

Fisiopatologia e terapia della rosacea

Mariuccia Bucci
Andrea Romani
Francesco Antonaccio

SUMMARY

Pathophysiology and treatment of rosacea

Rosacea is an idiopathic skin disorder with a chronic course, characterized by various stages of development. The starting point of rosacea is represented by a high vascular reactivity. The current pharmacological treatment of rosacea is based on topical or/and systemic therapies that can be associated. The topical metronidazole is considered as a first line therapy in the stages 1 and 2 of rosacea.

KEY WORDS: Rosacea, therapy, metronidazole.

Mariuccia Bucci



Fisiopatologia della rosacea

La rosacea è un disordine cutaneo idiopatico, a decorso cronico, caratterizzato da un punto di vista clinico da varie fasi evolutive, cui corrispondono distinti gradi di gravità.

Il punto di partenza della rosacea è rappresentato da una spiccata reattività vascolare a livello del distretto cefalico, che si esprime mediante una particolare tendenza al flushing (pre-rosacea) e alla conseguente formazione di teleangectasie.

Col procedere del tempo, questi aspetti possono accentuarsi – con presenza di teleangectasie

diffuse e eritema persistente – e associarsi a lesioni più propriamente di carattere infiammatorio, di tipo papulo-pustoloso, ad edema, e nelle fasi più tardive ad indurimento ed ispessimento cutaneo fino al quadro estremo di iperplasia dato dal rinofima (Tabella 1).

Qualunque sia lo stadio considerato, la rosacea è sempre caratterizzata da un certo grado d'infiammazione. L'infiammazione e le alterazioni vascolari sono i due elementi più importanti che caratterizzano la fisiopatologia della rosacea (Tabelle 2-3).

Tabella 1.

Stadi della rosacea ¹

Stadi	Sintomi e segni
Pre-rosacea	Frequente flushing Irritazione causata da preparazioni topiche
Stadio 1	Eritema facciale transitorio che diventa sempre più persistente Lieve teleangiectasia Aumentata sensibilità cutanea
Stadio 2	Eritema diffuso e persistente Edema, papule, pustole Pori dilatati Alterazioni oculari
Stadio 3	Papule di grandi dimensioni e noduli infiammatori Iperplasia tissutale, fibroplasia Rinofima

Tabella 2.*Rosacea: principali aspetti eziopatogenetici*¹⁻³**Dermatosi cronica infiammatoria**

Qualunque sia lo stadio considerato, la rosacea è sempre caratterizzata da un certo grado di infiammazione.

- L'infiltrato linfocitario è sempre presente
- Pustole e ascessi neutrofilici
- Frequente presenza di infiltrato granulomatoso
- Possibile legame con un'anomalia dei meccanismi dell'immunità innata
- Altre cellule possono essere coinvolte

Malattia vascolare

È evidente la presenza di una componente vascolare della malattia, benché ciò non spieghi la totalità dei segni. Le manifestazioni precoci si manifestano classicamente attraverso la semiologia vascolare.

- Anomalie delle vene facciali (surriscaldamento)
- Irregolarità di venule e capillari superficiali

Interazione dei fattori ambientali

È impossibile negare che alcuni fattori esterni aggravano la rosacea o possono eventualmente scatenarla.

- Esposizione ai raggi UV
- Variazione di temperatura
- *Demodex folliculorum* (*Bacillus olerus*)⁴
- Flora intestinale (SIBO: *small intestinal bacterial overgrowth*)
- *Helicobacter pylori*: sebbene l'associazione tra rosacea e infezione da *H. pylori* sia tuttora controversa, alcuni Autori ritengono che l'eradicazione del batterio possa avere effetti significativi sulla malattia.

Ipertrofia cutanea (fima)

Queste forme rare – che si riscontrano per lo più nei soggetti maschi – sono correlate alla rosacea poiché la maggior parte dei pazienti che ne soffre mostra anche segni vascolari concomitanti o progressi.

Tabella 3.

Condizioni dermatologiche che devono essere escluse per un'accurata diagnosi di rosacea.

