

Jak předejít vzniku acne fulminans sine fulminans

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.

Akné poradna, Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Je uvedena kazuistika šestnáctiletého chlapce s těžkou konglobátní akné na obličeji a s astmatem. Pro závažný stav pacienta byla zvolena léčba perorálním isotretinoinem. K prevenci isotretinoinem indukované acne fulminans bylo nutno v prvních měsících léčby přidat perorální kortikoidy. Přes úvodně velmi závažný stav došlo ke kompletnímu zhojení, na kůži zůstaly jen drobné nerovnosti pleti a jizvičky. Astma bylo po celou dobu kompenzováno. Následně pacient aplikuje lokální adapalen k prevenci recidivy akné.

Klíčová slova: akné, fulminantní, isotretinoin, kortikoidy, astma.

How to prevent acne fulminans sine fulminans

A case report of a 16-year-old boy with a severe form of acne and with asthma is described. Because of severe state of the patient a treatment with peroral isotretinoin was chosen. To prevent isotretinoin-induced acne fulminans an addition of peroral steroids during the first months of the treatment was necessary. Through the initial very severe condition a complete healing was reached, only small inequalities and scars remained. Asthma was compensated during the whole therapy. Subsequently, the patient applies topical adapalene to prevent acne recurrence.

Key words: acne, fulminans, isotretinoin, corticoids, asthma.

Úvod

Akné je jednou z nejčastějších kožních chorob. Vyskytuje se zejména u adolescentů a mladých lidí, stále častěji ale i v dospělosti, zejména u žen. **Prevalence** je více než 95 % obyvatelstva, rozdíl je ale v závažnosti projevů u jednotlivých osob. Dle současných představ je akné výsledkem několika **patogenetických faktorů** (1). Jsou to kvantitativní a kvalitativní změny mazu, folikulární retenční hyperkeratóza, změny v mikrobiomu a imunopatologický zánět. Podkladem akné je chronický zánětlivý proces pilosebaceózní jednotky s obturací vývodu mazové žlázy a s rozvojem nezáánětlivých a zánětlivých lézí. První mikroskopicky **pozorovatelnou změnou** sebaceózního folikulu je mikrokomedon, který je prekurzorem všech dalších nezáánětlivých i zánětlivých morf. Základní na kůži viditelné eflorescence jsou: uzavřené komedony, otevřené komedo-

ny, papuly, pustuly, uzly, cysty a jizvy. Podle převažujících morf a jejich počtu se akné dělí nově dle Plewiga, Melnika a Chena z roku 2019 (2) na tři **základní formy**: komedonická, papulopustulózní a konglobátní. Forma acne nodulocystica uváděná dosud ve většině publikací je zde vynechána, dle autorů patří do konglobátní formy. **Léčba akné** (3) se řídí závažností projevů, psychickým dopadem choroby na pacienta a kompliance konkrétní osoby. Téměř u každého pacienta je nutná léčba kombinovaná. Cílem léčby je kauzální postižení všech hlavních etiopatogenetických faktorů akné. Léčba akné se dělí na léčbu místní, celkovou, fyzikální a chemickou. Celková léčba akné je indikována především u těžkých a velmi těžkých forem akné a dále u středně těžké akné, kde kombinovaná lokální léčba nevedla k očekávanému zlepšení. Hlavními zástupci celkové léčby jsou systémově podávaná

antibiotika, isotretinoin a u žen kombinovaná hormonální antikoncepce. **Isotretinoin** (chemicky 13-cis-retinová kyselina) patří do první nearomatické generace retinoidů. V mechanismu účinku dominuje přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů, dále dochází ke snížení keratinizace ve folikulech. Snižuje se množství bakterií *Cutibacterium acnes* a dochází k redukci zánětu. Isotretinoin tak jako jediný působí na všechny čtyři hlavní etiologické faktory akné. Hlavní indikací k nasazení perorálního isotretinoinu jsou: závažné formy akné, nedostatečná nebo neadekvátní odpověď na předchozí léčbu, zejména na dostatečně dávkovanou léčbu perorálním antibiotikem, akné se sklonem k jizvení a psychicky depřimující akné (4, 5). Správně zvolená **lékařská kosmetika** je důležitým doplňkem léčby akné. Čistící prostředky, promazávací, krycí krémy, kamufláže i sunscreensy musí být nedráždivé



