

---

## PRESENTACIÓN DE CASOS

---

### **Acné inversa y síndrome Down: presentación de un caso.**

### **Acne inversa and Down syndrome: a case report.**

*Raquel Rojas Bruzón,<sup>I</sup> Marielin Concepción Osorio,<sup>II</sup> Yulexis Hechavarría Jiménez,<sup>III</sup> Rodolfo Millán Batista,<sup>IV</sup> Guillermo Martínez Valdez,<sup>V</sup> Juana Rumualda Álvarez Ocampo.<sup>VI</sup>*

#### **Resumen**

Se presenta un caso de síndrome Down concomitante con acné inversa cuyo diagnóstico fue realizado por estudio clínico e histopatológico. Se describen los hallazgos histopatológicos y su correlación clínica. Se exponen algunos aspectos relacionados con la histopatología y cambios moleculares del acné inversa revisados en la literatura.

**Palabras clave:** Acné Inversa, síndrome Down

#### **Abstract**

We report a case of Down syndrome concomitant with inverse acne, which diagnosis was carried out through a clinical and histopathologic study. The histopathology findings and their clinical correlation are described. Furthermore, several features related to the histopathology and the molecular changes of inverse acne from the medical literature, are reviewed as well.

**Keywords:** Down syndrome, acne inversa

---

<sup>I</sup> Master en Urgencias Médicas. Doctora en Medicina. Especialista de Primer grado en Medicina General Integral y de Segundo Grado en Cirugía Plástica. Profesora Auxiliar. Hospital Provincial Docente Vladimir Ilich Lenin. Email: [bruzon@hvil.hlg.sld.cu](mailto:bruzon@hvil.hlg.sld.cu).

<sup>II</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Histología. Profesora Asistente. Universidad médica de Holguín.

<sup>III</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer grado en Cirugía Plástica. Profesora Instructora. Hospital Provincial Docente Vladimir Ilich Lenin.

<sup>IV</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja.

<sup>V</sup> Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Cirugía Plástica. Hospital Provincial Docente Vladimir Ilich Lenin.

<sup>VI</sup> Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética clínica y citogenetista. Hospital Provincial Docente Vladimir Ilich Lenin.

---

## **Introducción**

El síndrome Down [SD; OMIM 190685] es la causa más frecuente de discapacidad intelectual congénita de origen genético.<sup>1</sup> Su incidencia varía con la edad materna y difiere en las poblaciones en un rango entre 1/319 y 1/1000 nacidos vivos.<sup>2</sup> En cambio, el acné inversa, también llamada hidradenitis supurativa (HS) es considerada una enfermedad rara debido a su baja frecuencia. Se caracteriza clínicamente por la presencia de comedones con múltiples aberturas que vinculan dos o más folículos, abscesos con comunicaciones epitelizadas, y sinus drenantes en zonas de presencia de folículos terminales, con glándulas apocrinas, tales como: ingles, glúteos, región perineal y pecho. En ocasiones hay tendencia a la cicatrización queloide y contracturas, en especial en extremidades, ingle y axilas. La enfermedad se presenta fundamentalmente de forma familiar y en ocasiones asociada al acné conglobata, y fue descrita por Velpeau en 1839 citado por Fimmel y col.<sup>3</sup>

Plewig y Steger, también citados por Fimmel (2010),<sup>3</sup> introducen el término de acné inversa para sustituir el de HS. Asimismo, Jansen y cols (2001)<sup>4</sup> y como Sellheyer (2005)<sup>4</sup> cuestionan el término de HS debido a que estudios histopatológicos de la piel a nivel de las zonas de pliegues de flexión, donde hay glándulas apocrinas, demuestran que la apocrinitis ocurre secundariamente a la inflamación folicular y que no siempre estas glándulas han sido afectadas por el proceso inflamatorio. La lesión inflamatoria de la piel en esta zona ocurre como parte del proceso de obstrucción y debilidad de la pared en el curso de la enfermedad folicular. Debido a estos hallazgos se sugiere abandonar el término de HS, en el curso de esta enfermedad, y llamar a esta afección acné inversa por tratarse de una forma de acné donde las lesiones en la cara y el cuello son raras, afectándose principalmente otras zonas del cuerpo.<sup>5</sup>

