

Morbihan disease

Choroba Morbihan

Małgorzata Dominiak, Magdalena Oszukowska, Joanna Narbutt, Aleksandra Lesiak

Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 551–556

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.103891>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Małgorzata Dominiak
Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
Polska
tel.: +48697714841
e-mail: dominiakmp@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Morbihan disease is a condition of unclear aetiology characterised by solid facial swelling, usually in the upper and middle parts of the face. The disease may develop as a complication of rosacea, with intense erythema and telangiectasias. It mainly affects middle-aged men.

Objective. To present a case of a patient with rare Morbihan disease, who was treated with isotretinoin and ketotifen.

Case report. A 45-year-old patient came to the Department of Dermatology due to an erythematous facial swelling lasting about one year. Laboratory tests showed elevated liver parameters with no other abnormalities. Because of a significant exacerbation of skin lesions, treatment with isotretinoin and ketotifen was initiated. Improvement was observed after 11 months of treatment.

Conclusions. Differential diagnosis of Morbihan disease should take into consideration oedema in the course of systemic diseases and other causes of localised lymphoedema. Histopathological examination is recommended for diagnosis.

Streszczenie

Wprowadzenie. Choroba Morbihan jest jednostką o niejasnej etiologii, którą charakteryzuje lity obrzęk twarzy, zazwyczaj górnej i środkowej części. Choroba może rozwijać się jako powikłanie trądziku różowatego z nasilonym rumieniem i teleangiektazjami. Dotyka głównie mężczyzn w średnim wieku.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku pacjenta z rzadko występującą chorobą Morbihan, która była leczona izotretynoiną i ketotifenem.

Opis przypadku. Pacjent, lat 45, zgłosił się do Kliniki Dermatologii z powodu rumieniowego obrzęku twarzy trwającego od około roku. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone parametry wątrobowe, bez innych odchyśleń. Ze względu na znaczne nasilenie zmian skórnych wdrożono leczenie izotretynoiną z ketotifenem. Obserwowano poprawę po 11 miesiącach leczenia.

Wnioski. Diagnostyka różnicowa powinna uwzględniać obrzęki w przebiegu chorób ogólnoustrojowych oraz inne przyczyny zlokalizowanego obrzęku limfatycznego. W celu potwierdzenia rozpoznania zaleca się badanie histopatologiczne.

Key words: isotretinoin, lymphedema, Morbihan disease.

Słowa kluczowe: izotretynoina, obrzęk limfatyczny, choroba Morbihan.

INTRODUCTION

Morbihan disease is a condition of unclear aetio-pathogenesis, most often classified as a variety or late stage of rosacea [1, 2]. It is characterised by a coherent, erythematous, usually symmetrical swelling of the upper and middle part of the face. Sometimes swelling may appear asymmetrically, without erythema, or may only involve eyelids [3]. In 1957, the disease was described by the French dermatologist Robert Degos in a patient from Morbihan (bret. *Mor-Bihan*, lit. small sea), i.e. a department in Brittany, in the north-west of France [4]. Usually the disease has a chronic and recurrent course and affects Caucasian men over 50 years of age. Histopathological examination does not show any specific features: dilation of lymphatic vessels and oedema of the dermis, perivascular lympho- and histiocytic infiltrates, sebaceous gland hyperplasia, and an increase in the number of mast cells may be observed [5]. The differential diagnosis includes the following: angioedema, lupus erythematosus, dermatomyositis, oedema due to thyroid disease, sarcoidosis, cutaneous leishmaniasis, superior vena cava syndrome, Hansen's disease, scleroderma of Buschke, contact dermatitis, Melkersson-Rosenthal syndrome, and even vascular sarcoma [6, 7].

OBJECTIVE

To present a case of a patient with rare Morbihan disease, who was treated with isotretinoin and keto-tifen.

CASE REPORT

A 45-year-old Caucasian man reported to the Teaching Department of Dermatology, Paediatric Dermatology and Oncologic Dermatology of the Medical University of Lodz with painless, solid swelling of the face, which had been gradually increasing for a year. Swelling involved the forehead, cheeks, and eyelids. There was erythema and telangiectasia, as well as a few maculopapular lesions (fig. 1). Exfoliation was not observed. The patient denied itching. He had not been treated for rosacea, but in the history he reported paroxysmal erythema of the face lasting for many years and accompanied by a burning sensation. The DLQI questionnaire showed a moderate reduction in the patient's quality of life (8 points). The patient denied any comorbidities. In laboratory studies, no abnormalities in peripheral blood counts, inflammatory markers, renal parameters, thyroid function, and antinuclear antibodies were observed. Due to the increase in hepatic parameters: ALT 54, AST 45, GGT 93, infection with hepatotropic viruses was excluded, the patient was advised to avoid al-

