

TRABAJOS ORIGINALES

# Hiperplasia sebácea. Tratamiento con isotretinoína

## Sebaceous hyperplasia. Treatment with isotretinoin

Luciana Costa<sup>1</sup>, Carola Jürgens<sup>1</sup>, Carlos Consigli<sup>2</sup>, Javier Consigli<sup>3</sup>

### RESUMEN

La hiperplasia de glándulas sebáceas (HGS) representa el aumento del tamaño del lóbulo sebáceo alrededor del infundíbulo folicular. Clínicamente se presenta con pápulas pequeñas, amarillentas, umbilicadas que se localizan en la parte central y superior de cara y/o en tronco. Es más frecuente en hombres, en edades medias de la vida. Se han comunicado múltiples terapéuticas aunque a menudo conducen

a la recurrencia. La isotretinoína actualmente es una alternativa eficaz. Se presentan seis casos de esta entidad tratados con isotretinoína a baja dosis, con resultados satisfactorios a corto plazo, sin recurrencias. **Palabras clave:** hiperplasia de glándulas sebáceas, tratamiento, isotretinoína.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (3): 146-150

### ABSTRACT

*Sebaceous gland hyperplasia (HGS) represents the enlargement of the sebaceous lobe around the follicular infundibulum. Clinically presents with small, yellowish papules, usually umbilicated located in the central and upper face or trunk. It is more common in men, in middle age of life. Multiple treatments have been reported, but often lead to*

*recurrence. Isotretinoin is currently an effective alternative. Six cases of this entity, treated with low-dose isotretinoin with satisfactory short term results without recurrences are presented.*

**Key words:** hyperplasia of sebaceous glands, treatment, isotretinoin.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (3): 146-150

<sup>1</sup> Médica concurrente

<sup>1</sup> Médica concurrente

<sup>2</sup> Profesor titular, Cátedra de Dermatología, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC)

<sup>3</sup> Profesor Adjunto, Cátedra Dermatología, Universidad Católica de Córdoba (UCC)

Contacto del autor: Luciana Costa

E-mail: yo-lucosta@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 25/05/2015

Fecha de trabajo aceptado: 13/10/2016

Conflicto de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### INTRODUCCIÓN

La hiperplasia de glándulas sebáceas (HGS) fue descrita por primera vez en el año 1980 como una proliferación tumoral benigna de las glándulas sebáceas, representa el aumento del tamaño del lóbulo sebáceo alrededor del infundíbulo folicular<sup>1,2</sup>.

Se desarrolla más frecuentemente en hombres que en mujeres y se han descrito casos familiares, lo que demostraría el carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta que podría presentar esta patología<sup>3,4</sup>.

Clínicamente se manifiesta con pápulas, generalmente múltiples, pequeñas, de aproximadamente 3 mm, amarillentas, a veces surcadas por telangiectasias radiales ordenadas, localizadas en la parte central y superior de la cara o en tronco, en pacientes de mediana edad<sup>2,3,5</sup>.

Con frecuencia muestran un valle central o umbilicación que se corresponde con el orificio del infundíbulo folicular central<sup>2,3</sup>.

La hiperplasia sebácea prematura, también conocida como hiperplasia sebácea presenil familiar, se

presenta como un cuadro extenso que comienza en la pubertad y empeora con la edad. Compromete cara, cuello y tórax pero respeta las áreas periorificiales. Se ha comunicado en este caso el patrón de herencia autosómica dominante<sup>6</sup>.

Se han reportado presentaciones menos comunes como por ejemplo disposiciones lineales y zosteriformes,

gigantes y difusas, y las confinadas a aréola o vulva. En la actualidad algunos autores consideran que el rinofima es una forma especial de hiperplasia sebácea<sup>3</sup>.

