

REVISIÓN

Acné fulminante

Marimar García Álvarez-Eire, Jesús del Pozo y Manuel Almagro

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

El acné fulminante o *acne fulminans* es una forma rara y grave de acné que afecta con mayor frecuencia a varones jóvenes con acné leve o moderado y se caracteriza por la aparición repentina de lesiones ulcerativas, costrosas y dolorosas, con gran componente inflamatorio, localizadas en la espalda, el pecho y la cara. Se acompaña casi siempre de fiebre e intensa afección general, artralgias en la mitad de los casos y una intensa leucocitosis. Responde a tratamiento esteroideo y a dosis bajas de isotretinoína, fármaco que paradójicamente en algunos casos se ha incriminado como factor desencadenante.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Un caso compatible con el diagnóstico de acné fulminante, «acné *conglobata* con placas vegetantes y ulcerosas», fue descrito por Pautrier en 1937¹, pero el primer caso claro fue descrito por Burns y Colville² en 1958, con la denominación de «acné *conglobata* con septicemia». Window et al³ en 1961, Thyresson en 1963⁴ y Moschella en 1964⁵ describen con posterioridad nuevos casos y hacen hincapié en las manifestaciones generales y extracutáneas, fundamentalmente articulares.

El primer intento de individualizar esta entidad se debe a Kelly y Burns⁶ en 1971 que utilizaron el término «acné *conglobata* agudo, febril y ulcerativo con poliartralgias» y establecieron cinco criterios para su diagnóstico:

- Inicio brusco.
- Ulceración intensa sin formación de quistes.
- Estado «tóxico» con fiebre y poliartralgias.
- Fallo en la respuesta terapéutica al tratamiento antimicrobiano usual.
- Respuesta favorable con terapia esteroidea.

Ström et al⁷ en 1973 describieron 6 casos, dos de ellos con reacciones leucemoides y dos con hematuria microscópica interpretada como una nefritis focal.

El nombre de acné fulminante, propuesto por Plewig y Kligman⁸ en 1975 fue utilizado por primera vez por Goldschmidt et al⁹ en 1977. Estos autores reúnen 12 ca-

Correspondencia: Dr. M. Almagro Sánchez.
Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 La Coruña.
Correo electrónico: der@canalejo.org



Figura 1. Predominio de lesiones exudativas, con pústulas y nódulos en la espalda al inicio del proceso.

109

sos previos y ocho nuevos, detallando las características del cuadro que conocemos en la actualidad.

En la década de los ochenta se describieron varios pacientes con acné fulminante desencadenados por isotretinoína, que también se utilizaba en otros como tratamiento del cuadro. De este modo, la isotretinoína y el acné fulminante están fuertemente ligados.

INCIDENCIA

Se trata de una enfermedad rara, de la que se han publicado poco más de un centenar de casos¹⁰, todos ellos de raza blanca.

Es un proceso casi exclusivamente descrito en varones entre 13 y 16 años. Representan una excepción los casos desencadenados por isotretinoína, que son más frecuentes en mujeres y en los que la media de edad se incrementa aproximadamente en una década.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El acné fulminante es una de las principales enfermedades dermatológicas agudas que deja secuelas cicatrizales en pacientes jóvenes. Afecta sobre todo a varones en la segunda década de la vida, generalmente con formas leves de acné de más de un año de evolución, a excepción de los casos desencadenados por isotretinoína, que son formas graves de acné que requirieron tratamiento con este fármaco.



Figura 2. Detalle de lesiones inflamatorias con signos de infección bacteriana en el hombro.

Estos enfermos sufren un empeoramiento brusco de su acné (en 2-6 semanas), con aparición de lesiones pustulosas sobre una base eritematosa, ulterior abscesificación, supuración y formación de costras hemorrágicas. En los casos no desencadenados por isotretinoína raramente se observan lesiones nodulares o quísticas. Las áreas que suelen afectarse son la espalda, los hombros y la parte superior de la pared torácica anterior (figs. 1 y 2). En muchos casos también se afecta la cara, con lesiones leves o moderadas de acné y hay casos con lesiones pustulosas asépticas en las palmas de las manos¹¹ y pústulas foliculares asépticas en el cuero cabelludo. Las partes laterales del tronco, incluyendo las axilas, suelen estar respetadas¹². Las lesiones son tan dolorosas que estos enfermos para caminar o estar sentados suelen adoptar una postura característica, con la espalda encorvada y los hombros caídos⁹; Plewig et al⁸ refieren que a estos pacientes les duele caminar.

