

Acne conglobata infantum – erfolgreiche Behandlung mit Isotretinoin per os

Acne conglobata infantum – Successful Treatment with Oral Isotretinoin

Autoren

P. Nenoff¹, K. Wichmann², J. C. Simon³

Institute

¹ Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Mölbis

² Hautarztpraxis, Leipzig

³ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243902>
 Online-Publikation: 8. 2. 2010
 Akt Dermatol 2010; 36:
 309–312 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
 Laboratorium für medizinische
 Mikrobiologie
 Straße des Friedens 8
 04579 Mölbis
nenoff@mykologie-experten.de

Zusammenfassung

Die selten vorkommende Acne infantum betrifft Säuglinge und Kleinkinder. Pathogenetisch sind endokrinologische Ursachen zu bedenken und mittels Hormonanalyse sowie ggf. sonografischer Untersuchung der Nebennierenrinde auszuschließen. Hier wird über ein 2 3/12 Jahre altes männliches Kleinkind berichtet, bei dem knotige

Hautveränderungen mit Pus-Entleerung an beiden Wangen auftraten. Nach Versagen mehrerer systemisch applizierter Antibiotika sowie Prednisolon (Suppositorien) kam Isotretinoin *per os* in einer Dosierung von 0,625 mg/kg Körpergewicht und Tag erfolgreich zum Einsatz. Obwohl nicht für Kinder unter 12 Jahren zugelassen, ist Isotretinoin eine sichere Therapieoption für Acne conglobata infantum.

Einleitung

Die kindliche oder präadoleszente Akne tritt als Acne neonatorum bei Neugeborenen in den ersten vier Lebenswochen auf. Im Gegensatz zur Acne neonatorum ist die Acne infantum (oder Acne infantilis) extrem selten. Sie betrifft in typischer Weise Säuglinge nach dem dritten Lebensmonat oder Kleinkinder im zweiten bis vierten Lebensjahr, am häufigsten zwischen 6. und 16. Lebensmonat mit einer Dominanz für das männliche Geschlecht. Eine topische Behandlung dieser Akne-Form ist oft erfolglos, systemische Therapieoptionen sind problematisch aufgrund von Kontraindikationen und Nebenwirkungen.

mit Cotrimoxazol (Bactrim®-Saft, 2 Wochen) behandelt. Die endokrinologische Untersuchung, d. h. der Hormonstatus inkl Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteron, Prolactin, follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und luteotropes Hormon (LH) war unauffällig und altersentsprechend. Für eine Acne venenata infolge der Anwendung von komedogenen Substanzen oder Kosmetika bzw. für eine Acne medicamentorum infolge einer externen oder internen Glukokortikoidgabe gab es keinen Anhalt. Weitere Auslöser einer iatrogenen Akne, u. a. Antikonvulsiva, insbesondere Phenytoin, wurden nicht eingenommen. Familienanamnestisch ist eine Acne papulopustulosa beim Vater des Kindes – aufgetreten in der Jugendzeit sowie als junger Erwachsener – erwähnenswert.

Patientenbeschreibung

Anamnese

Seit Juli 2007 bis Ende 2008 war ein 2 3/12 Jahre alter Junge wegen knotiger und eitriger Hautveränderungen an beiden Wangen in Behandlung. Beim Baden würde sich unter leichtem Druck gelegentlich Eiter aus den Knoten entleeren. Das Kind erhielt bis September 2007 verschiedene Antibiotika, u. a. Cefaclor und Sultamicillin (nacheinander für jeweils eine Woche). Aufgrund des zweimaligen Nachweises von *Acinetobacter* spp. (starkes Wachstum) aus den knotigen Läsionen wurde in der Folge entsprechend Antibiotogramm

Lokalbefund

An beiden Wangen – rechts etwas dominierend – sah man livid-rote Papeln, außerdem leichte Schuppung und diskrete atrophische Narben, jedoch keine Komedonen. Subkutan palpabel waren mehrere bis linsengroße Knötchen und an der rechten Wange an der Grenze zum Unterlid ein livid-roter, verschiebbarer, verkapselter, weicher Knoten von 5 × 10 mm Ausmaß (Abb. 1). Links submandibulär bestand eine kirsch kerngroße Lymphknotenschwellung. Der Allgemeinzu-



Abb. 1 Kleinkind mit Acne conglobata infantum an den Wangen vor Therapie (Mai 2007).

stand war gut. Die übrige klinische Untersuchung erbrachte keine pathologischen Befunde, die körperliche Entwicklung war altersentsprechend, insbesondere ergaben sich bei unauffälligem körperlichen und Genitalbefund keine Hinweise auf ein adrenogenitales Syndrom.

