

lek. Piotr Sobolewski
lek. Marek Roszkiewicz
dr n. med. Irena Walecka

Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr n. med. Irena Walecka

Trądzik różowaty a zaburzenia mikrobioty jelitowej SIBO – nowe podejście terapeutyczne z zastosowaniem rifaksyminy

Trądzik różowaty (łac. *rosacea*) jest powszechną dermatozą charakteryzującą się zajęciem środkowej części twarzy (czoło, nos, policzki, podbródek, rzadziej za uszami, na dekolcie czy powierzchniach bocznych szyi), zwykle rozpoczynającą się około 30. roku życia ze szczytowym nasileniem pomiędzy 40. a 50. rokiem życia^[1]. Pomimo, że większość pacjentów stanowią kobiety, to cięższy przebieg choroby obserwowany jest u mężczyzn, zwłaszcza formy najbardziej nasilonej – *rhinophyma*. Zmiany skórne częściej występują u osób o I lub II fototypie skóry^[1].

Objawy

Choroba zwykle przebiega w kilku fazach. W literaturze wyróżnia się 4 fazy/stopnie trądziku różowatego^[2]. W fazie I u pacjentów z *rosacea* występuje rumień, z przemijającym zaczerwienieniem skóry twarzy, z czasem utrzymujący się coraz dłużej, aż do rumienia utrwalonego, do którego dołączają się liczne teleangiektazje (faza II). Kolejnym etapem (faza III) jest pojawienie się wykwitów grudkowych oraz grudkowo-krostkowych i krostek (najczęściej jałowych albo zawierających normalną florę bakteryjną). Faza IV charakteryzuje się występowaniem dość dużych, chełboczących guzów z nasilonym stanem zapalnym i zmian przerostowych dotyczących głównie nosa.

Patogeneza

Patogeneza powstawania zmian o charakterze *rosacea* nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Z jednej strony obserwuje się wpływ czynników genetycznych, z drugiej zaś środowiskowych, które to czynniki mają dominujący wpływ, a niektóre z nich takie jak: gorące napoje, pikantne przyprawy, kofeina, alkohol, promieniowanie słoneczne, silny wiatr, nasilają występowanie zmian skórnych^[1-3]. U części pacjentów uzyskuje się dodatni wynik badania w kierunku nużeńca ludzkiego (*Demodex folliculorum*, DF) Uważa się, że zwiększona liczba tego pasożyta prowadzi do pobudzenia wrodzonych mechanizmów układu odpornościowego^[1,4]. Połączenie predyspozycji

genetycznej i wpływu czynników środowiskowych skutkuje między innymi dysregulacją w obrębie drobnych naczyń krwionośnych (powstawanie teleangiektazji). W ostatnich latach w coraz większej liczbie prac ponownie podkreśla się związek trądziku różowatego z zaburzeniami w obrębie przewodu pokarmowego. Kwestią sporną pozostaje infekcja *Helicobacter pylori* (HP), której miejsce zaczyna zastępować zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego (ang. *small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO)^[2,4]. W badaniu G. Ciccarese i wsp. przeprowadzonym u pacjentów z *rosacea* zidentyfikowano następujące czynniki wyzwalające chorobę: DF – 75%, SIBO – 67% oraz HP – 13%. Zakażenie HP przeważało u pacjentów z erytrozą, SIBO u pacjentów z postacią grudkowo-krostkową, zakażenie DF nie wiązało się z żadnymi specyficznymi rodzajami trądziku różowatego^[4]. W tym badaniu u 16 pacjentów DF został uznany za jedyny czynnik wyzwalający chorobę, natomiast u 29 pacjentów stwierdzono dwa lub trzy czynniki wyzwalające (23 pacjentów miało DF + SIBO, 4 pacjentów DF + HP i 2 pacjentów DF + HP + SIBO)^[4].

Leczenie standardowe

W terapii pacjentów z *rosacea* stosuje się terapię miejscową i ogólną^[5]. W postaciach łagodnych początkowo zalecane są preparaty miejscowe zawierające antybiotyki, substancje o działaniu przeciwpasożytniczym, preparaty ograniczające łojotok lub hamujące nadmierną odpowiedź immunologiczną (metronidazol, kwas azelainowy, iwermektyna). W leczeniu ogólnym najczęściej wykorzystuje się działanie antybiotyków bądź retinoidów. Lekami ogólnymi pierwszego rzutu są zazwyczaj antybiotyki z grupy tetracyklin albo metronidazol.

Zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego – SIBO

Jest to zespół objawów związanych z nadmiernym rozrostem flory bakteryjnej w obrębie jelita cienkiego. Inaczej niż w przypadku jelita grubego, które zasiedlone jest przez bardzo bogatą i dużą liczbę bakterii, w obrębie jelita cienkiego zdrowych osób znajduje się niewielka ilość drobnoustrojów. Wśród przyczyn wywołujących SIBO można wymienić wiele czynników (wady anatomiczne jelit, choroby zapalne jelit, zaburzenia motoryki, przewlekłe zapalenie trzustki, bezkwaśność soku żołądkowego, długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej, niedobory odporności, cukrzyca) upośledzających naturalne mechanizmy obronne przewodu pokarmowego przed nadmierną kolonizacją drobnoustrojami. Głównymi objawami związanymi z zespołem rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego są: bóle brzucha, wzdęcia, biegunki, mdłości, odbijania, zaburzenia wchłaniania, niedobory wit. A, D, E, B12 (niedokrwistość megaloblastyczna), utrata masy ciała i niedożywienie. Obecnie rekomendowanym złotym standardem diagnozowania SIBO jest laktulozowy lub glukozowy test oddechowy^[14], który jest prostą metodą możliwą do szerszego zastosowania w praktyce. W leczeniu kiedyś stosowało się ogólnoustrojowe preparaty antybiotykowe m.in. metronidazol, tetracyklinę. Obecnie, ze względu na nieporównywalnie lepszy profil bezpieczeństwa i miejscowe działanie w jelicie, stosuje się eubiotyk – rifaksyminę. W ostatnich latach odkryto związek współistnienia SIBO z innymi chorobami o charakterze układowym, bądź odczynowym. Poza objawami związanymi z niedoborami mikro- i makroelementów (tj. neuropatią związaną z niedoborem witaminy B12, osteoporozą czy obrzękami z utraty białka) wykazano współ-

istnienie z rumieniem guzowatym, fibromialgią czy niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, w których to chorobach patomechanizm zmian pozostaje nadal niejasny. Również w badaniach przeprowadzonych przez A. Parodi i wsp. wykazano wyraźnie częstsze występowanie SIBO (oraz w mniejszym stopniu infekcji HP) u pacjentów z *rosacea*.

Wpływ SIBO na patomechanizm *rosacea*

W przeprowadzonych badaniach potwierdzono, że eradykacja SIBO potwierdzonego u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym, w dużym odsetku pozwala uzyskać długotrwałą remisję zmian skórnych^[4,9]. Mechanizm łączący obecność SIBO z *rosacea* pozostaje jednak nadal niejasny. Jedną z hipotez przypisuje główną rolę w patogenezie zwiększonej przepuszczalności jelit obserwowanej u pacjentów z SIBO, co może powodować większe przedostawanie się do krwiobiegu produktów bakteryjnych stanowiących antygeny. Mogą one w swoisty sposób przyczynić się do pobudzenia układu immunologicznego, przede wszystkim odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1, uruchamiać kaskadę czynników prozapalnych, głównie czynnika martwicy guza alfa (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) oraz hamować czynniki odpowiadające za wygaszanie reakcji zapalnej, np. interleukinę 17 (IL-17)^[10].

Leczenie SIBO u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym

Klasyczna antybiotykoterapia systemowa tetracykliną lub metronidazolem w leczeniu trądziku różowatego cechuje się zmienną skutecznością i brakiem długotrwałej remisji zmian skórnych. Wykazano, że antybiotyki te mogą być też skuteczne w eradykacji SIBO, jednak z uwagi na ich układowe działanie,

