

ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL ROZACEEI

NOVELTIES IN THE MANAGEMENT OF ROSACEA

MARIA ROTARU*, **, EDITKE POPIRTAN**, GABRIELA MARIANA IANCU*, **

Rezumat

Rozaceea este o boală inflamatorie cu localizare centrofacială și o prevalență între 1–22%, ce afectează predominant femeile. Clinic se manifestă prin eritem, teleangiectazii, papule și pustule, elemente apărute concomitent sau în etape independente. Rozaceea prezintă 4 stadii evolutive: stadiul I eritemato-teleangiectatic, stadiul II papulo-pustulos, stadiul III fimatos și stadiul IV cu afectare oculară. Printre factorii implicați în etiologia bolii enumerăm: vârsta, fototipul cutanat, genul, consumul de alcool, expunerea la radiațiile UV, factorii vasculari, digestivi și psihoemoționali.

Analizând studiile publicate în literatura de specialitate pe o perioadă de 6 ani, am sintetizat actualitățile terapeutice și principalele linii terapeutice recomandate de noile ghiduri internaționale în acnea rozacee.

Tratamentul rozaceei este complex și variază în funcție de stadiul bolii. Utilizarea cremelor cu fotoprotecție SPF50 este recomandată pentru toate stadiile bolii. În tratamentul topic un efect benefic poate fi obținut prin aplicarea acidului azelaic-gel 15%. Tratamentele sistemice cele mai utilizate sunt antibioticele, mai frecvent din clasa ciclinelor pe o perioadă de 3 luni cât și retinoizii. De asemenea metodele moderne precum laserul NDYAG și IPL sunt ușor de accesat și benefice pentru tratamentul leziunilor eritematoase.

Tratamentul rozaceei trebuie individualizat, fiind disponibile mai multe linii terapeutice locale și sistemice.

Cuvinte cheie: rozacee, etiologie, factori de risc, management, tratament.

Summary

Rosacea is an inflammatory disease with centropfacial localization and a prevalence between 1 and 22%, and it predominantly affects women. Clinically, it is manifested by erythema, telangiectasia, papules and pustules, concomitantly or in independent stages. Rosacea features 4 stages of evolution: stage I erythematotelangiectatic, stage II papulopustular, stage III phymatous and stage IV with ocular damage. The following are among the factors involved in the aetiology of the disease: age, skin phototype, gender, alcohol consumption, exposure to UV radiation, vascular, digestive and psychoemotional factors.

Analysing the studies published in the specialty literature for a period of 6 years, I have synthesized the therapeutic realities and the main therapeutic lines recommended by the new international guidelines for rosacea acne.

Treatment of rosacea is complex and varies depending on the stage of the disease. The use of SPF50 photoprotective creams is recommended for all stages of the disease. In topical treatment, a beneficial effect can be obtained by applying azelaic acid gel 15%. The most commonly used systemic treatments are antibiotics, more frequently in the cycline class for a period of 3 months and retinoids. Modern methods such as Nd:YAG laser and IPL are also easy to access and beneficial for the treatment of erythematous lesions.

Treatment of rosacea needs to be individualized, with several local and systemic therapeutic lines available.

Key words: rosacea, etiology, risk factors, management, treatment.

Intrat în redacție: 8.05.2019

Acceptat: 6.06.2019

Received: 8.05.2019

Accepted: 6.06.2019

* Universitatea „Lucian Blaga” Sibiu, Facultatea de Medicină, Disciplina Dermatologie.
"Lucian Blaga" University of Sibiu, Faculty of Medicine, Dermatology Discipline.

** Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Clinica Dermatovenerologie.
County Emergency Clinical Hospital Sibiu, Dermatovenerology Clinic.

Introducere

Rozaceea este o afecțiune inflamatorie a feței, frecvent întâlnită în patologia dermatologică, având un caracter recurent, uneori tranzitoriu, alteori persistent, în lipsa unui tratament adecvat. Se caracterizează clinic prin leziuni polimorfe, cu eritem, telangiectazii, papule și pustule apărute concomitent sau în etape independente. Cel mai frecvent rozaceea debutează după a 3-a decadă de viață, la femei (raportul F:M fiind de 3:1), cu fenotip 1 și 2, cu ten iritabil și xerotic. (1) Termenul de rozacee se regăsește încă din Evul Mediu, iar scriitorii francezi din secolul al XIX-lea, precum Balzac și mai târziu Proust au descris cu admirație chipurile roșii, care întotdeauna anunțau un temperament dificil, violent sau erau semnul clasei muncitoare. (2)

