UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Dipartimento Scienze Della Vita
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

ROSACEA: BASI FISIOPATOLOGICHE, STRATEGIE PREVENTIVE E APPROCCI TERAPEUTICI INTEGRATI PER LA RIDUZIONE DELL'IMPATTO CLINICO E SOCIALE

Relatore

Prof.ssa Cecilia BARALDI

Tesi compilativa

di Laurea Magistrale in Farmacia di:

Eleonora MAGNANINI

Anno Accademico 2025/2026

Sommario.

Introduzione e scopo della tesi……10

1. Inquadramento clinico ed epidemiologico della rosacea: manifestazioni cutanee, oculari e basi fisiologiche……..…13

1.1 Eziopatogenesi della rosacea: determinanti genetici, meccanismi di rimodellamento vascolare e trigger ambientali…….……13

2. Evoluzione dei criteri diagnostici e tassonomia della rosacea: dal sistema per sottotipi alla continuità fenotipica……16

2.1 Dalla classificazione per sottotipi all'approccio fenotipico: superamento dei limiti strutturali e nuove prospettive diagnostiche……..17

2.2 Identificazione del fenotipo vascolare e gestione della rosacea iatrogena: il ruolo del monitoraggio anamnestico……..……..19

2.3 Classificazione clinica della rosacea: stadi evolutivi, varianti fenotipiche e associazioni sistemiche……20

2.4 Fenotipizzazione e gestione terapeutica della rosacea: analisi comparativa dei sottotipi clinici e profili farmacologici dei trattamenti topici e sistemici……...24

2.4.1 Sottotipo 1 (rosacea eritematoteleangectasica): manifestazione del flushing e iperreattività cutanea: dallo stato di pre-rosacea all'eritema transitorio…….25

2.5.2 Sottotipo 2 (rosacea papulo-pustolosa): eritrosi persistente e couperose - analisi della barriera cutanea e della tolleranza ai topici…….27

2.5.3 Sottotipo 3 (rosacea fimatosa): manifestazioni fimatose della rosacea - eziopatogenesi e strategie terapeutiche integrate……31

2.5.4 Sottotipo 4 (rosacea oculare): Fisiopatologia e trattamento della rosacea oculare: impatto sulla stabilità lacrimale e gestione delle complicanze cheratitiche…….35

2.5.5 Oltre la rosacea convenzionale: varianti cliniche atipiche e manifestazioni extra-cutanee……39

3. Dinamiche eziologiche della rosacea: compromissione della barriera epidermica e ruolo dei trigger esogeni……...45

3.1 Eziologia vascolare della rosacea: alterazioni dei meccanismi di termoregolazione cutanea e dinamiche del flusso ematico facciale…….45

3.2 Influenza delle radiazioni UV e delle variabili climatiche nell'eziopatogenesi della rosacea: analisi della distribuzione foto-esposta……..47

3.3 Degenerazione della matrice extracellulare e omeostasi vascolare: analisi del danno endoteliale e del supporto connettivale nel derma……48

3.4 Correlazioni eziopatogenetiche tra apparato gastrointestinale e dieta: analisi dei fattori scatenanti e delle reazioni rosaceiformi iatrogene…….49

3.5 Analisi della componente follicolare e microbica: dal coinvolgimento del Demodex alle strategie terapeutiche antibatteriche…….49

4. Eziopatogenesi della rosacea mediata da *Demodex*: biologia del parassita, risposta immunitaria e implicazioni terapeutiche……..51

4.1 Aspetti biologici del genere Demodex……..51

4.2 Caratterizzazione biologica del Demodex e correlazione clinica: una visione contemporanea…….53

4.3. Dalla reattività ambientale alla causalità parassitaria: il ruolo del *Demodex* nei pathway pro-infiammatori della rosacea……56

4.4. Analisi della densità di *Demodex* nella rosacea papulo-pustolosa: correlazione tra profondità follicolare e morfologia delle lesioni……57

4.5. Meccanismi di aggressione follicolare e risposta cellulo-mediata: fisiopatologia del granuloma da corpo estraneo nella rosacea……58

4.6. Evoluzione dei criteri di causalità nella rosacea: dai limiti istologici dei postulati di Koch al modello del network causale di Rothman…….65

4.7 L'avvento degli acaricidi moderni nella gestione della rosacea: revisione critica dei limiti metodologici e nuovi standard terapeutici……...68

4.8 Verso un paradigma unitario della rosacea: manipolazione immunitaria, esaurimento linfocitario e il ruolo centrale del *Demodex*……..70

4.9 Evidenze statistiche: metanalisi della prevalenza del Demodex.....71

5. Altre possibili cause scatenanti la rosacea……76

5.1 Asse intestino-cute: l'influenza delle patologie gastrointestinali e di *H. pylori* sulle manifestazioni eritematose……..76

5.2 Correlazione tra attività enzimatica intestinale e omeostasi cutanea: l'isoforma IAP come mediatore dell'asse intestino-pelle……78

5.3 L'asse intestino-pelle nella rosacea: comorbilità gastrointestinali, alterazioni del microbiota e il ruolo regolatorio della IAP……...79

5.3.1. Fisiopatologia nutrizionale nella rosacea: l'influenza della dieta occidentale e del carico acido renale sulla funzionalità della IAP……82

5.4 Prospettive farmacologiche e biotecnologiche nella modulazione della IAP: dall'uso di proteine ricombinanti alle strategie terapeutiche *off-label*……84

6. Correlazione tra stimoli dietetici e iperattività neurovascolare nella rosacea……85

7. Il microbioma come regolatore immunologico sistemico: disbiosi intestinale e attivazione del sistema callicreina-chinina nella rosacea……86

7.1 Strategie nutrizionali: il ruolo dei prebiotici e delle fibre dietetiche……88

7.2 Probiotici e omeostasi cutanea: una potenzialità terapeutica nella rosacea…..89

7.3 Terapia probiotica topica e modulazione del microbiota cutaneo: impatto sulla densità di *Demodex folliculorum* nella rosacea……92

7.4 Il potenziale terapeutico della nutraceutica nella rosacea: meccanismi biochimici e immunomodulanti di zinco e acidi grassi Omega-3……93

8. Trigger dietetici nella rosacea: i meccanismi recettoriali e vasomotori……..95

8.1 Modulazione neurovascolare mediata dalla capsaicina: il ruolo dei canali ionici TRPV1 nelle reazioni di flushing……..97

8.2 Attivazione dei canali ionici TRPA1 mediata dalla cinnamaldeide: impatto sulla progressione del danno vascolare……..98

8.3 Farmacofisiologia della caffeina nella rosacea: l'effetto duale tra vasocostrizione molecolare e stimolazione termica recettoriale…….97

8.4 Fisiopatologia dell'istamina nella rosacea: ruolo della Diamina Ossidasi (DAO) e implicazioni dell'intolleranza alimentare……..99

8.5 Modulazione dell'introito lipidico nella rosacea: biochimica dei PUFA Omega-3 e alterazioni strutturali della barriera epidermica……101

8.6 Il ruolo controverso dei latticini nella rosacea: analisi comparativa con l'acne volgare e modulazione dell'asse intestino-pelle……102

8.7 Approccio nutraceutico avanzato nella rosacea: carico glicemico, metabolismo della riboflavina e biochimica della 1-metilnicotinamide……103

8.8 L'esposoma nutrizionale nelle dermatosi infiammatorie: analisi biochimica, correlazioni con l'asse IGF-1 e validazione clinica tramite parametri oggettivi……104

8.9 Dermatologia sistemica e omeostasi intestinale: analisi delle sovracrescite batteriche e impatto del carico glicemico nella rosacea……109

8.10 Interpretazione biochimica dei dati: disfunzione della barriera cutanea, modulazione neurovascolare e ruolo dell’asse intestino-pelle……113

9. Meccanismi neuro-vascolari estrogeno-dipendenti: dall’omeostasi ormonale al flushing infiammatorio……114

10. Protocolli terapeutici e gestione dei trigger: l’importanza della dermocosmesi e della prevenzione……116

10.1 Antibiotici orali e topici: analisi delle proprietà antinfiammatorie e gestione delle recidive a lungo termine…….116

10.1.2. Analisi farmacoterapeutica della doxiciclina a rilascio modificato: meccanismi antinfiammatori e profili di sicurezza clinica……...119

10.2. Strategie terapeutiche complementari: modulazione ormonale e controllo farmacologico delle risposte vasomotorie……122

10.3. Impiego dei retinoidi sistemici: evidenze cliniche sull'isotretinoina……124

10.4 Farmacoterapia topica con metronidazolo: meccanismo d'azione, efficacia clinica e protocolli di mantenimento……..126

10.5 Analisi biofarmaceutica e clinica dell'acido azelaico al 15% in formulazione gel: ottimizzazione della biodisponibilità e profili di efficacia nella rosacea papulo-pustolosa……..127

10.6 Meccanismi d'azione dello zolfo nella rosacea: dalle proprietà cheratolitiche alla promozione della riparazione tissutale……..131

10.7 Strategie terapeutiche per il recupero della barriera cutanea nel danno da steroidi: ruolo del tacrolimus 0,1% e della minociclina……...135

10.8 Evoluzione tecnologica del perossido di benzoile: la microincapsulazione in silice come strategia per l'ottimizzazione della tollerabilità nella rosacea……136

10.9 Efficacia clinica dell'ivermectina topica 1%: modulazione della densità di *Demodex* e dei marker infiammatori nella rosacea……138

10.10 Proprietà antinfiammatorie e antiossidanti della minociclina: meccanismi molecolari e nuove formulazioni topiche……..140

11. Nuove prospettive biologiche nel trattamento della rosacea: analisi dell'efficacia del Secukinumab come inibitore di IL-17A……...143

11.1 Modulazione del pathway del CGRP nella rosacea eritemato-teleangectasica: potenziale terapeutico dell'erenumab nel controllo del flushing……144

11.2 Terapie microbiche e pathways dell'ossido nitrico: analisi del potenziale terapeutico del ceppo D23 nella rosacea vascolare……...146

11.3 Inibizione del pathway dei TLR-2 e dei recettori accoppiati a proteine G: il profilo sperimentale del gel topico DMT210……146

11.4 Modulazione dell'immunità innata ed evidenze di tollerabilità sistemica dell'idrossiclorochina nella rosacea……..147

12. Terapie fisiche e approccio dermocosmetologico nella rosacea: selettività dei sistemi laser e ottimizzazione dei veicoli topici……149

13. La gestione della cute iper-reattiva: protocolli di detersione, eudermia e sostanze funzionale nella *skin care* del paziente……152

14 Sinergia fitochimica della Centella asiatica: un approccio farmacologico multitarget nella modulazione dell'infiammazione e della matrice extracellulare.....158

15. Cosmetica correttiva e qualità di vita nella rosacea: razionale formulativo e vantaggi del make-up……163

16. Epidemiologia e impatto psicosociale della rosacea: dallo stigma sociale alle comorbità psichiatriche……..165

Conclusioni……..169

Bibliografia……...177

Introduzione e scopo della tesi

La rosacea rappresenta una delle sfide più complesse e sfaccettate della moderna dermatologia clinica. Definita come una patologia infiammatoria cronica ad andamento recidivante, essa interessa prevalentemente le aree convesse del volto, coinvolgendo distretti anatomici di cruciale importanza per l'identità sociale dell'individuo, quali guance, naso, mento e fronte. Sebbene storicamente sia stata spesso liquidata come una condizione puramente estetica o associata erroneamente a stili di vita sregolati, la moderna ricerca scientifica ha ampiamente dimostrato che la rosacea è una malattia sistemica con radici profonde nell'immunologia e nella neurovascolarizzazione. L'epidemiologia della patologia evidenzia una prevalenza significativa, stimata tra il 5% e il 10% della popolazione adulta mondiale, con una particolare incidenza nei soggetti di carnagione chiara (fototipo I e II). Tuttavia, la varietà delle sue manifestazioni cliniche — che spaziano dal flushing transitorio all'eritema persistente, dalle papule e pustole fino alle alterazioni fimatose — rende la diagnosi differenziale estremamente complessa, portando spesso a un ritardo nell'inizio del trattamento corretto.

Negli ultimi anni, la comprensione della rosacea è radicalmente cambiata. Non parliamo più solo di "vasi dilatati", ma di una complessa interazione tra l'immunità innata e i meccanismi di controllo neurovascolare. Il ruolo del peptide antimicrobico catelicidina LL-37, sovraespresso e processato in modo anomalo nelle pelli affette, funge da innesco per una cascata infiammatoria persistente. A questo si aggiunge l'attivazione dei recettori Toll-like 2 (TLR2), che rendono la pelle del paziente iper-reattiva a stimoli ambientali normalmente innocui, come variazioni termiche, radiazioni UV e microrganismi commensali quali il Demodex folliculorum. Proprio questa iper-reattività costituisce il cuore della sofferenza del paziente. La barriera cutanea, compromessa e fragile, non svolge più la sua funzione protettiva, innescando un circolo vizioso in cui l'infiammazione alimenta la fragilità capillare e viceversa. Comprendere questi meccanismi è fondamentale per il farmacista, che si pone come figura di riferimento per la gestione delle terapie croniche e per il consiglio dermocosmetico mirato.

Uno degli aspetti più critici, eppure meno trattati nella letteratura accademica tradizionale, è il peso psicologico della malattia. Il volto è il nostro principale biglietto da visita; quando esso è segnato da un rossore persistente o da lesioni papulo-

pustolose, la percezione del sé viene drammaticamente alterata. La stigmatizzazione sociale legata alla rosacea è un fenomeno reale e documentato: il rossore viene spesso associato a imbarazzo, instabilità emotiva o, peggio, all'alcolismo. Questo stigma porta il paziente a un isolamento sociale progressivo. Studi clinici hanno evidenziato una correlazione diretta tra la gravità dei sintomi della rosacea e l'incidenza di disturbi d'ansia e depressione maggiore. La qualità della vita (HRQoL) dei pazienti affetti è spesso paragonabile a quella di chi soffre di malattie sistemiche gravi, rendendo il trattamento dei sintomi cutanei un imperativo non solo clinico, ma anche psicologico e sociale.

La gestione moderna della rosacea richiede un approccio integrato. Accanto alle terapie farmacologiche consolidate, come l'ivermectina topica o la brimonidina tartrato, e alle metodiche fisiche come il laser Dye o la luce pulsata, emerge con forza il ruolo dei principi attivi di origine naturale. In questo contesto, la fitoterapia non rappresenta più un'alternativa "debole", ma un supporto scientificamente validato per il mantenimento dei risultati e la prevenzione delle recidive. La Centella asiatica si inserisce in questo panorama come un attivo di eccellenza. Grazie alla presenza di saponosidi triterpenici quali asiaticoside e madecassoside, la Centella offre un'azione multitarget: stimola il trofismo del tessuto connettivo, rinforza le pareti capillari e modula la risposta immunitaria locale. Il suo impiego rappresenta un ponte tra la farmacologia classica e la dermocosmesi funzionale, permettendo di trattare la pelle sensibile del paziente con rosacea con efficacia e tollerabilità.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è fornire una panoramica esaustiva e multidisciplinare sulla gestione della rosacea, partendo dall'analisi rigorosa dei meccanismi fisiopatologici per arrivare alla definizione di protocolli terapeutici integrati. In particolare, la tesi si propone di:

- Analizzare le basi molecolari dell'infiammazione e della disregolazione vascolare nella rosacea.
- Indagare l'impatto della patologia sulla salute mentale e sulla vita sociale, definendo il concetto di stigmatizzazione del paziente dermatologico.
- Esaminare le evidenze scientifiche a supporto dell'uso della Centella asiatica come coadiuvante terapeutico, mettendone in luce i meccanismi d'azione biochimici.

- Proporre un approccio di consulenza farmaceutica che integri prevenzione, cura e supporto psicologico, al fine di migliorare significativamente l'aderenza al trattamento e la qualità di vita del paziente.

In ultima analisi, questo elaborato mira a dimostrare che la riduzione dell'impatto clinico e sociale della rosacea è possibile solo attraverso una comprensione profonda della patologia e una personalizzazione delle strategie di cura che non trascurino la persona dietro la malattia.

1. Inquadramento clinico ed epidemiologico della rosacea: manifestazioni cutanee, oculari e basi fisiologiche

La rosacea è un'infiammazione cronica della pelle che coinvolge principalmente guance, naso, mento e fronte. Le manifestazioni includono persistenti eritemi facciali, papule, pustole, teleangectasie e rossori ricorrenti. Può presentarsi anche un cambio fimatoso (ipertrofia delle ghiandole sebacee e fibrosi), tra cui il rinofima (affezione benigna della pelle del naso). Si stima che il coinvolgimento degli occhi si verifichi in tre quarti dei pazienti affetti da rosacea e frequentemente include una sensazione di estraneazione dal corpo, secchezza, bruciore, prurito, rossore, fotofobia, lacrimazione e visione offuscata. Il rossore, i rash facciali possono causare imbarazzo, bassa stima di sé stessi e ansia, e possono provocare depressione e stigmatizzazione, con marcati effetti negativi sulla qualità della vita. La condizione solitamente vede il suo esordio in persone di età compresa tra 30 e 50 anni ed è caratterizzata da episodi di esacerbazione e remissione. Le donne sono più comunemente affette rispetto agli uomini e la rosacea si è mostrata essere particolarmente comune in persone dalla carnagione chiara e di origine Celtica. Complessivamente ne sono affetti il 3-7% della popolazione.

La rosacea colpisce la zona del viso per alcune motivazioni fisiologiche:

- I capillari risultano già essere di calibro maggiore e più superficiali rispetto alle sedi corporee.
- Si tratta di un'area esposta ai fattori ambientali.
- Numerosi sono gli shunt termoregolatori specializzati per il rilascio di calore.
- Il flusso sanguigno è elevato e ben maggiore rispetto alla richiesta nutritiva.

1.1 Eziopatogenesi della rosacea: determinanti genetici, meccanismi di rimodellamento vascolare e trigger ambientali

La rosacea si configura come una dermatosi infiammatoria cronica a genesi multifattoriale, caratterizzata da una spiccata componente vasomotoria. Sebbene l'eziologia esatta rimanga oggetto di dibattito clinico, l'insorgenza della patologia è riconducibile all'interazione sinergica tra una predisposizione genetica e molteplici trigger ambientali e biologici (Fig.1). Le cause principali sono:

- La familiarità: i dati clinici evidenziano una forte correlazione ereditaria: circa il 30-40**%** dei pazienti presenta un'anamnesi familiare positiva, suggerendo una base genetica rilevante.
- Il fenotipo chiaro: il profilo epidemiologico prevalente identifica nel fenotipo cutaneo chiaro (fototipi I e II di Fitzpatrick) i principali soggetti a rischio.
- Il genere femminile. (A. L. S. Chang et al., 2015)
- I fattori che determinano flush cutanei: il cardine fisiopatologico della rosacea risiede nell'alterazione della reattività vasale. Episodi ricorrenti di vasodilatazione capillare fugace, definiti clinicamente come *flushing*, innescano nel lungo periodo un processo di rimodellamento strutturale della rete capillare. Questo fenomeno, mediato da processi di angiogenesi patologica, esita nella formazione di vasi tortuosi e permanentemente dilatati, che si manifestano clinicamente come teleangectasie. Tale evoluzione segna il passaggio da una disfunzione dinamica a un danno strutturale stabile del derma.

