

Anna Chiara Fostini, Giampiero Girolomoni

Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Verona

## Rosacea

Per ricevere maggiori informazioni  
sulla gestione della rosacea  
iscriviti gratuitamente su:



<http://www.pacinimedica.it/efacti/>

Rosacea

### Introduzione

La rosacea è una patologia infiammatoria cronica del volto che colpisce preferenzialmente soggetti giovani (30-45 anni). È più prevalente nel sesso femminile, sebbene gli uomini presentino più frequentemente alterazioni fimatose. La rosacea è più comune negli Stati Uniti e in Europa, soprattutto nella popolazione di origine celtica, mentre è rara negli africani e asiatici. La rosacea è più evidente nei fototipi chiari<sup>1</sup>. È stato recentemente suggerito che i pazienti con rosacea siano ad aumentato rischio di carcinoma tiroideo, carcinoma basocellulare<sup>2</sup>, dislipidemia e ipertensione<sup>3</sup>.

### Patogenesi

L'esatta eziopatogenesi della rosacea rimane da chiarire. I dati di un recente studio di associazione *genome-wide* su un'ampia popolazione hanno identificato polimorfismi di tre alleli HLA (*human leukocyte antigen*) (HLA-DRB1\*03:01, HLA-DQB1\*02:01, HLA-DQA1\*05:01) associati alla rosacea<sup>4</sup>. I meccanismi fisiopatologici responsabili della rosacea sono da ricondurre a un'alterata regolazione dell'immunità innata nei confronti di microrganismi presenti sulla cute (*Demodex folliculorum*, *Bacillus oleronius*, *Staphylococcus epidermidis*) e a un'alterata regolazione neurogenica del diametro vasale. I pazienti affetti da rosacea esprimono un aumentato livello basale di catelicidina, un peptide antimicrobico normalmente prodot-

to dai cheratinociti, e di callicreina 5 (KLK5), serino proteasi che taglia la catelicidina in LL-37, la forma attiva del peptide. Nella cute affetta da rosacea, KLK5 e LL-37 si presentano in forme diverse rispetto alla cute sana, e LL37 viene processato in frammenti più piccoli e anomali, che inducono chemotassi leucocitaria, angiogenesi, espressione di componenti della matrice extracellulare, e quindi la reazione infiammatoria e angiogenesi. Specie reattive dell'ossigeno attivate dai raggi ultravioletti e microrganismi, come *Staphylococcus epidermidis* e in particolar modo *Demodex folliculorum*, o il batterio suo parassita *Bacillus oleronius*, possono deter-

minare l'attivazione del recettore Toll-like di tipo 2, che stimola ulteriormente l'attività di KLK5. L'assunzione di cibi piccanti, lo stress, l'esercizio fisico e il calore possono determinare *flushing* e pizzicore attraverso l'attivazione di canali cationici *transient receptor potential vanilloid* (TRPV) e *transient receptor potential ankirin 1* (TRPA1), localizzati sia su cellule nervose sensitive sia su cheratinociti, cellule endoteliali e cellule immunitarie<sup>1</sup>.

### Manifestazioni cliniche

La caratteristica diagnostica quasi universalmente presente nella rosacea è l'eritema centro facciale (guance, glabella e mento),

FIGURA 1.  
*Rosacea eritemato-teleangectatica.*



FIGURA 2.

Rosacea papulo-pustolosa.



che aumenta d'intensità durante le vampate. Questa reazione, definita *flushing*, è dovuta alla vasodilatazione acuta o subacuta dei vasi superficiali cutanei e diventa nel tempo sempre più persistente. L'eritema persistente si associa alla comparsa di teleangectasie. In altri pazienti l'eritema si associa a lesioni papulose e pustolose.

La classificazione della rosacea la distingue in quattro sottotipi: rosacea eritemato-teleangectatica (sottotipo I) (Fig. 1), papulo-pustolosa (sottotipo II) (Fig. 2), fimatosa (sottotipo III), oculare (sottotipo IV). Le principali

caratteristiche cliniche sono riportate nella Tabella I. Un singolo paziente può presentare aspetti dei diversi sottotipi contemporaneamente, ma non è chiaro se si possa progredire nel tempo da un sottotipo a un altro e gli eventuali fattori di rischio<sup>1</sup>. In una piccola percentuale dei pazienti, la rosacea si può presentare in forme particolari che comprendono la forma conglobata, fulminante, granulomatosa (o lupoide), da Gram-negativi, indotta da steroidi e la malattia di Morbihan<sup>5</sup>. Le principali diagnosi differenziali della rosacea sono riportate nella Tabella II.

