

Rosacea fulminans

Lednová K., Vašků V., Jedličková H.

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole

prim. MUDr. Alena Machovcová, MBA

I. dermatovenerologická klinika FN U sv. Anny v Brně a LF MU

přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

Souhrn

Rosacea fulminans

Rosacea fulminans (syn. pyoderma faciale) je poměrně vzácné onemocnění neznámé etiologie postihující ženy středního věku mezi 30.–40. rokem života, většinou s akutním průběhem. Klinicky je charakterizována papulami, pustulami, splývajícími noduly až abscesy. Celkové příznaky nemusí být vždy přítomny. Kazuistika uvádí případ 37leté ženy s rosacea fulminans, u níž ambulantní lokální terapie byla bez efektu. Pacientka byla léčena kombinací izotretinoinu s metronidazolem s velmi dobrým klinickým efektem. Základem terapeutického úspěchu bylo stanovení správné diagnózy, identifikace a odstranění zhoršujících faktorů.

Klíčová slova: rosacea fulminans – pyoderma faciale – izotretinoin

Summary

Rosacea Fulminans

Rosacea fulminans (syn. pyoderma faciale) is a rare disease of unknown etiology affecting exclusively women between 30 and 40 years of age, often with rapid onset. Clinical symptoms include papules, pustules, confluent nodules and abscesses. Constitutional symptoms are usually absent. A case of 37-year-old woman with a form of facial pyoderma is described. Previous outpatient therapy had no effect. The patient was treated with isotretinoin and metronidazol with a very good clinical effect. The treatment success was based on the correct diagnosis, identification and elimination of triggering factors.

Key words: rosacea fulminans – pyoderma faciale – isotretinoin

ÚVOD

Rosacea je chronické zánětlivé onemocnění postihující predilekčně konvexní části obličeje (tváře, brada, nos, čelo a glabella) s častými exacerbacemi a remisemi. Klinicky se zánětlivá forma projevuje centropaciálně lokalizovanými papulami až papulopustulami na lividně erytematózním podkladě.

V odborné literatuře není klasifikace rozacey jednotná. Plewig a Kligman (18) rozdělili rozaceu podle klinických projevů do tří stadií. Ve stadiu I vzniká erytém trvající několik hodin denně, mohou se již tvořit teleangiektazie. Stadium II je charakterizováno trvalým erytémem, teleangiektaziemi s četnými papulami a pustulami. Ve stadiu III, které postihuje pouze menší část pacientů, jsou přítomny velkoplošné zánětlivé uzly a infiltráty, difúzní hyperplazie pojiva není výjimkou (19). V r. 2002 americká National Rosacea Society sestavila komisi, která vypracovala stan-

dardní klasifikační systém, stanovila primární a sekundární znaky a rozdělila rozaceu do několika subtypů a 1 varianty (31) (tab. 1). Mezi varianty byla zařazena granulomatózní rozacea a podle S.A. Buechnera (3) i rosacea fulminans. Rosacea fulminans (syn. pyoderma faciale) postihuje nejčastěji ženy středního věku mezi 30.–40. rokem věku života, většinou s akutním průběhem. Morfologicky je charakterizována velkými splývajícími uzly až abscesy. Komedony nejsou přítomny, difúzní erytém a seborea jsou konstantním znakem. V anamnéze často nacházíme údaj o perzistujícím či recidivujícím erytému obzvláště v oblasti nosu. Charakteristický je masivní nález v obličeji kontrastující s nepostíženou kůží ostatních částí těla. Celkové příznaky vyskytující se u acné fulminans (teplota, zimnice, úbytek váhy, artralgie, myalgie) a laboratorní nález (leukocytóza, vzestup sedimentace erytrocytů) nemusí být vždy přítomny. Klinické symptomy rosacea fulminans uvádí tab. 2 (14).

POPIS PŘÍPADU

Žena ve věku 37 let se dostavila na ambulanci I. dermatovenerologické kliniky v Brně s klinickým obrazem těžké formy rozacey odpovídající pyoderma faciale. Rodinná anamnéza pacientky byla bezvýznamná. V osobní anamnéze udávala občasné pálení žáhy, mírné projevy akné do 20 let. Pracuje jako dělnice v drůbežářských závodech, je rozvedená. Užívala pouze hormonální antikoncepci s obsahem levonorgestrelu po dobu cca 3 let.