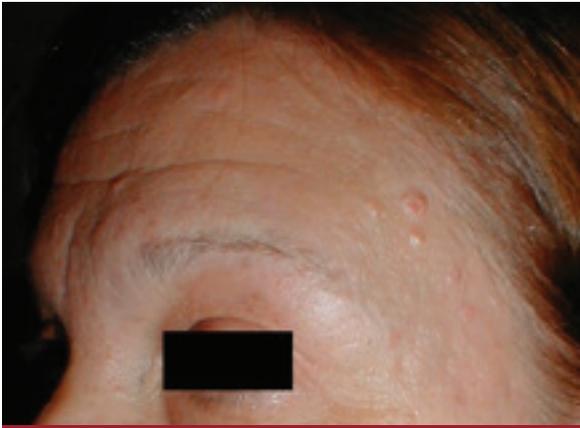
### Serie de casos

En la Tabla 1 se presentan los casos clínicos con sus características clínicas y respuesta al tratamiento.

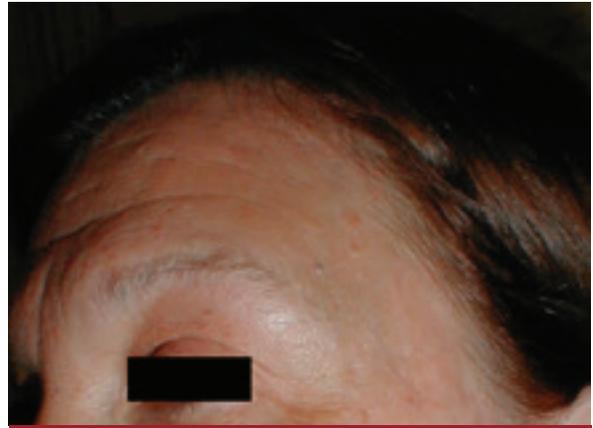
	Caso 1 (Fotos 5 y 6)	Caso 2 (Fotos 1 y 2)	Caso 3	Caso 4	Caso 5 (Fotos 3 y 4)	Caso 6
<b>Edad</b>	62	53	60	52	78	49
<b>Sexo</b>	M	F	F	M	M	M
<b>Manifestación clínica</b>	Pápulas amarillentas umbilicadas de 2-5mm, hipersecreción sebácea asociada	Pápulas color piel y amarillentas, umbilicación central	Pápulas amarillentas, umbilicadas, entre 2-5 mm	Pápulas amarillentas, hipersecreción sebácea, cicatrices crónicas, dilatación folicular a predominio nasal, telangiectasias	Pápulas umbilicadas	49
<b>Número de lesiones</b>	Múltiples	Múltiples	Múltiples	Múltiples	Múltiples	Múltiples
<b>Localización</b>	Frente	Región temporal y mejillas	Frente y mejillas	Mejillas, dorso nasal	Frente	Frente
<b>Tiempo de evolución</b>	Dos meses	Cuatro meses	Seis meses	Cinco meses	Ocho meses	Tres meses
<b>APP</b>	No refiere	No refiere	No refiere	Acné juvenil	HTA	No refiere
<b>Tratamientos previos</b>	No realizó	No realizó	No realizó	No realizó	No realizó	No realizó
<b>Laboratorio</b>	Sin particularidades	Sin particularidades	Ligera elevación de triglicéridos	Sin particularidades	Hipercolesterolemia	Sin particularidades
<b>Dosis de isotretinoína</b>	0,3mg/kg/día	0,3mg/kg/día	0,5mg/kg/día	0,3mg/kg/día	0,3mg/kg/día	0,3mg/kg/día
<b>Duración del tratamiento</b>	Tres meses	Cinco meses	Seis meses	Cuatro meses	Tres meses	Tres meses
<b>Reacciones adversas</b>	No presentó	No presentó	Elevación de triglicéridos	No presentó	No presentó	No presentó
<b>Recurrencia control durante 12 meses luego de finalizado el tratamiento</b>	No presentó	No presentó	Recurrencia de escasas lesiones antes de los 12 meses	No presentó	No presentó	No presentó

APP: antecedentes personales patológicos. HTA: hipertensión arterial. Laboratorio: citológico completo, eritrosedimentación, uremia, creatininemia glucemia, perfil hepático, colesterol total, triglicéridos, previo al inicio de isotretinoína, durante la terapéutica y al final de la misma.

