

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Evaluación endocrinológica en el acné

Ma. Auxiliadora Arce\*

\* Médica Endocrinóloga

Correspondencia a:  
mari.arce@outlook.com

Palabras clave: acné,  
hiperandrogenismo,  
endocrinológica

Fecha de recepción: 14-06-2021  
Fecha de aceptación: 30-06-2021  
Fecha de publicación:

## RESUMEN

El acné es una de las patologías más frecuentes y muchas veces puede ser la única manifestación de una enfermedad de base. Su etiología multifactorial, y su ya demostrada asociación con patologías endocrinas, principalmente con el hiperandrogenismo hace que sea de vital importancia la evaluación endocrinológica en estos pacientes, ya que no hacerlo podría resultar en una falla terapéutica y en el no diagnóstico de patologías de afectación sistémica.

## INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de gran prevalencia a nivel mundial, hasta un 80% de las personas lo han padecido en algún momento de sus vidas, sobre todo durante la pubertad, y es frecuente que persista hasta la edad adulta. En sus formas más graves o persistentes conlleva a un impacto psicosocial que puede afectar la calidad de vida del paciente.<sup>1</sup> En la actualidad debido a la pandemia por COVID-19 se ha visto un aumento de casos de acné en la población adulta asociado en la mayoría al uso de la mascarilla;<sup>2</sup> se ha acuñado el término “maskne,” considerado una variante de acné mecánico secundario a oclusión folicular, disbiosis, fricción y presión asociados al uso de la misma.<sup>3</sup> Si bien eso podría explicar la etiología de algunos casos no podemos olvidar que el acné es de origen multifactorial y uno de sus componentes más importantes es el desequilibrio hormonal, de ahí deriva la importancia de descartar patologías endocrinas para su correcto tratamiento.

Ya en 1949 en una actualización sobre el acné vulgar Sulzberger y Baer insistieron sobre la influencia hormonal en el acné “Si uno se viera obligado a elegir un factor sin el cual el acné vulgar no podría desarrollarse uno seguramente seleccionaría el factor endocrino.”

Más de un siglo antes, Bateman ya había señalado que el acné se produce “en la primera parte de la vida desde la pubertad hasta los treinta o treinta y cinco años”, Riolan es citado como el primero en notar una asociación entre el acné y las alteraciones menstruales en 1638.<sup>4</sup> Los 4 factores clásicos asociados a la fisiopatología del acné han sido modificados a través del tiempo gracias a continuas investigaciones volviéndose algo más complejo, principalmente una alteración de las glándulas sebáceas asociado a hiperseborrea y alteración en la composición de los ácidos grasos libres en el sebo; desbalance del microambiente hormonal, interacción con neuropéptidos, diferenciación aberrante del epitelio folicular e hiperqueratinización, inflamación y la alteración de la inmunidad innata y adaptativa.<sup>5</sup>

## DESARROLLO

La piel puede ser considerada como un órgano endocrino ya que se ha demostrado que pueden sintetizar hormonas las cuales ejercen su efecto biológico a través de receptores de alta afinidad en la unida pilosebácea. Las hormonas sexuales se pueden dividir en 3 grupos, de acuerdo con su estructura química y su importancia clínica: andrógenos, estrógenos y progesterona; glu-

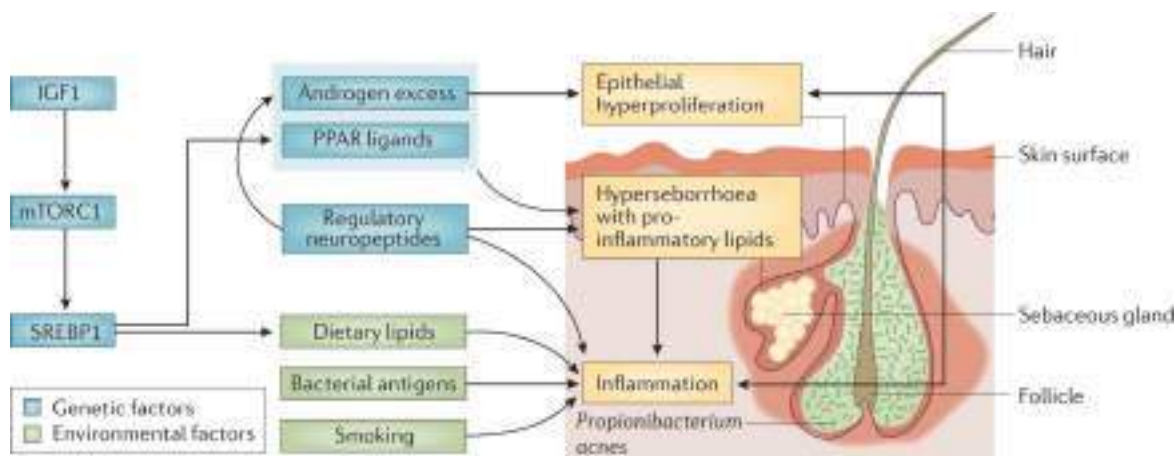


Imagen 1: Esquema de los 4 eventos fundamentales para el desarrollo del acné. Tomado de Zouboulis.<sup>5</sup>