Studiile epidemiologice arată că rozaceea afectează aproximativ 10% din populație, iar în România până 40% dintre femei sunt diagnosticate cu această afecțiune. Rozaceea debutează în jurul vârstei de 30 ani, cu un vârf de incidență între 30–40 ani și cu o frecvență de 3 ori mai mare la femei. (3)

Rozaceea este o afecțiune cu un important impact asupra calității vieții pacienților, eritemul facial fiind uneori perceput ca un handicap în ceea ce privește relațiile sociale. Tratamentul este complex și dificil, fiind adaptat pentru fiecare stadiu de boală. Pe lângă tratamentul local și sistemic sunt extrem de importante și măsurile generale, de îngrijire a pielii, care necesită cerințe speciale. Dacă pentru forma eritemato-teleangiectatică se recomandă agoniști ai receptorilor α -adrenergici, metronidazol, inhibitori de calcineurină, asociat cu terapia laser, în formele mai avansate, papulo-pustuloase se recomandă tratament antibiotic sau cu retinoizi până la corticosteroizi în doze mici în rozaceea fulminans. În afectarea oculară pe lângă terapia dermatologică este necesară și intervenția medicului oftalmolog cu terapie specifică. În forma fimatoasă sunt necesari retinoizii în doze mici și intervenție chirurgicală. (1, 10) Pentru obținerea succesului terapeutic se recomandă utilizarea combinată a tratamentelor locale, sistemice precum și a mijloacelor moderne de tratament.

Introduction

Rosacea is an inflammatory condition of the face, commonly found in dermatological pathology, having a recurrent, sometimes transient, sometimes persistent character, in the absence of proper treatment. It is clinically characterized by polymorphic lesions, with erythema, telangiectasia, papules and pustules occurring simultaneously or in independent stages. Most commonly rosacea starts after the third decade of life in women (F:M ratio is 3: 1), with phenotype 1 and 2, with irritable and xerotic skin. (1) The term "rosacea" dates back to the Middle Ages, and the 19th century French writers, such as Balzac and later Proust, admirably described the red faces, which always announced a difficult, violent temper or were the sign of the working class. (2)

Epidemiological studies show that rosacea affects about 10% of the population, and in Romania up to 40% of women are diagnosed with this condition. The onset of rosacea takes place at about 30 years of age, with a peak incidence at 30-40 years and a 3-fold higher frequency in women. (3)

Rosacea is a condition with a significant impact on the patients' quality of life, as facial erythema is sometimes perceived as a disability in terms of social relationships. Treatment is complex and difficult, being adapted for each stage of the disease. In addition to local and systemic treatment, general skin care measures, which have special requirements, are also extremely important. If α -adrenergic receptor agonists, metronidazole, neuronal calcium inhibitors associated with laser therapy are recommended for the erythematotelangiectatic form, in the more advanced, papulopustular forms, antibiotic or retinoid treatment is recommended up to low-dose corticosteroids in rosacea fulminans. In the rosacea forms affecting the eyes, besides the dermatological therapy, the intervention of an ophthalmologist with specific therapy is also necessary. Low-dose retinoids and surgery are required in the phimatous form. (1, 10) In order to achieve therapeutic success, the combined use of local, systemic and modern treatment methods is recommended.

Scopul lucrării este de a sintetiza noutățile etiopatogenice și terapeutice ce permit un bun management al rozaceei.

Material și metodă

Am analizat 3 review-uri, ghidurile actualizate de tratament și alte studii clinice publicate în literatura de specialitate în ultimii 3 ani (2016 - 2018). Am folosit ca motoare de căutare Pubmed și Medscape introducând cuvinte cheie precum: "etiopatogenia rozaceei", "factori de risc", "ghid de tratament în rozacee", "terapii modern în rozacee".

Rezultate și discuții

Plewig și Kligman clasifică rozaceea în 4 stadii evolutive: **stadiul I** (eritematotelangiectatic) cu eritem persistent și telangiectazii, **stadiul II** (papulo-pustulos) și **stadiul III** (rino-fima), cu eritem intens, persistent, telangiectazii dense, pustule și noduli (Fig. 1). Leziunile se

The aim of the paper is to synthesize the etiopathogenic and therapeutic novelties that allow a good management of rosacea.

