

# **ROZACEE**

## **GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT**

**Coordonatori:**

**Dr. Alin Codruț Nicolescu**  
**Conf. Dr. Maria Magdalena Constantin**  
**Prof. Dr. Maria Rotaru**

**Colaboratori:**

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

**Editura CURTEA VECHE**  
**București**  
**2022**

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**Ghid rozacee : ghid de diagnostic și tratament /**  
dr. Alin Codruț Nicolescu (coord.),  
conf. dr. Maria Magdalena Constantin (coord.),  
prof. dr. Maria Rotaru (coord.), .... - București :  
Curtea Veche, 2022  
Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-053-6

I. Nicolescu, Alin Codruț  
II. Constantin, Maria Magdalena  
III. Rotaru, Maria

616

## CUPRINS

---

<b>ROZACEE .....</b>	<b>5</b>
<b>Epidemiologie, Etiopatogenie .....</b>	<b>5</b>
<b>Manifestări clinice și paraclinice .....</b>	<b>13</b>
<b>Tratament rozacee .....</b>	<b>25</b>



# ROZACEE

## 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].

## **Factori etiopatogenici**

### ***Imunitatea și peptidele antimicrobiene***

Anomaliile imunitare reprezintă o componentă importantă în fiziopatologia rozaceei. Activarea sistemului imunitar înnăscut 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, kalicreinei 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 [7,8].

### ***Agenții microbieni***

Prođușii de degradare ai agenților microbieni pot fi recunoscuți de celulele sistemului imunitar înnăscut și pot activa

receptorii Toll-like 2 (TLR2) exprimați la nivelul keratinocitelor cu amorsarea proceselor inflamatorii [7].

TLR2, împreună cu alți receptori, sunt supraexprimați la pacienții cu rozacee, iar activarea acestora promovează formarea catelicidinei, peptidă antimicrobiană, care de asemenea, este supraexprimată [7,8].

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 [9].

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 [9,10].

*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 [11].

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* [6,8,12].

### ***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 [8].

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 [7,8,13].

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-catelucidină. Studiile asociază expunerea la UV preponderent cu subtipul 1 de rozacee, gradul expunerii fiind proporțional cu severitatea eritemului și telangiectaziilor [9].



### ***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 glutation-S transferazei, gene asociate cu complexul major de histocompatibilitate, astfel reliefând rolul anomaliilor imunitare în cadrul patogenezei bolii [8].

### ***Alți factori***

Anumite *medicamente* pot fi implicate în inducerea eritemului tranzitor, și anume amiodarona, dermatocorticoizii sau acidul nicotinic [9].

S-a observat că *fumatul* reduce riscul apariției rozaceei. Acest fapt se poate datora inhibării vasodilatației periferice și imunosupresiei [5,7].

## **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 [14].

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 [14].

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 [15].

În forma papulo-pustuloasă a rozaceei, pacienții prezintă pe lângă eritem, papule și pustule cu distribuție centro-facială [15].

Rozaceea fimatoasă se caracterizează prin îngroșarea pielii și apariția unor nodozități pe suprafață, cel mai frecvent fiind localizată la nivel nazal [15].

Rozaceea oculară se manifestă prin hiperemie conjunctivală, hiperlacrimație, senzație de arsură locală, vedere încetșată, 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 „fimă“. De asemenea, apariția izolată a eritemului tranzitor, telangiectaziilor și papulelor/pustulelor inflamatorii nu au fost considerate ca fiind cu valoare diagnostică [16].

## Bibliografie

- [1] Spoenclin, 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. Maarros, 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 Derm Venereol*. 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 oculaire 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] Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018; 36(2): 81-86.
- [8] Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1885. Published 2018 Dec 3.

- [9] 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
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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
- [13] Barbara M. Rainer, Sewon Kang & Anna L. Chien (2017) Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment, *Dermato-Endocrinology*, 9:1,
- [14] 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
- [15] 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.
- [16] 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

# MANIFESTĂRI CLINICE ȘI PARACLINICE

---

*Costina-Cristiana Mutu, Ștefana Bucur*

## **Manifestări clinice**

Rozaceea, cunoscută și sub denumirea de cuperoză, 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, fimotoasă 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.

- ❖ *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]. Roșeața poate implica și periferia feței, urechile, gâtul, regiunea superioară a decolteului și, de obicei, cruță tegumentul periocular [4].
- ❖ *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 pălește în decurs de 10 zile. Cicatricele reziduale nu reprezintă o caracteristică a PPR. Un halou eritematos poate înconșura 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 obrazilor care poate reprezenta o asociere între eritemul postinflamator, telangiectazii și vasodilatație [2].

