

Acné fulminante y pioderma gangrenoso asociados a tratamiento con isotretinoína oral

Acne fulminans and pyoderma gangrenosum associated with oral isotretinoin therapy

Lina Tatiana Acosta¹, Ana Cristina Ruiz²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatopatóloga, docente de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

RESUMEN

Se reporta el caso de un paciente de 18 años con historia de acné de cuatro años de evolución, que desarrolló lesiones de pioderma gangrenoso en los miembros inferiores después de iniciar el tratamiento con isotretinoína para acné fulminante.

PALABRAS CLAVE: acné fulminans, pioderma gangrenoso, isotretinoína.

SUMMARY

We present the case of a 18 years old patient, with a history of acne with 4 years of evolution that developed lesions of pyoderma gangrenosum in the lower limbs after starting of treatment with isotretinoin for acne fulminans.

KEYWORDS: acne fulminans, pyoderma gangrenosum, isotretinoin.

Correspondencia:

Lina Tatiana Acosta

Email:

tatica107@hotmail.com

Recibido: 10 de febrero de 2015

Aceptado: 8 de abril de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

El acné fulminante representa menos del 1 % de los casos de acné. Tiene mayor prevalencia en hombres adolescentes o en adultos jóvenes, entre los 13 y 22 años. Se caracteriza por producir nódulos ulcerados con costras hemorrágicas en los sitios de lesiones de acné asociado a síntomas sistémicos, como fiebre, artralgias, mialgias, pérdida de peso y astenia. El diagnóstico es clínico y, generalmente, se trata con glucocorticoides más isotretinoína en la mayoría de los casos, siguiendo ciertos cuidados, ya que hay algunos reportes de acné fulminante asociado al tratamiento con isotretinoína para acné grave.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 18 años de edad, que presentó una úlcera en la región pretibial derecha secundaria a un trauma producido jugando fútbol, de cinco meses de evolución, y posteriormente desarrolló una lesión similar pero más pequeña en la otra pierna, donde no hubo trauma (**FIGURA 1**). Consultó a medicina general y fue manejado como una infección de tejidos blandos de origen bacteriano, con varios ciclos de antibióticos orales, cicatrizantes y curaciones, sin obtener mejoría.



FIGURA 1. A. Lesión ulcerosa de 7 por 5 cm de diámetro, de bordes irregulares, bien definidos y eritemato-violáceos, con abundantes costras serohemáticas en el fondo y secreción moderada, en la región pretibial derecha. **B.** Lesión de características similares, pero de menor tamaño, en la pierna izquierda.

Posteriormente, el tamaño de las úlceras aumentó y esto se asoció con síntomas sistémicos como fiebre y malestar general, por lo que fue hospitalizado y tratado con un ciclo de antibióticos sistémicos con los que no presentó mejoría y se decidió remitirlo para ser manejado por el servicio de Dermatología.

En la evaluación dermatológica se encontró que, además de las úlceras ya descritas, presentaba lesiones de acné grave principalmente en el tórax, en sus caras anterior y posterior, y con menor intensidad en la cara.

Al volver a interrogarlo refirió un antecedente de acné grave desde los 14 años de edad, con un episodio previo documentado de acné fulminante asociado con el tratamiento con isotretinoína. Recibió un segundo ciclo de isotretinoína durante cuatro meses, hasta tres meses antes cuando se le suspendió por la falta de mejoría de la úlcera.

En el examen físico presentaba en la espalda gran compromiso con múltiples placas costrosas irregulares de base eritematosa que predominaban en el tercio superior. Además, había cicatrices residuales, y múltiples lesiones inflamatorias compuestas por pápulas, pústulas y nódulos eritematosos. En la cara anterior del tórax se apreciaban lesiones similares a las anteriormente descritas, con mayor compromiso en la región preesternal y los hombros. En la cara presentaba lesiones cicatriciales que en algunas zonas confluían y formaban áreas de



FIGURA 2. A. En la espalda se observan múltiples placas costrosas irregulares de base eritematosa que predominan en el tercio superior. Además, se observan cicatrices residuales, y múltiples lesiones inflamatorias compuestas por pápulas, pústulas y nódulos eritematosos en la espalda. **B.** En la cara anterior del tórax se aprecian lesiones similares, con mayor compromiso en la región preesternal y los hombros.

fibrosis, que reflejaba la gravedad del acné sufrido previamente (**FIGURA 2**).

