

Granulomatózní růžovka

MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Lumír Poch, CSc.²

¹Kožní oddělení, Nemocnice Jihlava

²Bioptická laboratoř Plzeň

Granulomatózní růžovka je poměrně vzácná varianta rozacey. Klinicky je charakterizována četnými hnědočervenými papulkami nebo malými uzlíky na difuzně zarudlé, ztenčené kůži. Lokalizována je většinou na obličeji. Histopatologickým ekvivalentem lézí jsou epiteloidní granulomy nekasefikujícího typu, obrovské buňky jsou spíše vzácné. Je předpokládána multifaktoriální etiologie. Onemocnění vyžaduje speciální léčbu, ve většině případů je nutná terapie perorálními antibiotiky nebo perorálním izotretinoinem. Je prezentován případ granulomatózní růžovky u 44leté ženy, která trpěla červenavými papulkami na čele a levé tváři. Byla zvolena léčba perorálním izotretinoinem, která měla pozitivní efekt. Během léčby se nevyskytly žádné nežádoucí účinky, bylo dosaženo kompletního zhojení. Pacientka je stále ve sledování. Užívá následnou udržovací terapii a minimalizuje všechny možné provokační faktory růžovky.

Klíčová slova: granulomatózní růžovka, lupoidní, granulom, perorální izotretinoin.

Granulomatous rosacea

Granulomatous rosacea is a rare form of rosacea. It is characterized by numerous brown-red papules or little nodules on a diffusely reddened, thickened skin localized mostly on the face. Epithelioid granulomas of the noncaseating type with foreign-body type giant cells are the histopathological equivalent of these lesions. Multifactorial etiology has been suggested. The disease requires special care, treatment with oral antibiotics or isotretinoin is necessary in most cases. A case of granulomatous rosacea is presented. A 44-year-old woman suffered from red papules on the forehead and the left cheek. A therapy using peroral isotretinoin had a positive effect. No side effects of the therapy were found, and a complete healing of the papules was achieved. The patient is still being followed up; she is still undergoing a maintenance therapy and following all the rosacea protection measures.

Key words: granulomatous rosacea, lupoid, granuloma, peroral isotretinoin.

Úvod

Granulomatózní růžovka (GR) je poměrně vzácná varianta rozacey. Je charakterizována četnými hnědočervenými papulkami nebo malými uzlíky na difuzně zarudlé, ztenčené kůži. Lokalizována je většinou na obličeji. Histopatologickým ekvivalentem lézí jsou epiteloidní granulomy nekasefikujícího typu s gigantickými buňkami typu buněk kolem cizího tělesa. Onemocnění vyžaduje speciální léčbu, ve většině případů je nutná terapie perorálními antibiotiky nebo perorálním izotretinoinem. Protože řada dermatologů se s touto dermatózou dosud nesetkala, prezentujeme případ 44leté pacientky a uvádíme základní fakta o této variantě růžovky.

Popis případu

44letá žena byla poslána do naší Akné poradny pro papulky na obličeji. Její problémy začaly před dvěma lety. Před návštěvou u nás již byla léčena lokálními antibiotiky, metronidazolem, adapalenem, kortikosteroidy a dále perorálním metronidazolem. Veškerá terapie byla bez efektu. Anamnéza byla bez pozoruhodností. Objektivně byly přítomny nesplývající červenavé papulky 1–2 milimetry v průměru ve středu čela a na levé tváři (obr. 1, 2). Svědění nebylo přítomno. Hlavním problémem byl velký psychický hendikep způsobený jejím vzhledem. Jinak byla zdravá, ostatní partie kůže nebyly postiženy. Byla provedena všechna nezbytná

vyšetření ke stanovení diagnózy včetně biopsie jedné papulky na levé tváři. Základní laboratorní odběry byly v mezích normy. Histopatologické vyšetření (obr. 3, 4): v horní polovině koria, pod mírně oploštělou epidermis, je difúzní zánětlivý infiltrát tvořený lymfocyty, nečetnými plazmocyty a malými skupinami histiocyty – potvrzuje diagnózu granulomatózní růžovky. Byla stanovena diagnóza granulomatózní rozacey. Následné oftalmologické vyšetření vyloučilo oční formu růžovky. Průběh terapie: byla zahájena léčba perorálním izotretinoinem v dávce 0,4 mg/kg tělesné váhy. Stav pacientky se velmi rychle zlepšoval. Již po dvou měsících se papulky oploštily a zbledly (obr. 5, 6). O čtyři měsíce později papuly

