

# Rozległe zmiany bujające jako powikłanie leczenia izotretynoiną doustną w przebiegu ciężkiego trądziku\*

Extensive vegetative lesions as a side effect of the treatment of severe acne with systemic isotretinoin

Alina Jankowska-Konsur, Joanna Maj, Eugeniusz Baran

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

Przegl Dermatol 2011, 98, 491–495

## STRESZCZENIE

### SŁOWA KLUCZOWE:

trądzik, izotretynoina, działania niepożądane.

### KEY WORDS:

isotretinoin, acne, side effects.

**Wprowadzenie.** Trądzik zwykły jest częstym schorzeniem wieku młodzieńczego. Jego ciężkie postaci mają znaczący negatywny wpływ na stan fizyczny i psychiczny chorego i wymagają intensywnego leczenia. Lekiem o dużej skuteczności w terapii ciężkich postaci trądziku jest izotretynoina doustna, jednak jej stosowanie łączy się z występowaniem wielu działań niepożądanych.

**Cel pracy.** Przedstawienie nietypowych zmian skórnych występujących jako powikłanie leczenia izotretynoiną doustną.

**Opis przypadku.** Pacjent 21-letni zgłosił się do Kliniki Dermatologii z rozległymi, bujającymi zmianami pokrytymi nawarstwionymi strupami, zlokalizowanymi w okolicy kątów żuchwy, na ramionach, klatce piersiowej i w górnej części pleców. Pacjent przez 9 miesięcy leczył się izotretynoiną doustnie. Był to jedyny lek, jaki stosował w ciągu ostatniego roku. Pierwsze zmiany rozwinęły się po około 2 miesiącach stosowania leku, jednak pacjent kontynuował terapię. Izotretynoinę odstawił tydzień przed hospitalizacją w Klinice. Po wykluczeniu innych schorzeń dermatologicznych i internistycznych u chorego rozpoznano powikłanie leczenia izotretynoiną i włączono erytromycynę doustnie według antybiogramu oraz 2% sól srebrową sulfatiazolu w kremie, uzyskując stopniowe ustępowanie zmian.

**Wnioski.** Zmiany skórne są najczęstszym objawem ubocznym leczenia izotretynoiną. W piśmiennictwie światowym nie opisywano dotąd przypadku rozległych wykwitów bujających jako powikłania leczenia doustnego tym preparatem. Obserwowane zmiany rozwinęły się prawdopodobnie na tle nadmiernej urażalności skóry i przedłużonego, niekontrolowanego leczenia izotretynoiną, którą pacjent przyjmował mimo pojawienia się niepożądanych objawów skórnych, a zakażenie gronkowcem złocistym mogło dodatkowo stymulować stan zapalny w obrębie skóry.

## ABSTRACT

**Introduction.** Acne vulgaris is a common disorder affecting adolescents and young adults. Severe acne has a strong negative impact on physical and psychological quality of life and requires intensive treatment. Systemic isotretinoin is an efficient agent in the therapy of severe acne, but it is associated with a wide spectrum of side-effects.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Alina Jankowska-Konsur  
Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Akademia Medyczna  
ul. Chałubińskiego 1  
50-368 Wrocław  
e-mail: ajanko@op.pl

\*Praca nagrodzona w konkursie PTD w ramach grantu edukacyjnego firmy Stiefel, spółka GSK.

**Objective.** Presentation of atypical skin lesions resulting of the treatment with oral isotretinoin.

**Case report.** The patient, a 21-year-old man, was admitted to the Department of Dermatology with extensive, vegetative lesions covered by thick crusts localized in the submandibular areas, on the upper arms, on the chest and the upper part of the back. The patient has been on systemic isotretinoin for 9 months. The first lesions appeared two months after the initiation of therapy; however, the patient continued the treatment till a week before hospitalization. On the ward, after exclusion of other dermatological and general disorders, oral erythromycin and topical treatment was introduced and the lesions started to recede.

**Conclusions.** Skin lesions are the most common side-effect of systemic isotretinoin therapy. In the world-wide literature no similar vegetative and extensive lesions have been reported. The presented lesions developed most likely due to fragility of the skin and prolonged, uncontrolled treatment. Additional infection with *S. aureus* could have stimulated massive inflammation.

