
Acné conglobata hemorrágico en un adulto joven. Caso clínico y revisión bibliográfica

Hemorrhagic conglobata acne in a young adult. Case report and bibliographic review

Dr. Juan Arellano¹, Dra. Jenny Jaramillo²

Médica Rural¹, Práctica privada²

Recibido: 05 de abril 2016 Aceptado: 04 de agosto 2016

Resumen:

Se presenta un paciente adulto joven de 23 años de edad con acné conglobata hemorrágico, de 6 meses de evolución, luego de una limpieza facial. Presenta dolor facial, alza térmica, malestar general, edema y deformidad; además, depresión moderada. En estas lesiones se observa pústulas profundas y abscesos por confluencia de lesiones más pequeñas y se interconectan mediante fistulas; además, se acompañan de coágulos que drenan secreción hematopurulenta al inclinar la cabeza hacia abajo y adelante.

Se diagnostica proceso infeccioso y aísla *Stafilococcus aureus*.

Luego de realizar curaciones diarias, administrar antibiótico sistémico por vía oral y tratamiento de apoyo se logra una gran mejoría; además, se instaura tratamiento con isotretinoína durante 6 meses.

Palabras claves: acné conglobata, *Stafilococcus aureus*, unidad pilosebácea, fulminante, secreción hemoatopurulenta.

Abstract:

We present a young adult patient of 23 years old with hemorrhagic conglobata acne, with six months of evolution after a facial cleansing, accompanied with pain, thermal rise, malaise, edema, face deformity and moderate depression. These lesions have deep pustules and abscesses that are formed by the confluence of smaller lesions and interconnected by fistulas as well as being accompanied by blood clots that drained hematopurulent secretion when tilting the head downward and forward. Infectious process is determined by isolating *Staphylococcus Aureus*.

After daily cures, use of systemic antibiotics for oral vial and supportive treatment, it achieved a clinical improvement and begins a treatment based in isotretinoine by six months.

Key words: conglobata acne, *Staphylococcus aureus*, pilosebaceous unit, fulminate, hemato-purulent secretion.

Correspondencia: Dra. Jenny Jaramillo
Teléfonos: (593) 984 555469
e-mail: pattyconchi@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Por mucho tiempo se consideró que el acné era una enfermedad autolimitada propia de subgrupos de población, v.gr., adolescentes; no obstante, han sido claramente descritas características que permiten al grupo emitir consenso en cuanto a su cronicidad^{1,2,3}.

Las pruebas (“evidencias”) del impacto positivo de la terapia de mantenimiento en las recaídas es creciente; sus recomendaciones son: 1) El tratamiento del acné debe ser instaurado de manera temprana e intensa. 2) Se recomienda tratamiento de mantenimiento para mejorar los resultados y el pronóstico físico y emocional^{2,4,5}.

El acné conglobata es una forma muy grave de acné caracterizada por múltiples lesiones noduloquísticas alrededor de los comedones foliculares que se interconectan en profundidad, lo que forma grandes abscesos que drenan a la superficie cutánea mediante fistulas anfractuadas que, al resorberse, dejan severas cicatrices. El acné conglobata puede presentarse aislado o asociado con otras manifestaciones, lo que permite clasificarlo en 3 formas clínicas:

- a. Acné fulminans o acné conglobata agudo, febril y ulcerativo con poliartalgias.
- b. Triada de oclusión folicular: junto al acné conglobata hay otros 2 procesos: la hidradenitis axilar y perineoglútea, y la celulitis disecante del cuero cabelludo (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens). A veces hay un cuarto proceso asociado (el sinus pilonidal); cuando es así, se considera “tétrada de oclusión folicular”.
- c. Síndrome SAPHO: acrónimo de los 5 procesos que lo forman (sinovitis, acné vulgar grave, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y osteoartropatía seronegativa). Como estos procesos no se acompañan en muchas ocasiones de acné polimorfo, y procede pensar en otras posibles etiopatogenias aún no bien conocidas, probablemente influidas por un factor hereditario, no haremos más comentarios sobre ellos.

