

Trendy v léčbě periorální dermatitidy

MUDr. Hana Duchková, DrSc.

Kožní sanatorium s.r.o. Ústí nad Labem

V léčbě periorální dermatitidy se dává přednost místní léčbě (metronidazol, lokální antibiotika, azelaová kyselina, pimecrolimus, tacrolimus). Celková léčba antibiotiky, isotretinoinem nebo krátkodobým pulzem kortikosteroidy se doporučuje při selhání místní léčby. „Zero therapy“ – nulová léčba znamená vysazení místních preparátů, léků i kosmetik. Lokální kortikosteroidy jsou u periorální dermatitidy kontraindikované.

Klíčová slova: periorální dermatitida, etiologie, léčba.

Trends in treating perioral dermatitis

In the treatment of perioral dermatitis, local treatment is preferred (antibiotics, metronidazole, azelaic acid, pimecrolimus, tacrolimus). Systemic treatment with antibiotics, isotretinoin, or short-term pulse corticosteroids is recommended when there is failure of local treatment. "Zero therapy" refers to withdrawal of local agents, drugs and cosmetics. Topical corticosteroids are contraindicated in perioral dermatitis.

Key words: perioral dermatitis, etiology, treatment.

Úvod

Periorální dermatitida (označovaná také jako periorificiální dermatitida, syn. Dermatitis orificialis) je chronické kožní onemocnění, které je charakterizované tvorbou papul a papulopustul lokalizovaných kolem úst, ale i perinazálně a periorbikulárně. Onemocnění se vyskytuje častěji u žen mezi 16–45 roky a u dětí před pubertou. U těch kožní změny postihují větší oblast obličeje než u dospělých. Etiologie onemocnění je neznámá. Význam se připisuje lokálním kortikosteroidům, intenzivní hydrataci kůže a dalším faktorům (1, 2, 3).

V lokální léčbě se doporučuje metronidazol, kyselina azelaová, erytromycin, clindamycin, pimecrolimus a tacrolimus. Antibiotika a isotretinoin jsou metodou volby při selhání místní terapie. Kombinace místní a celkové léčby se nevylučuje. Celková léčba antibiotiky se doporučuje u papulopustulózní, isotretinoin u granulomatózní formy periorální dermatitidy (4).

Patogeneze

Mezi příčinami periorální dermatitidy se uvádí *Bacillus oleranius*, produkt roztoče *Demodex folliculorum*, *Candida albicans*, fuziformní bakterie, tacrolimus, pimecrolimus (při dlouhodobé aplikaci), zubní pasty, fotoprotekce, dentální výplně, žvýkávací guma, antikoncepce, těhotenství, vrozená porucha kožní bariéry (atopická dermatitida), kortikosteroidy (aplikované i inhalčně), Crohnova choroba, myasthenia gravis, premenstruační „flare“, UV expozice. Uvažuje se i o možnosti souvislosti s enterální kandidózou a isopropylmyristátů, složce některých vehikul. Jednotlivé příčiny se mohou kombinovat.

Periorální dermatitida **není primárním onemocněním vázaným na folikuly**, neprovází ji zvýšený mazotok, nepatří do skupiny onemocnění postihujících pilosebaceózní jednotku (nejedná se o akné). **Mikrobiální kauzální etiologie nebyla nikdy potvrzena, ani etiologie alergická.** Negativní epikutánní testy a anamnéza obvykle vylučují kontaktní alergii.

Při nedostatečné znalosti příčin a etiopatologických souvislostí mají pravděpodobně největší význam lokální kortikosteroidy a kosmetika. Bez aplikace lokálních kortikosteroidů se periorální dermatitida vyskytuje velmi zřídka. V preklinické fázi onemocnění bylo prokázáno, že dlouhodobá aplikace hydratačních krémů způsobuje poškození epidermální bariérové funkce, způsobí zduření buněk rohové vrstvy, jejich popraskání, redukce intercelulárních lipidů. Tím dochází ke zvýšení transepidermální ztráty vody. Výsledkem je suchá, podrážděná kůže se symptomy zánětu. Ve finální fázi vzniká klinický obraz periorální dermatitidy. K provokaci onemocnění může dojít i po aplikaci mastných výživných nočních krémů, které způsobují okluzi. Pacientovi je nutno vysvětlit, že po vysazení lokálních kortikosteroidů může dojít k výraznému zhoršení a že po „nulové terapii“, tedy vysazení všech lokálních preparátů, může dojít ke zhojení kožního onemocnění (5, 6, 7, 8, 9).

