

Respuesta terapéutica a isotretinoína en enfermedad de Morbihan

Therapeutic response to isotretinoin in Morbihan disease.

Leticia Flores-De Jesús,¹ Rocío Fernández-Cabello,² María de Lourdes Morales-Trujillo³

Resumen

La enfermedad de Morbihan, considerada por algunos autores una variedad clínica del acné o de la rosácea, es una afección rara que se caracteriza por edema crónico, en ocasiones acompañado de eritema localizado en la frente, glabella, párpados y mejillas. Comunicamos el caso de un paciente de 51 años de edad, policía judicial, originario del Estado de México, que padecía edema en el tercio superior facial, indurado, no circunscrito. Se realizaron estudios de laboratorio que resultaron dentro de valores normales. En el estudio histopatológico se observó atrofia epidérmica con disminución de los procesos interpapilares, edema dérmico y dilatación de los vasos de predominio linfático, así como *Demodex folliculorum*, su tratamiento fue con isotretinoína a dosis de 20 mg/día, actualmente con dosis total acumulada de 146 mg/kg, con alivio importante de la dermatosis. Comunicamos este caso para aportar a la bibliografía un caso más con respuesta a la administración de retinoide sistémico.

PALABRAS CLAVE: Acné; rosácea; isotretinoína.

Abstract

Morbihan disease, considered by some authors a clinical variety of acne or rosacea, is a rare entity characterized by chronic edema, sometimes accompanied by erythema on the forehead, glabella, eyelids and cheeks. This paper reports the case of a 51-year-old judicial police patient, originally from the State of Mexico. The patient presented edema in the upper third, facial, indurated, not circumscribed. Laboratory studies were performed, which were normal. Histopathological study showed epidermal atrophy with diminished interpapillary processes, dermal edema and dilatation of predominantly lymphatic vessels, as well as presence of Demodex folliculorum. Patient was treated with isotretinoin 20 mg/day, currently with a cumulative total dose of 146 mg/kg, with significant dermatosis improvement. We communicate this case to contribute to the literature one more case with response to the use of systemic retinoid.

KEYWORDS: Acne; Rosacea; Isotretinoin.

¹ Médico adscrito al Servicio de Dermatología.

² Residente de tercer año de la especialidad y residencia en Dermatología.

³ Profesor titular de la especialidad y residencia en Dermatología. SEDENA/Unidad de Especialidades Médicas, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017

Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia

Leticia Flores De Jesús
fati1gpeflor@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Flores-De Jesús L, Fernández-Cabello R, Morales-Trujillo ML. Respuesta terapéutica a isotretinoína en enfermedad de Morbihan. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):334-338.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Morbihan, considerada por algunos autores una variedad clínica del acné o de la rosácea, es una afección rara que se caracteriza por edema crónico, en ocasiones acompañado de eritema localizado en la frente, glabella, párpados y mejillas.¹ La describió en 1957 el dermatólogo Robert Degos, al observar a un paciente originario del distrito francés Morbihan, con una dermatosis caracterizada por edema eritematoso crónico de la frente y de los párpados sin causa identificable.² Esta enfermedad también se ha conocido a lo largo del tiempo como linfedema rosáceo, edema facial sólido y persistente y *morbus Morbihan*.^{3,4}

La prevalencia de esta enfermedad es baja, aunque no se ha reportado alguna cifra con exactitud en la bibliografía; en 2012 Messikh y su grupo reportaron tres casos con respuesta terapéutica a furosemida;² en 2012 Smith y su grupo publicaron cinco casos con adecuada respuesta a isotretinoína.³ Carruth y colaboradores comunicaron una serie de casos revisando los registros de 2002 a 2012 obtenida del Centro Médico de Albania y la Clínica Mayo en la que encontraron cinco casos.⁵

Este padecimiento se produce como consecuencia del desequilibrio entre la producción linfática y el drenaje.⁵ Las teorías que se han propuesto son:

1. Destrucción del tejido conectivo perivascular de la dermis, en particular de las fibras elásticas, lo que se traduce como pérdida de la integridad de las paredes vasculares con trasudación de fluidos.
2. Los mastocitos presentes en el infiltrado perivascular participan en la aparición del edema porque puede ser secundario a la obstrucción de los conductos linfáticos o

relacionado con fibrosis cutánea inducida por estas células.