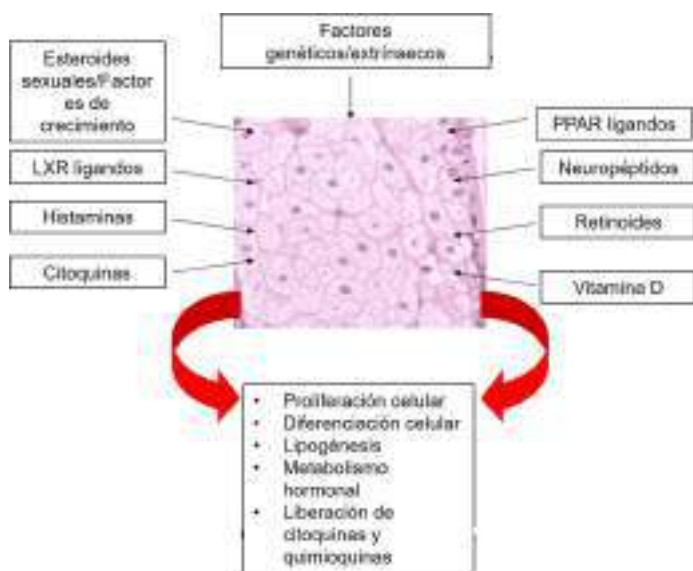


Imagen 2: Regulación de la función biológica de las glándulas sebáceas. Tomado de Zouboulis<sup>5</sup>

coproteicas como la Hormona Luteinizante (LH), la Hormona Folículo Estimulante (FSH), la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) y la Gonadotropina Coriónica Humana (HCG); y hormonas peptídicas como la Prolactina (PRL) y la Oxitocina. La glándula sebácea es el sitio de mayor síntesis de andrógenos en la piel. En la vía clásica de síntesis de andrógenos, la Testosterona se forma a partir de la Dehidroepiandrosterona (DHEA) y de la androstenediona en las gónadas, así como en la piel. El acné es un ejemplo clásico de una patología dermatológica mediada por andrógenos, las glándulas sebáceas están completamente equipadas con todas las

enzimas necesarias para la síntesis y metabolismo de los andrógenos.<sup>6</sup>

Los andrógenos juegan un papel crucial en el desarrollo del acné y si bien es esencial hay otros factores involucrados necesarios para la formación de las lesiones inflamatorias del acné, esto incluye la adhesión de queratinocitos, la presencia del Propionibacterium acnes y los mediadores de inflamación.<sup>7</sup> Un estudio de Held y colaboradores en 1984 demostraron un nivel elevado de testosterona sérica en mujeres con acné resistente al tratamiento convencional, también notaron que las

mujeres con valores más altos de testosterona eran aquellas que presentaban tanto acné como hirsutismo, además constataron su elevación en mujeres con alteración de ciclos menstruales en ausencia de acné e hirsutismo; y concluyen que ya que el hiperandrogenismo está asociado a disfunción ovárica, la presencia de acné debería alertar al médico de la posibilidad de una alteración con repercusiones sistémicas y de la fertilidad.<sup>8</sup> Marynick y colaboradores reportaron un aumento de la Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S) y de la Testosterona en mujeres con acné quístico.<sup>9</sup>

La importancia de los andrógenos en la fisiopatología del acné ya se ha evidenciado por estudios clínicos y observacionales. La mayoría de los andrógenos se sintetizan en las gónadas y en las glándulas suprarrenales, pero como se mencionó previamente también pueden formarse localmente a partir de las glándulas sebáceas, a través del precursor adrenal DHEA-S. Los principales andrógenos que actúan con los receptores androgénicos son la Testosterona y la Dihidrotestosterona (DHT), estos se encuentran en la membrana basal de las glándulas sebáceas y en la raíz externa de los queratinocitos de los folículos pilosos, si bien la acción de los andrógenos sobre el desarrollo del acné aún no está completamente dilucidado, hay evidencia clínica que lo respalda; el desarrollo de acné prepuberal se ha asociado a una elevación de la DHEA-S (precursora de la Testosterona); personas con insensibilidad a los andrógenos en quienes los receptores androgénicos carecen de funcionalidad, no producen sebo y no desarrollan acné; en tumores productores de andrógenos ya sean de ovario o suprarrenales están frecuentemente asociados a acné; la administración de DHEA-S o testosterona aumentan el tamaño y la secreción de las glándulas sebáceas y el acné severo usualmente se asocia a niveles elevados de andrógenos.<sup>10</sup>

DHEA-S es el mayor precursor adrenal que circula en concentraciones relativamente altas en el torrente sanguíneo, la enzima  $3\beta$  Hidroxiesteroide Deshidrogenasa ( $3\beta$ -HSD) actúa sobre la DHEA-S para su conversión en Androstenediona, esto puede ocurrir en las glándulas suprarrenales y en tejidos como en las glándulas sebáceas donde se ha demostrado la presencia de  $3\beta$ -HSD, la Androstenediona es luego convertida a Testosterona

(andrógeno más potente) a través de la  $17\beta$ -HSD. La DHT se forma a partir de la Testosterona mediante la  $5\alpha$ -reductasa, su isoenzima tipo 1 se encuentra en las glándulas sebáceas. La actividad de la  $5\alpha$ -reductasa y de la  $17\beta$ -HSD dependen de la localización de las glándulas sebáceas, es mayor en las ubicadas en piel propensa al acné que en aquella que no.<sup>11,12</sup>

