

## Dwa przypadki pokrzywki u chorych leczonych izotretynoiną z powodu trądziku

### *Two cases of urticaria in acne patients treated with isotretinoin*

Katarzyna Jabłecka<sup>1</sup>, Katarzyna Korzeniowska<sup>2</sup>, Mariola Pawlaczyk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Apteka *Art Medicum*, Swarzędz

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup> Zakład Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Geriatrii i Gerontologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Streszczenie

Izotretynoina jest syntetyczną pochodną witaminy A, stosowaną w ciężkich postaciach trądziku (trądzik guzkowy, trądzik skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn), opornych na odpowiednio przeprowadzone standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo. Już sama choroba negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów, którzy ponadto stosując izotretynoinę narażeni są na występowanie wielu działań niepożądanych. Do najczęstszych należą zapalenie czerwieni wargowej, suchość skóry i błon śluzowych, wzmożona podatność skóry na otarcia, kontaktowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe i wypadanie włosów. W artykule opisano dwa przypadki wystąpienia pokrzywki u chorych na trądzik leczonych izotretynoiną, każdy z nich związany z innym patomechanizmem. (*Farm Współ* 2016; 9: 93-98)

*Słowa kluczowe:* izotretynoina, pokrzywka, działania niepożądane

## Summary

Isotretinoin is a synthetic derivative of vitamin A, used for severe types of acne (nodular acne, acne conglobata or acne at risk of permanent scarring) as well as form resistant to standard treatment with general antibacterials and medicines applied topically. The disease has negative effect on quality of life and patients are exposed to many adverse effects in the course of treatment with isotretinoin. The most common adverse effects are cheilitis, dry skin and mucous membranes, increased susceptibility to skin abrasions, contact dermatitis, hypersensitivity to ultraviolet radiation and hair loss. Two cases of urticaria in patients treated with isotretinoin for acne are presented, each associated with a different pathomechanism. (*Farm Współ* 2016; 9: 93-98)

*Keywords:* isotretinoin, urticaria, adverse effects

## Wstęp

Izotretynoina, w postaci doustnej, od ponad trzech dekad stosowana jest w leczeniu dermatologicznym [1]. Wprowadzona na rynek w 1980 roku była pierwszym lekiem, który pozwolił na kontrolowanie i modyfikowanie przebiegu trądziku [2]. Po

zatwierdzeniu przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA), izotretynoina uznana jest za lek z wyboru w ciężkich postaciach trądziku (trądzik guzkowy, trądzik skupiony lub trądzik z ryzykiem powstawania trwałych blizn), opornych na odpowiednio przeprowadzone

standardowe leczenie działającymi ogólnie lekami przeciwbakteryjnymi i lekami stosowanymi miejscowo [3-4].

Izotretynoina jest syntetycznym retinoidem, należącym do pierwszej generacji 13-cis syntetycznych związków kwasu retinowego [5]. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu różnicowania komórek gruczołów łojowych, zmniejszeniu ich powierzchni oraz przewodów. Nadmierne rogowacenie komórek ujść gruczołów łojowych prowadzi do ich zablokowania przez keratynę i powstania zaskórników. Izotretynoina poprzez hamowanie proliferacji komórek łojowych, wpływa na znaczną redukcję wytwarzania łoju i ogranicza kolonizację *Propionibacterium acnes* (*P. acne*). Zmniejszenie populacji tej beztlenowej bakterii i modyfikacja chemotaksji monocytów powodują ograniczenie stanu zapalnego [1,3,6]. Wchłanianie leku po podaniu doustnym wykazuje zmienność osobniczą, co wynika z krążenia wątrobowo-jelitowego. Czas, po którym lek osiąga maksymalne stężenie we krwi wynosi od 2 do 4 godzin. Izotretynoina cechuje się dużą lipofilnością, stąd podanie podczas posiłku bogatotłuszczowego powoduje dwukrotne zwiększenie dostępności biologicznej. Lek wiąże się z białkami osocza (głównie albuminami) w 99,9%, jego metabolizm zachodzi w wątrobie przy udziale cytochromu P-450, głównie do 4-okso-izotretynoiny (wszystkie metabolity wykazują aktywność biologiczną) i wydalany jest z kałem oraz moczem. Izotretynoina przenika przez łożysko oraz do mleka matki. Biologiczny okres półtrwania leku wynosi około 19 godzin, a 4-okso-izotretynoiny około 29 godzin. Po dwóch tygodniach od zakończenia systemowego leczenia, stężenie retinoidów wraca do poziomu fizjologicznego.