Las formas leves no suelen plantear problemas, pero las intensas, de aspecto antiestético y desagradable que incluso pueden producir cicatrices, causan gran impacto en la persona y en la sociedad (repercusiones psíquicas como depresión o dismorfobia que influyen en su calidad de vida^{6,7}. Se ha documentado algunos casos de suicidio⁸; por tanto, el acné y los procesos relacionados, lejos de ser pequeños problemas dérmicos del adolescente que puede ser tratado por cualquier profesional que sepa manejarlo, y que no tienen nada que ver con afecciones sistémicas, es fundamental que los trate el dermatólogo: mejor desde el principio o, desde la segunda fase para evitar complicaciones subsecuentes a los tratamientos inadecuados o de evolución crónica desfigurante

que lo conviertan en pacientes que padezcan de alto riesgo de alteraciones psiquiátricas⁹.

ETIOPATOGENIA

Los principales factores patogénicos del acné polimorfo son: hiperplasia sebácea con incremento de la secreción de sebo y alteración de su composición, hiperproliferación de los queratinocitos foliculares y colonización bacteriana que conduce a inflamación y desarrollo de la respuesta inmunitaria¹⁰. La hiperproliferación de los queratinocitos y el aumento de la secreción sebácea que causan el microcomedón (elemento inicial y característico del acné) es un fenómeno primario; la colonización con *Propionibacterium acnes* y la inflamación son subsecuentes (secundarios).

Estudios recientes han generado hipótesis sobre nuevos mecanismos fisiopatológicos importantes, principalmente los relacionados con los lípidos del sebo y los mediadores inflamatorios (v.gr., metaloproteinasas de la matriz: matrix metalloproteinases, MMP).

En las investigaciones de Jeremy et al., sobre los procesos que inician las lesiones del acné, se encontró que los cambios inmunitarios y la respuesta inflamatoria ocurren incluso antes de aumentar la proliferación de queratinocitos; siguen un patrón similar a una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV¹¹. La respuesta inmunitaria depende de los linfocitos CD4+ y de los macrófagos. La producción subsecuente de citocinas activa las células endoteliales locales, aumentando los marcadores inflamatorios vasculares precisamente en el folículo pilosebáceo¹¹. Asimismo, se ha postulado que el inicio del proceso está determinado por el aumento de interleucina 1 α (IL-1 α) en respuesta a una deficiencia relativa de ácido linoleico, causada por el exceso de sebo y por la alteración de la función de barrera en el folículo¹¹. Hace más de una década, un estudio in vitro realizado por Vowels et al.¹² demostró la presencia de un factor soluble de *Propionibacterium acnes* capaz de inducir la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos humanos, particularmente en el factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) y en la interleucina-1 β (IL-1 β). La inducción de citocinas por parte de *P. acnes* ocurre por medio de receptores de tipo toll-2 (toll-like receptors-2, TLR-2)¹³. Los receptores toll-like son proteínas homólogas de transmembrana, identificadas inicialmente en la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), conocidas como toll¹⁴. Estas proteínas, presentes en monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, son reguladores claves de las respuestas del hospedero contra la infección, porque cumplen funciones de reconocimiento y estimulación de la respuesta inmunitaria contra los patógenos. Por ser proteína transmembrana, tiene una porción citoplásmica homóloga del receptor de IL-1 y, por tanto, podría desencadenar una cascada de señales activadoras del factor nuclear- κ B, complejo proteico que controla la transcripción del ADN. Un reciente estudio in

vivo, de Jugeau¹⁵, demostró que estos eventos se producen en las lesiones inflamatorias de los pacientes con acné facial. Esta es una información adicional de que las citocinas inflamatorias actúan mediante mecanismos autocrinos y paracrinos por medio de sus respectivos receptores, ampliando la señalización de vías que estimulan el factor de transcripción de activación de proteínas 1 (AP-1)¹⁶. La activación de AP-1 induce la transcripción de genes de metaloproteinasas de la matriz (MMP), cuyos productos degradan y alteran la matriz de colágeno de la dermis¹⁶. Actualmente, se reconoce que los retinoides, por medio de su acción en los receptores del núcleo, tienen la capacidad de inhibir la función del factor de transcripción AP-1¹⁷. Estudios muy recientes indican que los retinoides pueden inducir la conversión de los monocitos en macrófagos CD20+ que fagocitan *P. acnes*¹⁸. Datos adicionales sugieren que los tratamientos disponibles en la actualidad (v.gr., retinoides tópicos) pueden tener actividad antiinflamatoria en las lesiones por acné. Además de los avances en el conocimiento de las bases inmunitarias del paciente con acné, se ha entendido mejor el papel de la seborrea en la fisiopatología de la enfermedad.