Material and method

I have analysed 3 reviews, the updated treatment guidelines and other clinical trials published in the literature over the last 3 years (2016 - 2018). I have used Pubmed and Medscape as search engines by introducing keywords such as "rosacea etiopathogenesis", "risk factors", "rosacea treatment guide", "modern rosacea therapies".

Results and discussions

Plewig and Kligman classify rosacea in 4 evolutionary stages: **Stage I** (erythematotelangiectatic) with persistent erythema and telangiectasia, **Stage II** (papulopustular) and **Stage III** (rhinophyma) with intense persistent erythema, dense telangiectasia, pustules and



Figura 1 – Rozacee formă papulo-pustuloasă la un pacient cu hepatită cronică cu virus C.
Figure 1 Papules-pustular rosacea in a patient with chronic C virus hepatitis.

asociază cu hiperplazia glandelor sebacee de la nivelul nasului. Porii glandelor sebacee sunt dilatați, iar prin compresiune se elimină dopuri de sebum. **Stadiul IV**, cu afectare oculară, interesează ambele sexe, mai frecvent la grupa de vârstă 60-70 ani. Rozaceea oculară poate fi asimptomatică la început, apoi progresează cu prurit și senzație de arsură locală. Cele mai frecvente manifestări oculare sunt blefarita, disfuncția glandelor meibomiene (formarea chalazionului) și eritemul conjunctival (4). Cheratita rozaceică, deși rară, reprezintă o afecțiune severă ce poate duce la ulceratii corneene (5, 6). **Alte forme** particulare de rozacee sunt rozaceea granulomatoasă, rozaceea fulminans, rozaceea steroidiană și rozaceea indusă medicamentos.

Etiopatogenia acestei afecțiuni este încă incomplet elucidată, dar se cunosc mai mulți factori implicați în declanșarea și întreținerea bolii.

Factorul vascular are o importanță foarte mare deoarece eritemul tranzitor (flushul) este simptomul inițial, declanșat de căldură, consumul de alcool, condiment și expunerea la factori emoționali. Dilatațiile venulare cu creșterea permeabilității parietale apar încă de la debut, iar topografia leziunilor coincide cu teritoriul de drenaj al venei faciale (6).

Factorul inflamator intervine prin producerea peptidelor pro-inflamatorii de cathelicidină (7), familie de proteine cu rol în apărarea antimicrobiană, ce sunt prezente în mod normal pe tegument și sunt supraexprimate la pacienții cu rozacee. Acestea promovează și reglează chemotaxia leucocitară, angiogeneza și expresia componentelor matricei extracelulare.

LL-37 este singura peptidă antimicrobiană derivată din cathelicidină identificată la om ce s-a demonstrat că prezintă un spectru larg de activitate antimicrobiană. Această cathelicidină se găsește în mod tipic în neutrofile, iar în cazul pacienților cu rozacee LL-37 este generat în epiderm printr-o acțiune anormală a serin-proteazelor. (8)

Cercetările genetice au dus la identificarea unui defect genetic localizat pe un brat al cromozomului 6 și trei alele HLA asociate semnificativ cu rozacee: HLA-DRB1 03: 01, HLADQB1 02: 01, HLA-DQA1 05: 01 (9).

nodules (Figure 1). The lesions are associated with hyperplasia of the sebaceous glands at the level of the nose. Sebaceous gland pores are dilated and sebum plugs are removed by compression. **Stage IV**, with ocular damage, occurs in both sexes more frequently in the age group 60-70 years. Ocular rosacea may be asymptomatic in the beginning, then it progresses with pruritus and local burning sensation. The most common ocular manifestations are blepharitis, dysfunction of the meibomian glands (chalazion formation) and conjunctival erythema (4). Although rare, rosacea keratitis is a severe condition that can lead to corneal ulceration (5, 6). **Other particular forms** of rosacea are granulomatous rosacea, rosacea fulminans, steroidal rosacea, and drug-induced rosacea. The etiopathogenesis of this condition is still incompletely elucidated, but several factors involved in the onset and maintenance of the disease are known.

The **vascular factor** is of great importance because transient erythema (flush) is the initial symptom, triggered by heat, alcohol, spice, and exposure to emotional factors. Venous dilatations with increased parietal permeability occur as early as onset, and the topography of the lesions coincides with the facial vein drainage area (6).