Klinický obraz

Onemocnění začíná přesně ohraničeným erytémem s drobnými papulovezikulami, zřídka papulopustulami velikosti 1–2 mm. Erytematózní plochy se mohou jemně olupovat. Pacienti si někdy stěžují na pocit pálení až bolestivosti, někdy svědění. Kontaminace roztočem *Demodex* spp. vede k vytvoření výraznějších papulopustul. Zvláštní formou periorální dermatitidy je granulomatózní-lupoidní typ vzniklý často po dlouhodobé aplikaci kortikosteroidů (histologicky lze prokázat lupoidní infiltráty).

Kožní změny jsou lokalizované kolem úst, nazolabiálně, kolem očí, na bradě a čele. Kolem úst bývá lem nepostížené kůže (Obr. 1). Označení „dermatitis periorificialis“ vystihuje postižení kůže nejen kolem úst (10, 11).

Diferenciální diagnostika

Periorální dermatitidu je možné odlišit od ostatních onemocnění na základě následujících symptomů:

Rosacea – teleangiektázie, zarudlé plochy, někdy papulózní projevy, **akné** – komedony, mastná kůže, **demodikóza** – folikulárně vázané papuly a pustuly, **ekzémy** (kontaktní alergický – průkaz epikutánními testy, atopická dermatitida – projevy i na jiných částech těla – ohybové části končetin).

Systémová léčba

Periorální dermatitida zřídka vyžaduje systémovou léčbu. Tetracyklinová antibiotika, makrolidy, cefalosporiny nebo retinoidy se doporučují u refrakterních případů nereagujících na místní terapii (12).

Antibiotika

Antibiotika se aplikují krátkodobě, dlouhodobě nebo v pulzním systému (krátkodobá aplikace – do vymizení pustul, udržovací pro zbytkové symptomy, pulzní léčba pro papulopustulózní formu).

Tetracyklin (TTC)

Jeho derivát druhé generace je doxycyklin. Působení antibiotika není založeno na jeho protibakteriálním, ale na primárně protizánětlivém působení. Doxycyklin (Doxybene) se aplikuje 200 mg denně. Remise se většinou docílí za 3–4 týdny. U dospělých a dětí od 8 let (váha nad 50 kg) se 1. den aplikuje 200 mg léčiva

Obr. 1. Úzký nepostížený proužek kůže – horní ret



Obr. 2. „Lip-lick cheilitis“



Obr. 3, 4. Dermatitis perioralis. Žena 45 let. Léčba: Azitromycin p. o. 2% metronidazol pasta



jednorázově nebo rozděleně ve dvou dávkách po 12 hodinách, další dny 100 mg denně 1x denně. Mezi kontraindikace tetracyklinové řady patří porucha funkce jater, insuficience ledvin, těhotenství, kojení. Vyskytují se i gastrointestinální potíže. Tetracykliny mají fotosenzibilní potenciál. Kontraindikované jsou u dětí – věk do 8 let (možnost postižení vývoje zubů, růstu). Kontraindikací je současná aplikace s isotretinoinem – nebezpečí vzniku pseudotumoru mozku.

Vhodná kombinace s místními léky – tacrolimus (Protopic unq.), pimecrolimus (Elidel crm.), erytromycin (Aknemycin unq.), metronidazol (Rozex crm., Rosalox crm.).

Makrolidová antibiotika

Aplikace makrolidových antibiotik se pokládá za alternativní terapii v případech kontraindikace nebo neúčinnosti antibiotik tetracyklinové řady.