- ❖ *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. 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]**

<b>TIPURI DE ROZACEE FIMATOASĂ</b>	
<b>Fima</b>	<b>Caracteristici clinice</b>
Rinofima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se manifestă inițial ca foliculi dilatați la nivelul marginii distale a nasului</li> <li>• Când modificările sunt marcate, apare deformarea debilitantă a nasului</li> </ul>
Gnatofima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apare rar, cu implicarea tipică a zonei centrale mentoniere</li> <li>• Poate produce edem asimetric</li> </ul>
Otofima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectează frecvent jumătatea inferioară a helixului și lobul urechii</li> </ul>
Metofima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edem ferm la nivel central</li> </ul>
Blefarofima	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edem al pleoapelor</li> <li>• Observată frecvent ca o componentă a rozaceei edematoase, dar poate acompania rozaceea severă papulo-pustuloasă sau rozaceea oculară</li> </ul>

- ❖ *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 (mătreață 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, neovascularizație corneală, uveită, sclerită, irită) se întâlnește rar la pacienții cu rozacee [2].

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 monomorfe, 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].

*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].

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

**Criteriile diagnostice pentru rozacee** (adaptate după Wilkin și colab. [4])

Prezența a  $\geq 1$  dintre următoarele **caracteristici primare**:

- Flush (eritem tranzitor)
- Eritem persistent
- Papule și pustule
- Telangiectazii

Pot fi prezente  $\geq 1$  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.

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 [6]. 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+ [7].

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.

## 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
Dermatită actinică cronică	Zone fotoexpușe
Histiocitoză sinusală cutanată (Boala Rosai-Dorfman)	Zone fotoexpușe, 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 periorificală 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
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

## 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 fimatoasă 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. Bologna, 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] 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.
- [5] Dawnielle Endly, Ali Zaidi, Jessica Perkins, Richard A Miller, Rosacea: Pathophysiology, Clinical Features, and Treatment, *Primary Case Reports*, 1 aug 2016.
- [6] Frank C Powell, Rosacea an the pilosebaceous follicle, *PubMed*, sept 2004.
- [7] Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001.
- [8] Lisa E Maier, Yolanda R Helfrich, Rosacea: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis, Uptodate.



## TRATAMENT ROZACEE

---

*Alin Codruț Nicolescu, Sînziana Ionescu*

### **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. Discuțăm 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 bacilul *Oleronius*, 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].

## **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.

### **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 [7]. Se utilizează doar pe față și este total contraindicată administrarea pe mucoase. Se administrează o dată pe zi, seara [8]. 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 [8]. Se poate utiliza ca monoterapie sau în asocieri cu alte preparate topice sau sistemice.

Ivermectina are un dublu mecanism de acțiune având atât rol antiinflamator cât și rol antimicrobian [9,10,11]. Pe de o parte, acționează asupra imunității celulare și umorale cu scăderea răspunsului imun, reglează producția de IL-10, IL-8 și TNF- $\alpha$  și are efect antioxidativ și antichemotactic. Pe de altă parte, are un efect antiparazitar, cu acțiune pe demodex folliculorum după cum reiese din literatura de specialitate [12].

## **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 [13] (în special 1%). Se poate utiliza ca monoterapie sau în asocieri 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 [14]. 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 [15]. 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 [16,17]. 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-adrenergic**

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 [18,19].

**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 [20]. 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 [21]. Rar se observă usturime sau dermatită de contact [21]. 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 [12]. Uneori, se constată senzația de arsură sau chiar dermatită de contact (rar) [22]. Pentru pacienții care asociază și leziuni papulo-pustuloase, se pot administra concomitent și alte produse topice sau sistemice.

## 5. Altele

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 [22]. La pacienții care au utilizat tacrolimus, s-a constatat o reducere a eritemului, fără însă a se obține vreo îmbunătățire pentru leziunile papulo-pustuloase [22]. Aproximativ aceleași rezultate s-au obținut și după utilizarea de pimacrolimus 1% [23]. Rezultate mai bune se constată în tratamentul formelor de rozacee indusă de steroizi [24] sau, uneori, în forma granulomatoasă.

