



dr n. med. Mariusz Sikora^{1,2}

¹Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny
²Mazowieckie Centrum Reumatologii i Osteoporozy w Warszawie

Rola izotretynoiny w prewencji blizn potrądzikowych w świetle Światowego Konsensusu na rzecz poprawy leczenia trądziku

Trądzik jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Szacuje się, że około 85% populacji doświadczy tego problemu w ciągu swojego życia. W złożonej patogenie trądziku biorą udział m.in. nadprodukcja łoju, zaburzenia rogowacenia ujęć jednostek włosowo-łojowych, kolonizacja *Cutibacterium acnes* oraz rozwój stanu zapalnego. Pomimo szeregu dostępnych opcji terapeutycznych, u części pacjentów leczenie jest suboptymalne, co może prowadzić do powstania blizn i/lub przebarwień. Powikłania trądziku stanowią poważny problem dla pacjentów i wyzwanie terapeutyczne dla lekarzy.

W przebiegu trądziku najczęściej dochodzi do powstawania blizn zanikowych (atroficznych). W niektórych przypadkach trądzik prowadzi do wytworzenia przyrosłych blizn lub keloidów. Ponadto bliznom może towarzyszyć rumień, odbarwienie lub przebarwienie^[1].

Epidemiologia blizn potrądzikowych

Występowanie i stopień nasilenia blizn potrądzikowych, pomimo powszechności problemu, nie są dobrze udokumentowane w literaturze. Layton i wsp. szacują, że nawet 95% pacjentów z trądzikiem doświadczy w jakimś stopniu problemu bliznowacenia^[2]. Aktualniejsze badanie obserwacyjne populacji liczącej 1942 pacjentów z trądzikiem

wskazuje, że problem blizn potrądzikowych dotyczy 43%^[3]. Podobne wyniki – częstość występowania blizn potrądzikowych wynoszącą około 40% – uzyskano również na dużej kohorcie pacjentów z Brazylii, Francji i Stanów Zjednoczonych^[4]. Niezwykle istotną dodatkową obserwacją z cytowanych badań jest fakt, że w momencie oceny pacjentów z bliznami potrądzikowymi, aż u 69% równocześnie obecne były również aktywne zmiany trądzikowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego^[3-4].

Blizny potrądzikowe a jakość życia

Poza niewątpliwym negatywnym wpływem bliznowacenia na stan skóry, należy pa-

miętać, że blizny potrądzikowe stanowią dla pacjentów również problem psychologiczny. Pacjenci zgłaszają różnie nasilone objawy depresji, lęku oraz obniżoną samoocenę^[5]. Blizny potrądzikowe mogą być przyczyną znacznych zaburzeń w aktywności socjalnej i zawodowej pacjentów^[4]. Wykazano, że proces bliznowacenia stanowi niezależny czynnik ryzyka samobójstwa i depresji wśród pacjentów dermatologicznych^[6]. Według ankiety internetowej przeprowadzonej przez Dreno i wsp., pacjenci z bliznami potrądzikowymi są negatywnie postrzegani przez społeczeństwo^[7]. Respondenci wiązali zmiany skórne z brakiem właściwej higieny, zaniedbaniem oraz złymi nawykami.

Wszystko to wskazuje na potrzebę wczesnego rozpoznania problemu i zastosowania odpowiedniego leczenia.

Ocena ryzyka wystąpienia blizn potrądzikowych

W celu zoptymalizowania opieki nad pacjentem z trądzikiem i ograniczenia możliwości rozwoju powikłań pod postacią blizn, należy zwrócić szczególną uwagę na potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia bliznowacenia.

Do najważniejszych czynników ryzyka bliznowacenia u pacjentów z trądzikiem zalicza się^[3,4,8]:

- ciężki trądzik, choć należy zaznaczyć, że blizny mogą powstawać nawet przy mniejszym nasileniu zmian skórnych,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku blizn potrądzikowych (czynniki genetyczne),
- nasilenie i czas trwania fazy zapalnej,
- czas jaki upłynął od pojawienia się zmian do rozpoczęcia efektywnej terapii przeciwtrądzikowej,
- próby wyciskania zmian skórnych,
- początek trądziku w młodym wieku,
- występowanie zmian zlokalizowanych na tułowiu,
- płeć męską,

- nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu,
- opóźnienie w zastosowaniu skutecznej terapii.