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., nevorlovaz@nemji.cz
Akné poradna, Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(2): 83–88
Článek přijat redakcí: 29. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2021

a nekomedogenní. Po zhojení aktivních forem akné je nezbytně nutná **udržovací léčba akné**. Ta může být definována jako pravidelné používání vhodného léčebného prostředku k zamezení recidivy akné. Nejlepší efekt má dlouhodobé lokální užívání retinoidů (6).

Popis případu

Pacientem byl šestnáctiletý hoch. Léčil se pro astma, užíval pravidelně levocetirizin 5 mg denně a inhaloval salbutamol 3× denně 2 vdechy. Byl alergický na prachy, pyly, psa a kočku. Trpěl na paronychia na palcích nohou, pro která byl v posledních 2 letech 4× ošetřen na chirurgické ambulanci. Dle rodinné anamnézy prodělala matka lehkou formu akné. Pacient měl akné asi půl roku, výrazně zhoršen byl v posledním měsíci. Dosud nebyl léčen, užíval jen léčebnou kosmetiku. Do Akné poradny přišel na doporučení praktického lékaře pro děti a dorost. **Objektivní nález při přijetí** (obr. 1a, b, c): Na obličeji bylo velmi výrazné postižení: mnohočetné komedony, papuly, papulopustuly a noduly, na pravé tváři splývající do souvislé plochy až 10 cm v průměru, na levé do obdobné plochy průměru až 3 × 7 cm. Papuly byly i na přilehlých partiích krku. Byly přítomny ojedinělé počínající jizvy. Obličej byl těžkým postižením deformován. Kožní choroba velmi snižovala kvalitu života pacienta, projevy na tvářích byly silně bolestivé.

Diagnóza: Konglobátní akné na obličeji a krku. Asthma bronchiale. Alergie na prachy, pyly, psa a kočku. Recidivující paronychia na palcích nohou.

Doporučení při úvodním vyšetření: Pacient i rodiče byli kompletně poučeni o stavu choroby (akné) a zhoršujících faktorech. Byla doporučena vhodná dermokosmetika. Vzhledem k velmi výraznému nálezu a počínajícímu jizvení byla jednoznačně indikována léčba perorálním isotretinoinem. Pacient i rodiče byli poučeni o léčbě, byly jim vydány letáky k nastudování. Laboratorní odběry před nasazením léku (jaterní testy a lipidy) byly kompletně v normě. **V den nasazení perorálního isotretinoinu** byli pacient i rodiče opět poučeni o léčbě a podepsali informovaný souhlas s terapií a poučení o opatřeních během léčby, pacientovi byla vydána kartička o léčbě. Vzhledem k výrazné zánětlivé složce projevů (a též vzhledem k přítomnosti paronychií a ast-

