

# Prípád acne fulminans a Crohnovej choroby liečenej infliximabom a azathioprinom a prehľad problematiky

Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Péčová, K. jr.<sup>1</sup>, Horáková, M.<sup>2</sup>, Vojarová, L.<sup>3</sup>, Minariková, E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave a Martinská univerzitná nemocnica, Martin

<sup>2</sup>Gastroenterologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave a Martinská univerzitná nemocnica, Martin

<sup>3</sup>Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzity Komenského v Bratislave a Martinská univerzitná nemocnica, Martin

## Súhrn

Autori prezentujú prípad acne fulminans (ďalej AF) u 26-ročného pacienta s Crohnovou chorobou. Od svojich 17 rokov bol pacient lokálne liečený na acne papulopustulosa. Prvý atak AF mal ako 21-ročný v období, kedy bola u neho ukončená liečba m. Crohn methylprednisolonom pre výborný liečebný efekt.

Druhý atak AF začal po štvrtej liečebnej schéme 5mg infliximabu/kg hmotnosti, súčasne v kombinácii so 100 mg azathioprinu denne. Výborný liečebný efekt AF bol dosiahnutý liečbou methylprednisolonom v dávke 0,5 až 1,0 mg/kg hmotnosti denne v kombinácii s podávaním isotretinoínu 0,2 až 0,75 mg/kg hmotnosti denne postupne retrahovaných na udržiavaciu dávku 4 mg methylprednisolonu a 0,2 mg isotretinoínu denne za kontinuálneho, ani prechodne neprerušeneho podávania infliximabu v nezmenenej liečebnej schéme.

**Kľúčové slová:** acne fulminans, Crohnova choroba, infliximab, azathioprin

## Abstract

The authors demonstrate the case of recurrent acne fulminans (AF) in a 26-year-old man with Crohn's disease (CD). The presented patient had been topically treated for acne papulopustulosa since his 17 years of age. Manifestation of AF was then first observed at the age of 21, as the methylprednisolone therapy-due to an excellent CD-curative effect-was discontinued. The personal history contains data showing the flare-up of second AF-attack, after the 4th CD-curative scheme of infliximab (5mg/kg/day) combined with azathioprine (100mg/day) was administered. In relation to the AF, really excellent therapeutical effect was detected, as the therapy of methylprednisolone (0,5-1,0mg/kg/day) in combination with the isotretinoin treatment (0,2-1,0mg/kg/day) was introduced. In accordance with the above mentioned, we have been, on the other hand, maintaining the uninterrupted continuous administration of infliximab, unchanged in the original CD-therapeutic scheme.

**Key words:** Acne fulminans, morbus Crohn, infliximab, azathioprine

Acne fulminans sa popisuje ako syndróm fulminantnej nekrotizujúcej formy akné spojenej s konštitucionálnymi symptómami, biochemickými abnormalitami a léziami kostí [1,2]. Syndróm bol popísaný Plewingom a Klignanom v roku 1975.

Prezentujeme prípad pacienta s dvoma atakami AF, liečeného na Crohnovu chorobu, u ktorého druhý atak AF začal po štvrtej liečebnej schéme infliximabom v kombinácii s perorálne podávaným azathioprinom.

## Kazuistika

Prezentujeme prípad 30-ročného muža, hmotnosť 77 kg, výška 180 cm, študenta vysokej školy.

Asi od 17-tich rokov bol liečený iba lokálnou terapiou pre acne comedonica tváre a neskôr aj acne papulopustulosa sternálnej oblasti hrudníka a interskapulárnej oblasti chrbta. Crohnova choroba mu bola diagnostikovaná ako 20-ročnému na základe klinickej symptomatológie, kolonoskopie,

histologického vyšetrenia a biochemického profilu. Vo veku 21 rokov došlo ku náhlej progresii akné. Bolo to v čase, kedy pacientovi bola ukončená dlhodobá liečba Crohnovej choroby methylprednisolonom v kombinácii s podávaním 1500 mg ciprofloxacínu denne a 750 mg metronidazolu denne, pre ústup klinických prejavov gastroenterologického ochorenia. Pokračovala iba liečba 5-ASA mesalazínom, už ako monoterapia. V tom čase sa pacient dostavil so septickými teplotami nad 39°C, s bolesťami kĺbov a svalov a rýchlo sa vyvíjajúcimi prejavmi AF čela, líc, nasolabiálnych rýh, sternálnej a interskapulárnej oblasti (obr. 1). Liečbou klindamycinom i.v. 1800 mg denne 14 dní a následne 900 mg perorálne jeden mesiac v kombinácii s opakovanou liečbou methylprednisolonom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne a následne s odstupom 21 dní so zahájením liečby isotretinoínom v iniciálnej dennej dávke 0,2 mg/kg hmotnosti, postupne zvýšené na 0,75 mg/kg hmotnosti denne došlo v priebehu troch mesiacov k výraznej regresii



