

Uusia näkemyksiä ruusufinnin patogeneesistä ja hoidosta

Ruusufinni eli rosacea on aikuisten kasvojen keskiosan yleinen, usein krooninen ihosairaus. Taudissa esiintyy punoitusta, lievää turvotusta, telangiektasioita, papuloita tai pusteleita ja jopa granulomatoottisia infiltraatteja. Taudista tunnetaan useita muotoja. Uusilla tutkimusmenetelmillä on havaittu, että antimikrobinen peptidi katelisiidiini (LL-37), sitä pilkkovat seriiniproteaasit ja grampositiivisia bakteereja tunnustavat TLR2-reseptorit ovat lisääntyneet ihottuma-alueella. Katelisiidiinin tuottoa keratinosyyteissä lisää D₃-vitamiini, jota syntyy soluissa UVB-säteilyn vaikutuksesta. Katelisiidiini aktivoi luonnollista immunitteettia ja angiogeneesiä. Tetrasykliinit ja retinoidit vähentävät tulehdusta, TLR2-reseptorien ilmentymistä ja angiogeneesiä. Doksisykliiniä voidaan käyttää pieninä annoksina, vaikutus on tulehdusta lievittävä. Vaikeissa tapauksissa on mahdollista käyttää isotretinoiinia 12 viikon ajan. Hoidot ja niiden kesto valitaan aina yksilöllisesti.

Ruusufinnistä tunnetaan useita muotoja, jotka voivat esiintyä erillisinä tai sekamuotoisina tauteina samallakin potilaalla. Yleisesti hyväksytyn luokituksen mukaan taudissa on neljä tavallista alatyyppeä: erytematoottis-telangiectaattinen ja papulopustulaarinen taudinkuva sekä rinofyya ja silmän ruusufinni (Wilkin ym. 2004). Granulomatoottinen ruusufinni on taudin variantti. Ruusufinnin kaltaisia oireyhtymiä ovat rosacea fulminans (pyoderma faciale), steroidiakne ja perioraalidermatiitti (KUVAT 1–5).

Monet tutkijat pitävät ruusufinniä ensisijaisesti UV-säteilyn aiheuttamana vaskulo-

patiana. Tähän viittaavat äkilliset kasvojen punoitusreaktiot, eryteema ja telangiektasiat. Ruusufinnin patogeneesissä tutkimuksen kohteena ovat myös erilaiset hormonaaliset ja neurobiologiset välittäjäaineet, esimerkiksi P-aine (substance P). Herkkä iho reagoi voimakkaasti normaaleihin ympäristön ärsykkeisiin, kuten UV-valoon, lämpötilan vaihteluihin ja mikrobialisiin tekijöihin. Ruusufinnissä ei esiinny komedoja eikä pusteleissa ole talia vaan tulehdussoluja, kuten neutrofiileja ja makrofageja. Lymfosyytit follikkeleiden ympärillä tukevat oletusta, että myös adaptiivinen soluvälitteinen immunitteetti on aktivoitunut (TH1- ja TH17-solut (Gerber ym. 2011)). Erotusdiagnooseina ovat muun muassa DLE, sarkoidoosi ja lupus vulgaris.

Antimikrobiset peptidit ruusufinnin patogeneesissä. Ihon mikrobiomi on kasvojen eri alueilla erilainen. Se sisältää pääosin grampositiivisia aktinobakteereja kuten propionibakteereja (Grice ym. 2009). Normaali bakteeristo ei yleensä aiheuta tulehdusta ehjällä iholla. Pienikin mikrovaurio voi päästää bakteereja,

LYHENTEET

CYP27A1 = 25-hydroksylaasi

CYP27B1 = 1 α -hydroksylaasi

TLR = Tollin kaltainen reseptori

MMP = matriksin metalloproteinaasi

VDR = D-vitamiinireseptori

Treg = säätelijä-T-solu

AMP = antimikrobinen peptidi

DLE = diskoidi lupus erythematosus

HBD = ihmisen beetadefensiini



KUVA 1. Erytematoottis-telangiektaattinen ruusufinni.



KUVA 2. Papulopustulaarinen ruusufinni.



KUVA 3. Rinofyyma.



KUVA 4. Ruusufinni silmän ympärillä.