WPROWADZENIE

Choroba Morbihan (*Morbihan disease*) jest jednostką o niejasnej etiopatogenezie, najczęściej klasyfikowaną jako odmiana lub późne stadium trądziku różowatego [1, 2]. Charakteryzuje się spoistym, rumieniowym, najczęściej symetrycznym obrzękiem górnej i środkowej części twarzy. Niekiedy obrzęk może występować niesymetrycznie, bez rumienia lub pojawić się wyłącznie na powiekach [3]. W 1957 r. choroba została opisana przez francuskiego dermatologa Roberta Degos u pacjenta pochodzącego z Morbihan (bret. *Mor-Bihan* – dosł. „małe morze”) w Bretanii, w północno-zachodniej Francji [4].

Zazwyczaj choroba ma przewlekły i nawrotowy przebieg. Dotyczy głównie mężczyzn rasy kaukaskiej po 50. roku życia. Badanie histopatologiczne nie wykazuje cech specyficznych – może występować poszerzenie naczyń limfatycznych i obrzęk skóry właściwej, okołonaczyniowe nacieki limfo- i histiocytarne, przerost gruczołów łojowych oraz wzrost liczby mastocytów [5]. Diagnostyka różnicowa obejmuje: obrzęk naczynioruchowy, toczeń rumieniowaty, zapalenie skórno-mięśniowe, obrzęk spowodowany chorobą tarczycy, sarkoidozę, skórną postać leishmaniozy, zespół żyły głównej górnej, chorobę Hansena, sklerodermę Buschkego, kontaktowe zapalenie skóry, zespół Melkerssona-Rosenthala, a nawet mięsaka naczyńniowego [6, 7].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku pacjenta z rzadko występującą chorobą Morbihan, która była leczona izotretinoiną i ketotifenem.

OPIS PRZYPADKU

45-letni mężczyzna rasy kaukaskiej zgłosił się do Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu niebolesnego, litego obrzęku twarzy, stopniowo narastającego od roku. Obrzęk dotyczył czoła, policzków i powiek. Występował rumień i teleangiektazje oraz nieliczne zmiany grudkowo-krostkowe (ryc. 1). Nie zaobserwowano złuszczenia. Pacjent negował świąd. Dotychczas nie był leczony z powodu trądziku różowatego, jednak w wywiadzie poinformował o trwającym od kilku lat napadowym rumieniu twarzy, któremu towarzyszy uczucie pieczenia. W kwestionariuszu DLQI wykazano umiarkowane obniżenie jakości życia pacjenta (8 pkt). Pacjent nie zgłaszał chorób współistniejących. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłań w zakresie morfologii krwi obwodowej, wskaźników zapalnych, parametrów nerkowych, czynności tarczycy, nie stwierdzo-



Figure 1. Clinical presentation before the treatment

Rycina 1. Obraz kliniczny przed leczeniem

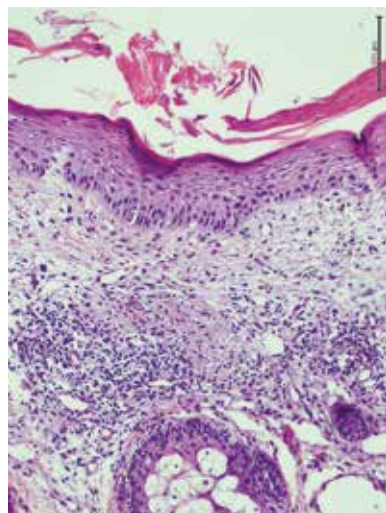


Figure 2. Histopathological examination – oedema of the dermis

Image courtesy of dr Alina Knopik-Dąbrowicz.

Rycina 2. Badanie histopatologiczne – obrzęk skóry właściwej

Zdjęcie dzięki uprzejmości dr Aliny Knopik-Dąbrowicz.



Figure 3. Clinical presentation 11 months after introduction of the treatment

Rycina 3. Obraz kliniczny po 11 miesiącach od rozpoczęcia leczenia

cohol, and a treatment supporting liver regeneration was implemented: timonacic 200 mg daily. No abnormalities were found in chest X-ray. Histopathological examination (fig. 2) revealed oedema of the dermis. Based on the clinical presentation and histopathological examination, the diagnosis of Morbihan disease was established and treatment with oral isotretinoin 20 mg and ketotifen 2 mg daily was introduced. The patient's body weight was 85 kg. After 11 months of treatment, a significant improvement was observed (fig. 3).