**TABLA 1** : Casos clínicos con sus características clínicas y respuesta al tratamiento.



**FOTO 1:** Caso clínico 2: pápulas color piel y amarillentas con umbilicación central en región temporal. Cuatro meses de evolución.



**FOTO 2:** Caso clínico 2: tratamiento con isotretinoína 0,3mg/kg/día por cuatro meses.



**FOTO 3:** Caso clínico 5: pápulas umbilicadas región frontal sobre piel fotodañada. Ocho meses de evolución.



**FOTO 4:** Caso clínico 5: desaparición de lesiones posterior a tratamiento con isotretinoína 0,3mg/kg/día por tres meses.



**FOTO 5:** Caso clínico 1: pápulas umbilicadas en región frontal. Dos meses de evolución.



**FOTO 6:** Caso clínico 1: resolución luego de tratamiento con isotretinoína 0,3mg/kg/día por tres meses.

## DISCUSIÓN

La HGS se atribuye a factores extrínsecos como la exposición prolongada a las radiaciones ultravioletas, particularmente UVA por penetrar con mayor profundidad y llegar hasta la glándula. El tratamiento inmunosupresor es otro factor de riesgo reflejado por el aumento de la incidencia partiendo del 1% de las HGS en pacientes sanos, al 16% en aquellos receptores de trasplante en tratamiento prolongado con ciclosporina A sola o combinada con corticoesteroides<sup>7</sup>. El envejecimiento cronológico regulado por hormonas, especialmente andrógenos, determina una renovación celular lenta con la consecuente aglomeración de sebocitos dentro de la glándula y los cambios moleculares asociados lo cual constituye el factor de riesgo intrínseco más importante<sup>8</sup>.

Recientemente se ha descubierto la mutación del gen BRAF V600E involucrada en el desarrollo de glándulas sebáceas anormales. Se ha implicado a este factor como posible causa de la HGS<sup>8</sup>.

Aunque la hiperplasia sebácea no forma parte del síndrome de Muir-Torre, algunas investigaciones revelan que las mismas pueden incluirse entre las manifestaciones extracolónicas del síndrome de poliposis colónica asociada al gen MYH (MAP), enfermedad autosómica recesiva caracterizada por múltiples adenomas colorrectales y cáncer<sup>8</sup>.

El diagnóstico suele ser clínico; la dermatoscopia puede ser útil como complemento en el examen clínico y la confirmación del cuadro muchas veces requiere el estudio histopatológico sobre todo para realizar el diagnóstico diferencial. La histología revela la presencia de glándulas sebáceas aumentadas de tamaño, con lóbulos agrupados alrededor de un conducto central amplio. El orificio superficial corresponde al área umbilicada. Aunque algunos lóbulos parecen maduros, en general presentan células indiferenciadas con gotitas lipídicas escasas. Afecta a una o pocas glándulas, de modo que podría tratarse de un hamartoma<sup>4,9</sup>.

El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con el carcinoma basocelular donde las telangiectasias adoptan un patrón aleatorio; el adenoma sebáceo es una lesión tumoral, benigna, generalmente única. Se presenta como pápula o nódulo amarillento, de aproximadamente 1 cm que se distribuye en cabeza, cuello y menos comúnmente en tronco. Asimismo deben tenerse en cuenta otras patologías como el carcinoma sebáceo, molusco contagioso, queratoacantomas pequeños, tricoepiteliomas y angiofibromas particularmente en la variante juvenil<sup>2,5,6</sup>.

Aunque han sido reportados varios métodos de tra-

tamiento, rara vez proporcionan una curación completa y a menudo conducen a la recurrencia. Se han descrito topificaciones con agentes químicos, escisión quirúrgica, afeitado, curetaje, electrocoagulación, crioterapia, tratamiento con láser CO<sub>2</sub>, láser de diodo 1.450 nm, láser de colorante pulsado (PDL) y erbio, terapia tópica con ácido 5-aminolevulínico y terapia fotodinámica<sup>10</sup>. La mayoría de las técnicas destructivas no es específica y se asociada con complicaciones potenciales tales como cicatrices atróficas y despigmentación<sup>11</sup>.