KUVA 5. Perioraalidermatiitti.

toksiineja, allergeeneja, mikrobien osia tai ärsyttäviä aineita kosketuksiin elävien keratinosyyttien kanssa. Tämä aiheuttaa niissä aktiivaatiotilan ja sytokiinien tuotannon. Keratinosyyttien tuottama HBD-1 esiintyy aina iholla

2328

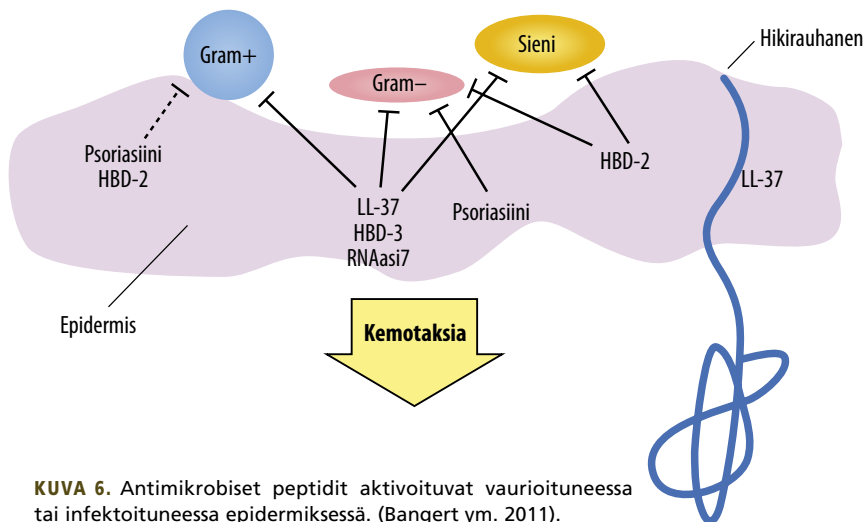
R. Palatsi ym.

reilta. Tärkein AMP on keratinosyyttien erittämä katelisiidiini (LL-37) (KUVA 6) (Bangert ym. 2011).

Katelisiidiinin puute atooppisessa ekseemassa altistaa ihon infektioille. Sen lisääntynyt erityys psoriaasissa voi puolestaan muodostaa komplekseja hajoavien solujen DNA:n ja RNA:n kanssa, mistä saattaa seurata autoimmunisaatio ja krooninen tulehdus (Lande ym. 2007, Mälkönen ja Suomela 2011). Ruusufinnissä katelisiidiini ja sen fragmentit aiheuttavat ihon tulehdusta ja angiogeneesiä (Koczulla ym. 2003).

Katelisiidiini (LL-37), ihon hälytysaine

Ruusufinnin ihomuutoksissa on enemmän antimikrobista peptidiä katelisiidiiniä kuin terveessä ihossa. Katelisiidiinin propeptidiä eli hCAP18:aa syntyy keratinosyyteissä mutta myös muun muassa valkosoluissa, kuten mo-



KUVA 6. Antimikrobiset peptidit aktivoituvat vaurioituneessa tai infektoituneessa epidermiksessä. (Bangert ym. 2011).

nosyyteissä, neutrofileissa ja syöttösoluissa, sekä ekkriinisten rauhasen tiehyissä. Se erittyy solun ulkopuolelle. Katelisiidiinin tuotto keratinosyyteissä voi lisääntyä moninkertaiseksi ihovaurioiden ja infektioiden yhteydessä (Schauber ym. 2007). Proteaasit pilkkovat propeptidin ensin aktiiviseksi LL-37-peptidiksi (LL = 2 leusiinia, peptidissä on 37 aminohappoa) ja sitten vielä pienemmiksi fragmenteiksi. Pienetkin fragmentit ovat aktiivisia, ja ne aiheuttavat ihossa tulehdusta ja angiogeneesiä (Bangert ym. 2011).

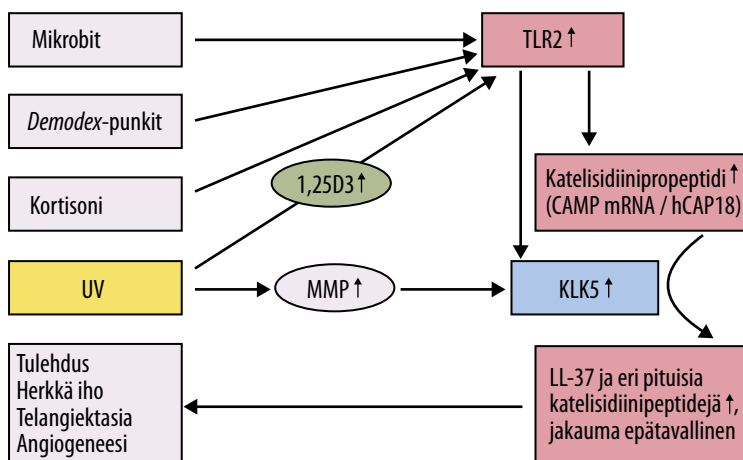
Katelisiidiini tehoaa bakteereihin, joihinakin viruksiin ja sieniin vaurioittamalla niiden membraaneja. Katelisiidiini aktivoi myös rakennesolujen, esimerkiksi keratinosyyttien, sytokiini- ja kemokiinituotantoa ja vaikuttaa kemotaktisesti moniin immuunisoluihin, kuten neutrofileihin. Katelisiidiinin vaikutuksesta keratinosyytit tuottavat IL-8-sytokiinia, joka houkuttelee neutrofileja; tämä vaikuttaa pustelin syntymiseen (Gerber ym. 2011). Samanaikaisesti katelisiidiini aktivoi endoteelisolujen kasvua ja lisää siten angiogeneesiä. Se vaikuttaa myös keratinosyyttien proliferaation ja apoptoosin säätelyyn sekä haavan paranemiseen. Katelisiidiini on todellinen monitehoaine, eräänlainen alarmiini eli hälytysaine ihossa (Koczulla ym. 2003, Schauber ym. 2007, Segeert 2008). Katelisiidiinin syntyy TLR2-välitteisesti esitetään **KUVASSA 7**.

