

# Ciężkie zaostrzenie trądziku, rozwój *acne fulminans*, w trakcie terapii izotretynoiną doustną – opis przypadków\*

## Acute acne flare-up during isotretinoin therapy – case reports

Elżbieta Kłujso

Oddział Dermatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach  
Ordynator: lek. med. Elżbieta Kłujso

Przegl Dermatol 2012, 99, 26–34

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
trądzik piorunujący, zaostrzenie trądziku, izotretynoina.

**KEY WORDS:**  
acne fulminans, acne flare, isotretinoin.

**Wprowadzenie.** Trądzik piorunujący (*acne fulminans* – AF) jest najcięższą odmianą trądziku, która występuje bardzo rzadko, głównie u chłopców w wieku 13–16 lat. Przyjmowanie izotretynoiny doustnej w celu leczenia trądziku zwykłego może wywołać AF. Przyczyna schorzenia jest nieznana – prawdopodobnie dochodzi do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na antygeny *Propionibacterium acnes* masowo uwalniane z rozpadających się komórek bakteryjnych.

**Cel pracy.** Przedstawienie 3 przypadków AF, który rozwinął się na początku leczenia nasilonego trądziku zwyczajnego izotretynoiną doustną.

**Opis przypadku.** Przedstawiamy 3 pacjentów, u których w pierwszych 2 miesiącach leczenia izotretynoiną doustną rozwinął się AF. U wszystkich chorych obecne były krwotoczne owrzodzenia wypełnione galaretowatą, krwisto-ropną treścią zasychającą w nawarstwione strupy. Zmianom skórny towarzyszyły objawy ogólne w postaci nasilonych bólów mięśniowo-stawowych, gorączki oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych, nie stwierdzono natomiast innych poważnych powikłań – zmian osteolitycznych czy zapalenia szpiku kostnego. Uzyskano szybkie ustąpienie ostrych objawów po włączeniu terapii glikokortykosteroidami ogólnie.

**Wnioski.** Trądzik piorunujący jest rzadkim powikłaniem terapii izotretynoiną, należy jednak pamiętać o ryzyku jego wystąpienia, aby szybko wdrożyć właściwe postępowanie.

### ABSTRACT

**Introduction.** Acne fulminans (AF) is the most severe type of acne, which is very rare and mainly occurs in boys aged 13-16 years. Administration of isotretinoin for therapy of acne can precipitate AF. The cause of AF remains obscure; an excessive immunological reaction against antigens that are released from destroyed *Propionibacterium acnes* cells has been suggested.

**Objective.** To report 3 cases of AF which developed at the beginning of isotretinoin treatment of severe acne.

**Case report.** We present 3 patients who developed AF within the first 2 months after administration of oral isotretinoin. Skin lesions in all

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
lek. med. Elżbieta Kłujso  
Oddział Dermatologii  
Wojewódzki Szpital  
Zespolony  
ul. Radiowa 7, 25-317 Kielce  
e-mail: klujszoe@gmail.com

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

patients consisted of haemorrhagic ulcers filled with gelatinous, necrotic debris forming layered crusts. They were accompanied by severe arthralgia, myalgia, fever and abnormal laboratory findings, but no other serious complications such as osteolytic bone lesions or osteomyelitis were noticed. After administration of systemic glucocorticosteroids, rapid clearance of acute symptoms was observed.

**Conclusions.** Acne fulminans is rare in patients treated with systemic isotretinoin. However, clinicians should be aware of the risk of its occurrence in order to provide appropriate therapy.

## WPROWADZENIE

Trądzik piorunujący (*acne fulminans* – AF) jest najcięższą odmianą trądziku, która występuje bardzo rzadko [1]. Pierwszy opis w piśmiennictwie pochodzi z 1959 roku, kiedy Burns i Colville przedstawili pacjenta z ostrym wrzodziejącym trądzikiem skupionym i stanem septycznym [2]. Określenie „trądzik piorunujący”, odzwierciedlające nagły początek i ciężki przebieg schorzenia, wprowadzili Plewig i Kligman w 1975 roku [3].

Typowymi cechami wyróżniającymi tę formę trądziku są:

- nagły początek,
- obecność zapalnych, żywoczerwonych guzków, torbieli, zlewających się ropni, które ulegają martwicy krwotocznej i wrzodzeniu; gojeniu się zmian może towarzyszyć rozległe bliznowacenie;
- obecność objawów ogólnoustrojowych (gorączka, osłabienie, bóle mięśniowe, zapalenie wielostawowe) [4];
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych – zwiększone wartości parametrów stanu zapalnego [przyspieszone OB, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP), niedokrwistość, podwyższone próby wątrobowe, białkomocz];
- brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami ogólnie [5].

## Epidemiologia

Trądzik piorunujący jest rzadkim schorzeniem, występującym niemal wyłącznie u chłopców w wieku 13–16 lat z łagodnym lub średnio nasilonym trądzikiem zwykłym. Pojedyncze przypadki stwierdza się u dorastających dziewcząt [6].