Terapię izotretynoiną należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę. Skuteczność leczenia i profil bezpieczeństwa zależą od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów. Wymaga to indywidualnego dostosowania dawki leku, warunkującej z kolei czas trwania terapii. Dla większości pacjentów dawka od 0,5 mg/kg mc. do 1 mg/kg mc. na dobę, podawana przez 16 do 24 tygodni, jest wystarczająca do uzyskania remisji. Przekroczenie dawki skumulowanej leku 120-150 mg/kg mc. nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści. O skuteczności terapeutycznej decyduje bardziej całkowita podana dawka niż czas leczenia i dawka dobową [6-7].

Pomimo skuteczności w leczeniu i wywoływania przedłużonej remisji trądziku, stosowanie izotretyno-

iny jest ograniczone przez szereg udokumentowanych i potencjalnych działań niepożądanych lub ostrzeżenia o nich. Do jednych z najczęstszych działań niepożądanych retinoidów (w tym izotretynoiny) należą przemijające, w ciągu 7-10 dni od rozpoczęcia leczenia, nasilenie trądziku, zapalenie czerwieni wargowej oraz zmiany śluzówkowo-skinne [6]. Zdolność retinoidów do zmniejszania produkcji łoju odpowiada za pojawiającą się u pacjentów suchość skóry. Suchość ta w połączeniu z wpływem retinoidów na regulowanie procesów rogowacenia i różnicowania keratynocytów oraz zwiększeniem złuszczenia warstwy rogowej odpowiada za wzmożoną podatność skóry na otarcia, kontaktowe zapalenie skóry, nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe i wypadanie włosów [8-9]. Leczenie retinoidami może również powodować zmiany w płytce paznokciowej [8]. U pacjentów leczonych retinoidami zaobserwowano ponadto wiele niekorzystnych reakcji ze strony układu nerwowego, narządu wzroku [1], przewodu pokarmowego (zaburzenia funkcji żołądka, jelit, wątroby i dróg żółciowych) [6], układu krwiotwórczego i sercowo-naczyniowego [5]. Istnieją także doniesienia o możliwości wystąpienia zespołu Sweet'a [10], obrzęku naczynioruchowego [11-12], łagodnego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego, niewydolności nerek [6] oraz nieswoistego zapalenia jelit (ang. *Inflammatory Bowel Diseases, IBD*) [3]. Zarejestrowano także przypadki zaburzeń psychicznych, takich jak depresja i jej zaostrzenie, agresja, zmienność nastroju, objawy psychotyczne oraz myśli samobójcze [6]. Izotretynoina wpływa również na układ mięśniowo-szkieletowy. Stymuluje degenerację komórek błony maziowej, poprzez oddziaływanie na błony lizosomów, co prowadzi do uwrażliwienia komórek, a duże dawki retinolu uszkadzają tkanki na skutek uwalniania do obiegu hydrolaz kwasowych i enzymów lizosomalnych. Sprzyja to powstawaniu zwapnienia ścięgien i więzadeł oraz bólów mięśniowych [5].

Dobrze udokumentowany i niezwykle niebezpieczny jest teratogeny wpływ izotretynoiny. Z tego względu izotretynoina zaliczana jest przez FDA do leków kategorii X, a więc bezwzględnie przeciwwskazanych w ciąży. W celu zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych oraz wad wrodzonych, w Stanach Zjednoczonych powstał obowiązkowy program dystrybucji izotretynoiny – iPLEDGE (w wolnym tłumaczeniu z języka angielskiego – *Przysięgam*). Od dnia 1 marca 2006 roku, pacjentki, ich lekarze i farmaceuci są zobowiązani przez FDA do rejestracji online,

weryfikacji zgodności danych, a same pacjentki do comiesięcznych badań ginekologicznych wykluczających ewentualną ciążę i potwierdzenia znajomości ryzyka działania teratogennego leku [3].