Pacientka byla poprvé vyšetřena na I. dermatovenerologické klinice v Brně v prosinci roku 1997, kdy bylo vysloveno podezření na pyoderma faciale. Byla jí doporučena lokální terapie, pacientka se však na další kontroly nedostavila. O rok později v červenci roku 1998 se vrátila s progresí nálezu, byla léčena erytromycinem perorálně s dobrým terapeutickým efektem.

V roce 2005 byla odeslána obvodním lékařem pro několik týdnů zhoršující se nález v obličeji charakteru papul, papulopustul až nodulů s edémem a erytémem, se subjektivně výrazným pálením a zhoršením po oslunění. Lokálně aplikovala pouze Clotrimazol (1% krém). Na podzim roku 2005 byla pacientka přijata k terapii za hospitalizace. Při přijetí byl přítomen výrazně zánětlivý nález v obličeji s četnými papulami, papulopustulami, naznačenou tvorbou abscesů, ojedinělými exkoriacemi (obr. 1). Subjektivně udávala mírnou bolestivost velkých kloubů a subfebrilie trávající několik týdnů.



Obr. 1. Pacientka před zahájením terapie.

Základní laboratorní vyšetření byla bez významných odchylek: FW, urea, kreatinin, ALT, AST, GMT, cholesterol, LDL, triacylglycerol, rovněž hormony (progesteron, prolaktin, testosteron, DHEAS – dehydroepiandrosteron sulfát). Zjištěna byla vyšší hladina IgE (298,3; norma do 200,0) bez klinické relevance. Z dalších vyšetření byla provedena probatorní excize s následným histopatologickým vyšetřením. V preparátu barveném hematoxylinem - eozinem byla přítomna akantóza epidermis s hyperkeratózou

folikulárních ústí se zbytky roztočů *Demodex folliculorum*, v koriu smíšený zánětlivý infiltrát. Bakteriální kultivační vyšetření nebylo provedeno pro nepřítomnost fluktuace. Fokální infekce nebyla zjištěna (ORL, zubní, gynekologie). Byla zahájena celková terapie Roaccutanem (izotretinoin) v počáteční dávce 40 mg/den, iniciálně s Entizolem (metronidazol). Po dvou týdnech byla dávka Roaccutanu snížena na 30 mg/den. Místně byla pacientka léčena 1% tetracyklinovou pastou a Pevarylem pastou (1% ekonazol).

Při propuštění se stav pacientky zlepšil, avšak přetrvávající papulopustuly a difúzní erytém byly stále zjevné. V dalším ambulantním průběhu byla pro pozitivitu protilátek proti *Helicobacter pylori* ve třídě IgG i IgA provedena gastrofibroskopie s odběrem sliznice antra, se závěrem: pokročilá chronická antrum gastritis s mírnou aktivitou a kolonizací *Helicobacter pylori*. Proto byla zahájena eradikace trojkombinací (Omeprazol 2x 20 mg, Amoxicilin 2x1 g, Klaritromycin 2x 500 mg/den).

Terapie izotretinoinem byla ukončena po dvou měsících a téměř dvou týdnech v celkové dávce 28 mg/kg. Při následné kontrole na počátku ledna 2006 byla pacientka bez celkových obtíží, nové projevy se již netvořily, přetrvával pouze erytém (obr. 2).



Obr. 2. Klinický efekt po ukončení terapie.

DISKUSE

Rosacea fulminans je onemocnění, o kterém poprvé referoval Trimble na zasedání newyorské dermatologické společnosti v roce 1916. První soubor 13 případů popsali v roce 1940 O' Leary a Kierland (17) z Mayo kliniky v Rochesteru. Protože předpokládali, že se jedná o infiltrativní formu pyodermie, vytvořili název pyoderma faciale. V pozdějších letech bylo onemocnění interpretováno jako těžká varianta akné, odlišná od acne conglobata (5, 15). Plewig et al. tuto chorobnou jednotku označili za nejzávažnější formu rozacey. Tato forma postihuje ženy středního věku většinou s akutním průběhem. Morfologicky je charakterizována velkými splývajícími uzly až abscesy. Nejčastěji je postižena brada, tváře a čelo. Ve váž-

Tab. 1. Základní znaky a symptomy rozacey – National Rosacea Society (31)