En el cuadro hemático se encontró leucocitosis de 23.900 por mm^3 con 83 % de neutrófilos y 10 % de linfocitos, y la proteína C reactiva fue de 7,34 mg/dl. El resto de los exámenes paraclínicos estaba dentro de límites normales. Con todo lo anterior se hizo el diagnóstico de acné fulminante.

Para completar el estudio, se tomó una biopsia de piel de la lesión ulcerada en la pierna que mostró ulceración epidérmica y en la dermis, bajo la úlcera y en su borde, infiltrado inflamatorio neutrofílico con necrosis fibrinoide de la pared de los pequeños vasos y de algunos de tamaño mediano. Había ocasionales granulomas mal

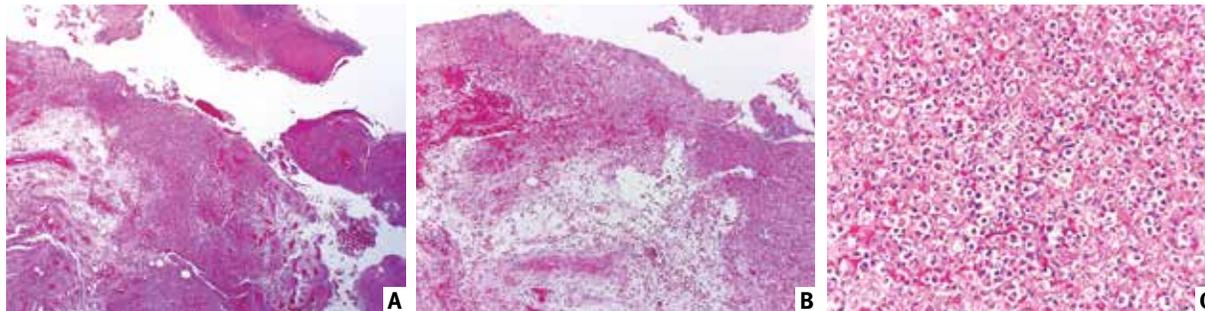


FIGURA 3. A y B. Úlcera epidérmica e infiltrado inflamatorio neutrofilico con necrosis fibrinoide en la dermis bajo la úlcera y en el borde de la misma. **C.** Infiltrado inflamatorio neutrofilico, necrosis fibrinoide de la pared de los vasos de pequeño calibre y de algunos de mediano calibre, y algunos granulomas mal formados con células gigantes multinucleadas.

formados, con células gigantes multinucleadas. Con lo anterior, se concluyó que era una úlcera activa indicativa de pioderma gangrenoso (**FIGURA 3**).

Se inició tratamiento con 60 mg diarios de prednisona y, después de tres días, se adicionó trimetoprim-sulfametoxazol como medicamento adyudante. Luego, se suspendió este último, se continuó con la prednisona y se agregó 100 mg diarios de dapsona. Con esto, el paciente presentó mejoría completa de las lesiones del pecho y la espalda, y se pudo dar de alta para continuar con curaciones de las heridas para lograr el cierre de las úlceras en los miembros inferiores (**FIGURA 4**).

DISCUSIÓN

El acné fulminante es una forma ulcerativa de acné, con un inicio agudo y asociado a síntomas sistémicos¹. Usualmente, afecta a adultos jóvenes, principalmente hombres caucásicos adolescentes entre los 13 y los 16 años. La etiología no está bien comprendida, pero se ha asociado con factores desencadenantes como factores hereditarios, reacciones inmunitarias exacerbadas, infecciones bacterianas y uso de algunos medicamentos como la isotretinoína, la tetraciclina y la testosterona²⁻⁴.

