

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i5.10049>

Acné fulminante y pioderma gangrenoso simultáneos asociados con isotretinoína oral

Simultaneous acne fulminans and pyoderma gangrenosum associated to oral isotretinoin.

Abigail González Morales,¹ Manuel de los Santos Villavicencio,² José Antonio Sanabria Deseuza,³ Andrés Tirado Sánchez,³ Hiram Ugalde Aguilar,⁴ Luis Miguel Moreno López⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La isotretinoína juega un papel importante en la aparición de dermatosis neutrofilicas, incluido el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso en pacientes con lesiones graves de acné.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 22 años con acné vulgar moderado a severo, que manifestó acné fulminante y pioderma gangrenoso un mes posterior al inicio del tratamiento sistémico con isotretinoína oral; la primera dermatosis afectaba principalmente el tronco superior en ambas caras, constituida por múltiples placas úlcero-costrosas de base eritematosa, bordes irregulares, bien definidos con pústulas, pápulas y nódulos dispersos. La segunda dermatosis afectaba los miembros inferiores en el tercio medio e inferior en todas sus caras, constituida por úlceras de fondo sucio, de bordes eritematovioláceos, irregulares y bien definidos con abundantes costras serosanguíneas con secreción purulenta y ampollas flácidas de contenido seroso sobre piel eritematosa, acompañadas de fiebre y ataque al estado general. Ambas enfermedades se caracterizaban por sobreexpresión de interleucina (IL)-1b, IL-17, factor de necrosis tumoral (TNF)- α y múltiples quimiocinas, a través de la activación del inflammasoma y migración de neutrófilos. El tratamiento inicial fue con esteroide sistémico; al aliviarse las complicaciones derivadas de la isotretinoína oral y no observar recaída, se inició la reducción del esteroide oral y tratamiento con tetraciclina oral.

CONCLUSIONES: El pioderma gangrenoso y el acné fulminante pueden asociarse con isotretinoína oral, aunque éstos son eventos adversos raros y aún más de forma simultánea.

PALABRAS CLAVE: Acné fulminante; pioderma gangrenoso; isotretinoína.

Abstract

BACKGROUND: Isotretinoin plays an important role in the appearance of neutrophilic dermatosis, including Sweet's syndrome and gangrenous pyoderma in patients with severe lesions of acne.

CLINICAL CASE: A 22 year-old male patient with moderate severe acne vulgaris on baseline developed acne fulminans and pyoderma gangrenosum one month later after starting systemic therapy with oral isotretinoin; the first dermatosis mainly affected the upper trunk on both sides, consisting of multiple ulcer-crusting plaques with an erythematous base, irregular edges, well-defined with scattered pustules, papules, and nodules. The second dermatosis affected the lower limbs at the level of the middle and lower thirds on all their faces, consisting of ulcers with a dirty bottom, erythematous-violaceous edges, irregular and well-defined with abundant sero-sanguineous shores with purulent discharge and flaccid blisters of serous content on erythematous skin; accompanied by fever and general state attack. Both dermatoses were characterized by an overexpression of interleukin (IL)-1b, IL-17, tumor necrosis factor (TNF)- α , and

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Médico pasante de servicio social.

³ Dermatólogo adscrito.

⁴ Residente de Dermatopatología.

⁵ Dermatopatólogo adscrito.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SS, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2023

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

Abigail González Morales
abigailgonzalezm@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

González-Morales A, De los Santos-Villavicencio M, Sanabria-Deseuza JA, Tirado-Sánchez A, Ugalde-Aguilar H, Moreno-López LM. Acné fulminante y pioderma gangrenoso simultáneos asociados con isotretinoína oral. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (5): 645-653.

multiple chemokines, through inflammasome activation and neutrophil migration. The initial treatment was based on systemic steroid. When the complications due oral isotretinoin therapy resolved and no relapse was observed, the reduction of the oral steroid was started and management with oral tetracycline was reinitiated.

CONCLUSIONS: Pyoderma gangrenosum and acne fulminans can be associated with oral isotretinoin therapy, although these are rare adverse events and even more so simultaneously.

