

GHID ROZACEE

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Ediția a doua revizuită și adăugită

COORDONATORI:

**Conf. Dr. Alin-Codruț Nicolescu
Prof. Dr. Maria Magdalena Constantin
Prof. Dr. Habil. Alin Laurențiu Tatu
Prof. Dr. Maria Rotaru**

Colaboratori:

**Costina-Cristiana Mutu
Ștefana Bucur
Sînziana Ionescu**



**Editura CURTEA VECHĂ
București
2026**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Ghid Rozacee : ghid de diagnostic și tratament /

coord.: conf. dr. Alin-Codruț Nicolescu prof. dr. Maria Magdalena
Constantin prof. dr. habil. Alin Laurențiu Tatu, prof. dr. Maria Rotaru ;
colab.: Costina-Cristiana Mutu, Ștefana Bucur, Sînziana Ionescu. - Ed. a 2-a
rev. și adăug.. - București : Curtea Veche, 2026

Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-078-9

I. Nicolescu, Alin-Codruț (coord.)

II. Constantin, Maria Magdalena (coord.)

III. Tatu, Alin Laurențiu (coord.)

IV. Rotaru, Maria (coord.)

V. Mutu, Costina-Cristiana (colab.)

VI. Bucur, Ștefana (colab.)

VII. Ionescu, Sînziana (colab.)

CUPRINS

ROZACEE – Definiție, Istoric	5
Epidemiologie, Etiopatogenie	7
Manifestări clinice și paraclinice	23
Tratament rozacee	45
Ce este nou și perspective	85

ROZACEE

DEFINIȚIE, ISTORIC

Alin Laurențiu Tatu

Rozaceea este o afecțiune cutanată cronică inflamatorie ce afectează zona centrală a feței. Sunt patru tipuri clinice de rozacee descrise ca entități distincte dar care cel mai frecvent se întrepătrund semiologic. Este caracterizată în principal de câteva componente clinice cutanate: o modificare vasculară constând în flush intermitent tranzitor, însoțit de telangiectazii, eritem centro-facial persistent–eritroză, precum și de o modificare de tip inflamator asociind erupție acneiformă cu papule, pustule, chiste, edem și hiperplazie sebacee. Aspectul impresionant al hiperplaziei sebacee nazale sub forma rinofimei a fost surprins de pictorul renașcentist Florentin Domenico Ghirlandaio în anul 1490 în tabloul „Bătrânul și nepotul său” ca un contrast însă și o armonie în coexistența între vechi și nou, urât și frumos, între bătrân și tânăr. Încă din timpuri străvechi afecțiunea a fost cunoscută și descrisă în diverse moduri: inițial de Theocrit (poetul ce a creat genul literar al idilei) în jurul anilor 300 î.e.n., apoi în timp devenind o condiție asociată claselor inferioare, consumului de alcool, asociată cu rușinea, minciuna, fiind numită divers de la popularul „blestem al celților” până la termenul medical „gutta rosea”

documentat de J. Plenck (1735-1807), apoi „couperose” până aproape de sfârșitul secolului 19. [1] Primul care separă și consacră termenul de rozacee ca entitate diferită de acneea vulgară este „părintele dermatologiei moderne în Franța” Ferdinand Jean Darier (1856-1938) care publica acest lucru în tratatul său din anul 1909 „Precis de Dermatologie” și apoi în 1936 în unul din cele 8 volume ale „Nouvelle Pratique Dermatologique”. [2]

Referințe

1. Zouboulis, Christos C.; Katsambas, Andreas D.; Kligman, Albert M. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Ed SpringerVerlag Berlin Heidelberg, 2014. p.25.
2. Cribier B. The red face: art, history and medical representations. Ann Dermatol Venereol 2011;138(Suppl):S 172-178.

EPIDEMIOLOGIE, ETIOPATOGENIE

Maria Rotaru

Incidență și prevalență

Incidența rozaceei este de aproximativ 165/100 000 [1] pe an, iar prevalența generală variază în limite destul de largi în funcție de metodologia cercetării, populația studiată și criteriile de clasificare utilizate [2].

La nivel european, prevalența a fost estimată la 0,2-22%, aceasta fiind mai mare în țările nordice precum Estonia - 22%, Suedia - 10% și mai mică în Germania - 2%, Grecia - 1,22%, Regatul Unit - 1,8% și Tunisia - 0,2% [2].

Cea mai frecventă formă clinică de rozacee este cea eritemato-telangiectazică (72-80%), fiind de 3-4 ori mai des întâlnită decât subtipul papulo-pustulos (18-28%). Modificările de tip „fimă” apar rar (4%), iar în cazul subtipului ocular prevalența variază între 6-72% în funcție de metodele de diagnostic și populația studiată [3-5].

Rozaceea afectează în mod egal genul masculin și feminin, subtipul papulo-pustulos și „fima” fiind mai frecvent întâlnite la bărbați, iar cel eritemato-telangiectazic la femei. În majoritatea cazurilor, debutul rozaceei este în jurul vârstei de 30 de ani, cu un vârf

al incidenței între 40-70 de ani. Prevalența afecțiunii crește odată cu vârsta, existând puține cazuri descrise la copii și adolescenți [2,5,6].

Ca atare, datele privind epidemiologia diferă în funcție de diverse studii, dar este acceptat un procent variind între 0,5 și 20% de afectare prin rozacee, cu o medie cuprinsă între 5 și 10% în funcție de loturile populaționale studiate. Rozaceea debutează în jurul vârstei de 30-50 de ani, este de trei ori mai frecventă la femei, dar bărbații fac forme mai severe și fimatoase. [7,8,9,10]

Caucazienii sunt afectați mai frecvent de rozacee față de noncaucazieni, fototipul deschis (Fitzpatrick 1-2) la fel ca și vârsta înaintată crescând riscul de dezvoltare a rozaceei. [10]

Un studiu autohton asupra rozaceei a găsit în lotul observat o afectare femei/barbați(F/B) de 68,69% versus 31,31%. Ca atare raportul a fost de 2,19 cu o frecvență mai mare la femei și o vârstă medie de afectare în lotul studiat de 46,2 ani. [11]

Uneori formele incipiente, infraclinice sau neexamineate dermoscopic pot să fie nediagnosticate, iar adresabilitatea mai mare a femeilor la medicul dermatolog pentru afecțiuni cu localizare facială trebuie de asemenea luată în considerare. [11]

Etiologie

Etiologia rozaceei nu este încă pe deplin elucidată. Pot fi implicați mai mulți factori etiopatogenici: modificările genetice ale sistemului imun, radiațiile ultraviolete, alterările vasculare, modificările barierei cutanate și a filmului hidrolipidic, inflamația de origine neurogenă, factori bacterieni locali sau la distanță, implicarea *Demodex Folliculorum* și modificări ale microbiomului cutanat asociate.

Există de asemenea posibilitatea existenței unei predispoziții spre a face boala, deoarece la aproximativ 10-20% dintre pacienți există un istoric de rozacee în familie, iar afecțiunea are o incidență mai mare în populația Nord Europeană deși nu a fost identificată încă o genă specifică. [12,13]

Factori etiopatogenici

Fiziopatologia rozaceei nu este complet cunoscută și presupune un complex multifactorial ce acționează sinergic, cumulativ sau progresiv pentru realizarea determinismelor vasculare, inflamatorii, imunologice, infecțioase, privind bariera cutanată și secreția de sebum.

Imunitatea și peptidele antimicrobiene

Anomaliile imunitare reprezintă o componentă importantă în fiziopatologia rozaceei. Activarea sistemului imunitar înăscut și adaptativ duce la o producție crescută de citokine proinflamatorii și peptide antimicrobiene. La nivelul pielii pacienților cu rozacee sunt prezente infiltrate celulare situate perivascular și la nivelul foliculului pilosebaceu alcătuite din limfocite Th1 și Th17, macrofage, celule mastocitare și neutrofile, cele din urmă având un rol esențial în patogeneza bolii. De asemenea, se găsesc valori mai mari ale receptorilor Toll-like 2, matrix metaloproteinazelor, kalikreinei 5 și catelicidinei, cu rol în eliberarea de citokine proinflamatorii, chemokine, proteaze și factori care promovează angiogeneza. Acești mediatori sunt asociați cu modificările clinice din rozacee precum eritemul, telangiectaziile și inflamația [14,15].

Pacienții cu rozacee au o expresie bazală crescută a cathelicidinei – o peptidă antimicrobiană și kalikreinei 5-o serinprotează ce

clivează cathelicidina în forma sa peptidică activă numită LL-37 ce diferă în pielea afectată de rozacee față de pielea neafectată. [16,17]

LL-37 fiind exprimată în cantitate crescută intervine apoi în chemotaxia leucocitară, angiogeneză, creșterea expresiei componentelor matriceale extracelulare, iar injectarea sa la șoareci produce la aceștia un răspuns similar cu cel din rozacee dar nu și în pielea lor lipsită de mastocite. [16,17]

Cathelicidina este stimulată și de radiațiile ultraviolete, radicalii liberi de oxigen. [17]

Kalikreina poate fi stimulată de Toll-like receptor 2 (TLR2) și de metaloproteinazele matriceale - în special de tip 2 și 9. [17]

Agenții microbieni

Produșii de degradare ai agenților microbieni pot fi recunoscuți de celulele sistemului imunitar înăscut și pot activa receptorii Toll-like 2 (TLR2) exprimați la nivelul keratinocitelor cu amorsarea proceselor inflamatorii. [14]

TLR2, împreună cu alți receptori, sunt supraexprimați la pacienții cu rozacee, iar activarea acestora promovează formarea catelicidinei, peptidă antimicrobiană, care de asemenea, este supraexprimată. [14,15]

Pacienții cu rozacee au o compoziție diferită a florei comensale cutanate față de subiecții sănătoși. Nu este clar dacă această disbioză declanșează mecanismele fiziopatologice ale rozaceei sau reprezintă o consecință a modificărilor apărute. [18] În foliculul pilosebaceu sunt prezenți, în mod normal, acarienii *Demodex* și bacteria gram negativă *Bacillus oleronius*, însă cu o densitate mai mare a paraziților la pacienții cu rozacee, comparativ cu grupul de control, sugerând implicarea acestora în fiziopatologia bolii. [18,19]

Acarienii *Demodex* reprezintă cele mai mari și mai complexe microorganisme aparținând microflorei cutanate: *Demodex Folliculorum* (cu dimensiunea de 440 μm , prezent în partea superioară, infundibulară a foliculului pilosebaceu) și *Demodex Brevis* (cu dimensiuni de până în 240 μm prezent mai profund în zona glandulară a unității pilosebacee). [20]

Acești *Demodex* sunt prezenți în mod special în arii cu glande sebacee, în zona tegumentului facial dar și la nivel auricular, pleoape (glandele Moll, Meibomius), torace, vestibul nazal, areola mamară dar nu pe scalp. [21,22]

Părțile componente ale *Demodex* sunt gnatosoma (gura), podosoma (partea prin care prin intermediul celor 4 perechi de picioare se poate deplasa și migra într-un anumit teritoriu între foliculi cu o viteză de 16 mm/h, activitate care are loc predominant nocturn din cauza fototaxiei) și opistosoma – zona efilată terminală; ciclul de dezvoltare – larvă, protonimfă, nimfă durează în medie 14,5 zile. [20] La pacienții cu rozacee infestarea cu *Demodex* este definită de detecția a peste 5 acarieni/cm² pe zona lezională și apare în 50% din cazuri [17]. Ei pot fi identificați clinic sub forma de mici efilari albe – spinulozis, dermoscopic – sub forma de cozi de *Demodex* sau mici triunghiuri galben gremoase cu situate foliculare, dar și prin tehnici de detecție avansată ca Microscopia confocală in vivo și tomografia în coerență optică.

Demodex în stare multiplicată intervine în rozacee prin intermediul chitinei din citoskeletonul său și prin aceasta sau prin bacteriile endosimbiotice atașate și se poate activa TLR2 cu activarea kalikreinei. [20]

De altfel un studiu comparativ între crema cu permetrină 5%, un gel cu metronidazol 0,75% și placebo folosite pentru tratarea rozaceei papulopustuloase a arătat că permetrina a fost mai eficientă în a scădea colonizarea cu *Demodex Folliculorum* decât Metronidazolul dar nu și din perspectiva clinică, ceea ce evocă posibilitatea importanței implicării în rozacee a florei bacteriene atașate *Demodex*. [23]

Astfel, *Bacillus oleronius* a fost cultivat doar dintr-un *Demodex* izolat la rândul său de pe tegumentul cu rozacee iar neutrofilele subiecților sănătoși incubate cu antigene ale *Bacillus* au crescut producția de metaloproteinaze, IL 8 și cathelicidină. [17] Studii recente au identificat trei noi specii de *Bacillus* (*Pumilus*, *Cereus*, *Simplex*) ce au fost descriși ca atașați *Demodex Folliculorum* prin tehnica spectrometriei de masă MALDI-TOF astfel: *B. Simplex* izolat din *Demodex* extras din aria de spinulozis al unui caz de demodecidoză primară spinulozică, *B. Cereus* (capabil de a produce diverse enzime și toxine cu rol în inflamație) din *Demodex* izolat într-un caz de dermatită facială de tip rozaceiform indusă de utilizarea de steroizi topici (DFRIST) și în final *B. Pumilus* (ce produce lecitinaza cu efect fotolitic asupra cazeinei) din *Demodex* recoltat din arie de spinulozis clinic la un pacient cu rozacee. [23,24,25]

Rezultatele obținute pot indica astfel o diversitate și o diferență a tipurilor de microbiom atașat *Demodex Folliculorum* în rozacee, DFRIST sau demodecidoza primară.

Staphylococcus epidermidis, bacterie comensală de la nivelul pielii normale, are un rol important în apărarea antimicrobiană împotriva *Staphylococcus aureus*. *S. epidermidis* a fost izolat de la nivelul pustulelor pacienților cu rozacee și este implicat în apariția subtipului papulo-pustulos și ocular. Tulpinile izolate de la acești

pacienți sunt diferite față de cele găsite la persoanele sănătoase, secretă mai multe proteine și au capacitate beta-hemolitică crescută, fiind recunoscute de receptorii Toll-like 2, cu activarea kalicreinei 5 și a cascadei proinflamatorii. [26]

Singurul tip de Stafilococ izolat din pustulele de rozacee, *Stafilococcus Epidermidis* este parte din flora saprofită dar poate secreta factori de virulență în anumite condiții (de exemplu Stafilococ beta-hemolitic ce ar putea stimula TLR2), factori ce lipsesc Stafilococului din pielea nelezată de rozacee (nonhemolitic).

Rolul *Helicobacter pylori* (HP) în patogeniza rozaceei este controversat, unele studii arătând o prevalență crescută a HP la pacienții cu rozacee și o îmbunătățire a bolii după eradicarea HP [6,15,27]

Ca atare nu există un consens privind rolul *Helicobacter Pylori* în etiopatogenia rozaceei datorită studiilor clinice cu rezultate contradictorii, a prezenței anticorpilor anti H.Pylori până la 50% din populație și a faptului că tratamentele cu antibiotic sunt necesare în ambele afectări îngreunând astfel interpretarea răspunsului clinic.

Proteina numită citotoxina asociată genei A (CagA) este un factor de virulență a H. Pylori.

Este posibil ca doar aceste tulpini ale H.Pylori să influențeze rozaceea prin posibila eliberare de gastrină întrucât a fost prezentă la 75% din pacienții cu rozacee testați pentru anticorpii anti CagA. [14]

Inflamația neurogenă și hiperreactivitatea vasculară

Conceptul de neurobiologie cutanată include un sistem complex de căi mono și/sau bidirecționale intim unite care leagă pielea de sistemul nervos, imunitar și endocrin. Acest sistem coordonează o

varietate de funcții fiziologice și fiziopatologice prin intermediul mediatorilor. [15]

Modificări neurogenice. Deficitul căii nervoase aferente trigeminale poate predispune la flush facial repetitiv, care la rândul său poate determina vasodilatație tranzitorie apoi permanentă-telangiectazii. În rozacee sunt activi receptori ai canalelor din grupul ankirin TRPA (transient receptor potential family A) în special TRPA 1 și din grupul vanilloid TRPV (transient receptor potential vanilloid) în special TRPV 1-4. [17]

Receptorii TRPA, prezenți în neuronii senzoriali sunt activați de temperatura crescută, condimente, muștar și aldehida cinamică din scorțisoară cauzând vasodilatație și flush. [10] Receptorii TRPV prezenți în terminațiile neuronale dar și în keratinocite sunt stimulați de cap-saicină, inflamație, caldura iar alții funcționează ca un osmoreceptor și produc vasodilatație. [17]

Pacienții cu rozacee reacționează la o varietate de factori declanșatori, precum: modificările de temperatură, căldura excesivă, frigul, exercițiile fizice intense, radiațiile UV, mâncarea picantă/fierbinte și alcoolul. Răspunsul la acești factori este declanșat de activarea anumitor receptori exprimați la nivelul fibrelor nervoase, keratinocitelor și celulelor imune. Activarea acestor receptori este mai importantă la pacienții cu rozacee și determină eliberarea de neuropeptide vasoactive și inflamatorii, ce cauzează vasodilatație, eritem, sensibilitate crescută a pielii, prurit și durere. [14,15,28]

Alterările vasculare. Vasele de sânge ale pacienților cu rozacee au diametrul mai mare decât la indivizii sănătoși, formă tortuoasă și

permeabilitate redusă, factori care contribuie la dezvoltarea hiperemiei și al edemului facial. [18,19]

Fluxul vascular la nivelul leziunilor de rozacee facială măsurat prin laser Doppler este de 3-4 ori mai mare față de normal. De asemenea vasodilatația este stimulată alături de angieneză și proliferare vasculară de cathelicidină și interleukina 8 și este favorizată uneori de elastoza solară prezentă la nivelul tegumentului facial. [10,11]

Rolul radiațiilor UV în patogeneza rozaceei a fost sugerat de frecvența crescută a bolii la persoanele cu fototip cutanat deschis, localizarea eritemului la nivelul suprafețelor convexe și prezența elastozei solare.

Expunerea la radiația solară crește cantitatea de specii reactive de oxigen la nivelul pielii, cu activarea receptorilor Toll-like 2 și propagarea unor cascade inflamatorii kaliceină 5-cathelicidină.

Studiile asociază expunerea la UV preponderent cu subtipul 1 de rozacee, gradul expunerii fiind proporțional cu severitatea eritemului și telangiectaziilor. [18]

Ultravioletele de tip A stimulează metaloproteinazele matriceale și denaturează collagenul dermic, ultravioletele de tip B stimulează producția de Vascular endothelial growth factor (VEGF), ambele contribuind astfel la modificările vasculare în rozacee dar și la modificările inflamatorii prin intermediul stimulării formării de radicali liberi de oxigen dar și prin stimularea sintezei de vitamina D în piele ce stimulează la rândul lor cascada kalikreină cathelicidină. [17]

Factorul genetic

Din cauza prevalenței crescute a rozaceei la persoanele nord europene, a fost suspectată existența unei predispoziții genetice a pacienților.

În cadrul studiului genomului persoanelor cu rozacee a fost identificat un polimorfism al genelor BTNL2, HLA-DRA și genei glutathion-S transferazei, gene asociate cu complexul major de histocompatibilitate, astfel reliefând rolul anomaliilor imunitare în cadrul patogenezei bolii. [17]

Modificările barierei cutanate și a filmului hidrolipidic

Creșterea nivelului proteazelor serice contribuie la scăderea funcției de barieră cutanată; această funcție poate fi restabilită prin tratament.