The **inflammatory factor** occurs through the proliferation of the pro-inflammatory cathelicidin-related peptides (7), a family of proteins with a role in the antimicrobial defence that are normally present on the skin and overexpressed in rosacea patients. They promote and regulate leukocyte chemotaxis, angiogenesis and expression of extracellular matrix components. LL-37 is the only antimicrobial peptide derived from cathelicidin identified in humans that has been shown to exhibit a broad spectrum of antimicrobial activity. This cathelicidin is typically found in neutrophils, and in the case of rosacea patients LL-37 is generated in the epidermis by an abnormal serine protease action. (8)

Genetic research has led to the identification of a gene defect localized on an arm of chromosome 6 and three HLA alleles significantly associated with rosacea: HLA-DRB1 03: 01, HLADQB1 02: 01, HLA-DQA1 05: 01 (9).

Factorii de mediu includ expunerea la temperaturi extreme, cald/frig. Principalul mecanism prin care razele ultraviolete intervin în patogeneza rozaceei este de inducere a speciilor reactive de oxigen și astfel de degradare a matricei extracelulare, cu favorizarea desfășurării procesului inflamator. Sub acțiunea UVB crește sinteza factorului de creștere endotelială din keratinocite, iar UVA stimulează degradarea colagenului dermic. De asemenea crește cantitatea de mediatori proinflamatorii din piele (IL1 β , IL6, IL10, TNF α , CXCL8).

CXCL8 are rol în menținerea recrutării neutrofilelor la locul inflamației (10).

Demodex folliculorum este un acarian ce trăiește în zonele bogate în glande sebacee ale feței (frunte, pomeți, nas, marginea pleoapelor) și joacă un rol sigur în etiopatogenia bolii.

Implicarea acestui acarian este mai importantă în rozaceea granulomatoasă (6). Sunt puține date dermatoscopice privind Demodex, principalele aspecte dermatoscopice sunt cozile de Demodex și dopurile foliculare ovale sau triunghiulare. (11)

Bacillus oleronius este un microb comensal al glandelor sebacee ce poate declanșa un răspuns exagerat la pacienții cu rozacee, fiind considerat a avea un anumit rol în declanșarea bolii. De obicei este sensibil la antibioticele utilizate pentru tratarea rozaceei. (12)

Helicobacter Pylori reprezintă un factor ce stimulează dezvoltarea sau întreținerea rozaceei. Există câteva argumente fundamentale în ceea ce privește această relație și anume: recurența tipică primăvara, atât a rozaceei cât și a ulcerului peptic, frecvența acuzelor gastrointestinale la pacienții cu rozacee, precum și eficiența metronidazolului și a câtorva antibiotice atât în infecția cu *Helicobacter Pylori* cât și în rozacee. Rozaceea poate fi considerată manifestarea extragastrică principală a infecției cu *H pylori*. (13) **Alți factori** recunoscuți în rozacee sunt factorul psihic și deficitul de vitamina B2.

Tratamentul este dificil, complex și variază în funcție de stadiul rozaceei. Pentru toate formele clinice este recomandată fotoprotecția cu creme cu SPF 50, cu blocarea atât a UVB cât și a UVA (14). Ca măsuri generale se recomandă identificarea și evitarea factorilor de risc, cu

Environmental factors include exposure to extreme hot/cold temperatures. The main mechanism by which ultraviolet rays interfere with the pathogenesis of rosacea is the induction of reactive oxygen species and thus the degradation of the extracellular matrix, favouring the development of the inflammatory process. UVB increases the synthesis of endothelial growth factor in keratinocytes, and UVA stimulates degradation of dermal collagen. It also increases the amount of skin pro-inflammatory mediators (IL1 β , IL6, IL10, TNF α , CXCL8).

CXCL8 plays a role in maintaining recruitment of neutrophils at the site of inflammation (10).

Demodex folliculorum is an acarian that lives in the face areas rich in sebaceous glands (forehead, cheeks, nose, eyelid edge) and plays a sure role in the etiopathogenicity of the disease.

The involvement of this acarian is more important in the granulomatous rosacea (6). There are few dermatoscopic data on Demodex, the main dermatoscopic aspect are Demodex tails and oval or triangular follicular plugs. (11)

Bacillus oleronius is a commensal bacterium of the sebaceous glands that can trigger an exaggerated response in rosacea patients, being considered to play a role in triggering the disease. It is usually sensitive to the antibiotics used to treat rosacea. (12)

Helicobacter Pylori is a factor that stimulates the development or maintenance of rosacea. There are some fundamental arguments regarding this relationship, namely: the typical spring relapse of rosacea and peptic ulcer, the frequency of gastrointestinal problems in rosacea patients, and the efficacy of metronidazole and several antibiotics in both *Helicobacter pylori* infection and in rosacea. Rosacea may be considered the primary extragastric manifestation of *H pylori* infection. (13) **Other factors** recognized in rosacea are the psychological factor and the vitamin B2 deficiency.