Los lípidos del sebo son, al menos parcialmente, regulados por receptores activados por los multiplicadores de peroxisomas (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) y por las proteínas de unión al elemento de respuesta a los esteroides (sterol regulatory element-binding proteins, SREBP), que actúan como factores reguladores de la transcripción génica^{19,20}. Una vez activados por los PPAR, los receptores nucleares actúan en concierto con los receptores de retinoides (retinoid X receptor, RXR) para regular el crecimiento y la diferenciación epidérmica, así como el metabolismo de lípidos y esteroides¹⁹. Las proteínas de unión al elemento de respuesta a los esteroides median el aumento de la formación de lípidos sebáceos inducida por el factor de crecimiento de tipo insulina.

Paralelamente, la investigación de las glándulas sebáceas ha generado información importante sobre el papel central de éstas en la regulación de ciertas funciones de la piel. Un claro ejemplo de ello es la regulación de las funciones endocrinas de la piel y su importante papel en el envejecimiento inducido por las hormonas^{21,22}. Además, la glándula sebácea cumple funciones antibacterianas directas e indirectas. El ácido sapiénico (un lípido del sebo) tiene actividad antimicrobiana innata y es inhibido por la activación de los TLR-2 por parte de las bacterias de la piel^{23,24}. Por otro lado, la glándula sebácea tiene una expresión ubicua de los péptidos antibacterianos y citocinas proinflamatorias y quimiocinas, que son inducidas en los sebocitos por la presencia de bacterias²⁵. Las glándulas sebáceas actúan como órgano endocrino independiente en respuesta a los cambios hormonales, particularmente en los niveles de andrógenos. Son, además, un centro de control de un complejo programa regulador de neuropéptidos que actúa a semejanza del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.²⁶

Este aspecto de la función de la glándula sebácea está influenciado principalmente por la hormona liberadora de corticotropina y su unión a las proteínas y a los receptores de corticotropina^{27,28,29}. Los niveles de ACTH cambian en respuesta al estrés y su papel en la regulación del funcionamiento de las glándulas sebáceas es, probablemente, un eslabón en la conexión cerebro-piel, que podría explicar, además, la relación entre el estrés y los trastornos inflamatorios cutáneos como el acné. Asimismo, la sustancia P³⁰, una hormona melanotropina α ^{31,32} y el receptor de CRH (hormona liberadora de corticotropina-1)³³ están involucrados en la regulación de la actividad del sebocito. Se ha reportado también un papel activo de los receptores de ectopeptidasas muy conservadas (dipeptidil-peptidasa IV y aminopeptidasa N) en la regulación de los sebocitos³⁴. La respuesta de la piel al estrés es un tema activo de investigación y el resultado de la misma podría sugerir pronto nuevos objetivos para intervenciones terapéuticas. La actividad de la vitamina D en la piel es un tema de reciente interés. Se ha reconocido que los sebocitos tienen la capacidad de metabolizar y sintetizar 1,25-dihidroxit vitamina D₃, el principal metabolito de la vitamina D³⁵. Varias líneas de “evidencia” sugieren que el sistema endocrino en su relación con la vitamina D está involucrado en la regulación fisiológica del sebocito, incluyendo, por supuesto, la producción de sebo. Además, los análogos de la vitamina D pueden ser potencialmente útiles en la normalización de la función de las glándulas sebáceas en los pacientes con acné²⁶. Usando una línea celular de queratinocitos humanos, Ottaviani et al. demostraron que la peroxidación de los lípidos del sebo puede activar mediadores inflamatorios, como la IL-6 y las lipoxigenasas. El escualeno oxidado también puede estimular un aumento de la proliferación de los queratinocitos, lo cual sugiere que este lípido puede ser, en parte, responsable de la formación de los comedones³⁶. Zouboulis et al.^{37,38} han planteado la hipótesis de que los lipoperóxidos ejercen un efecto proinflamatorio en el conducto pilosebáceo. Asimismo, los lipoperóxidos producen leucotrieno B₄, que es un potente quimioatrayente que puede reclutar neutrófilos y macrófagos y estimular la producción de citocinas proinflamatorias^{11,37,39}.

