



Rosacea predstavlja jednu od uobičajenih hroničnih dermatoza koja zahvata konveksitete kože lica, karakterisana učestalim crvenilom, telangiektazijama sa epizodama inflamacije tokom kojih se javljaju otoci, papule i pustule.

□

U zemljama sjeverne Evrope boluje oko 10% populacije. Ovo oboljenje se deset puta češće javlja kod žena u odnosu na muškarce. Takođe postoji sumnja na genetsku predispoziciju. Češće se javlja kod osoba sa svijetlim kompleksom kože, mada obolijevaju i pripadnici crne rase i Hispanoamerikanci. Razlog veće otpornosti tamne kože na ovo oboljenje nije poznat, ali može biti u vezi sa manjom osjetljivošću na agense koji uzrokuju vazodilataciju.

Uzrok rosacee je nepoznat. Nekoliko faktora igra ulogu u patogenezi, neki su naučno dokazani, a neki su u fazi dokazivanja.

Pretpostavljeni etiološki mehanizmi se mogu grupisati u:

- vaskularne činioce,
- klimatske uslove,
- degeneraciju matriksa derma,
- hemijske i putem hrane unesene agense,
- abnormalnosti pilosebacealne jedinice,
- mikroorganizmi.

Ipak, ostaje centralni paradoks: kako objasniti različite kliničke ekspresije rosacee jednom teorijom? Vjerovatno je, da različiti nozološki subtipovi (eritemotelangiektatična, papulopustularna, fimatозна i okularna) oboljenja predstavljaju heterogen odgovor na kombinaciju faktora.

Takođe se smatra, s obzirom na to da su i mnoge zdrave osobe koje ne obolijevaju od rosacee

izložene djelovanju ovih istih faktora, da oboljele osobe imaju naslijeđenu preosjetljivost prema „okidačima“ oboljenja.

Vaskularni činioci

Flushing ili prolazni eritem je kontrolisan sa dva vazodilatatorna mehanizma: humoralnim i nervnim stimulusima. Zbog činjenice da su krvni sudovi kože lica veliki, brojni i postavljeni bliže površini kože, tako se i objašnjava pojava crvenila kod subtipa jedan i dva.

Disregulacija termičkih mehanizama se smatra odgovornom za vazodilataciju. Normalni fiziološki odgovor na hipertermiju je povećan protok krvi od lica ka mozgu, vjerovatno da se potpomogne intrakranijalno hlađenje. Povećana oralna temperatura dovodi do razmjene toplote u karotidnim arterijama, što je znak hipotalamusu da pokrene vazodilataciju.

Takođe je interesantna uloga supstance P-medijatora u nastanku flushing-a kod karcinoida; vazoaktivnih intestinalnih peptida, gastrina, serotonina, histamina i prostaglandina.

Klimatski uslovi

Smatra se da je rosacea posljedica oštećujućeg djelovanja različitih klimatskih faktora koji djeluju na krvne sudove i vezivno tkivo derma. Pivotalna uloga sunčevog zračenja je potvrđena lokalizacijom eritema i telangiektazija na konveksitetima lica. Na dijelovima lica koji su zaštićeni od štetnog dejstva sunčevih zraka (kao što su submentalna i supraorbitalna regija) nema promjena.

Učestala pojave oboljenja kod osoba sa svijetlim kompleksom kože i svijetlim očima, egzacerbacija promjena u rano proljeće, kao i pojava oboljenja u odraslom životnom dobu takođe govore u prilog uloge solarne radijacije u etiopatogenezi.

Degeneracija matriksa derma

Histopatološki nalazi ukazuju na oštećenje endotela i matriksa derma. Solarna radijacija može da izmijeni funkciju limfnih i krvnih sudova usljed oštećenja potporne mreže elastičnih i kolagenih vlakana u dermu.

Ova teorija ukazuje da telangiektazije, eritem, flushing i edem predstavljaju posljedicu slabosti potpornog tkiva oko krvnih sudova, što rezultuje deponovanjem tečnosti, medijatora upale i produkata metabolizma.

Uprkos izraženim telangiektazijama, krvni sudovi kod oboljelih od rosacee zadržavaju mogućnost da se šire i skupljaju na lokalno (dimetilsulfoksid) i sistemski (adrenalin, noradrenalin, histamin) primijenjene vazoaktivne agense. To ukazuje na centralnu ulogu u degeneraciji matriksa derma, dok reaktivnost krvnih sudova ostaje intaktna.