3. Nagasaka y colaboradores consideran que la enfermedad podría resultar de la obstrucción linfática secundaria a la compresión y el daño linfático inducida por granulomas perilinfáticos.^{6,7}
4. Como consecuencia de la existencia de urticaria de contacto aunada a trastornos de los ganglios linfáticos.^{8,9}

La relación que existe entre la rosácea y esta enfermedad se ha explicado con base en los episodios de dilatación vascular e inflamación propias de esta afección, lo que lleva a remodelado tisular y daño en las estructuras de los vasos linfáticos y sanguíneos.⁵

Cuadro clínico

La enfermedad de Morbihan se caracteriza por eritema y edema sólido en los dos tercios superiores de la cara. En términos clínicos, el edema es firme, en parches, mal definidos o discretos o como placas solitarias, afecta predominantemente la frente, la glabella, los párpados y la nariz. El edema periorbitario produce desfiguración de los contornos faciales, que incluso puede llevar a estrechamiento del campo visual.¹ Este padecimiento se considera una complicación tardía del acné^{8,10} o rosácea; sin embargo, en la mayoría de los reportes ha sido manifestación inicial.

El diagnóstico de esta entidad es clínico y de exclusión porque se requiere descartar otros padecimientos con manifestación clínica similar, que incluyen enfermedades congénitas, inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, entre ellas síndrome de Melkersson-Rosenthal,⁸ lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, sarcoidosis, dermatitis actínica crónica y dermatitis crónica de contacto.

No existen guías clínicas respecto al tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, se ha reportado la administración de AINEs, así como de esteroides sistémicos más antibióticos orales¹¹ o antibióticos orales solos,¹² por sus efectos a través de los mecanismos antimicrobianos o antiinflamatorios,¹³ talidomida⁸ y antihistamínicos, éstos se han prescrito solos o en combinación, con el inconveniente de que la respuesta es parcial y por corto tiempo, y hay recurrencias. También se han prescrito algunos procedimientos más invasivos, como la blefaroplastia, láser con CO₂ e inyecciones locales con triamcinolona.

En la bibliografía existe una serie de casos con cinco pacientes del Centro Médico de Nueva York tratados con isotretinoína en un intervalo de 10 a 24 meses, con promedio de seguimiento sin la enfermedad de nueve meses.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, policía judicial, originario del Estado de México, valorado en nuestro servicio con una dermatosis de 10 meses de evolución, con eritema en el tercio superior de la cara, que de manera inicial era de predominio matutino e intermitente, hasta volverse fijo, el paciente sólo acostumbraba tomar de manera habitual complejo B como suplemento vitamínico. A la exploración física se observó una dermatosis localizada en el segmento cefálico que afectaba la glabella, el párpado superior e inferior, bilateral, simétrica, monomorfa, constituida por edema no circunscrito, difuso, a la palpación indurado, asintomático (**Figura 1**). Los estudios de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química clínica, reactantes de fase aguda, pruebas de función hepática y perfil de lípidos se reportaron todos dentro de parámetros normales. Se practicó una biopsia de piel, con reporte histopatológico de atrofia epidérmica, con disminución de los procesos interpapilares,

edema dérmico, infiltrado linfocítico de predominio periapendicular y dilatación de los vasos, predominantemente en los linfáticos, así como *Demodex folliculorum*. Se inició tratamiento con ivermectina a dosis de 12 mg en dos dosis, posteriormente isotretinoína a dosis de 20 mg/día, a los cuatro meses se añadió metronidazol en gel, el paciente tuvo alivio importante de la dermatosis (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La causa de la enfermedad de Morbihan no está claramente comprendida, se considera el estadio final de la rosácea-acné;^{14,15} aunque algunos otros autores la consideran una enfermedad completamente distinta.¹⁶ En la mayoría de los casos reportados no hay una enfermedad de base. El caso comunicado no había sido diagnosticado previamente con alguna de estas dermatosis, por lo que consideramos que puede tratarse de una afección separada. En términos clínicos, en este paciente se encontró de manera predominante edema importante en el tercio superior facial, no así eritema, que era muy discreto.