## Gestione del paziente con rosacea

Lo scopo dei trattamenti è migliorare la qualità di vita del paziente con rosacea, controllando i sintomi e le manifestazioni cliniche. Nella scelta terapeutica è fondamentale considerare il sottotipo clinico prevalentemente rappresentato, il coinvolgimento oculare, la gravità delle manifestazioni, le caratteristiche e gli obiettivi del paziente (Fig. 3).

I trattamenti approvati per l'impiego nella rosacea sono metronidazolo, acido azelaico, brimonidina e ivermectina a uso topico e doxiciclina 40 mg a uso orale. Altri trattamenti (tetraciclina, minociclina, eritromicina, isotretinoina), benché off-label, possono essere presi in considerazione nel caso di fallimento delle terapie precedenti.

## Terapia topica

**Metronidazolo.** Ha attività antimicrobica, antiprotozoaria e antinfiammatoria. Le forme farmaceutiche disponibili sono alla concentrazione di 0,75% in crema, gel, emulsione cutanea e alla concentrazione di 1% in gel. Diversi studi hanno rilevato un miglioramento delle lesioni papulo-pustolose e dell'eritema rispetto al placebo<sup>6</sup>, in genere dopo 4 settimane di trattamento. Di norme viene suggerita la somministrazione 1 o 2/die per 3 mesi, in monoter-

TABELLA I.

Sottotipi di rosacea e caratteristiche distintive.

Sottotipo	Manifestazioni cliniche	Sedi
Eritemato-teleangectasico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Flushing</i> della durata di più di 10 minuti, associato a bruciore e pizzicore</li> <li>• Eritema persistente nella parte centrale del viso</li> <li>• Teleangectasie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comune: regione centrofacciale</li> <li>• Altre: regione facciale periferica, orecchie, collo, torace superiore</li> </ul>
Papulo-pustoloso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papule eritematose</li> <li>• Pustole</li> <li>• Possibile eritema ed edema facciale</li> <li>• Possibili manifestazioni fimatose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guance, glabella, mento</li> </ul>
Fimatoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ispessimento della cute con superficie dai contorni irregolari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comune: naso</li> <li>• Altre: fronte, mento, occhi, palpebre</li> </ul>
Oculare (associazione con altri sottotipi nel 6-50% dei casi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congiuntivite o blefarite</li> <li>• Teleangectasie</li> <li>• Eritema</li> <li>• Sensibilità alla luce</li> <li>• Sensazione di corpo estraneo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congiuntiva, sclera, cornea</li> <li>• Palpebre</li> <li>• Regione perioculare</li> </ul>

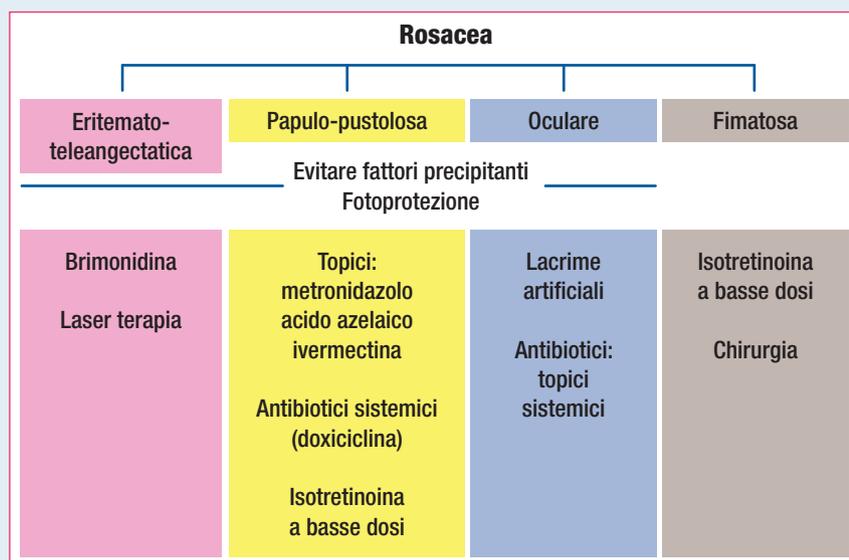
TABELLA II.

Principali diagnosi differenziali della rosacea.

Rosacea eritemato-teleangectatica	Lupus eritematoso acuto Fotodermatiti Dermatiti da contatto Eczema atopico Dermatomiosite Sindrome da carcinoide
Rosacea papulo-pustulosa	Acne volgare Follicolite da Gram negativi Follicolite eosinofila Dermatite periorale Dermatiti da contatto
Rosacea fimatosa	Lupus pernio Granuloma eosinofilo
Rosacea oculare	Congiuntivite batterica, virale, allergica Cheratocongiuntivite filtenulare

FIGURA 3.

Terapia della rosacea.



pia o in associazione a farmaci sistemici. L'applicazione in monoterapia può poi essere proseguita per 6 mesi, 1/die. Il farmaco è in genere ben tollerato.

