

stud. med. Tomasz Stramek<sup>1</sup>, lek. med. Krzysztof Gryga<sup>2</sup>  
dr n. med. Andrzej Jaworek<sup>3</sup>, prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Katedry i Kliniki Dermatologii UJ CM w Krakowie  
Opiekun Koła: dr n. med. Andrzej Jaworek

<sup>2</sup> Poradnia Immunologiczna 5 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Krakowie  
Kierownik Polikliniki: pptk lek. med. Artur Rydzyk

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM w Krakowie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

# Aspekty patogenezy, obrazu klinicznego i leczenia trądziku zwyczajnego

**Trądzik zwyczajny (*acne vulgaris*) uznaje się za najczęstszą chorobę skóry. Dotyka 80-100% osób w wieku 11-30 lat. Zachorowania przed 12. rokiem życia należą do rzadkości, zaś szczyt zapadalności przypada na 14-17 rok życia u kobiet, a 16-19 rok życia u mężczyzn. Zmiany utrzymują się u niektórych pacjentów nawet po ukończeniu 40. roku życia<sup>[1]</sup>.**

## Patogeneza

Procesami patogenetycznymi, leżącymi u podstawy *acne vulgaris*, są: nadprodukcja łoju, zaburzenia rogowacenia ujęć mieszków włosowych oraz kolonizacja *Propionibacterium acne*. Punktem wyjścia ww. procesów mogą jednak być głównie procesy zapalne i immunologiczne, zwłaszcza aktywność komórek układu odpornościowego oraz prozapalne cytokiny IL-1 czy IL-6<sup>[2]</sup>.

Rola *Propionibacterium acne* w etiopatogenezie trądziku zwyczajnego stanowi wciąż przedmiot badań naukowych. Bakterie te spotykamy na skórze przeważającej części zdrowej populacji, a ich obecności nie wykrywamy u części chorych na cięższe posta-

cie trądziku, stąd ciężko jednoznacznie określić znaczenie kolonizacji *P. acne*<sup>[3]</sup>.

Ważnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi trądziku jest zmiana składu łoju i czynność sebocytów. W przebiegu choroby obserwujemy wzrost udziału wolnych kwasów tłuszczowych w składzie łoju, co może prowadzić do zaburzeń keratynizacji oraz rozwoju stanu zapalnego. Do roli sebocytów możemy również zaliczyć zwiększenie produkcji skwalenu, stymulującego z kolei produkcję LTB<sub>4</sub> (leukotrien B<sub>4</sub>) i wtórną stymulację kaskady zapalnej.

Układ immunologiczny składa się z dwóch części – wrodzonej (nieswoistej) oraz nabytej (swoistej). Nieswoista odpowiedź immunologiczna cechuje się szybkim

działaniem, dlatego też stanowi pierwszą linię obrony przed zagrożeniami z zewnątrz. Szczególnie wyraźnie przedstawia się to w przypadku skóry, której celem jest utrzymanie integralnej ochrony, zarówno w kontekście fizycznym (funkcja strukturalna – barierowa), jak i czynnościowym, związanej właśnie z funkcjonowaniem elementów układu immunologicznego.

Keratynocyty i komórki Langerhansa zlokalizowane w naskórku inicjują nieswoistą odpowiedź immunologiczną, dzięki posiadanym na swej powierzchni receptorom rozpoznającym wzorce (*pattern recognition receptors* – PRR). Receptory te strukturalnie cechują się dużym konserwatyzmem ewolucyjnym, co oznacza, że ich struktura pozostaje praktycznie niezmienna wśród gatunków znacznie odległych ewolucyjnie. Pierwsze receptory należące do tej rodziny opisano u muszki owocówki (*Drosophila melanogaster*), nazwano je receptorami Toll-podobnymi – TLR (*toll-like receptors*). Analiza struktury tych receptorów wykazała bardzo duże podobieństwo zarówno na komórkach muszki owocówki, jak i komórkach ludzkich. Konserwatyzm struktury wynika z funkcji, jaką pełnią te cząsteczki – ich głównym zadaniem jest rozpoznawanie niezmiennych ewolucyjnie elementów budowy drobnoustrojów, takich jak elementy ścian komórkowych czy typowych tylko dla bakterii struktur materiału genetycznego. Przykładowo, receptor TLR2 reaguje z peptydoglikanami bakterii Gram-dodatnich, podczas gdy TLR4 jest pobudzany przez lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych. Aktywacja receptorów TLR powoduje uruchomienie szeregu szlaków wewnątrzkomórkowych, ostatecznie skutkując wydzielaniem prozapalnych cytokin – interleukin i TNF-alfa. W następstwie prowadzi to do pobudzenia pozostałych elementów układu immunologicznego, w tym komórek efektorowych (neutrofile, makrofagi).