L'iperreattività vasale è sollecitata da una vasta gamma di stimoli che possono essere classificati come segue:

- Fattori ambientali: l'esposizione a radiazioni UV, vento, temperature estreme o repentini sbalzi termici agisce direttamente sulla termoregolazione cutanea.
- Fattori emotivi.
- Fattori ormonali (le vampate tipiche della menopausa).
- L’attività digestiva: l'assunzione di alcol, cibi piccanti o eccessivamente caldi attiva un riflesso nervoso gastro-cutaneo. In ambito sperimentale, è stata ipotizzata una correlazione tra la rosacea e l'infezione da *Helicobacter pylori*, suggerendo che lo stato infiammatorio gastrico possa riflettersi sulla reattività cutanea.
- Un’anomala concentrazione di neurotrasmettitori: le fluttuazioni ormonali (tipiche della menopausa) e lo stress emotivo mediano il *flushing* attraverso il sistema nervoso autonomo. È stata ad esempio osservata un'anomala concentrazione di neurotrasmettitori vasodilatatori, come la Sostanza P, responsabili di una risposta vasale esacerbata anche a stimoli fisiologici lievi.

- L’applicazione topica di cortisonici: un fattore critico nella progressione della patologia è l'uso improprio di cortisonici topici. Sebbene inizialmente efficaci per l'azione vasocostrittrice, essi determinano un effetto rebound che esaspera la vasodilatazione nelle somministrazioni successive. Nelle terapie croniche, tale meccanismo può indurre una vasodilatazione irreversibile e atrofia cutanea.
- Fattori chimici (farmaci, sudore, cosmetici e detergenti aggressivi) scatenano ed accentuano le manifestazioni cliniche della rosacea. (Martin Steinhoff, 2015)
- L’esposizione agli UV: oltre a determinare vasodilatazione con flush cutaneo, causa danni a DNA e connettivo dermico con conseguente risposta infiammatoria locale. (McCoy, 2020)
- *Demodex folliculorum*: acaro normalmente presente nei follicoli del volto, potrebbe essere implicato nella patologia. Il ruolo del *Demodex folliculorum* è di crescente interesse scientifico. L'elevata densità di questo acaro commensale nei follicoli piliferi dei pazienti affetti potrebbe agire da trigger antigenico, scatenando la cascata infiammatoria. (Addor, 2016)

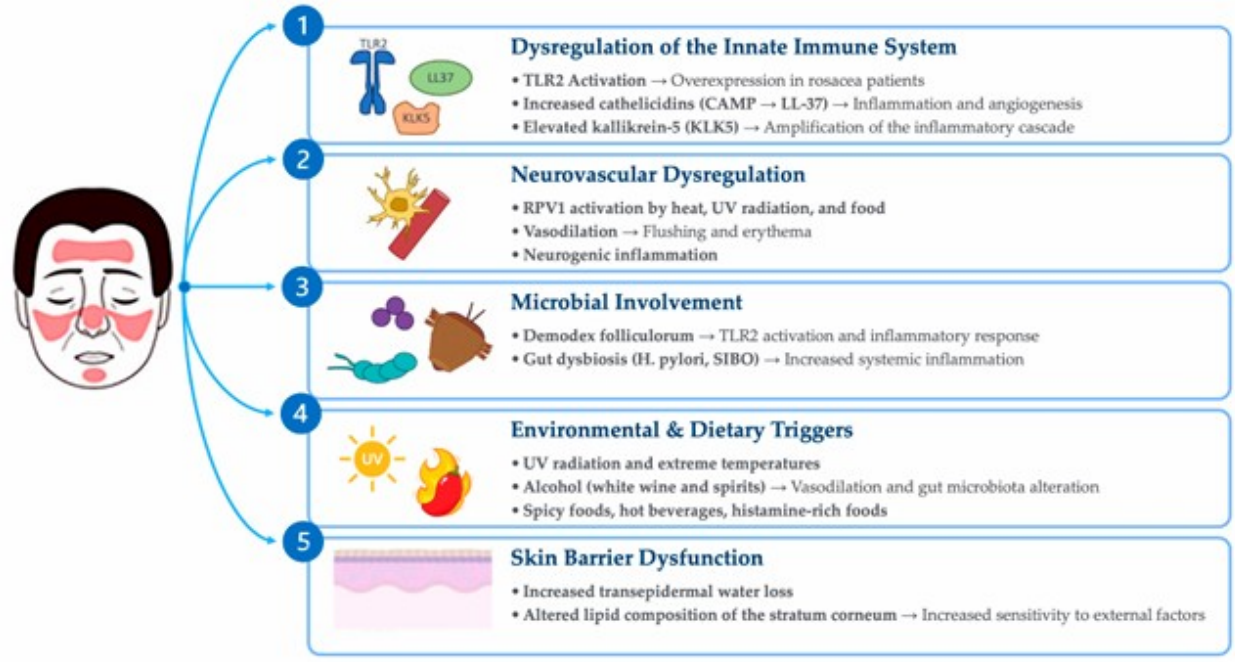


Fig.1: i principali meccanismi patogenetici della rosacea.

2. Evoluzione dei criteri diagnostici e tassonomia della rosacea: dal sistema per sottotipi alla continuità fenotipica

La rosacea si configura come una dermatosi infiammatoria cronica ad andamento recidivante, caratterizzata da una sintomatologia eterogenea che interessa elettivamente le aree convesse del volto (regione malare, mento, naso e fronte centro-faciale). Sebbene la letteratura riporti una prevalenza significativa nei soggetti di etnia caucasica (pari o superiore al 10%), la patologia non è esclusiva dei fototipi chiari, essendo diagnosticata con frequenza crescente anche in popolazioni asiatiche, ispaniche e afroamericane. Dal punto di vista demografico, si osserva una maggiore incidenza nel sesso femminile, con un picco di esordio tipicamente collocato dopo la terza decade di vita.

Nel 2002, la National Rosacea Society (NRS) istituì un comitato di esperti con l'obiettivo di standardizzare la terminologia e i criteri diagnostici, strumenti indispensabili per garantire l'omogeneità della ricerca clinica e farmaceutica. In assenza di biomarcatori sierologici o istologici specifici e data la parziale comprensione dell'eziopatogenesi dell'epoca, il sistema di classificazione originario venne strutturato su base puramente morfologica. Tale schema fu concepito come un framework provvisorio, destinato a essere implementato parallelamente al progresso delle conoscenze sulla fisiopatologia della malattia. A distanza di 15 anni, l'avanzamento della ricerca biochimica e l'esperienza clinica hanno reso necessaria una revisione critica del sistema del 2002. Sono stati quindi introdotti nuovi criteri diagnostici basati sul valore predittivo positivo delle manifestazioni cliniche.

Un aspetto di particolare rilievo farmacologico è l'evidenza che le diverse manifestazioni della rosacea non siano entità isolate, ma rappresentino una successione ininterrotta flogistica. Tale processo infiammatorio, sebbene non sempre clinicamente manifestato, è rilevabile a livello istologico e biochimico anche nelle fasi precoci. Secondo questo modello:

- L'eritema centro-facciale persistente e il flushing possono evolvere verso quadri papulo-pustolosi.

- In una ridotta percentuale di pazienti, la persistenza dello stimolo infiammatorio può esitare in alterazioni ipertrofiche dei tessuti (fimi).
- L'osservazione clinica conferma che, nonostante la risoluzione delle lesioni infiammatorie (papule e pustole) in seguito a terapia, l'eritema di base spesso persiste, suggerendo la necessità di approcci terapeutici combinati che agiscano su diversi target fisiopatologici.

L'aggiornamento dei parametri diagnostici mira a fornire a ricercatori e clinici strumenti più raffinati per la valutazione dell'efficacia dei protocolli terapeutici. Questa precisione diagnostica è fondamentale per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate, capaci di intervenire non solo sui segni visibili, ma sulla cascata infiammatoria sottostante che caratterizza la patologia (Gallo et al., 2018a).

2.1 Dalla classificazione per sottotipi all'approccio fenotipico: superamento dei limiti strutturali e nuove prospettive diagnostiche

Il sistema di classificazione originario segmentava la patologia in quattro categorie distinte: *eritematotelangectasica* (1), *papulo-pustolosa* (2), *fimatosa* (3) e oculare (4). Sebbene tale suddivisione abbia garantito per anni un'efficace semplificazione didattica, l'evidenza clinica ne ha evidenziato i limiti strutturali. In particolare, l'approccio per sottotipi:

- Tendeva a presentare le manifestazioni come entità cliniche separate, trascurando la frequente sovrapposizione di più quadri nello stesso paziente.
- Ignorava il potenziale di progressione dinamica tra le diverse fasi della patologia.
- Limitava la valutazione della gravità complessiva, non catturando l'intera eterogeneità dei segni e sintomi individuali.

Per ovviare a queste criticità, il sistema di classificazione aggiornato ha adottato un approccio basato sui fenotipi (Tab. 1), basato cioè, sulle caratteristiche osservabili derivanti dall'interazione tra il background genetico del paziente e i trigger ambientali. Questo cambio di paradigma permette di trattare la rosacea non più

come una malattia "a blocchi", ma come un disturbo unico con manifestazioni multiple. Secondo i nuovi standard, la diagnosi richiede la presenza di:

- Almeno un fenotipo diagnostico (es. eritema centrofacciale fisso o alterazioni fimatose).
- Oppure la combinazione di almeno due fenotipi principali (es. flushing, papule/pustole, teleangectasie o manifestazioni oculari).

Diagnostic*	Major†	Secondary
Fixed centrofacial erythema in a characteristic pattern that may periodically intensify Phymatous changes	Flushing Papules and pustules Telangiectasia Ocular manifestations • Lid margin telangiectasia • Interpalpebral conjunctival injection • Spade-shaped infiltrates in the cornea • Scleritis and sclerokeratitis	Burning sensation Stinging sensation Edema Dryness Ocular manifestations • "Honey crust" and collarette accumulation at the base of the lashes • Irregularity of the lid margin • Evaporative tear dysfunction (rapid tear breakup time)

*These features by themselves are diagnostic of rosacea.
†Two or more major features may be considered diagnostic.

Tab1: Fenotipi di rosacea

Per il farmacista, questo aggiornamento è di primaria importanza nella dispensazione del consiglio e nel monitoraggio dell'aderenza terapeutica. Comprendere che un paziente può presentare contemporaneamente componenti vascolari (eritema) e infiammatorie (papule) permette di validare l'uso di terapie combinate. Ad esempio, la gestione farmacologica può richiedere l'associazione di un principio attivo mirato al fenotipo infiammatorio (come l'acido azelaico o l'ivermectina) con uno specifico per il fenotipo vascolare (come la brimonidina tartrato), ottimizzando l'esito clinico sulla base dell'esperienza individuale del paziente. (Gallo et al., 2018b)

2.2 Identificazione del fenotipo vascolare e gestione della rosacea iatrogena: il ruolo del monitoraggio anamnestico

Il segno clinico più diffuso della rosacea è l'eritema centrofacciale fisso (Fig. 2), caratterizzato da un pattern distributivo specifico che tende a subire esacerbazioni periodiche in risposta ai fattori scatenanti di natura vasomotoria. Sebbene rappresenti il marker principale per i soggetti con fototipo di Fitzpatrick da I a IV (da pelle bianca pallida e pelle di colore marrone chiaro), la sua rilevazione clinica presenta criticità nei pazienti con pigmentazione cutanea intensa (fototipi V e VI). In questi ultimi, la melanina può mascherare l'iperemia sottostante, rendendo le papule e le pustole i primi segni clinici più obiettivi e riconoscibili. (Gallo et al., 2018b)

Fig. 2: l'eritema facciale con pattern preciso, che permette di riconoscere la patologia.

Data l'eterogeneità della presentazione, risulta fondamentale un approccio diagnostico integrato che comprenda:

- Anamnesi personale, per identificare la ricorrenza di episodi di *flushing* (comuni nei fototipi chiari).
- Anamnesi farmacologica: essenziale per escludere forme di rosacea iatrogena (es. indotta da uso cronico di corticosteroidi topici).
- Esame obiettivo: mirato a distinguere la rosacea da altre patologie che entrano in diagnosi differenziale, tra cui: Lupus Eritematoso Sistemico (LES), caratterizzato dal tipico eritema a "farfalla" ma con coinvolgimento sistemico e assenza di pustole; dermatite seborroica, spesso coesistente, ma distinguibile per la localizzazione nelle pieghe nasolabiali e la presenza di

squame untuose; *acne vulgaris*, differenziata dalla rosacea per la presenza di comedoni (assenti nella rosacea). (Gallo et al., 2018b)

La consapevolezza che nei fototipi scuri la componente vascolare sia meno visibile deve guidare il dermatologo, ma anche il farmacista nel non sottovalutare sintomi riferiti come bruciore o calore eccessivo, anche in assenza di un rossore evidente. Inoltre, la distinzione tra rosacea e rosacea indotta da steroidi è vitale per prevenire l'uso improprio di farmaci che potrebbero aggravare irreversibilmente il danno vascolare.

2.3 Classificazione clinica della rosacea: stadi evolutivi, varianti fenotipiche e associazioni sistemiche

La patologia è così classificata in cinque stadi o sottotipi:

Eritema transitorio (Flushing)

Si manifesta con episodi di Flushing o vasodilatazioni accessionali che causano un arrossamento al volto che di solito si protrae per almeno dieci minuti. Si verificano soprattutto dopo i pasti, in occasione di traumi emotivi, escursioni termiche (passaggio dal caldo al freddo e viceversa), ingestione di alcool, di cibi molto caldi o particolarmente sapidi e piccanti. L'arrossamento temporaneo risulta per così dire esagerato rispetto alle condizioni basali ed il paziente lamenta un forte disagio per l'abnorme reattività della cute del proprio viso (*flusher and blusher*). Gli episodi di flushing, diventando sempre più frequenti, generano l'instaurazione di un eritema fisso teleangectasico (Fig. 3, 6, 7). (Gallo et al., 2018b)

Eritema fisso (eritrosi)

Definito anche couperose, dura da almeno tre mesi, risparmiando in maniera caratteristica la zona perioculare (occhiali bianchi). Il paziente lamenta bruciore e prurito con una ridotta soglia di irritazione nell'applicazione di prodotti topici, solari e cosmetici. I fenomeni irritativi inducono spesso ad eseguire test epicutanei: nella maggior parte dei casi, tuttavia gli approfondimenti allergologici danno esito

negativo. In alcuni casi si riscontra iperemia del sacco congiuntivale con lacrimazione profusa. (Gallo et al., 2018b)

Eritema Teleangectasico

Il quadro è complicato dalla presenza di teleangectasie (dilatazione permanente di piccoli vasi) con cute secca, sottile e ruvida al tatto. (Gallo et al., 2018b)

Eritema Papulo Pustoloso

Fase infiammatoria, nota anche come acne rosacea, caratterizzata dalla comparsa di lesioni papulo pustolose (Fig. 3) distribuite con estensione “a farfalla”. In questo stadio può essere frequentemente isolato *Demodex Folliculorum*, acaro parassita obbligato del follicolo pilo sebaceo, da guance, naso, solchi naso genieni, con una carica patologica maggiore di cinque acari per cm quadrato. Nel 1981, tuttavia, gli studi per l’isolamento del *Demodex* non sembrano denunciare un suo ruolo patogenetico fondamentale nel determinismo della rosacea al IV stadio anche a seguito di terapie con altissime dosi di metronidazolo. Nel 2004 si scoprì inoltre un altro bacillo adeso al *Demodex folliculorum (bacillus oleronius),* che stimola la proliferazione dei linfociti nella rosacea e risulta sensibile alle tetracicline. Il suo ruolo, in attesa di ulteriori studi, non è ancora stato chiarito. (Gallo et al., 2018b)

Eritema Fimatoso e oculare

Spesso la rosacea papulo pustolosa persistente evolve con la sovrapposizione di manifestazioni fimatose. L’aspetto più caratteristico è quello del rinofima, che si manifesta con naso ingrossato (Fig. 4), tumefatto e deformato più o meno marcatamente, sia per iperplasia e fibrosi dermica granulomatosa, sia per ipertrofia sebacea da tappi di cheratina. Il rinofima è più frequente nei soggetti di sesso maschile che hanno superato i 50 anni. Le manifestazioni fimatose possono essere presenti anche al mento (gnatofima), alle palpebre (blefarofima), alla fronte (metofima) e persino alle orecchie (otofima). Il coinvolgimento oculare (Fig. 5) in questo stadio è molto frequente con congiuntiviti, blefariti (occhi da coniglio), cheratiti e vascolarizzazione della cornea (Rosacea oftalmica). (Gallo et al., 2018b)

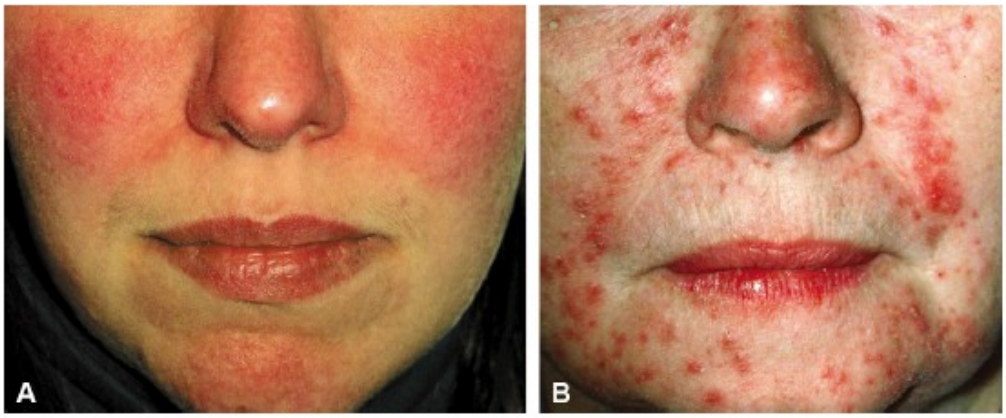
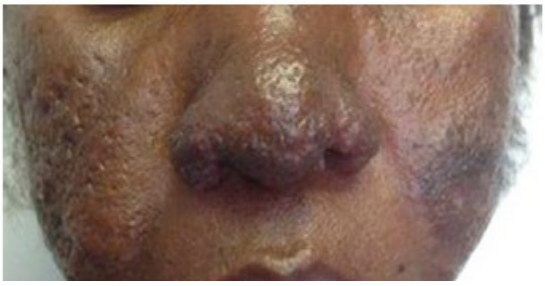


Fig. 3: A eritema della rosacea su cute bianca B papule e pustole della rosacea su cute bianca.