Azitromycin (Azithromycin tbl. film, Azitrox tbl. film, Sumamed tbl.)

U dospělých a dětí s tělesnou hmotností nad 45 kg se doporučuje denní dávka 500 mg po dobu 3 dnů. Léčba se opakuje za týden. Nedoporučuje se aplikovat v době kojení, relativní kontraindikace je těhotenství, při precitlivosti na jiná makrolidová antibiotika.

Claritromycin (Klacid 250 tbl.)

Claritromycin v denní dávce 250 mg každých 12 hodin se doporučuje do dosažení efektu terapie. Nedoporučuje se aplikace Claritromycinu při precitlivosti na jiná makrolidová antibiotika, současně podávání astemizolu, terfenadinu, námelových alkaloidů, u nemocných s hypokaliemií, v době kojení. Relativní kontraindikací je těhotenství, vrozené nebo získané prodloužení QT intervalu.

Makrolidová antibiotika jsou vhodná u papulopustulózních granulomatózních forem periorální dermatitidy, u dětí, u nichž je tetracyklin kontraindikovaný.

Cefalosporinová antibiotika

(Zinnat tbl., Cefixime tbl., Cefzil tbl.)

Celcapen Pivoxil Hydrochlorid – beta-laktamové antibiotikum. Ishiguro a spol. u pacientů se závažnou formou periorální dermatitidy docílili kompletní remise onemocnění již za 2 týdny. Metodou „tape-stripping toluidine blue“ prokázali přítomnost fusobakterií před zahájením léčby. Po léčbě byl laboratorní nález negativní. Autoři soudí, že fusobakterie by mohly být příčinou periorální dermatitidy (13).

Isotretinoin (Acnenormin cps., Curakné cpl.)

U granulomatózního typu periorální dermatitidy je isotretinoin alternativní metodou léčby. Smitt aplikoval isotretinoin 0,7 mg/kg/d/ 20 týdnů, docílil kompletní remise (14).

Lokální léčba

Lokální kortikosteroidy

Je téměř jisté, že periorální dermatitida souvisí s lokální aplikací kortikosteroidů. Přechodné zlepšení bývá vystřídáno zhoršením po vysazení léků – „rebound fenomén“. U periorální dermatitidy jsou lokální kortikosteroidy kontraindikované (15).

Nulová terapie („zero therapy“)

Nulová terapie znamená vysazení všech místních preparátů (včetně kosmetik). Randomizované klinické studie potvrdily zhojení periorální dermatitidy do 2 měsíců po vysazení léčby.

Metronidazol (Rosalox 1% crm., Rozex 0,75% crm.)

Mechanismus působení metronidazolu spočívá v potlačení aktivity bakteriální flóry, v redukcii počtu a aktivity *Demodex* spp., potlačení zánětlivé reakce a utlumení působení volných radikálů. Aplikuje se v gelu, krému, pastě. Doporučuje se 0,75–1% koncentrace. Koncentrace vyšší než 2% nezvýšila účinnost metronidazolu. Metronidazol je vhodný na jakékoli formy periorální dermatitidy. Patří mezi bezpečné a účinné léky (16, 17).

Erytromycin (Aknemycin liq., Aknemycin unq.)

Erytromycin je makrolidové bakteriostatické antibiotikum (likviduje gram pozitivní koky, *Corynebacterium*, *Chlamydie*, *P. acnes*). U akné byl erytromycin pokládán za metodu první volby. Od sedmdesátých let se postupně zvyšuje bakteriální rezistence na erytromycin. Po aplikaci 1% erytromycinu v roztoku došlo k regresi onemocnění za 7 týdnů. V randomizované studii byl prokázán stejný účinek lokálního erytromycinu ve srovnání s celkově aplikovaným tetracyklinem. Vhodná kombinace – erytromycin a zinek (*Zineryt liq.*) (8).

Clindamycin (Dalacin T sol.)