Diagnostik

Abstrich von den Läsionen im Gesicht zur mikrobiologischen Untersuchung (12. 9. 07): mikroskopisches Präparat: grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen, kulturell *Acinetobacter* spp. +, Koagulase-negative Staphylokokken ++, vergrünende Streptokokken ++.

Abstrich von beiden Wangen zur mikrobiologischen Untersuchung (25. 9. 2007): kein Wachstum von aeroben Bakterien und Pilzen. Anaerobe Kultivierung: *Propionibacterium acnes* ++, Antibiogramm: komplett empfindlich.

Schuppen von den Wangen zur mykologischen Untersuchung: fluoreszenzmikroskopisches Präparat negativ, Pilze kulturell nicht nachweisbar.

Zum Ausschluss einer atypischen Mykobakteriose der Haut erfolgte ein Abstrich von der Wange zur Untersuchung auf Mykobakterien (25. 9. 2007): Ziehl-Neelsen-Präparat negativ, kulturelle Untersuchung auf typische und atypische Mykobakterien negativ.

Großes Blutbild, Transaminasen, Kreatinin, Cholesterin, Triglyzeride, Bilirubin gesamt: im Normalbereich, Gesamt-IgE i.S.: < 5 IU/ml (normal), alkalische Phosphatase i.S. 281 U/l (in diesem Alter normal).

Verlauf

Zunächst erfolgte unter dem Verdacht auf eine Acne infantum im Oktober 2007 ein Therapieversuch mit Clindamycin per os (Sobelin®-Granulat, 3 × 1 Messlöffel oder 225 mg) in Kombination mit Prednisolon-Suppositorien („Prednisolonacetat 11,2 mg = 10 mg Prednisolon in Hartfett mit niedriger OHZ...Hydroxylzahl“) über zehn Tage. Lokal kam Ichthyol (Ichtholan®-T-Gel) zur Anwendung. Unter dieser Behandlung kam es vorübergehend zu einer Verkleinerung der Knoten. Die Behandlung wurde topisch mit Clindamycin (Basocin®-Lösung) und Adapalen (Differen®-Creme) fortgesetzt.



Abb. 2 Heilung der Acne conglobata infantum nach Behandlung mit Isotretinoin per os (November 2008).

Da die Akne-Knoten sistierten und wieder an Größe zunahm, wurde die Behandlung mit Isotretinoin per os als „individueller Heilversuch“ initiiert. Der Junge erhielt ab April 2008 bei einem Körpergewicht von 16 kg eine Dosierung von 7,5 mg/die (Akne-normin®, umtäglich 1 oder ½ Hartkapsel á 10 mg Isotretinon, entspricht 7,5 mg/die oder 0,47 mg/kg KG). Alle vier Wochen erfolgte die Kontrolle der Laborwerte, inklusive Leber-, Nierenwerte, Triglyzeride und Cholesterin sowie Blutbild. Es kam zu keinerlei Auffälligkeiten. Nach zwei Monaten wurde die Isotretinoin-Dosis im Juni 2008 auf täglich eine Hartkapsel zu 10 mg erhöht (0,625 mg/kg KG). Darunter kam es zur Besserung des Hautzustandes mit Verkleinerung der Knoten und Rückgang des Erythems. Das Isotretinoin wurde weitere zwei Monate gegeben, zuletzt, im August 2008, dann wieder umtäglich 10 mg alle 2 Tage. Nach insgesamt 4 ½ Monaten Behandlung mit Isotretinoin hatten sich die Knoten ohne weitere Narbenbildung zurückgebildet (Abb. 2).

Die Behandlung wurde subjektiv gut toleriert. Nebenwirkungen waren Cheilitis sicca, zweimalig Nasenbluten, Ohrrhagaden und ekzematöse Erscheinungen an den Armen, die mit Methylprednisolonacetat (Advantan®-Salbe) und Gentamicin (Ohrrhagaden, Refobacin®-Salbe) topisch behandelt wurden.