Otra hormona asociada a la fisiopatología del acné es la Hormona de Crecimiento (GH), encargada de estimular la producción del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina Tipo 1 (IGF-1), que puede ser producida a nivel de las glándulas sebáceas estimulando su crecimiento. Además, en condiciones donde hay un aumento de la GH, como la Acromegalia hay un aumento de sebo y desarrollo de acné. En algunos tejidos la acción de la IGF-1 es mediada por los andrógenos por lo que podrían influenciar su acción en las glándulas sebáceas.<sup>13</sup> En cultivos de sebocitos se vio que regula la proliferación de los queratinocitos y produce lipogénesis. Otro factor hormonal importante involucrado con el acné es la hiperinsulinemia, la cual puede promover el desarrollo de acné por su efecto androgénico en la producción de sebo. Además, puede provocar un factor de crecimiento a través de la IGF-1 que puede potenciar la producción de sebo independiente de los andrógenos.<sup>14</sup>

Si bien las hormonas juegan un rol primordial el desarrollo del acné, está claro que la mayoría de los pacientes con acné no tienen una alteración endocrinológica. Entonces en qué casos debemos sospechar un hiperandrogenismo, en aquellas mujeres con acné severo, en casos de inicio súbito, cuando está asociado a hirsutismo o alteraciones del ciclo menstrual. Otros datos clínicos importantes de hiperandrogenismo incluyen rasgos cushingoides, alopecia androgénica, aumento de la libido, la presencia de acantosis nigricans, voz gruesa, también pueden tener insulino resistencia y se encuentran en riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular, por lo que es de suma importancia identificar las pacientes con hiperandrogenismo para que puedan recibir un tratamiento adecuado.<sup>15,16</sup> Por lo tanto, es muy importante realizar un buen examen físico e historia clínica que nos orienten hacia una patología endocrina.

**¿Entonces que exámenes deberíamos solicitar en un paciente con acné con sospecha de endocrinopatía?** Una de las patologías más frecuentes asociadas al acné es el Síndrome de Ovario Poliquísticos (SOP), de alta prevalencia en mujeres en edad fértil que está asociado a hiperandrogenismo, hiperinsulinemia, insulino resistencia, disfunción ovárica, sobrepeso y/u obesidad. Por lo que en estos casos se debe solicitar perfil metabólico con perfil lipídico, glucemia, insulinemia; andrógenos (Testosterona libre, DHEA-S y Androstenediona), FSH, LH y se sugiere realizarlos en fase folicular temprana (FFT) es decir entre el 2do y 5to día de iniciada la menstruación, siempre y cuando la paciente no esté bajo tratamiento con anticonceptivos de lo contrario se debe valorar la suspensión por 3 meses previo a la evaluación hormonal. Además de una ecografía de ovarios con medición de volumen ovárico, ya que para el diagnóstico de SOP según los criterios de la "Androgen Excess" y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE), se deben cumplir los siguientes criterios: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, alteración de los ciclos menstruales con disfunción ovulatoria y/o la presencia de ovarios poliquísticos (más de 20 folículos por ovario o un volumen ovárico mayor a 10 ml) y descartar otras causas de hiperandrogenismo.<sup>17,18,19,20</sup> Un estudio realizado por Eden reportó que un 74% de mujeres con acné tenían SOP;<sup>21</sup> Franik y colaboradores encontraron SOP en un 18.2% de mujeres con acné moderado/severo y que la severidad del acné estaría asociado a niveles altos de Testosterona y DHEAS, no encontraron relación con la androstenediona.<sup>22</sup> Mickael y colaboradores encontraron 37.5% de SOP en pacientes con acné del adulto y recalcan que toda mujer con acné en la edad adulta debería ser evaluada para SOP.<sup>23,24</sup>

Otras patologías endocrinas asociadas al acné son el síndrome HAIR-AN por sus siglas en inglés que consiste en hiperandrogenismo, insulino resistencia y acantosis nigricans y se considera un subtipo de SOP en mujeres en la adolescencia cuya causa se cree sería genética o asociada a la presencia de autoanticuerpos contra los receptores de la insulina; la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) que son un conjunto de enfermedades hereditarias caracterizadas por la alteración de la esteroideogénesis adrenal asociada a una alteración enzimática, de importancia para nuestro artículo la HSC no

clásica o de revelación tardía caracterizada por hiperandrogenismo y un cuadro clínico similares al SOP y cuyo diagnóstico se realiza además de solicitar los andrógenos, de la medición de las 17 OH Progesterona en FFT; el síndrome de Cushing cuenta con una sintomatología más florida y signos clínicos característicos por lo que es muy raro que el motivo de consulta inicial sea sólo la presencia de acné, sin embargo presenta síntomas similares al SOP secundarios al hiperandrogenismo ya que el hipercortisolismo inhibe la síntesis de LH y FSH y el diagnóstico consiste en solicitar cortisol salival nocturno, cortisol libre urinario, test de Nugent y ACTH y estudios de imágenes según la etiología.<sup>25</sup>