În rozacee există o creștere a pierderii transepidermice de apă și o reactivitate cutanată crescută la testul topic cu acid lactic utilizat pentru măsurarea funcționării barierei cutanate. [10]

Tratând pacienții având rozacee papulo pustuloasă cu minociclină timp de 6 săptămâni a fost observată creșterea hidratării cutanate și diminuarea eritemului facial. [20]

La unii pacienți există o hiperseboree și o hipertrofiere a glandelor sebacee, la alți pacienți un deficit de secreție, dar localizarea pe arii cu buna reprezentare a glandelor sebacee a sugerat și posibilitatea alterării lipidelor zonale la nivel structural, ceea ce le-ar conferi acestora proprietăți imunogenice și proinflamatorii. [10]

Alți factori

Anumite *medicamente* pot fi implicate în inducerea eritemului tranzitor, și anume amiodarona, dermatocorticoizii sau acidul nicotinic. [17]

S-a observat că *fumatul* reduce riscul apariției rozaceei. Acest fapt se poate datora inhibării vasodilatației periferice și imunosupresiei. [5,14]

Clasificare

În anul 2002 a fost publicată prima clasificare a rozaceei, cu scopul de a standardiza diagnosticul bolii, ce cuprinde o serie de caracteristici primare precum eritemul tranzitor sau persistent, papule, pustule sau telangiectazii cu distribuție centro-facială și manifestări oculare ce au valoare diagnostică și caracteristici secundare printre care senzația de arsură, de piele uscată sau edem care pot apărea independent sau asociat celor primare. [29]

În această clasificare au fost descrise patru subtipuri clinice ale rozaceei:

- subtipul I – rozaceea eritemato-telangiectazică,
- subtipul II – rozaceea papulo-pustuloasă,
- subtipul III – rozaceea fimatoasă și
- subtipul IV – rozaceea oculară. [29]

Rozaceea eritemato-telangiectazică este caracterizată prin eritem persistent cu localizare predominant facială, cu respectarea regiunii perioculare, asociată frecvent cu apariția de telangiectazii. Eritemul se poate extinde și la nivelul urechilor, gâtului și în regiunea toracelui superior. [30]

În forma papulo-pustuloasă a rozaceei, pacienții prezintă pe lângă eritem, papule și pustule cu distribuție centro-facială. [30] Rozaceea fîmatoasă se caracterizează prin îngroșarea pielii și apariția unor nodozități pe suprafață, cel mai frecvent fiind localizată la nivel nazal. [29]

Rozaceea oculară se manifestă prin hiperemie conjunctivală, hiperlacrimație, senzație de arsură locală, vedere încețoșată, telangiectazii la nivelul conjunctivei, pleoapelor și eritem periocular. [6]

În anul 2016, ROSCO (global ROSaceaCOnsensus) a introdus o nouă clasificare a rozaceei ce se bazează pe aspectul fenotipic, cu stabilirea a două caracteristici individuale cu valoare diagnostică:

1. eritem centro-facial persistent, asociat cu intensificare periodică și
2. modificări de tip „fîmă“.

De asemenea, apariția izolată a eritemului tranzitor, telangiectaziilor și papulelor/pustulelor inflamatorii nu au fost considerate ca fiind cu valoare diagnostică. [31]

Bibliografie

1. Spöndlin, J., Voegel, J., Jick, S. and Meier, C. (2012), A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *British Journal of Dermatology*, 167: 598-605.
2. Abram, Kristi Silm, H.Maaroos, Heidi Oona, Marje. (2009). Risk Factors Associated with Rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 24. 565-71. 10.1111/j.1468- 3083.2009.03472.x.
3. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282-289.

4. Abram K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. *Acta DermVenereol.* 2010; 90(3):269-273. doi:10.2340/00015555-0856
5. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S27-S35. doi:10.1016/j.jaad.2013. 04.043
6. Michel JL, Cabibel F. Fréquence, gravité et traitement de la rosacé eoculaire au cours de la rosacéecutanée [Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(1 Pt 1):20-24
7. Rohrich RJ, Griffin JR, Adams WP Jr. Rhinophyma: Review and update. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(3):860–869; quiz, 870.
8. Scheinfeld NS. Rosacea. *Skinmed* 2006;5:191–194.
9. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Dermatol Venereol* 1989;69:419–423.
10. Voicu C, Clătici VG. Rosacea (Part 1) – Epidemiology, history and aetiopathogenesis. *RoJCED* 2014; 1(1): 72-76
11. Tatu AL, Drăgăniță AMV, Clătici VC. Observations about epidemiology, clinical- dermoscopic correlations and some comorbidities related to a group of Romanian Rosacea patients. *RoJCED* 2015;2(4):266-269
12. Bolognia J., Joriso J, Schaffer J. *Dermatology.* Ediția a3-a Ed. Elsevier Saunders, New York 2012, pg 561-570
13. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A. et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13:975-980
14. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2018; 36(2): 81-86.
15. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1885. Published 2018 Dec 3.
16. Two AM, Wu W, Gallo RL et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(5):749-58
17. Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. *Am Fam Physician.* 2002 Aug 1;66(3):435-40.

18. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51(3): 327-344. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.030
19. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea [published correction appears in *Arch Dermatol*. 2010 Dec;146(12):1412]. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):896-902.
20. Clătici VC, Ursu D, Fica S. Non invasive evaluation of patient with acne and rosacea. Implications in case - management. *RoJCED* 2015;2(3):168-179
21. Ni Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in rosacea patients improve after minocycline therapy. *Br J Dermatol*. 2014;171:259-266
22. Argenziano G, Donnarumma G, Iovene MR et al. Incidence of anti-Helicobacter Pylori and CagA antibodies in rosacea patients. *Int J Dermatol*. 2003;42:601-604
23. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of Demodex mites: Challenges and Solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 ;30(5):764-75.
24. Tatu AL, Cristea VC. Unilateral Blepharitis With Fine Follicular Scaling. *J Cutan Med Surg*. 2017. 21(5):442
25. Tatu AL, Cristea VC. Pityriasis Folliculorum of the Back/Thoracic Area: Pityrosporum, Keratin Plugs, or Demodex Involved? *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):441
26. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, Shirato K, Preda V. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):49-52.
27. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):749-760
28. Barbara M. Rainer, Sewon Kang & Anna L. Chien (2017) Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment, *Dermato-Endocrinology*, 9:1,
29. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Apr; 46(4): 584-7

30. Van Zuuren, E. J., Arents, B. W. M., van der Linden, M. M. D., Vermeulen, S., Fedorowicz, Z., & Tan, J. (2021). Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22(4), 457–465.
31. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSaceaCOnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176 (2):431-438.
32. Nicolescu, A.C., Constantin, M.M., Rotaru M. și colab. (2022). Ghid Rozacee: Ghid de diagnostic și tratament, Editura Curtea Veche.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI PARACLINICE

Costina-Cristiana Mutu, Ștefana Bucur

Manifestări clinice

Rozaceea, este o afecțiune cutanată inflamatorie, cu evoluție cronică, recidivantă, cu un spectru bogat de caracteristici clinice, de severitate variabilă, care afectează în principal ariile centrale ale feței, mai ales la femeia de vârstă adultă [1].

Din punct de vedere clinic este utilă clasificarea rozaceei în următoarele patru subtipuri: eritemato-telangiectazică, papulo-pustuloasă, fîmatoasă și oculară. Această clasificare a rozaceei în subtipuri și încadrarea fiecărui subtip în grade de severitate – ușoară, moderată și severă (grad 1-3) – ajută în ghidarea intervenției terapeutice inițiale și monitorizarea răspunsului clinic. La consultația inițială, pacientul trebuie avertizat că boala are o evoluție cronică și poate recidiva, ceea ce conduce la necesitatea menținerii terapiei în perioadele de remisiune [2,3]. Clasificarea însă trebuie privită orientativ, deoarece există suprapuneri clinice astfel încât un pacient poate prezenta diverse caracteristici care aparțin mai multor tipuri clinice.

Încă din anul 2002 Comitetul de experți ai Societății Naționale Americane de studiu al Rozaceei a divizat criteriile de diagnostic în primare și secundare, prezența unuia sau mai multe criterii primare fiind indicatoare de diagnostic, semnele secundare putând să nu apară sau să apară independent. [4]

Diagnostic:

1. Unul sau mai multe criterii primare: Flush (eritem tranzitor), eritem permanent, papule și pustule, telangiectazii.

2. Unul sau mai multe criterii secundare: senzația de arsură sau înțepătură, plăci eritmatoase fixe, xeroză facială, edem, manifestări oculare, localizări periferice, modificări fimatoase. [5]

Același comitet de experți a descris 4 subtipuri de rozacee ce pot fi întrepătrunse între ele și anume:

- *Rozaceea eritemato-telangiectazică (subtipul 1; ETTR)*: Există o tendință la flush în combinație cu un eritem facial persistent și uneori telangiectazii. În mod tipic, acești pacienți au fototip cutanat I sau II și aspectul clinic poate fi dificil de diferențiat de fotoîmbătrânirea telangiectazică [2]. Eritemul poate implica și periferia feței, urechile, gâtul, regiunea superioară a decolteului și, de obicei, crușă tegumentul periocular. [6] Rezumând, forma eritemato-telangiectatică este caracterizată de episoade tranzitorii de flushing și netranzitoriu de eritem centrofacial persistent. Telangiectaziile pot fi prezente în mod obișnuit în această formă însă prezența lor nu este obligatorie realizării diagnosticului clinic; [4, 5]

- *Rozaceea papulo-pustuloasă (subtipul 2; PPR)*: Pacienții se prezintă cu o erupție centro-facială formată din multiple papule eritematoase, mici (< 3 mm), sub formă de dom, unice sau grupate. Unele dintre leziunile inflamatorii au o pustulă centrală. În mod caracteristic, papulele și pustulele se află în stadii diferite ale evoluției. Cu toate că pacienții acuză disconfort ușor sau prurit și leziunile pot fi ușor dureroase, afectarea de tip psihosocial cauzată de erupție depășește frecvent semnele fizice. Papulele sau pustulele individuale au o durată de aproximativ două săptămâni, urmând să fie înlocuite de un eritem postinflamator care păleşte în decurs de 10 zile. Cicatricele reziduale nu reprezintă o caracteristică a PPR. Un halou eritematos poate înconjura leziunile inflamatorii mai mari, iar în cadrul acestui inel pot fi observate vase telangiectazice. Ocazional, în cazul unei boli mai severe, pot fi prezente scuame sau cruste, afecțiune denumită dermatită rozaceiformă. În cele din urmă, unii pacienți prezintă un anumit grad de eritem persistent la nivelul obrajilor care poate reprezenta o asociere între eritemul postinflamator, telangiectazii și vasodilatație [2].

Forma papulo-pustuloasă caracterizată prin prezența de papule și pustule tranzitorii cu dispoziție centrofacială poate asocia în cazurile severe cu inflamația cronică ce se poate solda cu un edem facial cronic [4, 5]

- *Rozaceea fimatoasă (subtipul 3)*: În această formă de rozacee, hipertrofia glandelor sebacee este acompaniată de fibroză. Rinofima este cea mai frecventă prezentare clinică, cu

răspândire mai mare la bărbați. Rar pot fi implicate și alte zone.

- Forma fimatoasă se manifestă prin interesarea pielii prin îngroșare, îndurare și cu o suprafață neregulată nodulară produsă prin hiperplazia neuniformă a glandelor sebacee la nivel nazal, al bărbiei, frontal, bărbia, urechile, pleoapele fiind în funcție de localizare, ca atare numită Rinofimă, Gnatofimă, Metofimă, Otofimă, Blefarofimă [4, 5]
- Cu toate acestea, rozaceea fimatoasă poate să apară de novo fără să fie precedată de alte modificări cutanate și, din acest motiv, nu ar trebui privită ca un stadiu final al rozaceei. Semnul clinic cel mai precoce apărut în rinofimă este prezența foliculilor patuloși („porii dilatați”) la nivelul porțiunilor distale ale nasului. În cazuri severe de rinofimă, hipertrofia țesutului duce la deformare nazală prin prezența unor excrescențe nodulare, moi, cărnoase. Cu toate că au fost raportate cazuri de carcinoame bazocelulare apărute în pielea afectată de rinofimă, nu există suficiente dovezi care să susțină acest lucru. Modificările edematoase observate la pacienții cu rozacee inflamatorie severă nu trebuie confundate cu rozaceea fimatoasă. Aceste modificări, spre deosebire de cele ale rozaceei fimatoase, se îmbunătățesc după rezolvarea cu succes a leziunilor inflamatorii; cu toate acestea, poate persista un mic grad de limfedem [2].

Tabel 1. Tipuri de rozacee fimatoasă [2]

Fima	Caracteristici clinice
Rinofima	• Se manifestă inițial ca foliculi dilatați la nivelul marginii distale a nasului
	• Când modificările sunt marcate, apare deformarea debilitantă a nasului
Gnatofima	• Apare rar, cu implicarea tipică a zonei centrale mentoniere
	• Poate produce edem asimetric
Otofima	• Afectează frecvent jumătatea inferioară a helixului și lobul urechii
Metofima	• Edem ferm la nivel central
Blefarofima	• Edem al pleoapelor
	• Observată frecvent ca o componentă a rozaceei edematoase, dar poate acompania rozaceea severă papulo-pustuloasă sau rozaceea oculară

- *Rozaceea oculară (subtipul 4)*: această formă poate fi sau nu acompaniată de modificările cutanate din rozacee. În lipsa modificărilor cutanate, diagnosticul de rozacee oculară poate fi dificil de stabilit. Pacienții cu ETTR și PPR sunt, în mod particular, vulnerabili la dezvoltarea inflamației oculare (până la 50% afectați). Semnele și simptomele sunt nespecifice și includ uscăciune, senzație de nisip la nivelul ochiului, incapacitatea de a folosi lentile de contact, lăcrimare, cruste la

nivelul marginilor pleoapelor, orjelete frecvente și uneori prurit. Semnele clinice ale subtipului ocular sunt diverse - pot fi prezente mici concrețiuni la nivelul bazei cililor (mătrează conicală) sau descuamare ușoară a marginilor pleoapelor. Când boala este activă, există semne de blefarită, frecvent cu edem al pleoapei și hiperemie conjunctivală; aspectul general este cel al “ochiului roșu”. Chisturile formate de la nivelul glandelor Meibomius (chalazion) se prezintă sub formă de tumefieri ferme ale suprafeței cutanate tarsale, în timp de orjeletul se prezintă similar, dar este sensibil la palpare și frecvent dureros. Boala oculară severă (ex. keratită, neo-vascularizație corneală, uveită, sclerită, irită) se întâlnește rar la pacienții cu rozacee [2].

Este de importanță majoră anamneza și examenul clinic pentru depistarea formei oculare, ce a fost definită ca având cel puțin unul din semnele sau simptomele următoare: aspect apos și sângerieu, senzație de corp străin, înțepătură, uscăciune, prurit, sensibilitate crescută la expunerea la lumină, vedere încețoșată, telangiectazii conjunctivale și modificări ale marginii palpebrale, eritem palpebral.

Alte semne pot fi conjunctivita, blefarita, chalazion, scuame fine pilare palpebrale, adesea indicând prezența *Demodex Folliculorum* la nivel palpebral. (4,5,6)

Forma oculară poate să apară în 6-50% din cazurile de rozacee, poate să apară și în afara manifestărilor cutanate de rozacee, poate precede 20% din cazurile de rozacee cutanată sau poate urma 50% dintre acestea iar 30% apar concomitent.

Un studiu autohton a identificat într-un lot populațional din sud estul României subtipurile de rozacee cu următoarea distribuție: forma eritemato -papulo-pustuloasă 51,30 % (4,9 to 1 F/B), telenagietazică 41,73 % (2,2 to 1 F/B), forme fimatoase 9,56%(1 la 4,5 F/B), rozacee de tip ocular fie cu manifestări clinice evidente - conjunctivită sau blefarită 10,43% sau doar simptomatică - prurit, sensibilitate la lumină, arsură, senzație de corp străin apărute la 36,52% (2,8 LA 1 F/B)7. [7]

Deoarece poate să apară scăderea acuității vizuale din cauza modificărilor cicatriceale sau ale neregularităților corneene, deoarece diagnosticul dermatologic rezidă din judecata cazului de către clinician este recomandat screeningul afectării posibile oculare și recomandarea de evaluare oftalmologică în cazul prezenței semnelor sau simptomelor conjunctivale și ale marginii palpebrale. [7]

Cele patru tipuri clinice de rozacee descrise mai sus sunt de fapt modalitățile clasice de prezentare ale acestei afecțiuni. În literatura de specialitate se pot întâlni însă descrieri și pentru alte forme de prezentare clinică, mai puțin frecvente în practica de zi cu zi. Dintre aceste tipuri vom aminti *rozaceea granulomatoasă*, caracterizată prin papule monomorfe, persistente, de culoarea pielii până la nuanțe brun-roșcate. Alte entități descrise sunt reprezentate de *rozaceea conglobată*, caracterizată clinic prin leziuni inflamatorii chistice care în urma procesului de vindecare lasă cicatrice, *rozaceea fulminans (pioderma facială)*, caracterizată de erupție acută formată din papule și pustule inflamatorii pe un fond eritematos, mai frecvent întâlnită la femeile la

vârsta fertilă sau la gravide și *rozaceea indusă / declanșată de steroizi*, caracterizată inițial de eritem și telangiectazii.

În *rozaceea granulomatoasă* sunt prezente papule mono- morfe, persistente, de culoarea pielii până la roșu-brun, sub formă de dom, localizate la nivel centro-facial, care de obicei măsoară 1–3 mm în diametru. Această variantă apare atât la copii, cât și la adulți și se poate remite spontan în decurs de câțiva ani de la primele leziuni, fără apariția recăderilor. Leziunile extrafaciale (ex. scalp, gât, trunchi superior) se observă mai frecvent în cadrul variantei granulomatoase. Unii autori consideră *lupusul miliar diseminat facial* (lupus miliaris disseminatus faciei, LMDF) o formă severă de rozacee granulomatoasă. Granuloamele dermice observate în piesele de biopsie au frecvent necroza cazeoasă central. Recent, termenul de *granuloame faciale idiopatice cu evoluție regresivă* (facial idiopathic granulomas with regressive evolution, FIGURE) a fost propus ca alternativă pentru LMDF. Din păcate, cicatricile faciale semnificative pot reprezenta o sechelă permanentă. Ocazional, există implicare extrafacială care poate fi confundată cu alte boli granulomatoase ca sarcoidoza, tuberculoza cutanată sau forma necrobiotică a granulomului inelar [2].

Rezumând există variante ale Rozaceei:

- rozaceea granulomatoasă - apar multipli noduli sau papule situate sau nu pe fond eritematos,
- rozaceea limfedematoasă - edem instalat progresiv, indurativ facial prin inflamație cronică,
- rozacee fulminans (pyoderma faciale, rozaceea conglobată) - apare mai ales la femei tinere - 20 ani, debutează brusc cu papule, pustule, noduli cu abcese și zone comunicante de drenaj pe bărbie, obraji, frunte pe un fundal de eritem facial difuz -

forma fiind disputată din perspective clinice în raport cu clasificările. [8]

Rozaceea indusă sau declanșată de steroizi este o formă de rozacee mai rar întâlnită și frecvent greșit diagnosticată. Poate apărea după administrarea îndelungată de glucocorticoizi topici sau sistemici. Inițial este caracterizată de eritem și telangiectazii, ulterior apar papule și pustule foliculare. Este necesară întreruperea administrării de glucocorticoizi, chiar dacă aceasta poate duce inițial la înflorirea leziunilor [1].

Dermatita Faială Rozaceiformă Indusă după tratamente prelungite cu corticosteroizi potenți topici (DFRIST) sau la utilizatorii inhibitorilor de calcineurină pe perioade lungi la nivel facial DFRIST apare după folosirea timp îndelungat a dermatocorticoizilor pe tegumentul facial cu diverse motivații, de exemplu în scopul tratării: dermitei seboreice faciale la 53,84% din cazuri, dermitei xerotice persistente la 21,53%, eczemei de contact localizată facial la 10,76% acneei vulgare 9,23%, dermitei atopice la 4,61%. [9]

Atrofia cutanată poate fi vizibilă clinic la 15,38% din cazurile de DFRIST însă prin dermoscopie crește numărul cazurilor identificate precoce la 20%. Dermoscopic ariile atrofice se observă intervascular sub forma unor zone albe nestructurate. [9]

Ariile atrofice indică DFRIST și nu rozacee. Dermoscopia a indicat atrofie la utilizatorii pe perioade lungi de steroizi topici - 9 luni, utilizare minim bisăptămânală. Dermatocorticoizii utilizați, mai frecvent incriminați în producerea DFRIST au fost: Fluocinolon Acetonid - 38,46%, Triamcinolon Acetonid 21,53%, Clobetazol Propionat 16,92%, Betametazonă Dipropionat 12,30%, Mometasone Furoat - 10,76%. [9, 10, 11]

Recomandările de utilizare a acestor preparate cortizonice au venit, conform unui studiu, în 56,92% din cazuri de la medicul de familie, de la farmacist 24,61% iar automedicația a fost prezentă la 18,46%. [9]

La o pacientă care a folosit timp îndelungat periocular Clobetazol Propionat pentru o xeroză zonală a apărut o atrofie locală și pacienta a dezvoltat glaucom. [11]

Manifestări atipice ale rozaceei includ eritem persistent localizat la nivelul scalpului sau scrotului [1].

Semne extracutanate asociate

Rozaceea interesează pielea facială și mucoasa oculară dar studii recente observă prezența de comorbidități, unele cu o prezență la peste 50% din cazuri, ceea ce ar deschide o dilemă privind posibila interpretare ca afecțiune cutaneo mucoasă însoțită de manifestări la distanță.

