

# Zmiany o charakterze ziarniniaka ropotwórczego po terapii izotretynoiną – opis przypadku

## *Pyogenic granuloma-like lesions after isotretinoin therapy – a case report*

GRAŻYNA WOLNIK-TRZECIAK, ALEKSANDRA DAŃCZAK-PAZDROWSKA,  
MARIAN DMOCHOWSKI, MONIKA BOWSZYC-DMOCHOWSKA

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu,  
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

### **Abstract**

*Pyogenic granuloma-like lesions are rare side-effects of systemic and topical isotretinoin treatment. A 18-year-old patient suffering from acne phlegmonosa, in whom pyogenic granuloma-like gelatinous tumors occurred after 3 months of Roaccutane therapy is presented.*

**Key words:** *pyogenic granuloma, isotretinoin*

### **Streszczenie**

*Zmiany o charakterze ziarniniaka ropotwórczego są rzadkim powikłaniem terapii retinoidami – doustnej oraz miejscowej. W niniejszym artykule przedstawiono 18-letniego pacjenta z trądzikiem ropowiczym, u którego galaretowate guzy o charakterze ziarniniaka ropotwórczego pojawiły się po 3 mies. stosowania preparatu Roaccutane.*

**Słowa kluczowe:** *ziarniniak ropotwórczy, izotretynoina*

(*PDiA 2004, XXI; 5: 260–262*)

Trądzik pospolity jest bardzo częstym schorzeniem, dotyczącym wg niektórych źródeł 85–100% populacji w okresie pokwitania [1]. Charakteryzuje się występowaniem wykwitów zaskórnikowo-grudkowo-krostkowych, a w cięższych postaciach – cyst i torbieli ropnych, pozostawiających blizny, zlokalizowanych na skórze twarzy, pleców i okolicy mostkowej [2].

Najczęstsza postać trądziku to trądzik młodzieńczy, w którym spotyka się zaskórniki i drobne wykwity grudkowe, najbardziej nasilone w okresie pokwitania. Trądzik ten ustępuje po zastosowaniu leczenia miejscowego, ewentualnie po doustnej terapii antybiotykowej. Jednak w części przypadków mamy do czynienia z postaciami cięższymi, typu *acne phlegmonosa*, *conglobata* lub *fulminans*, gdzie taki rodzaj terapii jest niewystarczający. W tych właśnie ciężkich, opornych na leczenie przypadkach najlepsze efekty uzyskuje się, stosując doustnie pochodną wita-

miny A – izotretynoinę [1]. Mimo że izotretynoina daje rewelacyjne efekty w leczeniu uporczywych postaci trądziku, z drugiej strony posiada wiele działań niepożądanych, które utrudniają terapię, czasem nawet zmuszają do jej przerwania. Jednym z rzadko występujących powikłań, które chcemy zaprezentować, jest zmiana o charakterze ziarniniaka ropotwórczego.

### **Opis przypadku**

18-letni pacjent zgłosił się w lutym 2004 r. do ambulatorium Kliniki Dermatologii w Poznaniu z powodu wykwitów, jakie pojawiły się w trakcie terapii izotretynoiną.

Pacjent chorował na trądzik od 5 lat, leczony był zewnętrznie preparatami antybiotykowymi i retinoidami, dodatkowo ogólnie pobierał tetracyklinę i erytromycynę. Od października 2003 r. wdrożono Roaccutane – 40 mg/dobę (2 razy 20–0,5 mg/kg/dobę), od listopada

Adres do korespondencji: Grażyna Wolnik-Trzeciak, Klinika Dermatologii AM w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85

zmniejszono dawkę na raz 20 i raz 10/dzień (0,4 mg/kg/dobę), do 14.01.2004 r. pacjent zażył łącznie 52,3 mg/kg m.c., a od połowy stycznia dawka została ponownie zwiększona do 40 mg/dobę.

Po 14 dniach od rozpoczęcia terapii wystąpił pierwszy łagodny i bardzo powszechny przy terapii tym lekiem objaw niepożądany – *cheilitis*. Ponadto okresowo, przez cały czas kuracji, obecny był rumień i łuszczenie skóry dłoni i podeszew.

W styczniu pojawiły się liczne, czerwone, miękkie guzki, z tendencją do krwawienia, zlokalizowane na ramionach i przedniej powierzchni klatki piersiowej.

W badaniu przedmiotowym, przy wizycie w lutym 2004 r., stwierdzono znaczne złagodzenie zmian trądzikowych, jednak nadal na twarzy widoczne były liczne grudki, krosty, torbiele ropne oraz dużo bliznowców, a na górnej powierzchni klatki piersiowej żywoczerwone, lśniące guzki o miękkiej, galaretowatej konsystencji, mające charakter ziarniniaków ropotwórczych (fot. 1.).