## Etiologia

Przyczyna schorzenia jest nieznaną – przypuszczalnie dochodzi do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na antygeny pochodzące z *Propionibacterium acnes*. W badaniach mikrobiologicznych nie

stwierdza się patogenów chorobotwórczych oraz nie ma odpowiedzi na leczenie antybiotykami podawanymi ogólnie, nie można więc zakładać infekcyjnego podłoża schorzenia [5].

Występowanie AF prawie wyłącznie u dorastających chłopców sugeruje związek etiologii schorzenia z zaburzeniami hormonalnymi. Duże stężenia testosteronu i steroidów anabolicznych powodują wzrost sekrecji łoju i zwiększenie populacji *P. acnes*. Terapia testosteronem u pacjentów z zespołem Marfana może być czynnikiem wyzwalającym ciężki trądzik [7]. Prowokacja AF u młodych mężczyzn przyjmujących anaboliki w celu zwiększenia masy mięśniowej została opisana przez Heydenreicha w 1989 roku [8].

Postulowane jest również autoimmunologiczne podłoże AF – u części pacjentów stwierdza się krążące kompleksy immunologiczne, a także zakłada się możliwość reakcji nadwrażliwości typu IV. Przypuszczalnie przeciwciała skierowane przeciwko niektórym antygenom *P. acnes* reagują krzyżowo z antygenami obecnymi w tkance kostnej i skórze [9].

Przyjmowanie izotretynoiny doustnej w celu leczenia trądziku zwykłego może wywołać AF [10]. Lek ten powoduje zmiany mikrośrodowiska w przewodach wyprowadzających gruczołów łojowych, co powoduje nagły rozpad *P. acnes* i uwalnianie licznych antygenów bakteryjnych oraz mediatorów zapalnych [6]. Dochodzi też do pobudzenia odporności nieswoistej na drodze aktywacji receptorów *toll-like* przez lipopolisacharydy bakteryjne masowo uwalniane z rozpadających się bakterii *P. acnes*.

Bierze się również pod uwagę czynniki genetyczne predysponujące do rozwinięcia AF. Istnieje wiele doniesień o występowaniu AF u bliźniąt monozygotycznych [11–14]. Zaobserwowano związek z określonymi antygenami zgodności tkankowej (HLA-A1, -B8 i DR3), natomiast nie ma korelacji między występowaniem AF a HLA-B27 [14].

## Obraz kliniczny

Pacjenci zazwyczaj mają trądzik o lekkim bądź średnim nasileniu, w trakcie którego dochodzi do

nagłego i gwałtownego rozwinięcia nasilonych objawów skórnych i ogólnoustrojowych.

Początkowo zmiany przypominają trądzik skupiony, obecne są liczne bolesne, żywoczerwone guzki, torbiele i zlewające się ropnie. Dochodzi do rozpadu zmian ropnych i wytworzenia martwicy krwotocznej oraz owrzodzeń o nierównych brzegach i dnie wypełnionym masami galaretowatymi i martwiczymi [6]. Zaskórniki otwarte i zamknięte są obecne sporadycznie, w przeciwieństwie do trądziku skupionego nie obserwuje się zaskórników z przetokami. Gojenie zachodzi z pozostawieniem rozległych blizn [15]. Zmiany lokalizują się na górnej części klatki piersiowej i pleców, na szyi i twarzy.

Typowe dla AF jest występowanie objawów ogólnoustrojowych, których nie spotyka się w innych postaciach trądziku. Należą do nich: gorączka, złe samopoczucie, hepatosplenomegalia, bóle mięśniowo-stawowe, obrzęk i zapalenie stawów (najczęściej kolanowych, biodrowych i krzyżowo-biodrowych) [16], możliwość rozwoju zmian osteolitycznych w kościach (głównie mostka i obojczyków, a także kości udowej, ramiennej, łonowej, biodrowej, kulszowej) [17, 18], jałowe zapalenie szpiku kostnego i rumień guzowaty [17–19]. W przebiegu AF stwierdza się również odchylenia w badaniach laboratoryjnych: leukocytozę (nawet rzędu 30 000/mm<sup>3</sup>), trombocytozę, niedokrwistość (normocytarna), zwiększone stężenie CRP, przyspieszony odczyn opadania erytrocytów (OB), podwyższone próby wątrobowe, zmniejszenie wartości niektórych składników dopełniacza i krążących we krwi kompleksów immunologicznych, zmniejszenie stężenia albumin oraz wzrost  $\alpha$ - i  $\gamma$ -globulin, hematurię oraz białkomocz [6].

Posiewy bakteryjne z krwi, płynu stawowego i kości są negatywne. Nie stwierdza się również markerów serologicznych infekcji wirusowych, paciorkowcowych czy gronkowcowych [5].

Diagnostyka różnicowa obejmuje: trądzik skupiony (*acne conglobata*), trądzik tropikalny, osutki trądzikopodobne i piodermię zgorzelinową.