**Obr. 1 • Acne fulminans**



**Obr. 2 • Acne fulminans po liečbe**

klinických prejavov ochorenia. Liečba methylprednisolonom a isotretinoinom bola postupne podľa regredujúceho klinického obrazu AF retrahovaná až na udržiavaciu dennú dávku 4 mg methylprednisolonu a 0,2 mg/kg hmotnosti isotretinoinu. V priebehu jedného roka došlo k úplnej sanácii prejavov AF.

Vo veku 25 rokov vznikla fistulujúca forma Crohnovej choroby s tvorbou abscesov v perianálnej oblasti. V tom čase bola pacientovi upravená liečba 5-ASA mesalazinu na 1 500 mg denne, a bola zahájená liečba methylprednisolonom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne, v kombinácii s ciprofloxacinom 1500 mg denne, metronidazolom 750 mg denne, ako aj železom.

Vo veku 26 rokov (2008) bola u pacienta zahájená biologická liečba Crohnovej choroby infliximabom v dávke 5mg/kg hmotnosti štandardným režimom za postupného vysadenia methylprednisonu, ciprofloxacinu, metronidazolu, ale so zahájením liečby azathioprinom v dávke 150 mg denne, postupne retrahované na 100 mg denne. Po štvrtej infúzii infliximabu došlo ku vzniku v poradí druhého ataku prejavov AF, avšak v podstatne ťažšej podobe a väčšom rozsahu ako pri prvom ataku ochorenia (obr. 1, 2). Na čele, lícach, v sternálnej oblasti aj interskapulárne sa vytvorili rozsiahle konfluujúce abscesy spontánne perforujúce, z ktorých na mnohých miestach vytekal hnisovohemoragický obsah. Stav bol febrilný so septickými teplotami nad 39°C. Z defektov bol kultivačne masívne izolovaný *Staphylococcus aureus* a ojedinele aj *Propionibacterium acnes*. Biochemický profil pacienta sa vyznačoval vysokými hodnotami parametrov akútnej fázy zápalu (tab. č.1), ako aj pozitívitou homogénneho jadrového typu ANA metodikou nepriamej imunofluorescencie v titre 1:160, za negativitu c – ANCA (anti PR3 – cieľovým antigénom proteináza 3), ale pozitivity p – ANCA (anti MPO – cieľovým antigénom myeloperoxidáza) v titre 1:40, vyšetrené metodikou nepriamej imunofluorescencie. Pacient mal mikroskopickú hematúriu, s poklesom klírens endogénneho kreatinínu, bez hematúrie pri negatívnych hodnotách sérového kreatinínu a urey. Z ostatných biochemických parametrov boli normálne hodnoty mineralogramu, sérového albumínu, beta-2 mikroglobulínu, komplementu, cirkulujúcich imunokomplexov, imunoglobulínov IgG, IgA, IgM, ako aj pečeneových a pankreatických enzýmov, lipidogramu



**Obr. 3 • Acne fulminans pred liečbou**



**Obr. 4 • Acne fulminans po liečbe**

a glykémia. Detekovaný bol aj negatívny HLA –B27, ako aj Quantiferon-Gold test pri negatívnom Mantoux a negatívne boli aj virologické vyšetrenia HIV, HBcAg, antiHBc, HBsAg, cytomegalovírus, ale pozitivita vírusu Epstein-Barrovej (EBV PCR DNA – 1835 copies/ml). Rádiologické vyšetrenie sternoklavikulárnych kĺbov nepotvrdilo osteolytický proces, negatívne bolo aj ultrasonografické vyšetrenie obličiek, sleziny, pečene a periférnych lymfatických uzlín. V tomto štádiu ochorenia bola ukončená liečba azathioprinom a bola zahájená liečba klindamycínom v dennej dávke 1800 mg i.v.,