Papakonstantinou et al.⁴⁰ publicaron un trabajo sobre el papel de las MMP en el acné. Estas enzimas, que incluyen colagenasas, gelatinasas, estromelinas y matrilisinas, tienen un papel destacado tanto en la remodelación inflamatoria de la matriz como en los trastornos de la proliferación de la piel. El sebo incluye varias MMP que podrían originarse en los queratinocitos y sebocitos.

Una mejor comprensión del desarrollo del acné a nivel molecular sugiere que es una enfermedad que involucra el sistema inmunitario innato y el adaptativo, así como eventos inflamatorios. Por lo tanto, es necesario que el tratamiento sea dirigido a la activación del sistema inmunitario y de las diferentes vías inflamatorias.

TIPOS DE ACNÉ

Hay distintas tipificaciones que consideran la diversidad de manifestaciones externas de la enfermedad. Así:⁴¹

Por tipo de lesión

Acné comedón o comedoniano: sólo aparece la seborrea de la piel con numerosos comedones. Es la forma más leve.

Acné papuloso: gran cantidad de comedones, muchos de ellos inflamados. No aparecen, o son pocas, las lesiones purulentas.

Acné atrófico: en ocasiones, un acné papuloso, sobre todo si es muy intenso, evoluciona dejando pequeñas oquedades y cicatrices en la piel.

Acné conglobata (conglobato = pelotas o masas redondas): se caracteriza por la presencia de numerosos comedones de gran tamaño, algunos dobles o triples, grandes abscesos con fistulas que los comunican, quistes y nódulos inflamatorios. La supuración es frecuente y en ocasiones abundante. A veces, se presenta asociado con otras enfermedades al parecer debido a un defecto del sistema inmunitario.

Acné quístico: forma más grave de acné con comedones, pápulas y pústulas y, especialmente, nódulos inflamatorios, abscesos dolorosos indurados y quistes con costras ocasionales con sangre.

Acné queloide: se caracteriza porque las cicatrices residuales se engrosan formando queloides. Es más frecuente en la raza negra y oriental.

CASO CLÍNICO

Paciente de 23 años de edad acude a consulta acompañado de su madre que, luego de una limpieza facial realizada por una cosmetóloga, presenta lesiones pustulosas faciales; posteriormente se acompaña de dolor, edema, alza térmica, notable inflamación y lesiones nodulares que llegan a desfigurar su rostro y pabellones auriculares. Examen físico: pápulas, pústulas, nódulos, quistes, abscesos y disección subcutánea con fistulas de varios conductos y secreción hematopurulenta abundante, además de una profunda depresión.

Exámenes de sangre: eritrosedimentación 72 mm/1ra hora, leucocitos 13.300 x mm, cultivo de lesiones que muestran bacteria grampositivas coagulasa positivas *Staphylococcus aureus* (SA).

Se inicia de inmediato curaciones diarias; incluyen drenaje del material purulento y coágulos que se fistulizan a grandes distancias y a diferentes sitios; antibioticoterapia con cefadroxilo 500 mg (de elección según el antibiograma) por 10 días cada 12 horas, analgésicos y antiinflamatorios. El paciente mejora notablemente.

Se realiza una segunda etapa terapéutica con isotretinoína: dosis inicial 10 mg diarios durante 1 mes y, a partir del 2do. mes 20 mg/día por 6 meses; se termina el tratamiento disminuyendo progresivamente la dosis.

En una tercera etapa se realiza tratamiento de las cicatrices con triamcinolona acetonida en infiltraciones subcutáneas de las áreas de queloides y retinoides tópicos.



Figura 1. A los 5 días de iniciado el tratamiento



Figura 2. Quinto día de curaciones



Figura 3. Doce semanas de tratamiento



Figura 4. Doce semanas de tratamiento



Figura 7. Con tratamiento de cicatrices



Figura 5. Dieciocho semanas de tratamiento



Figura 8. Veinte y dos semanas



Figura 6. Tratamiento con isotretinoína

DISCUSIÓN

El acné es una de las dermatosis más frecuentes que produce repercusiones sociales y emocionales, por lo cual es importante realizar un diagnóstico y manejo tempranos.

El acné es una patología muy prevalente en la práctica médica diaria. Cabe resaltar que no sólo tiene implicaciones físicas sino que también afecta la autoestima y, por tanto, la interacción social. El médico general debe estar capacitado para tratar el acné leve y moderado, brindando una mejor atención a la población de atención primaria que generalmente no puede acceder a un especialista.