- Acne volgare
- Dermatite seborroica
- Dermatite da contatto
- Fotodermatite
- Policitemia vera
- Mastocitosi
- Sindrome carcinoide
- Teleangectasia
- Pioderma facciale
- Sindrome della vena cava superiore
- Lupus sistemico eritematoso
- Disordine tissutale del connettivo
- Dermatomiocite
- Congiuntivite allergica
- Blefarite
- Rosacea steroidea

Rosacea e immunità innata

Le modifiche delle catelicidine potrebbero avere un ruolo centrale⁵

La fisiopatologia della rosacea non permette spiegazioni semplici. Tuttavia, la scoperta recente di anomalie dell'immunità innata epidermica potrebbe sfociare in progressi interessanti. Il gruppo di ricerca del *prof. Richard Gallo* ha dimostrato nel 2007 che la cute dei soggetti affetti da rosacea conteneva quantità eccessivamente elevate di catelicidina, uno dei principali peptidi antimicrobici, e che questa era qualitativamente anomala, costituita da sequenze peptidiche prodotte in seguito all'aumento della proteasi KLK5 (callicreina 5). Tali peptidi hanno un'azione pro-angiogena e infiammatoria. Se iniettati nella pelle dei topi, producono alterazioni comparabili a quelle della rosacea. È quindi possibile allo stato attuale proporre uno schema patogeno della rosacea che integri i dati precedenti a queste scoperte, conferendo un ruolo di primo piano al sistema dell'immunità innata epidermica nel suo insieme. Secondo questo schema i fattori scatenanti agirebbero a livello dei recettori di riconoscimento (TLR o *Toll Like Receptors*). I fattori coinvolti sarebbero l'esposizione ai raggi ultravioletti, il calore, alcuni ormoni come i glucocorticoidi, e anche microrganismi come i *Demodex* e i batteri che ospitano. Tutti questi stimoli dei TLR provocano una iperproduzione di catelicidina, nonché di callicreina 5, di specie reattive dell'ossigeno e di citochine infiammatorie. Questi mediatori provocano le alterazioni dermiche caratteristiche della rosacea: stimolazione della vascolarizzazione, degradazione del collagene, infiltrato infiammatorio linfocitocitario e neutrofilico.

I trattamenti attuali, e in particolare le tetracicline, agiscono su parecchi di questi fattori, ma non disponiamo ancora di terapie specifiche contro l'eccesso di catelicidina.

Terapia medica della rosacea

La rosacea dovrebbe essere trattata sin dalle prime manifestazioni per mitigare la progressione agli stati di edema e di fibrosi irreversibile⁶. L'attuale trattamento farmacologico della rosacea prevede terapie sia per uso topico che sistemico che possono essere tra di loro associate (Tabella 4). L'obiettivo principale è quello di ridurre il numero e la gravità delle lesioni infiammatorie e di ridurre l'eritema³.

La terapia topica tradizionalmente utilizzata nelle forme lievi o moderate si basa, fino ad oggi, sull'utilizzo di: antibiotici, antimicrobici e anti-infiammatori.

Forme più gravi richiedono l'impiego di antibiotici orali e, in caso di teleangectasie importanti e rinofima, trattamenti laser.