La isotretinoína (ácido retinoico 13-cis) ha sido referida como una alternativa eficaz en el tratamiento de la hiperplasia sebácea<sup>12</sup>.

El efecto de la isotretinoína en el acné fue un descubrimiento de manera fortuita durante la investigación de su uso en el tratamiento de ictiosis<sup>13</sup>. Aunque fue descrita su aplicación en 1979, recién en el año 1982 fue aprobada por la FDA en el abordaje terapéutico del acné noduloquistico severo<sup>14-16</sup>.

También está indicada en trastornos de la queratinización tales como ictiosis, enfermedad de Darier-White, pitiriasis rubra pilaris y psoriasis. Por otro lado también ha sido utilizada en rosácea, hidradenitis supurativa, lupus eritematoso, granuloma anular diseminado, enfermedades precancerosas y cancerosas como queratosis actínica, leucoplasia oral, lesiones por HPV, liquen escleroso y atrófico, xeroderma pigmentoso, queratoacantoma y síndrome del nevo basocelular<sup>17</sup>.

El papel de este retinoide en la HGS ha sido descrito en el año 1982; Plewig *et al.* demostraron que los cambios estructurales profundos producidos en el aparato sebáceo después de la terapia con isotretinoína se manifiestan aproximadamente en la tercera semana de iniciada la terapéutica, con una importante reducción en el tamaño de la glándula la cual se mantiene hasta la semana 12, señalando el desarrollo de fibrosis perifolicular<sup>18</sup>.

La isotretinoína tiene efectos antiproliferativos sobre sebocitos por la detención del ciclo celular y su consecuente apoptosis al suprimir hasta el 90% de la producción de sebo por la inhibición de la síntesis de lípidos sebáceos e impedir la progresión de la diferenciación de sebocitos *in vivo* e *in vitro*<sup>10,12</sup>.

Recientemente la proteína de neutrófilos asociada a gelatinasa lipocalina (NGAL) ha sido identificada como un mediador de la apoptosis de los sebocitos. La isotretinoína incrementaría la expresión de NGAL al reducir la producción de sebo tempranamente; el mecanismo específico por el cual induce la apoptosis en sebocitos aún no se ha determinado<sup>19</sup>.

Hay un debate en curso acerca de la elección de la dosis de ataque ideal y un plan de mantenimiento en

pacientes con HGS. Aunque existen diferentes esquemas de tratamiento en el acné, los mismos no están estandarizados en esta entidad<sup>20</sup>. Los intentos para determinar la dosis acumulativa necesaria para obtener una respuesta óptima al tratamiento y baja tasa de recaída, todavía no han dado pruebas suficientes para efectuar una recomendación firme<sup>21</sup>. Aún hoy la recurrencia después del cese del tratamiento es aún un inconveniente importante<sup>10</sup>.

Diferentes publicaciones consultadas relatan series de casos de HGS en tratamiento con isotretinoína cuyas dosis de ataque oscilan entre los 0,2 a 0,5 mg/Kg/día y algunos aislados de hasta 1 mg/kg/día<sup>22</sup>.

Recientemente, y teniendo en cuenta la frecuente recidiva de las lesiones luego del tratamiento en monoterapia con isotretinoína, se ha descrito el uso combinado de este fármaco a dosis bajas luego de la intervención con láser de CO<sub>2</sub> u otras modalidades quirúrgicas logrando una dosis acumulativa apropiada de la isotretinoína que pueda inducir la remisión prolongada de la HGS<sup>22,23</sup>.