El acné es la afección dermatológica más frecuente en la adolescencia; se estima que un 80 a 85% de las personas la padecerá en alguna etapa de su vida.

Su etiología es multifactorial por lo que es necesario dar a esta dermatosis la dimensión que le corresponde, sobre todo en sus manifestaciones más severas ya que causa problemas psíquicos y sociales que afectan la vida de relación. El diagnóstico es clínico. Es importante valorar el grado y tipo de acné para implementar el tratamiento adecuado.

Desde la década de 1930 se ha especulado con la relación entre la alimentación y la producción o empeoramiento del

acné. Se creía que el chocolate, la leche, el azúcar o el yodo podían estar relacionados; no obstante, desde 1960 hasta la década del 2000, numerosos estudios no han podido demostrar relación entre el acné y los alimentos mencionados y otros. La excepción han sido algunos estudios de la década de 2000 que demostraron una diferencia en la severidad del acné entre niños y adolescentes que consumen dietas ricas en glucosa vs aquellos que consumen comida con poca glucosa, siendo más severa en el primer grupo.^{42, 43}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(Suppl.5):S1-50.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Classifications of diseases and functioning and disability. In: *Classifications of diseases and functioning and disability*, vol. 2008. National Center for Health Statistics; 2001 definition of disability reference. Fecha de consulta: 23 de febrero de 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm>.
3. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. *Fam Pract* 2004;21:381-386.
4. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat* 2004;15:372-378.
5. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, et al. Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. *Arch Dermatol* 2006;142:597-602.
6. Fallon JD. Acne. En: Olbricht SM, Bigby ME, Arndt KA (eds). *Manual of clinical problems in dermatology*. Boston: Little, Brown and Co. 1992;pp.101-105.
7. Bowe WP, Leyden JJ, Crerand CE, Sarwer DB, Margolis DJ. Body dimorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:222-230.
8. Purdy S, De Berker D. Acne. *BMJ* 2006;333:949-953.
9. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patients. *Dermatol Ther* 2006;19:237-240.
10. Harper JC, Thiboutot DM. Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol* 2003;19:1-10.
11. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121:20-27.
12. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995;63:3158-3165.
13. Kim J, Ochoa MT, Krutzyk SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169:1535-1541.
14. Kapetanovic R, Cavaillon JM. Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:907-918.
15. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;153:1105-1113.
16. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* 2005;166:1691-1699.
17. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl.):5-12.
18. Liu PT, Phan J, Tang D, Kanchanapoomi M, Hall B, Krutzyk SR, et al. CD209(1) macrophages mediate host defense against *Propionibacterium acnes*. *J Immunol* 2008;180:4919-4923.
19. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006;126:2002-2009.
20. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol* 2006;126:1226-1232.
21. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* 2007;39:85-95.
22. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens, Greece)*. 2004;3:9-26.
23. Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C16:1delta6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:176-87.
24. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun* 2005;73:4512-4521.
25. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. *Exp Dermatol* 1995;4:335-341.
26. Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol* 2008;17:542-551.
27. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol* 2004;13(Suppl.):31-35.
28. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. *Horm Metab Res* 2007;39:106-109.
29. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: Is there a "skin stress response system?" *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:287-311.
30. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology* 2003;206:17-23.
31. Bohm M, Schiller M, Stander S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002;118:533-539.
32. Zhang L, Anthonavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;994:154-61.
33. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7148-153.
34. Thielitz A, Ansonge S, Bank U, Tager M, Wrenger S, Gollhick H, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front Biosci* 2008;13:2364-2375.
35. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006;126:2154-216.
36. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2006;126:2430-247.
37. Zouboulis CC. Leukotrien-antagonisten beatopischen Erkrankungen und Akne. *AktDermatol* 2003;29:419-425.
38. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A, Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology* 2005;210:36-38.
39. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med* 2006;84:75-87.
40. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol* 2005;125:673-684. Orozco B, Campo ME, Anaya LA, et al. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2011;19:129-157. www.revistasocderma.com 153
41. Domonkos, Arnold y Odom, Andrews. *Tratado de Dermatología*, 3ra. ed. 1985;pp.300-323 Salvat Ed.
42. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, Levy M, Lucky A, et al. (mayo de 2013). Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics (en inglés)* 131 (Suppl3):S163-186. doi:10.1542/peds.2013-0490B. PMID 23637225.