Fitzsimons y otros autores describieron el acné inversa (hidradenitis) en su forma familiar, realizaron un estudio sobre la hidradenitis supurativa en tres familias en 1966, luego extendieron el estudio a otras familias en el año 1984.<sup>6</sup> Una de ellas tenía miembros en tres generaciones afectados de acné conglobata concomitando con la hidradenitis y otras dos familias en las que la hidradenitis se asoció con alguna otra afección dermatológica. En una de estas, la asociada al acné conglobata, se puso en evidencia un patrón de herencia autosómico dominante.<sup>6</sup> Resultados similares fueron descritos por Prasad (2008) y cols reportaron los resultados del estudio en una familia de La India con acné inversa (hidradenitis) y acné conglobata en tres generaciones, con un patrón de herencia autosómico dominante,<sup>7</sup> en las bases de datos

internacionales (OMIM 142690).<sup>8</sup> Su prevalencia se ha estimado a nivel internacional desde 1 en 100 hasta 1 en 600, con la edad de inicio promedio de 21 a 23 años y predominio del sexo masculino sobre el femenino.<sup>9</sup>

En el síndrome Down, las alteraciones son cromosómicas, está asociado a la trisomía completa o parcial del brazo largo del cromosoma 21 humano (HSA21), algunos de los genes del HAS21 están relacionados con las especies reactivas del oxígeno y a su vez con el estrés oxidativo.<sup>1</sup> En este síndrome se sugiere que el estrés oxidativo interviene en la patogenia de varios procesos asociados, entre ellos, la mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones.

Por su parte, el acné inversa, puede presentarse debido a alteraciones en diferentes cromosomas, genes y alteraciones moleculares como 1q23.2 en el gen NCSTN, 14q24.2 en los genes/locus PSEN, AD3 y 19q13.12 con alteraciones en los genes/locus PSENEN, PSEN2.<sup>9-16</sup> Sin embargo el acné inversa se describe formando parte de varios síndromes ya sean osteomioarticulares, dermatológicos, inmunológicos, siempre complejos, así como la presencia de degeneraciones malignas.<sup>17-26</sup> En el SD se describen alteraciones a nivel de la piel y del sistema inmunológico, además predisposición a las infecciones.<sup>27</sup>

La combinación de dos afecciones (acné inversa y SD) condicionadas genéticamente para una inmunoregulación deficiente, afecciones de la piel ya sean estructurales como funcionales y la predisposición a infecciones que a su vez tienen su base en lo antes expuesto, constituye en la paciente que se estudia un riesgo sobreañadido para la exacerbación de las lesiones en su piel. En Cuba no se han realizado publicaciones sobre esta extraña combinación de trastornos genéticos.

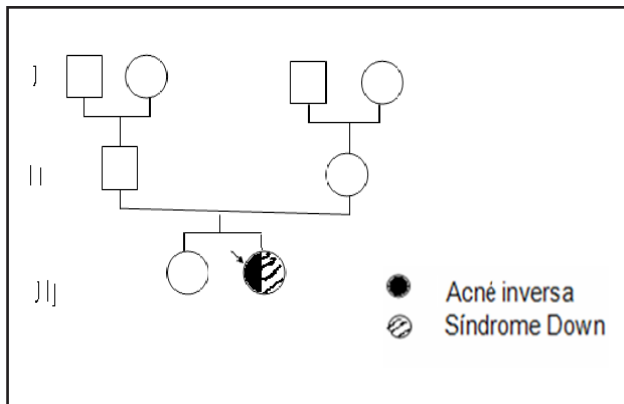
Se presenta un caso de síndrome Down concomitando con acné inversa cuyo diagnóstico fue realizado por estudio clínico e histopatológico. La publicación del caso y las imágenes que se muestran fueron hechas con el consentimiento de la madre de la paciente que se estudia.