DISCUSSION

Pathogenesis of solid facial oedema remains unclear, although lymphatic dysfunction is likely to play an important role [8]. Ramirez-Bellver *et al.* [9] showed that in cases of Morbihan disease, histopathological examination may reveal oedema of the dermis, presence of dilated lymphatic vessels in the upper layers of the dermis expressing D2-40 and CD31 antigens, presence of mast cells, and, less frequently, granulomatous lymphangitis. These features correspond to localised lymphoedema; therefore, it is necessary to differentiate it from other diseases associated with lymphoedema, including Melkersson-Rosenthal syndrome [9].

The diagnosis is made on the basis of clinical and histopathological features, excluding other specific causes of facial oedema. Morbihan disease most often occurs in middle-aged Caucasian men. Exposure to sunlight has a negative impact on the course of the disease [10]. The article presents a case of a man with phototype II, in whom the appearance of oede-

no obecności przeciwciał przeciwwądrowych. Z powodu podwyższenia parametrów wątrobowych: ALT 54, AST 45, GGT 93, wykluczono zakażenie wirusami hepatotropowymi. Pacjentowi zalecono unikanie alkoholu oraz wdrożono leczenie wspomagające regenerację wątroby: tymonacyk 200 mg dziennie. W badaniu RTG klatki piersiowej nie było nieprawidłowości. Badanie histopatologiczne (ryc. 2) ujawniło obrzęk skóry właściwej. Na podstawie obrazu klinicznego i badania histopatologicznego rozpoznano chorobę Morbihan. Rozpoczęto leczenie doustnie podawaną izotretynoiną w dawce 20 mg dziennie oraz ketotifenem 2 mg dziennie. Masa ciała pacjenta wynosiła 85 kg. Po 11 miesiącach terapii odnotowano istotną poprawę (ryc. 3).

OMÓWIENIE

Patogeneza litego obrzęku twarzy pozostaje niejasna, choć prawdopodobnie istotną rolę odgrywają zaburzenia funkcji naczyń chłonnych [8]. Ramirez-Bellver i wsp. [9] wykazali, że w przypadkach choroby Morbihan badanie histopatologiczne może ujawnić obrzęk skóry właściwej, obecność poszerzonych naczyń limfatycznych w górnych warstwach skóry właściwej wykazujących ekspresję antygenów D2-40 i CD31, mastocytów i rzadziej – ziarniniakowe zapalenie naczyń chłonnych. Cechy te odpowiadają zlokalizowanemu obrzękowi chłonnemu, dlatego konieczne jest różnicowanie z innymi chorobami przebiegającymi z obrzękiem chłonnym, w tym z zespołem Melkerssona-Rosenthala [9].

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie cech klinicznych i histopatologicznych przy wykluczeniu in-

ma was preceded by erythema and telangiectasia without papules or pustules. The absence of maculopapular eruptions and male sex are factors that adversely affect the response to treatment in patients with Morbihan disease [11].

Because of the rarity of Morbihan disease, there are no prospective studies of its treatment. Therapeutic options include the following: oral isotretinoin, antihistamines (including ketotifen), systemic antibiotic therapy (tetracyclines, metronidazole), systemic corticotherapy, thalidomide, clofazimine, triamcinolone injections, and surgical methods (blepharoplasty, debulking surgery) [9, 12, 13]. The literature is dominated by reports of moderate effectiveness of isotretinoin [14].

Isotretinoin exerts an immunomodulatory and anti-inflammatory effect, and it inhibits proliferation of fibroblasts and connective tissue elements, thanks to which it can reduce the damage to the skin structure sustained in the course of the disease [15]. According to the literature, therapeutic regimens with both high [10] and low [14] doses of isotretinoin are used in Morbihan disease, but approximately 20% of patients remain refractory to this type of treatment. Low risk of adverse effects favours the use of low doses of isotretinoin, and this therapy should be carried out for a minimum of 12 months [14, 16].

Studies show that in the skin of patients with rosacea and Morbihan disease, an excess of mast cells, producing proteases and cathelicidins, such as Cath-37, may be observed [17, 18]. Cath-37 increases the influx of inflammatory cells, and promotes inflammation and angiogenesis. Ketotifen is an approved drug for the treatment of asthma, allergic rhinitis, and allergic conjunctivitis. In doses exceeding therapeutic ones, it stabilises mast cell membranes and inhibits their degranulation. It is possible that stabilisation of mast cells in Morbihan disease have therapeutic benefits, but more research is needed to understand the mechanism of action of ketotifen in this disease.