Ze względu na gwałtowny przebieg i towarzyszące objawy ogólne AF nie powinno stwarzać problemów diagnostycznych. Ważne jest, aby odróżnić AF od trądziku skupionego, którego obraz kliniczny jest zbliżony, ale postępowanie lecznicze jest w obu jednostkach odmienne. Różnicowanie między tymi dwoma schorzeniami według Jansena i Plewiga [5] przedstawiono w tabeli I.

## Leczenie

Z uwagi na nasilone objawy ogólnoustrojowe pacjenci z AF wymagają często hospitalizacji. Stosowanie antybiotyków jest tu nieskuteczne. Zaleca się:

- prednizon podawany systemowo w dawkach początkowych 0,5–1 mg/kg m.c./dobę, utrzymywany przez 2–4 miesiące [15];
- dołączenie izotretynoiny w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę – w klasycznym AF zaleca się wprowadzenie izotretynoiny po 4 tygodniach leczenia kortykosteroidami, początkowo w dawce 0,25 mg/kg m.c./dobę [20–22];
- dapson u pacjentów z przeciwwskazaniem do izotretynoiny jako leczenie drugiego rzutu (dawka początkowa – 50 mg/dobę, później 100–150 mg/dobę) [6];
- leczenie miejscowe – niekiedy preparaty kortykosteroidowe o dużej mocy, oczyszczanie nawarstwionych strupów i stosowanie okładów odkażających;
- przejściowo odstawić izotretynoinę doustną w przypadku AF wywołanego tym lekiem, jednocześnie włączyć glikokortykosteroidy ogólnie oraz antybiotyk [22];
- infliksymab – monoklonalne przeciwciało przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów  $\alpha$  (ang. *tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), które może być opcją terapeutyczną w przypadkach braku odpowiedzi na leczenie konwencjonalne [23].

Tabela I. Różnicowanie pomiędzy *acne fulminans* i *acne conglobata*  
Table I. Differentiation of *acne fulminans* and *acne conglobata*

Parametr	<i>Acne fulminans</i>	<i>Acne conglobata</i>
pleć	mężczyźni	mężczyźni > kobiety
wiek [lata]	13–16	20–25
początek	nagły	wolny
lokalizacja	twarz, szyja, przednia powierzchnia klatki piersiowej, plecy	twarz, szyja, przednia powierzchnia klatki piersiowej, plecy
obraz kliniczny	krwotoczne owrzodzenia	guzki, torbiele, zaskórniki z przetokami
objawy ogólne	bardzo częste: gorączka, osłabienie, bóle mięśniowe i stawowe, podwyższone parametry stanu zapalnego, osteolityczne zmiany kostne	nie występują
odpowiedź na antybiotykoterapię ogólną	brak	pozytywna

## Rokowanie

Zmiany skórne ustępują po kilku miesiącach. Głównym problemem jest powstawanie blizn, mimo zastosowania natychmiastowego i intensywnego leczenia [1].

Obecnie w związku z coraz powszechniejszym stosowaniem izotretynoiny doustnej obserwuje się pacjentów z zaostrzeniem zmian trądzikowych w pierwszym miesiącu leczenia. U niedużego odsetka pacjentów rozwija się ciężka postać trądziku odpowiadająca AF [24].

## CEL PRACY

Przedstawienie 3 pacjentów, którzy trafili na Oddział Dermatologii w Kielcach z objawami AF, u których schorzenie to rozwinęło się na początku leczenia nasilonego trądziku zwyczajnego izotretynoiną doustną.

## OPIS PRZYPADKÓW

### Przypadek 1.

Chory, lat 19, zgłosił się na Oddział Dermatologii w lutym 2008 roku z powodu gwałtownego wysiewu bolesnych ropnych wykwitów ulegających rozpadowi i sączenia wydzieliny krwisto-ropnej na twarzy, klatce piersiowej i ramionach. U chorego od kilku dni występowała gorączka (do 38°C), uczucie rozbicia oraz bóle stawów kolanowych.

Zmiany trądzikowe u pacjenta pojawiły się przed 2 laty, początkowo na plecach, a później na twarzy. Stosował on miejscowe dermokosmetyki przeciwtrądzikowe i antybiotyki. Od 1,5 miesiąca zmiany przyjęły charakter nasilonego trądziku guzkowo-torbielowego. Z tego powodu 20 dni wcześniej ambulatoryjnie włączono izotretynoinę doustnie w dawce 20 mg/dobę (0,27 mg/kg m.c.). Po 7 dniach od rozpoczęcia terapii tym lekiem wystąpiły objawy wysuszenia i złuszczenia czerwieni warg. Po 17 dniach pojawiły się gorączka (38°C) i bóle stawów kolanowych, zaczęły się tworzyć nowe ropne wykwity, które ulegały rozpadowi z sączeniem wydzieliny krwisto-ropnej zasychającej w martwicze strupy. Pacjent został z tego powodu przyjęty na Oddział Dermatologii.

Przy przyjęciu na Oddział w badaniu dermatologicznym stwierdzono: średnio liczne zaskórniki zamknięte i otwarte, liczne grudki, krostki i guzki, zlewne, sinoczerwone nacieki zapalne, miękkie cysty i nadżerki sączące treścią krwisto-ropną, powstałe po pęknięciu ropnych cyst.

