Rabdomyolyse under isotretinoinbehandling hos en 17-årig mand

Cecilie Paulsrud[1], Ida-Marie Stender[2] & Lisbeth Samsø Schmidt[1]

KASUISTIK

1) Børne- og Ungeafdelingen, Herlev Hospital
2) Hudklinikken på Jægersborg Alle

Ugeskr Læger 2017;179:V06170462

Systemisk isotretinoin anvendes til behandling af svær akne, og behandlingen er en specialistopgave, da isotretinoin er svært teratogent og har en række bivirkninger. Patienterne skal have kontrolleret lever- og lipidstatus samt have undersøgt et fuldt blodbillede både inden påbegyndelse af behandlingen og med 1-3 måneders interval [1]. Rabdomyolyse er en sjælden, men kendt komplikation, som kan føre til svær nyreskade [2, 3]. Formålet med denne kasuistik er at gøre opmærksom på denne alvorlige bivirkning af behandling med isotretinoin.

SYGEHISTORIE

En 17-årig, tidligere sund og rask mand blev henvist akut til en børne- og ungeafdeling fra en praktiserende dermatolog på grund af forhøjet P-kreatininkinase (CK)-niveau. Patienten havde i to måneder været i behandling med lavdosis tablet isotretinoin 20 mg daglig for svær akne. Han havde normale lever- og nyretal inden påbegyndelse af behandlingen samt ved kontrol efter en måned. Ved tomånederskontrol havde han forhøjede levertal (Tabel 1) og normale nyre- og væsketal. Han havde ingen subjektive symptomer. En udvidet blodprøvekontrol efter tre dage viste stigende levertal (Tabel 1). Niveauerne af P-amylase, P-bilirubin og P-basisk fosfatase var alle normale. Der forelå normal hæmatologi, kreatininniveau og elektrolytniveau. P-myoglobinniveauet blev målt forhøjet, og P-CK var kraftig forhøjet til 18.800 E/l (**Tabel 1**). Monospot var normal. Isotretinoin blev seponeret.

Ved ankomsten til hospitalet, fortalte patienten at han havde været øm og træt i sine muskler efter to moderate-intensive træningstimer med styrke- og rotræning inden for de seneste to uger. Han var tidligere eliteidrætsudøver, men havde holdt pause i de seneste to år på grund af en knæskade. Han havde ikke bemærket rødfarvet eller skummende urin og benægtede brug af anden medicin, alkohol eller euforiserende stoffer.

Objektivt fandt man normalt blodtryk og puls samt alderssvarede udseende og vægt. Paraklinisk forelå der en normal kapillær syre-base-status, en blank urinstiks, en negativ urin-*drug*-test for standardpanel og normalt ekg for alder.

Det var opfattelsen, at patienten havde rabdomyolyse og var i risiko for udvikling af akut nyreinsufficens, og han blev behandlet med forceret diurese efter kliniske retningslinjer [4]. Efter 12 timers behandling havde han fortsat normale nyretal og elektrolytniveau inklusive normalt niveau af P-fosfat og P-calcium. P-CK- og P-alanintransaminaseniveau var faldende, og P-international normaliseret ratio var uændret (Tabel 1).

Han blev udskrevet på dag seks i velbefindende og med nærnormale biokemiske værdier (Tabel 1). Han blev fulgt ambulant, til levertallene var normaliseret.

TABEL 1

Udvalgte laboratorieprøver inden behandlingsstart (dag X) med tablet isotretinoin, ved tomånederskontrol (dag 1) ved dermatolog og under indlæggelse (dag 4-9). Værdierne er plasmakoncentrationer.

	Dag								
	X	1	4	5	6	7	8	9	Referenceværdi
ALAT, E/l	26	182	223	189	173	146	125	99	< 47
ASAT, E/l	39	489	393	–	212	–	90	56	< 47
LDH, E/l	–	–	518	–	269	200	208	131	121-271
INR	–	–	1,3	1,3	-	-	1,2	1,1	< 1,2
CK, E/l	–	–	18.800	11.300	7.220	2.990	1.170	372	35-210
Myoglobin, µg/l	–	–	337	–	264	190	–	98	24-77
Kreatinin, µmol/l	75	68	65	57	61	74	64	67	60-105

ALAT = alanintransaminase; ASAT = aspartattransaminase; CK = kreatininkinase; INR = international normaliseret ratio: P-koagulationsfaktor II + VII + X; LDH = laktatdehydrogenase.