Diskussion

Die Acne infantum ist eine äußerst seltene Dermatose, die meist im Kleinkindalter, manchmal bereits bei älteren Säuglingen – nicht vor dem 3. Lebensmonat – auftritt [9]. Wird die Diagnose gestellt, ist die Therapie in aller Regel problematisch. Auch hier

wurde wegen wiederholt aufgetretenen blutig-serösen Eiterentleerungen aus den Knoten zunächst an eine subkutane bakterielle Infektion (*Acinetobacter* spp. im mikrobiologischen Abstrich) gedacht und antibiotisch behandelt. Da keine Besserung eintrat, wurde die Diagnose Acne conglobata infantum gestellt und endokrinologische Ursachen der in diesem Alter ungewöhnlichen Talgdrüsenkrankung ausgeschlossen. Da es keinerlei labordiagnostischen Hinweis auf eine hormonelle Störung gab (Dehydroepiandrosteron-Sulfat, Testosteron, Prolactin, FSH und LH), wurde auf eine sonografische Untersuchung der Nebennierenrinde verzichtet.

Beschrieben sind bei Patienten mit Acne infantum endokrine Störungen, wie z.B. ein Anstieg des LH- und FSH-Spiegels aufgrund einer Reifungsverzögerung im Hypothalamus. Außerdem spielt eine gesteigerte Androgensynthese eine Rolle. Harde et al. [6] beschrieben einen zweijährigen Jungen mit Acne infantum als Ausdruck eines adrenogenitalen Syndroms in Folge eines 11-beta-Hydroxylasemangels. Es handelte sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Enzymdefekt der Steroidhormonbiosynthese, der zu einem Mangel an Glukokortikoiden und zu einer Überproduktion der Steroidvorläufer führt. Die Androgenproduktion, welche eigentlich nicht beeinträchtigt ist, wird durch die überschießende Ausschüttung des übergeordneten hypophysären Hormons ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) massiv verstärkt. Die Behandlung einer solchen Hormon-induzierten Acne conglobata erfolgt selbstverständlich nicht mit Akne-Therapeutika, sondern es wird das entsprechende Hormon, hier war es Hydrocortison, substituiert. Weitere hormonelle Ursachen einer Acne infantum können Morbus Cushing oder Cushing-Syndrom, aber auch Pseudopubertas praecox, Pubertas praecox vera und androgenproduzierende Tumoren sein.

Meist, so auch hier, liegt bei den Kindern mit infantiler Akne eine familiäre Disposition für eine ausgeprägte papulopustulöse Akne vor. Überdurchschnittlich häufig erkranken Jungen.

Für die Diagnose einer Acne infantum sprach neben dem klinischen Bild und dem Verlauf auch der Nachweis von *Propionibacterium (P.) acnes* aus knotigen Läsionen im Gesicht. *P. acnes* verursacht Immunreaktionen und perifollikuläre Entzündungen. *P. acnes* spielt eine Schlüsselrolle im entzündlichen Prozess bei Acne vulgaris, indem proinflammatorische Zytokine (Interleukin [IL]-1 α , IL-8, Tumornekrosefaktor [TNF]- α) produziert werden [11].

Im Einzelfall wurde über die erfolgreiche topische Therapie bei Acne infantum berichtet [15]. Lokale Aknetherapeutika, u.a. Clindamycin, waren beim vorgestellten Patienten jedoch ohne Wirkung. Sarazin et al. [13] sahen ein 20 Monate altes Mädchen mit nodulozystischer Akne, es lag ebenfalls kein Zeichen für eine Endokrinopathie vor. Da konventionelle Antibiotika nicht zu einer Besserung führten, wurde über 7 Monate mit oralem Isotretinoin behandelt, worunter es zur Heilung kam. Die Autoren schreiben, dass bei einem Versagen der topischen Therapie zunächst oral antibiotisch behandelt werden soll, Mittel der Wahl ist Erythromycin. Cunliffe et al. [4] sahen in 25 Jahren 29 Kleinkinder mit infantiler Akne. Es überwogen die Jungen mit 24:5. Behandelt wurde lokal, außerdem mit oralen Antibiotika (Erythromycin), bei Erythromycin-resistenten *P. acnes*-Stämmen auch mit Trimethoprim. Nur bei einem Kind kam Isotretinoin zur Anwendung!