Seriiniproteaasit

Katelisiidiinia pilkkovat seriiniproteaasit eli kallikreiinit ovat lisääntyneet ruusufinnissä. Ihossa ilmentyy kahdeksaa kallikreiinia, kolmea näistä sarveiskerroksessa. Ihon uudistuksessa kallikreiinit irrottavat sarveiskerroksen kuolleet solut toisistaan. Ne hajottavat korneodesmosomeja. KLK5 (kallikrein-related peptidase 5) ja KLK7 pilkkovat katelisiidiinin propeptidiä hCAP18:aa katelisiidiiniksi ja edelleen pienemmiksi aktiivisiksi fragmenteiksi, jotka erittyvät ulos solusta. Keratinosyyteissä katelisiidiini ja kallikreiinit säilyvät lamellaarisissa granuloissa. Kallikreiniinien toiminta sarveiskerroksessa on tiukan säätelyn alaista. Siihen vaikuttavat muun muassa epidermiksessä muutoin neutraali mutta sarveiskerroksessa hapan pH (4,5), seriiniproteaasien estäjät ja solujen ulkoinen kalsiumpitoisuus (Ovaere ym. 2009).

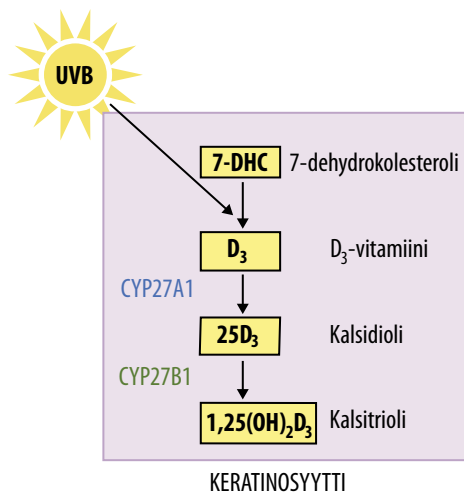
D-vitamiinisynteesi keratinosyyteissä ja makrofageissa

Keratinosyyteillä on poikkeuksellinen asema D-vitamiiniaineenvaihdunnassa. Soluissa syntyy aktiivista $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamiinia. Keratinosyyteissä on molemmat synteesiin tarvittavat hydroksylaasit CYP27A1 ja CYP27B1. Niissä valmistuu UVB-säteilyn vaikutuksesta



KUVA 7. Hypoteesi ruusufinnin TLR2-välitteisestä patogeneesistä. Mikrobit, talipunkki, kortikosteroidivoiteet ja UV-säteily lisäävät TLR2-aktiivisuutta, jolloin keratinosyytissä syntyy katelisiidiinia D_3 -vitamiinivälitteisesti. MMP lisää seriiniproteaasin KLK5-synteesiä. KLK5 pilkkoo katelisiidiinin propeptidin aktiiviseksi peptidiksi (LL-37) ja edelleen pieniksi fragmenteiksi. Ne aiheuttavat tulehdusta, angiogeneesiä ja telangiektasioita.

7-dehydrokolesterolista aluksi D_3 -provitaamiinia, sitten kahdella hydroksylaatiolla ensin $25D_3$ -provitaamiinia ja lopulta aktiivista $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiinia (KUVA 8). Synteesi kestää 16 tuntia. Suuri osa D_3 -provitaaminista pääsee verenkiertoon ja muuntuu maksassa CYP27A1:n avulla $25D_3$ -provitaaminiksi ja munuaisissa CYP27B1:n avulla aktiiviseksi $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiiniksi.



KUVA 8. Keratinosyytissä muodostuu aktiivista $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiinia suoraan UVB-säteilyn vaikutuksesta. Solussa on kaksi synteesiin tarvittavaa hydroksylaasia.

Myös immuunisolut, kuten makrofagit ja dendriittisolut, voivat syntetisoida $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiinia, koska niissä ilmenee CYP27B1-entsyymiä. Ne saavat $25D_3$ -provitaaminin verestä (Hart ym. 2011) (KUVAT 9 ja 10).

On erikoista, että $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiini aktivoi paikallisesti luontaista immunitettä, samalla kun sen muu vaikutus lisää immuunitoleranssia. $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiini lisää aktivoituneissa soluissa antimikrobisia peptidejä ja vahvistaa monosyyttien erilaistumista makrofageiksi. Adaptiivinen immunitetti heikenee, koska $1,25(OH)_2D_3$ -vitamiinin vaikutuksesta monosyyttien erilaistuminen antigeeneja esitteleviksi dendriittisoluiksi vähenee ja T-auttajasolut suuntautuvat Treg-linjalle (Hart ym. 2011).