## **Presentación de caso**

Paciente, femenina, de 22 años de edad, con síndrome Down que ha sido diagnosticado clínica y citogenéticamente. La paciente comenzó a presentar lesiones en piel en las zonas de los pliegues de flexión, axilas y región inguinal, otras lesiones más pequeñas en la cara desde los 18 años. Finalmente acude a consulta de cirugía plástica, remitida por el dermatólogo, para valorar la posibilidad de ser intervenida quirúrgicamente por lesiones inflamatorias

localizadas en las axilas y región inguinal, de cuatro años de evolución, para lo que ha realizado varios ciclos de antibióticos sin buena respuesta. No se refieren antecedentes familiares de acné inversa en abuelos (maternos y paternos) o progenitores, mientras que su única hermana no presenta ninguna de estas afecciones (Figura 1).

**Figura 1.** Árbol genealógico de la familia a que pertenece la paciente.



Las características comunes en las personas con síndrome de Down presentes en esta paciente y que se constatan al examen físico fueron: discapacidad cognitiva, retraso del crecimiento, dermatoglifos atípicos, hiperlaxitud ligamentosa que se manifiesta constantemente en la actitud hiperactiva que asume para comunicarse, genitales hipotróficos con vello pubiano lanugo, axilar casi ausente y ausencia de caracteres sexuales secundarios, en este caso referente a las mamas. Además se aprecian extremidades, cuello y manos cortas, presencia de pliegue palmar transversal, pliegue epicántico y macroglosia discreta que no limita el lenguaje, del cual tiene buen empleo. Desde el punto de vista emocional, la paciente manifiesta una afectividad intensa.

En piel se observan lesiones inflamatorias como nódulos abscedados, quistes supurativos y algunas pústulas, localizadas en las zonas de los pliegues de flexión, axilas y región inguinal, y otras lesiones más pequeñas en la cara. Las primeras evolucionan por brotes se hacen muy supurativas, purulentas, inflamatorias y dolorosas (Figura 2).

**Figura 2.** Paciente con síndrome Down con lesiones de acné inversa en región axilar, inguinal y algunas lesiones en el rostro.



### Exámenes complementarios

**Cariotipo:** Se recoge la información de los archivos del Centro Provincial de Genética del Hospital Pediátrico “Octavio de la Concepción y de la Pedraja” donde ha sido atendida la paciente. El cariotipo arrojó una alteración cromosómica compatible con un síndrome Down (47, XX + 21), realizado en el año 1992, un mes después de nacida la paciente.

**Rayos X de tórax:** se observa parénquima pulmonar normal, silueta cardíaca dentro de límites normales y costillas ligeramente horizontalizadas.

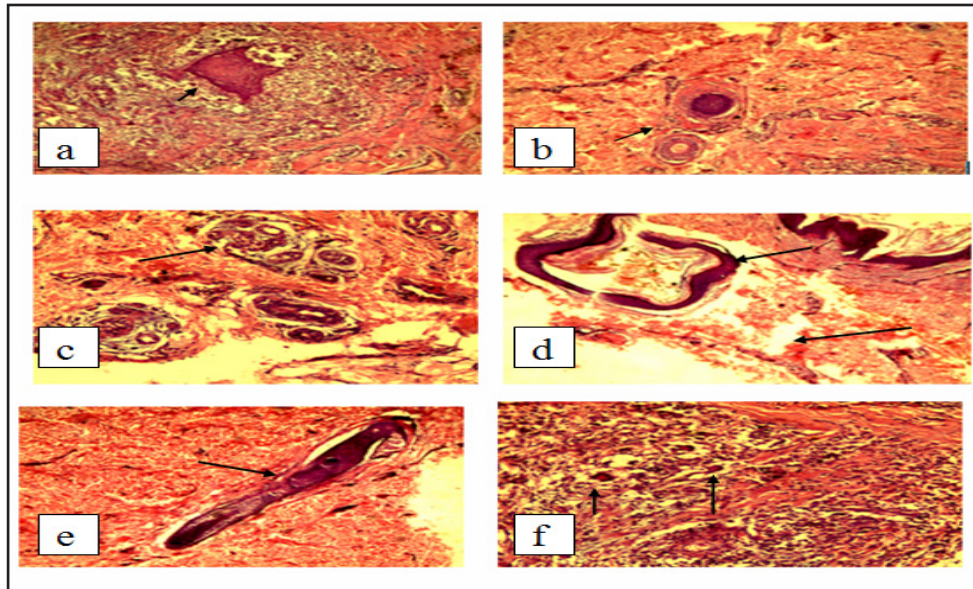
**Electrocardiograma:** ritmo sinusal frecuencia

cardíaca normal de 71 latidos por minuto, complejos normales.