Behandling med tablet isotretinoin.

DISKUSSION

Rabdomyolyse er et potentielt livstruende syndrom, der er forårsaget af destruktion af skeletmuskulatur. Ubehandlet kan rabdomyolyse føre til akut nyresvigt, hypovolæmi, acidose og elektrolytforstyrrelser. Diagnosen stilles ved forhøjet P-CK-niveau [4].

Ved gennemgang af litteraturen er der kun fundet få studier, hvor man beskriver rabdomyolyse som følge af isotretinoinbehandling [2, 3]. I en tidligere kasuistik [2] er der beskrevet en 20-årig, sund og rask mand, som tre måneder efter påbegyndelse af behandling med tablet isotretinoin 40 mg fik kraftig muskelømhed efter moderat fysisk aktivitet og senere døde af svær rabdomyolyse. En mulig synergistisk effekt af isotretinoin og træning er mulig, selv om den kun er understøttet af få cases og medieret af en ukendt mekanisme [2, 3, 5].

Patienter, som får isotretinoin, kan have muskel- og ledsmerter som almindelige bivirkninger uden påvirkning af P-CK-niveauet, samtidig kan de have svært påvirkede biokemiske værdier uden symptomer [3, 5]. Muskelrelaterede gener og højt P-CK-niveau er rapporteret hos 16-51% af patienter, der har fået isotretinionbehandling mod akne [5]. I et studie med 442 patienter, der blev behandlet med isotretinoin, fik syv patienter et P-CK-niveau over 5.000 E/l, og fem af dem havde en anamnese med fysisk aktivitet forinden. Kun to af patienterne klagede over muskelsmerter, og tre havde et P-CK-niveau over 10.000 E/l. Hos alle patienter skete der en normalisering af P-CK-niveauet inden for to uger efter enten seponering af isotretinoin eller ophør med fysisk aktivitet [5].

Sygehistorien understreger vigtigheden af hyppig monitorering af muskelsymptomer og undersøgelse af P-CK-niveau hos patienter med påvirkede lever- og/eller nyretal. Dette kunne i højere grad sikres ved at lave en national vejledning for behandling og monitorering af akne [1]. Supplerende videnskabelige undersøgelser af sammenhængen mellem behandling med isotretinoin, fysisk aktivitet og risiko for rabdomyolyse er essentiel for i fremtiden at kunne komme med evidensbaserede guidelines på området.

SUMMARY

Cecilie Paulsrud, Ida-Marie Stender & Lisbeth Samsø Schmidt:
Rhabdomyolysis after isotretinoin treatment in a 17-year-old male
Ugeskr Læger 2017;179:V06170462

Rhabdomyolysis is a rare, but known complication to treatment with systemic isotretinoin in patients with acne and can lead to severe kidney damage. In our case report a 17-year-old male, exercising moderately, developed rhabdomyolysis without kidney injury after two-month treatment with isotretinoin 20 mg daily. He complained of some muscle pain and was treated according to guidelines for rhabdomyolysis with no sequelae. Frequent monitoring of muscle complaints and control of serum creatine kinase in patients with affected liver and kidney function is essential.

KORRESPONDANCE: *Cecilie Paulsrud*. E-mail: cecpaulsrud@gmail.com
ANTAGET: 26. juli 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. oktober 2017
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Goodfield MJD, Cox NH, Bowser A et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. Br J Dermatol 2010;162:1172-9.
2. Hartung B, Merk HF, Huckenbeck W et al. Severe generalised rhabdomyolysis with fatal outcome associated with isotretinoin. Int J Legal Med 2012;126:953-6.
3. Guttman-Yassky E, Hayek T, Muchnik L et al. Acute rhabdomyolysis and myoglobinuria associated with isotretinoin treatment. Int J Dermatol 2003;42:499-500.
4. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. N Engl J Med 2009;361:1.
5. Landau M, Ronit M, Ophir J et al. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. Acta Derm Venereol 2001;81:350-2.