Zmiany zajmowały zlewnie całą górną połowę przedniej powierzchni klatki piersiowej, wyprostne

powierzchnie ramion i plecy. Zmiany trądzikowe obecne były również na twarzy, gdzie występowały liczne zaskórniki, grudki, krostki oraz dwie duże wyniosłe cysty na czole w okolicy międzybrowiowej. Na całej powierzchni twarzy stwierdzono zlewny rumień o miernym nasileniu.

W badaniu fizykalnym nie odnotowano żadnych odchyleń, poza miernym powiększeniem węzłów chłonnych podżuchwowych, szyjnych, pachowych i pachwinowych. Stwierdzono następujące odchylenia w badaniach laboratoryjnych: leukocytoza –  $16,7 \times 10^3/\mu\text{l}$  z neutrofilią bezwzględną –  $10,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ , proteinogram:  $\gamma$ -globuliny – 21g/dl (norma: 10-19 g/dl). Odczyn Biernackiego po godzinie wynosił 56 mm. Pozostałe parametry morfotyczne krwi, moczu z osadem oraz parametry biochemiczne były w normie.

Zmniejszono dawkę izotretynoiny doustnej do 20 mg/dobę co drugi dzień, stosowano również prednizon w dawce 30 mg/dobę (0,4 mg/kg m.c./dobę), klindamycynę w dawce 600 mg co 12 godzin dożylnie oraz paracetamol w dawce 500 mg doraźnie. Zastosowano miejscowo okłady z roztworu nadmanganianu potasu na zmiany sączące na klatce piersiowej i neomycynę w aerozolu. Uzyskano szybką poprawę – po pierwszej dobie ustąpiła gorączka, po 2 dobach wycofały się bóle stawów, ustąpiło sączenie treści krwisto-ropnej, zmniejszyła się liczba krost, a cysty zaczęły się spłaszczać.

W 10. dobie pacjenta wypisano z Oddziału z dużą poprawą – wykwity ropne były przyschnięte, cysty w znacznej części wchłonięte, a na nadżerkach suche strupy. Zalecono stosowanie prednizonu w dotychczasowej dawce jeszcze przez kolejne 5 dni, a następnie stopniowe odstawianie leku w ciągu miesiąca.

### Przypadek 2.

Pacjent, lat 15, został przeniesiony na Oddział Dermatologii z Oddziału Chirurgii Dziecięcej w marcu 2010 roku. Na Oddział Chirurgiczny trafił z powodu zmian o charakterze dwóch dużych torbieli na policzkach oraz licznych guzków, krost, ropnych nacieków ulegających rozpadowi i sączenia wydzieliny krwisto-ropnej z towarzyszącą gorączką, bólami stawów i mięśni, po omdleniu w dniu przyjęcia do szpitala. Rozpoznano ropne zapalenie skóry twarzy, szyi i klatki piersiowej, włączono antybiotyki, po konsultacji dermatologicznej chłopiec został przeniesiony na Oddział Dermatologii.

Chłopiec 22 dni wcześniej rozpoczął leczenie izotretynoiną doustną (w dawce 20 mg/dobę, tj. 0,43 mg/kg m.c.). Zmiany trądzikowe pojawiły się u pacjenta około 6 miesięcy wcześniej, początkowo miały charakter trądziku zaskórnikowego, a po

4 miesiącach zaczęły się gwałtownie nasilać i przyjęły charakter trądziku torbielowo-guzkowego. Ambulatoryjnie zastosowano antybiotyki doustnie – doksycylinę oraz lincemyklinę – i ze względu na brak poprawy rozpoczęto leczenie izotretynoiną doustnie. Po tygodniu terapii tym lekiem wystąpiło silne wysuszenie czerwieni warg i skóry. Od 16. dnia leczenia pojawiły się bóle głowy, mięśni i stawów, zaczęły tworzyć się nowe ropne wykwity trądzikowe, które ulegały wrzodzeniu, i obserwowano gąsienicowatą wydzielinę w dniu drobnych owrzodzeń, a w 19. dniu wystąpiło omdlenie i gorączka (38°C). Z tego powodu pacjenta skierowano na Oddział Chirurgii Dziecięcej w Kielcach, skąd trafił na Oddział Dermatologii.

Przy przyjęciu na Oddział w badaniu dermatologicznym stwierdzono: liczne guzki, nacieki zapalne, torbiele oraz bardzo liczne zaskórniki zamknięte i otwarte zlokalizowane na twarzy, szyi, górnej części przedniej powierzchni klatki piersiowej i na plecach. Zwraçały uwagę dwie wyniosłe miękkie torbiele umiejscowione na policzkach w rzucie kości jarzmowej, większa po stronie lewej.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia: leukocyty –  $12,3 \times 10^3/\mu\text{l}$  z neutrofilią bezwzględna –  $10,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ , hemoglobina – 11,4 g/dl (norma: 12,0–18,0 g/dl), krwinki czerwone –  $3,95 \times 10^6/\mu\text{l}$  (norma:  $4,20\text{--}6,00 \times 10^6/\mu\text{l}$ ), hematokryt 33,5% (norma: 37,0–51,0%). Odczyn Biernackiego po godzinie wynosił 55 mm, a stężenie glukozy – 145 mg/dl.