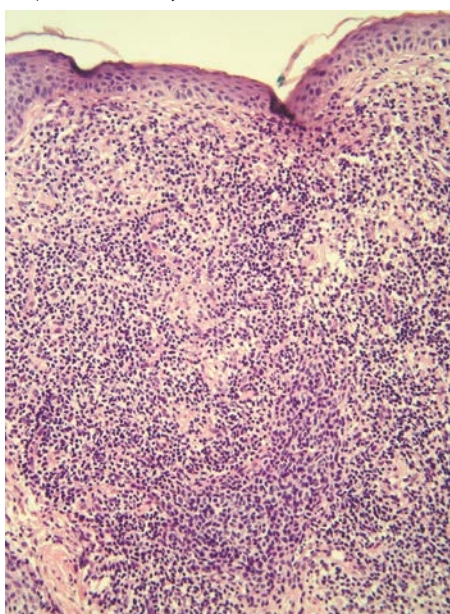
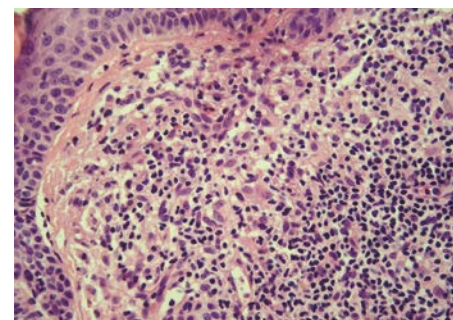
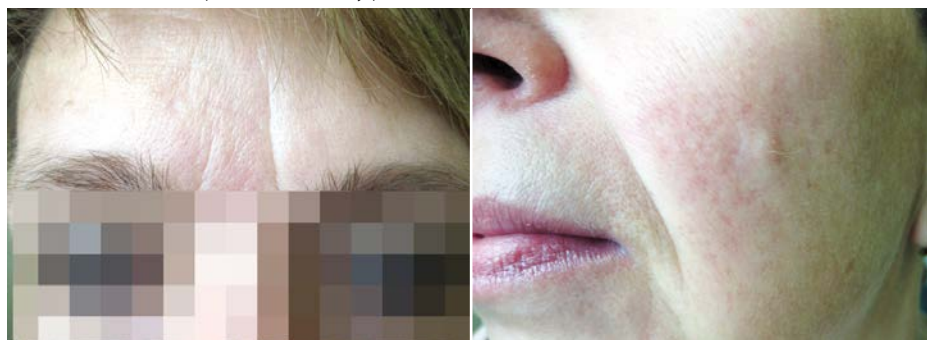


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Nevoralová, Ph.D., znevoralova@atlas.cz
Kožní oddělení Jihlava, Nemocnice Jihlava, přísp. org.
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2016; 10(3): 136–140
Článek přijat redakcí: 21. 2. 2016
Článek přijat k publikaci: 10. 5. 2016

Obr. 1, 2. Pacientka před léčbou perorálním izotretinoinem**Obr. 3.** Histopatologické vyšetření:

Pod mírně oploštělou epidermis je v horní polovině koria difuzní zánětlivý infiltrát tvořený lymfocyty, nečetnými plasmocyty a malými skupinami histiocytů