Obr. 1a, b, c. Před zahájením léčby

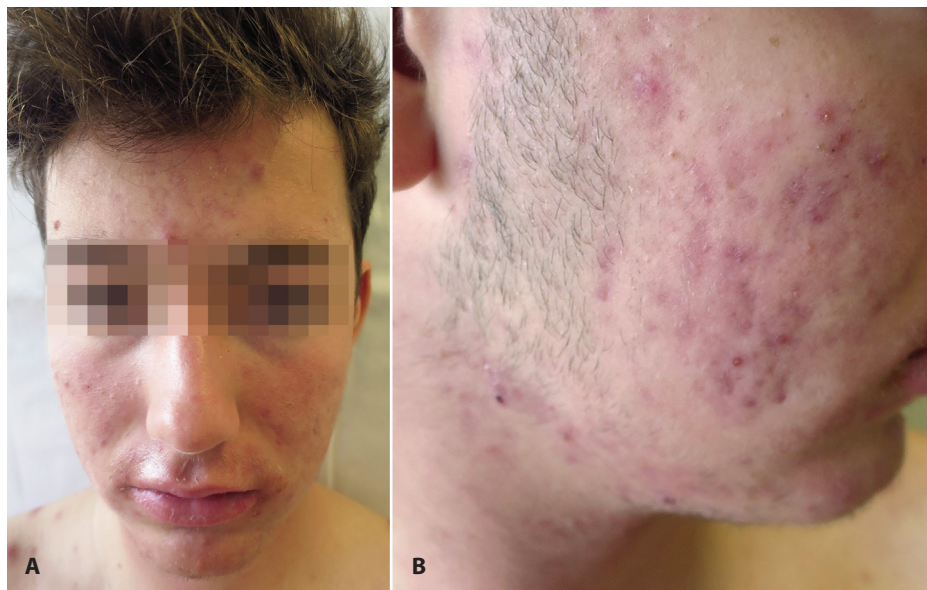


matu v anamnéze) byla terapie zahájena nižší dávkou léku (0,30 mg/kg/den, tj. 20 mg denně, hmotnost pacienta 65 kg). Dále byl k prevenci vzniku acné fulminans sine fulminans přidán perorální kortikoid – Prednison v dávce 20 mg denně s doporučením snížit po týdnu na 15 mg denně. I o této léčbě byli pacient a rodiče poučeni. Pustuly a abscedující noduly byly otevřeny termokauterem, hnis evakuován a aplikován ichtoxyl pod krytí. Na infiltráty na tvářích bylo doporučeno aplikovat ichtoxyl pod krytí i doma, na jednotlivé papuly pak aplikovat klindamycin s benzoylperoxidem v gelu 2× denně. **Kontrola** byla provedena již **za 14 dnů** k posouzení reakce na nasazení perorálního isotretinoinu. Léčba byla tolerována dobře, pacient měl jen občas pocit horšího nádechu, astmatický záchvat od nasazení isotretinoinu neměl. Objektivní nález se ale nezlepšil, na tvářích byly stále výrazné bolestivé infiltráty, zejména vpravo. Perorální isotretinoin byl proto snížen na 0,15 mg/kg/den (10 mg denně) a Prednison ponechán 15 mg denně. Pacient byl lokálně ošetřen, místní terapie byla ponechána stejná. V následujících týdnech již pak docházelo pomalu ke zlepšení nálezu na obličeji, bolestivost ustupovala, až vymizela. Dávka perorálního isotretinoinu byla postupně pomalu navyšována (0,15 mg a 0,30 mg/kg/den střídavě, později 0,30 mg/kg/den) a naopak dávka Prednisonu postupně snižována (10 mg, 5/10 mg střídavě, 5 mg denně, 5 mg ob den). Při **vyšetření po 5 měsících** byl kožní nález výrazně zlepšen: komedonů

bylo méně, papulopustuly, noduly a infiltráty na tvářích byly odhojeny, přítomny byly ještě hojné papuly (obr. 2a, b). Teprve nyní byl Prednison vysazen a dávka perorálního isotretinoinu navýšena na 0,45 mg/kg/den (30 mg denně). Objektivní nález se dále zlepšil, papuly se postupně oplošťovaly až odhojovaly. Pro výrazné obtěžující paronychia na rukou i nohou (viz níže) byla dávka perorálního isotretinoinu od 7. měsíce snížena na 0,30 mg/kg/den (20 mg denně) a dále již nenavyšována. **Po 10 měsících** byl pacient kompletně zhojen: na obličeji přetrvávalo lehké zarůžovění, přítomny byly jen drobné jizvičky a nerovnosti pleti. Lék byl ponechán ještě 2 měsíce v dávce 0,15 mg/kg/den (10 mg denně). Celková dávka isotretinoinu byla 111 mg/kg. **Objektivní nález při ukončení léčby perorálním isotretinoinem:** pacient byl kompletně zhojen, na obličeji přetrvávalo jen lehké zarůžovění, přítomny byly jen drobné jizvičky a nerovnosti pleti (obr. 3a, b, c). **Vyšetření během léčby** perorálním isotretinoinem byla prováděna dle předpisů v intervalech jednoho měsíce, jen v úvodu při léčbě vyššími dávkami kortikoidů po 14 dnech. Vždy byl kontrolován objektivní nález a nežádoucí účinky včetně dotazu na náladu. Krev k vyšetření hladin jaterních testů a lipidů byla odebrána jeden měsíc po nasazení isotretinoinu, dále 2× po 4 měsících a při ukončení terapie. Nežádoucí účinky léčby byly běžné: sušší rty, lehká suchost kůže a lehké pálení očí. Byly kompenzovány promazáváním a aplikací umělých slz. Od 3. měsíce od zahá-