## WPROWADZENIE

Trądzik zwykły jest powszechną chorobą wieku młodzieńczego i najczęstszą przyczyną konsultacji dermatologicznych [1]. Nasilone objawy trądziku mogą być przyczyną depresji, frustracji, lęków i gniewu, a ciężkie postacię znacząco obniżają jakość życia pacjentów [2]. Włączenie odpowiedniego leczenia nie tylko eliminuje objawy skórne, lecz także pozytywnie wpływa na stan emocjonalny chorych. Wprowadzenie retinoidów doustnych zrewolucjonizowało terapię ciężkiego trądziku, jednak stosowanie tych leków obarczone jest znaczną liczbą

działań niepożądanych i wymaga stałej kontroli lekarskiej.

## CEL PRACY

Przedstawienie nietypowych zmian skórnych jako powikłania niekontrolowanego leczenia izotretynoiną doustnie.

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 21-letni, z zawodu operator koparki, zgłosił się do ambulatorium przyklinicznego w maju 2008 roku z nasilonymi, bolesnymi zmianami pokrytymi grubym, nawarstwionym strupem, zlokalizowanymi na klatce piersiowej, górnej części pleców i ramion oraz w kątach zuchwy, utrzymującymi się od około 7 miesięcy. Pacjent zabezpieczał chore okolice pancerzem własnej konstrukcji (ryc. 1.). Obok nasilonych zmian skórnych uwagę zwracały także suchość i ścięczenie naskórka oraz liczne blizny zanikowe na policzkach. W wywiadzie mężczyzna podawał, że od września 2007 roku przyjmował izotretynoinę doustnie w dawce 40 mg/dobę. Całkowita dawka leku, jaką przyjął, wynosiła około 150 mg/kg m.c. W ostatnim roku nie stosował innych leków. Nie podawał również innych schorzeń ogólnych i dermatologicznych, nie leczył się psychiatrycznie. W trakcie terapii retinoidami obserwował ustępowanie drobnych zmian zapalnych w przebiegu trądziku oraz ewolucję większych wykwitów w kierunku bujających ognisk. Mimo pojawienia się zmian buja-



Rycina 1. Osłony własnej konstrukcji chroniące wrażliwe miejsca  
Figure 1. Constructions made by the patient protecting fragile skin lesions



Rycina 2. Rozległe zmiany na górnych częściach ramion i plecach  
Figure 2. Extensive vegetative lesions on the upper arms and back



Rycina 3. Rozległe zmiany bujające na klatce piersiowej  
Figure 3. Extensive vegetative lesions on the chest

jących pacjent kontynuował przyjmowanie leku i nie konsultował powstających zmian z lekarzem. Zaprzeczał samouszkodzeniom skóry.

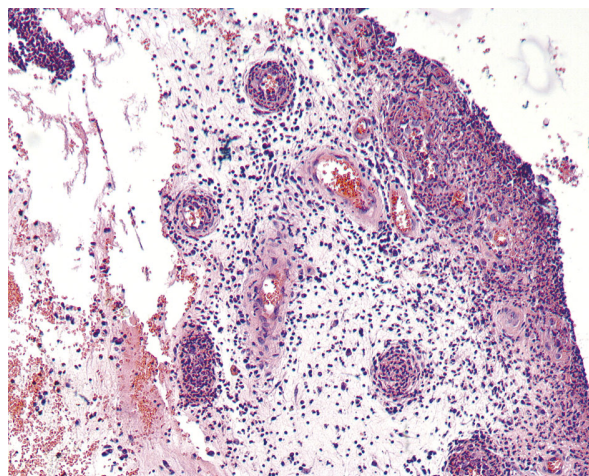
W trakcie hospitalizacji po delikatnym usunięciu strupów stwierdzono obecność bujających, żywoczerwonych, rozległych ognisk (ryc. 2., 3.). Ze zmian pobrano wymazy bakteriologiczne. W posiewach wyhodowano gronkowca złocistego metycylinowrażliwego. W badaniach dodatkowych stwierdzono podwyższony poziom parametrów stanu zapalnego (odczyn Biernackiego 26, białko C-reaktywne 41,8 mg/l) przy prawidłowym obrazie krwi obwodowej. Nie stwierdzono odchyień w badaniach biochemicznych. W celu wykluczenia naczyniakowości bakteryjnej (ang. *baccillary angiomatosis*) zlecono badania w kierunku zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności, wirusem zapalenia wątroby typu B i C, które dały wynik ujemny, oraz badanie ultrasonograficzne serca, w którym nie wykazano zmian. Wykonano także badanie metodą pośredniej immunofluorescencji, nie stwierdzając w surowicy pacjenta przeciwciał typu *pemphigus/pemphigoid*. W obrazie histopatologicznym zmiany skórnej (badanie nr 32031/2008) stwierdzono elementy bogato unaczynionej skóry właściwej i tkanki łącznej z wylewaniami krwawymi i obfitym, rozproszonym naciekiem zapalnym, wykazującym tendencję do gromadzenia się wokół naczyń. Nacieki zapalne składający się głównie z granulocytów obojętnochłonnych obficie infiltrowały ścianę większości naczyń. Łącznie z obrazem klinicznym obraz histopatologiczny mógł odpowiadać *angitis chronica activa massiva* (ryc. 4.).