**BPO/Cлиндamicina** 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

### 1. Antibiotice

Antibioterapia sistemică are indicație în formele moderat-severe de rozacee, dar nu este recomandată ca monoterapie. Rezultate optime se obțin în asocieră cu terapii topice și cu produsele dermatocosmetice adecvate. Ele sunt utilizate atât

pentru efectul antibacterian, dar mai ales antiinflamator. Tratatamentul 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 pacientelor 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 antiangiogenic [25]. 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 [25,26]. 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 [25,27].

**Tetraciiclina** – 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 [27].

**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 anti-oxidante, 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 [28].

**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. Altele

Sunt citate cazuri tratate cu toxină 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].

### 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

(cromoforul) 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, ulcerații, 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 (erbium:ytrium

aluminum garnet) cu lungimea de undă de 2940 nm și laserul CO<sub>2</sub> 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 preoperator topic și sistemic. Reepitelizarea și apoi tot procesul de remodelare trebuie atent monitorizate. Utilizarea aparatelor fracționate a redus foarte mult riscul de apariție a cicatricelor. 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 CO<sub>2</sub>. 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 nonablative** – au absorbție mai mică pe cromoforul țintă (apa din țesut) decât cele ablative și, din acest motiv, au o eficiență mai mică decât dispozitivele fracționate ablative [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 hipertrofiile 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 seboore sau de iritare al feței, se recomandă produse dermatocosmetice sub formă de spumă (pentru ten cu grad redus de seboore) sau geluri, (pentru teren 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, glicirizat dipotasic, 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 recomanda doar un tratament reactiv, la nevoie, prin care se urmărea 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 [25–27]. 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 dermato-cosmetice. 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 ivermectină 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)**

- 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).

**b) Eritem nontranzitoriu (persistent)**

- 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.

### c) **Telangiectazii**

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

**B. Rozaceea papulo-pustuloasă** – tratamentul trebuie continuat pe perioade lungi de timp. Din acest considerent, se recomandă atunci când este necesară antibioterapia sistemică, utilizarea dozelor subantibiotice (de ex. Doxiciclina 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%;
- doxiciclina 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 Doxiciclina 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.

**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% dimineța + 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 radiofrecvența. 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 nonablativă – 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.

## 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, Gislasen 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. 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.
8. [https://www.anm.ro/\\_/PRO/PRO\\_13854\\_21.04.21.pdf](https://www.anm.ro/_/PRO/PRO_13854_21.04.21.pdf)
9. Stankiewicz M, et al. *Vet Immunol Immunopathol* 1995;44:347–58.
10. Labro M. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:37–46
11. Ci X, et al. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23:449–55.
12. Del Rosso JQ, Tanghetti 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
13. Zip C. An update on the role of topical metronidazole in rosacea. *Skin Therapy Lett*. 2006 Mar;11(2):1-4. PMID: 16598386.
14. 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.
15. 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.
16. 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]
17. 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.
18. 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.



19. Brooks M. FDA OKs New Cream for Facial Erythema in Rosacea in Adults. Medscape 2017
20. 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 Preference Adherence*. 2017;11:1143-1150. Published 2017 Jul 6. doi:10.2147/PPA.S115708
21. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-endocrinol* 2017; e1361574
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2): 258–265.[PubMed] [Google Scholar]
26. 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.
27. J. Mark Jackson MD,<sup>a</sup> Douglas J. Lorenz PhD,<sup>b</sup> and Leon H. Kircik MD<sup>c</sup> -  
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
28. Valentin 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
29. 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.
30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Craige 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.
  35. 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
  36. 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
  37. 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.

38. 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.
39. 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
40. Laube, S., and S. W. Lanigan. „Laser treatment of rosacea.“ *Journal of cosmetic dermatology* 1.4 (2002): 188-195.
41. 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.
42. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photothermolysis: 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.
43. 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
44. 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.
45. 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.
46. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), 2016
47. *Appl. Sci.* 2020, 10, 1470.

48. Smith KW. Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea: successful treatment with isotretinoin. *Cutis*. 1990 Nov; 46(5):413-5. PMID: 2148143.
49. 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.
50. Krause MH, Torricelli R, Kündig T, Trüeb RM, Hafner J. Dapson bei granulomatöser Rosazea [Dapsone in granulomatous rosacea]. *Hautarzt*. 1997 Apr; 48(4):246-8. German. doi: 10.1007/s001050050577. PMID: 9206712.
51. 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.
52. Searle, T., Ali, F.R. and Al-Niaimi, F. (2021), Perioral dermatitis: Diagnosis, proposed etiologies, and management. *J Cosmet Dermatol*, 20: 3839-3848.
53. 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.
54. 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.