

Acné fulminante en un adolescente con síndrome de Cushing iatrogénico

(*Acne fulminans in an adolescent with iatrogenic Cushing syndrome*)

Perla Desiree Hernández Alcántara,* Jorge Rafael Cazarín Barrientos,**
Carmen Espinosa-Sotero,*** Héctor Antonio Carrillo-López****

RESUMEN

El acné fulminante es una variante rara y a su vez grave de acné inflamatorio, de inicio súbito y curso agresivo, relacionado con manifestaciones sistémicas, pruebas de laboratorio y lesiones osteolíticas frecuentes. Generalmente, se le encuentra en varones adolescentes con antecedentes de acné de leve a moderado; su etiología aún no es clara pero se piensa que es de origen multifactorial. Son pocos los casos descritos en la literatura y se recomienda que su tratamiento sea agresivo desde su inicio, usando la combinación de glucocorticoides y la isotretinoína por vía oral. Se informa el caso de un adolescente de 17 años de edad, previamente sano, que manifestó un acné fulminante, paradójicamente desencadenado por el empleo prolongado de glucocorticoides y su abrupta suspensión, con respuesta favorable al administrarle retinoides y antibióticos. En este caso se hace énfasis en que se debe considerar la sospecha clínica de esta variante de acné y pensar en su manejo como una enfermedad sistémica, ya que este acné no responde a la terapia convencional del acné «vulgar».

Palabras clave: Acné fulminante, isotretinoína, acné con poliartritis, glucocorticoides.

SUMMARY

Acne fulminans is a variant extremely rare and severe inflammatory acne, sudden onset and aggressive course associated with systemic symptoms, abnormal lab tests and often osteolytic lesions. Usually affects adolescent males with a history of mild to moderate acne. Because the etiology remains unclear, it has been suggested a multifactorial origin. So far very few cases reported in the literature, but it is recommended that treatment be aggressive from the start by combining glucocorticoids and oral isotretinoin. We report the case of a 17 years old previously healthy, with acne fulminans paradoxically triggered by prolonged administration of glucocorticoids and their abrupt suspension, with favorable response after administration of retinoids and antibiotics. It is important to emphasize that the clinical suspicion of this variant and its management as a systemic disease, as it does not respond to conventional therapy of acne vulgaris.

Key words: *Acne fulminans, isotretinoin, acne with polyarthritis, systemic corticosteroids.*

El acné fulminante (AF) es una variante rara y grave caracterizada por acné inflamatorio de inicio súbito y de curso agresivo; se relaciona con manifestaciones sistémicas y las pruebas de laboratorio muestran alteraciones, y frecuentemente, lesiones osteolíticas. Generalmente, afecta a los adolescentes varones, con antecedentes de acné leve a moderado. Si bien, el agente etiológico aún no es definido, se sugiere que es de origen multifactorial: genético, infeccioso y con una respuesta severa de hipersensibilidad a los antígenos del *Propionibacterium acnes*.¹

En 1959, Burns y Colville² informaron por primera vez el caso de un adolescente con acné conglobata con septicemia; doce años después, en 1971,³ tratando de

* Residente del Curso de Alta Especialidad en Genodermatosis.

** Médico adscrito al Servicio de Dermatología.

*** Médico adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.

**** Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica.

Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp>

individualizar esta entidad, se propuso el término de *acné conglobata ulcerativo febril agudo y con poliartralgia*, síndrome que incluyó cinco criterios: inicio brusco, ulceración intensa sin formación de quistes, estado tóxico con fiebre y poliartralgia sin respuesta a los antimicrobianos y favorable al desbridamiento de las lesiones, y tratamiento con esteroides.