Dos patologías muy frecuentes que también deben ser descartadas son el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia. El hipotiroidismo es la producción deficiente de hormonas tiroideas generalmente de causa autoinmune y que tiene muchos efectos en el sistema reproductor, en las mujeres produce alteraciones menstruales, anovulación, infertilidad, ya que puede presentar hiperandrogenismo por disminución de la Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG), aumento de la Prolactina (PRL) y LH por el incremento de la Hormona Estimulante de la Tiroidea (TSH), además de producir alteraciones metabólicas como la insulinoresistencia y dislipemia, por lo tanto también se sugiere solicitar TSH y anticuerpos en caso de antecedentes familiares o en presencia de otras patologías autoinmunes.<sup>26,27</sup> En cuanto a la hiperprolactinemia, esta se puede deber a múltiples causas desde fisiológicas, estrés, medicamentosa, hipotiroidismo y tumores a nivel de la hipófisis; que causa disfunción a nivel reproductivo ya que inhibe a la GnRH y la secreción de las gonadotropinas, alterando la esteroideogénesis gonadal, además a nivel del ovario bloquea la foliculogénesis e inhibe la aromataza (enzima responsable de transformar los andrógenos en estrógenos), llevando a un hipoestrogenismo y anovulación; por lo que se sugiere la medición de PRL en FFT y dado que la Prolactina es muy susceptible se sugiere el día anterior a la medición un correcto descanso, no actividad física, no relaciones ni estímulos sexuales, no fumar marihuana, e interrogar sobre la medicación habitual de la paciente, ya que son situaciones que pueden interferir con el resultado de laboratorio.<sup>28,29</sup>

Evaluación tiroidea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación inicial sólo TSH</li> <li>- Si antecedentes familiares u enfermedad autoinmune asociada (Ej vitiligo), solicitar Anticuerpos Antiperoxidasa Tiroidea (ATPO)</li> <li>- Solo si TSH alterada solicitar Tiroxina Libre (T4L)</li> </ul>
Si acné, alopecia, o sospecha de hiperandrogenismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solicitar en 2do-5to día de la menstruación: TSH, PRL, 17-OH Progesterona, FSH, LH, Testosterona Libre, Androstenediona, DHEAS.</li> <li>- Si paciente tiene amenorrea u oligomenorrea, solicitar sin esperar menstruación.</li> <li>- Si sospecha de SOP añadir solicitud de Eco de ovarios con medición de volumen ovárico (Ideal Transvaginal en 2do-5to día de menstruación)</li> <li>- Si paciente se encuentra bajo Anticonceptivos, suspender mínimo 3 meses previo a evaluación.</li> </ul>
Si acantosis nigricans, obesidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solicitar glucemia, Insulina, perfil lipídico</li> </ul>

Tabla 1: Evaluación Endocrinológica.

## CONCLUSIÓN

Por todo lo ante expuesto sobre todas las posibilidades diagnósticas de patologías endocrinas cuyo primer signo podría ser la presencia de acné, es de suma importancia una correcta evaluación al momento de realizar el interrogatorio y examen físico de los pacientes, realizando un correcto diagnóstico diferencial y solicitando los exámenes optimizando costos y tiempos; y así evitar diagnósticos erróneos, sub diagnósticos, fallas terapéuticas, gastos innecesarios, o sobre medicación que pueden afectar la calidad de vida de nuestro paciente provocando un impacto negativo en lo social, y en su salud a corto y largo plazo. (Tabla 1)

## BIBLIOGRAFÍA

1. López-Estebarez JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas Derm-Sifiliográficas*. Volumen 108, Issue 2, Marzo 2017, Pag 120-131.
2. Darlenski R, Tsankov N. COVID-19 pandemic and the skin: what should dermatologists know?. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):785-787. doi:10.1016/j.clin-dermatol.2020.03.012.
3. Wan-Lin T. Diagnostic and management considerations for “maskne” in the era of COVID-19. *JAAD*, Volumen 84, Issue 2, pag 520-521. Febrero 2021.
4. Tilles G: Acne Pathogenesis: History of Concepts. *Dermatology* 2014;229:1-46. doi: 10.1159/000364860.
5. Zouboulis C. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Experimental Dermatology*. Volumen 29, Issue 9, pag 840-859. Septiembre 2020.
6. Qiang J, Tao T, Tingting H, Ayşe Serap K, Al-Khuzaei S, WenChieh C, Sex hormones and acne, *Clinics in Dermatology*, Volume 35, Issue 2, 2017, Pages 130-137, ISSN 0738-081X, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.004>.
7. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(8):571-8. doi: 10.2165/00128071-200203080-00007. PMID: 12358558.
8. Held BL, Nader S, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 1):223-6. doi: 10.1016/s0190-9622(84)70026-0. PMID: 6232296.
9. Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree D, Hemdon JH: Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 308:981-986, 1983.
10. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22(5):419-28. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.010. PMID: 15556729.
11. Cunliffe WJ. Acne, hormones, and treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6346):912-913. doi:10.1136/bmj.285.6346.912
12. Montoya de Bayona LS. La importancia de los andrógenos en el acné. *MedUNAB [Internet]*. 1 [citado 10 de junio de 2021];5(14):100-2. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/282>
13. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2011 Sep;44(13):1035-1040. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21763298.



14. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2001 Sep;20(3):144-53. doi: 10.1053/sder.2001.28208. PMID: 11594669.
15. Anne W. Lucky, *Endocrine Aspects of Acne, Pediatric Clinics of North America*, Volume 30, Issue 3, 1983, Pages 495-499, ISSN 0031-3955, [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34397-8](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34397-8).
16. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Aug;29(4):455-465. doi: 10.1097/MOP.0000000000000515. PMID: 28562419.
17. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: *Hum Reprod.* 2019 Feb 1;34(2):388. PMID: 30052961; PMCID: PMC6112576.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertility and Sterility*, Volume 91, Issue 2, 2009, Pages 456-488, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.
19. Yilmaz B, Yildiz BO. Endocrinology of Hirsutism: From Androgens to Androgen Excess Disorders. *Front Horm Res.* 2019;53:108-119. doi: 10.1159/000494907. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31499500.
20. Barnes RB. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997 Jun;11(2):369-96. doi: 10.1016/s0950-3552(97)80042-9. PMID: 9536216.
21. Eden JA. The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med J Aust.* 1991 Nov 18;155(10):677-80. doi: 10.5694/j.1326-5377.1991.tb93959.x. PMID: 1834923.
22. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Kowalczyk K, Biernacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Jul;22(14):4411-4418. doi: 10.26355/eurrev\_201807\_15491. PMID: 30058676.
23. Mikhael, Nancy & Sorour, Neveen & Rayan, Jehan. (2014). Frequency of polycystic ovarian syndrome in women with postadolescent acne. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society.* 11. 62-66. 10.1097/01.EWX.0000437895.98300.27.
24. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med.* 1995 Jan 16;98(1A):89S-94S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80064-3. PMID: 7825645.
25. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr.* 2017 Aug;29(4):455-465. doi: 10.1097/MOP.0000000000000515. PMID: 28562419.
26. de-Medeiros SF, Yamamoto MMW, de-Medeiros MAS, Barbosa JS, Norman RJ. Should Subclinical Hypothyroidism Be an Exclusion Criterion for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? *J Reprod Fertil.* 2017 Apr-Jun;18(2):242-250. PMID: 28868249; PMCID: PMC5565908.
27. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med.* 2014 Jul;12(7):481-6. PMID: 25114670; PMCID: PMC4126252.
28. Nath CK, Barman B, Das A, Rajkhowa P, Baruah P, Baruah M, Baruah A. Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India. *J Family Med Prim Care.* 2019 Jan;8(1):256-260. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_281\_18. PMID: 30911516; PMCID: PMC6396624.
29. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019 Sep 9;13:1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921. PMID: 31523136; PMCID: PMC6734626.

## REVIEW ARTICLE

# Endocrinologic evaluation of acne

Ma. Auxiliadora Arce\*

\* Endocrinologist

Corresponding author:  
mari.arce@outlook.com

Key words: acne, hyperandrogenism,  
endocrinologic

Date of receipt: 14-06-2021

Date of acceptance: 30-06-2021

Date of publication:

## ABSTRACT

Acne is one of the most frequent pathologies, and, most commonly, the only manifestation of an underlying condition. Its multifactorial etiology and demonstrated association with endocrine disorders, particularly hyperandrogenism, puts endocrinologic evaluation in the high-priority category. Not doing so may result on therapeutic failures and the missed diagnosis of systemic diseases.

## INTRODUCTION

Acne is a well-known highly prevalent chronic inflammatory disease. Up to 80% of people have suffered from this condition at some point in their lives, especially during puberty. It often persists into adulthood. Acne's most serious or persistent forms lead to psychosocial impact, which can affect the quality of life of patients.<sup>1</sup> Currently, due to the COVID-19 pandemic, there has been an increase in acne within the adult population, which may be associated with the use of masks;<sup>2</sup> the term "maskne" has originated, expressing a variant of acne mechanica secondary to follicular occlusion, dysbiosis, friction and pressure, all associated with mask use.<sup>3</sup> Although that could explain the etiology of some cases, it is evident that acne is considered as a condition with multifactorial origin, with one of its most important components being hormonal imbalance. Hence the importance of ruling out endocrine pathologies for proper treatment.

As early as 1949, Sulzberger and Baer, in the midst of an update of acne vulgaris, insisted on the hormonal influence on acne: "if one were forced to choose a factor without which acne vulgaris could not develop, one would surely select the endocrine factor". More than a century before, Bateman had already suggested that

acne occurred "during the first part of life, from puberty to age thirty or thirty-five". Riolan is cited as the first one to observe an association between acne and menstrual alterations in 1638.<sup>4</sup> The 4 classic factors associated with the physiopathology of acne have been modified over time as a result of continuous research, becoming somewhat more complex, mainly described as an alteration of the sebaceous glands associated with hyperseborrhea and an alteration in the composition of sebum free fatty acids; imbalance of the hormonal microenvironment, interaction with neuropeptides, aberrant differentiation of the follicular epithelium and hyperkeratinization, inflammation and innate and adaptive immunity alterations.<sup>5</sup>

## DEVELOPMENT

The skin can be considered as an endocrine organ, since it has been shown that it can synthesize hormones which exert their biological effects by interaction of high affinity receptors in the pilosebaceous unit. Sexual hormones can be divided into 3 groups, according to their chemical structure and clinical importance: androgens, estrogens, and progesterone; glycoproteins, such as the Luteinizing Hormone (LH), Follicle Sti-