np. zmianę mikroflory skóry lub działanie immunomodulujące, nie należy przypisywać ich skuteczności wpływowi na mikrobiom jelitowy. A. Parodi i wsp. u pacjentów z *rosacea*, u których za pomocą laktulozowego lub glukozowego testu oddechowego potwierdzili obecność SIBO, zastosowali terapię eradykacyjną doustnym preparatem rifaksyminy w dawce 400 mg co 8 godzin (1200 mg/dobę) przez 10 dni. Pozwoliło to uzyskać znaczącą poprawę lub nawet całkowitą remisję zmian skórnych. Uzyskany efekt był długotrwały, co potwierdzono w 9-miesięcznych^[9,11] i 3-letnich obserwacjach kontrolnych^[12]. Rifaksymina jest antybiotykiem niewchłanianym z przewodu pokarmowego, który z uwagi na właściwości modulujące mikrobiom jelitowy i działanie przeciwzapalne ostatnio zyskał miano eubiotyku. Rifaksymina ma potwierdzoną skuteczność w kontrolowaniu SIBO, a uzyskanie remisji zmian skórnych u pacjentów z trądzikiem różowatym po zastosowaniu tego preparatu stanowi jeden z dowodów wspólnego patomechanizmu obu tych schorzeń. We wspomnianych badaniach G. Ciccarese i wsp. zastosowali miejscową terapię DF u 16 pacjentów, uzyskując ustąpienie zmian skórnych tylko u 26% pacjentów, natomiast u 23 pacjentów dodatkich zarówno w DF jak i SIBO, którzy przeszli leczenie roztoczebójcze, u 74% zmiany cofnęły się dopiero po leczeniu rifaksyminą.

Dyskusja

Nie istnieje obecnie skuteczna tradycyjna terapia, która pozwala na utrzymanie długotrwałej remisji u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym. Krótko po zakończeniu leczenia metodami tradycyjnymi lub nawet w jego trakcie, obserwuje się częste nawroty i zaostrzenia zmian skórnych^[13]. Biorąc pod uwagę złożoną etiopatogenezę trądziku różowatego, racjonalne byłoby uwzględnienie udziału w jego powstawaniu

zarówno czynników miejscowych (infekcja DF, zaburzenia mikrobiomu skóry, nieprawidłowa funkcja czynników naczynioruchowych), jak i ogólnych – obecność SIBO. Obie te składowe nie muszą istnieć jednocześnie, co potwierdza fakt, że terapia rifaksyminą u pacjentów z negatywnymi wynikami testów oddechowych wykonanych w kierunku SIBO nie przyniosła żadnych efektów klinicznych. Badania potwierdzają jednak, że częstość występowania SIBO u pacjentów z trądzikiem różowatym jest wielokrotnie wyższa niż w populacji ogólnej (nawet 67%), co może stanowić wyjaśnienie obserwowanych, w krótkim czasie po zakończeniu leczenia (lekami tradycyjnymi lub miejscowymi) nawrotów zmian skórnych, natomiast zastosowanie rifaksyminy u pacjentów z trądzikiem różowatym ze współwystępującym SIBO wykazuje skuteczność w uzyskiwaniu długotrwałej remisji objawów skórnych^[9,11,12].

Podsumowując, rozpoznanie oraz eradykacja SIBO u pacjentów z trądzikiem różowatym wydaje się więc być obiecującym elementem terapii. Rozszerzenie diagnostyki o testy oddechowe i zalecenia terapeutyczne dostosowane do stwierdzanych zaburzeń układowych, mogą pozwolić na uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Piśmiennictwo:

1. Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. et al. *Dermatology*. 4. Edition, Elsevier 2017.
2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037. Epub 2017 Oct 28.
3. Jaworek AK, Wojas-Pelc A, Pastuszczak M. [Aggravating factors of rosacea]. *Przegl Lek*. 2008;65(4):180-3.
4. Ciccarese G., Parodi A., Rebora A., Drago F. The Possible Combined Action of Different Trigger Agents in Rosacea. Letter to the Editor. *Actas Dermo-Sifiliográficas* Volume 109, Issue 1, January–February 2018, Pages 91-92.
5. Schaller M, Schöfer H, Homey B et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Dec;14 Suppl 6:17-27. doi: 10.1111/ddg.13143.
6. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):604-616. doi: 10.1111/apt.13928. Epub 2017 Jan 12.
7. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):450-2.
8. Kapil S, Duseja A, Sharma BK et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):213-21. doi: 10.1111/jgh.13058.
9. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:759-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.05.054>.
10. Stainhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD, et al. Clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011; 15: 2-11.
11. *Dermatol*. 2010;11:299-303, <http://dx.doi.org/10.2165/11537020-00000000-00000>.
12. Agnoletti AF, DE Col E, Parodi A, Schiavetti I, Savarino V, Rebora A, et al. Etiopathogenesis of rosacea: a prospective study with a three-year follow-up. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016.
13. Powell FC. Clinical practice: rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352: 793-803.
14. Rezaie A. et al. Hydrogen and Methane – Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:775-784.