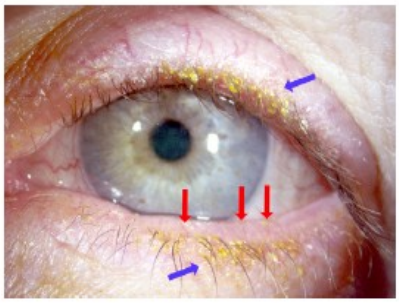


Fig. 4: Cambiamenti fimatosi su cute africana.

Fig. 5: Rosacea oculare: le frecce blu indicano le cosiddette “honey crust”, le frecce rosse indicano teleangectasie del margine palpebrale

Fig. 6: Eritema della rosacea su cute asiatica.

Fig. 7: Eritema, papule e pustole su cute latinoamericana.

In accordo con questa classificazione, la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi primari in una distribuzione centrale sul viso serve per diagnosticare la rosacea: arrossamento, eritema non transitorio, papule e pustole, e teleangectasia. I sintomi secondari, che possono apparire in concomitanza o indipendentemente,

includono una sensazione di bruciore o pizzicore, placche, un'apparenza secca della pelle, edema, manifestazioni oculari, manifestazioni in altri distretti oltre che alla faccia, e cambiamenti fimatosi (Tab. 2, 3).

Presence of one or more of the following primary features:
Flushing (transient erythema)
Nontransient erythema
Papules and pustules
Telangiectasia
May include one or more of the following secondary features:
Burning or stinging
Plaque
Dry appearance
Edema
Ocular manifestations
Peripheral location
Phymatous changes

Tab.2: Linee guida per la diagnosi di rosacea.

Phenotype	Scale
Flushing	FAST, GFSS
Persistent erythema	CEA/PSA
Telangiectasia	None
Papules/pustules	Lesion counts, IGA scales
Phymatous changes	None
Psychosocial effects	RosaQoL

CEA, Clinician's Erythema Assessment; *FAST*, Flushing Assessment Tool; *GFSS*, Global Flushing Severity Score; *IGA*, Investigator's Global Assessment; *PSA*, Patient's Self-Assessment; *RosaQoL*, Rosacea Quality of Life Index.

Tab.3: Scala per valutare i fenotipi di rosacea

2.4 Fenotipizzazione e gestione terapeutica della rosacea: analisi comparativa dei sottotipi clinici e profili farmacologici dei trattamenti topici e sistemici

Si è citato precedentemente come l'inquadramento clinico della rosacea ha subìto, negli ultimi vent'anni, una profonda evoluzione concettuale. Nel 2002, il comitato di esperti della *National Rosacea Society* (NRS) ha introdotto un sistema basato sulla morfologia clinica. Questo approccio segmentava la rosacea in quattro categorie distinte (sottotipi), concepite come entità separate in cui il paziente veniva "incasellato" in base al sintomo predominante:

- Sottotipo 1 (eritematotelangectasica): caratterizzato da flushing e rossore fisso.
- Sottotipo 2 (papulo-pustolosa): definita dalla presenza di lesioni infiammatorie.
- Sottotipo 3 (fimatosa): identificata da ispessimenti cutanei e ipertrofia ghiandolare.
- Sottotipo 4 (oculare): localizzata a livello delle strutture oculari (Tab. 4).

Il limite è che questo modello suggeriva che la rosacea fosse una progressione lineare (da stadio 1 a stadio 4) o che i sottotipi fossero compartimenti stagni, non riuscendo a descrivere i pazienti che presentavano sintomi di più categorie contemporaneamente. Con l'avanzare della ricerca biochimica e clinica, si è compreso che la rosacea non è una serie di malattie distinte, ma un'unica patologia caratterizzata da un continuum flogistico (un processo infiammatorio ininterrotto). Nel 2017, il consorzio globale *ROSCO* (*Rosacea Consensus*) ha superato i sottotipi statici a favore dei fenotipi, ovvero le caratteristiche osservabili del paziente in un dato momento.

	Characteristics
Subtype	
Erythematotelangiectatic	Flushing and persistent central facial erythema with or without telangiectasia.
Papulopustular	Persistent central facial erythema with transient, central facial papules or pustules or both.
Phymatous	Thickening skin, irregular surface nodularities and enlargement. May occur on the nose, chin, forehead, cheeks, or ears.
Ocular	Foreign body sensation in the eye, burning or stinging, dryness, itching, ocular photosensitivity, blurred vision, telangiectasia of the sclera or other parts of the eye, or periorbital edema.
Variant	
Granulomatous	Noninflammatory; hard; brown, yellow, or red cutaneous papules; or nodules of uniform size.

Tab. 4: Sottotipi e varianti della rosacea e loro caratteristiche.

2.4.1 Sottotipo 1 (rosacea eritematoteleangectasica): manifestazione del flushing e iperreattività cutanea: dallo stato di pre-rosacea all'eritema transitorio

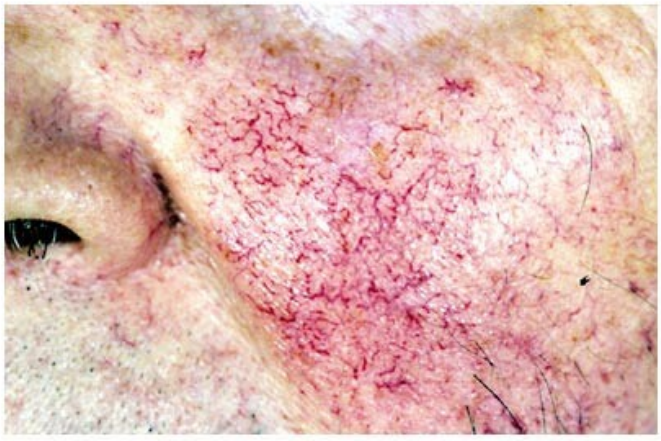


Fig. 8: Prominenti teleangectasie e eritema della zona mediale della guancia sono un esempio di grado 2 della patologia. Al regredire dell'eritema, la teleangectasia spesso risulta essere più evidente.

L'arrossamento facciale persistente, caratterizzato da eritema centrale del volto, rappresenta la manifestazione clinica più frequente della rosacea eritemato-teleangectasica, corrispondente al sottotipo 1 della classificazione tradizionale della patologia. Nonostante la rosacea sia comunemente considerata un disordine vascolare di origine cutaneo, il semplice arrossamento del volto non costituisce, di per sé, un criterio diagnostico sufficiente. I soggetti che riportano episodi di *flushing* come unico sintomo non dovrebbero essere etichettati come affetti da "pre-

rosacea", poiché in una parte consistente di questi pazienti la malattia non evolve mai in una forma conclamata.

Durante l'anamnesi è pertanto opportuno indagare le cause più comuni di arrossamento, come fattori psicosociali o la menopausa nelle donne. La presenza di episodi prolungati di *flushing* intenso, associati a sudorazione e altri sintomi sistemici come diarrea, dispnea, palpitazioni, astenia o cefalea, richiede invece ulteriori indagini ed approfondimenti, al fine di escludere patologie sistemiche rare caratterizzate da arrossamenti cutanei, come la mastocitosi o la sindrome da carcinoide.

Nei gradi 2 o 3, quindi moderati o severi della rosacea eritemato-teleangectasica, le teleangectasie sono ben evidenti, localizzate soprattutto su guance e naso e contribuiscono all'eritema persistente.

In alcuni casi la rosacea può mimare altre dermatosi infiammatorie o fotoindotte, quali la dermatite da contatto del volto, reazioni di fotosensibilizzazioni o l'eritema "a farfalla" del lupus eritematoso. Nei casi di diagnosi incerta, possono essere indicati esami di approfondimento al fine di escludere patologie di natura autoimmune o altra.

Per quanto concerne il trattamento terapeutico, la rosacea di sottotipo 1 risulta essere generalmente scarsamente responsiva alle terapie convenzionali e la gestione clinica rappresenta spesso una sfida per il medico curante. Le misure generali di cura della cute rivestono un ruolo di fondamentale importanza, in quanto i pazienti affetti da tale sottotipo presentano frequentemente pelle sensibile e facilmente irritabile, suscettibile al peggioramento in seguito all'applicazione di agenti topici o a fattori ambientali irritativi.

Le evidenze cliniche sull'efficacia dei trattamenti farmacologici per la gestione delle vampate di calore associate alla rosacea sono attualmente limitate. Alcuni farmaci sistemici, quali beta-bloccanti a basse dosi, clonidina e spironolattone, sono stati impiegati con lo scopo di ridurre gli episodi di flushing; tuttavia, mancano studi clinici randomizzati che ne confermino in modo univoco l'efficacia e la sicurezza in questo specifico contesto terapeutico.

Quando la componente teleangectasica risulta particolarmente evidente, come nelle forme di grado 2 o 3, la rimozione vascolare tramite laser può rappresentare un'opzione terapeutica utile.

Sebbene i trattamenti topici e sistemici impiegati nella rosacea papulo-pustolosa vengano talvolta utilizzati anche per il sottotipo eritemato-teleangectasico, le prove di efficacia a sostegno di tali approcci sono scarse e non definitive. Inoltre, i preparati topici possono indurre irritazione cutanea nei soggetti con pelle particolarmente sensibile, limitandone così l'impiego a casi selezionati e sotto stretta supervisione medica. (Powell, 2005).

2.5.2 Sottotipo 2 (rosacea papulo-pustolosa): eritrosi persistente e couperose - analisi della barriera cutanea e della tolleranza ai topici

Fig. 9: Questo è un esempio del grado 2 e 3 della patologia, dove la distribuzione delle papule e delle pustole di natura infiammatoria dell'eritema è ben localizzata a livello della regione convessa della parte centrale del volto, includendo una piccola porzione dell'area perioculare.

La rosacea papulo-pustolosa è caratterizzata clinicamente dalla comparsa di piccole papule eritematose a cupola, talora sormontate da piccolissime pustole, localizzate prevalentemente sulla porzione centrale del volto. Queste manifestazioni si accompagnano ad un eritema di fondo persistente, come nella figura sopra riportata (Fig. 9).

Nelle forme di grado 3, la coalescenza delle lesioni infiammatorie può determinare la formazione di placche eritematose, sempre come dimostrato in figura. In alcuni pazienti possono essere presenti teleangectasie, edema di varia entità, coinvolgimento oculare e una marcata tendenza al *flushing*.

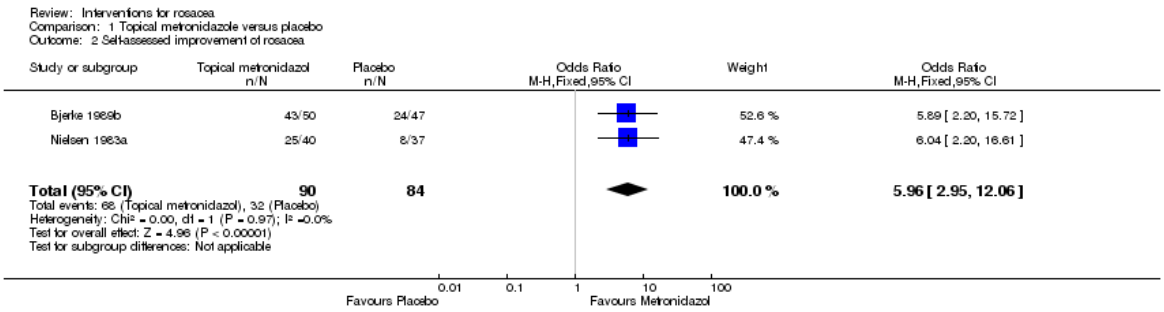
La diagnosi differenziale comprende diverse dermatosi infiammatorie croniche.

- La dermatite seborroica può coesistere con la rosacea e contribuire enormemente all'eritema facciale, ma si distingue per la sua desquamazione giallastra a livello delle sopracciglia e del naso, ed è associata molto spesso a forfora del cuoio capelluto.
- La dermatite periorale può essere indotta o aggravata da un utilizzo improprio di corticosteroidi topici e si manifesta con microvescicole e micropustole localizzate soprattutto intorno agli occhi e/o alla bocca, su cute secca e facilmente irritabile.
- Nei soggetti affetti da acne *vulgaris* l'eritema è tipicamente meno pronunciato; la malattia insorge più frequentemente in età giovanile e si associa a cute seborroica, pustole di dimensioni maggiori, comedoni (punti neri e bianchi), lesioni nodulocistiche e tendenza cicatriziale.

Dal punto di vista terapeutico, gli antibiotici topici e sistemici rappresentano i principali cardini del trattamento. La risposta clinica generalmente è soddisfacente. Nelle forma moderate di grado 2 e 3 può essere necessario il ricorso ad una terapia sistemica per poter ottenere la remissione delle lesioni infiammatorie, mentre nelle forme lievi di grado 1 e in alcuni casi di grado, la terapia topica è spesso sufficiente. L'approccio combinato del trattamento topico e sistemico viene comunemente raccomandato nella pratica clinica per i casi di maggiore severità (Powell, 2005).

Fig. 10: un esempio di una forma molto severa di rosacea papulo-pustulare localizzata soprattutto nella zona del contorno occhi e palpebrale.

Van Zuuren con i suoi collaboratori, in uno studio di meta-analisi ha documentato prove consistenti sull'efficacia del metronidazolo e dell'acido azelaico ad uso topico (Zuuren et al., s.d.). Entrando nei dettagli, in due studi randomizzati, il 76% dei pazienti trattati con *metronidazolo topico* per una durata di circa 8-9 settimane ha riferito un miglioramento della sintomatologia, rispetto al 38% dei soggetti trattati con placebo (Tab.5). Due ampi studi clinici controllati con placebo e in doppio cieco hanno inoltre evidenziato riduzioni significative del numero delle lesioni infiammatorie e dell'eritema in seguito all'applicazione di *gel di acido azelaico al 15%* rispetto al gel di metronidazolo allo 0.75%, applicati entrambi per 15 settimane, due volte al giorno.



Tab.5: grafico rappresenta i dati raccolti di efficacia percepiti nei soggetti aderenti agli studi clinici; l'uso del metronidazolo topico mostra una superiorità statistica netta rispetto al placebo.

In un ulteriore studio controllato condotto su 103 pazienti, una lozione contenente il *10% di sulfacetamide sodica e il 5% di zolfo* ha determinato una riduzione delle lesioni infiammatorie del 78%, contro il 36% osservato nel gruppo placebo (Sauder et al., 1997). Allo stesso modo, in studio cieco condotto su 63 pazienti, la combinazione di sulfacetamide sodica e zolfo si è dimostrata più efficace del metronidazolo allo 0.75% nel determinare la scomparsa delle lesioni infiammatorie (Sauder et al., 1997). Infine, uno studio non controllato ha riportato una riduzione di eritema, papule e pustole in 13 pazienti su 15 trattati con *eritromicina topica* due volte al giorno per quattro settimane (Fernandez-Obregon, 2004)

Fig. 11 A, B: a questa paziente con rosacea papulo-pustolosa di grado 2-3 (A) sono stati somministrati antibiotici per via orale per una durata di sei settimane, seguendo poi una terapia di mantenimento topica e applicando crema con SPF. Dopo otto settimane dall'inizio della terapia (B), le papule e le pustole infiammatorie erano scomparse. Persisteva comunque l'eritema.

2.5.3 Sottotipo 3 (rosacea fimatosa): manifestazioni fimatose della rosacea - eziopatogenesi e strategie terapeutiche integrate

Il sottotipo due della rosacea si presenta come uno stato fimatoso e rappresenta una manifestazione clinica peculiare e relativamente rara della patologia. Si caratterizza per un ispessimento cutaneo irregolare, con una superficie nodulare e pori dilatati, che interessa elettivamente le zone convesse del volto. La forma più comune di questa variante è il rinofima, cioè una condizione che coinvolge la piramide nasale e che assume connotati fortemente deturpanti. Dal punto di vista istopatologico, il rinofima è il risultato di due processi concomitanti:

- Iperplasia delle ghiandole sebacee, cioè un aumento volumetrico e numerico delle unità ghiandolari.
- Fibrosi del tessuto connettivo, ovvero un rimodellamento del derma con eccessiva deposizione di matrice extracellulare.

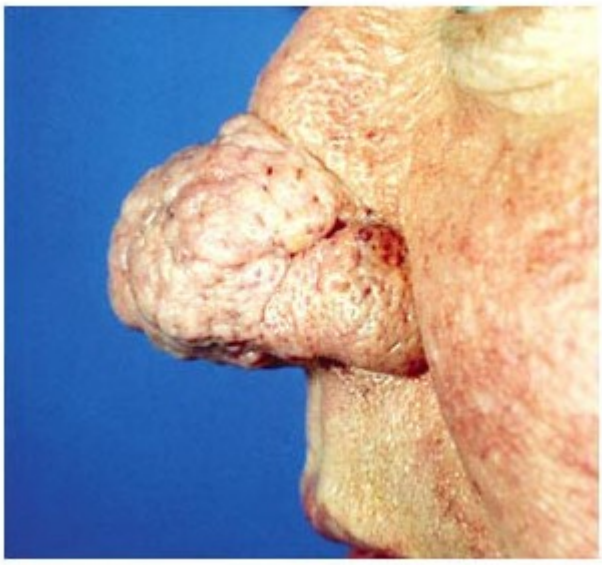


Fig. 12: Il rinofima di grado 3 rappresenta lo stadio più severo della variante fimatosa, caratterizzato da un'evidente macroglossia nasale con distorsione dei profili anatomici. La fisiopatologia di questa condizione risiede in un processo combinato di iperplasia ghiandolare e fibrosi del connettivo.

Sebbene storicamente sia stata definita come "stadio terminale" della rosacea, l'evidenza clinica dimostra che il rinofima può insorgere anche in assenza di precedenti fasi eritematose o papulo-pustolose. L'epidemiologia mostra una netta prevalenza nel genere maschile. Nonostante la diagnosi sia prevalentemente clinica e basata sull'ispezione morfologica, il sospetto di varianti atipiche o nodulari impone il ricorso alla biopsia. Questa procedura è essenziale per escludere patologie con prognosi e gestione terapeutica radicalmente differenti, tra cui patolologie granulomatose (*Lupus Pernio*, una manifestazione cutanea della sarcoidosi), neoplasie cutanee (carcinoma basocellulare, squamocellulare e sebaceo, che possono simulare o sovrapporsi al tessuto fimatoso) patologie emato-oncologiche e vascolari (angiosarcoma e linfoma nasale, che richiedono un approccio sistemico immediato).

La letteratura scientifica attuale evidenzia una carenza di studi clinici randomizzati e di indagini prospettiche a lungo termine mirati a valutare l'efficacia comparativa delle diverse terapie e i relativi tassi di recidiva. La gestione del rinofima, pertanto, si basa in larga misura su protocolli consolidati dall'esperienza clinica e su serie di casi riportati in letteratura. Per le manifestazioni di grado moderato e severo

(sottotipi 2 e 3), l'approccio farmacologico sistemico a base di *isotretinoina* a basso dosaggio per ridurre il volume ghiandolaree, risulta spesso insufficiente a causa della componente fibrotica importante. In questi scenari, le opzioni d'elezione includono:

- Escissione chirurgica tradizionale, promuove un rimodellamento meccanico dei tessuti ipertrofici, con rischi di sanguinamento intraoperatorio.
- Elettrochirurgia, utile per la sua capacità emostatica contemporanea all'asportazione del tessuto in eccesso.
- Laser-terapia ad anidride carbonica: attualmente è uno dei *gold standard* nel trattamento fisico. Il laser permette una vaporizzazione precisa del tessuto iperplastico con un danno termico controllato, favorendo una cicatrizzazione esteticamente soddisfacente.