Treatment is difficult, complex and varies depending on the stage of rosacea. For all clinical forms, photoprotection with SPF 50 creams is recommended, with both UVB and UVA blocking (14). As a general measure, it is advisable to identify and avoid risk factors by adopting a

adoptarea unui regim igienico-dietetic fără alimente și băuturi cu efecte vasodilatatorii, evitarea expunerii la radiațiile solare cât și la surse de căldură. Tratamentul rozaceei trebuie individualizat, în prezent fiind disponibile mai multe linii terapeutice locale și sistemice.

Tratamentul local constă în aplicații de **acid azelaic gel 15%**. Acesta este un acid dicarboxilic saturat, cu activitate antimicrobiană, ce reduce reacția inflamatorie și inhibă proliferarea keratinocitelor. Se aplică de 2x/zi, timp de 3–6 luni. **Metronidazol gel** sau **cremă 0.75–1%**, 1 aplicație/zi, are acțiune antibacteriană și antioxidantă, suprimând producerea de specii reactive de oxigen de către neutrofile, molecule care favorizează inflamația. **Brimonidine gel 0.33–1%** (un vasoconstrictor alpha adrenergic, folosit inițial în tratamentul glaucomului), 1 aplicație/zi, are acțiune vasoconstrictoare pe o perioadă de 6–8 ore. Cele mai frecvente efecte secundare sunt senzația de arsură, eritemul reactiv puternic și dermatita de contact. (15)

Inhibitorii calcineurinei 0,1% cremă, 2 aplicații/zi, timp de 4 săptămâni, sunt eficienți și bine tolerați pentru pacienții cu leziuni inflamatorii ușoare până la moderate. (16) În afectările oculare tratamentul topic constă în lacrimi artificiale, comprese calde, igiena pleoapelor, acid fusidic (unguent) aplicat pe marginile palpebrale 1x/seara timp de 4 săptămâni, steroizi (fluorometholon 0.1%, prednisolon 0.5%) 4x1 picături/zi. (17)

În ianuarie 2017, FDA a aprobat **clorhidrat de oximetazolină 1%** cremă, 1 aplicație/zi, timp de 1 lună. Acesta este un agonist al adreno-receptorului alfa-1, ce reduce eritemul facial prin vasoconstricție (18). Trebuie utilizat cu prudență de pacienții cu boli cardiovasculare și neurologice severe sau instabile și de cei cu glaucom, deoarece agoniștii alfaadrenergici pot afecta tensiunea arterială. (19)

Ivermectina cremă 1% este un nou agent indicat pentru tratamentul local al leziunilor inflamatorii din rozacee. Prin proprietățile sale antiinflamatorii și antiparazitare cu spectru larg, Ivermectina reduce manifestările din cadrul bolii. Se aplică local 1x/zi, seara, timp de 12–16 săptămâni. S-au înregistrat puține reacții adverse,

hygienic-dietary regimen without food and drink with vasodilatory effects, avoiding exposure to solar radiation and heat sources. Treatment of rosacea needs to be individualized and several local and systemic therapeutic lines are currently available.

Local treatment consists of applications of **azelaic acid gel 15%**. It is a saturated dicarboxylic acid with antimicrobial activity, which reduces the inflammatory response and inhibits the proliferation of keratinocytes. It is applied twice daily for 3-6 months. **Metronidazole gel or cream 0.75-1%**, 1 application/day, has antibacterial and antioxidant action, suppressing the production of reactive oxygen species by neutrophils, molecules that favour inflammation. **Brimonidine gel 0.33-1%** (an alpha adrenergic vasoconstrictor initially used in the treatment of glaucoma), 1 application/day, has vasoconstrictor action over a period of 6-8 hours. The most common side effects are burning sensation, severe reactive erythema and contact dermatitis. (15)

Calcineurin inhibitors cream 0.1%, 2 applications daily for 4 weeks, are effective for and well tolerated by patients with mild to moderate inflammatory lesions. (16) In ocular damage, topical treatment consists of artificial tears, warm compresses, eyelid hygiene, fusidic acid (ointment) applied to the palpebral edges 1x/evening for 4 weeks, steroids (fluorometholone 0.1%, prednisolone 0.5%) 4x1 drops/day. (17)