Drobnoustrój, który jest w stanie przełamać fizyczną barierę skóry, jest szybko rozpoznawany przez receptory TLR, inicjując odpowiedź zapalną, mającą na celu wyeliminowanie zagrożenia. Jednak ciągła i nadmierna stymulacja w tym mechanizmie układu immunologicznego może skutkować niepożądanymi zmianami, doprowadzając do destrukcji tkanek i pozostawienia trwałych blizn w przypadku trądziku pospolitego. *Propionibacterium acne* przewlekłe aktywuje receptory TLR2 i TLR4 na komórkach zapalnych, doprowadzając do syntezy cytokin prozapalnych – TNF-alfa, IL-1, IL-8 i IL-12. Udowodniono, że w przypadku trądziku pospolitego większość komórek zapalnych wykazuje na swojej powierzchni ekspresję TLR2, co poniekąd tłumaczy skuteczność preparatów leczniczych, oddziałujących na receptory TLR2 (np. retinoidy).

Nie można również zapominać o roli androgenów, zwłaszcza dihydrotestosteronu, w procesach patogenetycznych odpowiedzialnych za powstawanie i przebieg choroby, co klinicznie obserwujemy poprzez skuteczność terapii antyandrogenowej w leczeniu trądziku<sup>[4]</sup>.

Za ważne odkrycie ostatnich lat można uznać udowodnienie wpływu IGF-1 na inicjację procesu trądzikowego, co tłumaczy obserwacje kliniczne, dotyczące wpływu diety hiperglikemicznej na zaostrzenie przebiegu trądziku oraz wzrostu stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu w okresie najwyższej aktywności choroby<sup>[5]</sup>.

### Obraz kliniczny

Pierwotnym objawem trądziku zwyczajnego jest mikrozaskórnik, powstający u ujścia jednostki włosowo-łojowej (*pilosebaceous unit* – PSU), będący skutkiem nieprawidłowej keratynizacji komórek ujścia, która z kolei powoduje zastój łoju i tworzenie czopu łojowo-rogowego. W zależności od domi-

nującego typu wykwitów, rozróżniono: trądzik zaskórnikowy, trądzik grudkowo-krostkowy, ropowiczy (do tej grupy zaliczono trądzik guzkowo-torbielowaty oraz skupiony) i bliznowcowy. Należy jednak podkreślić, że postaci zaskórnikowej oraz ropowiczej z reguły towarzyszą wykwity grudkowo-krostkowe<sup>[6]</sup>. Zmiany trądzikowe obejmują najczęściej twarz (99% chorych), plecy (90% chorych) oraz klatkę piersiową (78% chorych). Lokalizacja wykwitów na ramionach czy pośladkach jest nieco rzadsza<sup>[7]</sup>.

W praktyce klinicznej wysoką wartość praktyczną wnosi podział dokonany przez *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne* na trądzik łagodny, średnio nasilony i ciężki w zależności od obecności jedynie zaskórnikowych, grudkowo-krostkowych lub ropowiczych zmian skórnych<sup>[8]</sup>.

Wykwity skórne typowe dla trądziku mogą również powstawać na innym podłożu etiologicznym i stanowią wtedy spore wyzwanie diagnostyczne dla lekarza. W literaturze znajdujemy doniesienia o charakterystycznych dla *acne vulgaris* zmianach, obejmujących tułów, kończyny oraz twarz u pacjenta chorującego na kiłę drugorzędową<sup>[9]</sup> lub typowych wykwitach na czole, nosie i szyi u 11-letniej pacjentki leczonej przewlekle z powodu zespołu nerczycowego, u której stwierdzono reinfekcję wirusem ospy wietrznej. W tym ostatnim przypadku wystąpiły także objawy ogólne, takie jak gorączka i biegunka, ale same zmiany skórne sugerowały trądzik zwyczajny<sup>[10]</sup>. Intrygujące wydają się doniesienia o wykwitach trądzikowych, powodowanych przez choroby rzadkie, np. *pseudoxanthoma elasticum*. Autorzy tego doniesienia podkreślają znaczenie diagnostyki różnicowej trądziku pospolitego<sup>[11]</sup>.