Na podstawie tych najważniejszych czynników ryzyka Panel Ekspertów opracował narzędzie oceny ryzyka rozwoju blizn potrądzikowych do wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej. Zaproponowany algorytm jest prosty i możliwy do zastosowania przez samych pacjentów. Wyróżnia on grupę o niskim i wysokim ryzyku rozwoju blizn potrądzikowych^[10]. Czułość tego narzędzia wynosi 82%, a specyficzność 43%, co w praktyce przekłada się na prawidłowe wytypowanie ponad 2/3 populacji zagrożonej rozwojem blizn potrądzikowych^[11].

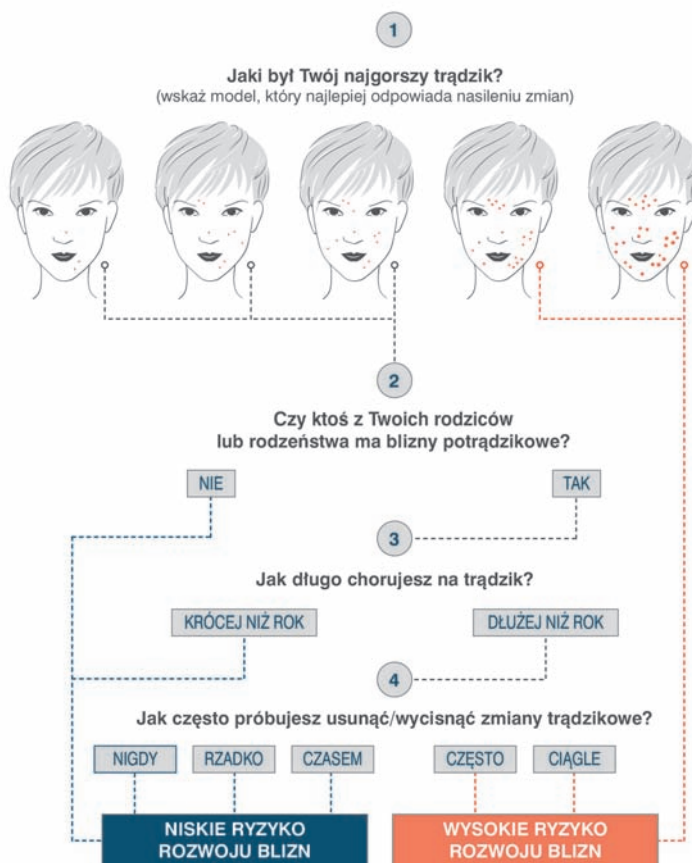
Najważniejsza prewencja

Praktycznie każda zmiana trądzikowa może przyczynić się do powstawania blizn. Prawdopodobieństwo powstawania blizny dla pojedynczej zmiany trądzikowej szacuje się na 5,7%^[3]. Kiedy dojdzie już do procesu bliznowacenia, leczenie jest trudne, kosztowne i długie, a afekty nie zawsze są w stanie sprostać oczekiwaniom pacjenta. Bliznowacenie u pacjentów z trądzikiem wydaje się być procesem dokonanym, jednak aktualne badania rzucają nowe światło, wskazując bardziej złożony charakter problemu. Lee i wsp. wykazali obecność nacieków zapalnych w 77% blizn^[11]. Tan i wsp. zaobserwowali, że 34% blizn powstaje i ustępuje w ciągu 6 miesięcy obserwacji^[9]. Przedstawione wyniki podkreślają aktywny charakter procesu bliznowacenia.

Dlatego też autorzy Światowego Konsensusu na rzecz poprawy leczenia trądziku zgodnie podkreślają, że najważniejszą rolę w zapobieganiu powstawaniu blizn potrądzikowych ma jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia i wybór możliwie najsku-

Arkusz oceny ryzyka rozwoju blizn potrądzikowych*

Jeśli chorujesz na trądzik i masz już blizny potrądzikowe, może istnieć możliwość rozwoju kolejnych. Odpowiedzi na poniższe pytania pozwolą ocenić poziom ryzyka.