v kombinácii s metylprednisolonom v dávke 0,5 mg/kg až 1,0 mg/kg hmotnosti denne, za pokračovania biologickej liečby infliximabom v nezmenenej dávke 5mg/kg hmotnosti a nezmenenom aplikačnom rytme. S odstupom 21 dní bola táto liečba kombinovaná isotretinoinom zvyšovaným v priebehu mesiaca postupne z iniciálnej dávky 0,2 mg/kg hmotnosti denne až na 0,75 mg/kg hmotnosti denne. Klindamycín z intravenózneho aplikácie bol zmenený na perorálnu formu v dennej dávke 900 mg, pričom liečba antibiotikom trvala jeden mesiac a po nej nasledovala perorálna liečba ciprofloxacínom 1000 mg denne jeden

mesiac. Postupne s ústupom klinických prejavov ochorenia sa retrahovali aj dávky liekov až na 0,2 mg isotretinoinu/kg hmotnosti v kombinácii so 4 mg metylprednisolonu denne. Liečba Crohnovej choroby infliximabom počas celého obdobia kontinuálne pokračovala v nezmenenom rytme a dávke, pričom pacient doteraz dostal 36 dávok infliximabu. V súčasnosti klinické prejavy acne fulminans úplne regredovali za normalizácie hodnôt ANA, p-ANCA, ako aj zápalových biochemických parametrov (Tabuľka č. 1, obr. 2,4). Rovnako je stabilizované aj ochorenie m. Crohn s úplnou normalizáciou klinického obrazu ochorenia.

**Tabuľka č. 1** • Vybraté biochemické parametre u pacienta pri prvom ataku AF (2000), druhom ataku AF (2008) a vo fáze bez klinickej symptomatológie AF (2009).

Parametre	1. atak AF	2. atak AF	r. 2012
ESR/hod. <sup>1</sup>	82	34	8
CRP (<5.0 mg/l) <sup>2</sup>	86.7	100.9	4.7
Le (3.9-10.0 10 9/l) <sup>3</sup>	15.2	16.1	7.6
Ly (25.0-46.0 %) <sup>4</sup>	19.6	10.2	26.2
Tr (140-400 10 9/l) <sup>5</sup>	352	621	273
ANA <sup>6</sup>	1:160	1:40	Negatívne
p-ANCA <sup>7</sup>	1:40	1:40	Negatívne
RF (<14.0 U/ml) <sup>8</sup>	28.0	34.1	15.6
Fe (12.5-32.2 umol/l) <sup>9</sup>	8.0	2.3	5.1
Hb (140-179 g/l) <sup>10</sup>	103	112	138
HTK (0,39-0,54) <sup>11</sup>	0.31	0.35	0.43
Neutroph. (45.0-72.0 %) <sup>12</sup>	79	82.5	62.9
EBV (PCR) kópie/ml <sup>13</sup>		1835	Negatívne

- 1) ESR=sedimentácia erytrocytov/1hodinu
- 2) CRP=C-reaktívny proteín
- 3) Le= leukocyty
- 4) Ly=lymfocyty %
- 5) Tr= trombocyty
- 6) ANA=antinukleárne protilátky
- 7) p-ANCA=perinukleárne ANCA (antineutrophilové cytoplazmatické protilátky)
- 8) RF=reumatoidný faktor
- 9) Fe=hodnoty sérového železa
- 10) Hb=hemoglobín
- 11) HTK=hematokrit
- 13) EBV=Epstein-Barrovej vírus

## Diskusia

Acne fulminans sa vyskytuje predovšetkým u chlapcov v tínedžerskom veku s anamnézou acne [2], ako akútna forma febrilnej ulceróznej formy acne conglobata [3]. Ochorenie začína náhle tvorbou splývajúcich abscesov, ktoré prechádzajú do hemoragickej nekrózy. Stav je febrilný, s celkovou schvátenosťou organizmu. Pacienti udávajú bolesť a opuch kĺbov so sťažným pohybom (polyarthropatia) a bolesťami svalov. V histopatologickom obraze ochorenia sa pozorujú hemorágie a obraz leukocytoklastickej vaskulitídy. Lézie sa tvoria na tvári, krku, chrbte.