KEYWORDS: Acne fulminans; Pyoderma gangrenosum; Isotretinoin.

ANTECEDENTES

La isotretinoína es un retinoide sistémico administrado por vía oral que afecta las glándulas sebáceas, por lo que se prescribe como tratamiento de primera línea contra el acné moderado a severo. Su administración fue aprobada en 1982 por la FDA. Entre sus mecanismos de acción, la isotretinoína regula la proliferación celular al unirse a los receptores nucleares de ácido retinoico, además, disminuye la síntesis de poliaminas y la queratinización, lo que contribuye a sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas.^{1,2} Su efecto depende de la apoptosis de los sebocitos, que resulta de la estimulación por isotretinoína de la expresión de proteína apoptósica del ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral. Una revisión reciente sugiere que la apoptosis es la culpable de los múltiples eventos secundarios de la isotretinoína;³ la falta de su reconocimiento de algunos, aunque no sean tan comunes, puede conducir a una morbilidad significativa.

La isotretinoína juega un papel importante en la aparición de dermatosis neutrofílicas, incluido el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso en pacientes con lesiones graves de acné. Se

desconoce la causa del pioderma gangrenoso resultante de la administración de retinoides, pero se sugiere que se relaciona con la alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos en las lesiones,⁴ el aumento de la fragilidad de la piel provocada por el fármaco,^{5,6} además de una predisposición genética a generar síndromes autoinflamatorios. Aunque el pioderma gangrenoso es un evento adverso raro de la isotretinoína, su aparición simultánea con acné fulminante lo es aún más.^{7,8}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años, residente de la Ciudad de México, sin antecedentes familiares de importancia. Padecía acné vulgar moderado a severo, por lo que se dio tratamiento con isotretinoína oral (0.5 mg/kg al día). Un mes posterior al inicio del tratamiento, el paciente acudió a valoración refiriendo aumento en la cantidad de lesiones de acné, acompañadas de úlceras y costras serosanguinolentas en el tronco por ambas caras, malestar general y fiebre; además, manifestó incapacidad para deambular, mialgias 7/10 en los miembros inferiores, eritema y edema bilateral y simétrico con ampollas en ambas piernas. A la exploración se observaron dos dermatosis: la primera consistió en una dermatosis diseminada que afectaba principalmente

el tronco en el tercio superior por ambas caras, constituida por múltiples placas úlcero-costrosas de base eritematosa, bordes irregulares, bien definidos con pústulas, pápulas y nódulos dispersos. **Figuras 1 y 2**

La segunda dermatosis estaba diseminada, afectaba los miembros inferiores en el tercio medio



Figura 1. Tronco anterior con placas úlcero-costrosas, pústulas, pápulas y nódulos.



Figura 2. Tronco posterior con múltiples cicatrices atróficas, placas úlcero-costrosas, pústulas, pápulas y nódulos.

e inferior en todas sus caras, constituida por úlceras de fondo sucio, de bordes eritematovioláceos, irregulares y bien definidos con abundantes costras serosanguíneas con secreción purulenta en cantidad moderada y ampollas flácidas de contenido seroso sobre piel eritematosa. **Figuras 3 y 4**

La biometría hemática reportó leucocitosis con neutrofilia; la biopsia de piel mostró epidermis acantósica con exulceración, depósitos serosos y exocitosis de neutrófilos con focos de espongirosis, en la dermis y hasta el tejido celular subcutáneo se observó un infiltrado neutrofílico importante, que se disponía en forma masiva, de aspecto sucio; había vasos sanguíneos neoformados que estaban dilatados y congestivos,



Figura 3. Miembros inferiores afectados de forma bilateral.



Figura 4. Úlceras y costras serosanguíneas sobre piel eritematosa.