## CONCLUSIONES

La hiperplasia sebácea es una patología frecuente, con múltiples abordajes terapéuticos pero con alta probabilidad de recidiva. Presentamos esta serie de casos los cuales fueron tratados con isotretinoína a bajas dosis, con resultados satisfactorios y sin presentar recurrencias luego de la finalización del mismo. Si bien en la actualidad no existe una pauta estandarizada de tratamiento en cuanto a dosis y duración de la terapéutica, nuestros pacientes no manifestaron recidiva a corto plazo en controles sucesivos realizados durante 12 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dupre A, Bonafé JL, Lamon R. Functional familial sebaceous hyperplasia of the face. Reverse of the cunliffe acne-free naevus? Its inclusion among naevoid sebaceous receptor diseases. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5:203-7.
2. Calmont Mc. Neoplasias anexiales. En: Bologna JL, Jorrizo JL, Rapini R. *Dermatología*. Ed. El Sevier, Madrid, 2004:1 743-1744.
3. Taylor RS, Perone JB, Kadd S, Kerl H. Tumores de anexos y hamartomas de la piel. En Fitzpatrick TB, Wolff K, Goldsmith L, Katz S, et al. *Dermatología en Medicina General*. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2009,1068-1087.
4. Tagliolatto S, Alchorne M. Sebaceous hyperplasia: a pilot study to correlate this skin disease with circulating androgen levels. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 917-923.

5. Habib T, Campbell Jr J, Chapman M, Dinulos J, et al. Tumores cutáneos benignos. En: *Enfermedades de la piel diagnóstico y tratamiento*. Ed. El Sevier, Madrid, 2006, 420-423.
6. Odom R, James W, Berger T. Nevus, neoplasias y quistes epidérmicos. En: *Andrew's Dermatología*. Ed. Marban, Madrid, 2004,800-868.
7. McDonald S, Goh M, Chong A. Successful treatment of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia with oral isotretinoin in two renal transplant recipients. *Australas J Dermatol* 2011; 52: 227-230.
8. Ponti G, Venesio L, Giovanni P, Bertario L, Sala P. BRAF Mutations in multiple sebaceous hyperplasias of patients belonging to MYH-associated polyposis pedigrees. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1387-1391.
9. Elder D, Elenitsas R, Ragsdale B. Tumores de los anexos epidérmicos. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. *Histopatología de la piel*. Ed. Inter-médica, Buenos Aires, 1999, 651-694.
10. Shin J, Young Jung J, Hee Lee J. A case of sebaceous hyperplasia maintained on low-dose isotretinoin after carbon dioxide laser treatment International. *Int J Dermatol* 2014; 53: 151-153.
11. Winstanley D, Blalock T, Houghton N, Ross E. Treatment of sebaceous hyperplasia with a novel 1,720-nm Laser. *Drugs Dermatol* 2012; 11: 1323-1326.
12. Grekin RC, Ellis CN. Isotretinoin for the treatment of sebaceous hyperplasia. *Cutis* 1984; 34: 90-92.
13. Peck GL, Yoder FW. Treatment of lamellar ichthyosis and other keratinising disorders with an oral synthetic retinoid. *Lancet* 1976; 2 1172-1174.
14. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 30:329-333.
15. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:735-745.
16. Isotretinoin. In: McEvoy GK, Ed. *AHFS drug information* 2003. Bethesda, MD: American Society of Health-System.
17. Amichai B, Grunwald MH. Isotretinoin in dermatology. *J Dermatol Treatment* 2000; 11, 219-240.
18. Plewig G, Jutta N, Helmut H. Action of isotretinoin in acne rosier and gram-negative folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:766-785.
19. Lumsden KR, Nelson AM, Dispenza M. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *Br J Dermatol* 2011; 165: 302-310.
20. Yu C, Shahsavari M, Stevens G, Liskanich R, et al. Isotretinoin as monotherapy for sebaceous hyperplasia. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:699-701.
21. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Dermatol Venereol* 2012; 26: 1-29.
22. Herane M. Actualización terapéutica en acne vulgaris. *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3: 5-19.
23. Kim SK, Do JE, Kang HY, Lee ES, et al. Combination of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy with carbon dioxide laser for sebaceous hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 2007; 3; 523-524.
24. Divaris DX, Kennedy JC, Pottier RH. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin fluorescence. *Am J Pathol* 1990; 136:891-897.