INZERCE

Obr. 2a, b. Po 5 měsících léčby



Obr. 3a, b, c. Při ukončení léčby



jení se objevila výrazně obtěžující paronychia na palcích nohou (obr. 4). Pacient opakovaně prováděl koupele v hypermanganu a aplikoval ichtoxyl, během 6. měsíce léčby byl nutný navíc i chirurgický zákrok. Od 5. měsíce léčby trpěl pacient i na paronychia na ukazovacích rukou (obr. 5). Pro obojí výše jmenované obtíže byla dávka perorálního isotretinoinu od 7. měsíce snížena (viz výše). Laboratorní kontroly byly po celou dobu léčby v mezích normy. **Po ukončení léčby perorálním isotretinoinem** začal pacient aplikovat adapalen v krému v rámci udržovací léčby. Nález na obličeji se nadále zlepšuje, jizvičky již téměř nejsou patrné. Léčba a sledování v Akné poradně v Jihlavě pokračuje, pacient je nyní již 3 roky po ukončení aktivní fáze léčby.

Diskuze

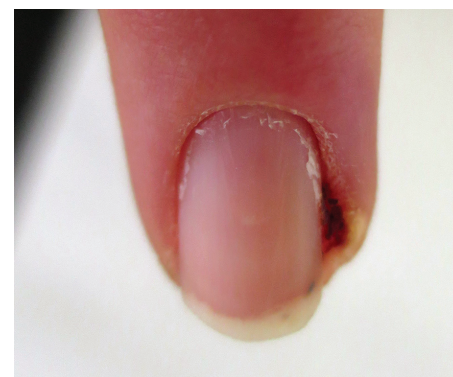
Před zahájením léčby akné perorálním isotretinoinem je nutno vzít v úvahu **objektivní nález u pacienta** a též eventuální **přidružené choroby**. Dle těchto skutečností je pak vhodné určit počáteční dávku léku. Ta je pak během léčby dále upravována dle nálezu na kůži a nežádoucích účinků.

V aktuálně užívaných S3 Guidelines (7) doporučuje expertní skupina následující dávkování: u těžké papulopustulózní akné/ středně těžké nodulocystické akné (zde tento termín užíván v klasifikaci akné, pozn. autorky) je vhodná denní dávka isotretinoinu 0,3–0,5 mg/kg, u konglobátní akné je vhodná denní dávka isotretinoinu $\geq 0,5$ mg/kg. Délka léčby je doporučena minimálně 6 měsíců,

Obr. 4. Paronychium a zarůstající nehet na palci pravé nohy



Obr. 5. Paronychium na ukazovák pravé nohy



v případě nedostatečné odpovědi by měla být léčba prodloužena. Takto léčených pacientů je většina. Je však nutno vyčlenit malou podskupinu pacientů s acné conglobata s výrazně zánětlivými projevy. U nich může léčba isotretinoinem aktivovat **fulminantní akné**, obzvláště pokud je léčba zahájena vysokými dávkami léku. Termín acné fulminans (AF) byl zaveden v roce 1975 Plewigem a Kligmanem.