Kafi *et al.* suggested the use of omalizumab in the treatment of Morbihan disease, assuming that an anti-IgE monoclonal antibody with a proven efficacy in the treatment of chronic urticaria would benefit Morbihan disease by means of stabilising mast cells. These authors reported a reduction in the intensity of erythema and oedema in their patient, and inhibition of the *flushing*-type reaction to environmental factors [19].

In the described case, the patient experienced clinical improvement during the treatment. Isotretinoin and ketotifen were well tolerated, and no adverse effects other than dry lips were observed. The patient continues the therapy and remains under the care of the Dermatology Clinic.

nych specyficznych przyczyn obrzęku twarzy. Choroba Morbihan najczęściej występuje u mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku średnim. Niekorzystny wpływ na przebieg choroby ma ekspozycja na promieniowanie słoneczne [10]. W artykule przedstawiono przypadek mężczyzny o fototypie II, u którego pojawienie się obrzęku poprzedzał rumień i teleangiektazje bez grudek i krost. Brak wykwitów grudkowo-krostkowych i płeć męska należą do czynników niekorzystnie wpływających na leczenie [11].

Z powodu rzadkiego występowania choroby Morbihan brakuje prospektywnych badań dotyczących jej leczenia. Do opcji terapeutycznych należą: doustna izotretynoina, leki antyhistaminowe (m.in. ketotifen), ogólna antybiotykoterapia (tetracykliny), metronidazol, ogólna glikokortykosteroidoterapia, talidomid, klofazymina, iniekcje z triamcynolonu oraz metody chirurgiczne (blefaroplastyka, chirurgia odciażająca) [9, 12, 13]. W literaturze dominują doniesienia o umiarkowanej skuteczności izotretynoiny [14].

Izotretynoina wywiera efekt immunomodulujący i przeciwzapalny, wpływa hamująco na proliferację fibroblastów i elementów tkanki łącznej, dzięki czemu może zmniejszyć uszkodzenie struktury skóry w przebiegu choroby [15]. Według piśmiennictwa zastosowanie w chorobie Morbihan znajdują schematy zarówno z wysokimi [10], jak z niskimi [14] dawkami izotretynoiny, jednak ok. 20% pacjentów pozostaje opornych na to leczenie. Za stosowaniem niskich dawek izotretynoiny przemawia małe ryzyko działań niepożądanych, a terapię należy prowadzić minimum 12 miesięcy [14, 16].

Badania wykazują, że w skórze chorych na trądzik różowaty oraz chorobę Morbihan może występować nadmiar mastocytów produkujących proteazy i katelicydiny, takie jak Cath-37 [17, 18]. Cath-37 zwiększa napływ komórek zapalnych, prowokuje stan zapalny i angiogenezę. Ketotifen jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu astmy, alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i alergicznego zapalenia spojówek. W dawkach przewyższających terapeutyczne stabilizuje błony komórkowe mastocytów i hamuje ich degranulację. Stabilizacja komórek tucznych w chorobie Morbihan może przynosić korzyści terapeutyczne, jednak potrzebne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmu działania ketotifenu w tej jednostce chorobowej.

Kafi i wsp. zaproponowali wykorzystanie w leczeniu choroby Morbihan omalizumabu, zakładając, że przeciwciało monoklonalne przeciw IgE, które ma potwierdzoną skuteczność w leczeniu przewlekłej pokrzywki, może stabilizować mastocyty. Zaobserwowali zmniejszenie nasilenia rumienia i obrzęku u przedstawianej przez nich pacjentki oraz zahamowanie reakcji typu *flushing* na czynniki środowiskowe [19].

CONCLUSIONS

Currently used therapeutic approaches bring benefits to some patients with Morbihan disease. However, further prospective studies are needed to assess the effectiveness of treatments and to establish the pathophysiology of the disease. Morbihan disease has a significant impact on the quality of life and professional life of patients [20], therefore, searching for new therapeutic options is also advisable.

ACKNOWLEDGMENTS

The work was financed by the statutory works fund of the Medical University of Lodz No. 503/5-064-04/503-01.

W opisywanym przypadku zauważono poprawę kliniczną w trakcie leczenia. Odnotowano dobrą tolerancję izotretynoiny i ketotifenu oraz nie stwierdzono działań niepożądanych, poza suchością warg. Pacjent kontynuuje terapię i pozostaje pod opieką poradni dermatologicznej.