L'efficacia della tecnologia laser è supportata da evidenze derivanti da studi osservazionali. Una serie di casi clinici condotta su 30 pazienti sottoposti a trattamento con laser, con un monitoraggio post-operatorio variabile da uno a tre anni, ha dimostrato risultati estetici eccellenti nella quasi totalità del campione analizzato. (el-AZHARY et al., 1991). Si deve comunque considerare che la mancanza di dati a lungo termine rende difficile prevedere con esattezza il tasso di recidiva dell'iperplasia sebacea.

Il ruolo del farmacista è cruciale nella gestione della fase di guarigione, attraverso il consiglio di medicazioni avanzate, emollienti e rigorosi protocolli di fotoprotezione per prevenire discromie o esiti cicatriziali ipertrofici.

È stato citato l'utilizzo *dell'isotretinoina orale (uso off-label),* farmaco d'elezione per pazienti selezionati affetti da acne severa, distinguendosi come l'unico principio attivo in grado di agire simultaneamente sui quattro fattori chiave della patogenesi acneica:

- l'iperproliferazione cheratinocitaria duttale;
- l'ipersecrezione sebacea;
- la colonizzazione da parte di *Cutibacterium acnes*;
- la cascata infiammatoria locale. (G. F. Webster, 2015)

Oltre all'indicazione elettiva per l'acne nodulo-cistica resistente agli antibiotici sistemici, l'evidenza clinica e la letteratura supportano l'efficacia dell'isotretinoina in diverse sottocategorie di pazienti, rendendo il farmaco uno strumento versatile nella pratica dermatologica nell' acne papulosa resistente**,** cioè in soggetti con tendenza alla cicatrizzazione che non rispondono ai protocolli topici o sistemici.

L'efficacia terapeutica dell'isotretinoina orale nella gestione della rosacea, se somministrata secondo rigidi protocolli posologici, è riconducibile a un'azione sinergica su diversi target fisiopatologici. Il farmaco non agisce unicamente come sebostatico, ma interviene nel rimodellamento del microambiente follicolare attraverso alcuni meccanismi. (Paichitrojjana & Paichitrojjana, 2023)

L'isotretinoina induce una marcata riduzione volumetrica delle ghiandole sebacee, associata a una significativa diminuzione dell'escrezione di sebo e parallelamente, esercita un controllo sulla cinetica di divisione cellulare e sui processi di cheratinizzazione infundibulare. Alterando drasticamente l'ecosistema del follicolo pilo-sebaceo, il farmaco rende l'ambiente ostile alla proliferazione microbica, riducendo indirettamente la carica di *Cutibacterium acnes*, co-fattore nell'acutizzazione infiammatoria della rosacea. L'isotretinoina manifesta spiccate proprietà immunomodulatorie che la rendono efficace in numerose dermatosi infiammatorie. A livello molecolare, questo si traduce in:

- inibizione della risposta citochinica: Il farmaco limita la produzione di mediatori pro-infiammatori responsabili del mantenimento dello stato flogistico cronico.
- regolazione dell'immunità innata: è in grado di diminuire l'espressione dei Toll-like receptor 2 (TLR2) sui monociti, che giocano un ruolo chiave nel riconoscimento dei pattern molecolari microbici e nell'attivazione della cascata infiammatoria nella rosacea, quindi la loro down-regulation rappresenta un target terapeutico cruciale per ridurre l'iperreattività cutanea. (Ibrahim et al., 2021)

2.5.4 Sottotipo 4 (rosacea oculare): Fisiopatologia e trattamento della rosacea oculare: impatto sulla stabilità lacrimale e gestione delle complicanze cheratitiche

La cheratite da rosacea rappresenta una delle più gravi complicanze che nei casi più estremi e gravi può portare ad opacità corneale permanente e cecità. Viene spesso riscontrata nei pazienti affetti da rosacea oftalmica un'infiammazione cronica nei margini delle palpebre, con formazione di croste e desquamazioni, tutti segni clinici che possono essere facilmente confusi con la dermatite seborroica. Tra i sintomi associati rientrano dolore agli occhi e fotofobia. (Jansen & Plewig, 1997)

Fig. 17: un esempio di rosacea oftalmica o oculare. Oltre all'eritema, molto pronunciato nella zona del naso, è possibile osservare un forte arrossamento nella zona palpebrale, oltre che ad un'infiammazione che coinvolge direttamente il bulbo oculare, causato da congiuntivite e blefarite.

La rosacea oculare rappresenta una complicanza frequente, sebbene spesso non riconosciuta in ambito clinico (Kligman, 1997). In uno studio di coorte sull'utilizzo della isotretinoina nel trattamento della rosacea, a più della metà dei soggetti è stata diagnosticata la rosacea oftalmica, con un coinvolgimento importante oculare infiammatorio, con congiuntivite e blefarite come sintomi e segni più comuni (Jansen & Plewig, 1997). La sua insorgenza può precedere, seguire o manifestarsi contemporaneamente alle alterazioni cutanee tipiche della patologia. In assenza di segni dermatologici evidenti, la diagnosi risulta complessa a causa della mancanza di test biochimici o strumentali confirmatori. (Powell, 2005)
I pazienti riferiscono solitamente sintomi aspecifici di entità lieve, quali bruciore, sensazione di corpo estraneo e puntura oculare. Una manifestazione comune è la secchezza oculare, correlata a una frequente riduzione della secrezione lacrimale. (Bartholomew et al., 1982a)

Il quadro clinico può variare in termini di severità in:

- Forme lievi-moderate, caratterizzate da blefarocongiuntivite, calazi e orzaioli.
- Forme gravi (grado 3), sono rare, ma possono compromettere la funzione visiva attraverso l'insorgenza di cheratite.

Nelle forme lievi, l'approccio terapeutico si concentra sul ripristino del film lacrimale e sul controllo della carica batterica palpebrale. Vengono suggeriti ed approcciati sostituti lacrimali, per contrastare l'iposecrezione e la xerosi oculare, l'igiene palpebrale con acqua tiepida o soluzioni specifiche due volte al giorno, ed una terapia topica mirata, basata sull'applicazione di *acido fusidico* o *metronidazolo* in gel sui margini palpebrali per il controllo della flogosi locale. (Bartholomew et al., 1982b)
Nei casi più severi, la cheratite da rosacea rappresenta una delle più gravi complicanze che nei casi più estremi e gravi può portare ad opacità corneale permanente e cecità. Viene spesso riscontrata nei pazienti affetti da rosacea oftalmica un'infiammazione cronica nei margini delle palpebre, con formazione di croste e desquamazioni, tutti segni clinici che possono essere facilmente confusi con la dermatite seborroica; tra i sintomi associati rientrano dolore agli occhi e fotofobia. (Jansen & Plewig, 1997)

Nelle forme di grado 2 e 3, l'integrazione con antibiotici sistemici si rende spesso necessaria. Due studi principali condotti da S.M. Bartholomew et.al. ne supportano l'efficacia. È stato effettuato n trial in doppio cieco condotto su 35 pazienti, che ha dimostrato che la somministrazione di 250 mg di ossitetraciclina (due volte al giorno per sei settimane) garantisce un tasso di remissione significativamente superiore rispetto al placebo (65% vs 28%). Il secondo studio è stato condotto su 39 pazienti ha evidenziato che l'assunzione di 100 mg giornalieri di *ossitetracicline* per 12 settimane induce un miglioramento marcato di sintomi quali prurito, fotosensibilità e visione offuscata (Tab 5). (Bartholomew et al., 1982b)

	No. of patients	*Time of follow-up (months)*
(1) Remission maintained after a course of drug	5	3–6
(2) Remission maintained after 2 courses of drug	7	2–5
(3) Remission maintained after 3 courses of drug	4	2–5
Sustained remissions after cessation of drug	16	
(4) Remission maintained only by treatment	3	5–8
(5) Remission maintained by placebo	4	3–12
(6) Unchanged by treatment with drug	2	
(7) Unchanged by treatment with placebo	5	
(8) Made worse by drug	2	
(9) Made worse by placebo	1	
(10) Withdrawn from trial	2	
Total patients	35	

Tab. 5: dettagli del trial condotto su 35 pazienti in trattamento con ossitetracicline.

Un altro trial clinico di tipo "prima-dopo" condotto su 39 pazienti affetti da rosacea cutanea ha analizzato l'evoluzione dei segni e dei sintomi oculari in risposta a una terapia sistemica con *doxiciclina* (100 mg/die per 12 settimane). Lo studio ha evidenziato come il coinvolgimento oculare sia una costante nei pazienti con rosacea cutanea, indipendentemente dalla gravità delle manifestazioni dermatologiche.

Come marker biochimico-fisico principale è stato analizzato il tempo di rottura del

film lacrimale, che misura la stabilità della lacrima sulla superficie oculare, nei pazienti con rosacea presentavano un tempo medio di 5,7 secondi, significativamente inferiore rispetto ai soggetti sani, indicando una grave instabilità del film lacrimale. Dopo 12 settimane di terapia con doxiciclina, il tempo è aumentato a 10,8 secondi normalizzando quasi completamente la protezione della superficie oculare.
Lo studio ha identificato una serie di indicatori distintivi della rosacea oculare, tra cui l'eritema e le teleangectasie del margine palpebrale, la disfunzione delle ghiandole di Meibomio e l'iniezione ciliare. I risultati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo per secchezza, prurito, visione offuscata e fotosensibilità, riduzione delle squame, dell'eritema marginopalpebrale, dell'ipertrofia papillare e delle erosioni epiteliali puntate. (Quarterman et al., 1997)

I dati emersi portano a conclusioni di grande rilievo per la pratica farmaceutica e clinica:

- coinvolgimento sistemico: tutti i pazienti con rosacea cutanea presentano un certo grado di alterazione oculare, confermando la natura multisistemica della patologia.
- assenza di correlazione: non esiste una correlazione diretta tra la severità della rosacea cutanea e quella oculare; pertanto, ogni paziente dermatologico dovrebbe essere sottoposto a screening oculistico.
- razionale d'uso della doxiciclina: la somministrazione di 100 mg/die di doxiciclina non agisce solo come antibatterico, ma migliora attivamente la qualità della secrezione lipidica delle ghiandole di Meibomio, aumentando la stabilità del film lacrimale e risolvendo la flogosi cronica della superficie oculare. (Quarterman et al., 1997)

Una volta ottenuta la remissione dei sintomi acuti, è raccomandato il mantenimento dell'igiene palpebrale e l'uso regolare di lacrime artificiali. Tuttavia, qualora tali misure si rivelassero insufficienti o in presenza di sintomi persistenti che minacciano la cornea, è imperativo il rinvio allo specialista oftalmologo per prevenire danni permanenti alla vista. (Bartholomew et al., 1982c)

2.5.5 Oltre la rosacea convenzionale: varianti cliniche atipiche e manifestazioni extra-cutanee

Possono sussistere altre varianti di rosacea come:

Rosacea granulomatosa

Si configura come una variante distinta, caratterizzata da un quadro clinico specifico che non necessariamente ricalca l'andamento delle forme eritematose o papulo-pustolose. Dal punto di vista obiettivo, questa forma si manifesta con l'insorgenza di papule o noduli dermici di consistenza dura, la cui colorazione può variare dal rosso-eritematoso al giallo-brunastro (spesso descritta come tonalità "a granello di mela"). A differenza delle papule infiammatorie classiche, queste lesioni presentano una componente flogistica meno evidente in superficie, insorgono tipicamente su una cute circostante dall'aspetto normale, priva del diffuso eritema centrofacciale caratteristico delle altre varianti, mostrano un carattere monomorfo nel singolo individuo, pur variando per dimensioni tra diversi pazienti e si localizzano prevalentemente sulle guance e nelle zone periorifiziali (aree periorali e perioculari). Un elemento distintivo di particolare gravità è il potenziale esito cicatriziale delle lesioni, che richiede un intervento farmacologico tempestivo. È importante notare che la variante granulomatosa potrebbe manifestarsi in sedi extra-faciali o in distretti non interessati da alterazioni fimatose e non richiede necessariamente la presenza concomitante di altri segni tipici (come *flushing* o teleangectasie) per essere diagnosticata. (J. Wilkin et al., 2002)

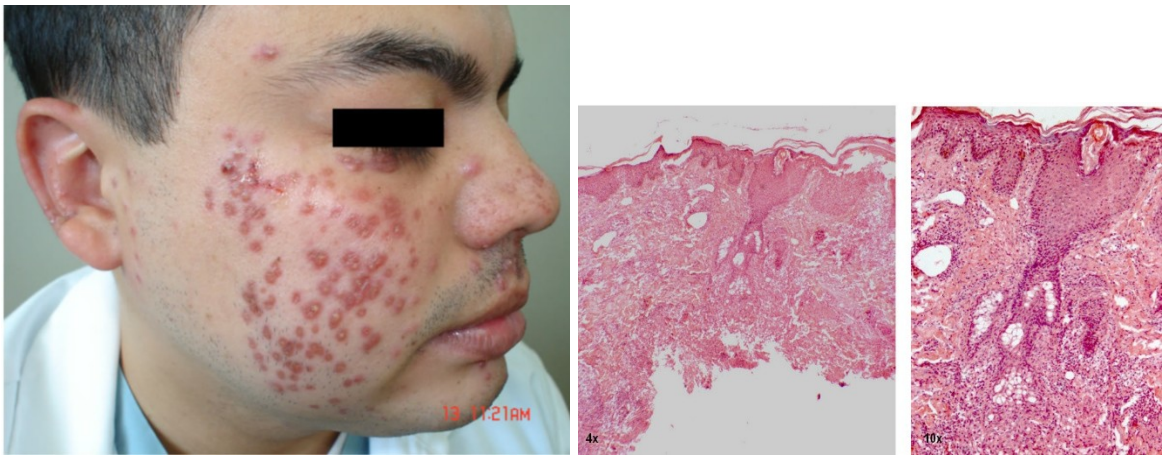


Fig. 13: esempio di Rosacea granulomatosa. La biopsia cutanea mostra ipercheratosi con paracheratosi focale, epitelio irregolarmente acantotico, infiltrato granulomatoso perianestale e perivaculare e, nel derma profondo, presenza di linfociti, istiociti e plasmacellule, oltre a cellule giganti di tipo Langhans.

L'aspetto "duro" e il colore brunastro riflettono la presenza di granulomi epitelioidi nel derma, identificabili tramite biopsia (Fig. 13). Comprendere questa distinzione è essenziale: mentre la rosacea comune risponde bene ad agenti modulanti il sistema immunitario innato (come l'ivermectina o l'acido azelaico), la forma granulomatosa richiede spesso l'impiego di *tetracicline ad alto dosaggio* (es. minociclina) o, nei casi più resistenti, di *isotretinoina orale*, a causa della profondità e della struttura della lesione. Il soggetto riportato nell'immagine è stato trattato con dapsone 50 mg al giorno, gel di *eritromicina* al 4% e vitamine C ed E, con un miglioramento soddisfacente dopo tre mesi (https://piel-l.org/blog/113).

Rosacea fulminans

La rosacea fulminante è una patologia di forma nodulo-conglobata ad insorgenza acuta, che colpisce prevalentemente il viso di giovani donne. La localizzazione risulta essere confinata al distretto facciale e il quadro clinico è piuttosto impattante: noduli voluminosi e coalescenti occupano grandi aree del volto, interessando principalmente mento, guance e fronte (Fig. 14-15). A ciò si associano ascessi maturi e pustole multiple che si sviluppano in prossimità dei noduli carbunculoidi e su fondo eritematoso.

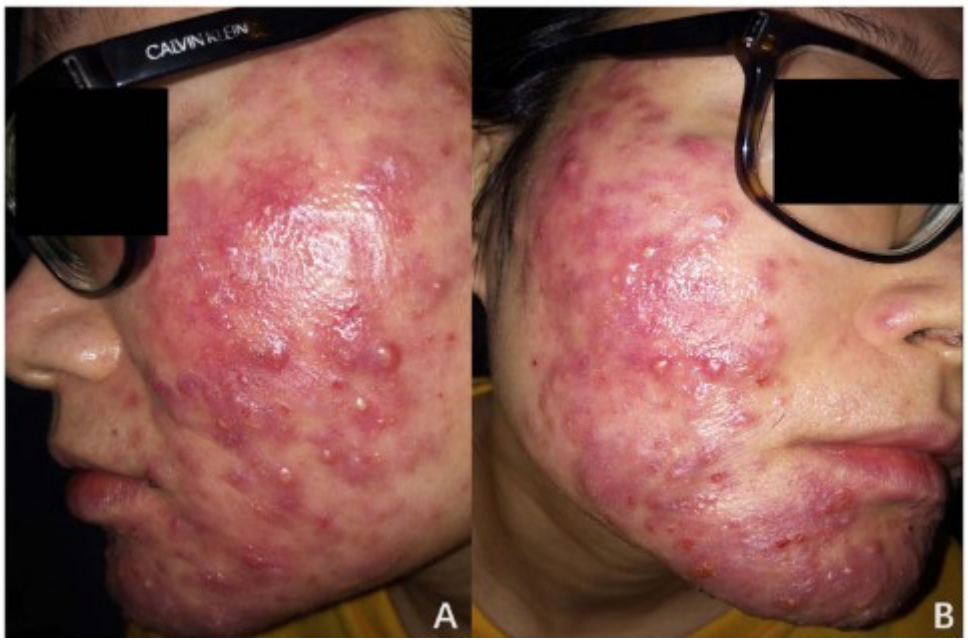


Fig. 14: esempio di rosacea fulminante. Il viso è segnato da importanti manifestazioni come pustole, papule, noduli, con forte eritema, arrossamento ed edema.

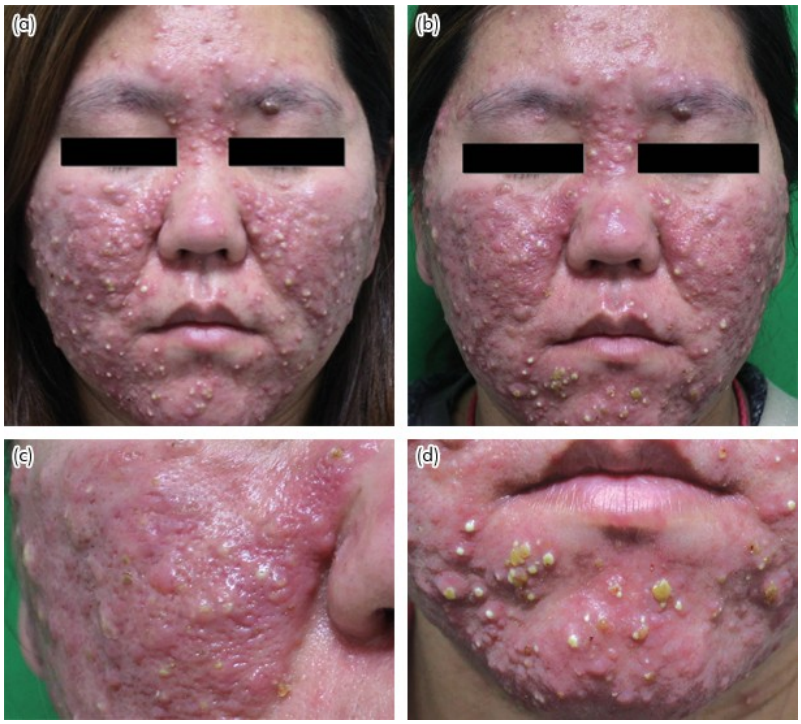


Fig 15. Lesioni pustolose e nodulari infiammatorie estese ed infiammate, sono tipiche della Rosacea Fulminans. Sono manifestazioni che si distribuiscono su tutto il viso. Maggiormente colpite sono le aree centrali.