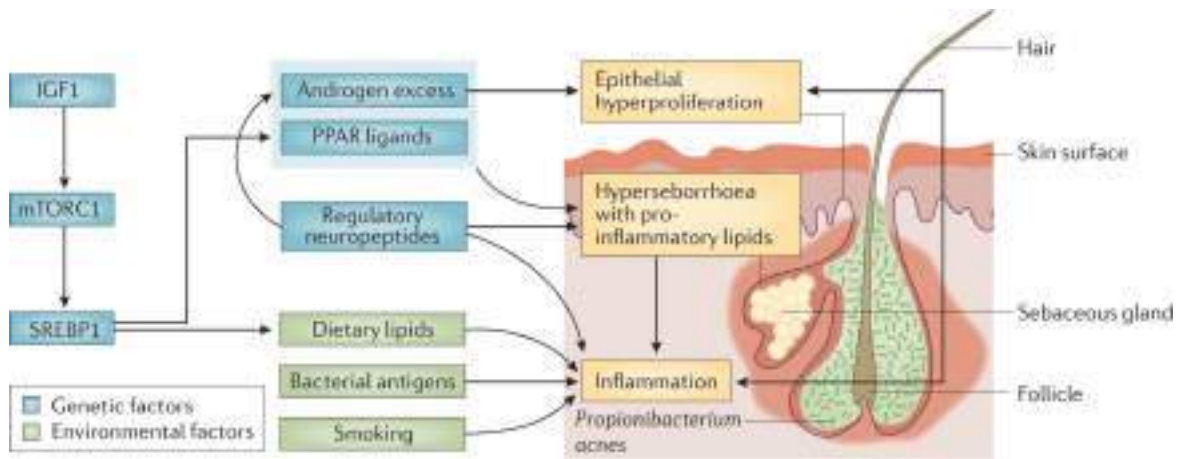


Image 1: Scheme of the 4 fundamental events for the development of acne. Extracted from Zouboulis.<sup>5</sup>



Image 2: Regulation of the biological function of the sebaceous glands. Extracted from Zouboulis.<sup>5</sup>

mulating Hormone (FSH), Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and Human Chorionic Gonadotropin (HCG); as well as peptide hormones, such as Prolactin (PRL) and Oxytocin. Androgen synthesis in the skin occurs mostly within the sebaceous glands. In the canonical pathway of androgen synthesis, testosterone originates from dehydroepiandrosterone (DHEA) and androstenedione in the gonads, as well as in the skin. Acne is a classic example of an androgen-mediated skin disease. Sebaceous glands are fully equipped with all the necessary enzymes for the synthesis and metabolism of androgens.<sup>6</sup>

Androgens play a crucial role in the development of acne, and although recognized as important, there are other factors involved in the formation of inflammatory acne lesions, including the adhesion of keratinocytes, the presence of propionibacterium acnes and inflammatory mediators.<sup>7</sup> A study conducted by Held et al. in 1984 demonstrated high serum testosterone levels in women with acne resistant to conventional treatment. It was also noted that women with the highest levels of testosterone manifested both acne and hirsutism. Moreover, the study revealed an increase of testosterone in women suffering from menstrual cycle alterations in



the absence of acne and hirsutism. They concluded that since hyperandrogenism is associated with ovarian dysfunction, the presence of acne should alert physicians to the possibility of alterations, along with systemic and fertility repercussions.<sup>8</sup> Marynick et al. reported an increase in dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and testosterone among women with cystic acne.<sup>9</sup>

The importance of androgens in the physiopathology of acne is evidenced by clinical and observational studies. Most androgens are synthesized in the gonads and adrenal glands. However, as previously mentioned, they can also originate locally from the sebaceous glands, through the adrenal precursor DHEA-S. The main androgens that act via androgen receptors are testosterone and dihydrotestosterone (DHT). These are found in the basement membrane of the sebaceous glands and in the outer root sheath of keratinocytes from hair follicles. Although the role of androgens on the development of acne is not yet fully elucidated, there is clinical evidence to support it. The development of prepubertal acne has been associated with elevated levels of DHEA-S (precursor of Testosterone). Patients with androgen insensitivity syndrome lack functional androgen receptors and do not produce sebum. Therefore, they do not develop acne. Androgen secreting ovarian or adrenal tumors are frequently associated with acne. DHEA-S or testosterone administration increases the size and secretion of sebaceous glands. Severe acne is usually associated with elevated androgen levels.<sup>10</sup>

DHEA-S is the major adrenal precursor that circulates at relatively high concentrations in the blood stream.  $3\beta$  Hydroxysteroid Dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) is an enzyme which catalyzes the conversion of DHEA-S into androstenedione. This may occur in the adrenal glands and in tissues, such as the sebaceous glands, with presence of  $3\beta$ -HSD; androstenedione is then converted to testosterone (more potent androgen) via  $17\beta$ -HSD. DHT is generated by reduction of testosterone by 5- $\alpha$  reductase. Activity of its type 1 isozyme is concentrated in sebaceous glands. The activity of 5 $\alpha$ -reductase and  $17\beta$ -HSD depends on the lo-

cation of the sebaceous glands, which predominates in those located in acne-prone skin.<sup>11,12</sup>

Another hormone associated with the pathophysiology of acne is the growth hormone (GH), responsible for stimulating the production of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which may be produced in sebaceous glands and stimulate their growth. In addition, in conditions where there is an increase of GH, such as acromegaly, there is also sebum surplus resulting in the development of acne. In some tissues, androgens mediate the actions of IGF-1, influencing its effect on the sebaceous glands.<sup>13</sup> In cultured sebocytes, IGF-1 regulates the proliferation of keratinocytes and induces lipogenesis. Another crucial hormonal factor of acne is hyperinsulinemia, which is associated with the development of acne due to its androgenic effect on sebum production. In addition, sebum production increases under the effects of IGF-1. It is not only stimulated by androgens.<sup>1,14</sup>

While hormones play a major role in the progression of acne, evidently, most acne patients do not suffer from endocrine alterations. Consequently, hyperandrogenism is suspected on women with severe acne, in cases of sudden onset, when it is associated with hirsutism or menstrual cycle alterations. Furthermore, hyperandrogenism clinically presents with cushingoid features, androgenic alopecia, increased libido, acanthosis nigricans and a thick voice. Patients with hyperandrogenism may also present with insulin-resistance and are at risk of developing diabetes and cardiovascular disease. As a consequence, it is extremely important to identify patients with hyperandrogenism so that they can receive adequate treatment.<sup>15,16</sup> Therefore, it is very important to carry out a good physical examination and ask for medical history in order to diagnose endocrine disorder.