Hemijski i hranom uneseni agensi

Uočeno je da začinjena hrana, alkohol i vrući napici pokreću reakcije *flushing*-a kod oboljelih od rosacee, ali nije naučno potvrđen njihov pravi značaj. Takođe, određeni lijekovi (amjodaron, kortikosteroidi, nikotinska kiselina, vitamin B6 i B12) mogu da izazovu *rosacea-like* dermatoze.

Abnormalnosti pilosebacealne jedinice

Analizom histoloških presjeka uočeno je da kod oboljelih od rosacee papule i pustule nastaju kao posljedica perivaskularno lokalizovanih inflamatornih infiltrata, što ukazuje da ovo nije bolest folikula dlake.

Mikroorganizmi

Demodex folliculorum je uobičajen stanovnik flore humane kože (savremenim tehnikama otkrivanja se može naći i kod 100% zdravih odraslih osoba) i njegova uloga u nastajanju rosacee je kontroverzna. Smatra se da je u procjeni težine oboljenja važno ne samo prisustvo ovog mikroorganizma, već i gustina larvi, kao i njihova ektrafolikularna lokalizacija.

Dokazano je prisustvo većeg broja larvi u slučajevima papulopustulozne, ali ne i eritemotelangiektatične rosacee. Kontroverze su u vezi i sa uticajem *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) u razvoju oboljenja.

Udruženost rosacee i gastrointestinalnih bolesti, kao što hipohlorhidrija, gastritis i abnormalnosti sluznice jejunuma; sezonske fluktuacije oboljenja slične kao kod ulcerozne bolesti želuca su razlozi povezanosti rosacee i infekcije *H.pylori*. Međutim, ova bakterija je veoma rasprostranjena u humanoj populaciji, ubikvitarna je, te se u velikom procentu učestalosti nalazi, kako kod odraslih zdravih osoba, tako i kod oboljelih od rosacee.

Zapaženo je da uništenje *H.pylori* može uticati i na izlječenje rosacee. Infekcija *H.pylori* povećava lučenje vazoaktivnih supstanci, kao što su histamin, prostaglandini i leukotrieni, kao i različite citokine. Ovi vazoaktivni medijatori su pronađeni udruženi sa tipovima

H.pylori

koja stvara specifičan citotoksin, CagA (citotoksin - udružen antigen A). Takođe se kod oboljelih od rosacee u serumu nalazi povišen nivo tumorskog nekrotičnog faktora α i interleukina 8, čije se vrijednosti normalizuju nakon izlječenja infekcije

H.pylori

Rosacea je hronična dermatoza koja primarno zahvata konveksitete centralnih dijelova lica (obraze, nos, bradu i centralni dio čela). To je sindrom predstavljen kombinacijom različitih znakova i simptoma, koji su, u većini slučajeva, djelimično, rijetko svi, u istom trenutku prisutni. Bolest se karakteriše remisijama i egzacerbacijama.

Dijagnostički kriterijumi

- *Primarne karakteristike*

Prisustvo jednog ili više od sljedećih znakova su indikativni za rosaceu. Ovi znaci su uglavnom tranzitorni i mogu da se javljaju pojedinačno:

- *Flushing* (prolazno crvenilo). Obratiti pažnju na dužinu trajanja, učestalost, težinu i raširenost crvenila.

- *Perzistentni eritem*. Trajno crvenilo kože lica je najučestaliji znak rosacee.

- *Papule i pustule*. Crvene kuglaste papule, sa ili bez pustula, ponekad nodulusi. Karakteristično je odsustvo komedona (diferencijalna dijagnoza u odnosu na akne).

- *Telangiektazije*. Uobičajene, ali ne i neophodne za dijagnozu. U slučaju izraženog eritema mogu biti teško uočljive.

- **Sekundarne karakteristike**

- *Peckanje ili pečenje*. Subjektivni osjećaj, sa objektivnim znacima deskvamacije ili dermatitisa, pogotovo na koži malarne regije, treba uzeti u obzir u procjeni težine oboljenja.

- *Plakovi*. Plakovi se definišu kao konfluirane regije inflamacije, često viđene kao velika crvena polja između papula i pustula, bez promjena epiderma perilezione kože.

- *Suvoća kože*. Centralni dijelovi lica mogu biti grubi i isušeni i pretpostavljaju pojavu ekcematoidnog dermatitisa, i mogu koegzistirati sa seboroičnim dermatitisom. Ova „isušenost“ kože je praćena subjektivnim tegobama peckanja i prije je posljedica iritacije, nego same bolesti.

- *Edem*. Edem može biti udružen ili nastaje poslije dugotrajnog eritema lica ili flushing-a. Opisuje se akutni, hronični rekurentni i hronični perzistentni edem. Akutni (meki edem) može trajati danima ili se pogoršava usljed inflamatornih promjena. Solidni edem lica (perzistentni, tvrdi) se javlja kod rosacee, obično kao posljedica papulo-pustuloznog tipa i nezavisan je od eritema, papula, pustula ili fimatoznih promjena.