**Obr. 4.** Histopatologické vyšetření – drobný granulom s lymfocytárním pláštěm**Obr. 5, 6.** Pacientka po 2 měsících léčby perorálním izotretinoinem**Obr. 7, 8.** Pacientka po ukončení léčby perorálním izotretinoinem

zcela vymizely. Izotretinoin byl podáván do celkové kumulativní dávky 100 mg/kg tělesné váhy (8 měsíců). Při ukončení terapie izotretinoinem byly přítomny jen světle růžové makuly (obr. 7, 8). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí efekty léčby kromě lehké cheilitidy. Pacientka je stále ve sledování. Užívá následnou udržovací léčbu – adapalen v krému na noc. Snaží se minimalizovat všechny možné provokační faktory růžovky, především konzumaci horkých nápojů a pobyt v teple a na slunci. Devět měsíců po ukončení celkové terapie je pacientka bez obtíží (obr. 9). Je velmi spokojená se svým vzhledem a dobře psychicky komponovaná.

Diskuze

Růžovka (rosacea) je relativně časté chronické kožní onemocnění, které postihuje především centrální oblasti obličeje (tváře, bradu,

nos a čelo). Je charakterizováno zarudnutím na obličeji (intermitentním nebo trvalým), přítomností papul, pustul, teleangiektazií nebo zmnožením vaziva, někdy též edémem (1). Nejčastěji jsou postiženy ženy fototypu II ve věku mezi 30. a 60. rokem. U mužů bývají přítomny závažnější formy se zbytněním tkáně. Příčina vzniku choroby není stále plně objasněna. V patogenezi rozacey (a také granulomatózní rozacey), jsou diskutovány mnohé faktory: neurovaskulární dysregulace, neuroinflamace, narušená cytokinová a chemokinová síť, nesprávná aktivace antimikrobiálního peptidu cathelicidinu, *Demodex folliculorum* a UV záření (2). Vaskulární změny zahrnují zvýšenou cévní reaktivitu. Tato aktivní vazodilatace vzniká vlivem řady zevních a vnitřních příčin (endorfiny, bradykinin, substance P). Degenerativní změny pojivových složek ků-

že vznikají důsledkem UV složky slunečního záření, velmi pravděpodobně i červeného pásma viditelného světla (3). Byly popsány obdobné případy růžovky v rámci stejné rodiny, a proto je předpokládána genetická predispozice k chorobě (4). Velmi důležité jsou provokační faktory. Ty nezpůsobují rozaceu, ale zhoršují její příznaky. Patří k nim UV záření, horké podnebí, horké koupele, emocionální stres, pikantní, kořeněná a horká jídla a horké nápoje, kosmetické přípravky obsahující fluoridy, fluorované zubní pasty. Také fyzické aktivity spojené s pocením, tlakem, třením, horkou koupelí a saunou, některé léky (např. nikotináty, vazodilatancia, některá antihypertenziva, steroidy, některá biologika) a dále kosmetika s obsahem alkoholu, acetonu, kyseliny sorbové a abrazivní a peelingové přípravky se řadí mezi provokační faktory (5). Výbor

Obr. 9. Pacientka 5 měsíců po ukončení léčby perorálním izotretinoinem při udržovací léčbě lokálním adapalenem a prevenci provokačních faktorů



Národní společnosti odborníků pro rozaceu a její klasifikaci v dubnu 2002 (1) definoval 4 subtypy růžovky: erytematoteleangiektatický, papulopustulózní, fymatózní a okulární. Dále byla definována jedna varianta růžovky, a to granulomatózní (lupoidní).