Zaburzenia funkcji skóry i tkanki podskórnej u leczonych izotretynoiną pojawiają się bardzo często (kryterium częstotliwości –  $\geq 1/10$ ). Poniżej opisano dwa przypadki wystąpienia pokrzywki u chorych na trądzik leczonych izotretynoiną.

### Przypadek 1

17-letni pacjent o masie ciała 72 kg (chorujący na trądzik od 16 roku życia) z powodu licznych zaskórników otwartych i zamkniętych, krost, głębokich grudek zapalnych na twarzy i tułowieu stosował doustnie izotretynoinę w dawce 40 mg dziennie. Pacjent pierwotnie leczony był dwukrotnie systemowo antybiotykami oraz miejscowo antybiotykami, retinoidami, nadtlenkiem benzoilu i kwasem azelainowym. Ponieważ zaproponowany schemat leczenia okazał się nieskuteczny rozpoczęto terapię doustną izotretynoiną. Zebrany wywiad pozwolił wykluczyć choroby przewlekłe i stosowanie innych leków. Przed rozpoczęciem leczenia wykonano badania biochemiczne krwi, które nie wykazały nieprawidłowych wartości. Po 8 dniach stosowania leku u pacjenta wystąpiły bóle mięśniowe i złe samopoczucie, które ustąpiły po dalszych dwóch tygodniach kontynuowania terapii. Przy dawce kumulacyjnej 1300 mg izotretynoiny wystąpiła pokrzywka, która utrzymywała się przez 5 dni, mimo odstawienia leku. W czasie wizyty kontrolnej zaobserwowano nieznaczną redukcję zmian zapalnych trądzikowych, złuszczenie czerwieni wargowej i liczne bąble pokrzywkowe. Chory ogólnie czuł się dobrze i poza świadem nie zgłaszał żadnych dolegliwości. Kontrolne badania biochemiczne krwi były prawidłowe. Pokrzywka ustąpiła po 10 dniach leczenia lewocetyryzyną w dawce 5 mg na dobę. Ponowna próba podania izotretynoiny w innym preparacie handlowym spowodowała nawrót pokrzywki.

### Przypadek 2

24-letnia pacjentka o masie ciała 54 kg z powodu trądziku od dwóch lat leczona była doustnie izotretynoiną. Zebrany wywiad wykluczył obecność innych chorób i stosowanie innych leków, a przeprowadzone badania zaburzenia hormonalne. Pacjentka pierwotnie leczona była miejscowo retinoidami i antybiotykami, a także systemowo doksycykliną. Po miesiącu od

zakończenia antybiotykoterapii ogólnej u chorej zaobserwowano nawrót wykwitów krostkowych i grudek. Po konsultacji ginekologicznej oraz 3 miesiącach leczenia hormonalnego w związku z brakiem poprawy stanu dermatologicznego, po przeprowadzeniu badań kontrolnych krwi zalecono izotretynoinę początkowo w dawce 20 mg dziennie. Po 7 dniach od rozpoczęcia terapii u chorej wystąpiła pokrzywka. W czasie wizyty kontrolnej stwierdzono oprócz trądziku na twarzy i tułowieu, liczne drobne bąble pokrzywkowe. Chora przyznała, że w 4 dniu od rozpoczęcia kuracji izotretynoiną, bez konsultacji lekarskiej, zaczęła stosować suplement diety o składzie: witamina C 30 mg, D-pantotnian wapnia 3 mg, witamina B6 1 mg, ryboflawina 0,8 mg, tiamina 0,7 mg, witamina A 400 µg, biotylna 75 µg, cynk 7,5 µg, ekstrakt ze skrzypu polnego 25 mg, ekstrakt z ziela pokrzywy 10 mg w kapsułce, w dawce 2 kapsułki dziennie. Po odstawieniu suplementu i izotretynoiny oraz leczeniu doustnym cetyryzyną w dawce 10 mg dziennie pokrzywka ustąpiła po 5 dniach. Przy ponownym podaniu izotretynoiny nie obserwowano nawrotu pokrzywki i chora ukończyła terapię przy dawce łącznej leku 150 mg/kg masy ciała na kurację, z dobrym efektem klinicznym. Zaobserwowane działanie niepożądane u pacjentki można wiązać z faktem, iż izotretynoina jest pochodną kwasu witaminy A i nie powinna być podawana łącznie z preparatami zawierającymi tę witaminę ze względu na możliwe ryzyko nasilenia działań niepożądanych. Podobnie pacjenci cierpiący na hiperwitaminozę A nie powinni być leczeni izotretynoiną [6-7].