Zastosowano metyloprednizolon w dawce 16 mg/dobę (0,34 mg/kg m.c.) przez tydzień, a następnie zredukowano do 4 mg w ciągu 2 tygodni. Po kolejnych 2 tygodniach ze względu na nasilenie zmian guzkowych na twarzy zwiększono dawkę do 8 mg.

Metyloprednizolon kontynuowano przez kolejne 3 miesiące. Klindamycynę stosowano w dawce 300 mg 3 razy dziennie przez 8 dni. Po tygodniowej przerwie włączono izotretynoinę doustnie w dawce 20 mg/dobę (0,42 mg/kg m.c.), którą stosowano przez 44 dni, a następnie w dawce 30 mg dziennie (0,63 mg/kg m.c.) przez 89 dni, po czym lek odstawiono ze względu na zawroty głowy. Chory z tego powodu był konsultowany neurologicznie – nie stwierdzono żadnych odchyżeń. Łączna dawka zastosowanej izotretynoiny wyniosła 83 mg/kg m.c.

Po rozpoczęciu leczenia kortykosteroidami uzyskano szybką poprawę, ustąpiły bóle stawów i mięśni oraz gorączka. Ropne wykwity pokryły się strupami i zaczęły spłaszczać. Najdłużej wchłaniały się torbiele na policzkach, całkowite spłaszczenie uzyskano po 4 miesiącach leczenia. Po 8 miesiącach od odstawienia izotretynoiny wystąpił nawrót ropnych wykwitów na plecach (ryc. 1.–4.). Włączono izotretynoinę doustnie w dawce 20 mg/dobę (0,42 mg/kg m.c.) w połączeniu z prednizonem w dawce 5 mg/dobę. Pacjent pozostaje pod kontrolą ambulatoryjną.

### Przypadek 3.

Pacjent, lat 16, zgłosił się do Izby Przyjęć Oddziału Dermatologii w lutym 2011 roku z powodu szybkiego pojawiania się nowych ropnych zmian trądzikowych, które ulegały rozpadowi, i tworzenia drobnych owrzodzeń wypełnionych treścią krwisto-ropną, zlokalizowanych na twarzy, przedniej powierzchni klatki piersiowej i plecach. Zmianom towarzyszyły silne bóle kończyn dolnych, szczególnie prawego uda, utrudniające chodzenie. Nie stwierdzono gorączki.



**Rycina 1.** Pacjent nr 2. Nawrót trądziku na plecach po 8 miesiącach od zakończenia leczenia izotretynoiną i kortykosteroidami ogólnie

**Figure 1.** Patient no 2. Relapse of acne 8 months after cessation of systemic isotretinoin and glucocorticosteroids administration



**Rycina 2.** Pacjent nr 2. Widoczne duże blizny po zagojeniu krwotocznych owrzodzeń na plecach

**Figure 2.** Patient no 2. Large scars, after healing of haemorrhagic ulcers on the back





**Rycina 3.** Pacjent nr 2. Stan po ustąpieniu torbiele na lewym policzku 8 miesięcy po zakończeniu leczenia izotretynoiną i kortykosteroidami ogólnie

**Figure 3.** Patient no 2. Disappearance of cyst on the left cheek 8 months after cessation of systemic isotretinoin and glucocorticosteroids administration



**Rycina 4.** Pacjent nr 2 po 8 miesiącach od zakończenia leczenia izotretynoiną i kortykosteroidami ogólnie

**Figure 4.** Patient no 2. Eight months after withdrawal of systemic isotretinoin and glucocorticosteroids

Sześćdziesiąt dni przed tym wydarzeniem pacjent rozpoczął leczenie izotretynoiną doustną (w dawce 20 mg/dobę – 0,3 mg/kg m.c./dobę). Trądzik pojawił się u niego 4 miesiące wcześniej i szybko osiągnął duże nasilenie. Zastosowano antybiotyk miejscowo w skojarzeniu z nadtlenkiem benzoylu. Ze względu na ciężką postać trądziku zdecydowano się na włączenie izotretynoiny ogólnie. Po pierwszym tygodniu leczenia chory zaobserwował zwiększenie liczby zmian ropnych na twarzy oraz silne wysuszenie czerwieni warg. W kolejnych tygodniach terapii pojawiały się nowe ropne zmiany trądzikowe, a po 60 dniach nastąpiło gwałtowne pogorszenie stanu ogólnego, z powodu którego pacjent trafił na Oddział Dermatologii.