In January 2017, the FDA approved **oxymetazoline hydrochloride** cream 1%, 1 application/day for 1 month. This is an alpha-1 adrenoceptor agonist that reduces facial erythema by vasoconstriction (18). It should be used with caution in patients with severe or unstable cardiovascular and neurological disease and those with glaucoma because alpha-adrenergic agonists may affect blood pressure. (19)

Ivermectin cream 1% is a new agent indicated for the local treatment of inflammatory lesions in rosacea. By its broad spectrum anti-inflammatory and anti-parasitic properties, Ivermectin reduces the manifestations of the disease. It is applied locally 1x/day in the evening for 12-16 weeks. It shows few side

printre care se numara pruritul, senzația de arsură și pielea uscată. (20)

Se recomandă evitarea produselor iritante cum ar fi soluțiile astringente, mentolul, camforul, cosmeticele impermeabile care necesită solvenți pentru îndepărtare sau produse care conțin sulfat de sodiu. (14)

În tratamentul sistemic, **antibioticele** s-au dovedit a fi foarte eficiente. În tratamentul rozaceei, Doxiciclina administrată în doze de 100 mg/zi sau 200 mg/zi, prezintă rezultate similar, dar cu efecte adverse mai mari decât doza de 40 mg/zi. (21)

Într-un studiu clinic randomizat ce a analizat răspunsul eritemului și a telangiectaziilor în funcție de terapia antibiotică aleasă s-a arătat că nu a existat nici o diferență între administrarea de claritromicină 250 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi 250 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni versus doxiciclina 100 mg de două ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi 100 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni. (21) De asemenea, analiza comparativă azitromicina pe cale orală (500 mg de trei ori pe săptămână timp de 4 săptămâni, urmat apoi de doza de 250 mg de 3 ori pe săptămână timp de 8 săptămâni) versus doxiciclina 100 mg pe zi, a demonstrat o eficacitate egală în cazul ambelor scheme terapeutice. (21)

Tetraciclina în doza de 1-1.5g/zi fracționat în 3-4 prize, duce la ameliorarea simptomelor, apoi doza se reduce progresiv până la 250-500 mg/zi (5). Datorită riscului de fotosensibilizare în timpul tratamentului cu tetraciclina se recomandă evitarea expunerii directe la soare și la radiații ultraviolete. **Ivermectina** orală este eficientă, în doza unică de 12 mg po în caz de infestare masivă cu Demodex. (5)

Laserul Nd-YAG 1064 nm reprezintă o metodă complementară în tratamentul rozaceei. Lungimea de undă este adaptată pentru tratamentul leziunilor vasculare, datorită absorbției crescute de către hemoglobină a acestei lungimi de undă. Un studiu publicat în 2017 a comparat eficacitatea laserului NdYag și PDL (Pulse dye Laser) în tratarea telangiectaziei nazale asociate cu rozaceea. Au fost incluși pacienții cu rozacee care au prezentat eritem și telangiectazii la nivelul nasului. Fiecare pacient a fost tratat cu PDL pe partea stângă a nasului și NdYag pe partea dreaptă, trei sesiuni la intervale de 4

effects, including pruritus, burning sensation and dry skin. (20)

It is advisable to avoid irritating products such as astringent solutions, menthol, camphor, waterproof cosmetics requiring removal solvents or products containing sodium sulphate. (14)

In systemic treatment, **antibiotics** have proven to be very effective. In the treatment of rosacea, doxycycline administered at doses of 100 mg/day or 200 mg/day has similar results but with higher adverse effects than the 40 mg/day dose. (21)

In a randomized clinical trial that looked at the response of erythema and telangiectasia to the selected antibiotic therapy, there was no difference between 250 mg clarithromycin twice daily for 4 weeks, then 250 mg once daily for 4 weeks versus doxycycline 100 mg twice daily for 4 weeks, then 100 mg once daily for 4 weeks. (21) Also, the comparison between oral azithromycin (500 mg three times a week for 4 weeks, followed by 250 mg three times a week for 8 weeks) and doxycycline 100 mg daily, has demonstrated equal efficacy in both therapeutic regimens. (21)