D-vitamiinin merkitys katelisiidiinisynteesissä

$1,25(OH)_2D_3$ -vitamiini aktivoi D-vitamiinireseptorin (VDR) keratinosyyttien tumassa (Schauber ja Gallo 2008). Aluksi keratinosyytit reagoivat kasvun pysäyttymisellä, sitten erilaistumisella ja muutoksilla sytokiinien ilmentymisessä (Segaert 2008). VDR:n aktivaatio ihovaurioissa ja infektioissa tuottaa katelisiidi-

nin esiastetta hCAP18:aa ja lisää TLR2-reseptorien ilmentymistä (Schauber ym. 2007).

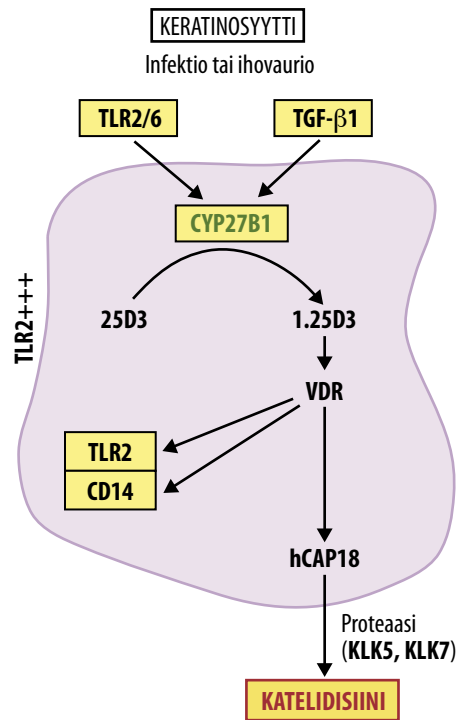
Keratinosyyttiviljelmässä tulehdus- tai mikrobimediaattorit eivät käynnistä katelisiidiini-tuotantoa keratinosyyteissä ilman D₃-vitamiinia. Samoin D₃-vitamiinireseptorien esto estää katelisiidiini-tuotannon viljelmässä (Segaert 2008).

Jos iholle sivellään D₃-vitamiinivalmistetta tai sen analogia, katelisiidiinin tuotto lisääntyy (Peric ym. 2009). Auringon UVB-säteily ja UVB-valohoito lisäävät D₃-vitamiinin määrää ja samalla katelisiidiinin tuottoa ihon vaurioituneilla alueilla (Schauber ym. 2007, Vähävi-hu ym. 2010).

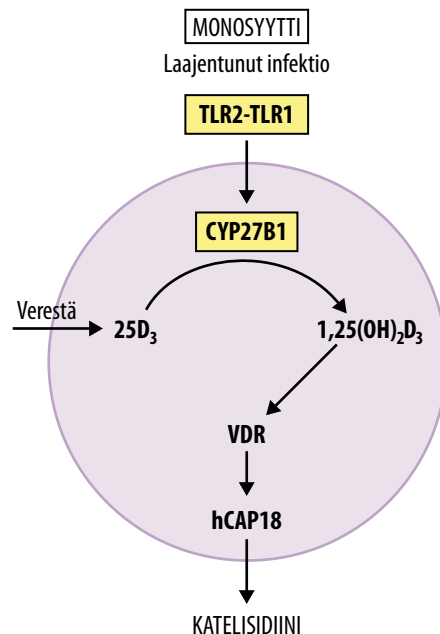
TLR2-reseptorit ruusufinnissä

Ruusufinnissä TLR2-reseptorien ilmentyminen on lisääntynyt epidermisen kaikissa kerroksissa (Yamasaki ym. 2011). TLR2-reseptorit käynnistävät luontaisen immunitetin tunnistamalla patogeenien rakenteita. TLR2-reseptorit tunnistavat muun muassa grampositiivisten bakteerien peptidoglykaania ja lipoteikkohappoa (LTA). Da Silvan ym. 2008 tutkimuksessa osoitettiin reseptorien tunnistavan myös kitiniä. Kyseessä on polysakkaridi, jota on muun muassa sienissä, hyönteisissä ja parasiteissa, kuten talipunkkeissa. Talipunkkeja esiintyy talirauhasten tiehyissä etenkin kasvojen keskialueilla. Ne lisääntyvät ruusufinnissä ja saattavat lisätä tulehdusreaktiota (KUVA 11). Kortikosteroidivoiteitten on havaittu pahentavan ruusufinniä. On osoitettu, että deksametasoni ja kortisoli lisäävät TLR2:n ilmentymistä propionibakteerien tai tulehdusreaktioita välittävien sytokiinien kanssa (Shibata ym. 2009). Retinoidihappo sen sijaan vähentää TLR2:n ilmentymistä (Liu ym. 2005).