**Acido azelaico.** È una molecola di acido carbossilico saturato che può esercitare un effetto anti-infiammatorio riducendo la formazione di specie reattive dell'ossigeno e diminuisce l'espressione di KLK5 e catelicidina<sup>6</sup>. Le formulazioni farmaceutiche disponibili sono alla concentrazione di 15% in gel e 20% in crema. In genere si osserva un evidente miglioramento dopo 4 settimane. Può provocare bruciore o irritazione al sito di applicazione.

**Brimonidina.** È un agonista selettivo dei recettori alfa2-adrenergici presenti sulle cellule del muscolo liscio che circondano i vasi del plesso dermico superficiale e profondo, che determina vasocostrizione<sup>6</sup>. È disponibile nella formulazione in gel alla concentrazione di 0,5%, da applicare 1/die al mattino. Il trattamento con brimonidina è ben tollerato, con eventi avversi lievi e transitori. In genere l'eritema si riduce entro 30 minuti dall'applicazione del farmaco e l'effetto persiste per 6-8 ore, con un picco d'azione a 3 ore dall'applicazione.

**Ivermectina.** È un derivato dei lattoni macro-

ciclici che appartiene alla classe delle avermectine. Esplica un'attività antinfiammatoria inibendo la produzione delle citochine infiammatorie e in particolare del TNF-alfa e dell'IL-1beta, aumentando nel contempo il rilascio della citochina anti-infiammatoria IL-10. In aggiunta, esso possiede un'azione antiparassitaria mediata dal legame ad alta affinità con canali del cloro-glutamato-dipendenti dei nervi e delle cellule muscolari lisce degli invertebrati. È efficace nei confronti del Demodex, che risiede nelle ghiandole pilosebacee dei pazienti con rosacea papulo-pustulosa. È di recente disponibile la formulazione farmaceutica in crema alla concentrazione di 1%. Il farmaco è stato testato in due studi di fase III randomizzati, controllati, in doppio cieco su pazienti con rosacea papulo-pustulosa<sup>7</sup>. Ivermectina, somministrata 1/die per 12 settimane, si è dimostrata più efficace del veicolo nel diminuire le lesioni infiammatorie e nel far regredire l'evoluzione della patologia, con un ottimo profilo di sicurezza e un'insorgenza dell'effetto già alla terza settimana di trattamento. Inoltre, ivermectina crema 1% 1/die si è dimostrata significativamente superiore a metronidazolo 0,75% 2/die in termini di riduzione delle lesioni infiammatorie (83,0% vs 73,7%), con una minore incidenza di eventi avversi nel gruppo trattato con ivermectina<sup>8</sup>. Ivermectina inoltre si è dimostrata più efficace nel ritardare l'insorgenza delle recidive.

### Terapia sistemica

**Antibiotici.** Il trattamento antibiotico ha un effetto minimo su eritema e teleangectasie, mentre è efficace sulle lesioni infiammatorie papulo-pustolose. La terapia antibiotica della rosacea si è tradizionalmente basata sull'impiego delle tetracicline, antibiotici dalle proprietà antinfiammatorie e antimicrobiche. Doxiciclina, alla posologia antinfiammatoria di 40 mg a rilascio controllato in monosomministrazione, non aumenta il rischio d'insorgenza di resistenze ed è efficace anche nel trattamento della rosacea oculare. La somministrazione di tetracicline 250 mg 2/die per 4 settimane si è dimostrata efficace nel migliorare le lesioni papulo-pustolose cutanee, anche se si è notato un trend di ricorrenza della malattia dopo interruzione del trattamento. Minociclina può essere impie-

## TABELLA III.

## Principali fattori scatenanti o peggiorativi della rosacea.

Fattori iatrogeni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cibi (ad es. cibi piccanti, cioccolato, salsa di soia, prodotti caseari)</li> <li>• Farmaci (as es. nitroglicerina, niacina o agenti topici come retinoidi, corticosteroidi topici, alcuni cosmetici, acetoni)</li> <li>• Alcol</li> <li>• Tabacco</li> </ul>
Fattori ambientali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lampade UV, sauna, bagni caldi</li> <li>• Condizioni climatiche (vento forte, caldo o freddo eccessivo, esposizione al sole)</li> <li>• Emozioni (ad es. stress, ansia, rabbia, imbarazzo)</li> <li>• Esercizio fisico</li> <li>• Menopausa</li> </ul>