* Na podstawie Atrophic acne scar risk assessment tool. Thiboutot D et al: Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to improve Outcomes in Acne; J Am Acad Dermatol; February 2018; S1-23

Ryc. 1. Arkusz oceny ryzyka rozwoju blizn potrądzikowych.

teczniejszej terapii. Przy okazji zwracają też uwagę, aby doustna izotretynoina nie była ograniczona jedynie do przypadków braku skuteczności większości stosowanych wcześniej metod terapeutycznych (miejscowych i ogólnoustrojowych). Nawet trądzik o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego może prowadzić do powstawania blizn zanikowych^[9].

Patogeneza rozwoju blizn potrądzikowych

Bliznowacenie może pojawić się w procesie gojenia każdej z aktywnych zmian trądzikowych. W patogenezie zaburzeń prawidłowego procesu gojenia udział biorą^[12]:

- stan zapalny,
- kolonizacja *Cutibacterium acnes*,

- zaburzenia równowagi pomiędzy degradacją włókien macierzy komórkowej a biosyntezą kolagenu.

Stan zapalny to jeden z głównych czynników odpowiadających za zaburzenie procesu gojenia rany. Naciek zapalny stwierdza się nawet w 77% blizn potrądzikowych^[11]. W związku z tym, że pierwotnie rozwija się on podnaskórkowo, w obrębie jednostki włosowo-tojowej, proces bliznowacenia obejmuje głębsze struktury^[13]. Mediatorzy zapalne oraz uwalniane przez komórki układu odpornościowego wolne rodniki i enzymy proteolityczne przyczyniają się dodatkowo do nasilenia procesu bliznowacenia i powstania blizn atroficznych.

Kolonizacja *Cutibacterium acnes* może w różny sposób aktywować lokalny układ odpornościowy skóry. Ponadto wykazano istnienie określonych patogennych szczepów bakterii, które ze względu na stymulację syntezy prozapalnych cytokin i zwiększenie ekspresji metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej wiążą się z większym ryzykiem nasilonych zmian trądzikowych i bliznowacenia^[14].

Zaburzenia równowagi pomiędzy procesami biosyntezy a degradacją włókien tkanki łącznej to kolejny element patogenezы bliznowacenia w przebiegu trądziku. W bliznach zanikowych mediatorzy zapalne prowadzą do nasilonej degradacji włókien macierzy i/lub tkanki podskórnej^[13]. Aktywowane w trądziku zapalne czynniki transkrypcyjne NF-κB i AP-1, przyczyniają się nie tylko do zwiększonej ekspresji prozapalnych cytokin (czynnika martwicy nowotworów oraz interleukiny-1), ale również metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP)^[15]. Kang i wsp. oceniali, że w przebiegu zapalnych zmian trądzikowych dochodzi do zwiększenia aktywności MMP-1, -3 oraz -9. Ich ekspresję potwierdzono głównie w obrębie skóry właściwej, a o zwiększonej aktywności świadczy ponad dwukrotny

wzrost produktów degradacji kolagenu w aktywnych, zapalnych zmianach trądzikowych w porównaniu do skóry niezmienionej^[15].

Rola izotretynoiny w prewencji blizn potrądzikowych

Izotretynoina jest lekiem, który poza niezaprzeczną skutecznością i utrzymaniem długotrwałej remisji oddziałuje również na wszystkie patomechanizmy powstawania blizn potrądzikowych^[16].

Izotretynoina zmniejsza nasilenie stanu zapalnego w zmianach trądzikowych. Efekt przeciwzapalny doustnej izotretynoiny związany jest najprawdopodobniej z zahamowaniem chemotaksji granulocytów obojętno-chłonnych i monocytów, zmniejszaniem przenikania neutrofilów do naskórka oraz opóźnieniem aktywacji makrofagów i limfocytów. Ponadto lek zmniejsza produkcję cytokin i wolnych rodników tlenowych^[16].

Chociaż sama izotretynoina nie ma bezpośrednich właściwości antybakteryjnych to znacząco redukuje kolonizację *C. acnes*, najprawdopodobniej przez zmianę środowiska w mieszkcu włosowym^[17].