Infektiossa ja traumassa keratinosyyttien TLR2-reseptorit lisääntyvät D-vitamiinivälitteisesti. TLR2-reseptorit voivat laajentaa mikrobirakenteitten, esimerkiksi lipopeptidien (LP) ja kudonvauriofragmenttien, tunnistamista muodostamalla reseptoripareja (heterodimeerejä) TLR6:n ja TLR1:n kanssa: TLR2-TLR6 ja TLR2-TLR1 (Farhat ym. 2008).



KUVA 9. TLR2-TLR6-parireseptorin ja TGF-beetan aktivoituessa keratinosyytti tuottaa lisää TLR-reseptoreja ja katelisiidiinia VDR-reseptorin välityksellä (Schauber ym. 2007).



KUVA 10. TLR2-TLR1-aktivaatiossa monosyytissä muodostuu D₃-vitamiinia ja solu tuottaa katelisiidiinia (Schauber ym. 2007).



KUVA 11. Kuusi talipunkkia (*Demodex* sp.) ja yksi muna. Eritettä yhdestä ruusufinnipustelista. Värjäys: 15 % kaliumhydroksidia glyserolissa. Suurennos x 100. Kuvaaja ihotautilääkäri Reino Pajarre.

Infektion ja ihovaurion yhteydessä keratinosyyteissä TLR2-TLR6-reseptoripari ja TGF- β 1 aktivoivat ensin CYP27B1-hydroksylaasin. Tällöin 25D₃-provitamiini muuntuu aktiiviseksi 1,25(OH)₂D₃-vitamiiniksi, joka aktivoi D-vitamiinin tumareseptorin. Keratinosyytti alkaa tuottaa lisää TLR2-reseptoreita ja katelisiidiinia (Schauber ym. 2007, Farhat ym. 2008) (KUVA 9). TLR2-aktivaatio lisää myös keratinosyyttien sytokiinien ja seriini-proteaasien tuottoa (Yamasaki ym. 2011).

Aktivoituessaan keratinosyytit tuottavat tulehdusreaktioita välittäviä sytokiineja, kuten IL-1, TNF-alfa, IL-6 ja IL-8, antimikrobisia peptidejä, kuten HBD-2 ja HBD-3, reaktiivisia happomediaattoreita, kuten iNOS, sekä vielä interferonia. Mikrobien lisäksi näitä signaaleja voivat lisätä toksiinit, UV-valo tai muutkin tekijät (Bangert 2011).

Samalla mekanismilla TLR2-TLR1-parireseptorilla aktivoitunut monosyytit voivat lisätä katelisiidiinin tuottoa systeemisissä infektioidissa. Verestä saatu 25D₃-provitamiini muuntuu näissä soluissa CYP27B1-entsyymin aktivoituessa 1,25(OH)₂D₃-vitamiiniksi, VDR aktivoituu, ja solut tuottavat katelisiidiinia (Schauber ym. 2007) (KUVA 10).

Ruusufinnin hoito

Ruusufinnin hoito kannattaa aloittaa mahdollisimman varhain, jolloin pysyviä laajentuneita telangiektasioita, granuloomien muodostumista ja arpeutumista on vielä vähän. Tehokkaimmat suun kautta otettavat lääkkeet ovat tetrasykliinit ja isotretinoiini. Tetrasykliinille yliherkät ja raskaana olevat voivat käyttää makrolideja. Paikallishoitona annetaan atselaiinihappoa, metronidatsolia ja joskus pimekrolimuusia. Pelkät paikallishoidot eivät ole yksinään kovin tehokkaita. Niitä voidaan käyttää lievän taudin hoidossa, yhdistelmähoidoissa ja jatkohoitona. Ruusufinni ei ole isotretinoiinin virallinen käyttöaihe; tätä valmistetta saavat määrätä vain ihotautilääkärit. Tauti reagoi yleensä pieniin lääkeannoksiin, jotka eivät riitä bakteerien eliminoimiseen tai vaikean aknen parantamiseen. Isotretinoiinia kannattaa käyttää rinofyyman alkuvaiheessa talirauhasten pienentämiseksi ennen fibroosin kehittymistä. Sitä voidaan käyttää myös ennen leikkausta ja sen jälkeen. Rauhaset pienenevät retinoidihoidolla, mutta hoidon lopettamisen jälkeen ne alkavat kasvaa uudelleen.