Terapia medica della rosacea eritemato-teleangectasica^{1, 7, 8}

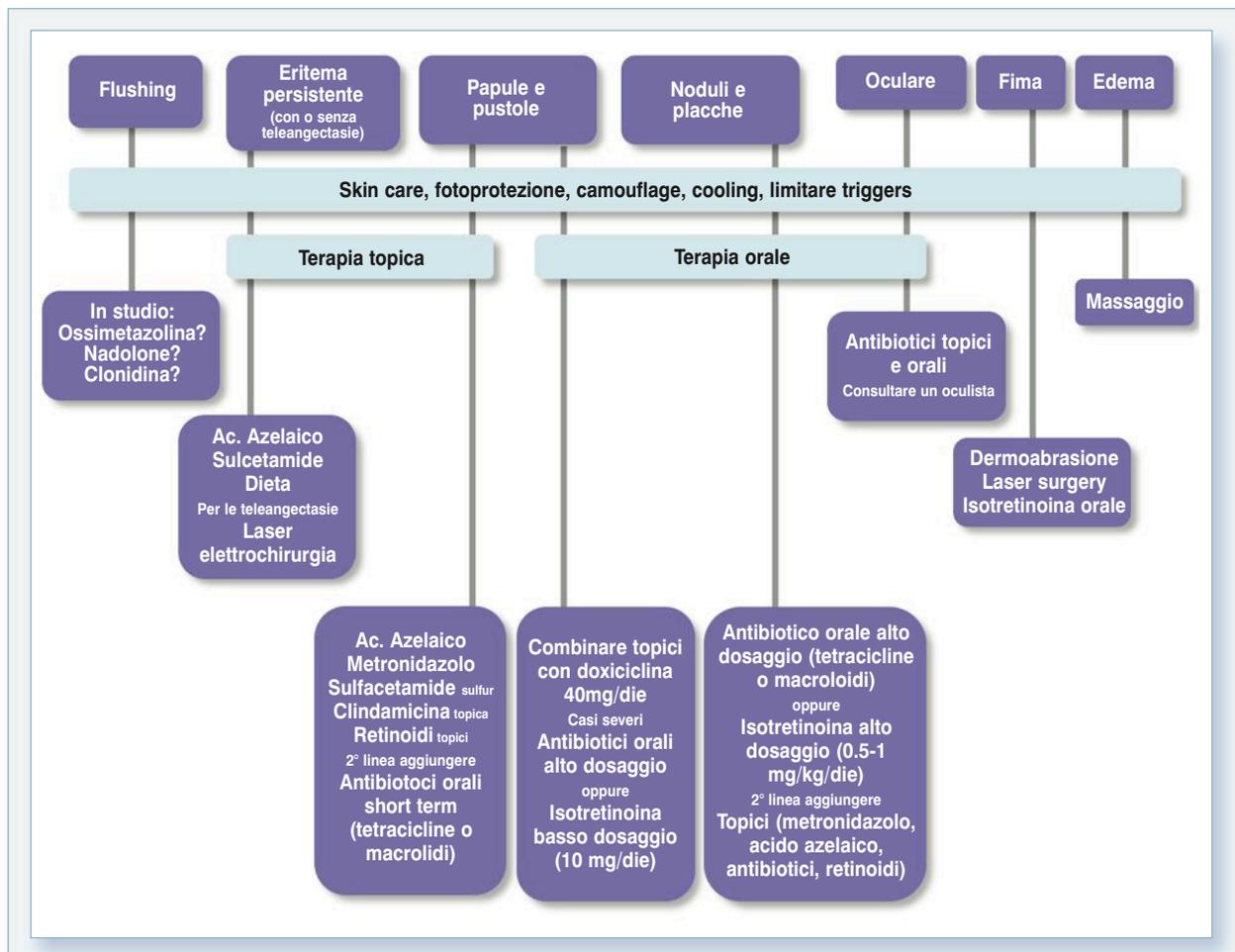
La rosacea eritemato-teleangectasica è spesso resistente alla terapia topica e orale. Di recente, il laser vascolare e la fototerapia hanno fatto ben sperare i pazienti che soffrono di questo sottotipo. Gli agenti topici come i gel a base di acido azelaico possono ridurre l'eritema ma il loro utilizzo è spesso limitato da problemi di tollerabilità riferiti da questo tipo di pazienti. Le tecniche laser come il laser a colorante pulsato, la luce intensa pulsata e il laser al potassio-titanil-fosfato possono essere utili nel trattamento delle teleangectasie e dell'eritema.

Il trattamento del flushing è complesso. Ogni paziente deve identificare i propri fattori scatenanti e cercare di evitarli.

Considerato che questi pazienti sviluppano fa-

Tabella 4.

Panoramica delle opzioni terapeutiche basate su segni e sintomi della rosacea⁹.



cilmente una maggiore sensibilità cutanea, i consigli in materia di trattamenti cutanei possono rivelarsi particolarmente utili. È fondamentale consigliare trattamenti specifici per la detersione e la cura quotidiana della pelle del viso – come quelli destinati alle pelli sensibili – e dei cosmetici coprenti che concorrono a migliorare la qualità di vita e la propria immagine. Inoltre, l'informazione sulla protezione dal sole è importante, poiché i raggi UV possono aggravare i danni della matrice dermica.