El cuadro cursa como una enfermedad sistémica, con fiebre elevada, astenia, anorexia, pérdida de peso y poliartralgias asimétricas de grandes articulaciones. Pueden existir adenopatías de carácter dermatopático¹¹.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Es característica una intensa leucocitosis con desviación izquierda, tan marcada que incluso se han descrito reacciones leucemoides en varios casos⁷. Los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR), la alfa-2-globulina y el fibrinógeno, suelen estar elevados. Algunos presentan además anemia, que puede ser normo o hipocrómica, y se han detectado casos con hematuria microscópica^{7,13}. Aunque en casos aislados existe discreta elevación^{13,14} o descenso de las inmunoglobulinas¹³, sus valores suelen ser normales, al igual que el complemento.

Los hallazgos de los cultivos de las lesiones, tanto en fases precoces como tardías, son contradictorios. Se han cultivado *P. acnes*, *S. aureus*, *S. albus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, etc., pero probablemente en la mayoría de los casos son contaminantes secundarios, sin participación en la etiología de la enfermedad.

Los hemocultivos realizados en algunos pacientes durante los picos febriles fueron de forma constante negativos.

Los estudios inmunológicos, los tests cutáneos intradérmicos con antígenos bacterianos y otros antígenos y los estudios de quimiotaxis, fagocitosis y movilidad de los neutrófilos suelen ser normales, pero pueden producirse alteraciones aisladas de todos ellos. El proteíograma y la inmunoelectroforesis también suelen ser normales.

ASOCIACIONES

Se han descrito diversas asociaciones con este proceso:

- Reacciones leucemoides con médula ósea hiperactiva^{7,15}.
- Hematuria microscópica como signo de nefropatía^{7,13}.
- Eritema nudoso¹⁶⁻¹⁸ o eritema nudoso *migrans*¹⁹.
- Manifestaciones musculosqueléticas variadas: miopatía^{13,20}, mialgias^{2,21}, artralgias^{2,6,7,9,22-24}, artritis^{3,5,21,25-27}, lesiones óseas líticas^{26,28-33}, síndrome de hiperostosis adquirida³⁴.
- Esplenomegalia dolorosa³⁵ o hepatosplenomegalia¹⁹.
- Enfermedad de Crohn³¹, enfermedad inflamatoria intestinal³⁶.
- Karvonen et al³⁷ refieren que 12 de sus 24 pacientes con acné fulminante presentaban dermatitis atópica, uno artritis reumatoide juvenil, dos de ellos epilepsia y uno de ellos bloqueo cardíaco congénito.
- Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteitis)³⁸.
- Hiperplasia adrenal congénita³⁹.
- Erupción seudopioderma gangrenosa y escleritis⁴⁰.
- Síndrome mielodisplásico en nuestro caso.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

El estudio histopatológico varía según analicemos lesiones tempranas o muy evolucionadas. Las lesiones tempranas (eritema intenso rodeando una pústula) se caracterizan por un intenso infiltrado formado, sobre todo por polimorfonucleares y algunos histiocitos, con infiltración y destrucción de la pared folicular. Algunos folículos se encuentran distendidos y con acumulaciones de células queratinizadas, formando microcomedones, pero otros aparecen sin ninguna tendencia a la formación de comedones. El infiltrado polimorfonuclear normalmente se extiende de forma profunda hasta el pánículo adiposo⁹.

