

Přehled nejčastějších obličejových dermatóz

I. část

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.

Dermatovenerologická klinika, LF MU a FN Brno

Rosacea je chronické, zánětlivé onemocnění, které charakterizují čtyři zřetelná klinická stadia postihující centrální část obličeje. Vyskytuje se převážně po 30. roce věku, přičemž vyšší incidence je u žen. Patologický mechanismus vzniku rosacey se týká vrozené imunity, vaskulárních změn, ultrafialového záření, volných kyslíkových radikálů a mikrobů. Onemocnění má řadu klinických projevů, zahrnujících návaly horka, perzistující erytém, papuly, pustuly a teleangiektasie. Terapie se liší na základě závažnosti a subtypu onemocnění.

Demodex folliculorum a Demodex brevis jsou obligatorní parazité pilosebaceózní jednotky. Ačkoliv je Demodex přítomen v pilosebaceózní jednotce u velkého počtu jedinců, tak pouze v málo případech vyvolá obraz demodicosis. Predilekční lokalizací je obličej, vlasatá část hlavy a horní polovina hrudníku, kde se živí epitelálními buňkami vlasových foliklů a pilosebaceózních žláz.

Klíčová slova: rosacea, demodicosis, etiopatogeneze, klasifikace, terapie.

Review of the most common facial dermatosis

Rosacea is a chronic inflammatory skin disorder characterized by four distinct clinical stages predominantly affecting the central area of the face. Rosacea affects mostly adults over the age of 30, with a higher incidence in women. We categorized pathological mechanisms of rosacea in innate immunity, vascular changes, reactive oxygen species, ultra violet radiation and microbes. The disease has a variety of clinical manifestations that include flushing, persistent erythema, papules and telangiectasia. Treating rosacea varies depending on severity and subtypes.

Demodex folliculorum and Demodex brevis are obligatory parasites in hair follicles and pilosebaceous glands. Although most people are infested with Demodex mites, only a few develop the clinical symptoms of demodicosis. Predilection sites of human demodicosis are the face, scalp, and upper aspect of the chest, feed on the epithelial cells of hair follicles and pilosebaceous glands.

Key words: rosacea, demodicosis, etiopathogenesis, classification, treatments.

Dermatol. praxi 2014; 8(3): 98–101

Úvod

Mezi choroby, jejichž častou lokalizací je obličej, patří rozsáhlá skupina dermatóz, a to od běžně známých až po skupinu vzácnějších diagnóz (např. choroby s tzv. solární predilekcí, granuloma eosinophilicum faciei, folikulitidy, ekzémová, virová, mykotická onemocnění, kontaktní alergický ekzém, atopický ekzém, cysty, prekancerózy i zhoubné nádory). Mezi typické a nejčastější obličejové dermatózy patří především rosacea, acne vulgaris, demodicosis, dermatitis perioralis a ze skupiny ekzém-dermatitid dermatitis seborrhoica.

První část článku je věnována problematice rosacey a demodikózy.

Rosacea faciei

Růžovka (rosacea faciei) je chronické zánětlivé onemocnění folikulů s lokalizací na obličeji, a to především v jeho střední části. Nejčastěji postihuje osoby mezi 30.–60. rokem věku. Postižení populace je uváděno mezi 5–22%. Nejvyšší frekvence výskytu je po 50. roce věku, kdy obě pohlaví jsou postižena stejně, přičemž fymatózní forma se vyskytuje častěji u mužů (1, 2, 3).

Etiopatogeneze

Na vzniku růžovky se podílí více příčin, mezi které se řadí určitá genetická vloha především porucha vrozené imunity, vaskulární změny, ultrafialové záření, volné kyslíkové radikály a mikroby. Příčinné a zhoršující faktory jsou tedy jak zevní, tak vnitřní povahy.

Mezi spouštěcí mechanismy, které se podílejí na počátečních projevech a průběhu onemocnění, se počítají také endokrinologické, farmakologické, imunologické faktory a vyčerpání rezerv antioxidantů. Svůj podíl na rozvoji onemocnění nesou také infekční, klimatické, tepelné a alimentární příčiny včetně životního prostředí (4, 5, 6).