Subtypy	Znaky a symptomy
1. Erytematoteleangiektatický	Přechodný erytém (flush) Trvalý centropaciální erytém Teleangiektazie ± Edém ± Pálení, bodání ± Řezání nebo olupování ±
2. Papulopustulózní	Trvalý erytém Přechodné papuly, pustuly Centropaciální papuly, pustuly ± Pálení, bodání ± Teleangiektazie ±
3. Fymatózní	Ztluštění kůže Nepravidelnost kožního povrchu, noduly Otevřené folikuly – „pomerančová kůže“ ± Teleangiektazie ± Rhinophyma Postižení brady, čela, tváří a uší
4. Okulární	Hyperémie spojivek Pocit cizího tělesa Pálení nebo bodání Pocit suchosti Svědění Citlivost na světlo Neostré vidění Teleangiektazie spojivky a víčka Erytém očních víček, periokulární erytém Blepharitis Conjunctivitis Nepravidelnost okraje víček Dysfunkce meibomské žlázy Výskyt před, současně nebo následující změny kožní

Tab. 2. Základní znaky rosacea fulminans (14)

Ženy mezi 30.–40. rokem života Náhly vznik Seborea Predilekční postižení obličeje Splývající noduly Ostatní znaky rozacey: erytém, teleangiektazie Nepřítomnost komedonů Výsledné jizvení ±
--

nějších případech je zasažen celý obličej. Onemocnění může nasedat na běžnou rozaceu či akné. Z celkových příznaků byly v našem případě přítomny artralgie a subfebrilie. Naše pacientka tedy odpovídala jak klinickým obrazem, tak i celkovými příznaky tomuto zařazení.

V diferenciální diagnostice rosacea fulminans musíme zohlednit zejména těžké formy akné (acne conglobata, acne fulminans), důsledek působení tumorů produkujících androgeny, jododerma, bromoderma. Patogeneze rozacey a pyoderma faciale jako její varianty není doposud známá. Předpokládají se faktory genetické, cévní a pojivové změny, zánětlivé změny a dále vlivy klimatické, hormonální, stres, vliv některých potravin. Podíl mikrobiálních vlivů

(*Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori*) je stále diskutován. Zhoršujícím faktorem je v některých případech UV záření, teplotní výkyvy prostředí, vlhkost, místní aplikace kortikosteroidů, alkohol a některé léky (2, 4, 13). V našem případě na vznik onemocnění mohla mít vliv přítomnost roztoče *Demodex folliculorum* a bakterie *Helicobacter pylori*, teplotní výkyvy zejména v pracovním prostředí, rovněž pak podíl stresu a genetické faktory se nedaly zcela vyloučit. Vliv hormonální antikoncepce na průběh onemocnění lze hodnotit spíše jako pozitivní, jak je uvedeno i v některých studiích. Úloha roztoče vlasového folikulu *Demodex folliculorum* a *Demodex brevis* je otázkou sporů již více než 60 let (4, 20, 23, 24). Osídlení mazových žláz druhem *Demodex* roste s věkem a vyskytuje se téměř u 100 % osob středního věku a u starší populace (23). Ruffli et al. (25) popisují mnohočetný výskyt *Demodex folliculorum* u 16 z 18 pacientů s pustulózní rozaceou. Georgala et al. (10) vyšetřovali produkty mazových

žláz u 92 pacientů s papulopustulózní rozaceou, roztoči byli nalezeni u 90 % pacientů s rozaceou a pouze u 11,9 % osob v kontrolní skupině. Vztah mezi výskytem *Demodex* a perifolikulární zánětlivou reakcí byl nalezen u 69 vzorků kůže u pacientů s rozaceou (9). Naopak histopatologické obrazy 75 biopsií kůže, publikované Rameletem a Perroularem (21), zaznamenaly výskyt *Demodex* pouze ve dvou případech. Buechner et Ruffli (26) popisují v dermálním granulomatózním infiltrátu v okolí těchto částí pomocné (T-helper) lymfocyty. Existují rovněž spory o úloze bakterie *Helicobacter pylori* v patogenezi rozacey. K osídlení žaludeční sliznice dochází v dětském věku a časné dospělosti, kolonizováno je více než 50 % populace.

Eradikace *H. pylori* může vést ke zlepšení klinických příznaků (22, 28). Nicméně pozdější studie ukazují, že není významného rozdílu v pozitivitě protilátek proti *H. pylori* mezi pacienty s rozaceou a zdravými jedinci (2, 27). A také existuje dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie, která ukázala, že eradikace u pacientů s *H. pylori* léčebných pro rozaceu nevede k podstatnému zlepšení kožních symptomů (1).