Las lesiones tardías (ulcerativas y nodulares) evidencian una epidermis totalmente necrótica o ausente, cubierta por una costra hemorrágica. En la dermis existe un infiltrado muy intenso y profundo, compuesto principalmente por polimorfonucleares neutrófilos, histiocitos y linfocitos. Las estructuras foliculares suelen estar ausentes o hay algunos pequeños restos. Cuando las lesiones son muy intensas aparece un intenso edema dérmico e hiperplasia vascular. La invasión ocasional de las paredes de los vasos con polvo nuclear, material fibroide o cambios endoteliales no suele verse. En las le-

siones muy tardías podemos encontrar una epidermis acantótica en regeneración, con hiperplasia vascular y numerosos fibroblastos estrellados en la dermis⁴¹.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La patogenia de esta rara y devastadora enfermedad cutánea es todavía un misterio. Las causas teóricas que han recibido mayor atención son la sepsis, las alteraciones inmunitarias, la sensibilidad hormonal, los factores genéticos o el hecho de que se trate de una enfermedad inducida por fármacos (isotretinoína).

Sepsis

La intensa afectación general con fiebre, leucocitosis, incremento de la VSG, anemia, mal estado general y pérdida de peso sugirieron a algunos autores que podría tratarse de una sepsis por *P. acnes*^{2,4,9}, pero los hemocultivos repetidos realizados en diversos enfermos siempre fueron negativos.

Alteraciones inmunológicas

Las asociaciones de la enfermedad, la respuesta a esteroides y los hallazgos de los estudios complementarios sugirieron una base inmunológica del cuadro¹¹. En este sentido, se postularon varias posibilidades:

- Reacción de Schwartzman².
- Fenómeno de Arthus¹⁶.
- Inmunodeficiencia celular. Rajka⁴² y Palatsi⁴³ demostraron un descenso de la hipersensibilidad retardada en varios pacientes con el cuadro que entonces llamaban acné *conglobata* febril.
- Varios autores han defendido la posibilidad de una reacción antígeno (Ag)-anticuerpo (Ac). En este sentido se han demostrado en algunos casos inmunocomplejos circulantes^{17,25} y valores elevados de inmunoglobulinas¹⁶. Sin embargo, no suelen observarse los parámetros asociados a la formación de inmunocomplejos, como valores descendidos de complemento y depósito de complemento e inmunoglobulinas.

- Enfermedad autoinmune²⁶ con afección de la piel, los riñones, la médula ósea, las articulaciones, los huesos y los músculos, siendo el probable desencadenante los antígenos bacterianos existentes en las lesiones del acné vulgar de forma previa al inicio del cuadro.

En 1988 Blanc et al⁴⁴ asumen que el acné fulminante es una reacción inmune sistémica y explosiva, de tipo III o tipo IV frente a *P. acnes*, como ya había sido considerado por autores anteriores^{16,25}.

En la actualidad, se cree que *P. acnes* tiene un papel preponderante en el desarrollo de este cuadro, asociado a alteraciones inmunitarias que presentan estos enfermos sobre una base genética determinada.

Papel de *P. acnes*. Karvonen et al⁴⁵ demuestran que la inmunidad específica mediada por células contra *P. acnes* en sus enfermos con acné fulminante está aumentada.

P. acnes es un estímulo mayor para la inflamación en el acné⁴⁶; así, hay estudios que demuestran una relación entre la reducción de *P. acnes* de la superficie de la piel y la mejoría clínica, y una concordancia entre la resistencia de *P. acnes* a un antibiótico y la escasa respuesta de ese paciente al antibiótico referido⁴⁷. Por otra parte, hay una buena correlación entre la intensidad del acné inflamatorio y el valor de anticuerpos circulantes frente a *P. acnes*^{48,49}. Es probable que la colonización del ducto pilosebáceo sea un requisito previo para que exista inflamación en el acné. Ésta puede producirse tanto por fenómenos inmunitarios como no inmunitarios. En la mayoría de los enfermos con acné la respuesta inmunitaria es normal, pero quizás en los enfermos con acné fulminante la inflamación sea mediada de forma mucho más importante por fenómenos inmunológicos, como reacciones de tipo superantígeno relacionadas con antígenos de *P. acnes*.

Alteraciones inmunitarias. Gowland et al⁵⁰ demuestran un incremento de la inmunidad celular, sobre todo en los casos de acné intenso, utilizando un test de inhibición de la migración de los leucocitos, y Kersey et al⁵¹ demuestran que un test de reactividad cutánea retardada a *P. acnes* tiene correlación con la intensidad del acné. Se ha demostrado también que algunos enfermos con acné fulminante tienen una anergia a varios antígenos bacterianos comunes^{42,43}. Hay otros muchos casos en que estos estudios no han evidenciado alteraciones significativas. Esto hace pensar que otros factores, aparte de la inmunidad mediada por células, pueden participar en el curso grave del acné fulminante.