Poco después en 1973,⁴ Ström describió seis casos con este acné más reacción leucemoide, acompañada de hematuria microscópica; fue así que en 1975 se le identificó como *acné fulminante* (AF), haciendo énfasis en su inicio súbito y la severidad de la enfermedad.⁵ En 1977, apareció un artículo con 30 casos de AF, detallando las características clínicas de esta enfermedad como actualmente se le conoce.⁶ Tres años después, al iniciarse la década de los ochenta, se documentó que la isotretinoína, medicamento de elección para el acné nódulo-quístico, podía precipitar paradójicamente el AF,⁷ pero hasta el momento se desconoce su incidencia, siendo aproximadamente 100 casos reportados hasta ahora en la literatura, por lo que se considera una forma de acné rara y severa.⁸

CASO CLÍNICO

El presente caso se trata de un adolescente de 17 años, previamente sano y originario del Distrito Federal, quien inició su enfermedad ocho meses antes de su ingreso a este hospital: con dermatosis localizada en la región malar y maxilar caracterizada por lesiones pápulo-pustulosas, y que por esta razón acudió a un médico que le prescribió prednisona de 50 mg vía oral diariamente por seis meses, además de dexametasona intramuscular cada tercer día por cuatro semanas. Fue así que el paciente empezó a observar la remisión gradual de las lesiones, y al cuarto mes de tratamiento, se encontraba ya con un aumento razonable de peso corporal, astenia, adinamia, ginecomastia, estrías violáceas en brazos, abdomen y en la región inguinal, por lo que se le suspendió el tratamiento y súbitamente empezó a tener lesiones dermatológicas de carácter pápulo-pustulosas en la cara y tronco, teniendo artralgias, mialgias y dolor incapacitante por las mismas, las que de manera rápida aumentaron en número y extensión, siendo de aspecto pustuloso y con material purulento. Además tenía fiebre de 39 °C, por lo que fue traído a este hospital.

Su peso al ingreso fue de 80 kg con una talla de 1.75 cm y temperatura corporal de 38 °C; estaba consciente y orientado en sus tres esferas; su obesidad era centrípeta y troncal, su facies estaba rubicunda con cara de «luna llena», hirsutismo, ginecomastia, estrías violáceas en el abdomen, tenía una distribución «ginecoide» de

vello púbico, con dermatosis en cabeza y tronco por múltiples lesiones pápulo-pustulosas, nódulos pseudoquísticos, costras sanguíneas y úlceras con material seropurulento y áreas necróticas extensas (Figuras 1 y 2), además se quejaba de dolor en las articulaciones periféricas sin flogosis.

De los exámenes de laboratorio, la biometría hemática tenía: leucocitosis de 16,000/mm³, neutrofilia de 12,700/mm³, linfocitos de 2,100/mm³, monocitos de 500/mm³, eosinófilos de 30/mm³, basófilos de 10/mm³ hemoglobina de 12.8 mg/dL y su hematócrito fue de 37.8 mg/dL. Las plaquetas fueron de 466,000 y la bilis fue de 0.30, las



Figura 1. Nódulos ulcerosos y lesiones pseudoquísticas.



Figura 2.

Múltiples úlceras y nódulos con secreción purulenta.

transaminasas fueron TGO 29, TGP 27, con cortisol matutino normal; con esta información clínica, y de acuerdo con los criterios de Kelly y Burns,³ se hizo el diagnóstico de acné fulminante, en particular, en este caso debido a la enfermedad de Cushing iatrogénico, por lo que no se le administró prednisona y se le trató con clindamicina oral a razón de 1,200 mg por día por 2 semanas y administración tópica con este medicamento, por tres meses por tener lesiones ulceradas, además se le dio isotretinoína oral 20 mg diarios (0.25 mg/kg/día) por 12 meses (con dosis acumulada de 7,200 mg). El joven evolucionó favorablemente con remisión de las lesiones cutáneas pero dejando cicatrices queloides en el tronco (Figuras 3 y 4).



Figura 3. Aspecto clínico a 2 meses de tratamiento, con múltiples cicatrices queloides.



Figura 4. Obesidad centrípeta y troncal, ginecomastia, estrías violáceas y atróficas.