## Leczenie

Leczenie trądziku pospolitego obejmuje postępowanie zmierzające do usunięcia ob-

jawów choroby oraz uniknięcia powstania blizn, będących poważnym i podstawowym powikłaniem trądziku. Przebieg oraz następstwa trądziku zwyczajnego mogą traumatyzować pacjenta ze względów psychospołecznych. Nierzadko osoby dotknięte chorobą przejawiają wręcz zachowania obsesyjno-kompulsywne (np. trądzik z wydrapania). Istotny element leczenia stanowi współpraca ze strony pacjenta, zwłaszcza stosowanie się do zleconej terapii oraz prawidłowa pielęgnacja skóry. Pacjent powinien być świadomy, że leczenie może skutkować w niektórych przypadkach jedynie zmniejszeniem nasilenia objawów, a po przerwaniu terapii (zwłaszcza miejscowej) może dojść do nawrotu objawów trądzikowych, stąd konieczność leczenia podtrzymującego. Terapię trądziku możemy podzielić na leczenie miejscowe i ogólne<sup>[6]</sup>.

W leczeniu miejscowym, będącym podstawą leczenia trądziku dla większości pacjentów, jako środki możliwe do zastosowania w monoterapii wymienia się retinoidy miejscowe, nadtlenek benzoilu oraz kwas azelainowy. Niezmiernie ważne jest poinformowanie pacjenta o konieczności aplikacji leków miejscowych na całą powierzchnię skóry objętej zmianami chorobowymi, ponieważ tylko w ten sposób można oddziaływać na niewidoczne gołym okiem mikrozaszki, będące podstawą rozwoju kolejnych zmian trądzikowych. Jako leczenie skojarzone stosujemy terapię miejscową w postaci dodatku do leczenia ogólnego (nie należy jednak łączyć retinoidów ogólnoustrojowych z miejscowymi czy antybiotyków ogólnych z miejscowymi) lub w formie terapii podtrzymującej po leczeniu ogólnym.

Retinoidy miejscowe oddziałują poprzez regulację keratynizacji i umożliwiają prawidłowe rogowacenie ujęć jednostek włosowo-łojowych z czopów łojowych (komedolitycznie), co redukuje tworzenie zaskórników. Wykazują bezpośrednie działanie prze-

ciwzupalne, jak również poprawiają działanie terapeutyczne nadtlenku benzoilu lub antybiotyków miejscowych. W tym miejscu należy również wspomnieć o skutkach ubocznych leczenia retinoidami, takich jak: podrażnienie, suchość, złuszczenie, pieczenie czy nadwrażliwość na światło słoneczne, które wymagają stosowania preparatów według odpowiedniego schematu oraz współpracy ze strony pacjenta. Retinoidy stanowią współcześnie podstawę miejscowego leczenia podtrzymującego<sup>[12]</sup>.

Nadtlenek benzoilu to lek działający keratolitycznie, komedolitycznie i przeciwbakteryjnie w stosunku do *P. acne* oraz *Staphylococcus sp.* Wywołuje skutki uboczne zbliżone do retinoidów miejscowych, przede wszystkim podrażnienie.

Kwas azelainowy wywiera wpływ zarówno na keratynizację czy łojotok, jak i działa przeciwbakteryjnie oraz przeciwzapalnie. Oba leki nie stymulują lekooporności flory bakteryjnej przy długotrwałej terapii<sup>[13]</sup>.