**Cultivo de las lesiones fistulizadas en la región axilar:** Se identifica el *Staphylococcus aureus*.

**Informe histopatológico:** presencia de perifoliculitis con tapones córneos, fibrosis perianexial. Inflamación severa de la dermis inferior con restos de anejos cutáneos, fibras hiperelásticas, bello como lanugo en fase telógena, escasa presencia y hipoplasia de los anejos cutáneos, glándulas ecrinas y glándula apocrina pequeñas pero inflamadas en algunos folículos. (Figura 3)

**Figura 3.** Fotos de láminas histológicas. (a) Inflamación de un anejo cutáneo en dermis media con fibrosis peri aneal. (b) Fibrosis e inflamación peri folicular. (c) Glándulas ecrinas con inflamación. (d) Tapón corneo, conducto dilatado, quiste de anejo y presencia de engrosamiento hialino de las fibras elásticas. (e) Anejo cutáneo piloso (como lanugo) en fase telógena. (f) Engrosamiento hialino perifolicular.



### Discusión

El acné inversa no tiene un patrón de herencia específico, aunque puede presentarse como una herencia mendeliana. En el caso que se estudia, la paciente presentó una alteración cromosómica que se diagnostica desde el nacimiento o durante el periodo prenatal. Sin embargo, el acné inversa, que también tiene un componente genético, es una afección que se manifiesta en la pubertad, muy pocas veces en la infancia, y su diagnóstico ocurre cuando aparecen las manifestaciones clínicas.

En el caso en estudio aparecen tanto clínica como histológicamente signos de ambas afecciones, pues al examen físico se pueden constatar la facie mongoloide, así como las características a nivel de las manos típicas de esta alteración cromosómica.

En lo referente al acné inversa, se constataron cambios inflamatorios a nivel de la piel tanto axilar, inguinal como facial, propios de esta afección, dados por lesiones supurativas, purulentas, inflamatorias y dolorosas, presencia de abscesos comunicantes, en periodos de actividad, que evolucionan por brotes y se hacen muy evidentes. En el cultivo de las mismas se aisló un estafilococo aéreo, lo que es común en este

tipo de lesión como germen oportunista pero se conoce que el germen que interviene en la fisiopatogénesis de las lesiones es el *Propionibacterium acnes*, el cual necesita de medios de cultivo para gérmenes anaeróbicos, no disponibles en el contexto de investigación.

Histopatológicamente se manifiestan ambas enfermedades en el estudio de las biopsias donde concomitan cambios inherentes al daño folicular, perifolicular e inflamatorios con cambios propios de la aberración cromosómica del síndrome Down donde se aprecia la hiperelasticidad, que histológicamente se traduce en la presencia de fibras hiperelásticas, además de la hipoplasia de los anejos foliculares, glándulas y pelo.

Los hallazgos expuestos han sugerido que si bien el síndrome Down es producido por una alteración a nivel cromosómico y los estudios sobre el acné inversa hablan a favor de cambios en las bases nitrogenadas a nivel molecular estos últimos se localizan en diferentes cromosomas (1q, 14q y 19q). Sin embargo, no es posible definir las relaciones posibles que se establecen en el curso de las enfermedades genéticas concomitantes en este caso.

### Referencias bibliográficas

1. Gardiner KJ. Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Dawn síndrome. Trends Pharmacol Sci. 2010; 31(2): 66-73.
2. Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VL and M.C. Fisher E. Dawn syndrome-recent progress and future prospects. Hum