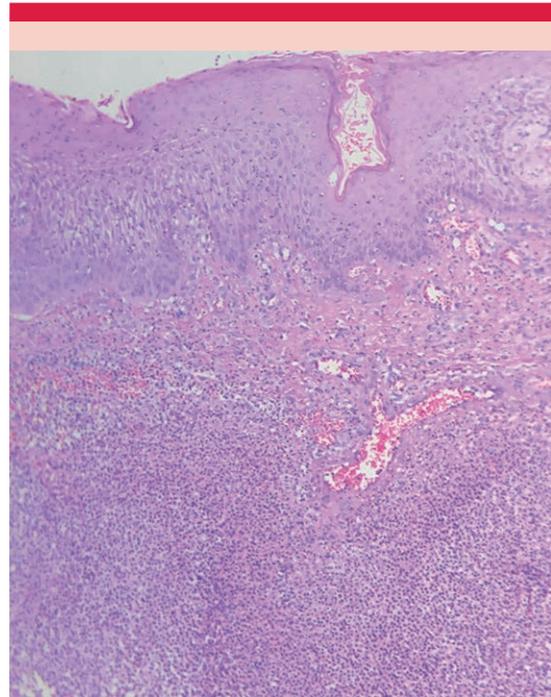


Figura 5. Corte de piel teñido con hematoxilina y eosina, imagen panorámica.

con ausencia de vasculitis, el estroma se mostró edematoso con hemorragia masiva de eritrocitos.

Figura 5

A mayor acercamiento se observó en todo el espesor de la dermis un infiltrado inflamatorio masivo compuesto principalmente por neutrófilos y en menor grado histiocitos, eosinófilos, células gigantes multinucleadas y eritrocitos extravasados que se disponían de forma intersticial, perivascular y perianexial. El estroma mostró degeneración de las fibras de colágena y en los vasos sanguíneos se observaron paredes engrosadas sin vasculitis. **Figura 6**

Con lo anterior se estableció el diagnóstico de pioderma gangrenoso. Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg al día y fomentos locales para descostrar, con mejoría significativa a las dos semanas de tratamiento; se continuó

el tratamiento hasta el alivio de las úlceras. Al curarse las complicaciones derivadas de la isotretinoína oral y no observar recaída, se inició la reducción del esteroide oral y tratamiento con tetraciclina oral. **Figuras 7 y 8**

DISCUSIÓN

La isotretinoína, también conocida como ácido 13-cis-retinoico, es un análogo sintético de la vitamina A, retinoide sistémico de primera generación administrado por vía oral. Se sintetizó por primera vez en 1955; sin embargo, la FDA aprobó su administración en 1982 como tratamiento del acné moderado a severo que no respondía a tratamientos convencionales, incluidos los antibióticos sistémicos. La licencia del Reino Unido para la isotretinoína se estableció en 2001, y la directiva europea recomienda que el tratamiento del acné inicie con una dosis de 0.5 mg/kg y se

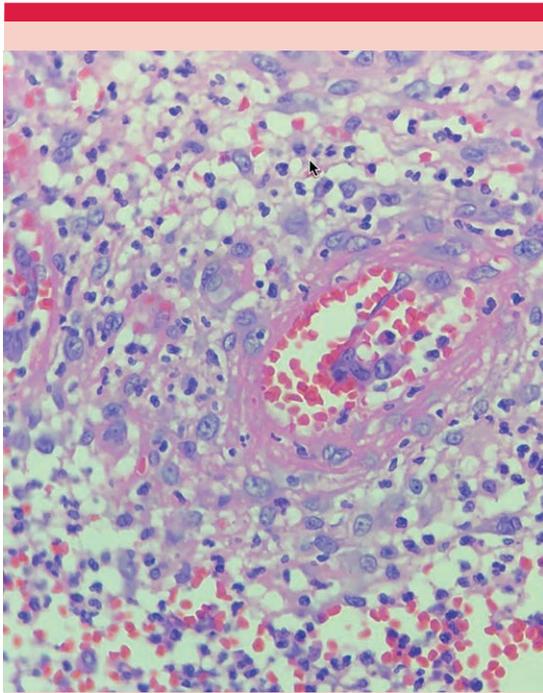


Figura 6. Acercamiento a estructura vascular con extravasación de eritrocitos.

evite en niños menores de 12 años, con estrategias estrictas de prevención de embarazo debido al riesgo de teratogenicidad. Además, es necesario controlar la función hepática y los lípidos antes de iniciar el tratamiento, un mes después y al menos tres meses posteriores.⁹