Antybiotyki, stosowane miejscowo w leczeniu trądziku to klindamycyna, erytromycyna oraz cykliczny węgiel erytromycyny. Działanie przeciwbakteryjne cyklicznego węglanu erytromycyny jest silniejsze od formy zasadowej i trwa dłużej. Antybiotyki cechują się dobrą tolerancją, a erytromycyna, cykliczny węgiel erytromycyny i klindamycyna mogą być także stosowane w ciąży i w okresie laktacji. Antybiotyki oprócz oddziaływania przeciwbakteryjnego, wykazują niezależne działanie przeciwzapalne. Antybiotyki miejscowe (klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węgiel erytromycyny) nie wywołują reakcji fototoksycznych i fotoalergiczných, co jest ogromną zaletą ich stosowania. W ostatnich latach znacząco wzrosła lekooporność *P. acne* ze względu na coraz powszechniejsze użycie antybiotyków. Lekooporność dotyczy zarówno makrolidów, jak i klindamycyny. Z uwagi na ten proces antybiotyki znajdują obecnie zastosowanie zwłaszcza jako

składniki terapii skojarzonej bądź naprzemiennnej z retinoidami oraz nadtlenkiem benzoilu. Wielką zaletą takiej kuracji jest możliwość indywidualizacji leczenia w zależności od potrzeb pacjenta. Możliwa jest regulacja dawek antybiotyków oraz np. nadtlenku benzoilu w celu uzyskania najlepszego efektu terapeutycznego. Szczególnie korzystne jest leczenie naprzemiennie z wykorzystaniem antybiotyku dwa razy dziennie (rano i wieczorem) i nadtlenku benzoilu (na noc). W trądziku z przewagą zaskórników korzystna jest terapia naprzemienna z użyciem antybiotyku (rano) i retinoidu (na noc). W leczeniu miejscowym można stosować również nadtlenek benzoilu przez minimum 5-7 dni w przerwach aplikacji antybiotyku.

Kuracja naprzemienna pozwala z jednej strony na ograniczenie lekooporności, z drugiej zaś na zwiększenie tolerancji leczenia (bardzo mała ilość działań niepożądanych). Terapia naprzemienna, dająca możliwość wykorzystania kilku preparatów prostych, które w skojarzeniu z erytromycyną lub klindamycyną mają podobne spektrum działania i efekt terapeutyczny do preparatów złożonych, zapewnia kompleksowość leczenia przy jednoczesnej możliwości modyfikowania leczenia w jego trakcie (zależnie od efektów).

Leczenie ogólnoustrojowe dotyczy średnio nasilonego oraz nasilonego trądziku i obejmuje podawanie antybiotyków systemowych, retinoidów ogólnych oraz leczenie hormonalne.

Rola antybiotykoterapii doustnej w terapii trądziku zwyczajnego maleje. Obecnie używane są tetracykliny oraz makrolidy. Leki z wyboru to limecyklina oraz doksycyklina. Coraz bardziej podkreśla się funkcję przeciwzapalną antybiotyków i słabnące znaczenie działania przeciwbakteryjnego. W przypadku antybiotykoterapii należy pamiętać o działaniach niepożądanych oraz przeciwwskazaniach poszczególnych grup leków.

Nowe wytyczne traktują antybiotykoterapię doustną jako element uzupełniający terapię skojarzoną retinoidami zewnętrznymi lub nadtlenkiem benzoilu.<sup>[6]</sup>

Podstawą leczenia ciężkich postaci trądziku są retinoidy ogólnoustrojowe, zwłaszcza izotretynoina, oddziałująca poprzez swoje metabolity (tretynoinę, 4-oksoizotretynoinę, 4-oksotretynoinę) na proliferację sebocytów, co zmniejsza produkcję łoju, redukuje rogowacenie ujścia mieszka włosowego i następuje komedogenezę. Zmieniając warunki mikrośrodowiska *P. acne*, działa przeciwbakteryjnie i przeciwzapalnie. Wskazania do stosowania retinoidów ulegają stopniowemu rozszerzaniu z uwagi na podkreślany wpływ choroby na funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów. Ważnym elementem schematów leczenia jest osiągnięcie dawki kumulacyjnej leku na poziomie 120-150 mg na kilogram masy ciała w trakcie cyklu leczenia<sup>[14]</sup>. Badania kliniczne wskazują na wysoki poziom skuteczności terapii systemowej izotretynoiną na poziomie 58,9-66,5% trwałych remisji po pierwszym cyklu terapeutycznym i stopniowo wzrastających poziomach po konieczności zastosowania kolejnych cykli<sup>[15]</sup>. Długa lista działań niepożądanych i bardzo silne oddziaływanie teratogenne wymagają głębokiej rozważki i doświadczenia ze strony lekarza rozpoczynającego terapię retinoidami. Należy podkreślić, że wśród działań zgłaszanych najczęściej przez samych pacjentów wymienia się zapalenie czerwień wargowej, zmęczenie oraz zmiany nastroju<sup>[16]</sup>. W trakcie terapii należy również pamiętać o odpowiednim monitorowaniu parametrów metabolicznych, na które mają wpływ retinoidy<sup>[15]</sup>.