Datele clinice și anamnestice arată prezența următoarelor comorbidități: alergii la alergeni aeropurtați (IgE la alergeni > 0,35 Ku/l, în special la *Dermatophagoides pteronissinus* și *Pharinae* - 25,21%) la 54,58% dintre pacienți, tulburări gastrointestinale (boala de reflux gastro-esofagian, gastrita, ulcer, sindromul colonului iritabil) la 51,3%, sindrom metabolic (diabet, hipertensiune arterială, hiperlipemie, obezitate) la 46,8% dintre pacienții cu Rozacee [12].

Criteriile diagnostice pentru rozacee (adaptate după Wilkin și colab. [6].

Prezența a ≥ 1 dintre următoarele **caracteristici primare**:

- Flush (eritem tranzitor)
- Eritem persistent

- Papule și pustule
- Telangiectazii

Pot fi prezente ≥ 1 dintre **caracteristicile secundare**:

- Senzație de arsură sau usturime
- Placă
- Xeroză cutanată
- Edem
- Manifestări oculare
- Localizare periferică
- Modificări fimatoase

Diagnosticul de rozacee se stabilește ținând cont de examenul clinic, anamneză și particularitățile individuale.

Investigații paraclinice

Diagnosticul rozaceei este în special clinic, însă pot fi efectuate diverse investigații paraclinice suplimentare.

Investigații de laborator

Examenul bacteriologic din pustule pentru eliminarea unei cauze infecțioase exogene.

Investigații imagistice

Măsurarea Doppler a fluxului vascular facial, tomografia optică coerentă, microscopia cu scanare laser, microscopia confocală, folosirea câmpului întunecat pentru identificarea fluorescenței albastre pot fi utilizate pentru identificarea multiplicării Demodex. [13]

De multe ori în afară de datele clinice, putem observa unele elemente prezente la nivel infraclinic prin utilizarea dermatoscopiei. Dermoscopic în rozacee sunt tipice telangiectaziile - vase poligonale sau tortuoase sau reticulare. [12,14]

Dermoscopia *Demodex* relevă fie cozile sale fie prezența unor dopuri de formă triunghiulară efilată sau de formă ovalară la nivel folicular. [14]

Un studiu dermoscopic în rozacee a identificat următoarele- 39,13% din pacienți au scuame, 56,52% pustule, 62,31% cozi sau dopuri de *Demodex*, 64,49% eritem depresibil, 100% vase telangiectatice. De subliniat că prezența la nivel clinic a spinulosisului a fost însoțită de prezența la nivel dermoscopic de cozi sau dopuri foliculare, iar *Demodex* a fost izolat din acele arii și identificat microscopic [12].

Se poate efectua testarea parazitologică pentru prezența *Demodex folliculorum* la nivel facial, datele din literatură sugerând faptul că persoanele cu rozacee au o densitate mai mare a acestui parazit.

Această densitate crescută poate avea un rol în mecanismele fiziopatologice ale rozaceei prin declanșarea reacțiilor imune specifice sau a inflamației, prin blocarea mecanică a foliculului pilos sau ca vector pentru bacterii. [15]

Endosimbionții *Demodex Folliculorum* pot fi identificați prin diverse metode, incluzând tehnica MALDI-TOF prin care au fost identificați *Bacillus Oleronius*, *Cereus*, *Pumilus*, *Simplex*, *Corynebacterium kroppenstedtii*, posibil stimulatori ai fenomenului inflamator din rozacee pe calea stimulării TLR.

Când numărul acarienilor este mare și aceștia infectează un folicul pilosebaceu, din punct de vedere histopatologic se observă un infiltrat perifolicular intens cu celule T helper CD4+ .(16)

Scrapingul (răzuirea) cutanat, pensarea de fire ale genelor, biopsia cutanată de suprafață (simplă sau modificată cu utilizarea de superglue), sunt metodele utilizate pentru izolarea, identificarea și numărarea microscopică a Demodex Folliculorum (considerat multiplicat la identificarea a peste 5 acarieni pe cm²). [13]

Depistarea Demodex prin Dermoscopie Tomografie în Coerența Optică și numărarea de acarieni Demodex din folicul cu ajutorul Microscopiei Confocale de Reflectantă reprezintă metode diagnostice moderne in vivo ce pot evidenția prezenta acarienilor, chiar și în cazuri cu manifestări subclinice.

Investigații de laborator

Examenul bacteriologic din pustule pentru eliminarea unei cauze infecțioase exogene.

Ca teste de screening ale comorbidităților pot fi recomandate teste pentru H Pylori, trigliceridele, colesterolul, lipidele totale (privind sindromul metabolic), dozare IgE la pneumalergeni. [12]

Excepțional, în cazurile dificil de diagnosticat în care diagnosticul diferențial cuprinde afecțiuni precum lupusul cutanat eritematos acut sau lupusul vulgar, poate fi necesară efectuarea unei biopsii cutanate.

Aspect histopatologic

Aspectele histopatologice în rozacee nu sunt caracteristice, de aceea biopsia este rareori indicată pentru diagnostic și se efectuează în cazurile nespecifice sau pentru excluderea altor diagnostice diferențiale.

În forma eitemato telangiectatică se poate observa dilatația vaselor dermice superficiale și un infiltrat inflamator limfohistiocitar cu rare plasmocite.

În forma papulo pustuloasă, în dermul superficial și mijlociu se observă în zona clinică a papulelor un infiltrat inflamator cu limfocite, neutrofile, plasmocite iar în zonele cu pustule o aglomerare de neutrofile cu extindere perifoliculară(spre deosebire de acneea vulgară) [4]

Formele nodulare pot prezenta histopatologic reacții granulomatoase.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al rozaceei se face în funcție de stadiul clinic al bolii. Cele mai importante entități cu care se face diagnostic diferențial sunt listate în tabelul 2.

Tabel 2. Diagnosticul diferențial al rozaceei [1]

Diagnostic diferențial	Caracteristici distinctive
Acnee vulgară	Comedoane, absența telangiectaziilor
Lupus cutanat eritematos acut	Demarcare diferită, sensibilitate la lumina solară
SIDA	Focare acute de dermatită seboreică, coccidiomicoză
Angiosarcom	Edem, inflamație asemănătoare erizipelului
HTA	Flush asociat cu valori tensionale crescute
Sindrom carcinoid	Manifestări sistemice care apar în timpul flushului

ROZACEE
GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Dermatită actinică cronică	Zone fotoexpuse
Histiocitoză sinusală cutanată (Boala Rosai-Dorfman)	Zone fotoexpuse, frecvent la tineri cu fototip cutanat închis
Demodecidoză	Inflamație foliculară unilaterală
Dermatomiozită	Edeme perioculare, papule Gottron
Granulom eozinofilic	Edem și durere în jurul leziunii osteolitice
Foliculită	Pustule localizate la nivelul ostiumului folicular
Glucagonom	Cruste, vezicule
Granulom facial	Febră, plăci mari, pot fi prezente telangiectazii
Sindromul Haber	Keratoze seboreice la nivel axilar și inghinal
Dermatită periorificală granulomatoasă	Rezultat histopatologic de tip granulomatos
Halogenodermie	Frecvent epilepsie, istoric de contact cu iodură sau bromură
Lupus miliaris disseminatus faciei	Papule brune la diascopie
Lupus vulgaris	Leziune solitară inițial, test quantiferon pozitiv
Limfedem	Inflamație
Mastocitoză	Predomină flushing-ul, papule predominant monomorfe

Facies etilic	Consum anamnestic de etanol, enzime hepatice crescute
Facies mitral	Stenoză mitrală cu suflu corespondent
Boală mixtă de țesut conjunctiv	Afectare unghială, anticorpi U1-RNP
Dermatoză facială mixtă	Caracteristici întâlnite în dermatita seboreică și rozacee
Pelagra	Leziuni distribuite pe zone fotoexpuse
Perifoliculita capitis	Pustulele sunt localizate în principal la nivelul scalpului
Dermatita periorală	Inflamație exclusiv periorificială cu zonă de demarcație
Feocromocitom	Flush, simptome sistemice
Fotosensibilitate indusă medicamentos	Istoric de consum medicamentos
Policitemia vera	Prurit după contact cu apă caldă, modificări pe hemogramă
Erupție polimorfă la lumină	Papule sau plăci dense, monomorfe, mai puțin frecvente la nivelul feței, cel mai frecvent la persoanele tinere
Erizipel recurent	Leziuni eritematoase confluențe
Rubeosis diabeticorum	Hiperglicemie, poliurie
Sarcoidoză	Puține semne de rozacee, fără afectare epidermică
Dermatită seboreică	Eritem și scuame, afectare la nivelul scalpului și retroauricular
Siringom	Papule brune/translucide 1-5 mm, inflamație redusă

ROZACEE
GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Tinea faciei	Scuame la periferie, demarcare
Tricoepiteliom	Papule gălbui-albicioase; atunci când sunt diseminate, a se verifica sindromul Brooke
Deficit de zinc	Leziuni eczematoase periorificiale

Forma papulopustuloasă trebuie diferențiată de acneea vulgară - în rozacee nu sunt comedoane deschise/închise iar histopatologic în rozacee infiltratul cu neutrofile este perifolicular; afecțiunile rozaceiforme-dermita periorală, rozaceea indusă steroidian, dermatită rozacei formă indusă de inhibitori de calcineurină pe față, erupțiile papulo pustuloase induse de EGFR inhibitori, demodecidoze: pityriasis folliculorum, boala Morbihan.

Forma eritemato telangiectatică trebuie diferențiată de: polycythemia vera, elastoza solară, dermita seboreică, lupus cutanat (lipsesc pustulele), dermatomiozită, sindromul carcinoid, cauzele neurologice de flushing - tumori ale creierului, lezări ale măduvei spinării, cauze postmedicamentoase de flushing (vasodilatatoare, amiodarona), keratoza pilara rubra și eritromelanoza facială - acestea au prezente mici papule foliculare.

Forma granulomatoasă trebuie diferențiată de sarcoidoză și lupusul vulgar.

Formele oculare - blefarita trebuie diferențiată de cea din dermita seboreică și cea de contact. [8]

La acest capitol privind diagnosticul diferențial al rozaceei sunt necesare câteva precizări.

Demodecidoza poate fi primară sau secundară. Demodecidoza primară presupune:

- 1) Lipsa afectărilor de tip inflamator cum ar fi dermatita periorală, rozaceea ori acneea;
- 2) Un număr crescut al Demodex pe cm²;
- 3) Răspunsul terapeutic bun la substanțe acaricide și lipsa răspunsului la antibiotice administrate topic sau sistemic. Dermoscopic se pot observa cozile Demodex ca niște efilări alb-translucide precum și ca prelungiri albicioase care ies din orificiile foliculare. [14, 17]

Un număr mai mare sau egal cu trei cozi observate cu dermoscopul pe cm² reprezintă un indicator specific al prezenței Demodex. [14, 17]

Demodecidoza secundară apare prin augmentarea densității Demodex după tratamente prelungite cu corticoizi potenți topici (DFRIST) sau la utilizatorii inhibitorilor de calcineurină pe perioade lungi la nivel facial.

DFRIST apare după folosirea timp îndelungat a dermatocorticoizilor pe tegumentul facial cu diverse motivații, de exemplu în scopul tratării: dermitei seboreice faciale la 53,84% din cazuri, dermitei xerotice persistente la 21,53%, eczemei de contact localizată facial la 10,76% acneei vulgare 9,23%, dermitei atopice la 4,61%. [20] Atrofia cutanată poate fi vizibilă clinic la 15,38% din cazurile de DFRIST însă prin dermoscopie crește numărul cazurilor identificate precoce 20%. Dermoscopic ariile atrofice se observă intervascular sub forma unor zone albe nestructurate. [20] Ariile atrofice indică DFRIST și nu rozacee.

Dermoscopia a indicat atrofie la utilizatorii pe perioade lungi de steroizi topici - 9 luni, utilizare minim bisăptămânală. Dermato-corticoizii utilizați, mai frecvent incriminați în producerea DFRIST au fost : Fluocinolon Acetonid - 38,46%, Triamcinolon Acetonid 21,53%, Clobetazol Propionat 16,92%, Betametazonă Dipropionat 12,30%, Mometasone Furoat - 10,76%. [9, 18, 19] Recomandările de utilizare a acestor preparate cortizonice au venit conform unui studiu în 56,92% din cazuri de la medicul de familie, de la farmacist 24,61% iar automedicația a fost prezentă la 18,46%. [9]

La o pacientă care a folosit timp îndelungat periocular Clobetazol Propionat pentru o xeroză zonală a apărut o atrofie locală și pacienta a dezvoltat glaucom. [19]

Afecțiuni asociate

Rozaceea se asociază cu un risc crescut de apariție a altor afecțiuni sistemice. Asocierea dintre acestea este încă neclară. Cele mai frecvente boli asociate rozaceei sunt:

- ▶ Afecțiuni gastrointestinale – dintre acestea, cel mai frecvent sunt citate boala inflamatorie intestinală și boala celiacă;
- ▶ Sindroame metabolice – dislipidemie, boală coronariană, hipertensiune arterială;
- ▶ Neoplasme – risc moderat crescut de apariție a cancerului tiroidian, carcinomului bazocelular, gliomului;
- ▶ Boli autoimune – diabet zaharat tip I, scleroză multiplă, artrită reumatoidă;
- ▶ Afecțiuni psihiatrice și neurologice – depresie, demență Alzheimer, migrenă (mai ales la femeile de peste 50 de ani) [8].

Histologie

Modificările histologice în forma eritemato-telangiectazică pot fi subtile și sunt frecvent limitate la ectazie vasculară și edem ușor. În forma inflamatorie papulo-pustuloasă, apare un infiltrat limfohistiocitar proeminent perivascular și perifolicular. Hiperplazia sebacee poate fi proeminentă la unii pacienți. Formarea de comedoane lipsește cu desăvârșire. În forma granulomatoasă de rozacee se observă granuloame epiteloide non-cazeoase la nivelul dermului. Forma fimoasă de rozacee relevă foliculi piloși dilatați, hiperplazie marcată a glandelor sebacee și un infiltrat inflamator dens de tip limfohistiocitar.

Bibliografie

1. F Anzengruber, J Czernielewski, C Conrad, L Feldmeyer, N Yawalkar, P Häusermann, A Cozzio, C Mainetti, D Goldblum, S Läuchli, L Imhof, C Brand, E Laffitte, A A Navarini, Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31 Nov 2017.
2. Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni – *Dermatology*.
3. Barbara M. Rainer, Sewon Kang, Anna L. Chien Rosacea: Epidemiology, Pathogenesis and treatment, *Dermato-Endocrinology*, 4 Oct 2017.
4. Two AM, Wu W, Gallo RL et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5): 749-58
5. Tatu AL, Cristea VC. Unilateral Blepharitis With Fine Follicular Scaling. *J Cutan Med Surg*. 2017. 21(5):442 (6) Aimee M. Two, MD, Wiggin Wu, MD, Richard L. Gallo, MD, PhD, and Tissa R. Hata, Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis and risk factors, *J Am Acad Dermatol*, mai 2015.
6. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry*. 2011;82: 92-103.

8. Bologna J., Joriso J. Schaffer. *J. Dermatology*. Ediția a 3-a Ed. Elsevier Saunders, New York 2012, pg 561-570.
9. Tatu A.L., Ionescu M.A., Clătici V.G., Cristea V.C. Bacillus cereus strain isolated from Demodex folliculorum in patients with topical steroid-induced rosaceiform facial dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2016; 91: 676-78.
10. Tatu AL. Long term use of clobetsol propionate cream on facial skin. *Our Dermatol Online*. 2017;8(1e):e2.
11. Tatu AL. Topical Steroid Induced Facial Rosaceiform Dermatitis. *Acta Endo (Buc)* 2016 12: 232-233.
12. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry*. 2011;82: 92-103.
13. Lacey N, Russell-Hallinan A, Powell FC. Study of Demodex mites: Challenges and Solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 ;30(5):764-75.
14. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1018–1023.
15. Dawnielle Endly, Ali Zaidi, Jessica Perkins, Richard A Miller, Rosacea: Pathophysiology, Clinical Features, and Treatment, *Primary Case Reports*, 1 aug 2016.
16. Lisa E Maier, Yolanda R Helfrich, Rosacea: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis, Uptodate.
17. Tatu AL. Nasal spinulosis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(4):339
18. Tatu AL. Long term use of clobetsol propionate cream on facial skin. *Our Dermatol Online*. 2017;8(1e):e2
19. Tatu AL. Topical Steroid Induced Facial Rosaceiform Dermatitis. *Acta Endo (Buc)* 2016 12: 232-233.
20. Nicolescu, A.C., Constantin, M.M., Rotaru M. și colab. (2022). Ghid Rozacee: Ghid de diagnostic și tratament, Editura Curtea Veche.

TRATAMENT ROZACEE

*Alin-Codruț Nicolescu, Alin Laurențiu Tatu,
Sînziana Ionescu, Alexia Maria Nedelcu*

A. Principii generale de tratament

Tratamentul pentru rozacee este unul complex, de lungă durată și de cele mai multe ori este o provocare pentru medic. Înainte de a stabili conduita terapeutică, medicul trebuie să ia în considerare mai mulți factori.

Tradițional rozaceea era clasificată în patru subtipuri [1] și anume:

- Eritemato-telangiectatică;
- Papulo-pustuloasă;
- Fima;
- Oculară.

Există tendința de a stabili un tratament pentru fiecare tip în parte. De foarte multe ori însă aceste subtipuri coexistă la același pacient astfel încât tratamentul trebuie gândit individual, complex, integrat și nu neapărat pe fiecare tip [2].

O altă provocare o reprezintă identificarea, înlăturarea sau protecția împotriva factorilor declanșatori sau agravanți. Discutăm aici

despre expunerea la soare, evitarea anumitor obiceiuri alimentare, probleme digestive, hormonale, efort fizic intens, medicamente, stres etc.

Durata tratamentului este o altă provocare. Se discută dacă este necesar un tratament de durată sau este suficient un tratament pe termen scurt, sezonier, al puseului. În funcție de acest aspect trebuie discutat cu pacientul astfel încât acesta să accepte și să urmeze corect tratamentul, să înțeleagă rezultatele care pot fi obținute și eventualele complicații care pot apărea. De altfel, managementul complicațiilor este un alt punct important în strategia terapeutică. Tratamentul decis trebuie să fie proactiv, să prevină sau să limiteze complicațiile, și numai dacă acestea sunt inevitabile sau deja produse să se intervină reactiv pentru rezolvarea lor. Aderența la tratament este extrem de important pentru succesul terapeutic, mai ales că uneori rozaceea predispune la depresie sau anxietate [3].

Un aspect important în strategia terapeutică îl constituie asocierea produselor dermatocosmetice [4]. Acestea pot avea un rol important în controlul bolii prin acțiune directă cum ar fi controlul seboreei – efect indirect pe *Demodex folliculorum* și speciile de bacilus, refacerea funcției de barieră epidermică, scăderea inflamației etc. Alte produse au rol hidratant sau acționează pe leziunile vasculare din rozacee. O altă clasă importantă în managementul rozaceei o reprezintă produsele de fotoprotecție în condițiile în care este unanim recunoscută agravarea acesteia după expunerea necontrolată la soare [5]. Nu în ultimul rând, diminuarea reacțiilor adverse provocate de terapiile topice sau sistemice.

Regimul alimentar are un rol important. Anumite principii alimentare pot agrava leziunile din rozacee, indiferent dacă vorbim despre leziuni vasculare sau papulo-pustuloase [6].

Tratamentul rozaceei va trebui să fie centrat pe trei aspecte majore: educația pacienților privind evitarea factorilor trigger, îngrijirea cutanată privind utilizarea emolientelor și fotoprotectoarelor și intervențiile farmacologice sistemice sau topice adaptate semnelor sau simptomelor individuale.

Educarea și informarea pacienților joacă un rol important pentru a evita factorii declanșatori identificabili ai puseelor cum ar fi vântul, frigul, caldura excesivă, efortul fizic intens, condimentele, alcoolul, alimentele și băuturile fierbinți, stresul fizic și psihologic.

De asemenea poate fi importantă evitarea medicamentelor sistemice vasodilatatoare sau a dermatocorticoizilor topici ce pot agrava episoadele de flush. [7]

Emolientele joacă un rol important în rozacee datorită creșterii pierderii transepidermice de apă în această condiție, iar utilizarea cremelor fotoprotectoare cu factor de protecție 30-50 este imperios necesară pentru diminuarea acțiunii razelor ultraviolete de stimulare a cathelicidinei și a producției de radicali liberi de oxigen.

