

Zmiany przypominające ziarniniaka naczyniowego w obrębie narządu paznokciowego stóp jako rzadkie powikłanie leczenia izotretynoiną – opis przypadku

Pyogenic granuloma-like lesions in the foot nail apparatus as rare adverse effects during the treatment with isotretinoin – case study

Andrzej Kazimierz Jaworek, Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Wstęp. Na początku lat 80. retinoidy zostały wprowadzone do leczenia trądziku pospolitego. Działania niepożądane izotretynoiny są powszechnie znane i należą do nich: teratogenność, bóle mięśni i stawów, podwyższenie poziomu trójglicerydów oraz transaminaz. Rzadziej w trakcie terapii izotretynoiną dochodzi do pojawienia się zapalenia wałów paznokciowych oraz zmian przypominających ziarniniaka naczyniowego. Etiologia tych reakcji pozostaje wciąż niewyjaśniona, a w dostępnym piśmiennictwie znaleziono jedynie hipotezy. Rzadkość opisów podobnych działań niepożądanych retinoidów powoduje, że adekwatna terapia zmian w obrębie aparatu paznokciowego jest wciąż wyzwaniem. **Opis przypadku.** Przedstawiamy opis pacjenta, który z powodu ciężkiego trądziku pospolitego twarzy i pleców był leczony izotretynoiną doustną, u którego w przebiegu terapii doszło do zapalenia wałów paznokciowych oraz pojawienia się zmian przypominających ziarniniaka. (*Farm Współ 2017; 10: 267-271*)

Słowa kluczowe: retinoidy, objawy uboczne, zmiany przypominające ziarniniaka naczyniowego, zapalenie wałów paznokciowych

Summary

Background. In the early 1980s retinoids were introduced in the dermotherapy for the treatment of acne. Adverse events of isotretinoin are well known and include teratogenicity, myalgias and arthralgias, hypertriglyceridemia and elevated transaminases. Rare adverse effects are stimulation of paronychia and pyogenic granuloma-like lesions. The etiology of these reactions is still unknown, however there are some hypotheses in the literature. The rarity and lack of knowledge on the best treatment for pyogenic granuloma-like lesions of the nail apparatus make this topic a considerable challenge. Case report. We report a case of a patient treated with oral isotretinoin for severe acne of face and back who developed paronychia and pyogenic granuloma-like lesions. (*Farm Współ 2017; 10: 267-271*)

Keywords: retinoids, adverse events, pyogenic granuloma-like lesions, paronychia

Wprowadzenie

Izotretynoina, kwas 13-cis retinowy, stereoizomer kwasu all-trans-tretinowego, należy do retinoidów – pochodnych witaminy A – pierwszej generacji, tzw. niearomatycznych endogennych retinoidów. Odkrycie izotretynoiny przez Bollaga w 1971 roku, a następnie powszechne wprowadzenie do lecznictwa dermatolo-

gicznego w roku 1982 (aprobata FDA ang. *Food and Drug Administration*) zrewolucjonizowało terapię trądziku pospolitego [1]. Jako jedyny z dostępnych leków stosowanych w leczeniu tej najpowszechniejszej na Świecie choroby izotretynoina działa na wszystkie znane mechanizmy patogenetyczne schorzenia: działa komedolitycznie – hamuje formowanie się zaskórni-

ków, seostatycznie – istotnie zmniejsza wydzielanie łożu [nawet do 80-90%], hamuje kolonizację jednostki włosowo-łożowej przez bakterie *Propionibacterium acnes*, a także, poprzez zmniejszenie ekspresji receptorów TLR2 na komórkach prezentujących antygen, redukuje rozwój stanu zapalnego [2,3]. Izotretynoina jest prolekiem – za jej działanie biologiczne odpowiadają metabolity; tretynoina, 4-oksoizotretynoina, 4-oksotretynoina, a mechanizm molekularny działania leku opiera się na reakcji z receptorem jądrowym RAR (ang. *retinoid acid receptor*) i związanymi z nią procesami transaktywacji i transrepcji [2,3].

Prawie wszyscy chorzy leczeni izotretynoiną doświadczają działań niepożądanych leku, które dzielimy na ogólne i miejscowe (tabela I). Jednym z rzadziej spotykanych działań niepożądanych leku jest rozwój zmian przypominających ziarniniaka naczyniowego w obrębie narządu paznokciowego. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta, u którego, w przebiegu leczenia izotretynoiną, rozwinęły się zmiany przypominające ziarniniak naczyniowy (ang. *pyogenic granuloma*; PG) w obrębie narządu paznokciowego obydwu stóp.