Los retinoides actúan a través de la interacción con los receptores nucleares de ácido retinoico (RAR), que son factores de transcripción dependientes de ligandos; son capaces de regular la expresión de varios genes e interferir en los procesos celulares. Sus mecanismos de acción son: normalización de la hiperqueratinización folicular; disminuir la producción de citoqueratinas 1, 10 y 14, filagrina y MMP, y aumentar la producción de citoqueratinas 7, 13 y 19, laminina B1 e IL-1. La consecuencia es la reducción de la adhesión de corneodesmosomas y corneocitos,



Figura 7. Tronco anterior con alivio del proceso inflamatorio y cicatrices queloides.



Figura 8. Miembros inferiores con alivio del proceso inflamatorio, con cicatrices atróficas y pérdida de los anexos cutáneos.

lo que favorece la proliferación y renovación celular en los folículos, la inducción de la apoptosis celular y la regulación inmunológica.¹⁰ Los efec-

tos adversos más frecuentes relacionados con la isotretinoína oral, que ocurren en el 90% de los pacientes, son: xerosis, xerostomía y xeroftalmia, causadas por la reducción de la producción de sebo y el grosor del estrato córneo, además de alteraciones de la barrera cutánea.¹¹

La isotretinoína está indicada como tratamiento del acné moderado a severo, rosácea, hidradenitis supurativa, pitiriasis rubra pilaris, liquen plano, así como en la prevención del carcinoma epidermoide en pacientes de alto riesgo, los linfomas cutáneos de células T y neuroblastoma, entre otros.¹²

El acné fulminante es la variante más grave del acné vulgar. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición súbita de nódulos ulcerados con costras serosanguinolentas con síntomas sistémicos como fiebre, artralgias, mialgias, pérdida de peso y astenia. Tiene mayor prevalencia en hombres entre 13 y 26 años.¹³ La primera descripción de acné fulminante la hicieron en 1959 Burns y Colville, quienes detallaron un caso de acné severo asociado con sepsis, por lo que lo denominaron "acné conglobata más enfermedad febril".¹⁴ En 1971, Kelly y Burns describieron los casos de dos pacientes con un síndrome al que denominaron "acné conglobata ulcerativo febril agudo con poliartralgia", caracterizado por acné conglobata ulceroso grave, fiebre y poliartralgia, que no respondía al tratamiento antibiótico habitual y que posteriormente se aliviaría con desbridamiento y esteroides sistémicos.¹⁵

En 1975 Plewig y Kligman acuñaron el término de acné fulminante, del latín *fulmen*, que significa relámpago, y describieron el cuadro característico de este tipo de acné con inicio abrupto y grave.¹⁶ Si bien ésta es una enfermedad bien establecida, los reportes de acné fulminante como efecto adverso a fármacos han sido escasos en la bibliografía, con aproximadamente 200 casos documentados y baja incidencia de éstos durante los últimos años.^{16,17,18}

El pioderma gangrenoso es una dermatosis autoinflamatoria neutrofílica rara caracterizada por úlceras dolorosas que a menudo afectan las piernas y el tronco. La mayoría de los casos son adultos de 30 a 50 años.

El acné es una enfermedad crónica e inflamatoria de la unidad pilosebácea en la que participan distintos mecanismos inmunológicos.¹³

El acné fulminante y el pioderma gangrenoso son reacciones adversas raras relacionadas con algunos medicamentos, incluida la isotretinoína oral. La patogenia del acné fulminante como efecto adverso a la isotretinoína no está clara; se ha sugerido que algunos factores, como la predisposición genética y una respuesta inmunitaria alterada, se asocian con que la isotretinoína promueva una reacción inmunitaria exagerada contra los antígenos de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) liberados por la ruptura del conducto pilosebáceo.^{7,19}