Z tego właśnie powodu odstawiono Roaccutane, a zmiany naczyniowe usunięto chirurgicznie, odstępując od badania histopatologicznego.

Z wywiadu pacjenta dowiedziano się, że od września 2003 r. trenował rugby i pobierał odżywki białkowe, a w 2000 r. przeszedł tonsillektomię.

Miesiąc po odstawieniu preparatu Roaccutane i chirurgicznym usunięciu zmian pacjent zgłosił się do kontroli. Nie zaobserwowano pogorszenia zmian trądzikowych, natomiast blizny po zabiegu wygoiły się prawidłowo, bez skłonności do przerostu.

## Omówienie

### Działanie izotretinoiny

13-cis kwas witaminy A (Isotretinoin, Roaccutane) normalizuje keratynizację – przyspiesza odnowę komórek naskórka i zmniejsza ich przyleganie do siebie, pobudza angiogenezę oraz stymuluje wzrost syntezy kolagenu i fibroplazję w skórze. Ponadto zmniejsza produkcję łoju, wpływa także na jego skład (zwiększa ilość kwasu linolenowego) oraz hamuje wzrost *Propionibacterium acnes*. Wszystko to prowadzi do odblokowania zaskórników, ich naturalnego drenażu i zapobiega powstawaniu nowych zmian [1, 3].

Do działań ubocznych izotretinoiny należą:

1. Objawy ze strony skóry i jej przydatków:

- ▀ objawy hiperwitaminozy A (*cheilitis*, suchość skóry i błon śluzowych),
- ▀ zaostrzenie objawów trądziku w 3 pierwszych tyg. leczenia,
- ▀ rumień lub zapalenie skóry twarzy,
- ▀ świąd,



Fot. 1. Na skórze klatki piersiowej widoczne liczne blizny i przebarwienia, ponadto żywoczerwone, lśniące guzki o charakterze ziarniniaków ropotwórczych

- ▀ dystrofia paznokci,
- ▀ wypadanie włosów,
- ▀ przebarwienia skóry.

2. Objawy ze strony narządu wzroku:

- ▀ zniekształcenie powierzchni rogówki,
- ▀ suchość spojówek,
- ▀ zapalenie powiek i spojówek (u 20–50% pacjentów),
- ▀ zaburzenie widzenia o zmierzchu,
- ▀ obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [4].

3. Zmiany w układzie kostno-stawowym:

- ▀ bóle mięśni i stawów,
- ▀ po długotrwałym leczeniu mogą pojawić się zmiany w kościach o charakterze wyrosła kostnych lub zarastanie chrząstek nasadowych [3, 5].

4. Zaburzenia ze strony OUN:

- ▀ depresje,
- ▀ bóle głowy,
- ▀ zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego,
- ▀ drgawki.

5. Objawy ze strony przewodu pokarmowego:

- ▀ nudności,
- ▀ wymioty,
- ▀ zapalenie jelit,
- ▀ hipercholesterolemia.

6. Najgroźniejsze powikłanie, o czym bezwzględnie należy pamiętać, jest związane z teratogennym działaniem retinoidów.

Jednym z rzadko występujących objawów ubocznych jest wspomniana wyżej zmiana o charakterze *pyogenic granuloma*.

### Ziarniniak ropotwórczy (ropny)

Jest to stosunkowo łagodna zmiana naczyniowa o nieznannej etiologii, występująca z reguły na skórze i błonach śluzowych, jednak poza tą typową lokalizacją odnotowano też przypadki ziarniniaków zajmujących przewód po-

karmowy, śluzówki jamy nosowej, krtani, spojówki i twardówkę. Zmiana zwykle pojawia się u dzieci i młodych dorosłych, ma postać spójnej, błyszczącej, czerwonej grudki lub guzka o średnicy od kilku mm do kilku cm. Rośnie szybko – zazwyczaj po kilku tygodniach osiąga maksymalne rozmiary – i najczęściej jest zlokalizowana na głowie, szyi, kończynach i górnej części tułowia. Nieleczona – ulega włóknieniu i wolno, samoistnie znika, jednak często wymaga interwencji chirurgicznej z powodu licznych krwawień, które może dawać.

*Pyogenic granuloma* może pojawiać się u kobiet w ciąży, w II, III trymestrze – szczególnie na dżiąsłach i innych miejscach śluzówki jamy ustnej – **pregnancy tumor** – najczęściej znika tuż po porodzie. Inne postacie ziarniniaka ropotwórczego to:

- ▀ **rozsiana** – zmiany zlokalizowane głównie na tułowiu, często w okolicy łopatk,
- ▀ **podskórna** – najczęściej na kończynach górnych,
- ▀ **wewnątrznaczyniowa** – może się ujawnić jako polip naczyń na szyi lub kończynach górnych,
- ▀ **indukowana lekami systemowymi** – inhibitorami proteazy i retinoidami [6], które to postaci został poświęcony ten artykuł.