Opisana powyżej pokrzywka u 17-letniego chorego mogła wynikać z reakcji uczuleniowej na retinoid. Potwierdza to przypadek 23-letniej kobiety, z łagodną i umiarkowaną postacią trądziku, u której wystąpił obrzęk naczynioruchowy twarzy drugiego dnia systemowego leczenia izotretynoiną. Pacjentka nie przyjmowała innych leków i nie rozpoznano u niej alergii pokarmowej a obrzęk naczynioruchowy ustąpił po natychmiastowym przerwaniu kuracji izotretynoiną, co dowodzi, iż był alergiczną reakcją na podany retinoid [11].

Inną dermatozą, która wystąpiła w przebiegu leczenia izotretynoiną był zespół Sweet'a u 19-letniej kobiety. Chora zgłosiła się do szpitala z rumieniowymi zmianami skórnymi, ponadto skarżyła się na trwające od kilku tygodni złe samopoczucie oraz postępujący spadek masy ciała. Od roku pacjentka leczona była z powodu trądziku izotretynoiną systemowo, nie sto-

sowała innych leków. Po miesiącu stosowania retinoidu pojawiły się u niej podobne zmiany skórne, ale ustąpiły samoistnie. Po przeprowadzeniu szczegółowych badań zdiagnozowano wywołany izotretynoiną zespół Sweet'a. Retinoid odstawiono i rozpoczęto terapię prednizolonem, co spowodowało całkowite ustąpienie zmian skórnych [10].

Stosowanie izotretynoiny może powodować zmiany w surowiczym stężeniu lipidów i aktywności enzymów wątrobowych. Terapia retinoidami może podwyższać poziom triglicerydów (TG), lipoprotein niskiej gęstości (LDL), oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i aminotransferazy alaminowej (ALT), natomiast obniżać stężenie lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) [4,13,14] oraz powodować leukopenię i trombocytopenię [4,13-15].

Podjeżdza się, iż leczenie izotretynoiną może zwiększać ryzyko rozwoju nieswoistych zapaleń jelit (*inflammatory bowel diseases* – IBD), choć dostępne dane literaturowe są sprzeczne. W latach 2008-2010 w ramach systemu ubezpieczeń zdrowotnych we Francji przeprowadzono badanie około 50 mln osób (czyli 76% całej populacji francuskiej) a wszystkie przypadki wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, UC), bądź choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*, CD) zostały dokładnie odnotowane w systemie i posłużyły do przeprowadzenia analizy związku pomiędzy IBD, a stosowaniem izotretynoiny. To kliniczno-kontrolne badanie populacyjne nie potwierdziło zwiększonego ryzyka rozwoju UC u leczonych izotretynoiną oraz ujawniło zmniejszenie ryzyka pojawienia się CD [16]. Podobnie badania przeprowadzone przez Lee i wsp. oraz Coughlin i wsp. nie wykazały związku pomiędzy rozwojem IBD, a leczeniem izotretynoiną [17, 18].

Systemowe leczenie izotretynoiną może powodować działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego. Opisano przypadek 26-letniej pacjentki, która zgłosiła się na oddział ratunkowy po wcześniejszym omdleniu, poprzedzonym długotrwałym kołataniami serca. W badaniu EKG stwierdzono częstoskurcz przedsionkowy. Pacjentka miała też podwyższone ciśnienie tętnicze krwi. Objawy ustąpiły po podaniu diltiazemu. W trakcie przeprowadzania echokardiografii zaobserwowano wysięk osierdziowy. Kobieta od 4 miesięcy leczona była doustnie izotretynoiną z powodu trądziku i nie stosowała innych leków. Po konsultacji z dermatologiem zaprzestano podawania retinoidu. Parametry sercowe zaczęły powoli wracać