W leczeniu zastosowano przymoczek z 0,25-procentowym roztworem azotanu srebra, kąpiele w roztworze nadmanganianu potasu, a po usunięciu strupów – argosulfan w kremie. Doustnie pacjent przyjmował początkowo doksykycynę 2 × 100 mg/dobę, a następnie zgodnie z antybiogra-

mem erytromycynę w dawce 0,75 g co 12 godzin z osłoną przeciwwgrzybiczą. W badaniu kontrolnym 2 tygodnie po zastosowanym leczeniu obserwowano znaczące spłaszczenie zmian (ryc. 5.). Do kolejnej kontroli pacjent się nie zgłosił.

## OMÓWIENIE

Retinoidy, pochodne witaminy A, są szeroko stosowane w medycynie. W dermatologii wykorzystuje się je w leczeniu ciężkiego trądziku, łuszczycy, łupieżu czerwonego mieszkowego, choroby Dariera, rybiej łuski i innych zaburzeń rogowacenia, pierwotnie skórnych chłoniaków T-komórkowych, a także w trądziku różowatym i łojotoku [3–6]. W piśmiennictwie światowym opisywano wiele działań niepożądanych leczenia doustnymi retinoidami. W bazie



Rycina 4. Obraz histopatologiczny zmiany skórnej – obfity nacieki złożony głównie z granulocytów obojętnochłonnych z tendencją do gromadzenia się wokół naczyń

Figure 4. Histopathological picture of the lesion: abundant infiltration consisting mostly of neutrophils especially around blood vessels



**Rycina 5.** Ustępowanie zmian skórnych po odstawieniu izotretynoiny i włączeniu leczenia przeciwbakteryjnego

**Figure 5.** Improvement of skin lesions after withdrawal of isotretinoin and introduction of antibacterial treatment

piśmiennictwa medycznego PubMed opublikowano 1492 doniesienia na temat działań niepożądanych leczenia izotretynołą doustnie (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Wśród skutków ubocznych tego leku wymienia się efekty teratogenne, zaburzenia czynności wątroby i gospodarki lipidowej, zaburzenia psychiczne (od niewielkiego obniżenia nastroju po psychozy, myśli i próby samobójcze), bóle mięśniowe, zmiany kostne, hiperostozę, zaburzenia oczne (suchość i zapalenie spojówek, rogówki i powiek, światłowstręt), rzadziej zaburzenia hematologiczne o charakterze neutropenii i trombocytopenii [7]. Do kazuistyki należą przypadki wywołania lub zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit [8, 9].

W badaniach obejmujących grupę ponad 1500 pacjentów przyjmujących izotretynoinę najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmiany skórne, zwłaszcza zapalenie czerwieni wargowej, którego obecność często utożsamiana jest ze skutecznością leczenia, ponieważ nasilenie tego objawu zależy od dawki leku [10]. Wśród objawów skórnych wymienia się ponadto wyprysk, rumień, suchość, łuszczenie się, nadmierną urażalność i świąd skóry, kruchość paznokci, łysienie, suchość błony śluzowej i krwawienie z nosa oraz suchość i podrażnienie spojówek oczu. Przez zmianę mikrośrodowiska izotretynoina wpływa także na florę bakteryjną skóry i ogranicza kolonizację przez *Propionibacterium acnes*, co wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania zakażeń gronkowcem złocistym [11, 12] oraz przerostem flory komensalnej, mogącym skutkować zmianami skórnymi przypominającymi łojotokowe zapalenie skóry [13]. Zmiany takie – o charakterze