**Consequently, what tests should we request in a case of acne from a patient suspected of having an endocrinopathy?** One of the most frequent pathologies associated with acne is Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), which is highly prevalent in women of childbearing

age and is associated with hyperandrogenism, hyperinsulinemia, insulin resistance, ovarian dysfunction, overweight and/or obesity. Therefore, these cases require a metabolic profile, including a lipid panel, glycemia and insulinemic indexes, androgens (free testosterone, DHEA-S and androstenedione), FSH and LH. Moreover, these should be taken during the early follicular phase (FFT), between the 2nd and 5th day of the menstruation cycle, so long as the patient does not use contraceptives. If that is not the case, they may need to be stopped three months before hormonal evaluation. To confirm the diagnosis of PCOS, apart from an ultrasound measurement of the ovarian volume, the Androgen Excess and European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), requires the following criteria to be met: clinical and/or biochemical hyperandrogenism, alteration of menstrual cycles with ovulatory dysfunction and/or polycystic ovaries (more than 20 follicles per ovary or ovarian volume greater than 10 ml). Furthermore, other causes of hyperandrogenism need to be ruled out.<sup>17,18,19,20</sup> A study conducted by Eden reported that 74% of women with acne had PCOS,<sup>21</sup> and Franik et al. diagnosed PCOS in 18.2% of women with moderate/severe acne, associating the severity of acne with high levels of Testosterone and DHEAS. No association with androstenedione was found.<sup>22</sup> Mickael et al. found that 37.5% of PCOS patients had adult acne and emphasized that all adult women with acne should be evaluated for PCOS.<sup>23,24</sup>

Other endocrine pathologies associated with acne are the HAIR-AN syndrome, which consists of hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans and is considered a subtype of PCOS in adolescent women. It is believed to be caused by a genetic factor or autoantibodies to insulin receptors. Moreover, there is Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), which refers to a group of genetic disorders of adrenal steroidogenesis, associated with alterations in the enzyme activity. This article also highlights non-classical or late-onset CAH, characterized by hyperandrogenism and a clinical picture similar to that of PCOS. Its diagnosis is

confirmed through androgen and 17 OH-progesterone testing. Cushing syndrome has florid symptoms and characteristic clinical signs, so it is very rare to identify acne as the reason for initial consultation. However, it presents symptoms similar to PCOS, that are secondary to hyperandrogenism, since hypercortisolism inhibits synthesis of LH and FSH. Diagnosis is confirmed through nighttime salivary cortisol and urinary free cortisol testing, as well as Nugent and ACTH testing and imaging according to etiology.<sup>25</sup>

Two common pathologies that must also be ruled out are hypothyroidism and hyperprolactinemia. Hypothyroidism is a disorder resulting from deficiency of the thyroid hormone. This condition, commonly autoimmune, affects the reproductive system, causing women to suffer from menstrual alterations, anovulation and infertility, due to hyperandrogenism caused by lower levels of the Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). Moreover, there is an increase in Prolactin (PRL) and LH caused by higher levels of the Thyroid Stimulating Hormone (TSH) and metabolic alterations, such as insulin resistance and dyslipidemia. Therefore, it is also suggested to request TSH and antibody testing in case of family history or other autoimmune pathologies.<sup>26,27</sup> As for hyperprolactinemia, this can be caused by physiological factors, stress, medication, hypothyroidism and pituitary tumors. Effects include reproductive dysfunction, since it inhibits GnRH and gonadotropin secretion, altering gonadal steroidogenesis.

Furthermore, ovarian folliculogenesis is blocked and aromatase (enzyme which transforms androgens into estrogens) is inhibited. This leads to hypoestrogenism and anovulation. Measurement of PRL in FFT is suggested. As a further matter, since prolactin is very susceptible, rest is recommended the day before. It is also recommended not to engage in physical activity, sexual intercourse or stimuli and marijuana smoking. The patient should consult the physician about daily medication as well. These are all activities that can interfere with laboratory results.<sup>28,29</sup>

## CONCLUSION

Based on all the aforementioned diagnostic possibilities of endocrine pathologies, whose first sign may be the presence of acne, proper evaluation is of utmost importance, including doing a thorough medical history and physical examination of patients. Furthermore, it is important to request testing and make a good differential diagnosis to optimize costs and time and to avoid erroneous diagnoses, sub-diagnoses, therapeutic mistakes, unnecessary expenses, or overmedication. These can affect the quality of life of patients and cause a negative impact on their social life and health in the short and long term. (Table 1)

Thyroid evaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH ONLY INITIAL EVALUATION</li> <li>- If there is family medical history or any associated autoimmune diseases (Eg. Vitiligo), order Thyroid Peroxidase Antibody (TPO) testing.</li> <li>- Only if TSH is altered, order Free Thyroxine (FT4) testing.</li> </ul>
If there is evidence of acne, alopecia, or hyperandrogenism is suspected	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Order the following between the 2nd and 5th day of menstruation: TSH, PRL, 17-OH Progesterone, FSH, LH, Free Testosterone, Androstenedione, DHEAS.</li> <li>- If the patient presents with amenorrhea or oligomenorrhea, order the aforementioned testing without having to wait for menstruation.</li> <li>- If PCOS is suspected, order also ultrasound measurement of the ovarian volume (with transvaginal ultrasound between the 2nd and 5th day of menstruation).</li> <li>- If the patient is taking contraceptives, suspend intake at least 3 months prior to evaluation.</li> </ul>
If the patient suffers from acanthosis nigricans or obesity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Order glycemia, insulin testing, lipid profile.</li> </ul>

Table 1: Endocrinological Evaluation.