Il termine “rosacea fulminante” è stato coniato verosimilmente per analogia con l’acne fulminante.

Un elemento costante è la seborrea, riferita dai pazienti come un aumento dell’untuosità della cute durante le settimane immediatamente precedente l’esordio. In seguito all’episodio acuto possono emergere manifestazioni tipiche della rosacea che suggeriscono una correlazione patogenetica, nonostante generalmente non venga riscontrata un’anamnesi positiva per acne o rosacea. Alcuni pazienti riportano anche una tendenza al flushing facciale.

Nonostante il quadro clinico, la prognosi è favorevole, infatti se viene controllata la fase acuta non si osservano recidive. L’eziologia della rosacea fulminante resta incerta, ma in alcuni casi l’esordio della manifestazione sembra essere correlato a forti eventi di stress emotivo intenso.

La diagnosi differenziale include:

- Acne conglobata (con decorso cronico e presenza di comedoni, cicatrici, seborrea marcata e priva di eritema diffuso, tipica di giovani maschi);
- Acne fulminante (comune negli adolescenti di sesso maschile e con manifestazioni sistemiche associate);
- Bromoderma e ioderma;
- Neoplasie virilizzanti.

(T. Jansen, 1997, p. 144-150)

Edema rosaceo

Questa forma di rosacea descritta come *edema rosaceo* o *malattia di Morbihan*, è fonte di notevole impatto psicologico sul paziente, nonostante non sia molto nota nella letteratura. Si manifesta con un gonfiore duro localizzato soprattutto su fronte, naso, guance e glabella. L’edema si sviluppa indipendentemente dall’eziologia in un contesto di infiammazione cronica, che può includere anche infezioni batteriche. (Jansen & Plewig, 1997)

Rosacea da steroidi

L'uso improprio di corticosteroidi topici in pazienti affetti da rosacea sembra determinare un iniziale miglioramento, seguito però da un peggioramento drastico del quadro clinico, dove si osserva lo sviluppo di atrofia cutanea, con un progressivo assottigliamento della pelle ed incremento delle teleangectasie e l'incarnato assume una colorazione brunastra.

La superficie della cute vede la diffusione di papulo-pustole follicolari molto profonde ed accompagnate dalla comparsa di noduli duri al tatto. L'aspetto clinico che ne risulta è drammatico: il volto appare eritematoso, infiammato e desquamato. L'area della distribuzione dei segni clinici interessa prevalentemente la zona intera di applicazione del corticosteroide.

La rosacea da steroidi è una condizione sicuramente grave ma che si può prevenire, che comporta un importante disagio fisico, un notevole impatto estetico e psicologico e dolore. La sospensione della terapia sembra complicare la gestione clinica della patologia, aggravando il decorso clinico della patologia. (Jansen & Plewig, 1997)

Rosacea conglobata

È una forma piuttosto rara della rosacea, che appare come l'acne conglobata, caratterizzata da placche indurite e foruncoli o ascessi cutanei profondi con presenza di emorragie e noduli. La patologia segue un decorso cronico e progressivo e riguarda principalmente il sesso femminile. Potrebbe essere causata anche dalla somministrazione orale di alcuni preparati contenenti alogeni. Le caratteristiche che permettono di stabilire un quadro clinico sono una rosacea preesistente e limitata al viso, senza altri segni di acne conglobata su spalle, schiena o torace. (Jansen & Plewig, 1997)

Fig. 18: le foto mostrano due pazienti affetti da rosacea conglobata. Caratterizzanti sono un eritema nella zona centrale del volto, con papule e pustole associati a pori dilatati con pelle a tendenza seborroica.

Rosacea da batteri Gram-negativi

È un tipo di rosacea che clinicamente riporta alla fase II e alla fase III dell'eritema da rosacea e che prevede l'aumento di pustole o noduli più profondi, apparentemente causata da batteri di tipo Gram-negativi, che né il metronidazolo e neppure gli antibiotici orali possono controllare. È una patologia analoga alla follicolite da Gram-negativi che tende a svilupparsi a causa dell'acne vulgaris. La diagnosi si basa sulla coltivazione batterica sul contenuto delle pustole. (Jansen & Plewig, 1997)

3. Dinamiche eziologiche della rosacea: compromissione della barriera epidermica e ruolo dei trigger esogeni

La patofisiologia della rosacea rimane ancora incerta. Fattori genetici, mancata regolazione del sistema immunitario innato e adattativo, disfunzioni vascolari e neuronali, e microrganismi come *Demodex follicolorum* sembrano coinvolti. Inneschi come il calore, stress, raggi UV, cibo piccante, bevande calde, fumo, e alcol può peggiorare i sintomi. La rosacea è associata alla compromissione della barriera della pelle, che mostra una perdita in eccesso di acqua transepidermica, rendendo la pelle secca, predisposta al peeling e alla desquamazione, e sensibile al bruciore e pizzicore.

I meccanismi eziologici proposti possono essere raggruppati nelle seguenti categorie: vascolari, esposizioni climatiche, degenerazione della matrice, agenti chimici e digestivi, anomalie pilosebacee e microbioma. (Crawford et al., 2004)

3.1 Eziologia vascolare della rosacea: alterazioni dei meccanismi di termoregolazione cutanea e dinamiche del flusso ematico facciale.

Probabilmente la teoria più accreditata riguardo all'eziologia della patologia riguarda le anomalie nell'omeostasi del sistema vascolare della cute. Questa teoria si basa sull'effettivo rossore facciale che si nota in molti pazienti affetti da rosacea. Il rossore, o l'eritema transitorio, è controllato da due meccanismi di vasodilatazione: sostanze umorali e stimoli neurali. L'aumento proporzionale del flusso sanguigno della cute è lo stesso nell'avambraccio e nella faccia dopo una mediazione neuronale e dalla mediazione diretta del segnale del muscolo liscio. Il rossore si concentra principalmente sulla faccia e può essere spiegato dall'aumento del flusso sanguigno nell'area basale del viso, e i vasi sanguigni facciali sono più larghi, più numerosi e più vicini alla superficie rispetto agli altri in altre zone del corpo. Di conseguenza, entrambi i meccanismi neuronali e di circolazione producono un aumento del flusso sanguigno che risulta essere visibile in viso.

La mancata regolazione dei meccanismi della temperatura corporea è stata proposta come una delle cause della vasodilatazione nella rosacea. La normale risposta fisiologica all'ipertermia vede l'aumento del flusso sanguigno dalla faccia al cervello. Alcuni studi hanno dimostrato che questa risposta all'ipertermia era assente in quattro soggetti affetti da rosacea, comparati con due gruppi di controllo. Gli studi hanno anche dimostrato che con il cambiamento dovuto a stimoli di natura termica, il flusso sanguigno nei pazienti affetti da rosacea scorre più facilmente ed è più pronunciato rispetto ai gruppi di controllo. Teoricamente l'aumento della temperatura porta ad un meccanismo di scambio di calore a livello delle arterie della carotide, che segnala all'ipotalamo l'innesco della vasodilatazione. (Crawford et al., 2004)

La ricerca di strategie terapeutiche per il controllo delle reazioni di *flushing* nella rosacea eritemato-teleangectasica ha portato all'indagine di farmaci attivi sul sistema nervoso simpatico. In particolare, è stata valutata l'efficacia della *clonidina cloridrato,* un noto agente antipertensivo efficace nella soppressione di altre tipologie di reazioni vasomotorie (come quelle menopausali o carcinoidi). In un protocollo sperimentale che prevedeva la somministrazione orale di clonidina (0,05 mg due volte al giorno per due settimane), i risultati hanno evidenziato una sostanziale assenza di beneficio clinico sui trigger tipici della rosacea:

- Il trattamento non ha prodotto alterazioni significative della pressione arteriosa media, confermando la sicurezza del dosaggio impiegato.
- Le reazioni vasomotorie provocate da stimoli specifici quali l'ingestione di acqua calda, vino rosso e cioccolato non sono state inibite dalla terapia.
- È stata osservata l'insorgenza di ipotermia malare (condizione medica d'emergenza che si verifica quando il corpo perde più calore di quanto possa produrne) indotta dal farmaco. (J. K. Wilkin, 1983)

L'interpretazione dei dati suggerisce che l'efficacia potenziale della clonidina nel ridurre la reattività vascolare periferica venga neutralizzata dal fenomeno dell'ipotermia malare. Questo effetto potrebbe innescare meccanismi di compenso o alterare la termoregolazione cutanea locale, rendendo il farmaco inefficace nel contrastare la vasodilatazione indotta dai trigger alimentari e termici.

Un ruolo interessante lo ricopre anche la sostanza P, mediatore dell'infiammazione e del dolore. Tra gli altri mediatori che possono avere un ruolo importante: gastrina, serotonina, istamina, prostaglandine e peptide intestinale.

La Sostanza P è un neuropeptide (una piccola catena di 11 aminoacidi) appartenente alla famiglia delle tachichinine. Funge principalmente da neurotrasmettitore e neuromodulatore, venendo rilasciato dalle terminazioni nervose e dalle cellule immunitarie per trasmettere segnali all'interno del sistema nervoso e periferico. Nella pelle, questa molecola svolge un ruolo chiave nel collegare il sistema nervoso, quello immunitario e i tessuti cutanei. Quando la pelle subisce un danno o è esposta a fattori di stress, la Sostanza P viene rilasciata rapidamente. Provoca vasodilatazione (arrossamento) e stimola il rilascio di istamina da parte dei mastociti. Oltre alla sua azione infiammatoria iniziale, accelera la proliferazione e la migrazione di cheratinociti e fibroblasti. Aiuta a riparare i tessuti danneggiati promuovendo la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) e la chiusura delle ferite.

In condizioni normali, la Sostanza P protegge e ripara, ma un suo accumulo o una sua iperattività sono direttamente coinvolti nella patogenesi di malattie infiammatorie e psicosomatiche della pelle. Livelli elevati di questo neuropeptide si riscontrano spesso in patologie caratterizzate da forte infiammazione e prurito, come appunto la rosacea (Mijouin et al., 2013)

3.2 Influenza delle radiazioni UV e delle variabili climatiche nell'eziopatogenesi della rosacea: analisi della distribuzione foto-esposta

Alcuni autori hanno osservato che la rosacea è il risultato del danno dei vasi sanguigni che irrorano la cute e del tessuto connettivo del derma, dovuti all'esposizione di cambiamenti climatici e di temperatura. Il ruolo importante della luce solare è sostenuto dalla distribuzione dell'eritema e delle teleangectasie sulle convessità facciali. Le aree sopra alle orbite e sotto il mento, che sono protette dal sole, sono risparmiate. Si è osservato come i soggetti con pelle chiara siano più

predisposti a riacutizzazioni della patologia, che vede la sua ricomparsa all'inizio della primavera e questo è in linea con il ruolo patogeno della luce solare.

Nonostante ciò, studi epidemiologici dimostrano che solo il 17% - 30% dei pazienti affetti da rosacea subiscono un peggioramento dei sintomi dovuti alla luce del sole; diversi studi su pazienti affetti da rosacea non hanno dimostrato una maggiore sensibilità della pelle dovuta agli effetti delle radiazioni UV. (Crawford et al., 2004)

3.3 Degenerazione della matrice extracellulare e omeostasi vascolare: analisi del danno endoteliale e del supporto connettivale nel derma

Gli studi istopatologici hanno dimostrato che i soggetti affetti da rosacea mostrano un danno endoteliale e una degenerazione della matrice; in persone con diabete, la microangiopatia può portare all'alterazione del tessuto connettivo perivascolare: l'anormale omeostasi vascolare porta alla rottura dei vasi e al ritardo del rinnovo del siero proteico, alla produzione dei mediatori dell'infiammazione e a rifiuti metabolici, e tutto ciò porta alla degenerazione della matrice.

Alcuni autori sostengono che un tessuto connettivo danneggiato abbia un ruolo principale nell'indurre la patologia vascolare. Le radiazioni del sole possono essere una causa di alterazione del tessuto linfatico e della funzione dei vasi sanguigni, dovuta al danneggiamento della rete elastica delle fibre di collagene del derma. Questa teoria vuole sostenere che teleangiectasia, eritema, rossore e edema sono tutti causati da un impoverimento del tessuto connettivo che supporta i vasi cutanei, con conseguente accumulo di siero, mediatori dell'infiammazione e rifiuti metabolici.

Nonostante la dilatazione importante dei vasi, questi mantengono la capacità di dilatarsi e restringersi in risposta ad agenti vasoattivi locali e sistemici, come adrenalina, noradrenalina, istamina e acetilcolina. Questi risultati, però, supportano solo in parte il ruolo centrale della degenerazione della matrice, perché la reattività dei vasi rimane intatta. (Crawford et al., 2004)

3.4 Correlazioni eziopatogenetiche tra apparato gastrointestinale e dieta: analisi dei fattori scatenanti e delle reazioni rosaceiformi iatrogene

Sono stati teorizzati alla base della rosacea disturbi gastrointestinale e elementi della dieta. Nonostante si sappia che i cibi piccanti, alcol e bevande calde inducano il rossore nei pazienti affetti da rosacea, questi fattori non supportano un ruolo primario della dieta o di altri fattori gastrointestinali nella patogenesi della rosacea. Per quanto riguarda il ruolo dell'alcol nella rosacea, gli studi epidemiologici sono stati ostacolati dalla scarsa compliance dei pazienti, dai dati poco precisi riguardanti il consumo di alcol forniti dagli alcolisti e da popolazioni di controllo ritenute inadeguate. L'alcolismo può manifestarsi nella pelle in diversi modi, molti dei quali sono dovuti alla cirrosi, piuttosto che al consumo diretto di alcol.

Alcuni farmaci e trattamenti possono produrre sintomi simili a quelli della rosacea. *L'amiodarone* induce la rosacea e calazi (cisti benigna sulla palpebra causata dall'infiammazione cronica e del blocco delle ghiandole di Meibomio, che producono la componente oleosa delle lacrime). Gli *steroidi ad uso topico* causano eruzioni cutanee simili a quelle della rosacea. È stato osservato che in alcuni pazienti affetti da rosacea l'utilizzo di steroidi con somministrazione nasale per le riniti allergiche ha determinato importanti colpi di calore. *L'acido nicotinico* stimola l'arrossamento nei pazienti con rosacea. Le eruzioni acneiche vengono riportate in associazione con integratori che contengono un *elevato dosaggio di vitamina B6 e B12*. (Crawford et al., 2004)

3.5 Analisi della componente follicolare e microbica: dal coinvolgimento del Demodex alle strategie terapeutiche antibatteriche

Un'altra ipotesi riguardante l'eziologia della rosacea è fondata sull'anomalia del follicolo pilifero. Sono stati condotti studi da R. Marks e J.N Harcourt-Webster su 24 pazienti affetti da eritemato teleangectasia e su 74 pazienti affetti da rosacea papulo-pustolosa (Marks & Harcourt-Webster, 1969). In questo studio solo il 20%

delle 74 pustole o papule presentano delle anomalie del follicolo pilifero e l'infiammazione perifollicolare è stata riscontrata solo nel 51% dei campioni di biopsia forniti.

Un altro studio simile è stato condotto in Francia da Ramelet e Perroulaz. Tutti i 75 campioni contenevano infiltrati immunitari perivalscolari, mentre solo 13 intorno agli annessi cutanei (Ramelet & Perroulaz, 1988)

In un altro studio istologico condotto su 12 pazienti affetti da rosacea eritemato teleangectasia sono stati trovati infiltrati linfoistiocitici comuni soprattutto nella sede perivascolare, ma non perifollicolare. È comunque noto che il rinofima ghiandolare (ingrossamento benigno e progressivo del naso causato da una forma avanzata, e spesso trascurata, della rosacea) è un processo infiammatorio a base follicolare. Tra le terapie proposte avanza quella antibiotica con somministrazione topica ed orale, mirata nei confronti di alcuni microrganismi come il *Propionibacterium acnes*. Sono farmaci che includono il perossido di benzoile, che è stato osservato essere ben tollerato da pazienti affetti da rosacea papulo-pustolosa, nonostante non abbia nessuna azione antinfiammatoria.

Un altro microrganismo sul quale è stata spostata l'attenzione delle indagini è il Demodex, un organismo molto presente nella zona follicolare.

Sarebbero quindi necessarie ulteriori indagini per individuare il ruolo effettivo dell'infiammazione follicolare nella rosacea. Dalle ricerche condotte fino ad oggi resta comunque in forte dubbio il coinvolgimento del processo infiammatorio di natura follicolare come causa scatenante della rosacea. (Crawford et al., 2004; *Histopathology of Rosacea | JAMA Dermatology | JAMA Network*, s.d.)

4. Eziopatogenesi della rosacea mediata da *Demodex*: biologia del parassita, risposta immunitaria e implicazioni terapeutiche

Nel paragrafo precedente è già stato introdotto il Demodex, un acaro commensale della pelle che sembra avere un ruolo fondamentale nella rosacea. Questo microrganismo sembra preferire regioni della pelle che sono spesso affette dalla rosacea, come naso e guance. Inoltre, sembrerebbe esistere una correlazione tra l'aumento della densità del Demodex e la manifestazione della rosacea in età adulta e i pazienti affetti da rosacea sviluppano risposte immunitarie adattative nei confronti diretti degli antigeni del Demodex: tra gli studi condotti sono stati ritrovati nel siero anticorpi specifici nei confronti del Demodex e un'abbondanza di cellule T-helper in infiltrati che circondano l'acaro. (Crawford et al., 2004)

Fig. 19. L'acaro Demodex

4.1 Aspetti biologici del genere Demodex

I Demodex sono artropodi microscopici appartenenti alla classe degli Aracnidi. Nell'uomo, il microbioma cutaneo ospita tipicamente due specie distinte che occupano nicchie ecologiche specifiche nell'unità pilosebacea: il Demodex *folliculorum*, che colonizza prevalentemente il follicolo pilifero, e il *Demodex brevis*, situato più in profondità nelle ghiandole sebacee e di Meibomio.

- *D. folliculorum*: presenta due fenotipi principali che colonizzano il canale follicolare superiore; un terzo fenotipo, di forma più corta, tende a localizzarsi, invece, più in profondità.