Tetrasykliinit ovat erittäin laajakirjoisia mikrobilääkkeitä, joilla on lisäksi lukuisia tulehdukseen vaikuttavia ominaisuuksia. Antimikrobinen vaikutus on A-renkaan C4-hiilen dimetyyliamiiniryhmällä. Uusista yhdisteistä tärkeimmät ovat doksisykliini ja minosykliini. Ne ovat lipofilisia, ja siten ne imeytyvät hyvin. Näillä valmisteilla on myös hyvä antibakteerinen teho ja pitkä puoliintumisaika, doksisykliinillä 21,2 tuntia. Tetrasykliinit aiheuttavat proteenisynteesin pysähtymisen bakteerien ribosomeissa. Resistenttien kantojen lisääntyminen on vähentänyt näiden lääkkeiden käyttöä (Griffin ym. 2010). Resistenssi voi kehittyä usealla mekanismilla, ja se saattaa siirtyä plasmidivälitteisesti toisiin bakteereihin, kuten *Escherichia coliin*.

Eri tetrasykliinien pienimmät *Staphylococcus aureusta* estävät pitoisuudet ovat 0,21 mg/l tetrasykliinillä, 0,19 mg/l doksisykliinillä ja 0,10 mg/l minosykliinillä. Tetrasykliinit tehoavat ruusufinniin näitä pienempinä pitoi-

suuksina, minkä arvioidaan perustuvan tulehdusta lievittäviin vaikutuksiin.

Kaikki tetrasykliinit vähentävät tulehdusta riippumatta antimikrobisesta tehosta (Sapadin ja Fleishmajer 2006). Ruusufinnissä tetrasykliinit vähentävät tulehdusreaktioita välittäviä sytokiineja, matriksin metalloproteinaaseja (MMP), happiradikaalien muodostusta neutrofileissa (ROS, reactive oxygen species), neutrofilien migraatiota ja kemotaksista, lymfositien kiinnittymistä ja proliferaatiota sekä granuloomien muodostumista (Griffin ym. 2010). Makrolideilla on samoja vaikutuksia granuloomien muodostumisen ehkäisyä lukuun ottamatta.

Systemoitu yhteenvedo aknetutkimuksista vuosilta 1962–2006 osoitti, että mikään tetrasykliini ei ollut muita parempi, verrattiinpa sitten leesioitten vähenemistä tai tulehtuneitten tai tulehtumattomien leesioitten paranemista aknessa (Simonart ym. 2008). Ruusufinnistä ei ole tehty vastaavaa vertailututkimusta.

Leesioitten laskentatulos osoitti, että pienimmät käytetyt annokset olivat yhtä tehokkaita kuin suurimmat annokset: tetrasykliini 375–1 000 mg/vrk, minosykliini 50–100 mg/vrk ja doksisykliini 40–200 mg/vrk. Tulos puoltaa käsitystä, että tetrasykliinien vaikutus aknessa perustuu enemmän aineitten tulehdusta lievittävään kuin antimikrobiseen tehoon. Tetrasykliinejä voidaan yksinäänkin käyttää ruusufinnin hoitoon pieninä annoksina (esim. doksisykliini 40 mg/vrk) (Del Rosso ym. 2007, Simonart ym. 2008). Doksisykliiniin voi liittää paikallishoidoksi atselaiinihapon, joka vähentää seriiniproteaasien synteesiä, katelisiidiinia ja jatkohoidossa uusiutumia (Thiboutot ym. 2009). Metronidatsoli paikallishoitona vähentää talipunkteja TLR2-aktivaation kautta ja punkkien vähetessä edelleen neutrofileja kutsuvia sytokiineja, kuten IL-8:aa ja IL-17:ää (Schaller ym. 2003).

Angiogeneesiä havaitaan tulehduksellisissa, infektioperäisissä ja neoplastisissa ihotaudeissa, kuten aknessa, ruusufinnissä, psoriaasissa, syylissä, valovaurioisessa ihosta ja basaliomissa. Ruusufinnissä katelisiidiini indusoi angiogeneesiä endoteelisoluissa (Koczulla ym. 2003).

YDINASIAIAT

- ▶ Ruusufinnissä grampositiivisia bakteereja tunnistavien TLR2-reseptorien määrä epidermiksessä on lisääntynyt.
- ▶ Antimikrobisen peptidin katelisiidiinin (LL-37) ja sitä hajottavien seriiniproteaasien määrä on niinkin lisääntynyt, mikä aiheuttaa ihosta tulehdusta ja angiogeneesiä.
- ▶ Keratinosyyttien TLR-aktivaation vaikutuksesta D-vitamiinin tumareseptori aktivoituu näissä soluissa ja ne alkavat tuottaa katelisiidiinia ja TLR2-reseptoreja.
- ▶ Tetrasykliinit ja isotretinoiini vähentävät ruusufinnissä tulehdusta, TLR2-reseptoreja ja angiogeneesiä.