Estudios previos han documentado el tratamiento con isotretinoína, que resulta efectivo por las mismas propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras en el tratamiento de la rosácea. En la serie de cinco casos de Smith y colaboradores evidenciaron una dosis de tratamiento efectiva dependiente del peso, un paciente con más de 70 kg requiere dosis de 80 mg y los pacientes entre 50 y 60 kg requieren 40 a 60 mg/día. Todos iniciaron con dosis de 20 mg que se fue titulando hasta obtener respuesta clínica.³

Respecto a la patogenia consideramos que en estos pacientes en términos inmunológicos puede encontrarse mayor expresión de los receptores tipo Toll 2 que condiciona esta respuesta inmu-



Figura 1. Imágenes iniciales del paciente.



Figura 2. Imágenes posteriores al tratamiento.

nológica exagerada, así como los periodos de inflamación crónica que conducen a fibrosis, que puede modificarse con la administración de isotretinoína, al disminuir la expresión de los mismos, modulando la respuesta inmunitaria innata anormal, aunado al efecto en la atrofia de

las glándulas sebáceas que ayuda en el control de *Demodex folliculorum*, lo que se traduce en mayor reparación del daño tisular, inhibe la proliferación del fibroblasto y, por consiguiente, evita los efectos resultantes de la inflamación crónica.¹⁷

Asimismo, consideramos que la administración de isotretinoína a largo plazo (10-24 meses) es segura, con adecuado seguimiento del paciente y estudios de laboratorio de control, lo que permitirá mantener al paciente con mayor periodo sin la enfermedad y sin necesidad de recurrir a tratamientos invasivos. Por esta razón es importante tenerla en consideración como una de las primeras opciones de tratamiento al enfrentarse con esta enfermedad porque puede repercutir psicosocialmente en el paciente debido a la implicación cosmética que tiene.⁸

REFERENCIAS

1. Veraldi S, et al. Morbihan syndrome. *Indian Dermatology Online Journal* 2013 April-June;4(2).
2. Messikh R, Try C, Bennadi B, Humbert P. Efficacité des diurétiques dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Morbihan: trois cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 2012;139:559-563.
3. Smith L, Cohen D. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease. *Arch Dermatol* 2012;148(12).
4. Lamparter J, Kottler U, Cursiefen, Pfeiffer N, Pitz S. Morbus Morbihan. *Ophthalmologie* 2010;107:553-557.
5. Carruth B, Meyer D, Wladis J, Bradley E, Rohil R, Jones D, Bartley G. Extreme eyelid lymphedema associated with rosacea (Morbihan disease): case series, literature review and therapeutic considerations. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2015;XX(XX).
6. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, Chen KR. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:764-767.
7. Kou K, Chin K, Matsukura S, Sasaki T, Nozawa A, Aihara M, Kambara T. Morbihan disease and extrafacial lupus millares disseminatus faciei: case report. *Ann Saudi Med* 2014;34(4):351-353.
8. Simental-Lara F, Arellano-Mendoza I, Mercadillo-Perez P. Edema sólido facial persistente relacionado con acné. *Dermatología Rev Mex* 2006;50(2).
9. Wohirad J, Lueftl M, Wolfgang C, Marsch C. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus Morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. *J Am Acad Dermatol* April 2005.
10. Barragán Estudillo ZF, Rivera Gómez MI, López Ibarra MM, Quintal Ramírez MJ. Edema sólido facial persistente relacionado con acné (Morbihan). *Dermatol Rev Mex* 2012;56(5):341-345
11. Ranu H, Lee J, Hiok Hee T. Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. *Dermatol Ther* 2010;23:682-685.
12. Fujimoto N, Mitsur M, Tanaka T. Successful treatment of Morbihan disease with long-term minocycline and its association with mast cell infiltration. *Acta Derm Venereol* 2015;95:368-369.
13. Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell, Wolff K, Fitzpatrick *Dermatology en Medicina General*. 8ª ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2014.
14. Chirino ME, Villa R, Romano MF, Pedrozo L, Rodríguez-Saa S. Enfermedad de Morbihan: exitoso tratamiento con isotretinoína oral. *Arch Argent Dermatol* 2016;66(1):5-8.
15. Kuhn-Réginier S, Mangana J, Kerl K, Kamarachev J, French L, Cozzio A, Navarini A. A report of two cases of solid facial edema in acne. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7:167-174.
16. Dessinioti C, Antoniou C. The "red face": Not always rosacea. *Clin Dermatol* 2017;35:201-206.
17. Woo Y, Hong-Li J, Ho Cho D, Jeong Park H. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci* 2016;17:1562.