- *D. brevis*: vive prevalentemente nelle profondità delle ghiandole sebacee e delle ghiandole di Meibomio. Questa specifica localizzazione spiega il collegamento eziopatogenetico diretto tra la proliferazione di questa specie e la disfunzione lacrimale nella rosacea oculare. (F. M. N. Forton, 2022)

Il ciclo vitale del parassita, della durata stimata tra i 14 e i 18 giorni, si svolge interamente sull'ospite. Un aspetto rilevante per la patogenesi è la mobilità notturna dei maschi sulla superficie cutanea per l'accoppiamento, seguito dalla deposizione delle uova nei dotti ghiandolari. Lo sviluppo da larva a adulto avviene in circa sette giorni, rendendo la popolazione acariana estremamente dinamica. (*Under the lash: Demodex mites in human diseases* | *The Biochemist* | *Portland Press*, s.d.)

Sebbene siano commensali ubiquitari negli adulti, la loro densità aumenta progressivamente con l'età e con la maturazione delle ghiandole sebacee post-puberale.

Dal punto di vista anatomico, il Demodex presenta un corpo tripartito (gnatosoma, podosoma e opistosoma) rivestito da un esoscheletro chitinoso trasparente. La sua patogenicità è legata a strutture specializzate:

- Apparato boccale perforante: utilizzato per penetrare le membrane dei cheratinociti e ingerirne il contenuto citoplasmatico.
- Enzimi digestivi: come proteasi e lipasi salivari che degradano i tessuti dell'ospite e il sebo per scopi nutritivi.
- Accumulo di cataboliti: un tratto biologico peculiare è l'assenza di un orifizio anale; i residui fecali vengono accumulati internamente in forma cristallizzata. (F. M. N. Forton, 2012)

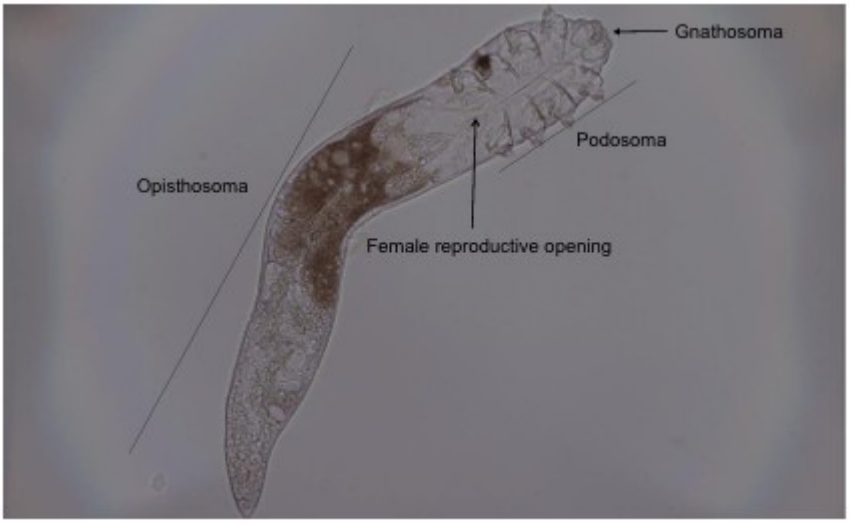


Fig. 20: struttura anatomica e morfologica del Demodex.

La morte del parassita rappresenta un momento critico per l'omeostasi cutanea. La decomposizione dell'esoscheletro di chitina e il massivo rilascio dei contenuti interni (enzimi digestivi, feci accumulate e batteri endosimbionti) agiscono come potenti stimoli immunogeni. Questo rilascio di antigeni può scatenare una reazione infiammatoria acuta, clinicamente visibile sotto forma di papule e pustole tipiche della rosacea. (*Demodex Mites Contain Immunoreactive Lipase | JAMA Dermatology | JAMA Network*, s.d.)

4.2 Caratterizzazione biologica del Demodex e correlazione clinica: una visione contemporanea

Forton conduce un’analisi sistematica (2022) e mette in luce la complessità del genere Demodex, che colonizzano selettivamente le unità pilosebacee umane. La distinzione tra le specie e la loro specifica localizzazione anatomica è fondamentale per comprendere così la patogenesi della rosacea papulo-pustolosa (PPR) e della rosacea oculare (Fig. 21)

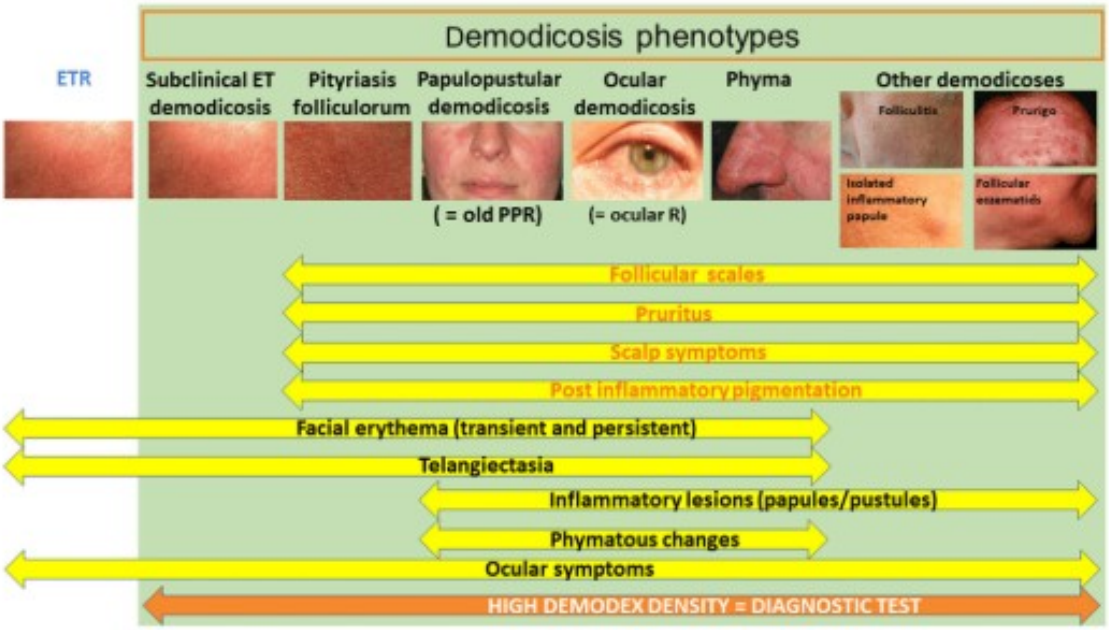


Fig. 21: i differenti fenotipi di demodicosi sono presentati in base alle loro associazioni sintomatologiche. Sono inclusi: desquamazione follicolare e altri sintomi della rosacea. Le demodicosi comuni (*pityriasis folliculorum*, demodicosi rosacea-simile, demodicosi oculare, follicolite, prurigo, eczematidi follicolari, iperpigmentazione e papula/nodulo infiammatorio isolato) sono completate dalla demodicosi eritematotelangiectasica (ET) subclinica (elevata densità di Demodex senza alcun segno clinico visibile o sintomo suggestivo di demodicosi), dalla rosacea con papulopustole (simile alla demodicosi rosacea-simile) e dal fima.

In condizioni fisiologiche, i Demodex costituiscono una parte innocua del microbiota cutaneo adulto. La transizione verso uno stato patologico avviene secondo due meccanismi principali:

1. Proliferazione anomala: ovvero si verifica un aumento della densità degli acari oltre la soglia di tolleranza immunitaria.
2. Penetrazione dermica: prevede la rottura della barriera follicolare con conseguente passaggio degli acari o dei loro detriti (e dei batteri ad essi associati, come *Bacillus oleronius*) nel derma, innescando una reazione infiammatoria granulomatosa. (F. M. N. Forton, 2022)

Forton nella sua analisi sottolinea un cambiamento metodologico fondamentale introdotto dai consensi più recenti, ossia, il passaggio dalla classificazione per sottotipi rigidi a quella per fenotipi.

- La rosacea eritematotelangiectasica (ETR) viene ora definita come "rosacea con soli sintomi vascolari".
- La Rosacea Papulo-Pustolosa (PPR) è definita come "rosacea con papulopustole".

Fig. 22: In figura è possibile notare i primi segni della rosacea PPR, con la distribuzione e diffusione dell'acaro.

Questa distinzione è cruciale per la terapia: mentre i sintomi vascolari richiedono farmaci attivi sul tono muscolare dei vasi (agonisti alfa-adrenergici), la presenza di papulo-pustole sposta l'obiettivo terapeutico verso agenti con attività antinfiammatoria e, soprattutto, acaricida (Ivermectina).

La visione contemporanea definisce la rosacea come una patologia complessa del sistema immunitario, caratterizzata da una risposta flogistica incontrollata che coinvolge sia l'immunità innata che quella adattativa. Tale processo esita in una triade sintomatologica clinica: vascolare (flushing, eritema persistente), infiammatoria (papule, pustole) e ipertrofica (fima).

4.3. Dalla reattività ambientale alla causalità parassitaria: il ruolo del *Demodex* nei pathway pro-infiammatori della rosacea

Tradizionalmente, la rosacea è interpretata come uno stato di ipersensibilità a stimoli ambientali fisiologici. Questi trigger agiscono attivando pathway intracellulari pro-infiammatori, tra cui:

- MAPK (Mitogen-Associated Protein Kinase): coinvolta nella trasduzione dei segnali indotti da radiazioni UV-B e stress ossidativo.
- NF-κB (Nuclear Factor-kappa B): è un fattore di trascrizione chiave che regola l'espressione di citochine e molecole di adesione vascolare, che portano all'attivazione della cascata infiammatoria. (S. Wu & Tong, 2010)

Tuttavia, Forton solleva un'obiezione critica: sebbene alcol, calore e dieta possano indurre un incremento transitorio dell'eritema (flushing), non risultano esserci evidenze robuste che questi fattori siano i diretti responsabili della formazione di papule, pustole o alterazioni fimatose.

In contrasto con la visione multifattoriale aspecifica, emerge con forza l'ipotesi che il Demodex sia l'attore principale della componente infiammatoria (PPR).

Per superare la natura aneddotica della controversia, Forton propone l'applicazione di tre rigidi modelli causali per determinare se l'eziologia della PPR possa essere attribuita alla proliferazione di Demodex:

1. Modello della "proliferazione anomala" (densità oltre la soglia): questo modello prevede che la transizione del *Demodex* da microrganismo commensale innocuo del microbiota a fattore patogeno sia determinata da un aumento incontrollato della sua densità follicolare. Quando il numero di acari supera la specifica soglia di tolleranza immunitaria dell'ospite, si innesca la risposta infiammatoria.
2. Modello della "penetrazione dermica" (rottura della barriera follicolare): focalizzato sul danno strutturale. La patologia si manifesta nel momento in cui si verifica la rottura fisica della barriera epiteliale del follicolo pilosebaceo. Questo permette il passaggio diretto degli acari vivi, dei loro detriti cuticolari

o dei batteri endosimbionti ad essi associati all'interno del derma, provocando una violenta reazione infiammatoria da corpo estraneo e la formazione di granulomi.

3. Modello della "causalità centrata sul parassita" (la demodecidosi come infezione cronica): la rosacea papulo-pustolosa viene inquadrata non come una generica ipersensibilità a stimoli ambientali aspecifici (come alcol, dieta o calore), ma come una vera e propria forma di demodicosi cronica. In questo modello, il *Demodex* è l'attore eziologico "necessario" e primario della cascata infiammatoria. I trigger esterni (UV, sbalzi termici) agiscono solo come co-fattori che facilitano la vita del parassita (tramite il rilascio di VEGF e la vasodilatazione), ma non sono biologicamente capaci di generare papule e pustole in assenza dell'infestazione da *Demodex*. (F. M. N. Forton, 2022)

Sicuramente inquadrare i sintomi aiuta il dermatologo ad orientarsi nella terapia da poter considerare, infatti, se la causa fosse solo l'ipersensibilità ambientale, la terapia dovrebbe basarsi esclusivamente sull'evitamento dei trigger e sui vasocostrittori, ma se invece accettiamo il modello di Forton (causalità centrata sul Demodex), il trattamento con antiparassitari come la Ivermectina non è più un'opzione secondaria, ma l'unica terapia eziologica razionale per eliminare il fattore "necessario" della cascata infiammatoria.

4.4. Analisi della densità di *Demodex* nella rosacea papulo-pustolosa: correlazione tra profondità follicolare e morfologia delle lesioni

L'evidenza della proliferazione di Demodex nella rosacea papulo-pustolosa (PPR) è supportata da dati statistici quasi univoci: la densità degli acari risulta elevata nel 98,6% dei casi, a condizione che vengano eseguite almeno due biopsie standardizzate della superficie consecutive. (F. M. N. Forton & De Maertelaer, 2017)

Un aspetto cruciale riguarda la profondità della localizzazione degli acari e la conseguente morfologia delle papulo-pustole. Possono, infatti, crearsi lesioni superficiali associate a *D. folliculorum* nel canale follicolare, che sono più facilmente

rilevabili tramite biopsia, oppure possono esserci lesioni profonde e nodulari, spesso innescate da *D. brevis* o da altri fenotipi di *D. folliculorum* localizzati in profondità. (F. M. N. Forton & De Maertelaer, 2017)

Forton evidenzia un paradosso diagnostico: più la lesione è grande e profonda, minore è la probabilità di rilevare l'acaro con i test standard, poiché l'infiammazione viene innescata in zone non raggiungibili dal campionamento superficiale.

4.5. Meccanismi di aggressione follicolare e risposta cellulo-mediata: fisiopatologia del granuloma da corpo estraneo nella rosacea

La patogenesi della rosacea è strettamente legata all'up-regulation dei Toll-like Receptor 2 (TLR2), recettori chiave dell'immunità innata. Questa attivazione innesca una cascata infiammatoria caratterizzata dall'aumento dell'espressione della catelicidina LL-37 e da un'iperattività leucocitaria. Il ruolo dei microrganismi, e in particolare del Demodex, emerge come fattore scatenante primario attraverso diversi meccanismi d'azione. (Yamasaki et al., 2007)

Il Demodex agisce come un agente stressogeno diretto per l'epitelio follicolare. Per nutrirsi e muoversi, l'acaro aggredisce la parete epidermica dei follicoli pilosebacei attraverso un’azione meccanica, cioè perforando le membrane cellulari e un’azione chimica, secernendo enzimi salivari per la digestione, tra cui lipasi (che rilasciano acidi grassi irritanti dal sebo) e proteasi (che digeriscono le proteine strutturali dei cheratinociti). Questi processi portano alla degradazione della barriera epidermica e, nei casi più gravi, della giunzione dermo-epidermica, facilitando così la penetrazione dell'acaro nel derma.

La distruzione cellulare operata dall'acaro e la sua stessa presenza rilasciano segnali di pericolo molecolare che attivano il sistema immunitario:

- DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns): che vengono rilasciati dai cheratinociti danneggiati e stressati.

- PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns): che derivano direttamente dall'acaro (es. componenti cuticolari). (Yamasaki et al., 2007)

Questi segnali inducono stress del reticolo endoplasmatico e attivano pathway intracellulari che guidano la produzione di mediatori pro-infiammatori.

Oltre all'immunità innata, il Demodex stimola il sistema immunitario adattativo attraverso diverse componenti antigeniche (Ags):

- Esoscheletro e cuticola di natura mucopolisaccaridica (presumibilmente chitinosa) dell'endocuticola e le proteine dell'esocuticola agiscono come antigeni estranei.
- Endobatteri, sono microrganismi simbionti presenti all'interno dell'acaro che possono essere rilasciati nel follicolo o nel derma.
- Proteasi parassitarie cioè enzimi che, oltre alla funzione digestiva, agiscono come potenti immunogeni. (Clanner-Engelshofen et al., 2020)

La penetrazione intradermica del Demodex innesca una risposta immunitaria cellulo-mediata estrema, dove le cellule giganti tentano di fagocitare gli acari penetrati nel derma. Questa reazione non è esclusiva della rosacea granulomatosa, ma è osservabile anche nella PPR e, talvolta, nella ETR.
Si formano in questo modo dei granulomi da corpo estraneo. (Helm et al., 1991)
L'infiltrato che si forma è composto prevalentemente da cellule T-helper (Th1 e Th17), insieme a cellule T regolatorie. È stato dimostrato che l'efficacia della risposta Th17 (con produzione di IL-17 e IL-22) è essenziale per il controllo della proliferazione del parassita. (F. M. N. Forton, 2022)
I mastociti agiscono come veri e propri "registi" dell'infiammazione e del rimodellamento tissutale nella rosacea e attraverso il rilascio di diversi mediatori, contribuiscono alla progressione della malattia: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), che porta alla formazione di nuovi vasi; istamina e proteasi, che portano infiammazione e vasodilatazione; triptasi, TGF-β1 (Transforming Growth Factor beta-1) e metalloproteasi della matrice (MMPs) stimola i fibroblasti a produrre eccessivo tessuto connettivo, portando alla formazione di fima e fibrosi.

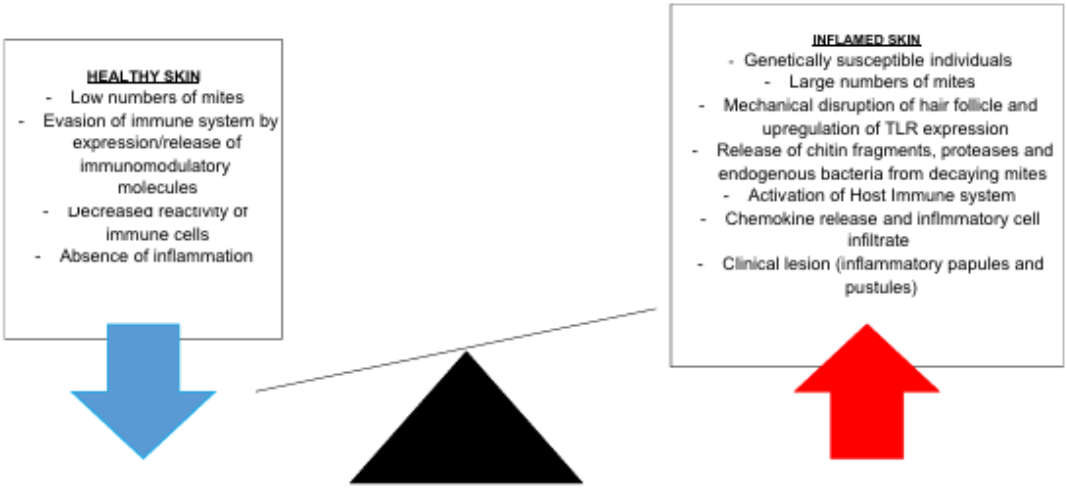


Fig. 23: uno schema che mostra l'interazione del Demodex con la pelle dell'ospite; a confronto una pelle sana e una infiammata.