Genetická dispozice se určitou mírou podílí na patogenezi rosacey, a to zejména *abnormální vrozenou imunitní odpověď*. S tím souvisí zvýšená koncentrace některých enzymů a prozánětlivých peptidů v kůži, porucha cév (cévní hyperreaktivita, abnormality kožní vaskulární homeostázy), zvýšená pohotovost k zánětu, degenerace dermální matrix a dysfunkce kožní bariéry. V souvislosti s abnormální vrozenou imunitou u pacientů s rosaceou byly pozorovány *vyšší koncentrace antimikrobiálních peptidů*, jako je např. katelcidin. V dermis podporuje chemotaxi neutrofilů a dila-

taci cév s následným uvolněním prozánětlivých cytokinů do dermis s projevy edému, zánětu a vaskulárními změnami. Přítomnost vazoaktivních a prozánětlivých peptidů u rosacey, především právě katelcidinu, je následkem abnormální produkce místní proteázy kalikreinu 5 (7).

Předběžné studie ukazují, že v kůži postižené rosaceou je změněna exprese TLR 2 (Toll-like receptoru 2).

Také proteolytické enzymy, především kolagenáza a elastáza mají svůj podíl na průběhu onemocnění. Jejich aktivita je zaměřena na extracelulární matrix. Právě u rosacey jsou přítomny ve vysoké koncentraci a přispívají tak k projevům zánětu, poškození cévních stěn i dermální matrix a zbytnění kůže.

Lokální produkce *transformujícího růstového faktoru beta 1* (TGF-beta 1) se podílí na vzniku fibrózy a tím na ztluštění kůže s výsledkem fymatózních projevů (7). Také *neuropeptidy* přispívají k imunosupresi a zánětu.

U pacientů s rosaceou, na rozdíl od kontrolních subjektů, je statisticky významný rozdíl v expresi *feritinu*, vysoké sérové hladině peroxidu a nízkém antioxidantním potenciálu, což způsobuje *oxidativní stres*. Právě oxidativní stres je

dalším z faktorů, majících podíl na rozvoji a chronicitě onemocnění (8, 9). *Volné kyslíkové radikály* (reactive oxygen species – ROS) se podílejí nejen na intenzitě zánětlivé reakce, ale i degeneraci kolagenních vláken a matrix kůže.

Asociace mezi roztočem *Demodex folliculorum* a rosaceou je stále diskutována. V mnoha studiích je poukazováno na skutečnost, že přítomnost nadměrného množství roztoče ve folikulech hraje roli v patogenezi rosacey, a to nejen jako spouštěcí mechanismus zánětu nebo specifické imunní reakce, ale také mechanickým ucpáním folikulárního kanálu či jako vektor pro bakterie (8).

Výzkum zabývající se působením některých mikrobů na rozvoj a chronicitu rosacey se věnuje především významu chronické infekce *Helicobacter pylori* v zažívacím traktu (10). Někteří autoři považují *H. pylori* za jednu z patogenetických příčin podílejících se na vzniku a chronicitě rosacey. V těchto případech se uvažuje především o účasti prostaglandinů, leukotrienů, histaminu a cytokinů na rozvoji rosacey. Jsou popsány případy vyhojení rosacey po eradikaci *H. pylori* claritromycinem, omeprazolem a metronidazolem. Většina autorů se však kloní k názoru, že se infekce *H. pylori* spíše podílí na zhoršování projevů, než že by byl jednou z etiopatogenetických příčin onemocnění, i když efekt léčby vede k odhojení projevů rosacey. Příčina souvislosti mezi jeho eradikací a zlepšením rosacey je také vysvětlována antioxidačním efektem metronidazolu a/nebo působením na H_2 – receptory antagonistů, spíše než samotnou eradikací *H. pylori*.

Na vzniku a průběhu rosacey se mohou podílet i další mikrobiální organizmy, především *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus oleronius* a lipofilní kvasinky *Malassezia ovalis*.