B. Tratament topic

Se recomandă rar ca monoterapie, mai frecvent în formele ușoare de rozacee. Se pot asocia două terapii topice dacă pacientul prezintă mai multe tipuri de leziuni (de ex. ivermectina cu alfa- adrenergic). Pentru formele de boală moderate-severe se recomandă asocierea lor cu terapii sistemice. În toate stadiile bolii este necesară utilizarea produselor dermatocosmetice cu indicație în rozacee, în special pentru

a diminua reacțiile adverse locale și a crește astfel aderența pacientului la tratament.

Topicele cu 10% sulfacetamida sodică și 5% sulf, singure sau în asociere cu metronidazolul topic au un rol benefic în rozacee.

Metronidazolul topic în concentrație de 0,75% sau 1% are efect în reducerea eritemului, papulopustulelor în rozacee prin scăderea producerii și inactivarea radicalilor liberi de oxigen.

Acidul azelaic în concentrație de 15 sau 20% aplicat de două ori pe zi, diminuează simptomele din rozacee prin acțiunea sa antiradicalară și de diminuare a expresiei kalikreinei 5 și cathelicidinei.

Agoniștii receptorilor alfa adrenergici - brimonidina tartrat gel 0,5% sau oximetazolina 0,05% diminuează eritemul din rozacee prin acțiunea asupra musculaturii vaselor din plexul dermic superficial și profund; ei nu acționează pe telangiectazii - ce nu au tonus vasomotor și nici asupra inflamației.

Topicele anti Demodex ca permetrina respectiv ivermectina acționează și prin mecanism antiinflamator în rozacee.

Inhibitorii topici de serin proteaza ca acidul epsilon-aminocaproic pot reduce eritemul din rozacee prin inhibarea clivajului cathelicidinei în forma sa peptidică activă Il-37.

Stabilizatorii de membrană celulară mastocitară – cromoglicatul de sodiu, soluție 4% diminuează eritemul în rozacee prin inhibarea metaloproteinazelor, catelicidinei și kalikreinei 5. [7]

Alternative la tratamentul topic pot fi: eritromicina soluție, clindamicina topică, benzoil peroxidul, tretinoinul.

1. Ivermectină

Ivermectina face parte din grupul de medicamente numit avermectine. Se poate utiliza în administrare locală de la vârsta de 18

ani și are un rol extrem de important în tratamentul topic al leziunilor inflamatorii prezente la pacienții cu rozacee.

Se găsește sub formă de cremă în concentrație de 10 mg/g. Ca o măsură suplimentară de siguranță pentru copii, prezintă un sistem special de închidere. După deschidere, se recomandă utilizarea produsului în maxim șase luni de zile. Are un profil de siguranță crescut și o bună tolerabilitate. [8]

Se utilizează doar pe față și este total contraindicată administrarea pe mucoase. Se administrează o dată pe zi, seara [9]. Se administrează minim 3 luni. Dacă răspunsul este bun se poate continua. De cele mai multe ori, are o acțiune rapidă și ameliorări importante se pot observa și după 3 săptămâni. Deși are un profil de tolerabilitate foarte bun, uneori pot apărea senzații de arsură, de uscăciune, prurit sau iritație la nivelul pielii. [10] Se poate utiliza ca monoterapie sau în asociere cu alte preparate topice sau sistemice.

Ivermectina are un dublu mecanism de acțiune având atât rol antiinflamator cât și rol antimicrobian. [10, 11, 12] Pe de o parte, acționează asupra imunității celulare și umorale cu scăderea răspunsului imun, reglează producția de IL-10, IL-8 și TNF- α și are efect antioxidant și antichemotactic. Pe de altă parte, are un efect antiparazitar, cu acțiune pe demodex folliculorum după cum reiese din literatura de specialitate. [13]

2. Metronidazol

Metronidazolul este un antibiotic din clasa nitroimidazolilor. Se recomandă în utilizare topică sub formă de gel sau cremă în concentrație de 0,75% sau 1%. Uzual, se recomandă două administrări zilnice (mai ales în concentrație de 0,75%), dar există date din literatura

de specialitate care recomandă și o singură administrare pe zi [14] (în special 1%). Se poate utiliza ca monoterapie sau în asociere cu alte preparate topice sau sistemice. Mecanismul de acțiune nu este clar demonstrat. S-a observat o dublă acțiune: antiinflamatorie și antibacteriană. Datorită acestui mecanism, are acțiune în special pe leziuni papulo-pustuloase, dar și eritematoase. Durata medie de administrare este de 12-16 săptămâni. După administrare, pot apărea senzații de arsură a pielii, xeroză cutanată, prurit, iritații etc. O precauție suplimentară este necesară dacă se administrează în sezonul estival, deoarece poate determina hiperpigmentări. Pentru aceste situații se recomandă utilizarea produselor de fotoprotecție. Unele produse asociază metronidazolului și substanțe fotoprotectoare.

3. Acid azelaic

Acidul azelaic este un acid saturat dicarboxilic care este un constituent natural al tegumentului. În formele inflamatorii de rozacee, se recomandă utilizarea preparatelor gel în concentrație de 15%. Se poate utiliza ca monoterapie sau în asociere cu alte preparate topice sau sistemice. Are un rol important în tratamentul rozaceei, în principal prin acțiunea antiinflamatorie și anti-oxidantă. Date din literatură îi atribuie și o acțiune împotriva bacilului oleronius. [16] Se presupune că un nivel crescut al proteazelor serice de tipul kalicreinei 5 generează procesul inflamator din rozacee. S-a constatat că acidul azelaic gel 15%, scade activitatea kalicreinei 5 și, a catelicidinelor (LL-37), acționând asupra procesului inflamator și pe cale de consecință, realizând un control al bolii [17, 18]. Se administrează de două ori pe zi la persoane cu vârsta peste 18 ani. Uneori pot apărea senzații de prurit, usturime, uscăciunea pielii sau roșeață. Dacă aceste simptome

cresc în intensitate, se poate aplica doar o dată pe zi sau chiar se poate opri câteva zile administrarea.

4. Alfa-adrenergice

Sunt produse cu indicație în formele eritemato-telangiectatice. Mecanismul principal de acțiune este acela de vasoconstricție. De obicei, au o perioadă limitată de eficiență, în medie de câteva ore. Uneori pot apărea fenomene de rebound după întreruperea terapiei. Din cauza mecanismului de acțiune sunt necesare măsuri suplimentare de precauție la pacienții cu glaucom, boli neurologice sau cardiovasculare. [19, 20]

Brimonidina este un produs alfa 2-adrenergic înalt selectiv cu indicație în formele eritematoase de rozacee. Se poate utiliza ca monoterapie sau în asociere cu alte preparate topice sau sistemice. Se utilizează tartrat de brimonidină gel 0,33% în administrare zilnică, o aplicație pe zi. [21] Intră în acțiune la câteva ore după administrare, iar efectul durează în medie 12 ore. Din acest motiv, se recomandă administrarea dimineața, astfel încât să asigure un confort pe timpul zilei. Se recomandă aplicarea în cinci puncte: frunte, nas, bărbie și fiecare obraz. După întrerupere, este posibil să apară fenomenul de rebound, dar acesta se ameliorează în lipsa terapiei. [22] Rar se observă usturime sau dermatită de contact [22]. Dacă reacțiile adverse sunt importante, se întrerupe administrarea și se inițiază tratamente simptomatice.

Oximetazolina este un produs alfa1-adrenergic cu indicație în formele eritematoase de rozacee. Se folosește clorhidrat de oximetazolină cremă 1% în administrare zilnică, o aplicație pe zi. Efectele se văd în medie după 60 de minute și durează, de obicei, cam 10 ore.

Datele din studii nu au arătat fenomene de agravare sau rebound după întrerupere. [13] Uneori, se constată senzația de arsură sau chiar dermatită de contact (rar). [23] Pentru pacienții care asociază și leziuni papulo-pustuloase, se pot administra concomitent și alte produse topice sau sistemice.

5. Alte Tratamente topice

Sunt tratamente pentru care nu există date suficiente care să le recomande. Au la bază mai ales experiențe personale sau loturi mici de pacienți.

Inhibitorii topici de calcineurină, tacrolimus 0,1% sau pimecrolimus 1%, au fost utilizați (pe un număr redus de pacienți) pentru forme inflamatorii ușoare de rozacee, în administrare de două ori pe zi, 4 săptămâni. S-a constatat o ușoară ameliorare la un număr redus de pacienți. [23] La pacienții care au utilizat tacrolimus, s-a constatat o reducere a eritemului, fără însă a se obține vreo îmbunătățire pentru leziunile papulo-pustuloase [23]. Aproximativ aceleași rezultate s-au obținut și după utilizarea de pimecrolimus 1%. [24] Rezultate mai bune se constată în tratamentul formelor de rozacee indusă de steroizi [25] sau, uneori, în forma granulomatoasă.

BPO/Clindamicina au mai fost amintite în câteva publicații ca o opțiune pentru leziunile papulo-pustuloase, dar efectul nu a fost demonstrat prin studii. În plus deoarece conține un antibiotic, nu se poate utiliza o perioadă lungă de timp.

C. Tratament sistemic

Considerații privind tratamentul sistemic. Doxyciclina în doze antiinflamatorii (de sub 50 mg/zi - de preferat 40 mg/zi este

medicamentul de elecție în rozaceea papulopustuloasă și oculară acționând prin scăderea expresiei metaloproteinazelor matriceale, diminuarea nivelului citokinelor chemotactice pentru neutrofile, rol antiradicali liberi de oxigen și inhibitor al oxidului nitric.

Beta blocantele neselective pot diminua eritemul și flushurile din rozacee prin vasoconstricția musculaturii netede vasculare, prin diminuarea tahicardiei, anxietății și prin rolul antioxidant și anti-inflamator (carvedilol).

Isotretinoinul sistemic poate fi utilizat în formele recurente, severe de rozacee papulopustuloasă dar și în cazul formei fimatoase în doze variind între 0,1-0,5 mg/kg/zi, el acționând atât antiseboreic dar și prin scăderea expresiei TLR2. [7]

Alternativele sistemice în funcție de tolerabilitate/alergie sunt Tetraciclina, Eritromicina, Azitromicina, Metronidazolul.

1. Antibiotice

Antibioterapia sistemică are indicație în formele moderat-severe de rozacee, dar nu este recomandată ca monoterapie. Rezultate optime se obțin în asociere cu terapii topice și cu produsele dermatocosmetice adecvate. Ele sunt utilizate atât pentru efectul antibacterian, dar mai ales antiinflamator. Tratamentul nu se administrează perioade lungi de timp din cauza riscului de rezistență la tratament, cu excepția cazurilor în care se utilizează doze subantibiotice. Uneori se administrează împotriva factorilor favorizanți precum prezența *H. pylori*. Antibioticele cu o schemă simplă de administrare și cu reacții adverse ușoare sunt preferate și duc la o aderență crescută la tratament. Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților care sunt în perioada fertilă, gravidelor sau celor care alăptează.

Doxiciclina – face parte din clasa tetraciclinelor de clasa a doua și este cea mai utilizată terapie antibiotică sistemică în rozacee. Pe lângă efectul antibiotic, mai are și efect antiinflamator și chiar anti-angiogenic [26]. Datorită acestor acțiuni, este eficientă în mai multe tipuri de leziuni din rozacee. Se prezintă sub formă de 100 mg și 40 mg MR (doza subantibiotică cu eliberare modificată). Studiile au arătat o eficacitate crescută a doxiciclinei față de alte antibiotice în tratamentul rozaceei. S-au utilizat doze de 100 mg, 200 mg și 40 mg, fără a se observa diferențe în ceea ce privește eficacitatea. În schimb, doza subantibiotică de 40 mg a fost cel mai bine tolerată. [26, 27] În plus, nu există riscul de apariție a rezistenței la antibiotic, ceea ce face posibilă o administrare pe termen mai lung.

În studii, doza de 40 mg a demonstrat un efect antiinflamator superior dozei clasice. [26, 28]

Tetraciclina – a fost primul antibiotic utilizat pentru acțiunea antibacteriană în formele papulo-pustuloase de rozacee, dar în ultima perioadă au fost preferate alte produse din clasă. Doza utilizată este de 0,5-2 g/zi, fracționată în 2-4 doze.

După ameliorarea simptomelor, doza poate fi redusă progresiv la 500 mg/zi. O atenție sporită este necesară din cauza efectului de fotosensibilizare.

Minociclina – face parte din clasa tetraciclinelor, dar este mai puțin utilizată, mai ales din cauza reacțiilor adverse (lupus indus medicamentos). Se folosește uzual în doza de 100 mg/zi, dar în ultima perioadă se discută despre doza de 45 mg/zi, după principiul doxiciclinei. Este o doză subantibiotică, cu efect bun antiinflamator și cu risc mai mic de efecte adverse. [28]

Azitromicina – face parte din clasa macrolidelor. Se poate administra în doză de 500 mg/zi, 3 zile/săpt., 1 lună [28]. Poate fi o alternativă terapeutică mai ales datorită proprietăților antioxidante, antiinflamatorii și mai puțin antibacteriene [29].

Claritromicina – face parte din clasa macrolidelor. Este mai rar utilizată pentru un efect direct în rozacee și mai mult pentru înlăturarea unor factori favorizanți, precum *H. pylori*. Cu toate acestea, sunt citări în literatura de specialitate în care se utilizează în doză de 500 mg/zi, 4 săptămâni. [29]

Metronidazol – este un antibiotic din clasa nitroimidazolilor, descoperit în anul 1960. Se prezintă sub formă de comprimate sau tablete de 250 mg sau 500 mg. Se administrează înainte de masă sau la 1-2 ore după masă, în doze de 500-750 mg/zi. Este mai puțin utilizat în tratamentul rozaceei pentru acțiune directă (uneori în formele papulo-pustuloase). Se folosește uneori în scheme împotriva unor factori favorizanți, ca, de exemplu, împotriva *H. pylori*.

Eritromicina – rar utilizată.

Ampicilina – rar utilizată pentru rozacee. Uneori este folosită în schema împotriva *H. pylori*.

Clindamicina – rar utilizată.

2. Isotretinoin

Este o opțiune terapeutică mai rar utilizată în rozacee, în special când există un eșec terapeutic la antibioterapia sistemică. Literatura de specialitate nu prezintă suficiente dovezi ale mecanismului de acțiune în rozacee. Doza utilizată este de 0,1-0,3-0,5 mg/kgcorp/zi [30]. S-a

observat că dozele mai mici (0,3 mg/kgcorp/zi) sunt mai eficiente și mai bine tolerate decât dozele mari de 0,5 mg/kgcorp/zi sau chiar 1 mg/kgcorp/zi. Tratamentul a fost administrat pentru 3-6 luni. A fost utilizat atât pentru leziuni vasculare, cât și pentru leziuni inflamatorii sau papulo-pustuloase. Uneori s-a utilizat și la pacienții cu fimă în fazele de debut ale acesteia. Rezultatele au fost discutabile. Este recomandat testul de sarcină și control lunar pentru femeia în perioada fertilă. O atenție sporită este necesară pentru persoanele cu probleme psihice.

3. Zinc sulfat

Utilizat mai frecvent în acneea vulgară, a fost încercat pe loturi restrânse de pacienți și în tratamentul rozaceei. Rezultatele au fost destul de bune pe durata tratamentului (în medie 3 luni), dar încă nu există suficiente date care să certifice valoarea terapeutică în rozacee sau care să explice clar mecanismul de acțiune. Probabil datorită proprietăților antiseboreice (știut fiind că D. Oleronius și D. folliculorum se dezvoltă excesiv pe un teren seboreic), antiinflamatorii sau împotriva stresului oxidativ. S-au folosit diverse doze, cel mai frecvent 100 mg/zi, dar au fost și pacienți la care s-au administrat până la 300 mg/zi [31,32]. Are un grad bun de tolerabilitate, rareori observându-se ușoare reacții digestive.

4. Alte Tratamente sistemice

Sunt citate cazuri tratate cu toxina botulinică [33], în special la pacienții cu eritem nontranzitoriu care nu au răspuns la alte terapii. În formele vasculare de rozacee s-a mai încercat terapie sistemică cu beta-blocanți [34] sau clonidină [35], dar nu sunt suficiente date științifice

pentru aceste terapii și, în plus, există riscul unor efecte adverse importante.

Se mai aduc în discuție terapii biologice anti IL-17A sau hidroxiclorochina, dar sunt încă în fază inițială de studiu și nu se recomandă deocamdată [36].

- Tratamentul adaptat formelor speciale - forma oculară poate beneficia în afară de tratamentul intern cu doxiciclină, de aplicații topice de sulfacetamidă topică diluată, lacrimi artificiale, acid fusidic, soluție oftalmică de ciclosporină 0,5% sau metronidazol topic.

Telangiectaziile se tratează prin laser terapie sau cu lumina intens pulsată.

Rinofima poate beneficia de un tratament cu isotretinoin sistemic ce poate precede cura chirurgicală prin decorticare și reconstrucție plastică.

D. Tratament intervențional

1. **Laser** – se utilizează atât pentru tratamentul leziunilor vasculare, cât și pentru tratamentul leziunilor hipertrofice des întâlnite la pacienții cu rozacee [37]. De cele mai multe ori este suficientă anestezia locală topică sau injectabilă. În situația unor intervenții ablativă este necesară o pregătire preoperatorie topică și sistemică (antibiotică, antivirală etc). Se recomandă ca după intervenție să se utilizeze terapii topice regeneratoare adaptate tipului de intervenție sau particularităților tegumentare, dar și creme de fotoprotecție.

- a) **Lasere vasculare** – sunt mai multe tipuri de lasere vasculare cu ajutorul cărora se efectuează o fototermoliză selectivă. Ele emit în lumină verde sau galbenă. Ținta lor (cromo-forul) este oxihemoglobina.

Trebuie totuși multă atenție atunci când utilizăm aceste dispozitive, deoarece de multe ori mai au un alt cromofor țintă și anume melanina.

În funcție de lungimea de undă, acestea acționează mai superficial sau mai profund, preferențial pe un cromofor sau pe altul etc. Un rezultat foarte bun pe leziunile de eritem nontranzitoriu, dar și pe leziuni telangiectatice sau cuperoză, se obține utilizând laserele cu lungime de undă de 595 nm (laser dye) sau 532 nm (laser Nd:Yag dublat în frecvență sau KTP) [38].

Laserele cu lungime mai mare de undă (laser Nd:Yag 1064 nm sau laser diodă – de obicei 980 nm etc.) ar putea avea o eficiență bună pe leziunile cuperozice sau telangiectatice, dar este necesar un grad crescut de atenție deoarece există riscul unor distrucții tisulare importante (arsuri, ulceratii, pigmentări reziduale etc.) [39,40,41].

S-au dezvoltat în ultima perioadă dispozitive medicale care conțin mai multe tipuri de lasere și la care se pot utiliza secvențial două lasere diferite (de ex. Pulse Dye Laser 595 nm cu Nd:Yag 1064 nm) cu posibilitatea de a regla intervalul de timp dintre cele două pulsuri, având astfel un control în tratamentul leziunilor.

Durata pulsului, dimensiunea spotului și puterea utilizată trebuie adaptate pentru fiecare pacient în parte.

Sunt necesare intervenții repetate la anumite intervale de timp în funcție de tipul de laser, dar și de tipul și de gravitatea leziunii.

Se recomandă evitarea utilizării laserelor vasculare pe timpul verii deoarece fototermoliza produce purpura.

- b) **Lasere ablativ** – se utilizează mai ales pe leziunile de fimă. În cazul acestor lasere, cromoforul țintă este apa din țesut. Cele mai des utilizate lasere ablativ sunt Er: Yag (erbiu: yttrium aluminum garnet) cu lungimea de undă de 2940 nm și laserul CO₂ cu lungimea de undă de 10600 nm [42].

Acestea pot fi utilizate în modul clasic (mai rar) sau cu dispozitive (scanner) fracționat. Aparatele fracționate sunt de preferat când se dorește ablația tisulară controlată cu impact minim distructiv, controlat pe țesut. Se utilizează cel mai adesea anestezie locală. Pentru diminuarea riscului de reacții adverse, se recomandă un tratament pre-operator topic și sistemic.

Reepitelizarea și apoi tot procesul de remodelare trebuie atent monitorizate. Utilizarea aparatelor fracționate a redus foarte mult riscul de apariție a cicatricilor.

Efectele secundare cele mai frecvent întâlnite sunt infecțiile bacteriene, virale sau fungice, eritemul postterapie sau hiperpigmentările postinflamatorii. Toate aceste reacții însă, sunt mai reduse când folosim scannere fracționate decât în cazul ablațiilor cu dispozitive clasice.