Factores genéticos

El acné fulminante se ha descrito en gemelos monocigóticos^{27,52}, lo que apoya un posible componente genético de la enfermedad. También hay un caso de acné fulminante familiar descrito en 2 hermanos con HLA idéntico⁵³ (A2,3; B7,44; DR4,11; DQw7,w8). Pero el número de casos de acné fulminante en que se han realizado estudios de tipificación es escaso y no permite sacar conclusiones acerca de la asociación de este cuadro con un fenotipo HLA específico⁵⁴.

Por otra parte, en los 24 pacientes descritos por Karvonen et al³⁷, siete tenían una historia familiar positiva de acné en uno o ambos padres, 10 en alguno de sus hermanos y nueve pacientes no tenían antecedentes de acné en familiares de primer grado.

Sensibilidad hormonal

Hay varios casos descritos de acné fulminante en niños con talla baja que recibían tratamiento con testosterona a altas dosis^{55,56}. Se ha postulado que la testosterona puede causar un aumento en la producción de sebo y en la población de *P. acnes*. El incremento de *P. acnes* de algún modo desataría la reacción inmunitaria. Además, la mayoría de los casos se han descrito en varones y sólo unos pocos en mujeres, lo que apoyaría un probable papel, al menos coadyuvante, de la testosterona.

También se ha observado recientemente un caso de hiperplasia adrenal congénita con un exceso autóctono de andrógenos que desarrolló un acné fulminante³⁹.

Acné fulminante e isotretinoína

En 1983 Hartmann et al⁵⁷ y, en 1986, Von der Driesch et al⁵⁸ utilizan la isotretinoína para el tratamiento del acné fulminante. En 1984 Darley et al²⁷ describen 2 casos de acné fulminante en 2 gemelos tratados con isotretinoína, y en 1985 Kellet et al¹⁷ presentan a 2 enfermos con eritema nudo, acné fulminante e inmunocomplejos circulantes tras ser tratados con isotretinoína. En 1988, Blanc et al⁴⁴ comunican 2 casos de acné tratados con isotretinoína en 2 familiares, uno de los cuales desarrolló granulomas piogénicos eruptivos y el otro un acné fulminante; Moreno Giménez et al⁵⁹ comunican un cuadro de seudoacné fulminante por isotretinoína, y Traupe et al⁵⁵, 2 casos en varones jóvenes tratados con testosterona que tras añadir isotretinoína por un acné quístico desarrollaron un acné fulminante (éste se asoció con la testosterona, en vez de con la isotretinoína). A partir de aquí se considera que la isotretinoína es un factor desencadenante de acné fulminante en algunos pacientes⁵⁹⁻⁶³. Es difícil de explicar por qué la isotretinoína provoca lesiones de acné fulminante y también por qué en unos casos provoca las lesiones y en otros ha sido utilizada con éxito como tratamiento de las mismas.

Una de las complicaciones del tratamiento del acné con isotretinoína es el empeoramiento del mismo en las primeras semanas⁶⁴, ya que ésta revierte las posibles alteraciones inmunes del acné grave, pero es un episodio tardío en comparación con su influencia sobre la queratinización^{65,66}. Hay, por tanto, un período crítico inicial en que pueden ocurrir alteraciones inflamatorias paradójicas, que podrían prevenirse con la utilización secundaria de antiinflamatorios⁵⁸. En ocasiones este empeoramiento es explosivo y ha llegado a precisar tratamiento con esteroides orales, aunque normalmente es progresivo y no precisa retirar ni bajar la dosis del fármaco. Estos casos graves pueden plantear diagnóstico diferencial incluso con el acné fulminante⁶⁷, que podría producirse por un mecanismo similar al referido, pero de mayor intensidad.