COMENTARIOS

Esta enfermedad generalmente afecta a los varones en la segunda década de la vida, manifestando inicialmente un acné entre leve a moderado y que súbitamente evoluciona con lesiones inflamatorias destructivas y de carácter ulcerativo, que se acompañan de síntomas generales.^{9,10} Se ha notificado además que en menor frecuencia pueden preceder a un eritema nodoso con lesiones osteolíticas, sinovitis, hepatoesplenomegalia y miositis.¹¹

Se han propuesto varias teorías que involucran como explicación no sólo a las bacterias, sino que se consideran además particularidades genéticas e inmunológicas. También se ha postulado que se debe a una reacción de hipersensibilidad a los antígenos de *Propionibacterium acnes* de tipo III o IV;^{7,10} también se ha considerado que la reacción inflamatoria y el grado clínico de acné tienen una estrecha relación, es decir, las lesiones de tipo nodular o pseudoquístico se presentan en los jóvenes que tienen una reacción inmunológica mayor al *Propionibacterium acnes*.¹² También otros autores^{13,14} consideran que existe en los enfermos una mayor fragilidad del canal pilosebáceo, lo que da como resultado un masivo contacto de antígenos para el *Propionibacterium acnes*.

La vertiente de otra teoría¹⁵ es que los enfermos tienen una predisposición genética, considerando la experiencia en un caso de AF en gemelos monocigotos, pues en ambos casos la edad de presentación y la gravedad de la enfermedad fueron similares. Por otra parte, se ha considerado que esta enfermedad se presenta ante la presencia de moléculas de histocompatibilidad (HLA, A2, A3; B7, B44; DR4. II; DQw7, DQw8) en casos familiares de AF, aunque no en todos los portadores de estas moléculas de histocompatibilidad desarrollan el proceso inflamatorio cutáneo.^{16,17}

Por otra parte, hay autores¹⁸ que proponen que un segundo evento infeccioso, en otro lugar, la liberación de citosinas puede inducir el AF en personas genéticamente predisuestas. Desde el punto de vista histológico, las lesiones ocasionadas por el AF se distinguen por ser ulceraciones epidérmicas, con un intenso infiltrado inflamatorio debido a los polimorfonucleares, histiocitos y linfocitos además de focos de necrosis, hemorragia en la dermis y destrucción de folículos pilosebáceos.^{6,9}

En los hallazgos de laboratorio se encuentra un incremento excesivo de leucocitos, por lo que en la clínica hace pensar en una reacción leucemoide¹⁹ aunado a la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la alfa-2-globulina y el fibrinógeno. También hay casos en la literatura que manifiestan anemia normocrómica (o hipocrómica) y hematuria microscópica.^{7,10} En cuanto a los cultivos de las lesiones, el

aislamiento de *P. acnes* se encuentra en algunos casos, pero aún no son concluyentes.²⁰

En las lesiones óseas de AF se han documentado²¹ cambios esqueléticos en algunos casos desde la primera semana, y en otros ocurre varios meses o años después. Asimismo se ha estimado que en 50% de los enfermos se identifica lesiones óseas de carácter lítico en la radiografía, pero no se descarta la aparición de éstas tiempo después, por lo que aún es necesario dar seguimiento a todos los pacientes con esta enfermedad.²² En cuanto a los sitios óseos que generalmente se ven afectados por las lesiones osteolíticas, éstos son el esternón y las clavículas, pero también se han encontrado en los huesos de la pelvis, los tobillos y el húmero.²³ Por otra parte, en algunos enfermos con AF se han encontrado lesiones osteolíticas que en la gammagrafía con tecnecio (*hot-spots*) muestran una mayor captación, aun en sitios sin lesión radiológica.^{24,25}

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, aún no hay una respuesta favorable a la generalidad de los antibióticos. A este respecto en varios casos de AF se ha empleado con éxito la isotretinoína oral,²⁶ a pesar de que algunos autores han informan que este antibiótico puede paradójicamente desencadenar AF.^{6,7} También los glucocorticoides han sido recomendados como tratamiento de elección, y de ellos, en especial una combinación de isotretinoína con un esteroide sistémico.^{24,27-29}