Clindamin je účinný proti *P. acnes*, většine gram pozitivních organizmů. Vhodná kombinace – clindamycin a benzoylperoxid (DUAC). Ke zlepšení po monoterapii clindamycinem došlo přibližně za 8 týdnů. Clindamycin lze bezpečně aplikovat u dětí.

Tab. 1. Diferenciální diagnostika – rosacea, periorální dermatitida, seboroická dermatitida, demodikóza

Choroba	Bakterie	<i>H. pylori</i>	Demodex	Převážně kolem úst	Jiné části obličeje	Cévní změny	Kvasinky	Postižení kůže
Rosacea	+++	++	++	0	+++	+++	+	0
Periorální dermatitida	++	0	++	+++	+	0	+	0
Seboroická dermatitida	0	0	++	+	+++	0	+++	+++
Demodikóza	+	0	++++	0	+++	0	+	0

Lokální calcineurin inhibitory (pimecrolimus, tacrolimus)

Jedná se o účinné protizánětlivé léky používané pro léčbu atopické dermatitidy, lichen planus, inverzních typů psoriázy a také pro léčbu periorální dermatitidy. Léky potlačují zánět, inhibují proliferaci T-buněk. Nezpůsobují kožní atrofii, strie ani teleangiektázie, mohou se používat na citlivou kůži obličeje, zcela výjimečně podráždí kůži. Nedoporučuje se je aplikovat při aktivní infekci.

Pimecrolimus (*Elidel 1% krém*)

Pimecrolimus blokuje indukci prozánětlivých cytokinů – má protizánětlivé účinky. Jedná se nesteroidní preparát, proto je vhodným lékem také pro periorální dermatitidu způsobenou kortikosteroidy. Účinnost léku se dostavuje během 2 týdnů. Prokázána přítomnost *Demodex* spp. vylučuje aplikaci léku (11).

Tacrolimus (*Protopic unq. 0,03 a 0,1%*)

Ojedinelé studie potvrzují, že tacrolimus působí stejně jako pimecrolimus. Okluzivně působící tacrolimus v masti (mast je t. č. jediné vehikulum pro tacrolimus) zvyšuje riziko vzniku periorální dermatitidy.

Azelaová kyselina (*Skinoren crm.*)

Exaktní mechanismus účinku azelaové kyseliny není přesně známý. Předpokládá se její antibakteriální, protizánětlivé a imunomodulační působení. Zabráňuje uvolňování reaktivních oxygenových prozánětlivých radikálů z neutrofilních leukocytů. Ke zlepšení po aplikaci azelaové kyseliny došlo za 6–8 týdnů. Přechodné zarudnutí bezprostředně po aplikaci se dostavuje u většiny pacientů. Bezprostřední reakce po opakované aplikaci odeznívá po dvoutýdenní léčbě (12).

Sulfacetamid a síra (v zahraničí pod názvem *Klaron* nebo *Ovace*)

10% sulfacetamid v kombinaci s 5% sírou v krému, roztoku, suspenzi nejen jako očištný,

ale i léčebný prostředek patří mezi metody léčby akné, rosacey, seboroické dermatitidy i periorální dermatitidy.

Adapalen gel (*Differine gel, cr.*, *Belacne gel, cr.*)

Adapalen je lokální retinoid často používaný při léčbě *acne vulgaris*. Adapalen normalizuje folikulární epitelové buňky, potlačuje chemotaxi neutrofilních leukocytů, snižuje zánětlivou reakci. Adapalen 0,1% v gelu v kombinaci s 2% erytromycinem způsobil za 4 týdny výrazné zlepšení periorální dermatitidy.

Ichtyol (ammonium bituminosulfone)

V otevřené studii bylo 21 pacientů s periorální dermatidou léčeno 2% ichtyolem v měkké zinkové pastě. K výraznému zlepšení došlo za 14 dní, remise trvala 6 týdnů.

Fotodynamická léčba

Znamená terapeutické použití fotosenzibilizujících sloučenin (ALA- δ -aminolevulová kyselina) v kombinaci s vhodným zdrojem záření (*Omnilux*, červené světlo) s cílem potlačení zánětlivé reakce. Metoda se k léčbě periorální dermatitidy běžně nepoužívá.