W dniu badania chłopiec zgłaszał bardzo silne bóle mięśni kończyn dolnych, zwłaszcza ud, utrudniające poruszanie się, ogólne złe samopoczucie oraz objawy rozbitcia. Na skórze stwierdzono bardzo liczne grudki, krostki, mniej liczne guzki i torbiele oraz pojedyncze owrzodziałe guzki pokryte wilgotnymi krwisto-martwiczymi strupami. Zmiany były zlokalizowane na twarzy, bocznych powierzchniach szyi, górnej części pleców i wyprostnych powierzchniach ramion. Poza tym w badaniu fizykalnym nie odnotowano żadnych odchyleń.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocyty w górnej granicy normy –  $9,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ , nieco zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej – 67 U/l (norma: 1–40 U/l).

Ponieważ rodzice chłopca nie wyrazili zgody na hospitalizację, pacjent kontynuował leczenie ambulatoryjne. Zalecono: odstawienie izotretynoiny i stosowanie antybiotyku doustnie: klindamycyny w dawce 150 mg 3 razy dziennie, a po tygodniu lincykliny w dawce 300 mg raz dziennie przez 2 tygodnie i betametazonu w dawce 7 mg – 1 ampułka domięśniowo co 3 tygodnie (2 ampułki). Po wdrożeniu terapii obserwowano szybkie ustępowanie ropnych wykwitów i gojenie się krwotocznych owrzodzeń, ustąpiły bóle mięśniowe i objawy rozbitcia. Po 6 tygodniach wprowadzono metyloprednizolon w dawce 16 mg/dobę przez 2 tygodnie, a następnie zalecono stopniowe odstawianie leku w kolejnych 2 tygodniach. Pacjent pozostaje pod kontrolą ambulatoryjną. Utrzymują się różowo-czerwone plamy w miejscach zejścia wykwitów trądzikowych na twarzy oraz obecne są grudki, guzki i pojedyncze torbiele na plecach (ryc. 5.-7.). Odstąpiono od ponownego podania izotretynoiny ogólnie.



**Rycina 5.** Pacjent nr 3 po 6 tygodniach leczenia kortykosteroidami ogólnie  
**Figure 5.** Patient no 3 after 6 weeks treatment with systemic glucocorticosteroids



**Rycina 6.** Pacjent nr 3. Widoczne nawarstwione strupy na krwotocznych owrzodzeniach w trakcie leczenia kortykosteroidami ogólnie AF  
**Figure 6.** Patient no 3. Crusts on haemorrhagic ulcerations during the treatment of AF with systemic glucocorticosteroids



**Rycina 7.** Pacjent nr 3. Prawy policzek w trakcie leczenia AF kortykosteroidami ogólnie  
**Figure 7.** Patient no 3. Skin lesions of acne fulminans on the right cheek during treatment with systemic glucocorticosteroids

## OMÓWIENIE

Wprowadzenie do leczenia ciężkich odmian trądziku doustnej pochodnej witaminy A – izotretynoiny (kwas 13-*cis*-retinowy) – umożliwiło uzyskanie trwałych efektów leczniczych. Izotretynoina doustna jest jedynym lekiem, który działa na prawie wszystkie elementy patogenetyczne trądziku, ale ma wiele działań niepożądanych, które utrudniają terapię, a w sytuacjach szczególnych zmuszają do jej przerwania.

Działanie izotretynoiny w trądziku jest wielokierunkowe:

- normalizuje keratyzację mieszków włosowych – dochodzi do odwrócenia nieprawidłowego złuszczenia poprzez oddziaływanie na okres odnowy nabłonka mieszkowego i na dojrzewanie komórek [25], co ma zasadnicze znaczenie w zahamowaniu

tworzenia zaskórników; lek ma najsilniejsze działanie komedolityczne spośród znanych środków przeciwtrądzikowych [26];

- zmniejsza rozmiar i sekrecję gruczołów łojowych, wpływa także na skład łoju (zwiększa się ilość kwasu linolenowego) oraz hamuje wzrost *P. acnes* [27, 28];
- wpływa na proces zapalny poprzez modulowanie wydzielania mediatorów zapalnych: hamuje chemotaksję polimorfonuklearów [29], indukuje inhibicję metabolizmu oksydacyjnego kwasu arachidonowego szlaku 5 i 15 lipoksygenazowego [25]; również poprzez hamowanie aktywności czynników transkrypcyjnych, takich jak cząstki AP-1 obecne w rejonach promotorowych wielu genów, izotretynoina może blokować część odpowiedzi zapalnej [30, 31].

Aktualne hipotezy sugerują, że lek ten wpływa na wszystkie czynniki patogenetyczne trądziku poprzez aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego FoxO1, który wydaje się głównym punktem uchwytu działania retinoidów. Deficyt FoxO1 wynika z aktywacji szlaku PI3K – kinaza fosfoinozytoli – i kinazy Akt, związanej ze zwiększoną aktywnością hormonu wzrostu w okresie dojrzewania oraz ze zwiększonym uwalnianiem insulinopodobnego czynnika wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1), spowodowanych większym spożywaniem produktów mlecznych (mających działanie insulinotropowe) oraz typową dla zachodniego stylu życia dietą o wysokim indeksie glikemicznym. Deficyt FoxO1 nasila aktywację receptorów androgenowych i modyfikuje działanie ważnych receptorów jądrowych oraz istotnych genów zaangażowanych we wzmożoną keratyzację mieszków włosowych, produkcję łoju przez

sebocyty i ekspresję cytokin prozapalnych. Aktywowanie przez izotretynoinę jądrowego czynnika transkrypcyjnego FoxO1 prowadzi do normalizacji wzmożonej transkrypcji genów zaangażowanych w procesy biorące udział w powstawaniu zmian trądzikowych, a tym samym ma korzystny wpływ terapeutyczny na wszystkie główne elementy patogeny trądziku [32, 33].