Terapia medica della rosacea papulo-pustolosa^{1,7,8}

La rosacea papulo-pustolosa, al contrario della forma eritemato-teleangectasica risponde bene sia alla terapia topica che a quella orale (Tabelle 5-6). A seconda del livello di gravità si farà ricorso ai farmaci topici, metronidazolo o acido azelaico, oppure ai farmaci orali: tetracicline, altri antibiotici, eventualmente e con prudenza all'isotretinoina.

Nella pratica di routine, i farmaci topici vengono preferiti a quelli sistemici, quando è possibile prescriberli, nei primi livelli di gravità (1 e 2), sia per motivi di tollerabilità che di rischio di antibiotico resistenza. Un'analisi condotta dalla *Cochrane Collaboration*¹⁰ ha confermato l'efficacia del metronidazolo e dell'acido azelaico topici nel trattamento della Rosacea papulo-pustolosa.

Questi agenti topici possono essere utilizzati come trattamento iniziale o come terapia di mantenimento dopo la remissione ottenuta a mezzo degli antibiotici sistemici. Eritromicina e clindamicina topiche sono talvolta utilizzate ma con risultati inferiori. Utili talvolta anche i retinoidi topici, soprattutto se il danno da UV è importante, ma poco utilizzati per il loro potere irritante. In caso di affezione di grado più elevato, stadio 2 o 3, occorre considerare il ricorso agli antibiotici orali. Le tetracicline sono il fulcro della terapia della rosacea fin dagli anni '50. I dati raccolti dalla *Cochrane Collaboration 2005* a partire da tre studi con tetraciclina orale versus placebo su 152 soggetti hanno dimostrato che la tetraciclina è efficace nel trattamento della rosacea. Si suppone oggi che questa efficacia, che era stata attribuita all'attività antimicrobica, sia largamente dovuta alle proprietà antinfiammatorie. Nel 2006, una formulazione di doxiciclina monoidrato (40 mg) a rilascio controllato, somministrata una volta al giorno, è diventata il primo trattamento antibiotico orale della rosacea approvato dalla FDA (oggi disponibile anche in Italia). Gli studi clinici hanno dimostrato che questa dose sub-antimicrobica di doxiciclina è altrettanto efficace della dose di 100 mg, ma che provoca meno effetti collaterali e meno resistenza batterica^{11,12}.

Le terapie antibiotiche alternative comprendono il metronidazolo orale o un macrolide (per es.

Tabella 5.

Terapie topiche della rosacea papulo-pustolosa¹³.

Approvate dalla FDA	Terapie topiche non approvate dalla FDA	Alternative non utilizzate correntemente in clinica
Metronidazolo (gel o crema allo 0,75%; crema all'1%)	Eritromicina (soluzione al 2%)	Permetrina (crema al 5% 4x/giorno – settimanale) Gli studi hanno dimostrato che è altrettanto efficace del metronidazolo nel trattamento di papule ed eritema. È possibile che abbia un ruolo in avvenire se combinato con antibiotici – studi aggiuntivi richiesti.
Acido azelaico (gel al 15%)	Clindamicina (lozione al 1%)	Pimecrolimus (crema al 1% 2x/giorno) Benché alcuni studi dimostrino un miglioramento dell'eritema con questi agenti immunomodulatori, alcuni casi di esacerbazione sono stati segnalati; bisogna quindi mostrare cautela nell'attesa dei risultati di ulteriori studi.
Sulfacetamide sodica (10%) e zolfo (5%) in crema o lozione. Può includere urea	Perossido di benzoile al 5% e clindamicina all'1%	Oximetazolina Risposta clinica positiva dimostrata nei pazienti ETTR che utilizzano questo agonista 1.
	Acido azelaico (crema al 20% 2x/giorno)	
	Tretinoina (crema allo 0,025%; gel allo 0,01% 4x/giorno)	

Tabella 6.Terapie orali della rosacea papulo-pustolosa ¹³.