wykwitów rumieniowych, pokrytych żółtą łuską, zlokalizowane na policzkach – opisywano u 5 chorych w trakcie terapii retinoidami lub po jej zakończeniu [13]. Istnieją doniesienia o wystąpieniu ziarniniaka ropotwórczego i zmian przypominających ziarniniaka ropotwórczego (*granuloma pyogenicum like lesions*) po zastosowaniu retinoidów zarówno doustnie, jak i miejscowo [14, 15]. Pierwszy przypadek u pacjenta z trądzikiem guzkowo-torbielowym i sześcioma zmianami o charakterze *granuloma pyogenicum* na klatce piersiowej po leczeniu witaminą A i tetracykliną doustnie opisali Hagedorn i Kirchner w 1979 roku [14]. Podobne zmiany wykazano u kolejnych 3 mężczyzn z trądzikiem piorunującym, u których w miejscu występowania wykwitów trądzikowych na plecach i klatce piersiowej 6–9 tygodni po włączeniu leczenia izotretynołą wystąpiły zmiany przypominające *granuloma pyogenicum*, które ulegały regresji po zaprzestaniu leczenia [15]. Autorzy wiązali pojawienie się wykwitów z nadmierną urażalnością skóry i indukcją nowotworzenia naczyń przez retinoidy [15]. Analizując opisywane przypadki, Lehucher Ceyrac i wsp. zauważyli, że czynnikami ryzyka rozwoju podobnych zmian są płeć męska, młody wiek, ciężka postać trądziku i dawka leku 0,5 mg/kg m.c. [16].

W dostępnym piśmiennictwie nie opisywano dotąd wystąpienia zmian bujących po zastosowaniu izotretynoiny ogólnie. Obserwowany związek czasowy między przyjmowaniem leku a ewolucją zmian skórnych oraz brak innych czynników mogących się przyczyniać do rozwoju wykwitów wskazują na rozpoznanie nowego powikłania po omawianym środku terapeutycznym. U przedstawionego pacjenta szczególną uwagę w obrazie klinicznym zwracała wielkość i rozległość wykwitów oraz ich rozpad, a także lokalizacja typowa dla ciężkiego trądziku, a w obrazie histopatologicznym masywny naciek zapalny wokół naczyń. Nasilony charakter zmian można tłumaczyć przedłużonym stosowaniem leku, mimo pojawiania się ognisk chorobowych, oraz nadmierną suchością i urażalnością skóry. Dodatkowo rolę stymulującą stan zapalny mogło odgrywać zakażenie gronkowcem złocistym, często obserwowane u chorych leczonych izotretynołą doustnie.

## Piśmiennictwo

1. Ertam I., Babur Y., Unal I., Alper S.: The frequency of skin diseases among students in a university clinic. *Skinmed* 2010, 8, 261-263.
2. Misery L.: Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 290-292.
3. Szepietowski J.C., Białynicki-Birula R.: Zasady leczenia ogólnego. [w:] *Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową*. J. Szepietowski, A. Reich (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, 46-60.

4. **Sbidian E., Maza A., Montaudié H., Gallini A., Aractin-gi S., Aubin F. i inni:** Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *JEADV* 2011, 25 Suppl 2, 28-33.
5. **Hartman R., Mandal R., Sanchez M., Stein J.A.:** Porokeratosis plantaris, palmaris, et disseminata. *Dermatol Online J* 2010, 16, 22.
6. **Geissler S.E., Michelsen S., Plewig G.:** Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003, 1, 952-958.
7. **Brelsford M., Clarke Beute T.:** Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008, 27, 197-206.
8. **Godfrey K.M., James M.P.:** Treatment of severe acne with isotretinoin in patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 1990, 123, 693-695.
9. **Reddy D., Siegel C.A., Sands B.E.:** Possible association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006, 101, 1569-1573.
10. **Rademaker M.:** Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas Dermatol* 2010, 51, 248-253.
11. **Leyden J.J., James W.D.:** Staphylococcus aureus infection as a complication of isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1987, 123, 606-608.
12. **Türel A., Oztürkcan S., Sahin M.T., Türkdogan P.:** Pyogenic granulomas following topical application of tretinoin. *JEADV* 2004, 18, 337-339.
13. **Teknetzis A., Ioannides D., Vakali G., Lefaki I., Minas A.:** A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *JEADV* 2003, 17, 609-611.
14. **Hagedorn M., Kirchner S.:** Multiple granulomata pyogenica in a patient with acne vulgaris. *Dermatologica* 1979, 158, 93-98.
15. **Exner J.H., Dahod S., Pochi P.E.:** Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1983, 119, 808-811.
16. **Lehucher Ceyrac D., Chaspoux C., Sulimovic L., Morel P., Lefrancq H.:** Aggravation of acne by isotretinoin: 6 cases, predictive factors. *Ann Dermatol Venereol* 1998, 125, 496-499.

**Otrzymano:** 10 VIII 2011 r.

**Zaakceptowano:** 30 IX 2011 r.