Opis przypadku

Do poradni dermatologicznej zgłosił się 18-letni student, który z powodu nasilonych zmian grudkowych i krostkowych, miejscami bliznowaciejących, twarzy (*acne papulo-pustulosa partim keloidea*) oraz ropowicznych w obrębie pleców (*acne phlegmonosa*) był od 16 tygodni leczony izotretynoiną w dawce 50 mg/dzień (0,65 mg/kg masy ciała). Chory negował dolegliwości ogólnoustrojowe, przyjmowanie jakichkolwiek leków i odżywek oraz palenie papierosów. Pacjent od 3 lat pozostawał w opiece dermatologicznej z powodu wykwitów trądzikowych. W trakcie tego okresu pomimo zastosowanej intensywnej terapii miejscowej (tretynoina w stężeniu 0,025%, połączenie klindamycyny i tretynoiny oraz połączenie klindamycyny z nadtlenkiem benzoilu) oraz ogólnej (2 cykle antybiotykoterapii przy użyciu doksycykliny w dawce 100 mg/dzień – 12 tygodni, następnie limecykliny w dawce 600 mg/dzień stopniowo redukowanej do 150 mg/dzień przez 20 tygodni) nie osiągnięto trwałej poprawy stanu skóry. Po rozmowie z chorym, wykonaniu koniecznych badań (lipidogram, oznaczenie poziomu enzymów wątrobowych, morfologia) i uzy-

Tabela I. Działania niepożądane związane z terapią izotretynoiną [2]

Table I. Adverse effects of isotretinoin [2]

Obszar działania leku	Działanie niepożądane
Zmiany skórno-śluzówkowe	<ul style="list-style-type: none"> • suchość skóry (świąd) • zapalenie czerwieni wargowej • wysychanie błon śluzowych (np. spojówek) • wzmożona urażalność skóry • zmniejszona łamliwość paznokci, zanokcica, onycholiza • zmiany przypominające ziarniniaka naczyniowego
Zmiany układowe	<ul style="list-style-type: none"> • bóle mięśni • bóle stawów • bóle głowy • osłabienie • osłabienie widzenia nocnego • toksyczne zapalenie wątroby • zapalenie trzustki (wtórne do hipertrójglicerydemii) • depresja, myśli samobójcze (rzadkie)
Odchylenia w badaniach laboratoryjnych	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone stężenie parametrów lipidowych • hiperlipidemia • wzrost stężenia CPK • trombocytoza, trombocytopenia • hiperkalcemia (rzadkie)
Inne (związane ze stosowaniem dużych dawek leku)	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesne kostnienie chrząstek przynasadowych kości długich • zmiany osteoporotyczne w kościach długich • zespół DISH *

*zespół DISH (ang. *diffuse interstitial skeletal hyperostosis*) – rozsiane hyperostozy kostne – zwapnienia w obrębie więzadeł przednich odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa, zwapnienia guzowatości kości piszczelowej, zwapnienia ścięgna Achillesa oraz rozwój ostrogi piętowej

skaniu pisemnej zgody na leczenie prowadzący dermatolog zdecydował o rozpoczęciu leczenia izotretynoiną. Około 3 tygodnia od rozpoczęcia terapii doszło do zaostrzenia zmian trądzikowych na twarzy, poza tym chory zgłaszał nasilone wysuszenie czerwieni wargowej i spojówek (typowy obraz tzw. *Ro-dermatitis*). Po 10 tygodniach leczenia u chorego wystąpił obrzęk i rumień wałów paznokciowych w obrębie dłoni i stóp. Po kolejnych 2 tygodniach na wałach paznokciowych bocznych paluchów pojawiły się guzki i wysięk ropny. Chory zgłaszał kłopoty z chodzeniem i bieganiem oraz krwawienie ze zmian związane nawet z minimalnym urazem. Na podstawie historii i obrazu klinicznego rozpoznano paronychię oraz zmiany przypominające ziarniniaka naczyniowego związanego z leczeniem izotretynoiną i rozpoczęto terapię miejscową (z uwagi na nasilenie zmian trądzikowych zdecydowano się kontynuować terapię ogólną retinoidem w zmniejszonej dawce 40 mg/dzień [0,5 mg/kg masy ciała] do uzyskani dawki kumulacyjnej leku 150 mg/kg wagi ciała). Po tygodniu od zmniejszenia dawki retinoidu obrzęk i rumień z obrębu wałów paznokciowych dłoni i stóp ustąpił. Początkowo zastosowano miejscowo na skórę narządu paznokciowego paluchów okłady z 3% roztworu kwasu borowego oraz propionian klobetazolu (0,05%) w maści, które nie przyniosły poprawy, dlatego rozpoczęto terapię roztworem 20% azotanu srebra stosując lek w warunkach ambulatorium dermatologicznego 1 x tydzień (schemat przyżegania zmian