Klasická forma *acné fulminans* se *systémovými příznaky* je charakterizována jako syndrom fulminantní, nekrotizující akné spojený s kostními lézemi, konstitučními symptomy a laboratorními abnormitami. Z klinických znaků jsou nejtypičtější: náhlý vznik, zánětlivá a ulcerující nodulární akné na hrudníku a zádech (příležitostně na obličeji a krku), projevy jsou bolestivé, jsou přítomny vředy s krvácejícími krustami na horních partiích trupu, fluktuující horečka (38,5–40 °C), bolestivost, otoky až artritida velkých kloubů, celková slabost, ztráta chuti k jídlu a hubnutí, hepatomegalie a/nebo splenomegalie. V laboratoři bývá typická především leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, zvýšená hladina C-reaktivního proteinu, normochromní, normocytární anémie a trombocytóza. Později byla od AF vyčleněna jednotka *acné fulminans*

INZERCE

sine fulminans pro případy AF bez systémových projevů. Tato terminologie byla užívána po mnoho let. V roce 2017 se sešla skupina 12 odborníků se zkušenostmi v diagnostice a léčbě závažných forem akné s cílem vytvořit doporučené postupy, které by obsahovaly novou klasifikaci, léčbu a prevenci AF a jejích variant (8). Byly stanoveny čtyři základní varianty AF dle příčiny a klinických projevů. Spektrum klasického AF bylo rozděleno na skupinu s pouze kožními příznaky – *acne fulminans without systemic symptoms* (AF-WOSS) a na formy se závažnými systémovými příznaky – *acne fulminans with systemic symptoms* (AF-SS). Protože léčba isotretinoinem může aktivovat AF u pacientů se závažnou formou akné, obzvláště když je léčba zahájena vysokými dávkami léku, byly vyčleněny další dvě jednotky: *isotretinoin-induced acne fulminans without systemic symptoms* (IIAF-WOSS), pokud nejsou přítomny systémové příznaky a *isotretinoin-induced acne fulminans with systemic symptoms* (IIAF-SS), pokud jsou přítomny systémové příznaky. K prevenci IIAF u závažných zánětlivých forem akné je vhodné v úvodu léčby přidání perorálního kortikoidu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den na 2–4 týdny současně s nízkou dávkou perorálního isotretinoinu. Isotretinoin by potom měl být postupně dle tolerance navyšován po dobu 3–5 měsíců. U extrémně zánětlivých forem akné je možné zahájit léčbu kortikoidem 14 dnů před léčbou isotretinoinem. V praxi se musíme vyvarovat především vzniku IIAF-WOSS, neboť pacientů predisponovaných k jeho vzniku přibývá.

Během léčby perorálním isotretinoinem může velmi vzácně dojít ke zhoršení dechových obtíží u pacientů s **astmatem** (9) nebo k nové provokaci astmatických obtíží u nemocných s atopickým ekzémem (10). Pacienty je proto nutno na tyto možnosti upozornit. Eventuální zhoršení nebo provokaci astmatických obtíží je

nutno ihned nahlásit kožnímu lékaři. U pacientů s dechovými obtížemi je nutné monitorovat plicní funkce během léčby. Někdy je třeba snížit dávku isotretinoinu, v závažných stavech eventuelně terapii ukončit (11).

Náš pacient měl těžkou formu akné vyžadující jednoznačně léčbu perorálním isotretinoinem. Před nasazením tohoto léku byla provedena všechna nutná vyšetření: podrobná anamnéza, důkladné vyšetření pacienta a následně podrobné poučení o léčbě (vzhledem k věku i poučení rodičů) a podpis informovaného souhlasu a poučení o léčbě. Perorální kortikoid byl doporučen úvodně v nižší dávce, než je doporučováno, neboť se zpočátku zdálo, že zánětlivá složka není extrémní. Nakonec ale musely být kortikoidy ponechány pro přetrvávající zánětlivé léze s krustami po delší dobu, než je obvyklé. Naopak perorální isotretinoin byl nasazen v nižší dávce a postupně navýšen na maximum jen 0,30 (krátkodobě na 0,45) mg/kg/den a užíván po delší dobu. V současné době jsou preferovány právě u závažných případů akné nižší dávky isotretinoinu (20–30 mg denně, viz přednášky na on-line kongresech EADV 2020 a 2021). Dávky léků je nutno titrovat při každé návštěvě, proto jsou zpočátku vhodné kontroly po 14 dnech. Výše uvedená kombinace léků se velmi osvědčila – nedošlo ke zhoršení nálezu po zahájení léčby perorálním isotretinoinem, a tím ani k následnému jizvení, a nežádoucí účinky terapie byly minimální. Nižší dávka isotretinoinu při zahájení i během léčby byla vhodná pro anamnézu paronychií i vzhledem k anamnéze astmatu. Zejména paronychia může léčba isotretinoinem zhoršit. U našeho pacienta nedošlo za celou dobu ke vzniku dušnosti či provokaci astmatického záchvatu. Paronychia byla obtěžující, byla řešena lokální léčbou a jedenkrát chirurgicky, po ukončení léčby se pomalu odhojila. Celková užitá dávka