Ruusufinnissä ja aknessa tetrasykliini ja isotretinoiini estävät myös angiogeneesiä. Doksisykliini estää angiogeneesiä vähentämällä matriksin metalloproteinaasien (MMP) MMP-8 ja MMP-9 synteesiä endoteelisoluissa. MMP:t ovat sinkistä riippuvaisia endopeptidaaseja. Tetrasykliinimolekyylien happipitoinen alaosa kelatoi divalentteja metalli-ioneja, kuten Zn^{2+} ja Mg^{2+} ja Ca^{2+} (Nelson 1998). MMP-1, MMP-8 ja MMP-13 ovat kollageenaaseja (hajottavat kollageeneja I ja III) ja MMP-2 ja MMP-9 tyvikalvoja hajottavia gelatinaaseja (kollageeni IV) (Toriseva ja Kähäri 2009). Tetrasykliinit ja niiden analogit estävät sekä kollageenaaseja että gelatinaaseja (Sapadin ja Fleishmajer 2006, Griffin ym. 2010).

Ruusufinnissä myös VEGF (vascular endothelial growth factor) -välitteinen angiogeneesi ja lymfangiogeneesi ovat merkityksellisiä. Keratinosyyttiviljelmässä retinoidihappo vähensi VEGF:n ilmentymistä ja vaikutti moniin matriksin metalloproteinaaseihin in vitro (Lee ym. 2009). In vivo -analyysissä ruusufinnistä ei ole tehty. Isotretinoiinin haittavaikutuksena tavataan silti joskus pyogeenisiä granuloomia kynsivalleissa tai tulehtuneissa leesioissa.

Isotretinoiini ja doksisykliini. Jo vuodesta 1981 isotretinoiinin on tiedetty olevan tehokas vaikean ruusufinnin lääke (Nikolowsky ja Plewig). Isotretinoiini vähentää talin erityistä ja pienentää rauhasia. Lisäksi se vähentää TLR2:n ilmentymistä keratinosyyteissä ja monosyyteissä ja normalisoi keratinisaatiota follikkeleissa (Liu ym. 2005, Nelson ym. 2008). Isotretinoiinilla on lisäksi tulehdusta vähentäviä vaikutuksia.

Isotretinoiinin ja doksisykliinin tehosta ruusufinnin hoidossa on tehty satunnaistettu, lumekontrolloitu analyysi (Gollnick ym. 2010). Kaikkiaan 573 potilasta oli satunnaistettu saamaan isotretinoiinia, doksisykliiniä tai lumelääkettä 12 viikon ajan. Isotretinoiiniannokset olivat 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg tai 0,5 mg/kg. Doksisykliiniä käytettiin ensin 100 mg 14 vrk:n ajan ja sitten 50 mg/vrk. Tutkimus suoritettiin monikeskustutkimuksena 35 saksalaiskeskuksessa. Isotretinoiini annoksella 0,3 mg/kg/vrk osoittautui tehokkaammaksi hoidoksi lumevalmisteeseen ja doksisykliiniin verrattuna. Leesiöt vähenivät isotretinoiinilla 90 % ja doksisykliinillä 83 %. Isotretinoiinin annos 0,5 mg/kg tuotti enemmän dermatiittioireita kasvoihin kuin annos 0,3 mg/kg.

Päätelmä tutkimuksesta oli, että isotretinoiini annoksella 0,3 mg/kg/vrk 12 viikon ajan on tehokas ja hyvin siedetty lääkitys vaikean ruusufinnin hoitoon ja sopiva vaihtoehto mikrobilääkkeille (Gollnick ym. 2010). Isotretinoiini ei ole mikrobilääke, eikä se siten lisää mikrobilääkeresistenssiä. Isotretinoiini on aina teratogeenista, ja sen käyttö edellyttää maksaja rasva-arvojen seuranta. Talipunkit voivat lisätä tulehdusta. Ne saattavat sijaita syvällä follikkeleissa, ja niitä voi olla runsaastikin. Niiden hoitoon tullaan mahdollisesti kiinnittämään enemmän huomiota.

Pysyvästi laajentuneita hiussuonia voidaan hoitaa lasereilla, ja rinofyyman pienentäminen on mahdollista erilaisilla laser- ja plastiikkakirurgisilla menetelmillä.

Lopuksi

Ruusufinni on yleinen kasvojen ihosairaus, joka reagoi voimakkaasti ympäristön normaaleihin ärsykkeisiin. Ennen nykyisiä hoitoja osa potilaista joutui luopumaan ammatistaan.

Tetrasykliinejä, erityisesti doksisykliiniä, voidaan käyttää pieninä anti-inflammatorisina annoksina, (doksisykliiniä 40 mg/vrk) tavallisen ruusufinnin hoitoon. Retinoidit (esim. isotretinoiini annoksella 0,3 mg/kg/vrk 12 viikon ajan) on todettu tehokkaaksi hoidoksi vaikeissa taudeissa. Paikallishoitona atselaiinihappo vähentää seriiniproteaaseja ja siten katelisisidiinia. Kortikosteroidivoiteet ovat ruusufinnissä haitallisia. Ne ohentavat ihoa vähentämällä kollageenisynteesiä. Ne myös lisäävät TLR2:n aktivoitumista. Pimekrolimuusi estää aktivoituneitten lymfosyyttien sytokiinituotantoa; se ei vähennä kollageenisynteesiä. Sitä voi käyttää muun muassa kortikosteroidivoiteesta vieroittamiseen.