Beim hier vorgestellten Patienten wurde zunächst mit dem Verdacht auf eine subkutane bakterielle Infektion mit Cephalosporinen, außerdem Penicillinase-festem Penicillin sowie Cotrimoxazol behandelt. Erst nachdem die Diagnose Acne conglobata infantum

gestellt war, kam Clindamycin *per os* zum Einsatz, auch mit Blick auf die sehr gute Wirksamkeit gegenüber *P. acnes*. Makrolide, insbesondere Erythromycin, weisen deutlich höhere Resistenzraten gegenüber *P. acnes* auf.

Diverse systemische Antibiotika, inklusive Clindamycin, welches eine ausgeprägte Wirksamkeit gegenüber *P. acnes* hat, zeigten ebenfalls nahezu keine Wirkung auf die Acne nodulocystica-Läsionen im Gesicht. Systemische Antibiotika der Wahl für die Akne-Therapie sind Minocyclin oder Doxycyclin. Diese sind bei Kindern unter 8 Jahren jedoch absolut kontraindiziert. Es kann vor Abschluss der Dentitionsphase durch Ablagerung von Calcium-Orthophosphat-Komplexen zu bleibenden (gelben) Zahnverfärbungen, Schmelzdefekten (Hypoplasie) und einer Verzögerung des Knochenwachstums kommen. Es ist bekannt, dass häufig auf eine spontane Remission der Acne infantum gewartet wird, trotz „kontrolliertem Zuwarten“ trat eine solche Spontanheilung beim hier vorgestellten Kind jedoch über Monate nicht ein.

Bei Acne conglobata wird man, wenn möglich, zumindest bei Jugendlichen ab 12 Jahren auf die Gabe von Isotretinoin *per os* zurückgreifen [3]. Laut Fachinformation ist das Vitamin-A-Säure-Derivat Isotretinoin jedoch nur bei schwerer Akne indiziert, und dabei nicht als Primärtherapie, sondern nur als „second-line-therapy“ nach systemischen Antibiotika. Entsprechend den 2003 veröffentlichten Richtlinien der EMEA (Europäische Arzneimittelagentur – European Medicines Agency) kann Isotretinoin nur noch bei schweren Formen der Akne (wie Acne nodularis oder Acne conglobata oder Akne mit dem Risiko einer permanenten Narbenbildung) angewendet werden, wenn diese sich gegen über adäquaten Standardtherapiezyklen mit systemischen Antibiotika und topischer Therapie als resistent erwiesen hat. Die Zulassung von Isotretinoin durch die EMEA nur bei schwerer Akne und nur nach erfolgloser Vorbehandlung wird nicht nur in Deutschland kritisch gesehen [10]. Es kann durchaus gerechtfertigt sein, bei mittelschwerer Akne und hohem Leidensdruck Isotretinoin einzusetzen, oder, wie hier geschehen, außerhalb der Altersindikation bei einem Kleinkind.

Isotretinoin ist nicht für Patienten unter 12 Jahren zur Behandlung der präpubertären Akne zugelassen. Laut Plewig et al. [12] ist ein vorzeitiger Epiphysenfugenschluss nach derzeitigem Kenntnisstand unter therapeutischen Dosen von Isotretinoin jedoch nicht zu befürchten. Eine Altersbegrenzung nach unten gibt es daher nicht! Trotzdem kann Isotretinoin allenfalls als sog. individueller Therapieversuch mit schriftlichem Einverständnis der Eltern gegeben werden. Die Dosierung beträgt 0,5 – 1 mg/kg Körpergewicht und Tag. Ein wesentlicher Aspekt für den Einsatz von Isotretinoin bei Acne conglobata ist die Vermeidung der Narbenbildung [13].

Es gibt nur sehr wenige Mitteilungen über den Einsatz von Isotretinoin bei Acne infantum [1, 7, 8, 14]. Barnes et al. [2] beschrieben zwei Kleinkinder mit zystischer Akne, die ebenfalls mit oralem Isotretinoin erfolgreich behandelt wurden. Die Isotretinoin-Dosis lag zwischen 0,2 und 1,5 mg/kg/die. Die Therapiedauer betrug 5 bis 14 Monate. Es wird nochmals auf die Bedeutung der sorgfältigen, monatlich durchzuführenden Überwachung der Laborwerte – SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Triglyzeride und Gesamtcholesterin (Nüchternwert) – hingewiesen.