Mezi provokační faktory, které nejen zhoršují projevy růžovky, ale podílejí se i na jejím chronickém průběhu, patří především sluneční záření (řadí se i k etiopatogenetickým faktorům), horké i chladné, větrné podnebí, emocionální stres, horké koupele, pikantní, kořeněná, horká jídla a horké nápoje, alkohol, kosmetické přípravky obsahující fluoridy, fluorované zubní pasty aj (8).

Mezi léky, které mohou rosaceu potencovat, se řadí vazodilatancia, nikotináty a některá anti-hypertenziva. Steroidy indukovaná rosaceiformní dermatitida je projevem dlouhodobější místní aplikace kortikosteroidů nebo rebound fenomenu. Těžké projevy rosacey mohou vyvolat také některá biologika.

Klinický obraz

V roce 2002 Národní společnost odborníků pro rosaceu a její klasifikaci (The National Rosacea

Society's Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea/NRS) určil čtyři subtypy rosacey: erytematoteleangiektatický, papulopustulózní, fymatózní a okulární. Mezi varianty rosacey zařadil pouze granulomatózní rosaceu. Jednotlivé subtypy mohou, ale nemusí v sebe přecházet (2, 11). Subtypy se v podstatě shodují s běžně užívaným základním dělením na tři stadia onemocnění dle závažnosti klinického obrazu.

První, časné stadium – vaskulární forma/subtyp 1: erytematoteleangiektatická rosacea (syn. erytróza, rubeóza, kuperóza) se projevuje z počátku prchavými, přechodnými erytémy (flushing) později se však mění v trvalé centrofaciální zarudnutí doprovázené teleangiektaziemi. Tento stav může být zhoršován centrofaciálním edémem, pálením a štípáním (2, 11, 12).

Druhé stadium – zánětlivá forma středně těžká/subtyp 2: papulopustulózní rosacea je charakterizovaná vznikem papul až papulopustul na trvale zarudlé kůži. Papuly a pustuly se nacházejí jak v centrální části obličeje, tak periorbitálně, perinazálně i periorálně. Tento typ rosacey je podobný acné papulopustulosa, ale nenachází komedony (acné-rosacea) (2, 11, 12).

Třetí stadium – těžká, hyperplastická forma/subtyp 3: fymatózní rosacea je typická tvorbou rozsáhlých, zánětlivých ložisek, hrbolů, abscesů a prosáklou kůží s velkými póry. Opakované záněty vedou ke zmnožení vaziva a zvětšení mazových žláz. Výsledkem je seborea, ztlustění kůže až květákovité zbytnění (zejména na nose-rhinophyma, na bradě – gnathophyma, na čele – metophyma, na ušních boltcích – otophyma a očních víček – blepharophyma). Ve fymatózní oblasti se nachází zvětšené dilatované folikuly vyplněné mazem a keratinem (2).

Subtyp 4: Okulární rosacea asi ve 20 % případů předchází kožní symptomatologii. Může se projevovat hyperemií spojivek i teleangiektasemi, otokem víček i periorbitálně, pálením, svěděním, světloplachostí, zamlženým viděním, řezáním, suchostí a pocitem cizího tělíska v oku. Pro oční rosaceu je také typická blefaritida, blefarokonjunktivitida, keratitida, chalazion, hordeolum. Může dojít až k poruše vidění na základě korneálních komplikací, jako je keratitis punctata, marginální keratitida a ulcer corneae. Dysfunkce meibomových žlázek se projevuje tvorbou chalazí (2, 12, 13).

Perzistující otoky na obličeji – především na lících, jsou vzácnější komplikací rosacey. Tato pozorování bývají popisována jako **lymfedematózní rosacea**, morbus Morbihan nebo perzistující solidní obličejový edém. Příčinou může být chronický zánětlivý proces doprovázený zvýšenou permeabilitou stěn krevních vlásečnic.

Lymfatický drenážní systém je tak trvale poškozený a prostoupený nashromážděnou tekutinou v kůži. Řadí se mezi zvláštní formy rosacey.