- *Okularne manifestacije*. Okularne manifestacije su učestale i ispoljavaju se u vidu suzenja, crvenila bulbarne i/ili palpebrarne konjunktive, telangiektazijama konjunktive i rubova kapaka, eritemom kapaka i periokularne regije, kao i subjektivnim tegobama peckanja, svraba, suvoće, preosjetljivosti na svjetlost, osjećaja stranog tijela u oku i smetnji vida.

- *Periferna lokalizacija*. Postoje i ektrafacijalni znaci bolesti, lokalizovani na vratu, grudnom košu, kapilicijumu, ušima i leđima. Dijagnoza rosacee na drugim lokalizacijama, u odsustvu promjena na licu može biti dijagnostički problem.

Rosacea

Napisao Prof. dr Bogdan Zrnić, spec. dermatovenerolog; Dr med Kristina Zrnic-Vranjes dermatovenerolog

- *Fimatozne promjene*. Podrazumijevaju izrazito zadebljanje kože sa nepravilnom nodularnom površinom, koja se mogu javiti na: nosu (***rhinophyma***), bradi (***gnatophyma***), čelu (***metophyma***),
,
ušima (***otophyma***)
i očnim kapcima (***blepharophyma***).

Subtipovi rosacee

Primarne i sekundarne karakteristike rosacee se često javljaju istovremeno. Svaki podtip sadrži nekoliko znakova dovoljnih za dijagnozu i jedan pacijent može imati karakteristike više od jednog podtipa istovremeno.

Podtip 1: Eritemo-telangiektatična rosacea

Ovaj podtip se karakteriše flushing-om i perzistentnim centrofacijalnim eritemom. Pojava telangiektazija je uobičajena, ali ne i neophodna za dijagnozu. Edem centralnih dijelova lica, peckanje, svrab, izražena suvoća kože takođe mogu biti prisutni.

Podtip 2: Papulopustularna rosacea

Perzistentni centrofacijalni eritem udružen sa prolaznim papulama i/ili pustulama je karakteristika ovog podtipa oboljenja. Takođe, papule i pustule mogu biti lokalizovane i periorificijalno (periokularno, perinazalno i perioralno).

Papulopustularni oblik nalikuje vulgarnim aknama, ali uz odsustvo komedona. Rosacea i akne mogu biti prisutne istovremeno. Ovaj podtip se javlja poslije ili u kombinaciji sa podtipom 1, uključujući i prisustvo telangiektazija. Telangiektazije mogu biti maskirane eritemom, papulama, pustulama i postaju više uočljive nakon liječenja ovih komponenti.

Podtip 3: Fimatozna rosacea

Podrazumijeva se zadebljanje kože, nepravilnost površine i povećanje dijelova kože. Najčešća varijanta je rhinophyma, koja se klinički i na osnovu histopatoloških struktura dijeli na četiri varijante:

- glandularna,
- fibrozna,
- fibroangiomatozna,

- aktinička.

Ova podjela je značajna u kontekstu što ovaj podtip nije posljedica vaskularnih i suncem izazvanih promjena, kao što je slučaj u ostalim manifestacijama oboljenja, kao i zbog dramatične razlike u liječenju ovog, od ostalih podtipova rosacee.

Podtip 4: Okularna rosacea

Dijagnoza okularne rosacee se postavlja u slučaju postojanja interpalpebralne konjunktivalne hiperemije, osjećaja stranog tijela u oku, suvoće, svraba, preosjetljivosti na svjetlost, poremećenim vidom, telangiektazijama konjunktiva i ivica očnih kapaka, kao i eritemom kapaka i periokularne regije.

Takođe mogu biti prisutni blefaritis, konjunktivitis, disfunkcija Meibom-ovih žlijezda (halacion) ili hronična stafilokokna infekcija. Okluarna rosacea može kod do 20% oboljelih duži period da prethodi pojavi znakova oboljenja na koži, mada se u većini slučajeva u dermatološkoj praksi promjene ovog podtipa javljaju sukcesivno sa promjenama na koži.

Varijante

Opisuje se jedna varijanta oboljenja, koja ne predstavlja morfološke karakteristike niti kombinaciju simptoma kod ostalih podtipova rosacee.