Leczenie hormonalne dotyczy dorosłych kobiet z cechami łojotoku i/lub androgenizacji, towarzysząc terapii ogólnej lub miejscowej. Leki hormonalne stosowane w terapii trądziku to doustna antykoncepcja hormo-

nalna oraz spironolakton. Leki antykoncepcyjne składają się zwykle z etynyloestradolu oraz jednego z typu progestagenów. Estrogen redukuje wytwarzanie łoju, blokuje działanie androgenów oraz wpływa na proliferację gruczołów łojowych. Powoduje również zmniejszenie jajnikowej produkcji androgenów oraz wzrost stężenia SHBG (*sex hormone binding globulin*) we krwi<sup>[17]</sup>. Współczesne preparaty antykoncepcyjne cechują się przewagą działania estrogenu nad progestagenami, stąd ich pozytywny wpływ na przebieg trądziku zwyczajnego. Celowe wydaje się także podkreślenie znaczenia spironolaktonu w zjawisku minimalizacji wpływu testosteronu na tkanki obwodowe poprzez indukcję hydrolaz wątrobowych i zmniejszenie aktywności 5 $\alpha$ -reduktazy. Lek znajduje zastosowanie głównie u pacjentów po 30. roku życia z zaburzeniami metabolizmu androgenów<sup>[18]</sup>.

#### Piśmiennictwo:

1. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J.: Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 577-580.
2. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J.: Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003, 121, 20-27.
3. Shaheen B., Gonzalez M.: A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* 2011, 165, 474-485.
4. George R., Clarke S., Thiboutot D.: Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008, 27, 188-196.
5. sard O., Knol A.C., Ari's M.F., Nguyen J.M., Khammari, A., Castex-Rizzi N. i inni: Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 59-66.
6. Jacek Szepletowski, Monika Kapińska-Mrowiecka, Andrzej Kaszuba, Andrzej Langner, Waldemar Placek, Hanna Wojska, Lukasz Matusiak: Trądzik zwyczajny: patogeniza i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przeegl Dermatol* 2012, 99, 649-673
7. Layton A.M.: Disorders of the sebaceous glands. [w:] *Rook's textbook of dermatology*. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (red.) Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2010, 1985-2073.
8. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreño B., Finlay A., Leyden J.J. i inni: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 51-37.
9. Lambert W.C., Bagley M.P., Khan Y., Schwartz R.A. Pustular acneiform secondary syphilis. *Cutis*. 1986 Jan;37(1):69-70.
10. Treeririchod A.I., Chaiyakulsi C., Prommalikit O., Assadamongkol K. Acne-like presentation of recurrent varicella infection in a child with nephrotic syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2012 Dec;95 Suppl 12:S134-7.
11. Loche F.I., Raynal H., Bazex J. Acne-like eruption induced by pseudoxanthoma elasticum: effectiveness of liquid nitrogen cryotherapy. *Eur J Dermatol*. 1998 Jan-Feb;8(1):63-5.
12. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dreño B., Kang S., Leyden J.J. i inni: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60 (supl. 5), S1-S50.
13. Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *JDDG* 2006, 4, 293-300.
14. Rigopoulos D., Larios G., Katsambas A.D.: The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 24-30.
15. White G.M., Chen W., Yao J., Wolde-Tsadik G.: Recurrence rates after the first course of isotretinoin. *Arch Dermatol* 1998, 134, 376-378.
16. Rademaker M.: Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010, 51, 248-253.
17. Thiboutot D., Wen-Chieh C.: Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003, 206, 57-67.
18. Kim G.K., Del Rosso J.Q.: Oral spironolactone in postteenage female patients with acne vulgaris: practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012, 5, 37-50.