Nu se recomandă intervențiile în sezonul însorit. Dacă sunt necesare reintervenții, acestea nu se fac, de regulă, mai devreme de 3 luni pentru lasere CO₂.

În cazul laserelor fracționate Er:Yag, în literatura de specialitate sunt menționate pentru anumite afecțiuni și reintervenții la o lună de zile [43].

- c) **Lasere fracționate nonablativ** – au absorbție mai mică pe cromoforul țintă (apa din țesut) decât cele ablativ și, din acest motiv, au o eficiență mai mică decât dispozitivele fracționate ablativ [42].

Au o lungime de undă de 1410 nm, 1550 nm sau chiar 1927 nm. Nu se utilizează frecvent în rozacee.

2. **IPL** – sunt confundate de foarte multe ori cu laserele. Ele sunt dispozitive care, deși utilizează o sursă de lumină, nu o concentrează așa cum se întâmplă cu aparatele laser. Utilizează o bandă largă de lungime de undă, care însă este reglată la valoarea dorită prin intermediul unor filtre speciale de lumină, astfel încât să acționeze pe cromoforul dorit (oxihemoglobină sau melanină). Cu toate acestea, eficacitatea este mai mică decât în cazul terapiei laser și, deși poate părea paradoxal, riscul reacțiilor adverse poate fi uneori mai mare [44].

În general, se utilizează pentru formele de eritem nontranzitoriu, dar și pentru cuperoză, însă sunt necesare multe ședințe de tratament.

3. **Chirurgie** – este o metodă extrem de rar utilizată în prezent. A fost înlocuită cu intervențiile cu laser fracționat sau cu radiofrecvență. În anumite situații, mai ales pentru hipertrofii de dimensiuni foarte mari (fime), se poate efectua o intervenție clasică sau cu grefă de piele [45].
4. **Altele** – au fost prezentate cazuri, mai ales de fime, tratate cu terapia cu radiofrecvență, cu rezultate destul de bune. Dermabraziunea a fost o altă terapie încercată pentru fime, dar de cele mai multe ori este o manevră sângerândă. S-a mai încercat crioterapia în tratarea rinofimei, dar rezultatele au fost discutabile.

E. Tratament adjuvant

1. **Terapii medicamentoase** – se folosesc mai ales pentru factorii favorizanți sau care influențează negativ evoluția bolii. Facem referire la terapii anti *H. pylori*, tratamente pentru digestie (fermenți digestivi, drenante biliare etc), prebiotice (substraturile utilizate selectiv de către microorganismele microbiotei cutanate cu efect benefic asupra sănătății [46]) sau postbiotice (compuși produși de către microorganisme care, administrați în cantități adecvate, mențin sănătatea [47]) etc.
2. **Dermatocosmetice** – în general, se folosesc pentru efectul antiseboreic, antiiritant sau de refacere și menținere a integrității cutanate, de creștere a elasticității pielii. Produsele dermatocosmetice trebuie alese adecvat pentru fiecare pacient. În funcție de gradul de seboree sau de iritare al feței, se recomandă produse dermatocosmetice sub formă de spumă (pentru ten cu grad redus de seboree) sau geluri, (pentru ten intens seboreic). Sunt produse pentru aplicații în timpul zilei, care conțin uneori și ingrediente cu rol fotoprotector și/sau matifiant și produse care se aplică seara (inclusiv măști). Substanțele cu acțiune antiiritantă și antiinflamatorie, întâlnite în produse dermatocosmetice cu indicație în rozacee, sunt, printre altele, alantoina, glicerizat dipotasice, alfa-bisabolol, pantenol, nicotinamida, ceramide și, nu în ultimul rând, apă termală sau minerală. Se evită produsele care conțin uleiuri și pot face ocluzie, deoarece pot agrava rozaceea. Substanțe cu acțiune hidratantă sunt glicerina, dimeticona, unt de Shea. Există și produse dermatocosmetice care conțin ingrediente

active, în special cu indicație în formele vasculare de rozacee. Acestea determină o scădere a eritemului și uneori chiar a edemului facial, o creștere a rezistenței peretelui capilarelor dilatate (scade permeabilitatea capilară) sau chiar inhibă factori cheie care declanșează leziunile vasculare-cuperoza (kalicreina 5). Amintim cafeina, dextransulfatul, extract de alge marine brune și roșii, extracte naturale de ginseng, vitamina C, vitamina K, complex de celule stem etc. Cu rol matifiant se utilizează pigmentul verde sau galben. Dacă trebuie folosit un fond de ten separat, se recomandă produse pe bază de apă, cu o textură lejeră.

Unele produse de camuflare conțin și factori de protecție solară. Se recomandă dimineața folosirea unor creme anticuperozice care să conțină și substanțe hidratante, ingrediente de fotoprotecție și eventual substanțe matifiante.

Seara, se recomandă utilizarea unor produse de demachiere hidratante sau apă micelară și apoi a unui produs anticuperozic, dar și hidratant.

În cazul în care produsele care se administrează dimineața nu asigură și fotoprotecție, se recomandă asocierea unor creme de protecție solară anti UVA/UVB, cu un factor minim de 30. **Recomandarea** noastră este însă de SPF50+. Când este necesară o fotoprotecție pentru o piele patologică (rozacee, vitiligo, lupus etc.), recomandarea este de a folosi produse cu ingrediente minerale. Acestea au o acceptabilitate cosmetică mai redusă, deoarece formează o peliculă albă la suprafața pielii, dar asigură o fotoprotecție superioară (și prin reflexie, nu doar prin absorbție) față de cremele clasice.

F. Tratament de întreținere

Întrucât rozaceea este o afecțiune cronică, este necesar un tratament pe termen lung, de întreținere. Inițial se recomandă doar un tratament reactiv, la nevoie, prin care se urmărește rezolvarea unui puseu de boală. Ulterior, s-a modificat abordarea pacienților cu rozacee și s-a adoptat o conduită preventivă. Deoarece terapiile sistemice, mai ales cele antibiotice sau vasoconstrictoare, nu puteau fi utilizate pe termen lung din cauza reacțiilor adverse, terapia de întreținere se rezuma mai ales la topice care nu conțineau aceste substanțe. Un mare câștig l-a reprezentat dezvoltarea și utilizarea terapiilor antibiotice în doză subclinică. Acestea au demonstrat eficacitate comparabilă cu utilizarea lor în doza clasică (uneori chiar efect antiinflamator mai bun decât acestea), dar cu mult mai puține reacții adverse și, prin urmare, au intrat în schemele de tratament pe termen lung. [26, 27, 28] Ele se pot asocia cu terapiile topice sau cu tratamente medicamentoase de adjuvanță. Un rol foarte important în managementul pe termen lung al pacientului cu rozacee îl dețin produsele dermatocosmetice. Ne referim aici la produse dedicate pacientului cu rozacee pentru îngrijire zilnică, la cele recomandate pacienților cu leziuni vasculare sau papulo-pustuloase, la cele de camuflaj și la cele de fotoprotecție.

G. Forme particulare de rozacee

1. **Rozaceea granulomatoasă** - este o formă particulară de rozacee destul de rar întâlnită [48]. Prezintă leziuni infiltrate care necesită de cele mai multe ori o terapie asociată topică și sistemică. Terapiile topice recomandate sunt cele cu iver-

mectină sau metronidazol, mai rar acidul azelaic. Au fost prezentate în literatura de specialitate cazuri tratate cu pimecrolimus cremă 1% [49]. Terapiile sistemice recomandate sunt, în general, antibioticele în administrare orală. Când acestea nu au fost eficiente, s-a încercat tratamentul cu isotretinoin sau chiar dapsonă [50]

2. **Dermatita periorală** – a fost descrisă inițial în 1957, dar recunoscută ca o entitate distinctă în 1964 [51]. Este încă o discuție dacă este o formă de rozacee sau o altă afecțiune. Oricum, tratamentul recomandat este, de obicei, același ca în cazul rozaceei [52]. Poate fi prezentă la orice vârstă, dar se întâlnește mai frecvent la adulții de sex feminin.
3. **Rozaceea fulminans** – este o discuție dacă este o formă de rozacee sau este o altă afecțiune. Mai este denumită și ca pio-derma facială.
4. **Rozaceea la copii și adolescenți** – este foarte rar întâlnită. Cu toate acestea, pot fi întâlnite aproape toate tipurile de manifestări cutanate din rozaceea adultului. O precauție specială legată de vârstă trebuie avută dacă este necesară terapia sistemică antibiotică sau isotretinoin.

Recomandări de tratament în funcție de leziuni [53]

Un rol important în managementul rozaceei îl au produsele dermatocosmetice care trebuie utilizate pe toată perioada tratamentului, indiferent de tipul leziunilor. Regimul de viață al pacientului cu

evitarea factorilor favorizanți (alimentari, expunerea prelungită și neprotejată la soare etc) trebuie reamintit în permanență pacienților.

A. Rozaceea eritemato-telangiectazică (vasculară) – într-o clasificare mai degrabă didactică regăsim trei tipuri de leziuni: eritem tranzitoriu (flush), eritem nontranzitoriu (persistent) și telangiectazii.

Tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce, dacă este posibil în faza de eritem tranzitoriu.

Este extrem de important să asociem produse dermatocosmetice cu indicație clară în rozacee. Este vorba despre produse de fotoprotecție cu indice mare, de produse, cu ingrediente active împotriva leziunilor vasculare și de produse de îngrijire zilnică a tenului.

În cazul terapiilor topice sau chiar sistemice, tratamentul trebuie continuat pe perioade lungi de timp. În cazul intervențiilor laser, IPL etc, trebuie avute în vedere precauții legate de posibile efecte adverse. Se recomandă terapii preventive preoperatorii și/sau postoperatorii.

Nu se recomandă expunerea la UV după aceste intervenții. Din acest motiv, se evită astfel de intervenții în sezonul cald. De cele mai multe ori intervențiile laser sau IPL nu necesită anestezie sau se utilizează doar anestezie locală, cel mai frecvent topică. Ședințele se repetă la intervale variate de timp.

O atenție deosebită trebuie acordată persoanelor cu ten închis (fototip IV, V, VI) unde există un risc crescut de tulburări de pigmentare reziduale.

a) Eritem tranzitoriu (flush)

- Caracteristici clinice: Înroșirea feței sau roșeața frecventă și tipic prelungită este frecventă, cu excepția persoanelor cu tonuri de piele mai închise, caz în care înroșirea feței poate fi resimțită ca arsură și usturime. Spre deosebire de alte modificări eritematoase, înroșirea feței poate apărea în câteva secunde până la minute, ca răspuns la stimularea neuro-vasculară de către factorii declanșatori.

Tratamente disponibile:

- brimonidină 0,33% – topic;
- oximetazolină 1% – topic;
- betablocante [34] – sistemic, dar nu sunt suficiente dovezi științifice (risc mare de efecte adverse);
- clonidină [35] – sistemic, dar nu sunt suficiente dovezi științifice (risc mare de efecte adverse).

Abordarea terapeutică poate fi făcută în funcție de gradul afec-tării. Poate fi:

1. (ușoară) Înroșirea feței ușoară ocazională se recomandă compresă rece. Tratatamentul IPL poate diminua înroșirea feței.
2. (moderată) Înroșirea feței frecventă și supărătoare, însoțită de senzație de arsură și usturime. Pe lângă cele de mai sus: terapiile topice, cum ar fi oximetazolina, brimonidina sau ivermectina, sau terapiile orale, cum ar fi carvedilolul, clonidina sau propranololul, pot reduce răspunsul la înroșirea feței-flush
3. (severă) Înroșirea feței severă și frecventă care se extinde la gât și piept, însoțită de arsuri și usturimi severe. Pe lângă cele de

mai sus: tratamentul cu laser KTP poate reduce înroșirea feței. Înroșirea feței poate fi modulată prin medicamente specifice cauzelor individuale, cum ar fi AINS pentru înroșirea feței uscată, alfa-agoniste sau beta-blocante pentru înroșirea feței induse neural (neautorizate) și terapia de substituție hormonală (HRT) pentru înroșirea feței la menopauză. Înroșirea feței prin termoreglare poate fi redusă prin răcirea gâtului și a gurii; înroșirea feței indusă emoțional poate beneficia de consiliere psihologică sau biofeedback.

Pe lângă terapiile eliberate pe bază de rețetă și dispozitivele luminoase, îngrijirea blândă a pielii poate fi benefică pentru pacienții cu rozacee care prezintă înroșirea feței. Deoarece expunerea la soare poate fi o influență principală asupra dezvoltării înroșirii feței și a eritemului, sfătuiți pacienții să utilizeze întotdeauna creme de protecție solară, de preferință produse minerale anorganice care conțin oxid de zinc sau dioxid de titan, deoarece acestea nu produc căldură ca produs secundar. Produsele de îngrijire a pielii care conțin ingrediente antiinflamatorii, cum ar fi alantoina, extractul de rădăcină de lemn dulce, sulful sau aloe vera, pot fi, de asemenea, utile.

b) Eritem nontranzitoriu (persistent)

Pot fi utilizate:

- brimonidină 0,33% – topic;
- oximetazolină 1% – topic;
- pulse dye laser (PDL) [39,40,44].
- IPL [43].
- acid azelaic 15% [16,17] – topic, sunt citate cazuri în literatură, dar eficacitatea este încă neclară;

- ICT (inhibitori topici de calcineurină) [22,33] – sunt citate cazuri în literatură, dar utilizarea lor încă este controversată;
- toxina botulinică [33] – a fost încercată la pacienții care nu au răspuns la alte terapii, dar cu rezultate neconcludente.

National Rosacea Society recomandă abordarea terapeutică în funcție de caracteristicile tipice și de gradul afectării.

Grad:

- 1.(ușor) - Eritem persistent slab. Identificarea și evitarea factorilor declanșatori ai mediului și stilului de viață pentru a minimiza înroșirea feței și iritația pot fi deosebit de importante, pe lângă un regim adecvat de îngrijire a pielii (inclusiv creme hidratante și demachiante blânde și protecție solară cu spectru larg); produsele cosmetice neiritante pot masca aspectul eritemului.
- 2.(moderat) - Eritem persistent moderat. Pe lângă cele de mai sus: aplicarea zilnică de clorhidrat de oximetazolină sau brimonidină. Lumina intens pulsată (IPL), laserul KTP sau laserul cu colorant pulsant pot diminua eritemul la pacienții cu tipuri de piele Fitzpatrick I-IV.
- 3.(sever)-Eritem persistent pronunțat. Pe lângă cele de mai sus: terapii orale, inclusiv minociclină sau doxiciclină (în doze subantimicrobiene sau concentrație maximă) sau carvedilol.

Caracteristici clinice: Eritem persistent al părții centrale a feței, într-un model caracteristic care se poate intensifica periodic. Acesta este cel mai frecvent semn de rozacee în fototipurile Fitzpatrick I până la IV; în fototipurile mai închise (V și VI), eritemul poate apărea mai maro sau violet. Un istoric de înroșire a feței sau înroșire a pielii este

frecvent în fototipurile I până la IV și poate fi exprimat ca o senzație de arsură sau usturime în fototipurile V și VI.

Un istoric personal, istoricul medicamentelor administrate și un examen fizic complet sunt utile clinicienilor în excluderea altor entități din posibilele diagnostice diferențiale, cum ar fi lupusul eritematos, rozaceea indusă de steroizi sau dermatita seboreică.

c) Telangiectazii

Caracteristici clinice: Vase de sânge fine vizibile prin piele pe partea centrală a feței. Utilizarea unui dermatoscop poate permite detectarea telangiectaziilor inclusiv la pacienții cu tipuri de piele mai închise la culoare.

Telangiectaziile de pe nas, obraji, frunte sau bărbie pot fi controlate cu diverse lasere, ca laserele cu colorant cu impuls lung sau KTP, dispozitivul IPL sau prin electrochirurgie, pot îndepărta telangiectaziile și pot reduce eritemul vascular. Retinoizii topici pot, de asemenea, reduce discret gradul telangiectaziilor prin acțiunea perivasculară tisulară de remodelare.

Laserele recomandate pot fi dintre următoarele:

- Pulse dye laser 595 nm;
- Pulse Dye Laser 595 nm cu Nd:Yag 1064 nm;
- laser Nd:Yag 1064 nm, 532 nm;
- laser diodă, de obicei, 980 nm.

B. Rozaceea papulo-pustuloasă

Caracteristici clinice: Papule roșii în formă de cupolă, cu sau fără pustule însoțitoare, adesea în culturi și dominante în partea centrală a feței. Pot apărea și noduli. Deși pacienții cu acnee concomitentă pot prezenta comedoane, acestea ar trebui considerate parte a procesului

acneic fără legătură cu rozaceea. În aceste forme tratamentul trebuie continuat pe perioade lungi de timp. Din acest considerent, se recomandă atunci când este necesară antibioterapia sistemică, utilizarea dozelor subantibiotice (de ex. Doxyciclina 40 mg). Se recomandă asocierea de produse prebiotice sau postbiotice. Uneori este utilă și asocierea cu fermenți digestivi. Un rol important pentru succesul terapeutic îl are utilizarea corectă a produselor de îngrijire zilnică a tenului, alegerea unui fond de ten adecvat atunci când este necesar și a unui produs de fotoprotecție în concordanță cu tipul de piele al pacientului.

a) Formă ușoară

- ivermectina 1% - topic;
- metronidazol 0,75% sau 1% - topic;
- acid azelaic gel 15% - topic;
- alte topice antibiotice – de ex. minociclina 1,5%;
- doxyciclina 40 mg/zi asociată la una dintre cele trei terapii topice pentru pacienții nonresponderi doar la terapia topică;
- BPO/Clindamicina – sunt citate cazuri în literatură, dar eficacitatea nu a fost demonstrată.

b) Formă moderat-severă

- antibioterapie sistemică (de primă intenție Doxyciclina 40 mg) + topice (Ivermectina 1% sau Metronidazol 0,75% sau 1% sau Acid azelaic gel 15%);
- alte antibiotice orale + topice;
- zinc sulfat + topice;
- isotretinoin +/- topice, eficacitatea isotretinoinului nefiind clară, discutăm mai degrabă despre cazuri izolate prezentate în literatura de specialitate.

Abordare terapeutică în funcție de grad poate fi:

1. (ușor) Puține până la câteva papule sau pustule fără plăci; eritem persistent ușor Peroxid de benzoil microîncapsulat topic, ivermectină, acid azelaic, minociclină sau metronidazol, eventual cu un tratament inițial de antibiotic oral, pentru a aduce simptomele sub control și utilizarea doar a medicației topice pentru a menține remisiunea. Se poate utiliza o doză subantimicrobiană cu eliberare controlată sau prelungită de minociclină sau doxiciclină orală. [54, 55, 56] Sulfacetamida sodică/sulfa topică poate fi, de asemenea, eficientă.
2. (moderat) Mai multe până la câteva papule sau pustule fără plăci; eritem persistent moderat. Pe lângă cele de mai sus: minociclină sau doxiciclină subantimicrobiană până la obținerea remisiunii, împreună cu sau urmate de terapie topică sau orală pe termen lung. Oximetazolina topică sau brimonidina pot fi utilizate în combinație pentru a reduce eritemul perilezional.
3. (sever) Papule sau pustule numeroase și/sau extinse, cu sau fără plăci; eritem persistent sever; posibile senzații de arsură și usturime. Pe lângă cele de mai sus: în cazurile refractare, se pot utiliza terapii alternative, cum ar fi clindamicina topică, retinoizii topici sau antibioticele orale, izotretinoina orală sau trimetoprimul/sulfametoxazolul.

C. Rozaceea cu leziuni asociate vasculare și papulo-pustuloase

De multe ori aceste leziuni coexistă la pacienții cu rozacee. Aceste situații necesită o abordare mai complexă și o monitorizare mai atentă a pacienților. În cazul utilizării aparatelor laser sau IPL pentru leziunile vasculare trebuie avut grijă să nu le folosim în zonele cu leziuni papulo-pustuloase. O mare atenție se acordă tratamentului topic din rozacee, uneori iritant, pe leziunile de purpură apărute după intervenția laser sau IPL. Aceste zone nu trebuie traumatizate până la vindecarea lor.

- a) brimonidină 0,33% dimineața + ivermectină 1% topic seara [54].
- b) brimonidină 0,33% dimineața + metronidazol topic 0,75% seara.

D. Fima

În formele inițiale, se poate încerca o terapie sistemică. În formele avansate, se indică terapia laser, chirurgicală sau radiofrecvență. Sunt metode cu grade variate de invazivitate și care necesită anestezie și o monitorizare atentă a procedurii de remodelare tisulară.