Tetracycline at a dose of 1-1.5g/day divided into 3-4 intakes, leads to symptom relief, then the dose is progressively reduced to 250-500 mg/day (5). Because of the risk of photosensitization during tetracycline therapy, it is advisable to avoid direct exposure to sunlight and ultraviolet radiation. Oral **Ivermectin** is effective at the single dose of 12 mg po in case of massive infestation with Demodex. (5)

1064 nm Nd:YAG laser is a complementary method in the treatment of rosacea. The wavelength is adapted for the treatment of vascular lesions due to increased haemoglobin absorption of this wavelength. A study published in 2017 compared the efficacy of Nd:YAG and PDL (Pulse dye laser) lasers in the treatment of rosacea-related nasal telangiectasia. Patients with rosacea who had erythema and telangiectasia in the nose were included. Each patient was treated with PDL on the left side of the nose and Nd:YAG on the right, three sessions at 4 week intervals. At the end of the treatment there were no significant differences between the groups, the overall improvement was similar. However, Nd:Yag induced a greater response at the level of the

săptămâni. La sfârșitul tratamentului nu au existat diferențe semnificative între grupuri, îmbunătățirea generală a fost similară. Cu toate acestea, NdYag a indus un răspuns mai mare la nivelul vaselor groase, dilatate, în timp ce eritemul cu telangiectazii ușoare a fost mai receptiv la PDL. (22) Energia luminoasă emisă de PDL este absorbită în primul rând de oxihemoglobina conținută în vasele de sânge, reducând astfel distrugerea termică a altor structuri.

Lumina intens pulsată (IPL 540–950 nm) este un tratament sigur și eficient în special pentru eritem perilezional din cadrul rozaceei. (23) Într-un studiu randomizat în care au fost incluși 9 pacienți cu rozacee s-a evaluat eficacitatea IPL în comparație cu PDL folosind aceeași durată și timp de expunere. Tratamentul a constat în patru sesiuni la interval de trei săptămâni. Eficacitatea a fost evaluată prin nivelul de eritem, indice de melanină, evaluarea subiectivă a medicului și satisfacția pacientului. Rezultatele studiului au arătat ca nu există diferențe semnificative între tratamentele IPL și PDL; de asemenea nu s-au înregistrat reacții adverse. (24)

Într-un studiu de caz o pacientă cu rozacee post-steroidiană, tratată timp de 8 săptămâni cu **tacrolimus** 0,03% unguent asociat cu anti-histaminic oral 2x/zi, 2 săptămâni combinat cu 3 sesiuni de PDL, s-a obținut reducerea semnificativă a inflamației și remiterea aproape în totalitate a eritemului facial. Tacrolimus inhibă inițierea transcripției citokinelor și activarea celulelor T, prin legarea moleculelor de tacrolimus de imunofiline precum și prin blocarea calcineurinei (25).

Studiile recente au demonstrat posibilul efect de atenuare a eritemului facial a **toxinei botulinice**. Aceasta funcționează ca un neuro-modulator la nivelul joncțiunii neuromusculare.

Injecția intradermică de toxina botulinică este indicată în special pentru pacienții cu eritem refractar, în lipsa unui răspuns terapeutic la alte terapii. (23)

Concluzii

Rozaceea este o afecțiune cutanată inflamatorie centrofacială cu un impact foarte mare asupra calității vieții pacienților. Pacienții cu rozacee pot trăi experiențe de tip frustrare, reducerea stimei de sine, uneori cu izolare socială

thick, dilated vessels, while erythema with mild telangiectasia was more responsive to PDL. (22) The luminous energy emitted by PDL is primarily absorbed by the oxyhemoglobin contained in the blood vessels, thus reducing the thermal destruction of other structures. Intense pulsed light (IPL 540-950 nm) is a safe and effective treatment especially for perilesional erythema in rosacea. (23) In a randomized study involving 9 rosacea patients the efficacy of IPL compared to PDL was evaluated using the same duration and exposure time. The treatment consisted of four sessions three weeks apart. Efficacy was assessed by the level of erythema, the melanin index, the subjective assessment of the physician and the patient satisfaction. The results of the study showed that there are no significant differences between IPL and PDL treatments; also there were no adverse reactions. (24)

In a case study, a post-steroid rosacea patient treated for 8 weeks with **tacrolimus** ointment 0.03% associated with oral anti-histamine 2x day for 2 weeks combined with 3 PDL sessions, experienced a significant reduction of the inflammatory response and an almost total remission of the facial erythema. Tacrolimus inhibits the initiation of cytokine transcription and T cell activation by binding tacrolimus molecules to immunophilins as well as blocking neuronal calcium (25).