V současné době NRS uznává pouze jednu variantu rosacey, kterou je granulomatózní rosacea (2, 11, 12). **Granulomatózní (lupoidní) rosacea** představuje chronickou formu onemocnění. Jejím charakteristickým projevem jsou tuhé, žlutavě-nahnědlé nebo červené papuly či uzlíky, které mohou vést k jizvení.

Zvláštní formy

Do této skupiny zařadil NRS následující klinické jednotky (11): **rosacea fulminans** (pyoderma faciale), **rosacea globata**, **steroidní rosacea**, **gram-negativní rosacea**, **halogen rosacea**, **perzistující edematózní rosacea**.

Terapie

V zevní léčbě jsou používána externa s protizánětlivými účinky (např. metronidazol, antibiotika, azelaová kyselina, síra, zinek, ichthamol). Brimonidin tartrát je nově vyvinutý přípravek určený k symptomatické lokální léčbě perzistentního erytému rosacey. Kortikoidy jsou kontraindikovány.

Celková léčba je indikována u těžších forem druhého a třetího stadia (subtypu) (13,14) včetně zvláštních forem s vyjádřenou zánětlivou složkou a nereagující na zevní terapii. Mezi základní léky patří antibiotika především tetracyklinové řady, některé makrolidy, metronidazol a izotretinoin (15). Délka medikace se řídí podle rychlosti ústupu projevů, ale vždy je nutno počítat s týdny až měsíci. I z tohoto důvodu musíme mít u každého systémového léku před jeho nasazením na paměti poměr benefit – riziko. V některých případech můžeme přistoupit např. k podávání neselektivních beta adrenerních blokátorů, antimalarik, sulfonu, cotrimoxazolu či k hormonální terapii (periklimakterický flushing). K redukci erytému a edému se také využívá propranololu, ketotifenu aj (2).

Možností korektivní dermatologie, plastické chirurgie, laserového ošetření se využívá hlavně při vzniku jizev a fymatů.

Demodicosis

Demodikóza se projevuje folikulárně vázanými papulami, pustulami až granulomatózními projevy lokalizovanými především na tvářích, většinou unilaterálně.

Etiopatogeneze

Etiopatogenetickým faktorem je podle všech předpokladů roztoč *Demodex folliculorum*, který stejně tak, jak *Demodex brevis*, je obligatorním

parazitem ve vlasových folikulech a pilosebaceózních jednotkách. Tito roztoči mají predilekční oblast na obličej, kapiliciu a horní části trupu a žijí se epitheliálními buňkami ve vlasových folikulech pilosebaceózních jednotek. Ačkoliv u velkého počtu lidí jsou tyto oblasti osídleny demodexem, jen někteří mají klinické symptomy demodikózy (16, 17). Tito roztoči se nacházejí u lidí všech věkových skupin, včetně dětí. Onemocnění není vázáno na věkovou skupinu, ale prevalence a hustota zaplavení tímto roztočem stoupá s věkem. Hustota nad 5 roztočů na folikul anebo na 1 cm² je považována za patogenetickou (6). V mnoha studiích je poukazováno na to, že *Demodex blepharitis* se vyskytuje spíše až kolem 50.–70. roku věku. Klinické symptomy demodikózy nezávisí na počtu *Demodex folliculorum*, neboť i malá množství tohoto roztoče mohou vyvolat jasné klinické projevy. Poprvé popsali roli *Demodex folliculorum* u rosacey v r. 1932 Ayres et Ayres (18). Od té doby narůstají sdělení o onemocnění demodikózou a vzestupu počtu pacientů s rosaceou, blefaritidou, folikulární pityriázou, folikulární pustulózou, periorální dermatitidou včetně akné, u nichž byl nalezen ve velkém množství *Demodex folliculorum*, a to v signifikantně větší míře než u zdravých jedinců nebo pacientů s jiným typem dermatózy. Také histopatologickým vyšetřením se potvrdil velký počet tohoto roztoče v příslušných lézích (16, 17).