- a) antibioterapie – în fazele incipiente de dezvoltare a fimei se poate utiliza mai ales Doxiciclina MR 40 mg, timp de 12 săptămâni [30]; Isotretinoin – în fazele incipiente de fimă s-a utilizat în doză de 0,3 mg/kgcorp/zi, timp de 12 săptămâni [30].
- b. Lasere ablativă cu dispozitive fracționate – în funcție de tipul de laser folosit se pot face intervenții repetate la intervale care pot varia între o lună și 3 luni de zile [43].

- c) Lasere nonablativ – sunt mai puțin eficiente.
- d) Chirurgie – se recomandă mai ales în cazul hipertrofiilor de mari dimensiuni. Necesită anestezie și o perioadă lungă de recuperare [45].
- e) Radiofrecvență – este o metodă cu rezultate bune și mai puțin costisitoare decât terapia laser.
- f) Altele – crioterapia sau dermabraziunea sunt extrem de rar folosite și cu rezultate discutabile.

Rozacee oculară

Caracteristici clinice: Rozaceea oculară poate apărea ca un spectru de boli, de la ochi uscat la blefarită și disfuncție a glandelor meibomiene, toate acestea putând fi legate de inflamația subiacentă. Semnele și simptomele asociate cu rozaceea oculară includ telangiectazia marginii pleoapelor, injecția conjunctivală interpalpebrală, infiltratele în formă de lopă în cornee și sclerita și sclerokeratita.

Semnele și simptomele oculare care apar frecvent în cazul rozaceei, dar nu sunt specifice afecțiunii, includ aspectul lăcmos sau injectat, senzația de corp străin, arsura sau usturimea, uscăciunea, sensibilitatea la lumină, eritemul pleoapelor și periocular, disfuncția glandelor meibomiene și blefarita, „crusta de miere” și acumularea de colier la baza genelor, ursoi (chalazion, orgeolum), conjunctivită cronică, neregularitatea marginii pleoapelor și disfuncția lacrimală evaporativă. Aproximativ 20% dintre pacienți prezintă constatări oculare înainte de apariția dovezilor dermatologice de rozacee, iar diagnosticul poate să nu fie clar la cei care nu progresează niciodată către forma cutanată a afecțiunii.

Abordare terapeutică după gradul afectării:

1. (ușor) Semne și simptome care afectează marginea pleoapei și glandele meibomiene. Aplicați o compresă caldă și curățați genele de două ori pe zi cu un demachiant pentru pleoape sau șampon pentru bebeluși. Lacrimi artificiale pentru pacienții cu ochi uscați sau disfuncție a glandelor meibomiene.
2. (moderat) Semne și simptome care afectează pleoapa interioară, secreția lacrimală și/sau suprafața oculară Pe lângă cele de mai sus: unguentul oftalmic cu azitromicină sau tacrolimus poate fi aplicat pe gene; picăturile topice de ciclosporină pot fi, de asemenea, eficiente pentru a reduce inflamația. Un tratament oral cu ciclosporină timp de 2-3 luni poate reduce inflamația; se pot utiliza și antibiotice orale, cum ar fi minociclina sau doxiciclina subantimicrobiene, azitromicina sau trimetoprimul/sulfametoxazolul. IPL poate îmbunătăți sănătatea suprafeței oculare și funcția glandelor meibomiene. Dacă severitatea crește, poate fi necesară consultarea unui oftalmolog.
3. (severă) Boală avansată sau fără răspuns la tratament a marginii pleoapelor sau a suprafeței oculare; episclerită, irită sau keratită, pe lângă afectarea corneei și potențiala pierdere a vederii.

Pe lângă cele de mai sus: este necesară îngrijirea unui oftalmolog, care poate include un steroid topic, medicamente orale alternative și o posibilă intervenție chirurgicală.

- **Complicații ale tratamentului în Rozacee**

Tratamentul sistemic cu antibiotice chiar și în microdoze poate determina pe termen lung disbioze bacteriene intestinale. Isotretinoinul sistemic poate fi însoțit de multiple reacții adverse sistemice și cutanate, xeroză severă. De aceea pretratament și ulterior periodic se monitorizează analizele de laborator (teste hepatice, lipidele, test de sarcină la femei).

Tratamentele topice pot determina reacții adverse locale-usturimi, arsură, xeroză, intoleranță, dermită de contact la nivel cutanat și corespondente la nivel ocular.

- **Metode și intervale de monitorizare ale tratamentului**

Examenul clinic poate fi însoțit de examinarea dermoscopică în rozacee pentru a surprinde precoce modificările induse de tratament în sens pozitiv sau al lipsei de răspuns.

Analiza digitală multispectrală sau analiza comparativă a imaginilor stocate la diferite intervale de timp sunt utilizate ca metode de documentare și monitorizare a tratamentului. [57]

Deoarece la inițierea tratamentului topic pot exista unele reacții cutanate nedorite și datorită evoluției cronice a bolii, se recomandă o monitorizare inițială la un interval de 1-3 luni apoi bianual sau la nevoie.

- **CRITERII DE EVALUARE A SUCCESULUI SAU EȘECULUI TERAPEUTIC**

Criteriile de evaluare a succesului sunt reprezentate de diminuarea până la dispariție a eritemului, reducerea numărului sau remisia papulo pustulelor, telangiectaziilor, a episoadelor de flushing,

controlul/diminuarea manifestărilor oculare, îmbunătățirea funcției de barieră la nivel facial, îmbunătățirea aspectului cosmetic facial în ansamblu și în special al rinofimei, creșterea scorului indicelui de calitate a vieții și a stimei de sine.

- **TRATAMENT PROFILACTIC**

Menținerea unei bune funcții de barieră și a microbiomului cutanat facial precum și evitarea agresiunii solare prin radiațiile ultraviolete ca și evitarea proceselor congestive, iritative agravante sunt dezideratele tratamentului profilactic.

Ca atare se recomandă emoliente, fotoprotecție cu topice cu factor de protecție 30-50 precum și evitarea următorilor factori: vântul, frigul, căldura excesivă, efortul fizic intens, condimentele, alcoolul, alimentele și băuturile fierbinți, stresul fizic și psihologic.

De asemenea poate fi importantă evitarea medicamentelor sistemice vasodilatatoare sau a dermatocorticoizilor topici.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

- **EVOLUȚIA NATURALĂ A BOLII**

Evoluția este cronică, ondulantă cu pusee de eritem, papulopustule și manifestări oculare.

Netratate, telangiectaziile sunt permanente și pot avansa ca mărime și număr.

Fimele pot evolua spre infiltrare, indurare, hipertrofierea glandelor sebacee, cu modificări cosmetice importante. Uneori rozaceea poate involua spontan, altele persistă toată viața.

- COMPLICAȚII

Complicațiile în rozacee apar ca lipsă a tratamentului, pot fi induse de diverse tratamente neadecvate sau de lipsa de răspuns la tratamentul corect efectuat.

Astfel, la nivel cutanat pot să apară eczematizări de contact sau iritative, edem persistent facial.

La nivel ocular complicațiile pot fi determinate de lezarea corneeană uneori cu modificări cicatriceale.

Formele fimatoase singure sau asociate cu cronicitatea lezării centrofatale pot avea impact la nivelul afectării calității vieții, în special la femei, cu scăderea stimei de sine putând apărea ca și complicații: tulburări anxioase, sociofobia și chiar depresia cu toate implicațiile sale. (58)

- MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII BOLII

Deoarece nu există un tratament de vindecare permanentă, în funcție de răspunsul terapeutic și gravitatea afectării, pacienții pot fi monitorizați în cazurile dificile chiar și lunar pentru ajustarea tratamentului, alteleori anual sau la nevoie.

Pacienții vor fi monitorizați clinic, dermoscopic, prin analiza digitală imagistică comparativă și prin verificarea testelor specifice (inclusiv test de sarcină la femei) în cazul administrării de isotretinoin.

- PROGNOSTIC

Este variabil de la caz la caz - uneori se obțin rezultate bune cu ciclone în câteva săptămâni.

Alteori condiția durează toată viața cu episoade tranzitorii de flushing.

Prognosticul cosmetic nu este bun la pacienții cu forma limfedematoasă, fimatoasă, oculară cicatriceală.

Într-un interval de 2-72 luni de monitorizare (cu o medie de 17,5 luni) rozaceea se agravează la 50,4% din pacienți și se remite parțial sau complet la 61,5% respectiv 20,9%, 30 [59, 60, 61]. Timpul mediu până la remisiune e de 56 de luni, pacienții cu rozacee papulopustuloasă având un prognostic mai bun decât cei cu celelalte forme de boală [59].

Bibliografie

1. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):749-58; quiz 759-60. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028. PMID: 25890455.
2. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, Van der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, Charland L. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019 Jul;181(1):65-79. doi: 10.1111/bjd.17590. Epub 2019 Mar 10. PMID: 30585305; PMCID: PMC6850438.
3. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology*. 2016;232(2):208-13. doi: 10.1159/000444082. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26954304.
4. Juliandri J, Wang X, Liu Z, Zhang J, Xu Y, Yuan C. Global rosacea treatment guidelines and expert consensus points: The differences. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):960-965. doi: 10.1111/jocd.12903. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30809947.
5. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Nov;20(11):3415-3421. doi:

- 10.1111/jocd.14020. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33626227; PMCID: PMC8596706.
6. Yuan X, Huang X, Wang B, Huang YX, Zhang YY, Tang Y, Yang JY, Chen Q, Jian D, Xie HF, Shi W, Li J. Relationship between rosacea and dietary factors: A multicenter retrospective case-control survey. *J Dermatol*. 2019 Mar;46(3):219-225. doi: 10.1111/1346-8138.14771. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30656725.
 7. Two AM, Wu W, Gallo RL et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015 ;72(5):761-70.
 8. Stein L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z, Fleischer A, Appell M, Steinhoff M, Lynde C, Liu H, Jacovella J. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2014 Mar;13(3):316-23. PMID: 24595578.
 9. https://www.anm.ro/_/PRO/PRO_13854_21.04.21.pdf
 10. Stankiewicz M, et al. *Vet Immunol Immunopathol* 1995;44:347–58.
 11. Labro M. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:37–46.
 12. Ci X, et al. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23:449–55.
 13. Del Rosso JQ, Tangheiti E, Webster G, Stein Gold L, Thiboutot D, Gallo RL. Update on the Management of Rosacea from the American Acne & Rosacea Society (AARS). *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Jun;13(6 Suppl):S17-S24. Epub 2020 Jun 1. PMID: 33282106; PMCID: PMC7710291.
 14. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2006 Mar;11(2):1-4. PMID: 16598386.
 15. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, Tuley MR, Baker MD. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Nov;45(5):723-30. doi: 10.1067/mjd.2001.116219. PMID: 11606923.
 16. Schulte BC, Wu W, Rosen T. Azelaic Acid: Evidence-based Update on Mechanism of Action and Clinical Application. *J Drugs Dermatol*. 2015 Sep;14(9):964-8. PMID: 26355614.
 17. Coda AB, Hata T, Miller J, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J Am*

- Acad Dermatol.* 2013 Jul 18. [Epub ahead of print]. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
18. Two AM, Del Rosso JQ. Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(1):20-25.
 19. Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: finding from the 52-week open label REVEAL trial 2016. *J Am Acad Dermatol* 2016; p 1156 – 1163.
 20. Brooks M. FDA OKs New Cream for Facial Erythema in Rosacea in Adults. Medscape 2017
 21. Anderson MS, Nadkarni A, Cardwell LA, Alinia H, Feldman SR. Spotlight on brimonidine topical gel 0.33% for facial erythema of rosacea: safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1143-1150. Published 2017 Jul 6. doi:10.2147/PPA.S115708
 22. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-endocrinol* 2017; e1361574
 23. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Jan;50(1):107-8. doi: 10.1016/s0190-9622(03) 02157-1. PMID: 14699377.
 24. Kim MB, Kim GW, Park HJ, Kim HS, Chin HW, Kim SH, Kim BS, Ko HC. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol.* 2011 Dec;38(12):1135-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01223.x. Epub. 2011 Sep 28. PMID: 21954922.
 25. Lee DH, Li K, Suh DH. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid-induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial. *Br J Dermatol.* 2008 May;158(5):1069-76. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08496.x. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18363758.
 26. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2): 258–265.[PubMed] [Google Scholar]
 27. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Benerol* 2017; p 1775 – 1791.

28. J. Mark Jackson MD,^a Douglas J. Lorenz PhD,^b and Leon H. Kircik MD^{c-e} March 2013 | Volume 12 | Issue 3 | Original Article | 292 | Copyright © March 2013 Efficacy of Extended-Release 45 mg Oral Minocycline and Extended-Release 45 mg Oral Minocycline Plus 15% Azelaic Acid in the Treatment of Acne Rosacea
29. Valentín S, Morales A, Sánchez JL, Rivera A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:129-140. Published 2009 Aug 12. doi:10.2147/ccid.s4296
30. Bakar O, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Mar;32(2):197-200. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02322.x. Epub. 2007 Jan 18. PMID: 17244346.
31. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, Sebastian M, Zwingers T, Willers C, von der Weth R. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo- controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Jul;8(7):505-15. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345. x. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20337772.
32. Sharquie KE, Najim RA, Al-Salman HN. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol*. 2006 Jul; 45(7): 857-61. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006. 02944.x. PMID: 16863527.
33. Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, Kruger K, Johnson BP. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol*. 2012 Apr; 51(4): 459-62. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011. 05353.x. PMID: 22435439.
34. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Wu CC, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci*. 2019 Jan; 93(1): 58-64. doi: 10.1016/j.jdermsci. 2018. 12.004. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30658871; PMCID: PMC7680644.
35. Craig H, Cohen JB. Symptomatic treatment of idiopathic and rosacea-associated cutaneous flushing with propranolol. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Nov; 53(5):881-4. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.021. PMID: 16243148.
36. Wilkin JK. Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reactions. *Arch Dermatol*. 1983 Mar;119 (3):211-4. PMID: 6218789.

37. Van Zuuren EJ, Arents BWM, Van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):457-465. doi:10.1007/ s40257-021-00595-7.
38. Mazer JM. Place du laser dans le traitement de la rosacée [Role of laser in the treatment of rosacea]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014 Sep;141 Suppl 2:S175-8. French. doi: 10.1016/S0151-9638(14) 70156-5. PMID:25151934.
39. Alam, Murad, et al. „Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595- nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium: yttrium- aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: a double- blind randomized controlled trial.“ *Journal of the American Academy of Dermatology* 69.3 (2013): 438-443.
40. Iyer S, Fitzpatrick RE. Long-pulsed dye laser treatment for facial telangiectasias and erythema: evaluation of a single purpuric pass versus multiple subpurpuric passes. *Dermatol Surg*. 31 (2005), pp. 898-903.
41. Laube, S., and S. W. Lanigan. „Laser treatment of rosacea.“ *Journal of cosmetic dermatology* 1.4 (2002): 188-195.
42. Al-Dhalimi MA, Al-Janabi MH. Split lesion randomized comparative study between long pulsed Nd:YAG laser 532 and 1,064 nm in treatment of facial port-wine stain. *Lasers Surg Med*. 2016 Nov;48(9):852-858. doi: 10.1002/lsm.22584. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27669109.
43. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photo- thermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35(10):1445-61. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01258.x. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19686366.
44. Lapidoth M, Yagima Odo ME, Odo LM. Novel use of erbium:YAG (2,940-nm) laser for fractional ablative photothermolysis in the treatment of photodamaged facial skin: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2008 Aug;34(8):1048-53. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34204.x. Epub 2008 May 6. PMID: 18462427
45. Faurschou A, Togsverd-Bo K, Zachariae C, Haedersdal M. Pulsed dye laser vs. intense pulsed light for port-wine stains: a randomized side-by- side trial with blinded response evaluation. *Br J Dermatol*. 2009 Feb;160(2):359-64. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08993.x. Epub 2008 Dec 11. PMID: 19120324.
46. Sadick H, Goepel B, Bersch C, Goessler U, Hoermann K, Riedel F. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the

- nose. *Ann Plast Surg.* 2008 Jul; 61(1): 114-20. doi: 10.1097/SAP.0b013e31815f12d2. PMID: 18580161.
47. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), 2016
48. *Appl. Sci.* 2020, 10, 1470.
49. Smith KW. Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin. *Cutis.* 1990 Nov; 46(5):413-5. PMID: 2148143.
50. Cunha PR, Rossi AB. Pimecrolimus cream 1% is effective in a case of granulomatous rosacea. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(1):71-2. doi: 10.1080/00015550510043975. PMID: 16585999.
51. Krause MH, Torricelli R, Kündig T, Trüeb RM, Hafner J. Dapsone bei granulomatöser Rosazea [Dapsone in granulomatous rosacea]. *Hautarzt.* 1997 Apr; 48(4):246-8. German. doi: 10.1007/s001050050577. PMID: 9206712.
52. Hafeez ZH. Perioral dermatitis: an update. *Int J Dermatol.* 2003 Jul; 42(7):514-7. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01852.x. PMID: 12839598.
53. Searle, T., Ali, F.R. and Al-Niaimi, F. (2021), Perioral dermatitis: Diagnosis, proposed etiologies, and management. *J Cosmet Dermatol*, 20: 3839-3848.
54. Bhatia ND, Werschler WP, Baldwin H, et al. Efficacy and safety of microencapsulated benzoyl peroxide cream, 5%, in rosacea: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled trials. *J Clin Aesthet Dermatol* 2023 Aug;16(8):34–40. PMID: 37636253; PMCID: PMC10452484.
55. Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2020 May;82(5):1166–1173. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.043. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32004648.
56. Tsianakas A, Pieber T, Baldwin H, et al. Minocycline extended-release comparison with doxycycline for the treatment of rosacea: a randomized, head-to-head, clinical trial. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021 Dec;14(12):16–23. PMID: 35096250; PMCID: PMC8794488.
57. Clătici VC, Ursu D, Fica S. Non invasive evaluation of patient with acne and rosacea. Implications in case -management. *RoJCED* 2015;2(3):168-179.
58. Voicu C, Clătici VC. Rosacea -Impact on Quality of Life. The Need of Educational Program for Patients. *RoJCED* 2015; 2(2):134-137.

59. Lee WJ, Lee YJ, Lee MH et al. Prognosis of 234 rosacea patients according to clinical subtype: The significance of central facial erythema in the prognosis of rosacea. *J Dermatol.* 2016; 43(5):526-31
60. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, Gallo RL, Granstein RD, Kautz G, Mannis MJ, Micali G, Oon HH, Rajagopalan M, Steinhoff M, Tanghetti E, Thiboutot D, Troielli P, Webster G, Zierhut M, van Zuuren EJ, Tan J. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global Rosacea Consensus 2019 panel. *Br J Dermatol.* 2020 May;182(5):1269- 1276. doi: 10.1111/bjd.18420. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31392722; PMCID: PMC7317217.
61. Gold LS, Papp K, Lynde C, Lain E, Gooderham M, Johnson S, Kerrouche N. Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle- controlled Study. *J Drugs Dermatol.* 2017 Sep 1;16(9):909-916. PMID: 28915286.
62. Nicolescu, A.C., Constantin, M.M., Rotaru M. și colab. (2022). Ghid Rozacee: Ghid de diagnostic și tratament, Editura Curtea Veche.