## REFERENCES

1. López-Esteban JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas Derm-Sifiliográficas*. Volumen 108, Issue 2, Marzo 2017, Pag 120-131.
2. Darlenski R, Tsankov N. COVID-19 pandemic and the skin: what should dermatologists know?. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):785-787. doi:10.1016/j.clin-dermatol.2020.03.012.
3. Wan-Lin T. Diagnostic and management considerations for “maskne” in the era of COVID-19. *JAAD*, Volumen 84, Issue 2, pag 520-521. Febrero 2021.
4. Tilles G: Acne Pathogenesis: History of Concepts. *Dermatology* 2014;229:1-46. doi: 10.1159/000364860.
5. Zouboulis C. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Experimental Dermatology*. Volumen 29, Issue 9, pag 840-859. Septiembre 2020.
6. Qiang J, Tao T, Tingting H, Ayşe Serap K, Al-Khuzaei S, WenChieh C, Sex hormones and acne, *Clinics in Dermatology*, Volume 35, Issue 2, 2017, Pages 130-137, ISSN 0738-081X, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.004>.
7. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(8):571-8. doi: 10.2165/00128071-200203080-00007. PMID: 12358558.
8. Held BL, Nader S, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Acne and hyperandrogenism. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 1):223-6. doi: 10.1016/s0190-9622(84)70026-0. PMID: 6232296.
9. Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree D, Hemdon JH: Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med* 308:981-986, 1983.
10. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct;22(5):419-28. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.010. PMID: 15556729.
11. Cunliffe WJ. Acne, hormones, and treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6346):912-913. doi:10.1136/bmj.285.6346.912
12. Montoya de Bayona LS. La importancia de los andrógenos en el acné. *MedUNAB [Internet]*. 1 [citado 10 de junio de 2021];5(14):100-2. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/282>

13. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2011 Sep;44(13):1035-1040. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21763298.
14. Thiboutot D. Hormones and acne: pathophysiology, clinical evaluation, and therapies. *Semin Cutan Med Surg*. 2001 Sep;20(3):144-53. doi: 10.1053/sder.2001.28208. PMID: 11594669.
15. Anne W. Lucky, *Endocrine Aspects of Acne*, Pediatric Clinics of North America, Volume 30, Issue 3, 1983, Pages 495-499, ISSN 0031-3955, [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34397-8](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34397-8).
16. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Aug;29(4):455-465. doi: 10.1097/MOP.0000000000000515. PMID: 28562419.
17. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: *Hum Reprod*. 2019 Feb 1;34(2):388. PMID: 30052961; PMCID: PMC6112576.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, Janssen O, Legro R, Norman R, Taylor A, Witchel S, The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, *Fertility and Sterility*, Volume 91, Issue 2, 2009, Pages 456-488, ISSN 0015-0282, <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>.
19. Yilmaz B, Yildiz BO. Endocrinology of Hirsutism: From Androgens to Androgen Excess Disorders. *Front Horm Res*. 2019;53:108-119. doi: 10.1159/000494907. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31499500.
20. Barnes RB. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997 Jun;11(2):369-96. doi: 10.1016/s0950-3552(97)80042-9. PMID: 9536216.
21. Eden JA. The polycystic ovary syndrome presenting as resistant acne successfully treated with cyproterone acetate. *Med J Aust*. 1991 Nov 18;155(10):677-80. doi: 10.5694/j.1326-5377.1991.tb93959.x. PMID: 1834923.
22. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Kowalczyk K, Bier-nacka-Bartnik A, Madej P. Hormonal and metabolic aspects of acne vulgaris in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jul;22(14):4411-4418. doi: 10.26355/eurrev\_201807\_15491. PMID: 30058676.
23. Mikhael, Nancy & Sorour, Neveen & Rayan, Jehan. (2014). Frequency of polycystic ovarian syndrome in women with postadolescent acne. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 11. 62-66. 10.1097/01.EWX.0000437895.98300.27.
24. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med*. 1995 Jan 16;98(1A):89S-94S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)80064-3. PMID: 7825645.
25. Nguyen HL, Tollefson MM. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne. *Curr Opin Pediatr*. 2017 Aug;29(4):455-465. doi: 10.1097/MOP.0000000000000515. PMID: 28562419.
26. de-Medeiros SF, Yamamoto MMW, de-Medeiros MAS, Barbosa JS, Norman RJ. Should Subclinical Hypothyroidism Be an Exclusion Criterion for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? *J Reprod Infertil*. 2017 Apr-Jun;18(2):242-250. PMID: 28868249; PMCID: PMC5565908.
27. Enzevaei A, Salehpour S, Tohidi M, Saharkhiz N. Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? *Iran J Reprod Med*. 2014 Jul;12(7):481-6. PMID: 25114670; PMCID: PMC4126252.
28. Nath CK, Barman B, Das A, Rajkhowa P, Baruah P, Baruah M, Baruah A. Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India. *J Family Med Prim Care*. 2019 Jan;8(1):256-260. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_281\_18. PMID: 30911516; PMCID: PMC6396624.
29. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 9;13:1179558119871921. doi: 10.1177/1179558119871921. PMID: 31523136; PMCID: PMC6734626.