Potilaitten hoito on valittava yksilöllisesti. Kaikki tetrasykliinit parantavat ruusufinniä. Jos tauti uusiutuu usein, voidaan tarvita pitkiä, pieniannoksisia hoitoja, esimerkiksi doksisykliiniä 40 mg/vrk 12 kk:n ajan tai tetrasykliiniä 250 mg kolmesti viikossa. Myös Isotretinoiinia voidaan antaa jatkohoidoksi 10 mg 2–3 kertaa viikossa (Gollnick ym. 2010).

Kasvoihottumat vaativat aluksi tiheää seuranta hoitoannosten optimoimiseksi. Kesällä ainakin osa potilaista tarvitsee huolellista aurinkosuojauksia. Herkälle iholle sopivat tuotteet löytyvät parhaiten kokeilemalla. ■

* * *

Kiitämme Seija Leskelää kuvista ja ihotautilääkäri Reino Pajarretta harvinaisesta talipunkkikuvasta.

RIITTA PALATSI, dosentti, erikoislääkäri
HANNA-LEENA KELHÄLÄ, LL, erikoislääkäri
PÄIVI HÄGG, LT, erikoislääkäri
 OYS, ihotautilinikka

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Bangert C, Brunner P, Stingl G. Immune functions of the skin. *Clin Dermatol* 2011; 29:360–76.
- Da Silva CA, Hartl D, Liu W, ym. TLR2 and IL-17A in chitin-induced macrophage activation and acute inflammation. *J Immunol* 2008;181:4279–86.
- Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, ym. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:791–802.
- Farhat K, Riekenberg S, Heine H. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *J Leukoc Biol* 2008;83:692–701.
- Gerber P, Bühren B, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011;15:40–7.
- Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó E, ym. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea- doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:505–15.
- Grice A, Kong H, Conlan S. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190–2.
- Griffin M, Fricovsky E, Ceballos G, ym. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299:C539–48.
- Hart PH, Corman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation; more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol* 2011;11:584–96.
- Kozzulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, ym. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest* 2003;111:1665–72.
- Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, ym. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564–9.
- Lee Ding-Dar, Stojadinovic O, Krzyzanowska A, ym. Retinoid responsive transcriptional changes in epidermal keratinocytes. *J Cell Physiol* 2009;220:427–39.
- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, ym. Cutting edge: all-trans retinoic acid down regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 2005;174:2467–70.
- Mälkönen T, Suomela S. Mitä tiedämme psoriaasin taustimekanismeista? *Duodecim* 2011;127:1579–89.
- Nelson A, Zhao W, Gilliland K, ym. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008;118:1468–78.
- Nelson ML. Chemical and biological dynamics of tetracyclines. *Adv Dent Res* 1998;12:5–11.
- Nikolowsky J, Plewig G. Behandlung der Rosacea mit 13-cisRetinseure. *Hautarzt* 1981;32:575–84.
- Ovaere P, Lippens S, Vandenabeele P, ym. The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis. *Trends Biochem Sci* 2009;34:453–63.
- Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, ym. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide “alarmin” expression in psoriasis. *PLoS one* 2009;4:e6340.
- Sapadin AN, Fleishmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:258–65.
- Schaller M, Sander CA, Plewig G. Demodex abscesses; clinical and therapeutic challenges. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S272–4.
- Schaubert J, Dorschner RA, Coda AB, ym. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803–11.
- Schaubert J, Gallo R. The vitamin D pathway: a new target for control the skin’s immune response? *Exp Dermatol* 2008;17:633–9.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: Toward a Renaissance of Vitamin-D in dermatology? *J Invest Dermatol* 2008;128:773–5.
- Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, ym. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol* 2009;129:375–82.
- Simonart TM, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol* 2008;158:208–16.
- Thiboutot DM, Fleisher AB, Del Rosso JQ, ym. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic gel 15% as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009;8:639–48.
- Toriseva M, Kähäri V-M. Proteinases in cutaneous wound healing. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:203–24.
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, ym. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907–12.
- Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, ym. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010;163:321–8.
- Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, ym. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011;131:688–97.

Summary

New insights in the pathogenesis and treatment of rosacea

The production of cathelicidin, an antimicrobial peptide is strongly increased in rosacea. Cathelicidin activates innate immunity, inflammation and angiogenesis. Cutaneous proteases produce inflammatory fragments of cathelicidin. UV-B irradiation and microbial components increase vitamin D3 and TLR2 expression in keratinocytes leading to an increase of cathelicidin production. Retinoids and doxycycline inhibit inflammation, proteases, angiogenesis and TLR2 expression. A multicenter study 2010 proved that isotretinoin with a dose of 0,3 mg/kg/d for 12 weeks and doxycycline with the dose of 100mg/d for 14 days followed with 50 mg/d were equally effective. Doxycycline 40 mg/d is also effective in milder cases.