Działania niepożądane izotretynoiny dotyczą różnych układów i narządów: skóry i jej przydatków, narządu wzroku, układu kostno-stawowego, ośrodkowego układu nerwowego i przewodu pokarmowego. Najgroźniejszym działaniem ubocznym jest teratogenność, z którą wiąże się obowiązek stosowania antykoncepcji w przypadku leczenia kobiet i rozważnej kwalifikacji do leczenia [34].

Biorąc pod uwagę wszystkie zagrożenia związane z terapią izotretynoiną, należy zawsze przeprowadzać prawidłową kwalifikację pacjenta do tej metody leczenia, ze wstępną oceną spodziewanych korzyści po zastosowaniu leku. Trzeba ocenić, czy u pacjenta istnieją czynniki predysponujące do rozwinięcia ciężkiego zaostrzenia trądziku po izotretynoinie doustnej.

W przypadku pacjenta obciążonego takim ryzykiem powinno się zacząć terapię od podania antybiotyku doustnego, nawet w połączeniu z kortykosteroidem. Jeśli rozwiną się objawy AF podczas terapii izotretynoiną, zaleca się jej przejściowe odstawienie lub zmniejszenie dawki oraz włączenie glikokortykosteroidów ogólnie przez 2–4 miesiące [35]. Autorzy z Istanbulu przedstawili wyniki prospektywnego badania oceniającego obecność, charakter i przebieg zaostrzeń zmian skórnych podczas terapii izotretynoiną u osób z trądzikiem (od średnio nasilonego do bardzo ciężkiego). Badanie dotyczyło 244 pacjentów, spośród których 161 ukończyło obserwację. U 79 badanych (32%) doszło do zaostrzenia trądziku na twarzy lub tułowi, które u 18% z nich zakwalifikowano jako słabe, u 10% jako średnio nasilone, a u 4,5% jako ciężkie [35].

Autorzy przedstawili czynniki, które ich zdaniem predysponują do rozwinięcia ciężkiego zaostrzenia trądziku po izotretynoinie doustnej. Zalicza się do nich: płeć męską, młody wiek (13–16 lat), obecność licznych zaskórników na tułowiu, dużą liczbę zaskórników na twarzy i obecność więcej niż 2 guzków na twarzy.

W przypadkach zwiększonego ryzyka zaostrzenia trądziku zaproponowano podjęcie takich działań zapobiegawczych, jak: mechaniczne oczyszczenie zaskórników przed włączeniem izotretynoiny, terapia antybiotykiem doustnym lub kortykosteroidem poprzedzająca lub jednoczesna z izotretynoiną, rozpoczęcie terapii tym lekiem od małych dawek (0,2–0,3 mg/kg m.c.) [35].

Dwaj przedstawiani w pracy pacjenci (nr 2 i 3) ze względu na młody wiek i płeć męską mieścili się w grupie ryzyka rozwinięcia AF po włączeniu izotretynoiny ogólnie. U pacjenta nr 2 zastosowano leczenie antybiotykami ogólnie przed podaniem izotretynoiny, nie uchroniło go to jednak przed wystąpieniem ciężkiego zaostrzenia w trakcie przyjmowania leku. U wszystkich pacjentów stwierdzono objawy pozwalające na rozpoznanie AF – obecne były krwotoczne owrzodzenia wypełnione galaretowatą, krwisto-ropną treścią zasychającą w nawarstwione strupy, a zmianom skórnym towarzyszyły objawy ogólne w postaci nasilonych bólów mięśniowo-stawowych, gorączki (z wyjątkiem pacjenta nr 3), odchyłań w badaniach laboratoryjnych, nie stwierdzono natomiast poważnych powikłań – zmian osteolitycznych czy zapalenia szpiku kostnego. Uzyskano szybkie wycofanie się ostrych objawów po włączeniu terapii glikokortykosteroidami ogólnie. Problemem pozostało powstanie u pacjenta nr 2 rozległych blizn po zagojeniu krwotocznych owrzodzeń. Doszło u niego również do nawrotu ciężkiego trądziku guzkowo-torbielowego na plecach 8 miesięcy po odstawieniu izotretynoiny. Dawka ogólna tego leku, którą wówczas otrzymał pacjent, wynosiła 83 mg/kg m.c., a więc nie osiągnięto zalecanej dawki kumulacyjnej 120 mg/kg m.c. predysponującej do trwałego wyleczenia trądziku. Pacjent pozostaje pod obserwacją, nie są jeszcze znane efekty zastosowania ponownie ogólnie izotretynoiny.