### Dane literaturowe

*Pyogenic granuloma*, jak wspomniano wyżej, jest rzadkim powikłaniem doustnego stosowania retinoidów, jednak coraz częściej można spotkać w piśmiennictwie wzmianki na temat pojawiania się opisywanego objawu u chorych leczonych tymi lekami. Lehucher i wsp. opisuje masywny wysiew zmian guzkowo-torbielowych i ziarniniaków po stosowaniu izotretynoiny w dawce 0,5 mg/kg, które ustąpiły po odstawieniu leku i wdrożeniu antybiotyków i leków przeciwzapalnych [7]. MacKenzie-Wood z kolei podaje przykład 16-letniego chłopca, u którego zmiany o charakterze *pyogenic granuloma* pojawiły się zarówno po zastosowaniu retinoidów doustnie, jak i miejscowo [8].

Türel [9] i Hagler [10] opisują zmiany ziarniniakowe w przebiegu terapii izotretynoiną, zlokalizowane dość nietypowo – na twarzy. Traupe z kolei pisze o 3 chłopcach, u których rozwinął się trądzik wrzodziejący po długotrwałej terapii testosteronem, podawanym z powodu zbyt wysokiego wzrostu. Podanie izotretynoiny spowodowało u 2 chłopców rozwój *acne fulminans* z licznymi ziarniniakami [11].

Chociaż zmiany o charakterze *pyogenic granuloma* mają niewątpliwie związek z terapią izotretynoiną, nie wiadomo do końca, w jakim mechanizmie retinoidy wpływają na ich rozwój. Niektórzy badacze uważają, że ich patogenezę może być związana ze zwiększoną kruchością skóry i nadmierną proliferacją naczyń, co jest indukowane przez pochodną witaminy A [12].

### Wnioski

1. Mimo iż *pyogenic granuloma* nie jest częstym powikłaniem terapii retinoidami, jednak należy pamiętać o nim zarówno przy stosowaniu terapii doustnej, jak i miejscowej tą grupą leków.
2. Przy pojawieniu się tego typu zmian w trakcie terapii izotretynoiną należy przerwać leczenie i wdrożyć inne grupy leków, stosowane w terapii trądziku.
3. Po odstawieniu czynnika sprawczego zmiany mogą samoistnie cofać się, jeżeli jednak mają one tendencje do krwawienia lub usytuowane są w miejscach narażonych na działanie czynników mechanicznych należy je usunąć chirurgicznie [6].
4. Jeśli chodzi o termin *pyogenic granuloma*, to nie jest on prawidłowy, ponieważ zmiana nie ma charakteru infekcyjnego ani też ziarniniakowego. Jak twierdzi Otto Braun-Falco *zwyczajowo guzy te często określa się mianem ziarniniaka ropnego, ale są one związane z odczynowym bujaniem blizn, tak jak wokół pępka u niemowląt lub w innych bliznach pooperacyjnych, które ulegają podrażnieniu lub zakażeniu* [13].

### Piśmiennictwo

1. Harper JC, Fulton J: Acne vulgaris. [www.emedicine.com/DERM/topic2/htm](http://www.emedicine.com/DERM/topic2/htm)
2. Jabłońska S, Chorzeński T: Choroby skóry. PZWL, Warszawa 2001.
3. [www.pharmindex.pl/Roaccutane](http://www.pharmindex.pl/Roaccutane).
4. Azurdia RM, Sharpe GR: Isotretinoin treatment for acne vulgaris and its cutaneous and ocular side-effects. *Br J Dermatol* 1999, 141: 947.
5. Halkier-Sorensen L, Andresen JH: Bone changes following long-term isotretinoin treatment. *Ugeskr Laeger* 1989, 151 (19): 1191-1192.
6. Pierson JC: Pyogenic granuloma (Lobular Capillary Hemangioma). [www.emedicine.com/pyogenic-granuloma](http://www.emedicine.com/pyogenic-granuloma).
7. Lehucher CD, Chaspoux C, et al.: Aggravation of acne by isotretinoin. 6 cases, predictive factor. *Ann Dermatol Venereol* 1988, 125: 496-499.
8. MacKenzie-Wood AR, Wood G: Pyogenic granuloma-like lesions in patient using topical tretinoin. *Australas J Dermatol* 1998, 39: 248-250.
9. Türel A, Öztürkan S, et al.: A rare side-effect of systemic isotretinoin treatment: pyogenic granuloma. *JEADV* 2003, 17: 601-619.
10. Hagler J, Hodak E, et al.: Facial pyogenic granuloma-like lesions under isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 1992, 31: 199-200.
11. Traupe H, et al.: Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. *Arch Dermatol* 1988, 124 (3): 414-417.
12. Exner JH, Dahod S: Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol* 1983, 119 (10): 808-811.
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: *Dermatologia*, tom II. Wyd. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2004.