La asociación de acné fulminante con otros padecimientos como el pioderma gangrenoso tiene como hipótesis una respuesta autoinmunitaria exacerbada que consiste en la liberación de citocinas proinflamatorias, incluido el TNF- α , desencadenadas por *C. acnes* en sujetos genéticamente predispuestos tras el inicio del tratamiento con isotretinoína.^{11,19} Ambas enfermedades se caracterizan por la sobreexpresión de interleucina (IL)-1b, IL-17, factor de necrosis tumoral (TNF)- α y múltiples quimiocinas, lo que respalda el mecanismo de activación y migración de neutrófilos.^{11,19}

La isotretinoína interfiere con la función de los neutrófilos, como lo sugieren Marzano y colaboradores en un estudio en el que observaron que en la piel lesionada de pioderma gangrenoso y de pioderma gangrenoso, acné e hidradenitis supurativa (PASH) existe un perfil inflamatorio constante con sobreexpresión de IL-1-beta, IL-17, TNF- α , IL-8 y las otras quimioci-

nas CXCL1,2,3 y CXCL16. La sobreexpresión de IL-1-beta (también implicada en la fisiopatología del acné fulminante) y su receptor sugiere la activación del inflammasoma en pioderma gangrenoso similar a lo observado en síndromes autoinflamatorios asociados con pioderma gangrenoso.²⁰

La disfunción o activación del inflammasoma en ausencia de infección depende generalmente de mutaciones como las que ocurren en los síndromes mencionados y pueden desencadenar la cascada autoinflamatoria que conduce a la aparición de pioderma gangrenoso.²⁰

El pioderma gangrenoso asociado con el tratamiento con isotretinoína es poco frecuente. Se han reportado 5 casos de pioderma gangrenoso como efecto adverso a isotretinoína en la bibliografía.^{4,8} El pioderma gangrenoso inducido por fármacos generalmente comienza con nódulos o pústulas dolorosas, que evolucionan a úlceras en el transcurso de días o semanas tras iniciar tratamiento con el fármaco. En términos histológicos, el pioderma gangrenoso inducido por fármacos y el pioderma gangrenoso clásico se manifiestan con infiltración de neutrófilos en la dermis, con o sin vasculitis leucocitoclástica.^{20,21}

De acuerdo con los criterios de Naranjo (**Cuadro 1**), en pregunta 1 calificamos como "sí" sólo si hubo otros informes concluyentes de ese fármaco en particular implicado en pioderma gangrenoso y no otros fármacos de la misma clase. En la pregunta 3 calificamos como "no" si las lesiones no se aliviaron con la suspensión del fármaco sospechoso o no respondieron a los corticosteroides sistémicos. En la pregunta 5 puntuamos "sí" si alguna de las siguientes enfermedades estaba presente: síndrome mielodisplásico, cualquier neoplasia

maligna hematológica, artritis reumatoide. En la pregunta 7 calificamos como "sí" si el fármaco se detectó en los fluidos corporales en cualquier concentración, porque actualmente no hay datos que respalden la dependencia de la dosis en pioderma gangrenoso inducido por el fármaco.

Una puntuación de 1 a 4 indica una posible reacción adversa al fármaco, una puntuación de 5 a 8 indica una probable reacción adversa al fármaco y una puntuación de 9 a 13 indica una clara reacción adversa al fármaco. Las puntuaciones de Naranjo para isotretinoína demuestran puntuaciones consistentemente altas (mayores de 5) en múltiples informes de casos, lo que sugiere que el pioderma gangrenoso es una reacción adversa a este fármaco.²¹

El pioderma gangrenoso inducido por fármacos con frecuencia se diagnostica al inicio como una infección bacteriana erróneamente. Aunque de manera secundaria las heridas pueden infectarse, los antibióticos sistémicos proporcionan poco o ningún alivio. Como ocurre con todas las reacciones adversas graves a medicamentos, el pilar del tratamiento es la suspensión del fármaco sospechoso. Los corticosteroides sistémicos y los agentes inmunosupresores pueden acelerar el tiempo de cicatrización, pero no son curativos si se continúa con el fármaco causal.^{20,21}

CONCLUSIONES

El pioderma gangrenoso inducido por fármacos plantea un desafío diagnóstico. Debido a la gravedad de la reacción, generalmente es inaceptable administrar un placebo o volver a probar el fármaco. Por tanto, la correlación entre la administración de fármacos y el pioderma gangrenoso puede ser difícil de establecer.