Trądzik piorunujący jest rzadkim powikłaniem terapii izotretynoiną podawaną ogólnie, należy jednak pamiętać o ryzyku jego wystąpienia, aby zastosować właściwe postępowanie.

## Piśmiennictwo

1. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Dermatologia*. Wydanie I. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002.
2. Burns R.E., Colville J.M.: Acne conglobata with septicemia. *Arch Dermatol* 1959, 79, 361-363.
3. Plewig G., Kligman A.M.: *Acne: morphogenesis and treatment*. Springer, Berlin, 1975, 196.
4. Windom R.E., Sanford J.P., Ziff M.: Acne conglobata and arthritis. *Arthritis Rheum* 1961, 4, 632-635.
5. Jansen T., Plewig G.: Acne fulminans. *Int J Dermatol* 1998, 37, 254-257.
6. Pastuszka M., Kaszuba A., Kurowska-Poznańska K.: Trądzik piorunujący (acne fulminans). *Dermatol Prakt* 2010, 2, 52-58.
7. Wollina U., Gesina H., Koch A., Köstler E.: Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome. *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 501-505.
8. Heydenreich G.: Testosterone and anabolic steroids and acne fulminans. *Arch Dermatol* 1989, 125, 571-572.
9. Karvonen S.L., Räsänen L., Cunliffe W.J., Holland K.T., Karvonen J., Reunala T.: Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994, 189, 344-349.



10. **Kalbarczyk K., Ciupińska M.:** Powikłania w trakcie leczenia Roaccutanem, acne fulminans. *Dermatol Klin* 2001, 3, (Suppl 1), 130.
11. **Palatsi R., Oikarinen A.:** Hormonal analysis and delayed hypersensitivity reactions in identical twins with severe acne. *Acta Derm Venereol* 1979, 59, 157-160.
12. **Darley C.R., Currey H.L., Baker H.:** Acne fulminans with arthritis in identical twins treated with isotretinoin. *J R Soc Med* 1984, 77, 328-330.
13. **Gonzales T., Gantes M., Bustabad S., Diaz-Flores L.:** Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. *J Rheumatol* 1985, 12, 389-390.
14. **Wong S.S., Pritchard M.H., Holt P.J.A.:** Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol* 1992, 17, 351-353.
15. **Karvonen S.L.:** Acne fulminans: report of clinical findings and treatment of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28, 572-579.
16. **Hunter L.Y., Hensinger R.N.:** Destructive arthritis associated with acne fulminans: a case report. *Ann Rheum Dis* 1980, 39, 403-405.
17. **Reizis Z., Trattner A., Hodak E., David M., Sandbank M.:** Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24, 886-888.
18. **Jemec G.B.E., Rasmussen I.:** Bone lesions of acne fulminans. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20, 353-357.
19. **Kellett J., Beck M.H., Chalmers R.J.G.:** Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. *Br Med J* 1985, 290, 820.
20. **Allison M.A., Dunn C.L., Person D.A.:** Acne fulminans treated with isotretinoin and "pulse" corticosteroids. *Pediatr Dermatol* 1997, 14, 39-42.
21. **Leyden J.J.:** The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 45-49.
22. **Seukeran D.C., Cunliffe W.J.:** The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999, 141, 307-309.
23. **Iqbal M., Kolodney M.S.:** Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatology* 2005, 52, (Suppl 1), 118-120.
24. **Chivot M.:** Acne flare-up and deterioration with oral isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol* 2001, 128, 224-228.
25. **Zouboulis C.C.:** Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *JEADV* 2001, 15, (Suppl 3), 63-67.
26. **Leyden J.J.:** A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, (Suppl 3), 200-210.
27. **Leyden J.J.:** The role of isotretinoin in the treatment of acne: personal observations. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39, 45-49.
28. **Leyden J.J., McGinley K.J., Foglia A.N.:** Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *J Invest Dermatol* 1986, 86, 390-393.
29. **Pigatto P.D., Fioroni A., Riva F., Brugo M.A., Morandotti A., Altomare G.F. i inni:** Effects of isotretinoin on the neutrophil chemotaxis in cystic acne. *Dermatologica* 1983, 167, 16-18.
30. **Hensby C., Cavey D., Bouclier M., Chatelus A., Algate D., Eustache J. i inni:** The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD 271: a new retinoid-like modulator of cell differentiation. *Agents Action* 1990, 29, 56-58.
31. **Pietrzykowski A., Nauman A.:** Receptory jądrowe dla pochodnych witaminy A. *Endokrynol Pol* 1996, 47, 293-311.
32. **Melnik B.C.:** The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action. *G Ital Dermatol Venereol* 2010, 145, 559-571.
33. **Melnik B.C.:** FoxO1 - the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges* 2010, 8, 105-114.
34. **Charakida A., Mouser P.E., Chu A.C.:** Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004, 3, 119-129.
35. **Demircay Z., Kus S., Sur H.:** Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol* 2008, 18, 452-456.

**Otrzymano:** 10 VIII 2011 r.

**Zaakceptowano:** 18 XI 2011 r.