Approvate dalla FDA	
Doxiciclina	40 mg, una volta al giorno (30 mg rilascio immediato e 10 mg rilascio ritardato)
Non approvate dalla FDA	
Doxiciclina	50-100 mg, una o due volte al giorno per 6-12 settimane
Minociclina	50-100 mg, due volte al giorno o formula a effetto prolungato una volta al giorno per 6-12 settimane
Oxitetraciclina	250-500 mg, due volte al giorno per 6-12 settimane
Eritromicina	250-500 mg, una o due volte al giorno per 6-12 settimane
Metronidazolo	200 mg, una o due volte al giorno per 4-6 settimane

claritromicina e azitromicina). I cicli di antibiotici sono generalmente prescritti per 6-12 settimane, e spesso possono essere necessari cicli ripetuti in caso di ulteriori aggravamenti e per via della elevata frequenza delle recidive, fino al 25% ⁹. Gli studi hanno dimostrato che l'isotretinoina attenua l'eritema e le papulo-pustole nei pazienti resistenti alla terapia ¹⁴, riduce il volume nasale e ostacola la progressione del rinofima. Una ricerca ha dimostrato che l'isotretinoina a basso dosaggio (10 mg una volta al giorno per 4 mesi) riduce le lesioni infiammatorie, l'eritema e le teleangectasie in 9 settimane ¹⁵. L'isotretinoina è in grado inoltre di esercitare vari effetti sul sistema immune che potrebbero contribuire al suo meccanismo d'azione. Non si può escludere che il farmaco possa stabilizzare la funzionalità microvascolare. Benché siano necessarie altre ricerche, l'isotretinoina a basso dosaggio può rivelarsi un'alternativa utile e affidabile ⁶.

Terapia chirurgica e medica della rosacea ipertrofica

Il trattamento elettivo del rinofima viene effettuato tramite modalità chirurgiche di vario tipo (laser-terapia, crioterapia, dermoabrasione, elettrocauterizzazione, escissione chirurgica del tessuto patologico) mentre le lesioni teleangectasiche rispondono al trattamento con laser vascolari. Tra quelli di più recente introduzione, sono da menzionare il laser a diodi con lunghezza d'onda di 810 nm, che presenta un buon profilo di efficacia e tollerabilità. L'utilizzo della laserterapia varia a seconda del quadro clinico e dell'entità della malattia: con il dye laser si può trattare l'eritrosi mentre per le singole teleangectasie

si possono usare anche il laser KTP 532, il laser a diodi o il laser neodimio Yag 1064.

L'isotretinoina, somministrata nelle fasi precoci e moderate può aiutare a ridurre il volume del rinofima. Tuttavia, nel rinofima l'isotretinoina sarebbe particolarmente efficace se utilizzata agli stessi dosaggi di quelli dell'acne, ma per tempi più lunghi. Una rara complicanza della rosacea, il linfedema, può essere trattata con isotretinoina (0,1-0,2 mg/Kg/die) per 24 mesi, eventualmente associata a chetotifene.

Terapia medica di altre forme

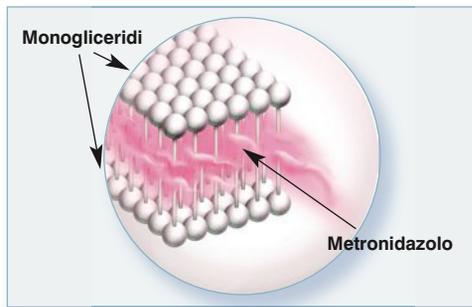
La rosacea fulminans, una forma rara, che colpisce soggetti di sesso femminile, spesso in età postadolescenziale, con iperseborrea di base è l'unica forma di rosacea in cui sono indicati i corticosteroidi. È caratterizzata da un esordio improvviso e dalla presenza di: eritema persistente, teleangectasie e soprattutto lesioni infiammatorie (papule e noduli) confinate al volto e tendenti alla confluenza. Gli steroidi per via sistemica vengono somministrati per 10-14 giorni a dosaggio pieno (prednisone 0,5~1 mg/kg/die) e poi ridotti gradualmente (Tabella 6).