CE ESTE NOU ȘI PERSPECTIVE

Alin-Codruț Nicolescu, Alin Laurențiu Tatu

Eritemul și înroșirea feței asociate rozaceei rămân adesea insuficient controlate de terapiile standard. Toxina botulinică A intradermică a apărut ca un potențial tratament care vizează componența neurovasculară a rozaceei. Acest studiu pilot a avut ca scop evaluarea siguranței și eficacității preliminare a letibotulinumtoxinei A intradermice pentru eritemul și înroșirea feței persistente în rozacee. Unsprezece pacienți cu rozacee eritematotelangiectazică refractară au primit o singură sesiune de letibotulinumtoxină A intradermică (doză totală de 20 U). Rezultatele la 2 săptămâni au inclus severitatea eritemului evaluată de clinician și de pacient, înroșirea feței raportată de pacient, hidratarea pielii, sebumul, elasticitatea și Indicele Calității Vieții în Dermatologie (DLQI). Evaluările de siguranță au inclus evenimente adverse și durere. La două săptămâni după tratament, 73% dintre pacienți au prezentat o îmbunătățire a scorului de Evaluare a Eritemului de către Clinician, iar 100% au raportat o reducere a înroșirii feței. Hidratarea și elasticitatea mediane au crescut, în timp ce nivelul de sebum a scăzut. Scorul DLQI median s-a îmbunătățit de la 9 la 2. Nu au apărut efecte adverse grave; în trei cazuri s-au observat greutate și uscăciune ușoare și tranzitorii ale obrajilor. Letibotulinum-

toxina A administrată intradermic a fost bine tolerată, cu puține efecte secundare/complicații raportate. Tratamentul a demonstrat eficacitate preliminară în reducerea eritemului și a înroșirii feței cauzate de rozacee, precum și în îmbunătățirea fiziologiei pielii și a calității vieții; cu toate acestea, acestea necesită confirmare într-un studiu controlat mai amplu. [1]

Un alt studiu a investigat eficacitatea picăturilor oftalmice cu maleat de timolol 0,5% în tratarea leziunilor faciale de rozacee. Un studiu clinic randomizat, triplu-orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la Spitalul Razi din Teheran, la care au participat 42 de participanți diagnosticați cu rozacee eritematotelangiectazică (RTE). Participanții au fost randomizați pentru a primi fie picături oftalmice cu maleat de timolol 0,5%, fie un placebo (apă distilată) administrat o dată pe zi timp de 4 săptămâni. Participanții au fost evaluați în trei vizite (la momentul inițial, după 4 săptămâni de tratament și la 4 săptămâni după oprirea tratamentului) utilizând un dispozitiv Mexameter MX18 (pentru luminozitate și eritem), Scala de Evaluare a Eritemului de către Clinician (CEA), Scorul Global de Severitate a Înroșirii Cutanate (GFSS), Autoevaluarea Pacientului (PSA) și dispozitivul Visioface (pentru criteriile ΔL și ΔE). Criteriul de evaluare principal a fost modificarea severității eritemului, evaluată cu ajutorul dispozitivului Mexameter MX18. Grupul tratat cu timolol a redus semnificativ indicele de eritem ($p < 0,001$) și alte rezultate secundare, inclusiv CEA, PSA și GFSS. Nu au fost raportate efecte adverse semnificative. În plus, MANOVA a relevat o interacțiune semnificativă timp $\times$ grup între rezultate, indicând faptul că modelul modificărilor în timp a fost semnificativ diferit între grupurile de intervenție și placebo. Acest studiu oferă dovezi preliminare că picăturile oftalmice cu timolol 0,5%

ar putea fi un tratament eficient și bine tolerat pentru rozaceea facială. Cu toate acestea, dimensiunea mică a eșantionului și durata scurtă de urmărire au limitat rezultatele obținute de autorii cercetării. [2]

O altă analiză narativă evaluează dovezile actuale privind rolul bioticeilor în rozacee. O căutare bibliografică a fost efectuată în PubMed/MEDLINE, Scopus și Web of Science folosind combinații ale termenilor „rozacee”, „axe intestin-piele”, „probiotice”, „prebiotice”, „postbiotice” și „sinbiotice”. Au fost luate în considerare studiile clinice, studiile observaționale și investigațiile mecanistice relevante publicate în limba engleză. Datele disponibile sugerează că anumite tulpini probiotice, administrate oral sau topic, pot îmbunătăți leziunile inflamatorii, eritemul și funcția barierei cutanate, în special ca adjuvante la terapia standard. Cu toate acestea, rezultatele sunt caracterizate de o eterogenitate semnificativă a tulpinilor, dozelor, designului studiului, măsurilor de evaluare a rezultatelor și duratei tratamentului. Dovezile care susțin utilizarea prebioticeilor, postbioticeilor și sinbioticeilor în rozacee rămân limitate și, în multe cazuri, extrapolate din afecțiuni inflamatorii conexe sau modele preclinice. Deși modularea microbiotei reprezintă o cale terapeutică promițătoare, dovezile actuale sunt insuficiente pentru a stabili recomandări clinice standardizate. Sunt necesare studii clinice randomizate controlate, mai mari, bine concepute, cu criterii de evaluare standardizate și urmărire pe termen lung pentru a clarifica eficacitatea, formulările optime și siguranța acestora. [3]

Adaptogenii vegetali sunt fitochimicale bogate în substanțe care promovează homeostazia, contribuind la creșterea rezistenței la stres, la atenuarea inflamației, la susținerea barierei cutanate și la prevenirea îmbătrânirii premature. Un ser care conține adaptogeni vegetali a

demonstrat îmbunătățiri semnificative față de valoarea inițială în ceea ce privește calitatea globală a pielii la subiecții cu fotoleziuni faciale ușoare până la severe, pe o perioadă de 12 săptămâni.

Cercetătorii au avut obiectivul de a stabili siguranța și eficacitatea unui ser care conține adaptogeni vegetali (MYS) la subiecții cu eritem centrofacial persistent ușor până la moderat. Subiecții au raportat îmbunătățiri ale uscăciunii/descărcării, mâncărimii, usturimii și arsurilor pe parcursul perioadei de studiu. După 12 săptămâni, subiecții (94%) au raportat că puseele nu au fost la fel de intense și că pielea lor arăta mai puțin pătată și mai sănătoasă. Subiecții (88%) au raportat că se simt mai puțin conștienți de aspectul pielii lor. O reacție de hipersensibilitate ușoară, posibil asociată, la nivelul gâtului a fost raportată și s-a rezolvat fără sechele. Niciun subiect nu a întrerupt studiul din cauza unui AE.

Concluzie: Utilizarea de două ori pe zi a unui ser compus din adaptogeni vegetali la subiecții cu eritem centrofacial persistent ușor până la moderat a demonstrat reduceri semnificative ale aspectului eritemului față de momentul inițial, conform evaluării efectuate de investigatori și subiecți pe o perioadă de 12 săptămâni. De asemenea, s-au înregistrat reduceri semnificative față de momentul inițial ale papulelor/pustulelor. Subiecții au raportat scăderi ale sensibilității pielii și o piele cu aspect mai sănătos. [4]

Tapinarof (cunoscut și sub numele de benvitimod) este un agonist nesteroidian cu molecule mici al receptorului de hidrocarburi ariilice (AhR) cu efecte antiinflamatorii, de restaurare a barierei și sebosupresoare. Este aprobat pentru psoriazisul în plăci și a demonstrat beneficii în dermatita atopică. Din câte se știe, tapinarof nu a fost raportat pentru tratamentul rozaceei. Autorii au prezentat doi pacienți

cu rozacee papulopustuloasă (PPR) tratați cu cremă topică tapinarof 1%. Severitatea bolii a fost evaluată prin Investigator Global Assessment (IGA; 0-4) de către dermatologul curant și prin Dermatology Life Quality Index (DLQI; 0-30) raportat de pacient. Probele de piele de la pacienți cu rozacee prezintă o expresie crescută a citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-8, IL-1 β și TNF- α . IL-8 duce la chemotaxia neutrofilelor din piele. IL-1 β și TNF- α promovează reacții inflamatorii suplimentare. TLR2 ajută la creșterea expresiei KLK5, care este esențială pentru activarea LL37. Activarea sistemului imunitar adaptiv, demonstrată prin prezența celulelor T-Helper 1 (TH1) și T-Helper 17 (TH17) cu mediatorii lor imuni corespunzători în leziunile cutanate ale rozaceei, are ca rezultat o inflamație crescută și o activare imună suplimentară. De asemenea, a fost identificată o suprareglare a IFN- γ și IL-17A în pielea afectată de rozacee. S-a demonstrat că IL-17 induce angiogeneza prin VEGF și afectează expresia LL-37 în keratinocitele umane.^{1, 2} Activarea AhR de către tapinarof suprimă răspunsurile înnăscute mediate de TLR2, reduce producția de citokine Th17 și reglează negativ lipogeneza sebacee, atenuând astfel atât leziunile inflamatorii, cât și mediul bogat în lipide care favorizează proliferarea Demodexului. Cu toate acestea, mecanismele precise care stau la baza efectului tapinarofului asupra rozaceei necesită investigații suplimentare. Studiul nostru sugerează că tapinarof administrat topic ar putea fi o alternativă potențial eficientă pentru PPR. Dimensiunea mică a eșantionului și perioada scurtă de urmărire reprezintă limitări ale acestui studiu. Sunt necesare studii controlate pentru a confirma aceste constatări preliminare și pentru a stabili frecvența optimă de dozare. Probele de piele de la pacienții cu rozacee prezintă o expresie crescută a citokinelor proinflamatorii, cum

ar fi IL-8, IL-1 β și TNF- α . IL-8 duce la chemotaxia neutrofilelor din piele. IL-1 β și TNF- α promovează reacții inflamatorii suplimentare. TLR2 ajută la creșterea expresiei KLK5, care este esențială pentru activarea LL37. Activarea sistemului imunitar adaptiv, demonstrată prin prezența celulelor T-Helper 1 (TH1) și T-Helper 17 (TH17) cu mediatorii lor imuni corespunzători în leziunile cutanate ale rozaceei, are ca rezultat o inflamație crescută și o activare imună suplimentară. De asemenea, a fost identificată o suprareglare a IFN- γ și IL-17A în pielea afectată de rozacee. S-a demonstrat că IL-17 induce angiogeneza prin VEGF și afectează expresia LL-37 în keratinocitele umane. Activarea AhR de către tapinarof suprimă răspunsurile înăscute mediate de TLR2, reduce producția de citokine Th17 și reglează negativ lipogeneza sebacee, atenuând astfel atât leziunile inflamatorii, cât și mediul bogat în lipide care favorizează proliferarea Demodexului. Cu toate acestea, mecanismele precise care stau la baza efectului tapinarofului asupra rozaceei necesită investigații suplimentare.

Studiul nostru sugerează că tapinarof topic ar putea fi o alternativă potențial eficientă pentru PPR. Dimensiunea mică a eșantionului și perioada scurtă de urmărire sunt limitări ale acestui studiu. Sunt necesare studii controlate pentru a confirma aceste constatări preliminare și pentru a stabili frecvența optimă de dozare. [5]

Rozaceea oculară (RO) este o boală inflamatorie cronică a suprafeței oculare, frecvent asociată cu disfuncția glandelor meibomiene (DGM), cu opțiuni terapeutice limitate și o fiziopatologie insuficient explorată. Aici, descoperim rolul esențial al supraactivării căii receptorilor mineralocorticoizi (MR) în declanșarea DGM și a RO. Analiza țesuturilor pleoapelor de la pacienții cu RO a relevat o expresie

crescută a MR și un metabolism local alterat al corticosteroizilor, asociate cu inflamație, fibroză și afectarea reînnoirii meibocitelor. Folosind un model transgenic de șobolan care supraexprimă MR uman, cercetătorii demonstrează că supraactivarea MR inițiază DGM subclinic și, odată cu îmbătrânirea sau expunerea la ultraviolete-B, determină un fenotip complet de tip RO, caracterizat prin pierderea glandei, stres oxidativ și mitocondrial, infiltrare imună, perturbarea barierei epiteliale și leziuni corneene secundare. Integrarea transcriptomică interspecifică a seturilor de date privind șobolanul, DGM uman și rozaceea a identificat o semnătură genetică conservată dependentă de MR, evidențiind S100A9 ca o țintă specifică în aval și un biomarker al activării MR. Antagonismul farmacologic local al MR a suprimat expresia S100A9. Aceste descoperiri stabilesc supraactivarea MR ca factor patogen unificator al MGD și OR și identifică blocarea MR ca o strategie terapeutică promițătoare, cu S100A9 ca biomarker candidat pentru stratificarea pacienților și monitorizarea tratamentului. [6]

Un studiu recent a avut ca scop evaluarea eficacității tehnologiei avansate de puls optim (AOPT) combinată cu pansamente de collagen asupra redării feței și a funcției de barieră cutanată la pacienții cu rozacee. Un total de 150 de pacienți cu rozacee au fost înrolați prospectiv și randomizați în grupul de control (n = 75, au primit doar tratament AOPT) și grupul de observație (n = 75, au utilizat suplimentar pansament cu collagen uman recombinant de tip III). Îmbunătățirea clinică, eritemul și caracteristicile leziunilor au fost înregistrate înainte și la 12 săptămâni după terapie. Calitatea vieții pacientului a fost măsurată folosind scala Acne-QOL. Funcția de barieră cutanată a fost evaluată prin pierderea transepidermală de apă

(TEWL), producția de sebum și hidratarea epidermică. Au fost analizați markerii inflamatori serici, iar reacțiile adverse și recurența au fost, de asemenea, urmărite. După 12 săptămâni de tratament, comparativ cu grupul de control, grupul de observație a demonstrat o eficacitate generală mai mare, o reducere mai mare a eritemului, a severității leziunilor și a scorurilor durerii, scoruri Acne-QOL mai mari în toate dimensiunile (percepție de sine, bunăstare emoțională, încărcătura simptomelor și funcție socială), o secreție mai scăzută de TEWL și sebum, o hidratare mai mare și niveluri mai scăzute de TNF- α , hs-CRP și PCT (toate $p < 0,05$). Nu a existat nicio diferență semnificativă în incidența reacțiilor adverse între cele două grupuri (2,67% vs. 6,67%, $p = 0,246$), dar grupul de observație a avut o rată de recurență mai mică (2,67% vs. 14,67%, $p = 0,009$). Combinația dintre AOPT și pansamentul cu collagen oferă beneficii superioare față de AOPT administrat singur, ameliorând înroșirea feței, întărind bariera cutanată, reducând inflamația sistemică și recidiva, subliniind valoarea sa clinică în gestionarea rozaceei. [7]

Recent, a fost sugerat un tip neurogen de rozacee care poate fi asociat cu dureri cronice și dureri de cap. Obiective: Aici descriem un tratament intervențional de succes pentru rozaceea severă, probabil neurogenă, asociată cu migrene severe tratate anterior folosind diverse abordări conservatoare.

Materiale și metode: Ablația prin radiofrecvență a ganglionului sfenopalatin (SPG) a fost efectuată pentru problema principală de durere cronică a pacientului, durerile de cap migrenoase severe. Rezultate: Finalizarea denervării ganglionului stâng a dus la rezolvarea simptomelor/semnelor de rozacee facială stângă. După denervarea prin radiofrecvență dreaptă (aproximativ 2 săptămâni mai târziu),

semnele/simptomele de rozacee au dispărut și de pe partea dreaptă a feței pacientului. La doisprezece luni după ablația sfenopalatină prin radiofrecvență, pacientul este încă fără rozacee.

Concluzie: Este necesară o serie de cazuri mai amplă pentru a evalua eficacitatea ablației sfenopalatine prin radiofrecvență în gestionarea pe termen lung a subtipului facial de rozacee. [8]

Detectarea modificărilor oculare subclinice este importantă clinic, deoarece disfuncția precoce a suprafeței oculare poate fi trecută cu vederea la examinarea de rutină, dar poate evolua spre complicații corneene, permițând o gestionare preventivă mai timpurie atunci când este identificată. Autorii au evaluat prospectiv modificările oculare subclinice în rozaceea cutanată utilizând un flux de lucru combinat, complet neinvaziv, de imagistică de înaltă tehnologie - interferometrie cu film lacrimal, meibografie în infraroșu și angiografie exploratorie cu tomografie cu coerență optică retiniană (OCT-A) - incluzând pacienți fără afectare oculară evidentă clinic. Simptomele oculare au fost raportate de 85% dintre pacienți, însă examinarea cu lampă cu fantă a relevat modificări ale suprafeței în 58% din cazurile asimptomatice.

În concluzie Interferometria cu film lacrimal și meibografia detectează afectarea precoce a suprafeței oculare în rozacee - chiar și în absența semnelor clinice - în timp ce microvascularizația retiniană pare neafectată. Screeningul oftalmologic de rutină al tuturor pacienților cu rozacee ar putea permite tratamentul prompt al disfuncției subclinice, prevenind potențial complicațiile corneene. Valorile OCTA retiniene nu au fost semnificativ diferite în această mică cohortă pilot, iar aceste constatări negative trebuie interpretate cu prudență în așteptarea studiilor mai ample. [9]

Vicenin-2, un flavonoid natural, a demonstrat potențial anti-inflamator; cu toate acestea, mecanismul său terapeutic în rozacee rămâne neclar. Prin articolul recent autorii caută să înțeleagă potențialul și mecanismul Vicenin-2 în tratamentul rozaceei. Au fost stabilite modele in vivo de șoareci cu rozacee și modele in vitro de celule HaCaT pentru a valida efectele terapeutice utilizând colorarea histologică, imunofluorescența, imunohistochimia, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA), reacția cantitativă în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-qPCR) și Western blotting.

Rezultate: Au fost identificate patruzeci și trei de ținte candidate ale Vicenin-2. Analizele de îmbogățire au indicat că aceste ținte au fost implicate în principal în reglarea imună și răspunsurile inflamatorii, calea de semnalizare IL-17 fiind o cale cheie. Andocarea moleculară a relevat o legătură puternică între Vicenin-2 și MMP1 și MMP3. Rezultatele experimentale au arătat că Vicenin-2 administrat topic a redus semnificativ eritemul și infiltrarea celulelor inflamatorii la șoareci. Atât testele in vivo, cât și cele in vitro au confirmat faptul că Vicenin-2 modulează calea IL-17RA/NF-κB, suprimând expresia mediatorilor inflamatori și a metaloproteinazelor matriceale. Vicenin-2 atenuează inflamația asemănătoare rozaceei indusă de LL-37 prin reglarea căii IL-17RA/NF-κB și exercitând efecte antiinflamatorii și imunomodulatoare multi-țintă, sugerând potențialul său ca un nou agent terapeutic pentru Rozacee. [10]

Progresele optoelectronice au stârnit interesul pentru tratamentele neinvazive pentru rozacee. Printre acestea, laserul cu colorant pulsant (PDL), lumina intens pulsantă (IPL) și terapia cu radiofrecvență (RF) au fost utilizate pentru a trata rozaceea eritematotelangiectazică (ETR), iar unele efecte terapeutice au fost raportate, dar studiile comparative

lipsesc. Acest studiu a avut ca scop compararea eficacității și siguranței terapiei PDL, IPL și RF pentru tratamentul ETR.

Pacienți și metode: A fost efectuată o evaluare retrospectivă a pacienților cu ETR care au finalizat fototerapia între iunie 2019 și iunie 2024. Protocolul de tratament a inclus două sesiuni de terapie PDL de 585 nm (interval de 6 săptămâni), trei sesiuni de terapie IPL (filtru M22 590) (590-1200 nm, interval de 4 săptămâni) sau șase sesiuni de terapie RF 3DEEP multi-sursă (interval de 2 săptămâni), cu o vizită de urmărire la 12 săptămâni după tratamentul final. Evaluarea eficacității clinice a constatat în utilizarea scalei Clinician Erythema Assessment (CEA), a scalei de autoevaluare a pacientului (PSA), a ratei generale de eficacitate și a instrumentului de evaluare a calității vieții specifice rozaceei (RosaQoL). Siguranța a fost evaluată în funcție de reacțiile adverse, cum ar fi durerea, purpura, edemul eritematos, veziculele, hiperpigmentarea și cicatricile.

Rezultate: Studiul a inclus 120 de pacienți cu ETR tratați cu PDL, M22 590 sau terapie cu radiofrecvență. Analiza intragrup a relevat scăderi semnificative ale scalei CEA, scalei PSA și scorurilor RosaQoL după tratament ($p < 0,001$). Ratele de eficacitate au fost de 57,50%, 45,00% și 67,50% pentru PDL, M22 590 și terapia cu radiofrecvență, respectiv, și nu s-au observat diferențe semnificative statistic între grupuri. Analiza siguranței a confirmat că toate tratamentele au fost bine tolerate. Concluziile studiului sunt: Terapia PDL, IPL și RF au produs îmbunătățiri pe termen scurt ale eritemului și ale calității vieții la pacienții cu ETR. RF a demonstrat o eficacitate comparabilă cu o tolerabilitate mai bună, sugerând o opțiune confortabilă, cu timp de recuperare redus, în timp ce PDL și IPL sunt instrumente cu țintă vasculară. Aceste constatări exploratorii necesită

confirmare în studii prospective mai lungi, standardizate în funcție de doză. [11]

Un alt Review recent sintetizează cunoștințele actuale privind aplicarea laserelor cu colorant pulsant (PDL), a laserelor cu fosfat de titanil de potasiu (KTP), a luminii intens pulsate (IPL), a laserelor cu granat de ytriu și aluminiu dopat cu neodim (Nd:YAG), a laserelor cu dioxid de carbon (CO₂) și a laserelor cu granat de ytriu și aluminiu dopat cu erbiu (Er:YAG) în tratamentul rozaceei. Cercetările confirmă că PDL rămâne standardul de aur, demonstrând o eficacitate clinică excelentă. Laserele KTP și IPL oferă rezultate comparabile, cu relativ mai puține efecte adverse. Datorită adâncimii sale mai mari de penetrare, laserul Nd:YAG este utilizat pentru a trata leziunile din straturile mai profunde ale pielii. În formele avansate de rozacee, cum ar fi rinofima, se utilizează lasere ablativă, inclusiv CO₂ și Er:YAG. [12]

O nouă revizuire sistematică și meta-analiză evaluează DFD-29 ca alternativă la tetraciclină în doze mici pentru tratarea rozaceei.

