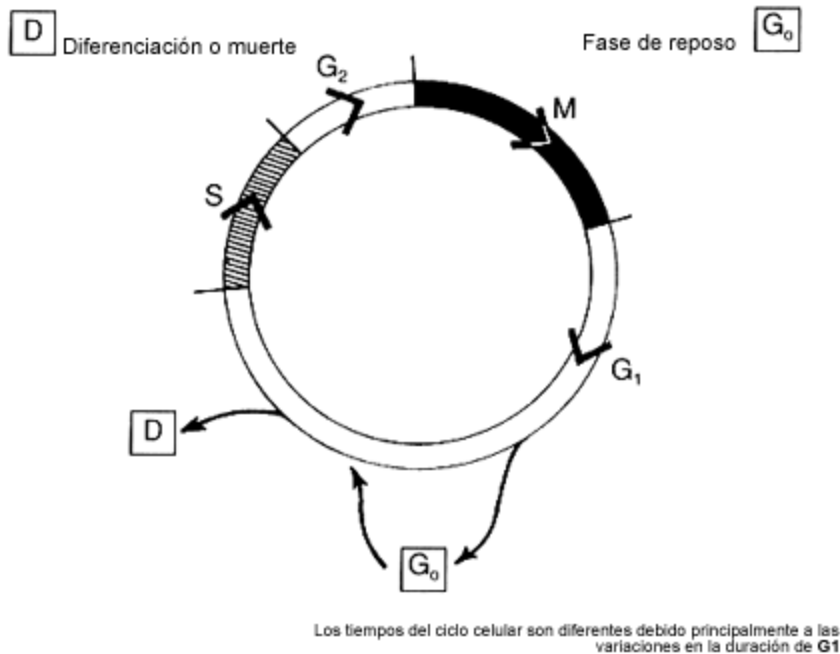


Figura 6
 El ciclo celular: G1 crecimiento posmitótico; S, síntesis de ADN en preparación para la mitosis; G2, crecimiento premitótico; M, mitosis. Existe una variación diurna en el ritmo de la actividad mitótica de la epidermis (**ritmo circadiano**), con un máximo alrededor de las 22 h, relacionado con los **niveles séricos de epinefrina y cortisol**

Los estudios que puedan desentrañar definitivamente el rompecabezas etiopatogénico del acné se están armando, es sólo cuestión de tiempo develarlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plewig G, Kligman A. Acne. Morphogenesis and treatment. Berlin: Springer-Verlag, 1975
2. Piquero-Martin J Acne. Manejo Racional 3ra ed. Caracas: Corpografica., 2000
3. Cordero A. Biología de la piel 1ra ed. Panamericana: Buenos Aires, 1996
4. Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM. Kertain expresion in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. Br. Jour of Dermatol 1996; 134:247-256
5. Cunliffe WJ, Holland DB, Clarck SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and Therapeutic strategies. Br. Jour of Dermatol 2000; 142: 1084-1091
6. Knaggs HE, Hughes BR, Morris C, Wood EJ, Holland DB, Cunliffe WJ. Immunohistochemical study of desmosomes in acne vulgaris. Br Jor of Dermatol 1994; 130:731-737.
7. Aldana OL, Holland DB, Cunliffe WJ. Variation in pilosebaceous duct keratinocyte proliferation in acne patients. Dermat. 1998;196: 98-99