Zdjęcie 1. Zmiany przypominające ziarniniaka naczyniowego w obrębie wałów paznokciowych bocznych paluchów stop; pacjent w trakcie terapii azotanem srebra
 Photo 1. Pyogenic granuloma-like skin lesions in lateral edge of the toes; patient treated with silver nitrate cauterization

2 x 1 minuta) (zdjęcie 1). Po 6 tygodniach uzyskano całkowitą remisję zmian skórnych w obrębie wałów paznokciowych paluchów stóp. Do zakończenia terapii izotretynoiną podobne zmiany w obrębie narządu paznokciowego nie wystąpiły.

Dyskusja

Ziarniniak naczyniowy (*granuloma teleangiectoides*; ziarniniak ropotwórczy, *pyogenic granuloma*, PG;) jest schorzeniem częstym, występującym zazwyczaj u mężczyzn (za wyjątkiem zmian w obrębie jamy ustnej – szczególnie dziąseł, które są częstsze u ciężarnych kobiet, stąd nazwa – guz ciążyowy) [4,5]. Nazwa PG jest myląca (ang. *minsomer*) – w obrazie histologicznym zmiany brak ziarniny, a etiopatogeneza choroby nie jest związana z zakażeniem ropnym [4,6].

Ziarniniak naczyniowy występuje zazwyczaj jako szybko powstająca, pojedyncza zmiana (choć może być wariant wysiewny choroby), miękka, o morfologii guzka/guza wielkości od kilku milimetrów do 5 cm. Kolor zmiany – jasnoczerwony może ulegać zmianom, nawet do barwy niebieskoczarnej. Guzek jest kruchy i łatwo krwawi (nawet przy nieznacznym urazie), co wywołuje niepokój pacjentów (którzy zazwyczaj podejrzewają zmiany nowotworowe). Większość PG umiejscowionych na skórze gładkiej cechuje obecność szypuły i otaczającej ją kołnierzykowej krezy naskórkowej (niem. *Kröse*; kołnierz koszuli), ale zdarzają się także ziarniniaki naczyniowe „osadzone” na powierzchni skóry [4].

W literaturze znajdują się liczne doniesienia, w których autorzy łączą fakt pojawiania się ziarniniaka naczyniowego z zażywaniem leków np. antyretrowirusowych, lewotyroksyny, inhibitorów czynnika wzrostu nabłonków (ang. *epidermal growth factor inhibitors*), karbamazepiny, 5-fluorouracylu i innych [7,8].

Stan zapalny i formowanie się zmian przypominających ziarniniaka naczyniowego w okolicy narządu paznokciowego dłoni i stóp jest znanym powikłaniem leczenia retinoidami. Doniesienia o tym objawie niepożądanym leczenia zaczęły pojawiać się już od 1983 roku i dotyczyły pacjentów poddanych terapii izotretynoiną z powodu trądziku pospolitego, a także etretinatem (monoaromatyczny retinoid drugiej generacji) z powodu łuszczycy zwykłej [9,10]. Szczególnie ciekawe i użyteczne praktycznie dla dermatologów jest przypomnienie, że retinoidy mogą prowokować powstawanie ziarniniaka naczyniowego także przy stosowaniu miejscowym. Obserwację Mac Kenzie-

Wooda i wsp. dotyczące tretynoiny (niearomatyczny, endogenny retinoid pierwszej generacji) oraz grupy Dawkinsa dotyczące tazarotenu (poliaromatyczny retinoid trzeciej generacji) wskazują na możliwość rozwoju takiego działania niepożądanego [11,12].