Se ha postulado que la isotretinoína favorece la rotura del ducto del complejo pilosebáceo, lo que hace que *P. acnes* se ponga en contacto con la dermis^{68,69}. Si esto ocurre en pacientes con alteraciones de la inmunidad celular, como sucede en algunos enfermos con acné fulminante, *P. acnes* no es convenientemente fagocitado⁴³. Estos pacientes presentan además una hiperreactividad de la inmunidad humorar⁷⁰. Se produciría una reacción de tipo III, en la que el antígeno es *P. acnes*, con formación de inmunocomplejos, que serían los responsables de la sintomatología general²⁵.

De esta forma, para que se desarrolle un acné fulminante deben concurrir:

- Unos factores predisponentes, como una predisposición genética y unas alteraciones inmunitarias que inducen una respuesta desmesurada a antígenos de *P. acnes*

- Unos factores desencadenantes que aumentan la cantidad de *P. acnes* en el folículo pilosebáceo (andrógenos) o su capacidad inmunogénica al romper el folículo piloso (isotretinoína).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de este proceso es clínico. El empeoramiento de un acné previo, de extraordinaria gravedad, acompañado de un cuadro general tóxico que remeda una sepsis, son los datos clave para su diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Acné conglobata. Es el principal diagnóstico diferencial. En las fases iniciales el acné fulminante puede ser indistinguible de un acné conglobata con muchas lesiones altamente inflamatorias, aunque el comienzo del acné fulminante suele ser mucho más repentino. El hallazgo morfológico distintivo es la presencia en el acné fulminante de nódulos y placas hemorrágicas con importante supuración, que lleva a la formación de ulceraciones y costras gelatinosas y necróticas. Además, la intensa alteración del estado general, las anomalías analíticas y las secuelas cicatrizales tan llamativas tampoco las encontramos en el acné conglobata. Por último, la edad de los enfermos con acné conglobata suele ser mayor.

Cuadros sépticos. Dada la intensa afección general de estos enfermos, en un principio se pensó que se trataba de un cuadro séptico. Los hemocultivos negativos y las características lesiones cutáneas serán suficientes para el diagnóstico diferencial.

Acné fulminans sine fulminans⁷¹. Este término está reservado para los casos con lesiones cutáneas de agresividad superponible al acné fulminante, pero sin afección sistémica. Estos enfermos suelen, al igual que en el acné fulminante, responder mal a la isotretinoína y precisan acompañarla de dosis bajas de esteroides orales. Este cuadro es totalmente superponible al que Moreno et al denominaron seudoacné fulminante⁵⁹.

TRATAMIENTO

El tratamiento con antibióticos orales produce una respuesta lenta en la resolución del acné, así como de los síntomas sistémicos⁷². La adición de esteroides orales a dosis que deben ser al menos de 0,5-1 mg/kg/día de prednisolona, obtiene una respuesta espectacular en pocos días⁷³. Éstos deben mantenerse entre 2 y 4 meses y realizar una retirada lenta. Los antibióticos orales más usados son clindamicina, cefalosporinas y eritromicina.

La isotretinoína se ha utilizado con éxito en varios casos^{27,55,57,58,73-75}. Cuando se combina con esteroides se obtiene una resolución definitiva del acné en menos tiempo que cuando se utilizan los antibióticos, pero no debe considerarse como tratamiento inicial. En los casos desencadenados por isotretinoína debe disminuirse la dosis de la misma y asociar tratamiento esteroideo. En los

casos no tratados con retinoides previamente, se puede asociar la isotretinoína a los esteroides, aproximadamente en la cuarta semana, cuando el componente inflamatorio más marcado se haya resuelto, a dosis de 0,5 mg/kg/día, que se puede aumentar de forma paulatina hasta la resolución completa del cuadro. Hay autores que refieren que asociando isotretinoína a los esteroides orales se minimizan las secuelas cicatrizales⁷⁶. Hay que tener en cuenta que no se debe asociar la isotretinoína con tetraciclinas, en caso de utilizar antibióticos orales, por el riesgo de desarrollar *pseudotumor cerebri*.

Además, debe asociarse la utilización de antisépticos tópicos, así como la evacuación del componente purulento de las lesiones.

Las manifestaciones musculosqueléticas generalmente ceden con la corticoterapia general, aunque en ocasiones se ha realizado tratamiento intraarticular con buenos resultados. Los salicilatos y los antiinflamatorios no esteroides (AINE) también suelen ser eficaces.