En cuanto a su asociación con la isotretinoína, no está claro el mecanismo por el cual este medicamento pueda desencadenar el acné fulminans, pero se ha propuesto la hipótesis de que podría inducir fragilidad del epitelio del conducto pilosebáceo y permitir un contacto masivo de antígenos de *Propionibacterium acnes* con el sistema inmunitario¹⁻⁵.

Kurokawa, *et al.*⁶, relacionaron el acné fulminante con pioderma gangrenoso, en el caso de un hombre japonés de 30 años con acné fulminans; con el tratamiento con corticosteroides sistémicos mejoraron las lesiones de

acné, pero, al iniciar una disminución gradual de la dosis de los esteroides, desarrolló úlceras en las piernas diagnosticadas como pioderma gangrenoso. A diferencia de nuestro caso, este paciente no fue tratado con isotretinoína. Los demás casos reportados de desarrollo de pioderma gangrenoso, han sido de formas más leves de acné, como el acné conglobata^{7,8}.

Existen otras asociaciones de acné grave con pioderma gangrenoso como parte de diversos síndromes clínicos, pero no con acné fulminante como en el presente caso. El síndrome de PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*) se considera de origen autoinflamatorio de herencia autosómica dominante, causado por mutaciones heterocigotas en el gen *PSTPIP1*, que se caracteriza por inflamación aséptica en articulaciones, acné grave y pioderma gangrenoso⁹. El síndrome de PASH (*pyogenic arthritis, severe acne, and pyoderma gangrenosum*) es otro síndrome autoinflamatorio que se diferencia del anterior porque, además de acné grave y pioderma, se acompaña de hidradenitis supurativa en lugar de artritis¹⁰.

En la revisión bibliográfica sobre la asociación de la isotretinoína con el pioderma gangrenoso, se encontraron cinco reportes en pacientes con acné grave, pero ninguno relacionado con acné fulminante.

El primer reporte que se encuentra es el de Exner, *et al.*¹¹, que fue un estudio de 49 pacientes con acné grave que se manejaron con diferentes dosis de isotretinoína para evaluar la reacción a diferentes dosis a las 20 semanas de tratamiento. Como efectos secundarios se reportaron un caso de pioderma gangrenoso y dos de lesiones similares a granuloma piógeno. Se trató de un paciente de 21 años con antecedentes de acné nódulo quístico grave desde los 12 años, con múltiples tratamientos previos sin mejoría, por lo cual le administraron 1 mg/kg diario de isotretinoína; después de seis semanas de tratamiento, las lesiones de acné empeoraron, por lo cual se suspendió



FIGURA 4. A y B. Resolución de las lesiones en el pecho y la espalda después del tratamiento. C. Úlcera en proceso de cicatrización en un miembro inferior en el momento del egreso.

la isotretinoína y se iniciaron 40 mg diarios de prednisona. A la semana de suspender la isotretinoína, presentó una pápula eritematosa blanda en el muslo que rápidamente evolucionó a una úlcera necrótica con base purulenta y bordes socavados y eritematosos, la cual se diagnosticó como pioderma gangrenoso.

El segundo reporte fue de Hughes, *et al.*¹², de un hombre de 19 años con acné grave sin mejoría con tratamientos antibióticos. Desarrolló lesiones nódulo-quísticas dolorosas, que fueron tratadas con prednisona y luego con 80 mg diarios de isotretinoína (1 mg/kg) durante cuatro meses, con lo cual se resolvió el acné. A las dos semanas de suspender la isotretinoína, presentó dolor abdominal y pústulas en el cuero cabelludo, las cuales empeoraron y se diseminaron a la barba, el cuello y el tronco, y se ulceraron. Se le diagnosticó foliculitis en el cuero cabelludo y la barba, la cual mejoró con el tratamiento; no obstante, las úlceras necróticas del tronco persistían, por lo cual se le practicó una biopsia de piel que demostró pioderma gangrenoso.