Cuadro 1. Escala de probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo

Pregunta	Sí	No	No se sabe
1. ¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Ocurrió el evento adverso después de que se administró el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Se alivió la reacción adversa cuando se suspendió el fármaco o se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Hay causas alternativas (además del fármaco) que podrían haber originado la reacción por sí solas?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+2	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (u otros fluidos) en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue más grave cuando se aumentó la dosis o menos grave cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar a los mismos o similares medicamentos en alguna exposición previa?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el evento adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0

Una puntuación de 1 a 4 indica una posible reacción adversa al fármaco, una puntuación de 5 a 8 indica una probable reacción adversa al fármaco y una puntuación de 9 a 13 indica una clara reacción adversa al fármaco.

REFERENCIAS

- Ruiz-Lozano RE, Hernández-Camarena JC, Garza-Garza LA, et al. Isotretinoin and the eye: A review for the dermatologist. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e14029. doi: 10.1111/dth.14029
- Abdelmaksoud A, Lotti T, Anadolu R, et al. Low dose of isotretinoin: A comprehensive review. *Dermatol Ther* 2020; 33 (2): e13251. doi: 10.1111/dth.13251
- Melnik BC. Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity. *Acta Derm Venerol* 2017; 97: 173-181. doi: 10.2340/00015555-2535
- Tinoco MP, Tamler C, Maciel G, et al. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol* 2008; 47 (9): 953-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03662.x
- Exner JH, Dahod S, Pochi PE. Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1983; 119 (10): 808-811. doi:10.1001/archderm.1983.01650340018012
- Holmes SC, Thomson J. Isotretinoin and skin fragility. *Br J Dermatol* 1995; 132 (1): 165. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb08655.x
- Ruiz LTAA. Acné fulminante y pioderma gangrenoso asociados a tratamiento con isotretinoína oral. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2015; 23: 216-20.
- Levy JM, Richler D, Mahmood MN, et al. Pyoderma gangrenosum associated with alitretinoin therapy. *JAAD Case Rep* 2016; 2 (2): 135-7. doi: 10.1016/j.jdc.2016.01.003
- Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat* 2018; 29 (7): 698-705. doi: 10.1080/09546634.2018
- Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13 (8): 885-897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637
- Brzeziński P, Borowska K, Chiriac A, et al. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther* 2017; 30 (4). doi: 10.1111/dth.12483
- Khalil S, Bardawil T, Stephan C, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* 2017; 28 (8): 684-696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349
- Bueno-Wong JL, Gamboa-Ramírez F, Barrón-Tapia MT, et al. Acné fulminante. *Dermatol Rev Mex* 2019; 63 (Supl.1): S75-S83.
- Mopper C, Palmer AE, Burns RE. Detroit Dermatological Society. *AMA Arch Derm* 1959; 79 (3): 361-363. doi:10.1001/archderm.1959.01560150103019
- Schram A, Rosenbach M. Acne fulminans. In: Zeichner JA, ed. *Acneiform eruptions in dermatology: a differential diagnosis*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 2014: 117-123.

16. Bhatia J; Sarin A; Bhatia K. Acne fulminans: A case report and review of literature. *IJPD* 2021; 22 (1): 43-47. doi: 10.4103/ijpd.IJPD_141_18
17. Zaba R, Schwartz R, Jarmuda S, et al. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25 (5): 501-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03855.x
18. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999; 141 (2): 307-9. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02982.x
19. Freiman A, Brassard A. Pyoderma gangrenosum associated with isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (5 Suppl): S107-8. doi: 10.1016/j.jaad.2005.09.017
20. Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, et al. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol* 2017; 176 (6): 1588-1598. doi: 10.1111/bjd.15226
21. Wang JY, French LE, Shear NH, et al. Drug-induced pyoderma gangrenosum: A review. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19 (1): 67-77. doi: 10.1007/s40257-017-0308-7