A un lado de esta información aún no se cuenta con información suficiente, en parte debido a que la enfermedad no es frecuentemente diagnosticada; sin embargo, uno de los regímenes propuestos para su manejo es con base en la prednisolona oral a razón de 0.5-1 mg/kg/día, por cuatro a seis semanas (y a partir de entonces se debe iniciar la reducción de la dosis) con la introducción a partir de la 4ª semana de isotretinoína oral, inicialmente en 0.5-1.0 mg/kg/día (por no menos de 5 meses) hasta la desaparición completa de las lesiones dérmicas.^{8,9} En cuanto al tratamiento tópico, se emplean agentes antibacterianos y lociones antisépticas a un lado de los corticoides tópicos de alta potencia en los nódulos ulcerados dos veces al día de 7 a 10 días.³⁰ También, cuando hay tejido de granulación en las lesiones, el láser pulsado es eficaz.³¹

Con respecto a los casos que no responden a los esteroides, se han empleado dapsona y azatioprina.^{19,32} Por otra parte, en los enfermos que no responden a terapias convencionales y/o con manifestaciones extracutáneas, se han empleado los corticoides intraarticulares, los antirreumáticos modificadores de la enfermedad, así como la ciclosporina A³³ y el infliximab, con resultados variables.³⁴

En el caso clínico que aquí se discute, tratado con isotretinoína durante 12 meses y clindamicina oral por dos semanas, mostró ser un tratamiento favorable, en parte atribuible a la actividad antibacteriana y/o antiinflamatoria de la clindamicina asociada con la isotretinoína. Este caso sugiere que, así como la isotretinoína paradójicamente puede inducir casos de **acné fulminante**, el uso inadecuado y la suspensión «brusca» de los glucocorticoides, en los casos de acné podría inducir también al acné fulminante en los jóvenes genéticamente predispuestos. Por eso, a pesar de que el acné es la dermatosis más frecuente a nivel mundial y es predominante en los adolescentes, paradójicamente el acné fulminante es excepcional, es por eso por lo que parece lógico sospechar esta enfermedad en el contexto de un joven paciente con acné noduloulcerativo súbito con fiebre, artralgias y mialgias y los resultados de los exámenes de laboratorio que hagan sospechar esta enfermedad, ya que éste no responderá a las terapias convencionales del acné vulgar.

El AF continúa siendo un desafío, por lo que se recomienda un tratamiento agresivo desde su inicio con una combinación de glucocorticoides e isotretinoína. La respuesta al tratamiento antibiótico de amplio espectro es limitada, una terapia de antibióticos sistémicos está indicada para infección secundaria. En algunos casos, el uso de agentes biológicos (infliximab) puede ser de utilidad en los casos refractarios al tratamiento convencional. El pronóstico para los pacientes que son adecuadamente tratados es bueno, con reparación de las lesiones líticas, sin embargo, es común el desarrollo de cicatrices atróficas y principalmente queloides. Finalmente este caso demuestra que el uso inadecuado de los glucocorticoides, entre otras complicaciones puede inducir acné fulminante.

Referencias

1. Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *JEADV*. 2011; 25: 501-7.
2. Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia. Transactions of the Detroit Dermatological Society. *Arch Dermatol*. 1959; 79: 361-3.
3. Kelly P, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. *Arch Dermatol*. 1971; 104: 182-9.
4. Ström S, Thyresson N, Bostrom H. Acute febrile ulcerative acne with leukemoid reaction. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1973; 53: 306-12.
5. Plewig G, Kligman AM. Acne fulminans. In: *Acne*. Berlin: Springer-Verlag 1975: 196-4.
6. Goldschmidt H, Leyden JJ, Stein KH. Acne fulminans. Investigation of acute, febrile, ulcerative acne. *Arch Dermatol*. 1977; 113: 444-9.
7. Kellett JK, Beck MH, Chalmers RJG. Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. *Br Med J*. 1985; 290: 820.

8. Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 572-9.
9. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 307-9.
10. Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff, Scott DG. Acute ulcerate acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol.* 1977; 2: 351-4.
11. Reizis Z, Trattner A, Hodak E, David M, Sandbank M. Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 886-8.
12. Karvonen SL, Rasanen L, Cunliffe WJ, Holland KT, Karvonen J, Reunala T. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology.* 1994; 189: 344-9.
13. Blanc D, Zultak M, Wendling D, Lonchampt F. Eruptive pyogenic granulomas and acne fulminans in two siblings treated with isotretinoin: a possible common pathogenesis. *Dermatologica.* 1988; 177: 16-8.
14. Perkins W, Crockett KV, Hodgkins MB, Mackie RM, Lackie JM. The effect of treatment with 13-cis-retinoid acid on the metabolic burst of peripheral blood neutrophils from patients with acne. *Br J Dermatol.* 1991; 124: 429-32.
15. Gonzales T, Gantes M, Bustabd S, Diaz-Flores L. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. *J Rheumatol.* 1985; 12: 389-90.
16. Darley CR, Currey HLF, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. *J R Soc Med.* 1984; 77: 328-30.
17. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJA. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol.* 1992; 17: 351-3.
18. Honma M, Murakami M, Iinuma S, Fujii M, Komatsu S, Sato K et al. Acne fulminans following measles infection. *J Dermatol.* 2009; 36: 471-3.
19. Woolfson H, Road H. Acne fulminans with circulating immune complexes and leukemoid reaction treated with steroids and azathioprine. *Clin Exp Dermatol.* 1987; 12: 463-6.
20. Schaeverbeke T, Lequen L, De Barbeyrac B, Labbe L, Bebear CM, Morrier I et al. *Propionibacterium acnes* isolated from synovial tissue and fluid in a patient with oligoarthritis associated with acne and pustulosis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1889-93.
21. Knitzer RH, Needleman BV. Musculoskeletal syndromes associated with acne. *Semin Arthritis Rheum.* 1991; 20: 247-55.
22. Nault P, Lassonde M, St-Antoine P. Acne fulminans with osteolytic lesions. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 662-4.
23. Jemec GB, Rasmussen J. Bone lesions of acne fulminans: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20: 353-7.
24. Pauli SL, Valkeakari T, Räsänen L, Tuomi MI, Reunala T. Osteomyelitis-like bone lesions in acne fulminans. *Eur J Pediatr.* 1989; 149: 110-3.
25. Laasonen LS, Karvonen SL, Reunala TL. Bone disease in adolescents with acne fulminans and severe cystic acne: Radiologic and scintigraphic findings. *Am J Roentg.* 1994; 162: 1161-6.
26. Cunliffe WJ, Layton AM. Oral isotretinoin: patient selection and management. *Journal of Dermatological Treatment.* 1993; 4(suppl 2): 10-6.
27. Maher T, Rogers S. Acne fulminans (acute febrile ulcerative conglobate acne) treated with isotretinoin: a case report. *J EADV.* 1993; 2: 31-4.
28. Allison MA, Dunn CL, Person DA. Acne fulminans treated with isotretinoin and "pulse" corticosteroids. *Pediatr Dermatol.* 1997; 14: 39-42.
29. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans: Review. *Int J Dermatol.* 1998; 37: 254-7.
30. Rivera LO. Acne fulminans. Comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex.* 2009; 53: 243-50.
31. Friedlander SF. Effective treatment of acne fulminans-associated granulation tissue with the pulsed dye laser. *Pediatr Dermatol.* 1998; 15: 396-8.
32. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22: 26-7.
33. Tago O, Nagia Y, Matsushima Y, Ishikawa O. A Case of Acne Fulminans Successfully Treated with Cyclosporin A and Prednisolone. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91: 337-8.
34. Iqbal M, Kolodey MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 118-20.

Correspondencia:

Dra. Perla Desiree Hernández Alcántara
 1ª Poniente Núm. 29 Col. Isidro Fabela
 Del. Tlalpan, 14030, México, D.F.
 Teléfono: 55-28-10-35
 E-mail: perla_dha@hotmail.com