V biochemickom obraze sa u pacientov s AF pozoruje zvýšená sedimentácia erytrocytov, leukocytóza v periférnom krvnom obraze (dokonca ako leukemoidná reakcia), pozitivita parametrov zápalu, niekedy mikroskopická hematúria, ako aj röntgenologicky nezriedka diagnostikovaná aseptická nekróza sternoklavikulárnych kĺbov, niekedy aj v asociácii s erythema nodosum [4] a bolestivou splenomegáliou [5]. V prípade nášho pacienta prejavy AF popisujeme v asociácii s Crohnovou chorobou, teda so zápalovým ochorením čriev. U pacientov sa tiež odporúča vyšetriť aj EBV vírus pre možný atak infekčnej mononukleózy, predchádzajúceho AF.



Patogenéza ochorenia nie je známa. HLA-B27 a výskyt reaktívnej artritídy predpokladajú genetickú dispozíciu ochorenia. Diskutuje sa o hormonálnej etiopatogenéze ochorenia v súvislosti s cirkulujúcimi androgénmi. Oneskorená hypersenzitivita organizmu voči antigénom *Propionibacterium acnes*, prítomnosť imunitných komplexov s poklesom hladiny komplementu predpokladajú imunitný mechanizmus ochorenia klasifikovaný ako III. typ, alebo IV. typ hypersensitivity [6]. Kultivácie z pustulózných lézií bývajú sterilné [3].

Infliximab je chimerická monoklonálna anti-TNF-alfa protilátka. Okrem psoriázy a psoriatickej arthropatie bol registrovaný aj na liečbu reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, ako aj zápalových ochorení čriev typu Crohnovej choroby. O vzniku AF sa uvažuje ako o tzv. paradoxnej reakcii navodenej priamo infliximabom [7].

U prezentovaného pacienta došlo v priebehu piatich rokov ku dvom atakom AF. Predpokladáme, že prvý atak AF bol v priamej súvislosti s progresiou Crohnovej choroby a druhý, s ťažším priebehom ako prvý, tiež súvisel s progresiou Crohnovej choroby, ako aj so zahájením liečby infliximabom a azathioprinom. Liečba Crohnovej choroby infliximabom však nebola ukončená, pokračovala v nezmenenej terapeutickej schéme. Ukončená bola iba liečba azathioprinom, pričom AF bolo terapeuticky zvládnuté kombináciou methylprednisonu a isotretinoinu. Podľa Simpsona a Cunliffeho [3] a Cunliffeho a Clarka [8] perorálna liečba prednisolonom si urgentne vyžaduje incipientnú útočnú dávku (0,5 – 1,0 mg/kg/deň), retrahovanú podľa klinického obrazu ochorenia až na nulu v priebehu nasledujúcich 6 až 8 týždňov. Isotretinoin v dávke (0,5 mg – 1,0 mg/kg/denne) sa začína podávať po 4 – 6 týždňoch liečby prednisolonom. Klinický obraz AF si tiež vyžaduje podávanie vysokých dávok antibiotík (klimycín).

### Literatúra

1. Plewig G. Acne and Rosacea, p. 993 - 1017. In: Burgdorfer W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009; 1712.
2. Jansen T, Plewig G. Acne fulminans. *Int J Dermatol* 1998; 37: 254 – 257.
3. Simpson NB, Cunliffe WJ. Disorders of sebaceous glands. P. 43.1 – 44.1. In Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths Ch. Rook's textbook of dermatology. Seventh Ed., Blackwell Science, 2004., Massachusetts-Oxford-Carlton, USA-UK-Australia, 78.1.
4. Williamson DM, Cunliffe WJ, Gatecliff M, et al. Acute ulcerative acne conglobata (acne fulminans) with erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol* 1977; 2: 351-354.
5. Van Schaardenburg D, Lavrijsen S, Vermeer B-J. Acne fulminans associated with painful splenomegaly. *Arch Dermatol* 1989; 125: 132-133.
6. Karvonen SL, Rasanen L, Cunliffe WJ, et al. Delayed hypersensitivity to *Propionibacterium acnes* in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994; 189: 344-349.
7. Bassi E, Poli F, Chaeachon A, Claudepierre P, Revuz J. Infliximab-induced acne: report of two cases. *Br J Dermatol* 2007; 156: 402 – 403.
8. Cunliffe WJ, Clark SM. Acne. 757 – 777. In Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of pediatric dermatology. Sec.Ed., Blackwell Publishing, Massachusetts-Oxford-Carlton, USA-UK-Australia, 2006; 2251.