Gangaram, *et al.*¹³, reportaron un hombre de 17 años con acné grave sin mejoría con tratamientos convencionales, por lo cual se le inició isotretinoína a dosis de 0,5 mg/kg/día; después de dos semanas, presentó pápulas y pústulas en la cara anterior del tórax, que después se ulceraron con costra central hemorrágica, con borde enrollado y eritema alrededor, lo cual se interpretó como pioderma gangrenoso.

En una carta al editor, Freiman, *et al.*¹⁴ refirieron el caso de una mujer de 38 años, con antecedente de síndrome

HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans). Como parte del hiperandrogenismo, presentaba acné grave sin mejoría con antibióticos y antiandrógenos, por lo cual se le inició isotretinoína a dosis de 0,5 mg/kg/día; inicialmente mejoró, pero un mes más tarde desarrolló lesiones ulceradas y dolorosas en la espalda, la mayoría fuera de los sitios de lesiones previas de acné. Se practicó una biopsia de piel que demostró pioderma gangrenoso.

El último caso reportado fue el de Tinoco, *et al.*¹⁵; se trató de un hombre de 19 años con acné nódulo-quístico, a quien se le inició tratamiento con 0,3 mg/kg/día de isotretinoína; un mes después, desarrolló lesiones de tipo pústulas hemorrágicas superficiales en la región púbica y la inguinal. Consultó a su médico y éste hizo caso omiso, y le aumentó la dosis a 0,5 mg/kg/día. Una semana después, las lesiones ya presentes se ulceraron y el compromiso se extendió al brazo izquierdo, hombro izquierdo, pierna derecha, y pantorrilla izquierda. Las lesiones tenían bordes violáceos enrollados, por lo cual se practicó una biopsia de piel en la que se encontró inflamación inespecífica, en ausencia de vasculitis leucocitoclástica. Más tarde, desarrolló un fenómeno de patergia en el sitio de la venopunción, con lo cual se hizo diagnóstico de pioderma gangrenoso.

Se puede concluir que el presente caso se trata de una nueva asociación, consistente en el desarrollo de pioderma gangrenoso inducido por el tratamiento con isotretinoína, en un paciente con acné fulminante.

REFERENCIAS

1. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:501-7.
 2. Jansen T, Plewig G. Review acne fulminans. *Int J Dermatol*. 1998;37:254-7.
 3. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJA. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:351-3.
 4. Fyrand O, Fiskadaal HJ, Trygstad O. Acne in pubertal boys undergoing treatment with androgens. *Acta Derm Venereol*. 1992;72:148-9.
 5. Karvonen SL. Acne fulminans: Report of clinical findings and treatment of twenty four patients. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:572-9.
 6. Kurokawa S, Tokura Y, Nham NX, Sudoh H, Wakita H, Furukawa F, *et al*. Acne fulminans coexisting with pyoderma gangrenosum-like eruptions and posterior scleritis. *J Dermatol*. 1996;23:37-41.
 7. Vélez A, Alcalá J, Fernández-Roldán JC. Pyoderma gangrenosum associated with acne conglobata. *Clin Exp Dermatol*. 1995;20:496-8.
 8. Birnkrant MJ, Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Lambert WC. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, and IgA gammopathy. *Int J Dermatol*. 2003;42:213-6.
 9. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, Aksentijevich I, Gallin JI, Turner ML, *et al*. Brief report: Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012;64:2022-7.
 10. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)--a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:409-15.
 11. Exner JH, Dahod S, Pochi PE. Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol*. 1983;119:808-11.
 12. Hughes BR, Cunliffe WJ. Development of folliculitis and pyoderma gangrenosum in association with abdominal pain in a patient following treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1990;122:683-7.
 13. Gangaram HB, Tan LP, Gan AT, Suraiya HH, Ganesapillai T. Pyoderma gangrenosum following treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1997;136:636-7.
 14. Freiman A, Brassard A. Pyoderma gangrenosum associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(Suppl.):S107-8.
 15. Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, Soares D, Avelleira JC, Azulay D. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol*. 2008;47:953-6.
-
-