Granulomatózní (lupoidní) růžovka byla poprvé popsána Levandowským jako rosacea-like tuberkulid (6). V roce 1949, Snapp usoudil, že jednotka popsána Levandowským nebyla ve vztahu k tuberkulóze, ani k silně reaktivnímu Mantoux testu (7). V roce 1958 van Ketel referoval skupinu pacientů s typickým klinickým obrazem růžovky, navíc s přítomností granulomů v histopatologickém obraze (8). Nicméně až v roce 1970 Mullanax a Kierland upozornili na odlišnou formu růžovky, která byla charakterizována klinicky papulami na obou vnitřních i zevních oblastech obličeje a histologicky nekaseifikujícími granulomy z epitelioidních buněk. Všimli si, že u těchto případů není indikována antituberkulózní léčba (9). Jansen a jeho skupina považovali lupoidní rozaceu, granulomatózní rozaceu, Levandowski rosacea-like tuberculid a lupus miliaris disseminatus faciei za identické projevy růžovky a dali přednost označení 'lupoidní rosacea' (5). Protože při lupus miliaris disseminatus faciei je vždy přítomna poměrně rozsáhlá nekróza kolagenního vaziva v centru

granulomu, zatímco u granulomatózní rosacey jsou granulomy drobné, domníváme se, že nejde o identické onemocnění.

GR je charakterizována kromě typických známek růžovky četnými rozesetými hnědočervenými papulkami nebo malými uzlíky. Postihuje obličej, nejčastěji oblasti očních víček, nad jařmovými oblouky a periorálně (5). Hem prezentoval přítomnost extrafaciálních lézí v 15 % případů (7). Při diaskopii je patrný lupoidní žluto-hnědý infiltrát (5, 9). Průběh choroby je chronický. V histopatologickém vyšetření jsou perifolikulárně a perivaskulárně přítomny nekaseifikující epitelioidní granulomy s lymfocyty a plazmatickými buňkami (1). Příměs mohou tvořit obrovské mnohojaderné buňky Langhansova typu i typu z cizích těles (5). V patogenezi granulomatózní růžovky jsou diskutovány mnohé faktory jako u růžovky obecně. Mykobakterie byly jako příčinné agens vyloučeny (10). *Demodex folliculorum* může hrát roli v etiologii choroby (11). Diagnóza granulomatózní růžovky je často podceňována (5). V diferenciální diagnóze připadají v úvahu steroidní růžovka, sarkoidóza a lupoidní periorální dermatitida. Steroidní růžovka může být klinicky identická, ale po přerušení aplikace kortikoidů se zlepšuje. Sarkoidóza může být vyloučena histologickým vyšetřením (typický sarkoidní granulom) a celkovým vyšetřením. Lupoidní periorální dermatitida (5, 12) může mít velmi podobný klinický obraz a identický obraz histologický, jejich rozlišení může napomoci převážné postižení periorální a navíc bývají zjištěny některé z možných příčinných faktorů

V terapii této varianty růžovky je užívána řada prostředků. V lokální léčbě byla zkoušena řada preparátů: adapalen, kyselina azelaová, benzoylperoxid, klindamycin, erytromycin, metronidazol, permethrin, pimekrolimus, retinaldehyd, takrolimus, brimonidin, ivermektin a oxymethazolin (13, 14). V systémové léčbě jsou jediným oficiálně povoleným lékem perorální tetracykliny (v protizánětlivé dávce) (15). Perorální izotretinoin je užíván velmi často, jeho efekt byl dobře zdokumentovaný v placebo kontrolovaných studiích. Jako účinné mechanismy jsou uváděny modulující vliv na aktivitu kallikreinu, exprese metaloproteáz v keratinocytech, vliv na profil katecholaminu, na expresi toll-like-receptoru 2 a na proliferaci lymfocytů a dále antioxidantní, antiangio-

genetický a antifibrotický efekt (16). Přesný mechanismus účinku izotretinoinu není dosud spolehlivě objasněn, je předpokládán především protizánětlivý efekt. Klasické dávkování léku je 0,3 mg/kg/den, ale dávka může být dle okolností pozměněna. Při léčbě perorálním izotretinoinem musí být dodržena všechna obecná doporučení (interakce s jinými léky, kontraindikace léčby, program prevence početí, laboratorní kontroly během léčby aj.). Přesto, že je tento lék užíván u granulomatózní růžovky off-label, zaujímá stále místo v léčbě této terapeuticky obtížně zvládnutelné choroby. Zajímavý je fakt, že Jansen preferuje kombinaci izotretinoinu s perorálními kortikosteroidy v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den přibližně deset až čtrnáct dnů (5). Dále existují ojedinělé kazuistiky s užitím jiných léků v léčbě granulomatózní růžovky (sulfát zinku, metronidazol, dapson, minocyklin). Byla popsána kombinovaná léčba perorálním lymecyklinem a lokálním metronidazolem s dobrým efektem (17). Vždy je nezbytné vyloučit všechny možné provokační faktory růžovky.