Metode: Analiza a inclus date din trei studii clinice randomizate (RCT) provenite din bazele de date PubMed, Embase și Cochrane pentru a compara succesul Evaluării Globale a Investigatorului (IGA), reducerea numărului de leziuni inflamatorii, evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului (TEAE) și evenimentele adverse grave (SAE) la pacienții care utilizează DFD-29 versus doxiciclină cu eliberare modificată. Analizele statistice au fost efectuate utilizând RStudio.

Rezultate: Într-o analiză cumulată a 643 de pacienți, DFD-29 a crescut semnificativ probabilitatea obținerii unui scor IGA de succes în comparație cu doxiciclina (OR 2,51; ÎI 95% 1,80 până la 3,49;

$p < 0,001$; $I_2 = 0\%$). Grupul tratat cu DFD-29 40 mg a prezentat reduceri semnificativ mai mari ale scorurilor IGA comparativ cu grupul tratat cu 20 mg ($p = 0,0210$). Grupul tratat cu DFD-29 40 mg a prezentat, de asemenea, o reducere mai mare a numărului de leziuni inflamatorii decât doxiciclina (MD -4,56; ÎI 95% -6,18 până la -2,93; $p < 0,001$), în timp ce grupul tratat cu 20 mg nu a prezentat rezultate semnificative. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește evenimentele adverse asociate cu eliberarea prelungită (TEAE) între grupuri (OR 0,96; ÎI 95% 0,55 până la 1,66; $p = 0,87$; $I_2 = 0\%$), cu un singur eveniment advers asociat cu eliberarea excesivă a pielii (fibrilație atrială) raportat cu DFD-29.

Concluzie: Meta-analiza a arătat că DFD-29, în doză de 40 mg zilnic, este o alternativă superioară și bine tolerată la doxiciclina cu eliberare modificată pentru rozaceea moderată până la severă. [13]

O trăsătură caracteristică a rozaceei este infiltrarea macrofagelor, al cărei rol în patogeniza bolii rămâne incomplet înțeles dincolo de inflamație; aici, cercetătorii identifică o contribuție la remodelarea fibrotică prin tranziția macrofage-miofibroblaste (MMT). Proteomica serică a relevat că TGF- β 1 a fost proeminent crescut la pacienții cu rozacee. Mai mult, secvențierea ARN unicelulară (scRNA-seq), transcriptomica spațială (ST) și colorarea histologică a biopsiilor cutanate au demonstrat că remodelarea fibrotică era deja evidentă în stadiile dominante în inflamație, macrofagele dobândind progresiv caracteristici asemănătoare miofibroblastelor prin MMT. Aceste observații au fost recapitulate în modelele de șoareci induse de LL37 prin scRNA-seq și ST, validate în continuare prin trasarea liniilor celulare utilizând șoareci Cx3cr1-GFP knock-in. Interesant este că epuizarea macrofagelor a atenuat semnificativ remodelarea fibrotică

indusă de LL37, subliniind rolul patogen al MMT. Prin screening integrativ, autorii au identificat ulterior Bruceina A (BA), un quassinoid natural care a suprimat remodelarea fibrotică prin reducerea MMT și atenuarea inflamației induse de keratinocite in vivo. BA a vizat direct STAT3 și a interferat cu activarea sa dependentă de palmitoilare, perturbând astfel semnalizarea profibrotică și inflamatorie. Constatările lor stabilesc MMT ca un factor al remodelării fibrotice în rozacee, definesc palmitoilarea STAT3 ca o țintă terapeutică și poziționează BA ca un candidat cu acțiune duală pentru intervenția bazată pe mecanism. [14]

Inhibitorii orali ai kinazei Janus (JAK) au apărut ca alternative potențiale, dar dovezile sistematice lipsesc. Un studiu foarte recent a urmărit evaluarea eficacității și siguranței inhibitorilor orali ai JAK pentru rozacee printr-o revizuire sistematică și o meta-analiză.

Metode: A fost efectuată o căutare cuprinzătoare în cinci baze de date de la început până la 1 decembrie 2025. Rezultatul principal a fost rata de răspuns clinic combinată. Rezultatele secundare au inclus Evaluarea Globală a Investigatorului (IGA), Evaluarea Eritemului Clinicianului (CEA) și Indicele Calității Vieții în Dermatologie (DLQI).

Au fost incluse unsprezece studii care au implicat 57 de pacienți. Rata generală de răspuns combinată a fost de 89,9% (IC 95%: 74,4%-99,4%), cu o heterogenitate scăzută ($I^2 = 16,3\%$). În ceea ce privește rezultatele secundare, 67,8% dintre pacienți au obținut un scor IGA ≤ 1 , iar 74,6% au obținut o reducere a CEA de ≥ 2 puncte. Scorul DLQI a scăzut, de asemenea, de la $17,30 \pm 3,80$ la $10,00 \pm 3,43$. Evenimente adverse au fost raportate la 10,5% dintre pacienți.

Concluzii: Inhibitorii JAK administrați oral prezintă un potențial promițător ca opțiune terapeutică pentru rozaceea refractară. Cu toate acestea, având în vedere dimensiunea mică a eșantionului și designul cu un singur braț, aceste constatări sunt exploratorii. Sunt necesare urgent studii controlate randomizate la scară largă pentru a valida aceste constatări și a ghida tratamentul stratificat. [15]

Minoxidilul este un vasodilatator utilizat în doze mai mari ca antihipertensiv, în timp ce dozele mici de minoxidil oral (LDM) (între 0,25 și 5 mg) sunt eficiente în tratarea alopeciei. Rozaceea este caracterizată prin diverse subtipuri, inclusiv eritematotelangiectatică, papulopustulară, fimatoasă și oculară. Au fost raportați pacienți cu rozacee eritematotelangiectatică (ETR) care raportează înroșirea feței și agravarea roșeții faciale odată cu utilizarea LDM (date nepublicate ale autorilor). Pentru a explora asocierea dintre ETR și utilizarea LDM, am analizat date din lumea reală, emițând ipoteza că utilizarea medicamentelor vasodilatatoare precum LDM poate perturba homeostazia vasculară cutanată a ETR. Folosind TriNetX, un grup de cercetători a efectuat un studiu retrospectiv folosind dosare medicale electronice anonime. Pacienților diagnosticați cu „cădere a părului fără cicatrice” (cod ICD-10 L65) între 2005 și 2025 li s-a atribuit un scor de propensiune 1:1 pacienților cu cădere a părului netratați cu minoxidil (codurile ICD-10 Z00.00 și Z00.129), în funcție de vârstă și rasă/etnie, utilizând metoda potrivirii de tip cel mai apropiat vecin cu un calibru de 0,1. Balanța covariatelor post-potrivire a fost evaluată prin diferențe medii standardizate (SMD), SMD <0,1 indicând un echilibru acceptabil. Această analiză a comparat rezultatele a două cohorte: Cohorta A (58.099 de pacienți, cădere a părului plus minoxidil) și Cohorta B (892.040 de pacienți, cădere a părului minus minoxidil).

Cadrul de regresie logistică a calculat raporturile de șanse (OR), raporturile de risc (RR) și diferențele de risc (RD) pentru a evalua asocierea dintre utilizarea minoxidilului și rozacee, o boală a capilarelor, rinofimă, alte tipuri de rozacee, conjunctivită rozacee și înroșirea feței. Au fost calculate intervale de încredere Wald de 95%, iar semnificația statistică a fost definită ca $P < 0,05$ utilizând teste z bilaterale. Comparativ cu grupul de control potrivit, persoanele care au utilizat minoxidil (topic și oral) pentru „altă cădere a părului non-cicatricială” au avut șanse semnificativ mai mari de rozacee (OR 1,282; ÎÎ 95%, 1,156–1,423), alte tipuri de rozacee (OR 1,183; ÎÎ 95%, 1,010–1,385) și conjunctivită rozacee (OR 7,585; ÎÎ 95%, 3,550–6,206) (Tabelul 1). După ajustarea pentru covariabile, bolile capilarelor ($P=0,628$), dermatita periorală ($P=0,232$) și rinofima ($P=0,139$) nu au fost semnificative statistic (Tabelul 1). Toate celelalte comorbidități au fost semnificative statistic în analiza univariată și multivariată ($P<0,05$). Din punct de vedere fiziologic, minoxidilul provoacă vasodilație arteriolară; deși mecanismul exact al creșterii părului este necunoscut, se speculează că proprietățile vasodilatatoare contribuie la creșterea aportului de oxigen, sânge și nutrienți către foliculul de păr. Rozaceea este o afecțiune care afectează în principal fața, provocând înroșirea feței și roșeață. Dereglarea fluxului sanguin cutanat și suprareglarea moleculelor vasodilatatoare pot contribui la boală. Utilizarea minoxidilului și exacerbară rozaceei pot fi în legătură. [16]

Un nou studiu evaluează dacă ivermectina topică îmbunătățește eficacitatea laserului cu fosfat de titanil de potasiu (KTP) 532 nm pentru eritemul facial în rozacee. Este un studiu randomizat, orb de evaluator, pe două fețe. 24 de pacienți cu rozacee au primit patru sesiuni cu laser KTP; o parte facială a fost tratată suplimentar zilnic cu

cremă cu ivermectină 1%. Criteriul principal de evaluare a fost modificarea indicelui de eritem normalizat (NEI). Măsurătorile secundare au inclus indicele de roșeață a pielii (SRI), evaluarea eritemului clinic, evaluarea globală a medicului, scorul telangiectaziei, numărul de leziuni inflamatorii, satisfacția pacientului și siguranța. În săptămâna 16, partea combinată a prezentat o reducere NEI semnificativ mai mare decât laserul singur ($\Delta\text{NEI}\%$: 16,6 vs 5,3; $p = 0,04$). Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește SRI și toate celelalte scoruri. Cu toate acestea, reducerea papulelor în timpul vizitelor a fost semnificativ mai mare cu ivermectină ($p = 0,02$). Ambele tratamente au fost bine tolerate, fără evenimente adverse grave.

Concluzie: Laserul KTP reduce eficient eritemul și leziunile inflamatorii; ivermectina adjuvantă poate accentua și mai mult leziunile papulopustulare. Combinația este bine tolerată, sugerând un potențial rol adjuvant al ivermectinei topice în terapia rozaceei pe bază de laser. [17]

Se crede că acarienii *Demodex* contribuie la patogeniza atât a rozaceei, cât și a demodeciei. Deși biopsia standardizată a suprafeței pielii (SSSB) rămâne standardul de aur pentru detectarea densității *Demodex*ului, aceasta este invazivă și consumatoare de timp. Dermoscopia ultravioletă (UV), o tehnică neinvazivă care vizualizează structurile fluorescente, poate oferi o alternativă rapidă pentru identificarea proliferării *Demodex*ului. Scopul este de a investiga relația dintre numărătoarea de *Demodex folliculorum* (*D. folliculorum*) și *Demodex brevis* (*D. brevis*) obținută prin SSSB și punctele fluorescente detectate prin dermatoscopie UV și de a evalua valoarea diagnostică a acestor constatări în rozacee și demodecie. Cincizeci și

patru de pacienți cu rozacee sau demodexie au fost evaluați atât folosind dermatoscopia UV, cât și SSSB din aceeași regiune facială. Punctele fluorescente portocalii și albastru strălucitor au fost înregistrate dermoscopic, iar densitatea și speciile de acarieni au fost cuantificate prin SSSB. Au fost efectuate analize de corelație și analiza curbei ROC pentru a evalua performanța diagnostică. S-a constatat o corelație pozitivă semnificativă între numărul total de Demodex și punctele fluorescente albastru strălucitor ($r = 0,343$, $p = 0,013$), dar nu și cu punctele portocalii ($r = -0,065$, $p = 0,649$). Doar D. folliculorum a prezentat o corelație semnificativă cu punctele fluorescente albastre și totale. Analiza ROC a identificat >11 puncte albastru strălucitor ca prag optim pentru prezicerea pozitivității Demodexului, cu o sensibilitate de 82,1% și o specificitate de 71,4% ($AUC = 0,793$, $p = 0,003$).

Concluzie: Punctele fluorescente albastru strălucitor observate sub dermatoscopie UV se corelează semnificativ cu densitatea Demodexului, în special cu D. folliculorum. Un prag de >11 puncte albastre a demonstrat o bună precizie diagnostică și poate servi ca o alternativă practică, neinvazivă sau un adjuvant la SSSB în contexte clinice. Fluorescența portocalie nu a fost asociată cu densitatea Demodexului și probabil reflectă o activitate sebacee sau microbiană fără legătură. [18]

Hippophae rhamnoides (cătină) este o plantă medicinală bogată din punct de vedere fitochimic, cu proprietăți antiinflamatorii și dermo-reparatoare raportate.

Materiale și metode: O analiză sistematică a literaturii de specialitate a fost efectuată conform ghidurilor PRISMA, utilizând baza de date PubMed. Au fost incluse studii publicate începând cu

2020, care evaluează extractele, uleiurile sau compușii bioactivi izolați de cătină în contexte in vitro, in vivo și clinice limitate, cu accent pe mecanismele relevante pentru rozacee.

Rezultate: Douăzeci și șase de studii arată că compușii de cătină modulează inflamația, stresul oxidativ, răspunsurile vasculare și imune și funcția de barieră în modelele preclinice. Aceștia reduc constant mediatorii proinflamatori, îmbunătățesc integritatea barierei și atenuează activarea imună sau vasculară, sugerând beneficii potențiale pentru afecțiunile inflamatorii ale pielii, cum ar fi rozaceea.

Concluzii: Hippophae rhamnoides prezintă efecte antiinflamatorii și reparatoare ale pielii promițătoare, care pot fi benefice pentru pacienții cu rozacee. Cu toate acestea, majoritatea dovezilor provin din studii preclinice, iar datele clinice specifice pentru rozacee sunt limitate. Sunt necesare studii clinice bine concepute pentru a confirma eficacitatea sa în tratarea acestei afecțiuni. [19]

Referințe

1. Bańka-Wrona A, Wrona W, Barańska-Rybak W. LetibotulinumtoxinA for Rosacea: A Pilot Study. *Toxins (Basel)*. 2026 Mar 28;18(4):162. doi: 10.3390/toxins18040162
2. Moradi A, Shakoei S, Hamzelou S, Nasimi M, Shahbazi T, Ayatollahi A. Efficacy of 0.5% Timolol Maleate Eye Drops for the Treatment of Facial Rosacea: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Dermatol*. 2026 Apr 27. doi: 10.1111/1346-8138.70249
3. Avendaño-Pérez AL, Orozco-Covarrubias L, Saez-de-Ocariz M. The Role of Biotics in Rosacea: A Narrative Review. *Cureus*. 2026 Mar 24;18(3):e105799. doi: 10.7759/cureus.105799
4. Draelos ZD, Watchmaker J, Nelson DB. A Multicenter Trial Evaluating the Safety and Efficacy of a Serum Containing Plant Adaptogens in Patients With Mild-to-Moderate, Persistent Centrofacial Erythema Associated With Rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2026 Mar;19(3):32-37

5. Wang L, Li S, Lin J, Wu Q, Ju Q. Topical tapinarof (benvitimod) for papulopustular rosacea: two cases. *An Bras Dermatol.* 2026 Apr 22;101(3): 501344. doi: 10.1016/j.abd.2026.501344
6. Zhu L, Yesilirmak N, Rodrigues-Braz D, Gélizé E, Lheure C, Morel X, Bourges JL, Jaisser F, Zhao M, Behar-Cohen F. Cross-species transcriptomics identify mineralocorticoid receptor pathway overactivation as a central driver of ocular rosacea. *Nat Commun.* 2026 Apr 16. doi: 10.1038/s41467-026-71945-4
7. Mao J, Yang M. Efficacy of AOPT Combined With Collagen Dressings on Facial Flushing and Skin Barrier Function in Patients With Rosacea. *Int Wound J.* 2026 Apr;23(4):e70902. doi: 10.1111/iwj.70902
8. Kapural L, Esebua LG, Poddar N, Bekavac C, Yosipovitch G. Sphenopalatine Ganglion Radiofrequency Ablation for Severe Facial Rosacea Manifestations. *Pain Pract.* 2026 Apr;26(4):e70151. doi: 10.1111/papr.70151
9. Capobianco M, Zeppieri M, Visalli F, Pellegrini F, Inferrera L, Giglio R, Gattazzo I, Cappellani F, D'Esposito F, Gagliano C. Tear Film Interferometry, Meibography, and Optical Coherence Tomography Angiography for Rosacea. *Diseases.* 2026 Mar 12;14(3):105. doi: 10.3390/diseases14030105
10. Chen M, Peng X, Shuai W, He J, Yang H, Tan B, Zhou Y, Zhang L, Duan X. Vicenin-2 attenuates rosacea-like inflammation by inhibiting IL-17RA signaling. *Front Pharmacol.* 2026 Mar 10;17:1793115. doi: 10.3389/fphar.2026.1793115
11. Chen X, Xia A, Li Y, Song Z, Ge L. Comparison of the Efficacy and Safety of Pulsed Dye Laser, Intense Pulsed Light and Radiofrequency Therapy in the Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2026 Jan 8;19:562732. doi: 10.2147/CCID.S562732
12. Szwach J, Szwajkowski M, Makówka J, Pyrkosz J, Łyko M, Grzech-Leśniak K, Jankowska-Konsur A. Laser-Based Therapies in Rosacea: A Comprehensive Review of Mechanisms, Clinical Efficacy, and Future Directions. *J Clin Med.* 2026 Feb 26;15(5):1771. doi: 10.3390/jcm15051771
13. Ghanem L, Guțu CS, Mendoza-Millán DL, Monteiro Leitão Neto CA, Cevallos-Cueva M, Martani D, Pungirum VB, Sardinha CA, Chien P. Efficacy and safety of oral DFD-29 versus doxycycline in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2026 Mar 9;llag118. doi: 10.1093/ced/llag118
14. Chen C, Wang P, Cao Y, Sung D, Yang Y, Yang J, Liu J, Yan Y, Ruan Z, Dong J, Yan J, Chang Q, Li C, Liu X, Wang X, Zeng Q. Targeting Macrophage-to-

- Myofibroblast Transition Mitigates Progression from Inflammation to Fibrosis in Rosacea. *Int J Biol Sci.* 2026 Feb 4;22(5):2361-2382. doi: 10.7150/ijbs.128841.
15. Peng Y, Sun M, Chen J, Huang X, Zhang F. Oral JAK Inhibitors as a Promising Therapeutic Strategy for Refractory Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2026 Mar;25(3):e70791. doi: 10.1111/jocd.70791.
 16. Vattigunta M, Kooner A, Ira S, Jin XY, Miteva M. Exploring the Potential Link Between Minoxidil Use and Rosacea Using A Real-World Data Base. *J Drugs Dermatol.* 2026 Mar 1;25(3):294-295. doi: 10.36849/JDD.9767.
 17. Heidemeyer K, Cazzaniga S, Junge A, Lehmann M, Seyed Jafari SM, Yawalkar N, Feldmeyer L, Bossart S. Treatment of redness in rosacea with potassium-titanyl-phosphate (KTP) 532 nm laser with and without topical 1% ivermectin cream: a randomized split-face trial. *J Dermatolog Treat.* 2026 Dec;37(1):2635882. doi: 10.1080/09546634.2026.2635882.
 18. Ünal E, Yücel MB, Yiğit M, Yaman O, Ertuş R, Akay BN. Detection of Demodex in Rosacea: Standardized Skin Surface Biopsy versus Ultraviolet Dermoscopy. *Clin Exp Dermatol.* 2026 Feb 25;llag100. doi: 10.1093/ced/llag100.
 19. Hincu MA, Nicoară DA, Niculeț E, Ambrose L, Tatu AL, Matei MN, Bujoreanu-Bezman L, Nicolescu AC, Negreanu-Pirjol T, Tudorache S. Rosacea and Hippophae rhamnoides: A Phytonutrient Approach to Skin Repair (The Systematic Review). *Medicina.* 2026; 62(4):676. <https://doi.org/10.3390/medicina62040676>.
 20. Nicolescu, A.C., Constantin, M.M., Rotaru M. și colab. (2022). Ghid Rozacee: Ghid de diagnostic și tratament, Editura Curtea Veche.