V lokální terapii rozacey se používá metronidazol

(0,75–1%), kyselina azelainová (15%), sulfacetamid sodný, preparáty s obsahem síry, lokální antibiotika (erytromycin, klindamycin, tetracyklin). Doporučována je ochrana před sluncem a nedráždivá dermo-kosmetika.

Za nejefektivnější jsou považovány celkově podávané tetracykliny (14). Mincociklin nebo doxycyklin jsou obvykle podávány v počáteční dávce 100 mg 1krát denně po dobu 2–4 týdnů. Ostatní perorální antibiotika jako klaritromycin, erytromycin a ampicilin jsou k terapii rozacey rovněž vhodná. Azitromycin v dávce od 250 mg podávaný 3krát týdně se ukázal jako velmi spolehlivý v terapii mírných až těžkých projevů rozacey (8). Tetracyklin a doxycyklin jsou užívány u pacientů s okulárním typem rozacey (30, 29). Podle klinických studií srovnávajících účinnost metronidazolu a tetracyklinu se ukazuje, že obě výše zmíněná terapeutika mají stejný výsledný efekt (32). Dlouhodobé užívání metronidazolu není doporučováno pro jeho systémové nežádoucí účinky a toxicitu. Doporučená dávka je 250–1000 mg/den po dobu 10–14 dní. Izotretinoin je lékem volby u granulomatózní formy, fymatózní rozacey, gramnegativní rozacey a rosacea fulminans (16). Těžká forma rosacea fulminans v úvodu dobře reaguje na celkově podávané kortikosteroidy (Prednisolon) v dávce 1mg/kg/den po dobu 4–6 týdnů. Tuto celkovou léčbu možno doplnit aplikací lokálních kortikosteroidů po dobu jednoho týdne za účelem rychlého zvládnutí zánětlivé složky onemocnění. Izotretinoin p. o. v dávce 0,5 mg/kg/den je možné zavést do celkové léčby po 1 týdně a pokud je dobře tolerován, dávka může být během 3–4 týdnů postupně navýšena na 1,0 mg/kg/den. Délka terapie je obvykle 4–6 měsíců, v případě nutnosti může být prodloužena. Pacienti s papulopustulózní rozaceou obvykle dobře odpovídají na dávku 0,2–0,5 mg/kg/den (12). Efektivita a jistota nízkodávkové terapie izotretinoinem je prokázána v několika klinických studiích (6, 7, 11). Izotretinoin v dávce 0,1–0,2 mg/kg/den má velmi dobrý efekt u pacientů s papulopustulózní rozaceou.

ZÁVĚR

Onemocnění nejzávažnější formou rozacey nepatří mezi onemocnění, se kterým bychom se často setkávali v našich ambulancích. Přesto je vhodné při diferenciální diagnostice obličejových dermatóz na toto onemocnění pamatovat. V našem případě stanovení správné diagnózy, identifikace a odstranění zhoršujících faktorů (infekce *H. pylori*, *Demodex folliculorum*), vedlo k úspěšné léčbě a spokojenosti naší i pacientky. V našem případě se izotretinoin osvědčil jako lék první volby.