Naše pacientka měla typické příznaky granulomatózní varianty růžovky, diagnóza byla ověřena histologicky. K léčbě byl pro nelepšení stavu po řadě předchozích léků perorální izotretinoin v lehce vyšší dávce, než je obvyklé (0,4 mg/kg/den). Po zahájení terapie došlo k rychlému ústupu klinického nálezu a následně ke zhojení. Perorální izotretinoin byl velmi dobře tolerován, neobjevily se žádné nežádoucí účinky. Důležité bylo současné vyloučení provokačních faktorů a správná péče o kůži. Remise trvá, pacientka je velmi spokojená. Lokálně aplikuje retinoidy a trvale se snaží minimalizovat všechny možné provokační faktory. Všechna tato opatření jsou prováděna k prevenci rekurence choroby. Jsou plánovány pravidelné oční kontroly.

Závěr

Je prezentován případ 44leté ženy s diagnózou granulomatózní růžovky léčené perorálním izotretinoinem s vynikajícím efektem. Granulomatózní (lupoidní) růžovka je poměrně vzácná, vzhledem ke své lokalizaci na obličeji stresující choroba. K potvrzení diagnózy je nutné histopatologické vyšetření. Zahájení efektu léčby je vhodné co nejdříve po stanovení diagnózy.

LITERATURA

1. 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.
2. Schaubert J, Horney B, Steinhoff M. Aktuelles Verständnis Der Pathophysiologie der Rosacea. *Hautarzt* 2013; 64: 481–488.
3. Fimmel S, Abdel-Naser MB, Kutzner H, Kligman AM, Zouboulis CC. New aspects of the pathogenesis of rosacea. *Drug Discovery Today* 2008; 5: e103–e111.
4. Jansen T. Rosacea. In: Plewig G, Kligman AM. *Acne and Rosacea*, 3rd ed, eds: Berlin: Springer, 2000; 456–501.
5. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 565–571.
6. Lewandowsky F. Über Rosacea-ähnliche Tuberkulide des Gesichtes. *Corr Bl Schweiz Ärzte* 1917; 47: 1280–1282.
7. Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1038–1043.
8. Van Ketel WG. Does the rosacea-like tuberkulid exist? *Arch Dermatol* 1959; 79: 723.
9. Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous Rosacea. *Arch Dermatol* 1970; 10: 206–211.
10. Lehman PM. Rosacea: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation and Treatment. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A1741–A1746.
11. Grunwald MH, Avinoach I, Halevy S. Granulomatous rosacea associated with *Demodex folliculorum*. *Int J Dermatol* 1992; 31: 718–719.
12. Plewig G. Lupoid rosacea. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*, 3rd ed, eds: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 1011.
13. Schöfer H. Topische Therapie der Rosacea. *Hautarzt* 2013; 64: 494–499.
14. Fallen RS, Gooderham M. Rosacea: up-date on management and emerging therapies. *Skin Therapy J* 2012; 17: 1–4.
15. Vanstreels L, Megahed N. Lupoide Rosazea als Sonderform der Rosazea. *Hautarzt* 2013; 64: 886–888.
16. Thielitz A, Gollnick H. Rosazea. Systemische Therapie mit Retinoiden. *Hautarzt* 2011; 62: 820–827.
17. Neto PBT, Lima JB, Silva ACO, Rocha KBF, Nunes JCS. Granulomatous rosacea: case report-a therapeutic focus. *An Bras Dermatol* 2006; 81: S320–S323.