gata al dosaggio di 100 mg/die per 6-12 settimane. Di norma sono necessarie 3-4 settimane perché la terapia con tetraciclina sia efficace. Nei pazienti con intolleranze alle tetracicline, i macrolidi possono rappresentare un'alternativa terapeutica. Eritromicina viene impiegata al dosaggio di 250-1000 mg/die, claritromicina a 250 mg 2/die per 4 settimane, seguita dalla somministrazione di 250 mg/die per altre 4 settimane, azitromicina al dosaggio di 500 mg/die 3 volte a settimana. Metronidazolo orale (250 mg 3/die per 2 settimane) è risultato altrettanto efficace della tetraciclina in ridurre papule e pustole. Il principale limite degli antibiotici a dosi standard è l'insorgenza di resistenze; essi sono inoltre gravati da effetti collaterali farmaco-specifici, quali fotosensibilità o reazioni avverse gastrointestinali. *Isotretinoina*. È un retinoide sintetico efficace nel trattamento dell'acne e della rosacea grave, recalcitrante, grazie alla sua azione antinfiammatoria, dovuta all'inibizione dell'espressione di *Toll-like receptor 2*<sup>6</sup>. *Isotretinoina* a basse dosi (10-20 mg/die) è stata dimostrata efficace nella rosacea papulo-pustolosa e nelle lesioni extrafaciali. Il farmaco ha inoltre mostrato efficacia nel ridurre il rinofima.

### Educazione del paziente

È importante rendere noti al paziente i fattori scatenanti la patologia (Tab. III) e i corretti suggerimenti per la cura ottimale della pelle. La detersione deve essere eseguita con detergenti senza lipidi o detergenti sintetici con pH neuro o lievemente acido. L'applicazione costante di emollienti è necessaria per ripri-

stinare e mantenere una corretta funzione di barriera cutanea. Ai pazienti con rosacea va consigliata inoltre una fotoprotezione costante, evitando quando possibile l'esposizione ai raggi solari e utilizzando quotidianamente filtri solari con fattore di protezione maggiore o uguale a 30. È necessario informare il paziente riguardo alla durata dei trattamenti e la natura recidivante della patologia, per rendere le aspettative in linea con reali benefici attesi dal trattamento.

### Terapie fisiche

*Laser terapia*. I laser KTP 532 nm e Pulse Dye Laser (PDL) 595 nm sono utilizzati nel trattamento delle lesioni vascolari superficiali, mentre il laser Nd:Yag 1064 nm è utile nelle lesioni vascolari meno superficiali e nel trattamento di pazienti con pelle più scura. Nella rosacea, la laser terapia si è dimostrata efficace nelle teleangectasie sia lineari sia confluenti. È inoltre impiegata in combinazione con i trattamenti chirurgici per il trattamento del rinofima. PDL e laser a diodo di ultima generazione hanno mostrato un'efficacia elevata in 1-2 sessioni<sup>9</sup>.

*Luce pulsata (IPL)*. IPL è efficace nella rosacea a lunghezza d'onda compresa tra 550 e 670 nm, e riduce le teleangectasie ed eritema, determinando un complessivo miglioramento della sintomatologia, che si mantiene fino a 6 mesi<sup>9</sup>.

### Terapia di associazione e sequenziale

È stata dimostrata l'efficacia della combinazione tra doxiciclina a dose antinfiammatoria

in combinazione con terapia topica (metronidazolo o acido azelaico) per il trattamento della forma papulo-pustolosa. Brimonidina è stata impiegata in combinazione con altri agenti per il trattamento della rosacea (metronidazolo, acido azelaico e tetracicline), dimostrandosi efficace e sicura anche quando usata in associazione. In particolare, è stato suggerito che l'impiego di questo farmaco nella terapia di combinazione possa avere un effetto positivo sull'aderenza del paziente al trattamento. Brimonidina può essere impiegata inoltre in associazione con il laser o con la luce pulsata per trattare eritema, teleangectasie e alterazioni fimatose.

### Bibliografia

- 1 Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. *Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors*. J Am Acad Dermatol 2015;72:749-58.
- 2 Li WQ, Zhang M, Danby FW, et al. *Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US*. Br J Cancer 2015 Jun 23. doi: 10.1038/bjc.2015.217 [Epub ahead of print].
- 3 Hua TC, Chung PI, Chen YJ, et al. *Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nationwide case-control study from Taiwan*. J Am Acad Dermatol 2015;73:249-54.
- 4 Chang AL, Raber I, Xu J, et al. *Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study*. J Invest Dermatol 2015;135:1548-55.
- 5 Reinholz M, Tietze JK, Kilian K, et al. *Rosacea - S1 guideline*. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11:768-80.
- 6 Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. *Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea*. J Am Acad Dermatol 2015;72:761-70.
- 7 Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al. Ivermectin Phase 3 Study Group. *Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials*. J Drugs Dermatol 2014;13:1380-6.
- 8 Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Ivermectin Phase III study group. *Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial*. Br J Dermatol 2015;172:1103-10.
- 9 Dahan S. *Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea*. Ann Dermatol Venereol 2011;138(S3):S219-22.