Závěr

Na základě výsledků klinických studií patří lokální antibiotika a metronidazol mezi léky první volby. Pro léčbu periorální dermatitidy lze použít i ekonomicky nákladnější inhibitory calcineurinu. Pokud se po třítýdenní léčbě místními prostředky nedosáhne 50% zlepšení, je indikována celková léčba antibiotiky. Pokud jsou tetracyklinová antibiotika kontraindikována, aplikují se antibiotika makrolidová. Nulová terapie znamená neaplikovat žádné lokální léky. Možno očekávat i kompletní remisi. Isotretinoin je u periorální dermatitidy doporučen u závažných papulopustulózních a granulomatózních forem. Lokální kortikos-

teroidy jsou kontraindikované. Nedoporučuje se aplikace hydratačních ani mastných krémů. Důkladná informovanost nemocných o charakteru onemocnění, léčbě a fotopro-

tekci je nutná. Uvedené sdělení respektuje názory a doporučení z guidelineu (JDDG) z roku 2011 a nové informace prezentované Reichenbergem v roce 2015 (5, 18, 19).

*Děkuji za spolupráci MUDr. Martě Haškové
a MUDr. Alexandru Morócovi
Fotodokumentace H. Duchková*

LITERATURA

1. Hafeez ZH. Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol* 2003; 42: 514–517.
2. Dirschka T, Tronnier H. Periorikuläre dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 274–278.
3. Nguyen V, Eichenfield LE. Periorificial dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 781–785.
4. Hall CS, Reichenberg I. Evidence based review of perioral dermatitis therapy. *Gital.dermatol.venereol.* 2010; 145: 433–444.
5. Wolenberg A, et al. Perioral dermatitis. Guideline. *JDDG.* 5. 2011; 422–428.
6. Dirschka T, Szliska C, Jackowski J, Tronnier H. Impaired skin barrier and atopic diathesis in perioral diathesis. *Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 199–203.
7. Dirschka T, Weber K, Tronnier H. Topical cosmetics and perioral dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 194–199.
8. Weber K, Thurmayr R. A topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis a placebo-controlled trial. *J Dermatol Treat.* 1993; 4: 57–59.
9. Kumar P, et al. Perioral dermatitis in a child associated with an inhalation steroid. *Dermatol Online J.* 2010; 13.
10. Wollenberg A, Oppel T. Scoring of skin lesions with the Perioral Dermatitis. Severity Index. *Acta Dermatol Venereol* 2006; 86: 254–255.
11. Oppel T, Pavicic T, et al. Pimecrolimus cream (1%) efficacy in perioral dermatitis – results of a randomized, double blind, vehicle controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1175–1180.
12. Jansen T, Grabbe S. Perioral dermatitis in childhood - Clinical features, etiopathogenesis and treatment with special reference to own experiences with the use of 20% azelaic acid cream. *Aktuelle Dermatologie* 2007; 33: 190–193.
13. Ishiguro N, Maeda A, Suzuki K. Three cases of perioral dermatitis related to fusobacteria treated with beta-lactam antibiotics. *J Dermatol.* 1994; 25: 507–509.
14. Smitt JH Das PK, Van Ginkel JW. Granulomatous perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 125: 399.
15. Kolbe J, et al. Corticoid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 2001; 7: 73–77.
16. Miller SR, Shalita AR. Topical metronidazole gel (0,75% for the treatment of perioral dermatitis in children). *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 847–848.
17. Veien NK, Munkvad JM, Nielson AO, et al. Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. *J Am Acad. Dermatol* 1999; 24: 258–326.
18. Tempark T, Shvayder TA. Perioral Dermatitis: A Review of the Condition with Special Attention to Treatment Options. *Am J. Dermatol.* 2014; 15: 100–115.
19. Reichenberg J. Perioralis (periorificial) dermatitis. www.uptodate.com. 2015. Literature review current through: Aug 2015, last update Jun. 16, 2015.