Am Rande sei erwähnt, dass ein 3-jähriges Mädchen mit Rosacea fulminans (Pyoderma faciale), bei dem systemische und topische Antibiotika versagten, eine gute Response auf eine Behandlung mit topischen und systemischen Kortikosteroiden in Kombination mit Isotretinoin (0,75 mg/kg Körpergewicht) zeigte [5].

Fazit

▼
Mit der Acne conglobata infantum wird der Hautarzt selten konfrontiert. Lokale Aknetherapeutika und systemische Antibiotika führen meist nicht zu einer Heilung der Talgdrüsenkrankung. Wenn durch „kontrolliertes Zuwarten“ keine Spontanheilung eintritt, sollte der Einsatz von Isotretinoin *per os* erwogen werden. Es gibt inzwischen einige Beschreibungen des erfolgreichen Einsatzes von Isotretinoin bei dieser Indikation, sodass man, bei Einhaltung der entsprechenden Laborkontrollen, wie beim hier beschriebenen Kleinkind dokumentiert, von einer sicheren, nebenwirkungsarmen und wirksamen Therapieform ausgehen kann.

Danksagung

▼
Herrn Prof. Dr. Christos C. Zouboulis, Dessau, danken wir für die wertvollen Hinweise zur Acne infantum-Therapie.

Abstract

Acne conglobata infantum – Successful Treatment with Oral Isotretinoin

▼
Acne infantum is a rare occurring dermatosis of neonates and infants. Pathogenesis includes endocrine causes, which should be excluded by hormone analysis and ultrasound scan of adrenocortical glands. A 2 3/12 year old boy is described who developed nodular lesions with pus emptying of both cheeks. Oral antibiotics and prednisolone (suppositoria) failed. Isotretinoin was given with a dosage of 0.625 mg per kg body weight daily. This treatment was successful, lesions disappeared after 4 ½ months therapy. Although isotretinoin is not approved for infants below 12 years this retinoid should be considered as a safe and effective treatment option in acne conglobata infantum.

Literatur

- 1 *Arbegast KD, Braddock SW, Lamberty LF, Sawka AR.* Treatment of infantile cystic acne with oral isotretinoin: a case report. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 166–168
- 2 *Barnes CJ, Eichenfield LF, Lee J, Cunningham BB.* A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 166–169
- 3 *Bostanci Ö, Schaller M.* Akne. *Kinder- und Jugendmedizin* 2009; 9: 7–13
- 4 *Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH.* A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol* 2001; 145: 463–466
- 5 *Firooz A, Firoozabadi MR, Dowlati Y.* Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year-old girl with isotretinoin. *Int J Dermatol* 2001; 40: 203–205
- 6 *Harde V, Müller M, Sippell WG, Schwarz T, Fölster-Holst R.* „Acne infantum“ bei adrenogenitalem Syndrom in Folge eines 11-beta-Hydroxylasemangels. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 654–657
- 7 *Holm EA, Jemec GB.* Acne neonatorum/acne infantum. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 6856–6857
- 8 *Hütten M, Baron JM, Ott H.* Systemische Retinoidtherapie bei schwerer Acne infantum. *Hautarzt* 2008; 59: 454–457
- 9 *Jansen T, Burgdorf WH, Plewig G.* Pathogenesis and treatment of acne in childhood. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 17–21
- 10 *Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC.* A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 773–776
- 11 *Nenoff P.* Acne vulgaris and bacterial skin infections: review of the topical quinolone nadifloxacin. *Exp Rev Dermatol* 2006; 1: 643–654
- 12 *Plewig G, Albrecht G, Henz BM et al.* Systemische Behandlung der Akne mit Isotretinoin: aktueller Stand. *Hautarzt* 1997; 48: 881–885
- 13 *Sarazin F, Domp Martin A, Nivot S et al.* Treatment of an infantile acne with oral isotretinoin. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 71–72
- 14 *Torrelo A, Pastor MA, Zambrano A.* Severe acne infantum successfully treated with isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 357–359
- 15 *Wojas-Pelc A, Sułowicz J, Brzewski P.* A case of acne infantum – reviews of the literature regarding therapy. *Przegl Lek* 2006; 63: 807–809