isotretinoinu 120–150 mg nemusí již být dle referencí z posledních let (on-line kongresy EADV 2020, 2021) dodržena. Stále více je preferováno splnění požadavku léčby ještě 1–2 měsíce po zhojení projevů akné. Tento požadavek u našeho pacienta splněn byl. Optimální celkově užitá dávka nebo pokračování terapie ještě 1–2 měsíce po zhojení projevů s sebou přináší minimální riziko exacerbace projevů akné po vysazení isotretinoinu. Po ukončení perorální léčby začal pacient aplikovat lokální retinoid vzhledem k předpokládané trvalé tvorbě mikrokomedonů. Nízký věk pacienta, mužské pohlaví a úvodní výrazné postižení jsou rizikovými faktory relapsu onemocnění. Proto předpokládáme aplikaci lokálního retinoidu na noc po dobu několika let s trvalými pravidelnými kontrolami v naší Akné poradně. Zhojení kožního nálezu trvá již 3 roky.

Závěr

Akné patří k nejčastějším kožním chorobám. K její terapii je v současné době k dispozici celá řada přípravků, zahrnujících zejména léčbu lokální a celkovou. Nejtěžší formy je nutno léčit perorálním isotretinoinem v doporučeném dávkování. Je však nutno vyčlenit malou podskupinu pacientů s *acne conglobata* s výrazně zánětlivými projevy. U nich může léčba isotretinoinem aktivovat fulminantní akné a následně jizvení, obzvláště když je terapie zahájena vysokými dávkami tohoto léku. Určitým malým rizikem při léčbě je i zhoršení astmatických obtíží. Cílem článku bylo na uvedené kazuistice ukázat možnost úspěšné léčby i velmi výrazného postižení kombinací nižších dávek perorálního isotretinoinu s perorálním kortikoidem s vynikajícím efektem, kdy právě při nižších dávkách léku může být udržena i kompenzace astmatu. Při dodržení všech zásad správné terapie pak většinou dojde ke kompletnímu zhojení a zabrání se výraznému jizvení.

LITERATURA

- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(Suppl 5): 8–12.
- Plewig G, Melnik B, Chen, W. Acne Classification and Disease Burden. In: Plewig G, Melnik B, Chen, W. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea. (eBook). 4th ed. Springer Nature Switzerland AG 2019: 217–218.
- Nevoralová Z. Léčba akné. In: Rulcová, J, Benáková, N. Obličejové dermatózy, 2. přepracované a doplněné vydání. Mladá fronta 2018.
- Merrit B, Burkhardt C, Morell D. Use of Isotretinoin for Acne vulgaris. *Pediatric Annals*. 2009; 38(6): 311–320.
- Thiboutot TM, Dréno B, Abanmi B et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(2): Suppl 1: S1–S23.
- Nevoralová Z. Udržovací léčba akné. *Dermatol. Praxi*. 2016; 10(1): 10–15.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(Suppl. 1): 1–29.

- Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(1): 109–117.
- Kapur N. Exacerbation of asthma by isotretinoin. *Br J Dermatol*. 2000; 142(2): 370–393.
- Sabroe RA, Staughton RCD, Bunker CB. Bronchospasm induced by isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1996; 312(7035): 886.
- Nevoralová Z. Terapie pacientů s jinými chorobami a laboratorními odchylkami. In: Isotretinoin v praxi. Mladá fronta 2012.