W opublikowanej w 2010 roku retrospektywnej pracy Mariusa Rademakera, podsumowano objawy niepożądane działania izotretynoiny stosowanej ogólnie w grupie 1743 pacjentów z trądzikiem pospolitym przez okres 6 lat, a częstość pojawienia się zmian przypominających PG oceniono na 2,1% [13]. W praktyce dermatologicznej autorów artykułu ten objaw niepożądany terapii występuje jeszcze rzadziej (obserwacja nieopublikowana). W 1988 roku ukazało się doniesienie Bigby i Sterna, w którym przedstawiono zróżnicowane objawy niepożądane terapii izotretyno- iną w grupie 93 chorych (okres obserwacji 3 lata) – do najczęstszych należały objawy *Ro-dermatitis*. Autorzy ci zaprezentowali serię 4 chorych, u których pojawianie się objawów przypominających PG w obrębie narządów paznokciowych dłoni i stóp było związane z terapią izotretyno- iną [14].

W pracy Cambella i wsp. przedstawiono przy- padki ośmiu chorych ze zmianami przypomi- nającymi PG, do których rozwoju doszło w trakcie terapii systemowej izotretyno- iną i etretinatem [15]. W 2001 roku Armstrong i Weinstein opisały czworo dzieci poddanych leczeniu systemowemu izotretyno- iną z powodu trądziku pospolitego, u których doszło do zmian typu PG oraz wybijanej ziarniny w okolicy wałów paznokciowych. Autorki podkreśliły znaczenie przerywania terapii izotretyno- iną jako metody leczenia zmian w obrębie paznokci [16]. W piśmiennictwie polskim pierwszy opis przypadku powikłania terapii systemowej retinoidem w postaci wysiewu zmian ziarniniakowych i zanokcicą opisała Woźniacka i wsp. w 2008 roku [17].

Retinoidy stymulują gojenie się ran oraz syntezę kolagenu, co wydaje się być jednym z elementów pato- fizjologii powstawiania zmian przypominających PG [18]. Należy jednak pamiętać, że izotretyno- ina hamuje angiogenezę (m.in. poprzez wpływ na zwiększenie poziomu IL 2 oraz tkankowego inhibitora metalopro- teinazy 1 oraz hamowanie migracji komórek endo- thelium oraz formowanie struktur tubularnych), co udowodnili na modelu zwierzęcym Guruvayoorappan i wsp. [19]. Wydaje się, że formowanie się zmian przypominających ziarniniaka naczyniowego oraz zapalenie wałów paznokciowych (paronychia) zwią-

zane z terapią retinoidem wynika jest z jednej strony ze wzmożonej kruchości paznokci i ułatwionego powstawiania tzw. kolców paznokciowych (ang. *nail spicules*) drażniących okolice wałów paznokciowych. Dodatkowo u predysponowanych pacjentów dochodzi do akumulacji łuski (efekt wywołanego przez lek zmniejszonego przylegania keratynocytów) w obrębie wałów paznokciowych, która działając jak „ciało obce” powoduje reakcję zapalną i następcze formowanie się ziarniny. Niewątpliwie czynnikiem sprzyjającym pojawianiu się zmian są wtórne nadkażenia bakteryjne oraz urazy, którym poddawana jest codziennie okolica narządów paznokciowych [20].

Do pojawiania się zapalenia wałów paznokciowych oraz zmian przypominających PG u chorych podda- nych terapii izotretyno- iną dochodzi zazwyczaj pomię- dzy trzecim, a dwunastym tygodniem terapii [16,20].

Leczenie polega na zaprzestaniu terapii lekiem wywołującym zmiany, a w razie niemożności wdro- żenia takiego postępowania (konieczność osiągnięcia dawki izotretyno- iny pomiędzy 120, a 150 mg/kg wagi ciała) leczenie miejscowe. Do leków pierwszego rzutu należą miejscowe glikokortykosteroidy (klasa I wg klasyfikacji europejskiej i amerykańskiej, IV wg klasy- fikacji niemieckiej) stosowane pod okluzją. Dodatkowo proponowane jest dołączenie miejscowych preparatów anybtykowych (np. kwas fusydynowy lub mupiro- cyna) [8,16]. W przypadku nieskuteczności ww. terapii (co miało miejsce u naszego pacjenta) proponowaną metodą postępowania jest leczenie zabiegowe (kriote- rapia przy zużyciu ciekłego azotu, laseroterapia, elek- trochirurgia, kauteryzacja chemiczna – przyżeganie). W przypadku naszego chorego – po przedstawieniu choremu opcji terapeutycznych i zaaprobowaniu jednej z nich – wybraliśmy terapię polegającą na przyżega- niu zmian skórnych. W literaturze dostępne są prace o wykorzystaniu do tego celu fenolu lub azotanu srebra [21,22]. Pomimo że fenol wydaje się bardziej atrakcyjnym środkiem terapeutycznym (ze względu na działanie znieczulające), wybór 20% roztworu azotanu srebra podyktowany był większą dostępnością tego związku oraz wskazaniem rejestracyjnym do stoso- wania miejscowego.