Demodicosis se může klinicky projevovat jako recidivující či torpidní rosacea, granulomatózní rosacea, či periorální dermatitida. Na základě toho, že demodikóza může napodobovat některé zánětlivé dermatózy a vést tak k určitým nespécifickým diagnostickým závěrům, uvádí Chen a Plewig ve své práci klasifikaci demodikózy (19). Základní dělení představuje forma

primární a sekundární, přičemž primární forma zahrnuje: (a) spinulózní demodikózu známou jako pityriasis folliculorum postihující sebaceózní vlasové folikly bez viditelné zánětlivé složky, (b) papulopustulózní/nodulocystickou nebo konglobátní demodikózu s projevy zánětu především v periorální a periorbitální oblasti obličeje, (c) oční demodikózu s projevy chronického zánětu očních víček, chalazia, vzácně i keratokonjunktivitidy, (d) ušní demodikózu, která se projevuje zánětem zevního ucha a/nebo bubínku. Sekundární demodikóza je obvykle spojena se systémovou či lokální imunosupresí.

V terapii se nejvíce osvědčil metronidazol v lokálním či systémovém podání dle intenzity onemocnění. Dále se mohou uplatnit antibiotika, popř. akaricidy, resp. antiskabiézní preparáty (např. síra, lindan, permetrin).

Literatura

1. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of Rosacea in an Estonian Working Population Using a Standard Classification. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 269–273.
2. Buechner AS. Rosacea: An Update. *Dermatology* 2005; 210: 100–108.
3. Štork J. Akné a příbuzné dermatózy. In: Štork J, et al. *Dermatovenerologie*, Galén, Karolinum, Praha 2008. ISBN 978-80-7262-371-6 (Galén), ISBN 978-80-246-1360-4 (Karolinum): 291–297.
4. Abram K, Silm H, Maaroos H-I, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *JEADV* 2010; 24: 565–571.
5. Rosso JQ. Update on rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents. *Curie* 2006; 78: 97–100.
6. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and Expression of Non – Neuronal Transient Receptor Potential (TRPV) Ion Channels in Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132: 1253–1262.
7. Yamasaki K, Gallo LR. The molecular pathology of rosacea. *Journal of Dermatological Science* 2009; 55: 77–81.
8. Rulcová J. Kožní choroby postihující obličej. Referátový výběr z dermatovenerologie 2011; 53(III/speciál): 6–14.
9. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(2): 270–276.
10. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Rosacea: Clinical Effectiveness of Its Eradication. *Clinical gastroenterology and hematology* 2008; 6: 759–764.
11. 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(4): 584–587.
12. Plewig G, Kligman A, M. Acne and Rosacea. 3rd Completely Revised and Enlarged Edition with Contributions by T. Jansen. Springer-Verlag- Berlin Heidelberg New York, 2000. ISBN 3-540-66751-2: 456–501.
13. Bjerke R, Fyrand, Graupe K. Double-blind comparison of azelaic acid 20% cream and its vehicle in the treatment of papulopustular rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 456–459.
14. Vohradníková O. Obličejové dermatózy. *Dermatol. praxe* 2007; 1(3): 119–124.
15. Nevoralová Z. Izotretinoin v terapii rosacey. In: Nevoralová Z. *Izotretinoin v praxi*. Mladá fronta a.s., Praha, 2012: 106–115.
16. Hsu CK, HSU MML, Lee JYY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(3): 453–462.
17. Zhao Y E, Wu Li Ping, Peng Y, et al. Retrospective Analysis of the Association Between Demodex Infestation and Rosacea. *Arch Dermatol* 2010; 146(8): 896–902.
18. Ayres S Jr, Ayres S III. Demodectic eruptions (demodicosis) in the human: 30 years' experience with 2 commonly unrecognized entities: pityriasis folliculorum (Demodex) and acne rosacea (Demodex type). *Arch Dermatol* 1961; 83:816–827.
19. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2014; 170(6): 1219–1225.

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2014

doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc.
Dermatovenerologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jrulcova@fnbrno.cz