LITERATURA

1. BAMFORD, J., TILDEN, R., BLANKUSH, J., GANGE-NESS, D. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. *Arch Dermatol*, 1999, 135, p. 659-663.
2. BAMFORD, J. Rosacea: Current thoughts on origin. *Sem Cutan Med Surg*, 2001, 20, p. 199-206.
3. BUECHNER, SA. Rosacea: An Update. *Dermatology*, 2005, 210, p. 100-108.
4. CRAWFORD, G., PELLE, M., JAMES, W. Rosacea. I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51, p. 327-341.
5. CUNLIFFE, WJ. *Acne*. London: Dunitz, 1989, p. 38-39.
6. ERDOGAN, F., YURTSEVER, P., AKSOY, D., ESKIOGLU, F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol*, 1998, 134, p. 884-885.
7. ERTL, G., LEVINE, N., KLIGMAN, AA. Comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol*, 1994, 130, p. 319-324.
8. FERNANDEZ - OBREGON, A. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. *Arch Dermatol*, 2004, 140, p. 489-490.
9. FORTON, F. Demodex et inflammation périfolliculaire chez l'homme: revue et observation de 69 biopsies. *Ann dermatol Vénérolog*, 1986, 113, p. 1047-1058.
10. GEORGALA, S., KATOULIS, A., KYLAFIS, G., KOU-MANTAKI - MATHIOUDAKI, E., GEORGALA, C., ARONI, K. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001, 15, p. 441-445.
11. HOFER, T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. *Clin Exp Dermatol*, 2004, 29, p. 204-205.
12. JANSEN, T., PLEWIG, G. Orale Behandlung der Rosazea mit Isotretinoin. *Dtsch Med Wochenschr*, 1995, 120, p. 1745-1747.
13. JANSEN, T., PLEWIG, G. Pathogenese der Rosazea: Fakten und Mythen. *Z Hautkr*, 1996, 71, p. 8-14.
14. JANSEN, T., PLEWIG, G. Rosacea: Classification and treatment. *J R Soc Med*, 1997, 90, p. 144-150.
15. MASSA, MC., SU, W. Pyoderma faciale: A clinical study of twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6, p. 84-91.
16. NIKOLOWSKI, J., PLEWIG, G. Orale Behandlung der Rosazea mit 13-cis-Retinsäure. *Hautarzt*, 1981, 32, p. 575-584.
17. O'LEARY, PA., KIERLAND, RR. Pyoderma faciale. *Arch Dermatol Syphil*, 1940, 41, p. 451-462.
18. PLEWIG, G., KLIGMAN, A. *Acne and Rosacea*, 2. ed Berlin: Springer, 1993, p. 164-166.
19. PLEWIG, G., JANSEN, T. *Rosacea*. In FREEDBERG, I., EISEN, A., WOLFF, K., AUSTEN, K., GOLDSMITH, L., KATZ, S. (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 2003, p. 688-696.
20. RAMELET, A. Rosacea: Disease or reaction pattern? *Dermatologica*, 1986, 173, p. 53-56.
21. RAMELET, AA., PERROULAZ, G. Rosacea: Histopathologic study of 75 cases. *Ann Dermatol Vénérolog*, 1988, 115, p. 801-806.
22. REBORA, A., DRAGO, F., PICCIOTTO, A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, p. 1603-1604.
23. RUFLI, T., MUMCUOGLU, Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: Biology and medical importance. *Dermatologica*, 1981, 162, p. 1-11.

24. RUFLI, T., MUMCUOGLU, Y., CAJACOB, A., BUECHNER, S. Dermatologische Entomologie. 22. Demodicidae / Haarbalgmilben. *Schweiz Rundsch Med (Praxis)*, 1981, 70, p. 662-630.
25. RUFLI, T., MUMCUOGLU, Y., CAJACOB, A., BUECHNER, S. *Demodex folliculorum*: Zur Aethiopathogenese und therapie der Rosacea und der perioralen dermatitis. *Dermatologica*, 1981, 162, p. 12-26.
26. RUFLI, T., BUECHNER, S. T-cell subsets in acne rosacea lesions and the possible role of *Demodex folliculorum*. *Dermatologica*, 1984, 169, p. 1-5.
27. SHARMA, V., LYNN, A., KAMINSKI, M., VASUDEVA, R., HOWDEN, C. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol*, 1988, 93, p. 220-222.
28. SZLACHCIC, A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002, 16, p. 328-333.
29. STONE, D., CHODOSH, J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: An evidence-based review of the literature. *Cornea*, 2004, 23, p. 106-109.
30. VALANCONNY, C., MICHEL, JL., GAIN, P., et al. Rosacé oculaire. *Ann Dermatol Vénéreol*, 1999, 126, p. 450-454.
31. WILKIN, J., DAHL, M., DETMAR, M., et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46, p. 584-587.
32. van ZUUREN, E., GRABER, M., HOLLIS, S., CHAUDHRY, M., GUPTA, A. Interventions for rosacea. Cochrane databáze Syst Rev, 2004, CD 003262.

Došlo do redakce: 5. 10. 2009

MUDr. Kateřina Lednová
Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice
v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
E-mail: katerina.lednova@seznam.cz

Ediční plán

Česko-slovenská dermatologie, 85. ročník, rok 2010

Číslo 3: Dětská dermatovenerologie

Číslo 4: Dermatoonkologie

Číslo 5: Radioterapie

Číslo 6: M. Darieri a příbuzné akantolytické dermatózy