do normy. Po dwóch miesiącach, w trakcie badania echa serca zaobserwowano zmniejszenie wysięku osierdziowego. Mechanizm wpływu leku na układ sercowo-naczyniowy nie jest do końca poznany. Wykazano, że nadmiar retinolu w organizmie powoduje przyspieszenie czynności serca w spoczynku i zmianę przepuszczalności komórek mięśnia sercowego i osierdzia, przez co wpływa na potencjał czynnościowy (zwiększony okres skurczu i skrócenie czasu trwania rozkurczu), co może wyjaśniać mechanizm częstoskurczu przedsionkowego i wysięk osierdziowy. Przyczyną może być także wzrost przepuszczalności komórek osierdzia. Wśród innych działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy wymienia się także arytmie czy blok prawej odnogi pęczka Hisa [5].

Negatywny wpływ retinoidów na narząd wzroku znany jest od dawna. Yuksel i wsp. opisują badanie które przeprowadzono na 47 pacjentach (27 mężczyzn, 20 kobiet), w wieku pomiędzy 20 a 30 lat, leczonych z powodu trądziku systemowo izotretynoiną. Badano centralną grubość rogówki (ang. *central corneal thickness* – CCT), jako konsekwencję rozwoju choroby gruczołów Meiboma (ang. *meibomian gland disease*, MGD), na początku badania oraz po 3 i 6 miesiącu stosowania retinoidu. Leczenie izotretynoiną wywołało statystycznie istotnie wyższe wyniki MGD (zanik gruczołów Meiboma) już po 3 miesiącu leczenia. Statystycznie znaczący spadek CCT z powodu MGD wykryto po miesiącu leczenia [19]. Yildirim Y i wsp. donoszą o tym samym wpływie izotretynoiny na wzrost MGD. Ponadto wymienia takie działania niepożądane stosowania izotretynoiny na narząd wzroku jak: suchość oka, fotodermatoza powiek, zmętnienie rogówki, nietolerancja soczewek kontaktowych, niewyraźne widzenie, zmniejszenie mrocznej adaptacji, krótkowzroczność, zapalenie rogówki i krwotok przed plamką żółtą [1].

Negatywny wpływ stosowania izotretynoiny na psychikę pacjentów znany jest od dawna. Najczęściej rejestrowane powikłania to silne depresje. Opisano przypadek młodego pacjenta, u którego wystąpiła ostra psychoza po kilku dniach od rozpoczęcia terapii izotretynoiną. Ze względu na urojenia prześladowcze i obawę o własne życie pacjent opuścił kraj zamieszkania. Ustalono przyczyny psychozy i zaprzestano terapii retinoidem oraz rozpoczęto leczenie risperidonem, co spowodowało znaczną i szybką poprawę. Po ośmiu miesiącach stan pacjenta nie wymagał już stosowania leków psychotropowych [20]. Trądzik dotyka najczę-

ściej osób młodych, których psychika jest szczególnie narażona na rozwój zaburzeń. Konieczna jest zatem współpraca pomiędzy dermatologami i psychiatrami w trakcie leczenia izotretynoiną młodych pacjentów, a także iż szczególna obserwacja zarówno w trakcie jak i po zaprzestaniu leczenia retinoidem [21].

Opisano także przypadek 20-letniej kobiety, która trafiła na oddział psychiatrii z takimi objawami jak drażliwość, zaburzenia snu i zmniejszenie apetytu. Badanie stanu psychicznego pacjentki wykazało stan podniecenia, obfitość mowy oraz ukierunkowanie na czas i miejsce. W rodzinie oraz u samej pacjentki nie zanotowano wcześniej zmian chorobowych na tle psychicznym. W badaniu fizykalnym zaobserwowano trądzik zlokalizowany na czole. Pacjentka leczyła się z tego powodu izotretynoiną w dawce 20 mg/dobę przez 45 dni przed przyjęciem do szpitala. Jednak w ciągu ostatnich 15 dni przyjmowała tylko ten lek trzy razy dziennie (60 mg/dobę), bez konsultacji. U pacjentki zdiagnozowano psychozę maniacką polekową. Została jej przepisana kwetiapina, oxycarbamazepina oraz risperidon na czas pobytu w szpitalu. W oparciu o szczegółowy przegląd historii medycznej pacjentki i piśmiennictwa, maniackalne objawy chorej uznano za związane z izotretynoiną i lek został odstawiony. Pacjentka wykazywała wyraźną poprawę stanu psychicznego i została wypisana w 6 dniu od przyjęcia. Związek przyczynowy między psychozą i izotretynoiną jest „prawdopodobny” w ocenie skali prawdopodobieństwa Światowej Organizacji Zdrowia. Opis tego