WNIOSKI

Dotychczasowe metody lecznicze przynoszą korzyści u części pacjentów z chorobą Morbihan, jednak wskazane jest prowadzenie prospektywnych badań w celu oceny ich skuteczności i ustalenia patofizjologii choroby. Choroba Morbihan ma istotny wpływ na jakość życia i funkcjonowanie zawodowe pacjentów [20], dlatego należy poszukiwać nowych opcji terapeutycznych.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/5-064-04/503-01.

References Piśmiennictwo

- Cabral F., Lubbe L.C., Nóbrega M.M., Obadia D.L., Souto R., Gripp A.C.: Morbihan disease: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol* 2017, 92, 847-850.
- Placek W., Wolska H.: Rosacea - new data on pathogenesis and treatment. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2016, 103, 387-399.
- Weeraman S., Birnie A.: Rosacea causing unilateral Morbihan syndrome. *BMJ Case Rep* 2019, 12, e231074.
- Veraldi S., Persico M.C., Francia C.: Morbihan syndrome. *Indian Dermatol Online J* 2013, 4: 122-124.
- Nagasaka T., Koyama T., Matsumura K., Chen K.R.: Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33, 764-767.
- García-Arpa M., Rodríguez-Vázquez M., Bellido-Pastrana D., Villasanti-Rivas N., Carmona-Rodríguez M.: Persistent facial oedema and erythema in a woman, an uncommon manifestation of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Case Rep Inter Med* 2020, 7, 001462.
- Ferguson D.C., Mawn L.A., Al-Rohil R.N.: Cutaneous angiosarcoma of the eyelid mimicking Morbihan disease. *Am J Dermatopathol* 2018, 40, 617-620.
- Morales-Burgos A., Alvarez Del Manzano G., Sánchez J.L., Cruz C.L.: Persistent eyelid swelling in a patient with rosacea. *P R Health Sci J* 2009, 28, 80-82.
- Ramirez-Bellver J.L., Pérez-González Y.C., Chen K.R., Díaz-Recuero J.L., Requena L., Carlson J.A., et al.: Clinicopathological and immunohistochemical study of 14 cases of Morbihan disease: an insight into its pathogenesis. *Am J Dermatopathol* 2019, 41, 701-710.
- Jungfer B., Jansen T., Przybilla B., Plewig G.: Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology* 1993, 187, 34-37.
- Boparai R.S., Levin A.M., Lelli G.J. Jr.: Morbihan disease treatment: two case reports and a systematic literature review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019, 35, 126-132.
- Veraldi S., Persico M.C., Francia C.: Morbihan syndrome. *Indian Dermatol Online J* 2013, 4, 122-124.
- Yvon C., Mudhar H.S., Fayers T., Siah W.F., Malhotra R., Currie Z., et al.: Morbihan syndrome, a UK case series. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2020, 36, 438-443.
- Welsch K., Schaller M.: Combination of ultra-low-dose isotretinoin and antihistamines in treating Morbihan disease - a new long-term approach with excellent results and a minimum of side effects. *J Dermatolog Treat* 2020, 5, 1-4.
- Smith L.A., Cohen D.E.: Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease. A case series report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2012, 148, 1395-1398.
- Olvera-Cortés V., Pulido-Díaz N.: Effective treatment of Morbihan's disease with long-term isotretinoin: a report of three cases. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2019, 12, 32-34.
- Muto Y., Wang Z., Vanderberghe M., Two A., Gallo R.L., Di Nardo A.: Mast cells are key mediators of cathelicidin initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014, 134, 2728-2736.

18. **Fujimoto N., Mitsuru M., Tanaka T.:** Successful treatment of Morbihan disease with long-term minocycline and its association with mast cell infiltration. *Acta Derm Venereol* 2015, 95, 368-369.
19. **Kafi P., Eden I., Swartling C.:** Morbihan syndrome successfully treated with omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2019, 99, 677-678.
20. **Oussedik E., Bourcier M., Tan J.:** Psychosocial burden and other impacts of rosacea on patients' quality of life. *Dermatol Clin* 2018, 36, 103-113.

Received: 2.06.2020

Accepted: 14.10.2020

Otrzymano: 2.06.2020 r.

Zaakceptowano: 14.10.2020 r.

How to cite this article

Dominiak M., Oszukowska M., Narbutt J., Lesiak A.: Morbihan disease. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 551-556.
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.103891>