Recent studies have demonstrated the possible effect of attenuation of the facial erythema of the **botulinum toxin**. It functions as a neuromuscular modulator at the level of the neuromuscular junction.

The intradermal injection of botulinum toxin is indicated especially for patients with refractory erythema, in the absence of a therapeutic response to other therapies. (23)

Conclusions

Rosacea is a centrofacial skin inflammation with a great impact on the quality of life of patients. Rosacea patients can experience frustration, reduced self-esteem, sometimes with social and professional isolation. Treatment of rosacea needs to be individualized, with more than one therapeutic line being available, both

și profesională. Tratatamentul rozaceei trebuie individualizat, fiind disponibile mai multe linii terapeutice atât locale și sistemice, care trebuie standardizate și aplicat în funcțiile de stadiile bolii. Evitarea factorilor de risc, utilizarea tratamentelor locale, sistemice, precum și a metodelor moderne de tratament cu laser favorizează succesul terapeutic în rozacee.

local and systemic, which should be standardized and applied depending on the disease stage. The avoidance of risk factors, the use of local, systemic treatments, as well as modern methods of laser treatment, favour the therapeutic success in rosacea.

Bibliografie/Bibliography

1. Tătaru A. Rozaceea - aspecte etiopatogenetice și clinice. *Medikal Market* 2017; p 24-26.
2. Cribier B. The red face: art, history and medical representations. *Ann Dermatol Venerol* 2011; p 172-178.
3. Ochiuz L, Hortolomei M. Actualități privind patologia și tratamentul topic al acneei rozacee. *Supliment Dermatoc Cosmetologie. MedicHub Media* 2016.
4. <https://www.medscape.com/viewarticle/902020>.
5. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Fitzpatrick atlas color și compendiu de dermatologie clinică, Eds. Callisto 2017, p 8.
6. Pătrașcu V. Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile, Eds. Sitech, 2014, 357 - 358.
7. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venerol* 2011; p 184-191.
8. Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea as a Disease of Cathelicidins and Skin Innate Immunity. *J Investig Dermatol* 2011; p 12-15.
9. Chang ALS, Raber I, Xu J et al. Assessment of the Genetic Basis of Rosacea by Genome-Wide Association Study. *J Investig Dermatol* 2015; p 1548-1555.
10. Giurcăneanu C, Merticariu A. Evaluarea serologică a stresului oxidativ în etiopatogenia rozaceei. *Rezumat al tezei de doctorat* 2017; p 12.
11. Segal R, Mimouni D, Feuerman H et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol* 2010; p 1018 - 1023.
12. Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R et al. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012; p 1504 - 1510.
13. Rebora A, Drago F. Helicobacter pylori and rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2000; p 884.
14. <https://reference.medscape.com/viewarticle/846646>.
15. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermato-endocrinol* 2017; e1361574.
16. Kim MB, Kim GW, Park HJ et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *Jap Dermatol Assoc* 2011; p. 1135 - 1139.
17. Kanski J, Bowling B. Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systemic Approach. ed 7. Eds. Butter-worth Heinemann, 2011, 197.
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. Deeks ED. Ivermectin: A Review in Rosacea. *American Journal of clinical Dermatology* 2015; p 447-452.
21. 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.
22. Kwon WJ, Park BW, Cho EB et al. Comparison of efficacy between long-pulsed Nd:YAG laser and pulsed dye laser to treat rosacea-associated nasal telangiectasia. *J Cosmet Laser Ther* 2018; p 260 - 264.
23. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord* 2016; p 26 - 34.
24. Kim BY, Moon HR, Ryu HJ. Comparative efficacy of short-pulsed intense pulsed light and pulsed dye laser to treat rosacea. *J Cosmet Laser Ther* 2018; p 1 - 6.
25. Seok J, Choi SY, Li K et al. Recalcitrant steroid-induced rosacea successfully treated with 0.03% tacrolimus and 595-nm pulsed dye laser. *J Eur J Dermatol* 2016; p 312 - 314.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Gabriela Mariana Iancu
Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Clinica Dermatovenerologie
Str. Corneliu Coposu, nr. 2-4
e-mail: mgabiancu@yahoo.com

Correspondance address: Gabriela Mariana Iancu
Sibiu County Clinical Emergency Hospital, Dermatovenerology Clinic
Corneliu Coposu street, no. 2-4
e-mail: mgabiancu@yahoo.com