Podsumowanie

Izotretyno- ina jest najefektywniejszym sposobem terapii systemowej ciężkich i nawrotowych postaci trądziku pospolitego. Działania niepożądane tego retinoidu są bardzo zróżnicowane. Paronychia oraz

zmiany przypominające ziarniniak naczyńnowy mogą towarzyszyć terapii retinoidami doustnymi i wskazane wydaje się zarówno przypomnienie o tym fakcie, jak i okresowa analiza możliwych opcji terapeutycznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Andrzej Jaworek
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie
ul. Skawińska 8; 31-066 Kraków
☎ (48 12) 430 52 66, 430 52 78 w. 7400
✉ andrzej.jaworek@uj.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, et al. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):384-91.
2. Szepietowski J, Kapińska-Mrowiecka M, Kaszuba A i wsp. Trądzik zwyczajny: patogeneza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol.* 2012;99(6):649-73.
3. Bollag W. The development of retinoids in experimental and clinical oncology and dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(5):797-805.
4. Jaworek A, Jaworek M, Dyduch G i wsp. 24-letnia kobieta z krwawiącym guzkiem na plecach. W: *Dermatologia dla niedermatologów.* Wojas- Pelc A, Jaworek A (red.). Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017. ss.: 23-24.
5. Jafarzadeh H, Sanatkhani M, Mohtasham N. Oral pyogenic granuloma: a review. *J Oral Sci.* 2006;48(4):167-75.
6. Warner J, Wilson Jones E. Pyogenic granuloma recurring with multiple satellites: a report of 11 cases. *Br J Dermatol.* 1968;80:218-27.
7. Keles MK, Yosma E, Aydogdu IO, et al. Multiple subunual pyogenic granulomas following levothyroxine treatment. *J Craniofac Surg.* 2015;26(6):476-77.
8. Piraccini BM, Bellavista S, Misciali C, et al. Periungual and subungual pyogenic granuloma. *Br J Dermatol.* 2010;163(5):941-53.
9. Exner JH, Dahod S, Pochi PE. Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch Dermatol.* 1983;119(10):808-11.
10. Williamson DM, Greenwood R. Multiple pyogenic granulomata occurring during etretinate therapy. *Br J Dermatol.* 1983;109(5):615-7.
11. Mac Kenzie-Wood AR, Wood G. Pyogenic granuloma-like lesions in a patient using topical tretinoin. *Australas J Dermatol.* 1998;39(4):248-50.
12. Dawkins MA, Clark AR, Feldman SR. Pyogenic granuloma-like lesion associated with topical tazarotene therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1):154-5.
13. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51(4):248-53.
14. Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. A report from the Adverse Drug Reaction Reporting System. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(3):543-52.
15. Campbell JP, Grekin RC, Ellis CN et al. Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(5):708-13.
16. Armstrong K, Weinstein M. Pyogenic granulomas during isotretinoin therapy. *J Dermatol Case Rep.* 2011;5(1):5-7.
17. Woźniacka A, Bogaczewicz J, Sysa-Jędrzejowska A. Zanokcica i zmiany ziarniniakowe wokół płytek paznokciowych - powikłanie leczenia retinoidami. *Dermat Estet.* 2008;10(5):328-30.
18. Bauer EA, Seltzer JL, Eisen AZ. Retinoic acid inhibition of collagenase and gelatinase expression in human skin fibroblast cultures. Evidence for a dual mechanism. *J Invest Dermatol.* 1983;81(2):162-9.
19. Guruvayoorappan C, Kuttan G. 3 cis-retinoic acid regulates cytokine production and inhibits angiogenesis by disrupting endothelial cell migration and tube formation. *J Exp Ther Oncol.* 2008;7(3):173-82.
20. Figueiras Dde A, Ramos TB, Marinho AK, et al. Paronychia and granulation tissue formation during treatment with isotretinoin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(2):223-5.
21. Losa Iglesias ME, Becerro de Bengoa Vallejo R. Topical phenol as a conservative treatment for periungual pyogenic granuloma. *Dermatol Surg.* 2010;36(5):675-8.
22. Quitkin HM, Rosenwasser MP, Strauch RJ. The efficacy of silver nitrate cauterization for pyogenic granuloma of the hand. *J Hand Surg Am.* 2003;28(3):435-8.