Focus on: metronidazolo

Il metronidazolo topico è stato approvato dall'FDA per il trattamento della rosacea sin dalla fine degli anni ottanta. Viene considerato ancora oggi come terapia di 1° linea negli stati 1 e 2 della rosacea in cui evita la tossicità del trattamento sistemico ^{6,16}. Il meccanismo d'azione è almeno in parte correlato all'attività anti-infiammatoria diretta (minor rilascio di radicali liberi da parte dei neutrofilii, inibizione della chemiotassi linfocitaria e altri) ^{3,16}.

Il metronidazolo topico è disponibile in due diverse concentrazioni: all'1%, in crema, e allo 0,75% (non sono state evidenziate differenze di efficacia tra i 2 dosaggi ¹⁷), sotto forma di gel e recentemente anche in crema con un innovativo eccipiente (*Crystalip™*). Le lamelle di monogliceridi proteggono il principio attivo (Figura 1) e offrono una migliore diffusione, questi due vantaggi si traducono dal punto di vista clinico in una più pronta efficacia (6 settimane rispetto alle 12 normalmente richieste con le formulazioni tradizionali di metronidazolo), una più spiccata idratazione cutanea e una migliore tollerabilità rispetto ai trattamenti usuali (senza conservanti, minore irritabilità) ¹⁸. Il metronidazolo topico

Figura 1.
Crystalip™.



riduce la conta delle lesioni infiammatorie del 45-65%^{9,18} e l'eritema perilesionale della rosacea papulo-pustolosa e può contribuire a ridurre l'e-

ritema di fondo³. Altri studi hanno evidenziato una riduzione del bruciore, dolore puntorio e secchezza cutanea associata alla rosacea. Non è generalmente efficace verso le teleangectasie^{9,16}. La tollerabilità è buona, e i soli effetti collaterali riscontrati su varie popolazioni di studio e nella pratica clinica si limitano alla presenza in alcuni casi di reazioni locali di lieve entità. Il metronidazolo topico può essere associato anche a terapie orali nei casi più severi, in cui si richiama una terapia sistemica d'urto per ottenere risultati più rapidi. Allo stesso tempo, l'impiego del metronidazolo topico risulta valido anche a lungo termine, nel prevenire le recidive della rosacea e nel mantenere la remissione indotta da trattamenti pregressi.

Bibliografia

1. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review. *P T*. 2009; 34:38-45.
2. Cribier B. *La rosacée*. Editions Masson, Paris, 2002.
3. Del Rosso JQ, Baum EW. *Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review*. *J Clin Aesthetic Derm* 2008; 1:20-25.
4. 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; 61(Pt 11):1504-10.
5. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55:77-81.
6. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:214-17.
7. Baldwin HE. Oral therapy for rosacea. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:16-21.
8. Bikowski JB. The pharmacologic therapy of rosacea: a paradigm shift in progress. *Cutis* 2005; 75(3 Suppl):27-32.
9. Elewski BE, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:188-200.
10. Van Zuuren EJ, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Sys Rev* 2004; 1:CD003262.
11. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:791-802.
12. Skidmore R, Kovach R, Walker C, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol* 2003; 139:459-64.
13. Raghallaigh SN, Powell FC. *Dermodocus n°41 Edizioni Mediche Pierre Fabre* 2011; 8-9.
14. Nikolowski J, Plewig G. Oral treatment of rosacea with 13-cis-retinoic acid. *Hautarzt* 1981; 32:575-84.
15. Erdogen FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. *Arch Dermatol* 1998; 134:884-5.
16. Zip CM. Innovative use of topical metronidazole. *Dermatol Clin* 2010; 28:525-534.
17. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of Rosacea: do formulation, dosing and concentration matter? *J Drugs in Dermatol* 2006; 5:317-319.
18. Kammerer S. Therapie Report aktuell Nr. 149 *Der Deutsche Dermatologe* Nr. 7/2006.

Per la preziosa collaborazione si ringraziano:

Antonina Agolzer (Udine), Franco Buttafarro (Torino), Giulio Ferranti (Roma), Piera Fileccia (Roma), Marco Guida (Torino), Ivano Luppino (Palermo), Elisabetta Perosino (Roma), Marina Romagnoli (Genova), Giuseppe Scarcella (Verona).