- Mol Genet. 2009; 18(R1):R75-R83.
3. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010; 2 (1-2): 9-16.
  4. Jansen I, Altmeyer P, Piewig G. Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(6):532-40.
  5. Sellheyer K, Krahl D. Review “Hidradenitis suppurativa” is acne inversa! An appeal to (finally) abandon a misnomer. *I J of Dermat.* 2005; 44: 535–540.
  6. Fitzsimmons JS, Fitzsimons EM, Gilbert G. Familial hidradenitis suppurativa: evidence in favour of single gene transmission. *J Med Genet.* 1984; 21 (4): 281-5.
  7. Prasad P, Kaviarasan P K, Joseph JM, Madhuri S, Viswanathan P. Familial acne inversa with acne conglobata in three generations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008; 74:283-5.
  8. Hamosh A, Scott AF, Amberger YF, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *ucl. Acids Res.* 2013; 33 (Suppl 1): D514-D517.
  9. Li CR, Jiang MJ, Shen BD, Xu HX, Wang HS, Yao X, et al. Two novel mutations of the nicastrin gene in Chinese patients with acne inversa. *Br J Dermatol.* 2011; 165:415–18.
  10. Wang B, Yang W, Wen B, Sun J, Su B, Liu B, et al.  $\gamma$ -Secretase Gene Mutations in Familial Acne Inversa. *Science Magazine.* 2010; 9:1055-1056.
  11. Liu Y, Gao M, Lv YM, Yang X, Ren YQ, Jiang T, et al. Confirmation by exome sequencing of the pathogenic role of NCSTN mutations in acne inversa (hidradenitis suppurativa). *J Invest Dermatol.* 2011; 131:1570–2.
  12. Nomura T, Sakai K, Ohguchi Y, Mizuno O, Hata H, Aoyagi H, et al. A novel splice site mutation in NCSTN underlies a Japanese family with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2013 ;168:206–9.
  13. Pink AE, Simpson MA, Brice GW, Smith CH, Desai N, Mortimer PS, et al. PSENEN and NCSTN mutations in familial hidradenitis suppurativa (Acne Inversa). *J Invest Dermatol.* 2012; 131:1568–70.
  14. Gao M, Wang PG, Cui Y, Yang S, Zhang YH, Lin D, et al. Inversa Acne (Hidradenitis Suppurativa): A Case Report and Identification of the Locus at Chromosome 1p21.1–1q25.3 *J Invest Dermatol.* 2006; 126(6):1302-6.
  15. Al-Ali FM, Ratnamala U, Mehta TY, Naveed M, Al-Ali MT, Al-Khaja N, et al. Hidradenitis suppurativa (or Acne inversa) with autosomal dominant inheritance is not linked to chromosome 1p21.1-1q25.3 region. *Experimental Dermatology.* 2010; 19: 851–853.
  16. Ingram JR, Piguat V. Phenotypic heterogeneity in hidradenitis suppurativa (acne inversa): classification is an essential step toward personalized therapy. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(6):1453-6.
  17. Tchernev G. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiotics (metronidazole plus clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian J Dermatol.* 2011; 56(3): 318–320
  18. Scheinfeld N. A case of a patient with stage III familial hidradenitis suppurativa treated with 3 courses of infliximab and died of metastatic squamous cell carcinoma. *Dermatol Online J.* 2014; 20(3):21764.
  19. Schwartz R A, Elston DM. Acne Conglobata. (Internet). 2012 (Citado 12 de Jul 2009). Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1072716-overview>
  20. Garcovich S, Amelia R, Magarelli N, Valenza V, Amerio P. Long-term treatment of severe SAPHO syndrome with adalimumab: case report and a review of the literature. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13(1):55-9.
  21. Wolber C, David-Jelinek K, Udvardi A, Artacker G, Volc-Platzer B, Kurz H. Successful therapy of sacroiliitis in SAPHO syndrome by etanercept. *Wien Med Wochenschr.* 2011; 161(7-8):204-8.
  22. Scheinfeld N. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis. *Dermatol Online J.* 2013; 19(6):18558.
  23. Lim DT, James NM, Hassan S, Khan MA. Spondyloarthritis associated with acne conglobata, hidradenitis suppurativa and dissecting cellulitis of the scalp: a review with illustrative cases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013; 15(8):346.
  24. Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *J Clin Rheumatol.* 2012; 18(8):413-5.
  25. Braun-Falco M(1), 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 Mar; 66(3):409-15.
  26. Navas C, Zapata D. Aspectos inmunológicos en la depresión. *Rev Venez Oncol.* 2009; 21(4); 244-252.
  27. Martínez R A, Riverón F G, Pupo V Y, Lantigua C A, Martínez B O. Evaluación de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con síndrome Down en edad pediátrica. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2010; 4(1):23-28