Izotretynoina działa także hamująco na metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej i enzymy, które pełnią istotną rolę w przebudowie tkanki łącznej w warunkach fizjologicznych, jak i w czasie procesów gojenia. Papakonstantinou i wsp. wykazali wysokie stężenie MMP-9 i -13 w toju pacjentów z trądzikiem^[18]. Leczenie systemowe izotretynoiną wiązało się ze zmniejszeniem aktywności i sekrecji MMP-9 i MMP13. Zmiany metaloproteinaz korelowały z czasem trwania leczenia oraz nasileniem procesu chorobowego^[18].

Podsumowanie

Szybkie zahamowanie procesu zapalnego w trądziku stanowi najlepszą opcję

prewencji bliznowacenia w jego przebiegu. Doustna izotretynoina działa na wszystkie patomechanizmy rozwoju blizn potrądzikowych, a w szczególności stan zapalny i aktywność metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej.

Piśmiennictwo:

1. Clark A.K., Saric S., Sivamani R.K. Acne Scars: How Do We Grade Them? *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19(2): 139-144.
2. Layton A.M., Henderson C.A., Cunliffe W.J. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19(4): 303-308.
3. Tan J., Kang S., Leyden J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA *J Drugs Dermatol.* 2017; 16(2): 97-102.
4. Marson J.W., Baldwin H.E. New Concepts, Concerns, and Creations in Acne. *Dermatol Clin.* 2019; 37(1): 1-9.
5. Layton A.M., Seukeran D., Cunliffe W.J. Scarred for life? *Dermatology.* 1997; 195 Suppl 1: 15-21.
6. Cotterill J.A., Cunliffe W.J. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol.* 1997; 137(2): 246-250.
7. Dréno B., Tan J., Kang S., Rueda M.J., Torres Lozada V., Bettoli V., Layton AM. How People with Facial Acne Scars are Perceived in Society: an Online Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016; 6(2): 207-218.
8. Tan J., Bourdes V., Bissonnette R., Petit B., Eng L., Reynier P., Khammari A., Dreno B. Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16(6): 566-572.
9. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Barona Cabal M.I., Bettoli V., Casintahan F., Chow S., da Costa A., El Ouazzani T., Goh C.L., Gollnick H.P.M., Gomez M., Hayashi N., Herane M.I., Honeyman J., Kang S., Kemeny L., Kubba R., Lambert J., Layton A.M., Leyden J.J., López-Estebarez J.L., Noppakun N., Ochsendorf F., Oprica C., Orozco B., Perez M., Piquero-Martin J., See J.A., Suh D.H., Tan J., Lozada V.T., Troielli P., Xiang L.F. 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.e1.
10. Tan J., Thiboutot D., Gollnick H., Kang S., Layton A., Leyden J.J., Torres V., Guillemot J., Dréno B. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(9): 1547-1554.
11. Lee W.J., Jung H.J., Lim H.J., Jang Y.H., Lee S.J., Kim D.W. Serial sections of atrophic acne scars help in the interpretation of microscopic findings and the selection of good therapeutic modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(5): 643-646.
12. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017; 10(9): 12-23.
13. Goodman G.J. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment. *Dermatol Surg.* 2000; 26(9): 857-871.
14. Jasson F., Nagy I., Knol A.C., Zuliani T., Khammari A., Dréno B. Different strains of Propionibacterium acnes modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp Dermatol.* 2013; 22(9): 587-592.
15. Kang S., Cho S., Chung J.H., Hammerberg C., Fisher G.J., Voorhees J.J. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol.* 2005; 166(6): 1691-1699.
16. Ganceviciene R., Zouboulis C.C. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8 Suppl 1: S47-59.
17. Ryan-Kewley A.E., Williams D.R., Hepburn N., Dixon R.A. Non-antibiotic Isotretinoin Treatment Differentially Controls Propionibacterium acnes on Skin of Acne Patients. *Front Microbiol.* 2017; 8:1381.
18. Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., Tsogas P., Dionyssopoulos A., Adjaye J., Fimmel S., Gouvousis P., Herwig R., Lehrach H., Zouboulis C.C., Karakiulakis G. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(4): 673-684.