En los casos que no responden a esteroides se han utilizado otros fármacos, como clofazimina³¹ y sulfona¹⁸, que en muchas ocasiones también se utilizan como ahorreadores de corticoides. También se han asociado inmunosupresores, como la azatioprina¹⁵.

Las recidivas del cuadro agudo no son raras y son más frecuentes en aquellos enfermos que fueron tratados solamente con antibióticos o cuando la dosis de esteroides se disminuye o retira con demasiada rapidez. El tratamiento de las recaídas debe considerarse de forma similar al del primer episodio agudo. Para evitar la aparición de recaídas se recomienda el uso de los esteroides orales al menos entre 2-4 meses. Es probable que el uso de la isotretinoína asociada con los esteroides disminuya de forma importante estas recidivas, al igual que ocurre con el acné quístico. En los trabajos iniciales de acné fulminante, como el de Goldschmidt et al⁹, tres de sus 8 casos presentaron recidivas. En la actualidad es raro encontrar descripciones recidivas. Un paciente desarrolló tres episodios posteriores de osteomielitis con cultivos asépticos y 16 años después una espondilitis anquilopoyética³⁷.

En un caso reciente, el tejido de granulación desencadenado por el acné fulminante fue tratado de forma satisfactoria con láser de colorante pulsado⁷⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pautrier LM. Acne conglobata avec placards végétants et ulcérioux. Acta Derm Venereol (Stockh) 1937;18:565-74.
2. Burns RE, Colville JM. Acne conglobata with septicemia (?). Transactions of the Detroit Dermatological Society. March, 12:1958. Arch Dermatol 1959;79:361-3.
3. Windom RW, Sanford JP, Ziff M. Acne conglobata and arthritis. Arthritis Rheum 1961;4:632-6.
4. Thyresson N. Acne conglobata and septicemia. Transactions of the Sweden Dermatological Society 1961. Acta Derm Venereol (Stockh) 1963;43:498-9.
5. Moschella SL. Report of a case of acné conglobata and arthritis. Bull Assoc Milit Dermatol 1964;13:5.
6. Kelly P, Burns RE. Acute febrile ulcerative conglobate acne with polyarthralgia. Arch Dermatol 1971;104:182-7.
7. Ström S, Thyresson N, Bostrom H. Acute febrile ulcerative acne with leukemic reaction. Acta Derm Venereol (Stockh) 1973;53:306-12.
8. Plewig G, Kligman AM. Acne fulminans. In: Acne. Berlin: Springer-Verlag, 1975; p. 196-8.
9. Goldschmidt H, Leyden JJ, Stein KH. Acne fulminans. Investigation of acute, febrile, ulcerative acne. Arch Dermatol 1977;113:444-9.
10. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. Int J Dermatol 1998;37:251-7.
11. Almagro M, Casado M, Miranda M, Soto J. Acné Fulminans. Gaceta Dermatológica 1984;5:177-84.
12. Fonseca E, Soto Melo J. Acné fulminans. Actas Dermosifiliogr 1981;72:149-52.
13. Noseworthy JH, Heffernan LP, Ross JB, Sangalang VE. Acne fulminans with inflammatory myopathy. Ann Neurol 1980;8:67-9.
14. Torres Peris V, Aloy Pantin M, Pinazo Canales J, Castells Rodellas A. Acne fulminans. Ann Dermatol Venereol 1983;110:351-4.
15. Woolfson H. Acne fulminans with circulating immune complexes and leukemic reaction treated with steroids and azathioprine. Clin Exp Dermatol 1987;12:463-6.
16. Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff M, Scott DG. Acne ulcerative acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. Clin Exp Dermatol 1977;2:351-4.
17. Kellet JK, Beck MH, Chalmers RJG. Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. Br Med J 1985;290:820.
18. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. Clin Exp Dermatol 1997;22:26-7.
19. 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.
20. Leiferman K, Groover R, Dicken Ch. Acne fulminans and myositis. Cutis 1984;34:249-52.
21. Davis DE, Viozzi FJ, Miller OF, Blodgett RC. The musculoskeletal manifestations of acne fulminans. J Rheumatol 1981;8:317-20.
22. Engber PB, Marino CT. Acne fulminans with prolonged polyarthralgia. Int J Dermatol 1980;19:567-9.
23. Fam AG. Acne fulminans with polyarthralgia. J Rheumatol 1981;8:867-8.
24. Marino CT. Acne fulminans with polyarthralgia. J Rheumatol 1981;8:866.
25. Stratham BN, Holt PJA, Pritchard MH. Acne fulminans – report of a case with polyarthritides. Clin Exp Dermatol 1983;8:401-4.
26. Hunter LY, Hensinger RN. Destructive arthritis associated with acne fulminans – a case report. Ann Rheum Dis 1980;39:403-5.
27. Darley CR, Currey HL, Baker H. Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. J R Soc Med 1984;77:328-30.
28. Siegel D, Strosberg JM, Wisse F, Chen J. Acne fulminans with a lytic bone lesion responsive to dapsone. J Rheumatol 1982;9:344-6.
29. Nault P, Lassonde M, St Antoine P. Acne fulminans with osteolytic lesions. Arch Dermatol 1985;121:662-4.
30. Jemec GBE, Rasmussen I. Bone lesions and acne fulminans. Case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1989;20:353-7.
31. Cros D, Gamby T, Serratrice G. Acne rheumatism. Report of a case. J Rheumatol 1981;8:336-9.
32. Lane JM, Leyden JJ, Spiegel RJ. Acne arthralgia. J Bone Joint Surg (Am) 1976;58:673-5.
33. O'Malley BP, Anderson I, Rosenthal FD. Bone lesions in systemic acne (acne fulminans). Br J Dermatol 1979;100:703-5.
34. Dihlmann W, Schnabel A, Gross WL. The acquired hyperostosis syndrome: a little known skeletal disorder with distinctive radiological and clinical features. Clin Invest 1993;72:4-11.
35. Van Schaardenburg D, Lavrijen S, Vermeir BJ. Acne fulminans associated with painful splenomegaly. Arch Dermatol 1989;125:132-3.
36. McAuley D, Miller RA. Acne fulminans associated with inflammatory bowel disease. Report of a case. Arch Dermatol 1985;121:91-3.
37. Karvonen SL. Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. J Am Acad Dermatol 1993;28:572-9.
38. Böyükbas N, Böyükbas S, Erel A, Tali T. Sapho syndrome associated with acne fulminans and prominent acromioclavicular joint involvement. Scand J Rheumatol 1996;25:180-2.
39. Placzek M, Degitz K, Schmidt H, Plewig G. Acne fulminans in late-onset congenital adrenal hyperplasia. Lancet 1999;354:739-40.
40. Kurokawa S, Tokura Y, Nham NX, Sudoh H, Wakita H, Furukawa F, et al. Acne fulminans coexisting with pyoderma gangrenosum-like eruptions and posterior scleritis. J Dermatol 1996;23:37-41.
41. Vasconcelos AM, Garcia e Silva L. Acné fulminante. Med Cut Iber Lat Am 1983;11:33-8.
42. Rajka G. Delayed reactivity to bacterial and viral extracts in different dermatoses. Acta Derm Venereol (Stockh) 1970;50:281-6.
43. Palatsi R. Delayed hypersensitivity and febrile acne conglobata. Acta Derm Venereol (Stockh) 1977;57:51-3.
44. Blanc D, Zultak M, Wendling D, Lonchampt. Eruptive pyogenic granulomas and acne fulminans in two siblings treated with isotretinoin. Dermatologica 1988;177:16-8.
45. Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WJ, Holland KT, Karvonen J, Reunala T. Delayed hypersensitivity to propionibacterium acnes in patient with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatology 1994;189:344-9.