Questo meccanismo spiega perché il rinofima sia così comune sul naso: l'elevata densità di follicoli pilosebacei in quest'area ospita un numero maggiore di acari, alimentando un ciclo continuo di degranulazione mastocitaria e deposizione di collagene. (Schwab et al., 2011)

L'espressione di MMP-9 (metalloproteasi) nei fibroblasti è linearmente correlata alla densità di *D. folliculorum*. Le MMP sono enzimi critici che degradano la matrice extracellulare, facilitando l'invasione infiammatoria, stimolano l'angiogenesi (formazione di nuovi vasi fragili) e attivano ulteriori cellule infiammatorie, perpetuando il danno tissutale. (Bonamigo et al., 2005)

Il controllo della proliferazione del Demodex dipende da specifici pathway molecolari. Studi su modelli di roditori (topi) e casi clinici umani suggeriscono che:

- Le molecole STAT6 e CD28 sono essenziali per una risposta immunitaria efficace contro l'acaro.
- Mutazioni *gain-of-function* del gene STAT1 (che compromettono la funzione Th17) o stati di immunodeficienza (AIDS, diabete, neoplasie) predispongono a una proliferazione incontrollata di Demodex, manifestandosi come demodicosi severa o rosacea fulminans. (Bonamigo et al., 2005)

La comprensione moderna della rosacea papulo-pustolosa impone un cambio di paradigma che vede il parassita Demodex non più come un semplice ospite occasionale, ma come il vero motore eziologico di un'infezione cronica caratterizzata da un complesso fenomeno di evasione immunitaria. In quanto parassita obbligato che risiede esclusivamente nei follicoli pilosebacei umani, il Demodex ha evoluto strategie biochimiche sofisticate per eludere il monitoraggio del sistema immunitario, garantendosi una sopravvivenza indisturbata. Questo processo avviene attraverso un'azione duale e paradossale sulla risposta dell'ospite: da un lato, l'acaro induce uno stato di immunotolleranza che gli permette di proliferare silenziosamente, mentre dall'altro innesca una risposta infiammatoria che, pur essendo visibile clinicamente sotto forma di papule e pustole, si rivela biologicamente inefficace nel debellare l'infestazione. (Akilov & Mumcuoglu, 2004) Dal punto di vista molecolare, questa capacità di manipolazione si manifesta attraverso la regolazione dei recettori dell'immunità innata e la secrezione di mediatori specifici. Inizialmente, la presenza di piccole quantità di acari porta a una down-regulation dei recettori Toll-like di tipo 2 (TLR2) nei sebociti, silenziando i segnali di allerta precoce. Quando la densità parassitaria aumenta, l'acaro stimola attivamente la produzione di interleuchina-10, una citochina antinfiammatoria che favorisce la tolleranza immunitaria. Un'ipotesi particolarmente affascinante suggerisce che il Demodex possa esporre l'antigene Thomsen nouveau (Tn), il quale, venendo riconosciuto dai recettori delle cellule dendritiche, le trasforma in elementi tollerogenici capaci di indurre il cosiddetto "esaurimento delle cellule T". In questo stato, i linfociti T-helper e citotossici, pur essendo presenti nel derma circostante, perdono la loro capacità effettrice, rendendo la risposta immunitaria del paziente del tutto inutile ai fini dell'eradicazione del parassita. (Lacey et al., 2018)

Questa inefficienza immunologica alimenta un circolo vizioso alimentato anche dalla componente neurovascolare e dall'attività dei mastociti dermici. Fattori esterni come le radiazioni UV, il calore o lo stress rilasciano neuropeptidi come la Sostanza P, che a loro volta stimolano i mastociti a produrre il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Poiché il VEGF possiede spiccate proprietà immunosoppressive, esso agisce sinergicamente con l'acaro per mantenere lo stato di esaurimento linfo-cellulare, favorendo ulteriormente la proliferazione del Demodex. Contemporaneamente, la secrezione di metalloproteasi e triptasi da

parte dei mastociti degrada la matrice extracellulare e stimola i fibroblasti, ponendo le basi per quel rimodellamento tissutale che conduce alle alterazioni fimatose tipiche degli stadi più avanzati. (D. Li et al., 2012)

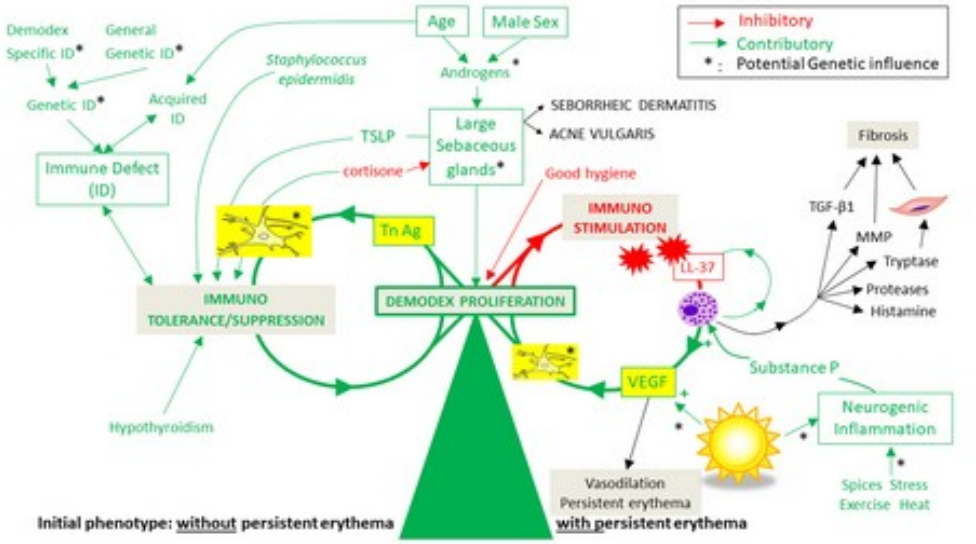


Fig. 24: l'ipotesi fisiopatologica della rosacea papulo-pustolosa come infezione cronica da Demodex con esaurimento delle cellule T. L'acaro esercita due azioni opposte sull'immunità, che risultano da un'immunosoppressione che ne favorisce la proliferazione. Probabilmente tramite il suo antigene (Tn), induce la formazione di cellule dendritiche, garantendo la propria sopravvivenza; ciò si traduce in un quadro clinico con scarsa o nulla infiammazione. Poi, tramite i recettori Toll-like di tipo 2 (TLR2), il *Demodex* induce una risposta immunitaria innata e successivamente adattativa mirata alla sua eliminazione. Queste risposte vengono poi alterate dalle proprietà immunosoppressive del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), che agisce insieme alle cellule dendritiche per indurre l'esaurimento delle cellule T, favorendo così la proliferazione dell'acaro. Tali risposte inefficaci esitano nel quadro clinico infiammatorio caratterizzato dalle papulopustole.

L'evidenza clinica che la densità di Demodex nei soggetti con rosacea eritematotelangiectasica (ETR) si collochi in una posizione intermedia tra la pelle sana e quella affetta da rosacea papulo-pustolosa (PPR) suggerisce che lo stato vascolare alterato predisponga alla proliferazione del parassita. Circa il 44% dei pazienti con ETR presenta infatti un'elevata densità di acari, un dato che supporta l'ipotesi secondo cui l'ETR funga da substrato facilitante per il successivo sviluppo della componente infiammatoria. (F. Forton & De Maertelaer, 2019)

Questo fenomeno può essere ricondotto alle proprietà immunosoppressive dei glucocorticoidi endogeni e, in particolare, del fattore di crescita dell'endotelio

vascolare (VEGF), i cui livelli risultano significativamente aumentati nel derma dei pazienti affetti da rosacea.

Il VEGF, oltre a promuovere l'angiogenesi e la chemiotassi, esercita un'azione di immunomodulazione simile a quella osservata in ambito oncologico, dove induce l'esaurimento delle cellule T (*T-cell exhaustion*) e permette alle cellule tumorali di sfuggire alla sorveglianza immunitaria. Nella rosacea, il VEGF viene prodotto in risposta all'infiammazione neurogenica, alla cascata flogistica e all'induzione dei raggi UV-B su cheratinociti e fibroblasti. È pertanto probabile che questo fattore collabori con le cellule dendritiche tollerogeniche create dal Demodex per innescare la proliferazione iniziale dell'acaro già durante la fase eritematotelangiectasica. (F. Forton & De Maertelaer, 2019)

La discrepanza temporale tra gli effetti pro-angiogenici del VEGF (che causano il rossore visibile) e i suoi effetti immunomodulatori spiega perché metà dei soggetti con ETR possa presentare ancora densità parassitarie normali. Tuttavia, l'azione del VEGF sulla proliferazione degli acari giustifica il motivo per cui, nell'evoluzione clinica della patologia, la comparsa di papule e pustole segua quasi costantemente una fase di eritema persistente e non viceversa. Questo meccanismo di "fuga immunitaria" mediato dal background vascolare chiarisce la natura progressiva della malattia, in cui la vasodilatazione cronica non è solo un sintomo estetico, ma un fattore permissivo che alimenta la colonizzazione parassitaria e la successiva amplificazione della risposta infiammatoria. (Tan et al., 2013)

La distinzione convenzionale tra rosacea papulo-pustolosa (PPR) e demodicosi "rosacea-simile" appare, a un'analisi rigorosa, estremamente difficile da confermare. Tale separazione si basa su definizioni non omogenee: puramente clinica per la rosacea ed eziologica per la demodicosi. In realtà, le due condizioni condividono un quadro sovrapponibile: nessun sintomo è specifico di una sola entità, i reperti istologici sono identici e le densità di Demodex risultano analoghe, con una tendenza paradossalmente superiore proprio nella PPR. Inoltre, la risposta clinica allo stesso trattamento acaricida e la possibilità che le due manifestazioni si presentino in successione nello stesso paziente suggeriscono che si tratti di un'unica patologia. (F. M. N. Forton & De Maertelaer, 2017)

Questa sovrapposizione diagnostica non si limita alla forma papulo-pustolosa, ma investe anche la componente vascolare e quella oculare. La distinzione tra rosacea eritematotelangiectasica (ETR) e *pityriasis folliculorum* appare spesso ambigua, poiché l'eritema persistente accompagnato da desquamazione follicolare configura di fatto la medesima entità patologica. Allo stesso modo, la rosacea oculare e la demodicosi oculare risultano ampiamente indistinguibili; in entrambi i casi, il ruolo determinante dell'acaro è supportato dalla correlazione tra la sua proliferazione, i livelli di citochine infiammatorie e il netto miglioramento clinico ottenuto in seguito a terapia acaricida.

Il paradosso risiede nel fatto che, mentre il ruolo causale del Demodex è comunemente accettato per la demodicosi, esso viene ancora dibattuto per la rosacea, nonostante i postulati di Koch non siano soddisfatti in misura maggiore in una rispetto all'altra. Forton conclude dunque con un sillogismo logico: se la demodicosi è causata dalla proliferazione di Demodex, e se le diverse forme di rosacea (ETR, PPR e oculare) sono clinicamente e istologicamente identiche alle varie forme di demodicosi, è logico concludere che anche la rosacea papulo-pustolosa sia causata dalla proliferazione del parassita. (F. M. N. Forton & De Maertelaer, 2019)

L'efficacia terapeutica dei trattamenti acaricidi topici sui sintomi della rosacea papulo-pustolosa (PPR) rappresenta uno degli argomenti più solidi a sostegno del ruolo patogenetico del Demodex. L'eradicazione dei parassiti si traduce in una remissione clinica della patologia, un fenomeno ampiamente documentato con l'impiego di diverse molecole in contesti differenti.

Un esempio significativo è l'utilizzo *dell'olio di tea tree* nel trattamento della blefarite da Demodex, o l'impiego dell'ivermectina topica nella PPR. Tuttavia, l'evidenza più interessante citata da Forton riguarda l'uso del *benzile benzoato*. A differenza dell'ivermectina o dell'olio di tea tree, il benzile benzoato non possiede note proprietà antinfiammatorie; al contrario, è una sostanza potenzialmente irritante per la cute. Il fatto che il benzile benzoato riesca comunque a produrre un miglioramento clinico della PPR, pur essendo privo di attività lenitiva, suggerisce che il beneficio non derivi dalla modulazione dell'infiammazione in sé, ma esclusivamente dall'azione acaricida diretta. Sebbene Forton sottolinei la necessità

di ulteriori studi controllati verso placebo per confermare definitivamente questi dati, l'evidenza clinica suggerisce che l'infiammazione nella rosacea sia una conseguenza secondaria e che la rimozione dell'agente causale (Demodex) sia la chiave per la risoluzione del quadro patologico. (*Treatment of rosacea and demodicosis with benzyl benzoate: effects of different doses on Demodex density and clinical symptoms - PubMed*, s.d.)

4.6. Evoluzione dei criteri di causalità nella rosacea: dai limiti istologici dei postulati di Koch al modello del network causale di Rothman

Nella letteratura dermatologica meno recente, il ruolo patogenetico del Demodex è stato spesso minimizzato o negato sulla base di studi istologici che non riscontravano una correlazione diretta tra la presenza dell'acaro e l'infiammazione. Due studi pionieristici, in particolare, descrivevano nelle biopsie di rosacea solo un lieve infiltrato perifollicolare, rilevando pochi parassiti e, soprattutto, un'assenza di flogosi attorno ai follicoli infestati. Queste osservazioni avevano portato la comunità scientifica dell'epoca a ritenere che la proliferazione di Demodex fosse un evento raro o puramente casuale, privo di un legame statistico con l'infiltrato infiammatorio della patologia. (Marks & Harcourt-Webster, 1969; Ramelet & Perroulaz, 1988). Tuttavia, Forton sottolinea come tali conclusioni siano oggi da considerarsi obsolete. La ricerca moderna, supportata da metodologie di campionamento più precise e da analisi statistiche su larga scala, ha ampiamente smentito questi dati. È stato infatti dimostrato che l'infiltrato linfocitario perifollicolare non solo è una caratteristica distintiva della rosacea, ma è anche statisticamente correlato alla presenza e al numero di acari all'interno dei follicoli. (Y.-S. Chang & Huang, 2017a). Il punto di svolta risiede nel dato epidemiologico attuale: quando si utilizzano tecniche diagnostiche standardizzate, si osserva un'elevata densità di Demodex nella quasi totalità dei soggetti affetti da rosacea papulo-pustolosa (PPR). Questo "rebuttal" scientifico serve a ricordare che la mancata osservazione del parassita in passato non era dovuta alla sua assenza, ma ai limiti tecnici dei primi studi istologici,

confermando la necessità di aggiornare costantemente i criteri diagnostici e i protocolli di ricerca in campo dermatologico. (Y.-S. Chang & Huang, 2017a)

Un'obiezione storica alla teoria parassitaria della rosacea sostiene che, essendo il Demodex un commensale ubiquitario presente in quasi tutti gli individui (spesso anche in alte densità senza causare sintomi), mancherebbe quel "gradiente biologico" necessario per definirlo un agente patogeno. Secondo questa visione, la semplice presenza dell'acaro non spiegherebbe l'insorgenza delle papule e delle pustole tipiche della rosacea. (Zhao et al., 2011)

Tuttavia, Forton confuta questa tesi sottolineando che la natura commensale dell'acaro a basse densità non esclude affatto un potenziale effetto patogeno nel momento in cui si verificano due condizioni: la sua proliferazione eccessiva o la sua penetrazione nel derma. L'assenza di una reazione infiammatoria violenta in presenza di elevate densità parassitarie non è una prova di innocuità, bensì il risultato diretto dell'azione manipolatoria dell'acaro sul sistema immunitario dell'ospite.

In questi casi, l'azione immunosoppressiva esercitata dal Demodex (attraverso l'induzione di citochine antinfiammatorie e la creazione di uno stato di tolleranza) prevale sulla sua azione immunogena. Il risultato clinico è un fenotipo non infiammatorio o non eritematoso, come si osserva nella *pityriasis folliculorum* (una condizione dermatologica benigna causata dallo stesso acaro). Questa variante rappresenta la prova che l'acaro può colonizzare massicciamente la pelle "silenziando" le difese dell'ospite; la rosacea papulo-pustolosa (PPR) insorgerebbe invece quando questo equilibrio tra tolleranza e immunogenicità si spezza, innescando una risposta infiammatoria che, pur essendo visibile e dolorosa, rimane comunque inefficiente nel debellare l'infestazione. (F. M. N. Forton, 2018)

Una delle critiche storiche più frequenti all'ipotesi parassitaria della rosacea riguarda l'impossibilità di soddisfare i postulati originali di Koch (Walker et al., 2006) formulati per stabilire il nesso causale tra un microrganismo e una malattia. Tuttavia, questa obiezione è oggi considerata scientificamente superata. La medicina moderna ha ampiamente dimostrato che un microrganismo può indurre manifestazioni patologiche estremamente variabili a seconda dell'ospite e delle circostanze

ambientali, e che solo la prima parte del criterio di Koch — la presenza abbondante dell'agente negli individui malati — rimane un caposaldo sempre valido.

L'approccio contemporaneo sostituisce l'idea di una singola causa universale con il concetto di network causale, ampiamente sviluppato dal modello di Rothman (Bizouarn, 2012). In questo scenario, l'agente eziologico (nel nostro caso il Demodex) non è da solo "sufficiente" a produrre la patologia, ma ne rappresenta la causa necessaria o essenziale: in sua assenza, la malattia non può manifestarsi (così come non esiste tubercolosi senza *Mycobacterium tuberculosis*). La rosacea papulo-pustolosa (PPR) illustra perfettamente questo principio: sebbene l'acaro sia presente nella pelle di quasi tutti gli adulti, esso diventa patogeno solo quando "circostanze favorevoli" ne permettono una proliferazione eccessiva. (Fredericks & Relman, 1996)

Il Demodex agisce quindi come il fulcro di un sistema in cui devono convergere diversi co-fattori, quali la predisposizione genetica, l'iperplasia sebacea o, come discusso precedentemente, uno stato di immunotolleranza indotto dal background vascolare. Senza la presenza massiccia dell'acaro, questi fattori da soli non produrrebbero le papulopustole. Pertanto, applicando criteri di causalità aggiornati e modelli epidemiologici moderni come quelli di Hill o Rothman, il Demodex può esser legittimamente riconosciuto come il principale agente causale della PPR (Tab. 6)

	Koch's postulates	Demodex and rosacea with papulopustules (PPR)
1	**The microorganism must be found in abundance in all organisms suffering from the disease,** but should not be found in healthy organisms	**Demodex proliferation is observed in almost all PPR subjects (others probably being false negative results)** The Demodex mite is present in all adult individuals, so is not absent from healthy subjects
2	The microorganism must be isolated from a diseased organism and grown in pure culture	As Demodex is a host-specific obligate parasite, it can probably never be grown in a pure culture medium, probably requiring the structure of the follicles and the human origin of the follicles to grow
3	The cultured microorganism should cause disease when introduced into a healthy organism	As Demodex is host species specific, massive experimental animal infestation will also not be possible
4	The microorganism must be re-isolated from the inoculated, diseased experimental host and identified as being identical to the original specific causative agent	As a result, subsequent isolation of the mite from the sick host will not be possible either

.