przypadku jest wartością dodaną do istniejących danych. Dermatolodzy i lekarze powinni zatem być bardziej czujni na wszelkie zmiany u swoich pacjentów i skłaniać ich oraz osoby z ich otoczenia do zgłaszania wszelkich zmian w zachowaniu [22].

## Wnioski

Izotretynoina wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w terapii trądziku. Stosowanie leku wiąże się jednak z wieloma działaniami niepożądanymi, dlatego też przed rozpoczęciem terapii systemowej konieczna jest szczegółowa ocena kliniczna chorego oraz ocena stosunku korzyści do ryzyka zastosowanej terapii doustną izotretynoiną, a w przypadku rozpoczęcia terapii wymagane jest bezwzględnie regularne monitorowanie stanu zdrowia i samopoczucia pacjenta oraz parametrów laboratoryjnych. Należy również uwzględnić ryzyko interakcji z innymi przyjmowanymi systemowo lekami oraz suplementami diety.

## Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/ None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Jabłeczka

Apteka *Art Medicum*

Osiedle Raczyńskiego 1/1; 62-020 Swarzędz

☎ (+48 79) 444 52 44

✉ jablecka.katarzyna@wp.pl

**Piśmiennictwo**

1. Yildirim Y, Olcucu O, Agca A, et al. Evaluation of corneal topography and biomechanical parameters after use of systemic isotretinoin in acne vulgaris. *J Ophthalmol.* 2014;2014:701361.
2. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):518-23.
3. Nagler AR, Orlow SJ. Dermatologists' attitudes, prescription, and counseling patterns for isotretinoin: a questionnaire-based study. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(2):184-9.
4. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, et al. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis.* 2014;94(5):234-8.
5. Güler E, Babur Güler G, Yavuz C, et al. An unknown side effect of isotretinoin: pericardial effusion with atrial tachycardia. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(2):168-9.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Izotek – po zmianach 09.05.2013.
7. [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=428](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=428).
8. Johnson P, Goodfield MJ. Isotretinoin-induced leukonychia. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):671-2.
9. Gregoriou S, Banaka F, Rigopoulos D. Isotretinoin-induced transverse leukonychia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Oct 29.
10. Moghimi J, Pahlevan D, Azizzadeh M, et al. Isotretinoin-associated Sweet's syndrome: a case report. *Daru.* 2014;22:69.
11. Üstüner P. Angioedema due to Systemic Isotretinoin Therapy. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:595914.
12. Scheinfeld N, Bangalore S. Facial edema induced by isotretinoin use: a case and a review of the side effects of isotretinoin. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(5):467-8.
13. [www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)
14. Hansen T.J, Lucking S, Miller J.J, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May 14. pii: S0190-9622(16)30001-9.
15. Lee Y.H, Scharnitz T.P, Muscat J, et al. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):35-44.
16. Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):563-9.
17. Lee SY, Jamal M.M, Nguyen ET, et al. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov 4.
18. Coughlin SS. Clarifying the Purported Association between Isotretinoin and Inflammatory Bowel Disease. *J Environ Health Sci.* 2015;1(2).
19. Yuksel N, Ozer M.D, Akcay E, et al. Reduced central corneal thickness in patients with isotretinoin treatment. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;19:1-4.
20. Rajagopal S. Acute psychosis induced by isotretinoin. *Indian J Psychiatry.* 2014;56(3):295-7.
21. Rowe C, Spelman L, Oziemski M, et al. Isotretinoin and mental health in adolescents: Australian consensus. *Australas J Dermatol.* 2014;55(2):162-7.
22. Lucca JM, Varghese NA, Ramesh M, et al. A Case Report of Isotretinoin-induced Manic Psychosis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):120.