To je *granulomatозна rosacea*, koja se karakteriše palpatorno tvrdim, žućkasto-braonkastim ili crvenim papulama ili nodulusima, koji mogu dovesti do ožiljavanja. Odlikuje se odsusutvom eritema lica, karakterističnog za rosaceu, te se promjene nalaze se na relativno neizmijenjenoj koži. Mogu biti različite veličine, ali su monomorfne kod jednog pacijenta i karakteristično su lokalizovane na obrazima i ostalim konveksitetima lica i periorificijalnim regijama, pokazujući asimetričnu distribuciju. Tok bolesti je hroničan, ali može doći i do spontane remisije unutar dvije godine.

S obzirom na to da je rosacea multifaktoriјelna i multifazična bolest, to podrazumijeva primjenu odgovarajućih terapijskih modaliteta usmjerenih ka liječenju simptoma karakterističnih za svaki podtip bolesti.

Podtip 1. rosacee se karakteriše flushing-om i telangiektazijama (eritrozom). Flushing je najbolje spriječiti izbjegavanjem svih supstanci i stanja koja dovode do povećane vazodilatacije krvnih sudova kože lica.

U profilaktičke svrhe se mogu primijeniti β -blokatori, na prvom mjestu *atenolol*, kao β 1-selektivni blokator adrenoreceptora. Njegova primarna indikacija je u liječenju hipertenzije, ali se koristi i u profilaksi migrenoznih glavobolja. Primjenju se kod pacijenata sa flushing-om zbog njegovog

dugog djelovanja, te primijenjen u malim dozama od 12,5 mg 1x ujutro može dovesti do značajnog poboljšanja.

Takođe se u napadu crvenila koristi *clonidine hydrochloride*, derivat imidazolina koji centralno djeluje kao α -agonist i antihipertenzivni lijek. Ovaj lijek stimulise α -adrenoreceptore u mozgu, što rezultuje smanjenjem simpatičkog protoka iz centralnog nervnog sistema i redukcijom periferne i renalne vaskularne rezistencije, krvnog pritiska i srčanih otkucaja.

Telangiektazije se mogu liječiti lokalnom primjenom metronidazola u vidu 1% krema i 20% krem azelaične kiseline.

Sistemijski se mogu primijeniti lijekovi za eradikaciju infekcije *H.pylori* (ukoliko je dokazana u datom slučaju). Lijekovi se primjenjuju u kombinaciji klaritromicina 500 mg dnevno plus metronidazole 800 mg dnevno ili klaritromicin 500 mg 2x dnevno plus amoksicilin 1.000 mg 2x dnevno ili metronidazole 400 mg 3x1 dnevno plus amoksicilin 500 mg 3x1 dnevno.

Telangiektazije se mogu liječiti primjenom lasera (kalijum-titanil-fosfat i pulse dye laser). Neophodna je primjena neiritirajućih fotozaštitnih krema, izbjegavanje izlaganja sunčevim zracima i mehaničkim traumama kože lica (masaže, tretmani, piling kože), umivanje sredstvima bez sapuna.

Podtip 2. rosacea - papulopustulozna se liječi sistemskom primjenom antibiotika, kao što su *doksiciklin*

u dozi od 200 mg prvog dana, potom 100 mg dnevno do poboljšanja, koje su u oko 90% slučajeva postiže unutar dva mjeseca terapije i

klaritromicin

u dozi od 250 mg 2x dnevno unutar 6 nedjelja;

metronidazol

400 mg dnevno tokom 3 nedjelje;

isotretinoin

u dozi od 0,5 do 1,0 mg/kg TT dovodi do brzog povlačenja pustula, ali i do značajnog smanjenja eritema i telangiektazija unutar 9-10 nedjelja liječenja.

Sam mehanizam djelovanja nije dovoljno poznat, ali limfohistiocitna perivaskularna infiltracija, edem, kao i broj ektatičnih krvnih sudova je značajno redukovan. Lokalno se primjenjuje metronidazol 1% krem ili 0,75% gel, azelaična kiselina 20% krem.

Podtip 3 - okularna rosacea - liječenje pripada domenu oftalmologa.

U zavisnosti od simptomatologije se liječi primjenom 2% metronidazol krema i fucidinskom kiselinom u vidu gela kod znakova blefarokonjunktivitisa, dobrom higijenom očnih kapaka mlakim kompresama i vještačkim suzama.

Podtip 4 - fimatозна rosacea predstavlja indikaciju za agresivne dermatohirurške procedure. Vaskularno-specifični laseri se mogu primijeniti u ranom stadijumu rinoforme, dok je u

Rosacea

Napisao Prof. dr Bogdan Zrnić, spec. dermatovenerolog; Dr med Kristina Zrnic-Vranjes dermatovenerolog

uznapređovalom stadijumu neophodna hirurška dekortikacija nosa - subtotalna ekscizija kože do baze sebacealnih folikula. Takođe se primjenjuju Erbium i YAG laseri.