46. Badawy EA, Meunier L, Alirezai M, Meynadier J. Role of *Propionibacterium acnes* in inflammatory acne. *Eur J Dermatol* 1992;2:8-11.
47. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:41-5.
48. Ingham E, Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ. Antibodies to *P. acnes* and *P. acnes* exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987;116:805-12.
49. Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. *J Invest Dermatol* 1985;84:496-500.
50. Gowland G, Ward RM, Holland KT, Cunliffe WJ. Cellular immunity to *P. acnes* in the normal population and patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1978;99:43-7.
51. Kersey P, Sussman M, Dahl M. Delayed skin test reactivity to *Propionibacterium acnes* correlates with severity of inflammation in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1980;103:651-5.
52. Gonzales T, Ganties M, Bustabad S, Díaz-Flores L. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. *J Rheumatol* 1985;12:389-91.
53. Wong SS, Pritchard MH, Holt PJA. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:351-3.
54. Jansen T, Romiti R, Plewig G. Acute severe acne in a female patient (acne fulminans?). *Br J Dermatol* 1999;141:945-7.
55. Traupe H, Von Mühlenahl KE, Braamswig J, Happel R. Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. *Arch Dermatol* 1988;124:414-7.
56. Heydenreich G. Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol* 1989;125:571-2.
57. Hartmann RR, Plewig G. Acne fulminans: tratamiento de 11 pacientes con o ácido 13-cis-retinóico. *Anais Brasil Dermatol* 1983;58:3-10.
58. Von Der Driesch P, Schell H, Haneke E. Acne fulminans: therapie mit 13-cis-retinsäure und indometazin. *Z Hautkr* 1986;61:1145-51.
59. Moreno Jiménez JC, Feliú MM, Camacho P. Pseudoacné fulminans por isotretinoína. *Med Cutan Iber Lat Am* 1988;16:59-60.
60. Choi EH, Bang D. Acne fulminans and 13-cis-retinoic acid. *J Dermatol* 1993;19:378-83.
61. Elias LM, Gómez MI, Torrelo A, Boixeda JP, Ledo A. Acne fulminans and bilateral seronegative sacroiliitis triggered by isotretinoin. *J Dermatol* 1991;18:366-7.
62. Cavicchini S, Ranzo R, Brezzi A, et al. Acne fulminans with sacroiliitis during isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol* 1992;2:327-8.
63. Barcala Vázquez L, Vidal Asensi L, Páez Serrano JA, Sánchez Yus E, Sanz Asenjo A. Acné fulminante: a propósito de un caso desencadenado y tratado con isotretinoina. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:177-80.
64. Katz RA, Jorgensen H, Nigra TP. Flare of cystic acne from isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:132-3.
65. Shalita AR. Isotretinoin in the treatment of acne. In: Cunliffe WJ, Miller AJ, editors. *Retinoid therapy: a review of clinical and laboratory research*. Proc Int Conf, London, May 1983. Lancaster: MTP Press, 1984; p. 215-22.
66. Plewig G, Wagner A. Anti-inflammatory effects of 13-cis-retinoic acid an in vivo study. *Arch Dermatol Res* 1981;270:89-94.
67. Hernanz JM, González-Herrada C, Menéndez B, Casanova JM, Moya D. Empeoramiento del acné quístico con el tratamiento con isotretinoina. *Actas Dermosifiliogr* 1986;77:353-5.
68. Williams ML, Elias PM. Nature of skin fragility in patients receiving retinoids for systemic effects. *Arch Dermatol* 1981;117:611-9.
69. Hernández Santana J, Fernández López E, Unamuno P. Acné fulminans por isotretinoina. *Piel* 1990;5:527.
70. Puvel SM, Sakamoto M. The chemoattractant properties of comedonal components. *J Invest Dermatol* 1978;71:324-9.
71. Thomson KF, Cunliffe WJ. Acne fulminans «sine fulminans». *Clin Exp Dermatol* 2000;25:299-301.
72. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999;141:307-9.
73. Verbov J. Acne fulminans in a 14-year old. *Practitioner* 1985;229:691.
74. Goldstein R, Chalken DK, Lesser JL. Acne fulminans. *South Med J* 1990;83:705-8.
75. Martin III RW, Klinger WG. Acne fulminans. *Am Fam Phys* 1989;40:135-9.
76. Allison MA, Dunn CL, Person DA. Acne fulminans treated with isotretinoin and «pulse» corticosteroids. *Pediatr Dermatol* 1997;14:39-42.
77. Friedlander SF. Effective treatment of acne fulminans-associated granulation tissue with the pulsed dye laser. *Pediatr Dermatol* 1998;15:396-8.