Tab. 6: confronto e paragone tra i postulati di Koch (1890) ed ipotesi contemporanee dell'influenza del Demodex. I primi postulati di Koch sono diventati obsoleti nel tempo, poiché la causalità di molti agenti infettivi è stata convalidata senza che tali criteri fossero stati pienamente soddisfatti. L'unico criterio rimanente che risulta sempre soddisfatto è la prima parte del primo postulato: il microrganismo deve essere presente in abbondanza in tutti gli organismi che soffrono della malattia.

4.7 L'avvento degli acaricidi moderni nella gestione della rosacea: revisione critica dei limiti metodologici e nuovi standard terapeutici

Una delle ipotesi attualmente più diffuse in ambito dermatologico suggerisce che la proliferazione del Demodex sia una conseguenza, e non la causa, dell'infiammazione osservata nella rosacea. Secondo questa visione, l'infiammazione iniziale altererebbe la barriera cutanea, creando un ambiente favorevole alla colonizzazione parassitaria, in modo analogo a quanto accade nella dermatite atopica con le superinfezioni da *Staphylococcus aureus*. In quest'ottica, l'acaro agirebbe solo come un fattore aggravante secondario o un semplice marcatore della malattia. (Holmes, 2013)

Tuttavia, Forton confuta decisamente questa posizione attraverso diversi argomenti clinici e biologici:

- Indipendenza dall'infiammazione: a differenza dello *S. aureus*, il *Demodex* non necessita di una barriera cutanea compromessa o di un background infiammatorio per proliferare. Questo è dimostrato dalla *pityriasis folliculorum*, una condizione in cui si osserva una massiccia proliferazione di acari in totale assenza di segni flogistici.
- Specificità della patologia: se la proliferazione fosse una semplice conseguenza delle lesioni cliniche, il Demodex dovrebbe aumentare in tutte le patologie infiammatorie del volto. Al contrario, studi comparativi mostrano che l'elevata densità parassitaria è specifica della rosacea e non si riscontra costantemente in altre dermatosi facciali.
- Primato dell'azione parassitaria: l'anatomia dell'acaro e le evidenze istologiche indicano che è il Demodex stesso a creare attivamente la breccia nell'epidermide. Le immagini mostrano l'acaro mentre attraversa la parete follicolare per penetrare nel derma, innescando l'infiammazione perifollicolare esattamente nel punto di contatto. È dunque molto più probabile che sia il parassita a indurre la flogosi piuttosto che il contrario. (F. Forton & De Maertelaer, 2019)

Infine, la prova farmacologica definitiva risiede nell'efficacia dei trattamenti acaricidi puri. Se la proliferazione del Demodex fosse solo un epifenomeno, la sua eliminazione non porterebbe a un miglioramento delle lesioni cliniche. Il fatto che la rimozione dei parassiti porti alla guarigione clinica dimostra che l'acaro è il responsabile diretto delle lesioni e non un mero passeggero della cascata infiammatoria.

Il legame tra Demodex e i sintomi della rosacea non si limita alle lesioni infiammatorie: i fattori che scatenano il flushing favoriscono la replicazione del parassita incrementando i livelli di VEGF e l'infiammazione neurogena. Per quanto riguarda le manifestazioni fimatose, esse rappresentano l'esito di una risposta immunitaria (innata e adattativa) indotta dal Demodex, caratterizzata dalla degranulazione mastocitaria e dal conseguente rilascio di mediatori infiammatori. (F. M. N. Forton, 2022)

Il dibattito sulla correlazione tra Demodex e rosacea si è evoluto significativamente con l'avvento dell'*ivermectina* nel 2015. Se in precedenza l'efficacia di terapie aspecifiche (come lo zolfo o il metronidazolo) faceva ipotizzare che la demodecidosi fosse una condizione separata, oggi si ritiene che il successo clinico degli acaricidi moderni confermi il ruolo del parassita. I limiti metodologici di studi passati — tra cui campionamenti bioptici non rappresentativi e la mancanza di misurazioni basali della densità di Demodex — avevano probabilmente sottostimato l'impatto del trattamento sulla popolazione dei parassiti. (McClellan & Noble, 2000a)

4.8 Verso un paradigma unitario della rosacea: manipolazione immunitaria, esaurimento linfocitario e il ruolo centrale del *Demodex*

La discussione presentata finora sposta il baricentro eziologico della rosacea papulo-pustolosa (PPR) verso una proliferazione patologica di Demodex, configurando la patologia come una forma di demodecidosi cronica. In questo modello, il parassita non è un semplice spettatore, ma un modulatore attivo capace di indurre uno stato di esaurimento linfocitario (T-cell exhaustion) nell'ospite.

Secondo questa prospettiva, il Demodex manipola i meccanismi di immunotolleranza cutanea a proprio vantaggio, un processo favorito da fattori costituzionali o acquisiti (ipertrofia sebacea, flushing, immunodeficienze). La risposta infiammatoria che ne deriva viene deviata dalle proprietà immunosoppressive del VEGF, che trasforma il tentativo di difesa dell'organismo in un circolo vizioso che facilita ulteriormente la sopravvivenza del Demodex. (Shaik-Dasthagirisaheb et al., 2013)

Questa visione si distingue dai modelli classici della letteratura per alcuni pilastri fondamentali:

- Primato del parassita: l'evento scatenante è la replicazione del Demodex e non la reazione immunitaria per sé.

- Evasione immunitaria: viene introdotto il ruolo dell'antigene Tn del mite come strumento per indurre tolleranza nelle cellule dendritiche, elementi chiave del network patogenetico.
- Multifunzionalità del VEGF: Il fattore di crescita endoteliale non agisce solo sui vasi, ma funge da mediatore immunosoppressivo che alimenta la proliferazione parassitaria.
- Inquadramento dei trigger esterni: stimoli come calore, alcol o raggi UV sono reinterpretati come co-fattori: essi promuovono indirettamente il parassita attraverso il rilascio di VEGF e la vasodilatazione, ma non sono ritenuti capaci di generare papulo-pustole in assenza del Demodex.
- Unitarietà delle patologie: la demodecidosi e la rosacea non sono più considerate entità cliniche distinte, ma diverse manifestazioni di un unico spettro patologico, dove il fenotipo finale (dalla *Pityriasis folliculorum* alla PPR) dipende dal delicato equilibrio tra stimolazione e soppressione del sistema immunitario. Sinergia di circoli viziosi: la progressione della malattia è spiegata da una serie di meccanismi a feedback che portano alla fusione dei diversi sottotipi clinici e all'esacerbazione della flogosi cronica. (F. M. N. Forton, 2022)

4.9 Evidenze statistiche: metanalisi della prevalenza del Demodex

Se gli articoli di Forton spiegavano il *perché* biologico, la meta-analisi (pubblicato sul *Journal of the American Academy of Dermatology*) fornisce il quanto statistico, confermando che l'associazione tra Demodex e rosacea non è un'opinione, ma un dato matematicamente rilevante.

Per risolvere le discrepanze riportate in letteratura riguardo al grado di infestazione da Demodex, è stata condotta una revisione sistematica con meta-analisi basata su 23 studi caso-controllo per un totale di 1.513 pazienti. I risultati confermano in modo inequivocabile la stretta correlazione tra l'acaro e la patologia dermatologica. Dall'analisi dei dati emerge che i pazienti affetti da rosacea hanno una probabilità 9 volte superiore di presentare un'infestazione da Demodex rispetto ai gruppi di controllo sani. Non si tratta solo di una presenza maggiore in termini percentuali,

ma anche quantitativi: la densità degli acari è significativamente più elevata nei pazienti con rosacea, con una differenza media standardizzata (SMD) di 1,617. Un dato di particolare rilievo è che l'aumento della densità di Demodex non è esclusivo della forma papulo-pustolosa (PPR). La meta-analisi ha dimostrato che:

- La rosacea eritematotelangiectasica (ETR) (fig.25) presenta una densità significativamente più alta rispetto ai controlli sani.
- La rosacea papulo-pustolosa (PPR) (fig.26) mostra valori analogamente elevati.

Fig. 25: un esempio di rosacea eritematotelangiectasica (ETR), distribuita soprattutto su guance e naso.

Fig. 26: rosacea papulo-pustolosa (PPR), localizzata su guance e naso.

Questi numeri supportano l'idea che il Demodex giochi un ruolo attivo in entrambe le varianti cliniche, suggerendo che la proliferazione parassitaria possa essere un fattore comune sottostante anche alle manifestazioni prevalentemente vascolari.

L'uso della biopsia cutanea superficiale standardizzata emerge come il metodo di elezione per quantificare questa infestazione, permettendo di superare le variazioni inter-studio e di stabilire criteri diagnostici più oggettivi. Sebbene il legame tra Demodex e rosacea sia oggetto di studio fin dal 1961, i risultati della letteratura scientifica sono rimasti a lungo inconsistenti. Fino a poco tempo fa, molti studi avevano fallito nel definire un ruolo patogenetico chiaro, limitandosi a osservare una presenza generica dell'acaro. Il limite principale delle ricerche passate risiedeva nell'omissione dei cosiddetti "fattori di confondimento", come il tipo specifico di rosacea e la natura dei gruppi di controllo. La ricerca attuale ha superato questi ostacoli attraverso l'analisi di sottogruppo, giungendo a conclusioni più solide:

- Associazione trasversale: è stato confermato che sia i pazienti con rosacea eritematotelangiectasica (ETR) sia quelli con rosacea papulo-pustolosa (PPR) presentano una prevalenza e un grado di infestazione da Demodex significativamente più elevati rispetto ai controlli sani.
- Importanza della densità: La letteratura più recente concorda sul fatto che il tasso di infestazione (presenza/assenza) sia meno rilevante rispetto alla densità parassitaria. È la quantità eccessiva di acari a determinare il passaggio da commensalismo a patogenicità

A supporto di questa associazione, l'uso clinico di agenti antiparassitari come *lapermetrina* e *l'ivermectina* topica ha fornito risultati promettenti, in particolare nei pazienti con PPR. Questi successi terapeutici non rappresentano solo un sollievo per i pazienti, ma fungono da "controprova" scientifica: l'efficacia di un trattamento mirato all'acaro convalida l'ipotesi che il Demodex non sia un semplice spettatore, ma un attore centrale nella patogenesi della malattia, estendendo questo sospetto anche alla forma vascolare (ETR), dove il suo ruolo era precedentemente considerato marginale (Y.-S. Chang & Huang, 2017b).

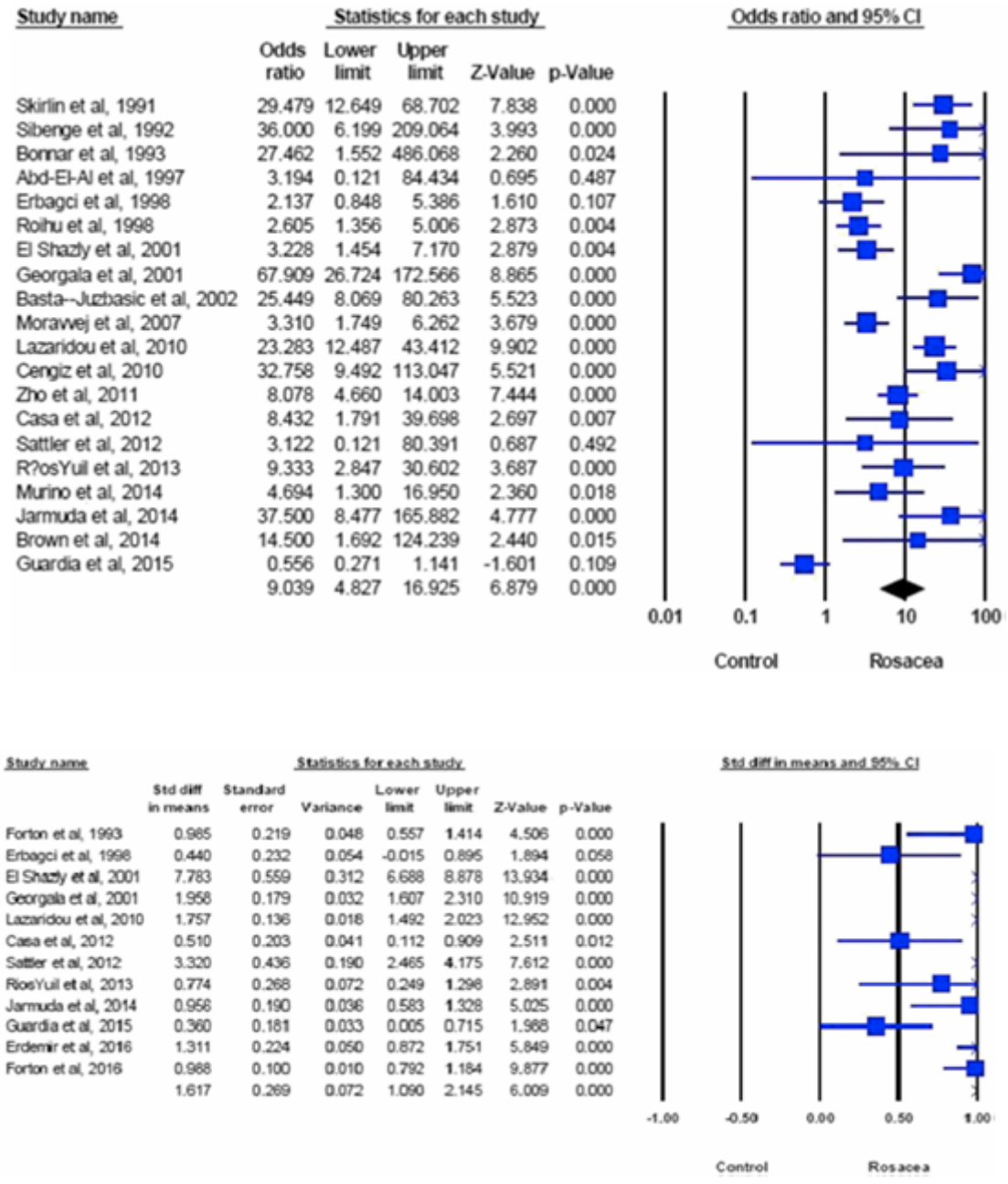


Fig. 27: Forest plot. Confronto della prevalenza dell'infestazione da acari del genere Demodex tra i pazienti affetti da rosacea e il gruppo di controllo.

Un altro studio condotto da D.Gonzales-Hinojosa su 83 individui ha saputo dimostrare che l'associazione tra rosacea e infestazione da Demodex non si limita alla superficie cutanea, ma coinvolge significativamente anche l'apparato oculare. La ricerca ha messo a confronto 41 pazienti affetti da rosacea (31 con sottotipo eritematotelangiectasico e 10 con sottotipo papulo-pustoloso) con un gruppo di

controllo di 41 referenti sani, privi di alterazioni oftalmiche o diagnosi di rosacea. È emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi:

- nel gruppo rosacea: ben 24 pazienti su 41 sono risultati positivi alla presenza dell'acaro.
- nel gruppo di controllo: solo 8 individui su 41 (circa il 19,5%) presentavano l'infestazione.

L'analisi dei sottotipi ha rivelato che la presenza del parassita è comune a entrambe le varietà di rosacea, essendo stata riscontrata in 16 pazienti con ETR e in 8 con PPR. Tuttavia, in termini proporzionali, la varietà papulo-pustolosa ha mostrato una prevalenza di infestazione superiore. Lo studio conclude che la diagnosi di rosacea rappresenta un fattore di rischio determinante per l'infestazione ciliare da Demodex, indipendentemente da variabili quali l'età o il sesso del paziente.

Location	Rosacea	Healthy	Percentage difference
Right upper eyelid	41	14	193
Left upper eyelid	16	9	78
Lower right eyelid	19	8	138
Lower left eyelid	30	2	1400
Total	106	33	221

Tab. 7: distribuzione del Demodex.

Osservando la tabella 7 si può notare come la distribuzione supporta l'ipotesi biochimica secondo cui il sebo funga da fonte energetica primaria per l'acaro, favorendone la proliferazione nelle aree a maggiore attività ghiandolare, come le guance e i bordi palpebrali. Un elemento di svolta nella comprensione della patofisiologia è la simbiosi tra il Demodex e il batterio "Bacillus oleronius". Gli studi di sieroreattività hanno dimostrato una correlazione significativa tra la presenza di anticorpi contro le proteine di questo bacillo e la gravità della rosacea facciale e dell'infiammazione del bordo palpebrale.

L'interazione avviene su due livelli:

- Infiammazione sistemica: le proteine batteriche agiscono come antigeni che innescano una cascata infiammatoria cronica.

- Danno corneale: è stato osservato che l'esposizione delle cellule epiteliali corneali alle proteine di *B. oleronius* provoca una risposta cicatriziale aberrante.

Questo chiarisce il legame eziologico tra l'alta densità di Demodex e lo sviluppo di complicanze gravi come le ulcere corneali.

I dati presentati aprono nuove frontiere per il trattamento farmacologico. Se la rosacea è il risultato di una simbiosi tra parassita e batterio, la terapia deve essere mirata a interrompere questa collaborazione attraverso l'eradicazione del vettore contando sull'uso di acaricidi, eliminando contemporaneamente il "serbatoio" di *B. oleronius* e tramite una modulazione della risposta. Comprendere se il trattamento dell'infestazione oculare possa modificare il decorso della malattia anche a livello facciale è la sfida della ricerca futura. (Gonzalez-Hinojosa et al., 2018)

5. Altre possibili cause scatenanti la rosacea

5.1 Asse intestino-cute: l'influenza delle patologie gastrointestinali e di *H. pylori* sulle manifestazioni eritematose

L'attenzione delle possibili cause scatenanti la rosacea si è spostata anche su *Helicobacter pylori*. Questo interesse è emerso dalle radicate ed apparenti associazioni tra la rosacea e le patologie gastrointestinali, come gastrite, ipocliridria e un'anomalia della mucosa del digiuno. Da alcuni studi è stato osservato che le variazioni stagionali della rosacea ricordano l'andamento dell'ulcera peptidica, patologia riconosciuta nella maggior parte dei casi come conseguenza dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Inoltre, in metronidazolo, ampiamente utilizzato nel trattamento della rosacea si è dimostrato anche un agente efficace contro l'*H. pylori*. (Rebora & Drago, 2000a)

L'*H. pylori* è una delle più comuni infezioni. Nonostante l'ampia diffusione di Helicobacter pylori nella popolazione generale e la sua abituale natura poco patogena, le evidenze disponibili non consentono di stabilire un chiaro rapporto di causa tra con la rosacea. Tuttavia, numerosi studi hanno rilevato una maggiore

prevalenza di infezione da *H. pylori* nei pazienti affetti da questa condizione cutanea. Altri studi, condotti anche con gruppi di controllo appaiati per età e sesso, non hanno confermato l'associazione tra *H. pylori* e rosacea (Utaş et al., 1999). Al contrario, altre ricerche hanno riportato, al termine di protocolli terapeutici eradicanti l'infezione da *H. pylori*, sia un miglioramento clinico della rosacea, sia l'assenza di effetti significativi. È importante sottolineare che nessuno di questi studi ha implementato un controllo completo delle variabili che possono essere confondenti per influenzare l'attività di *H. pylori*, quali sesso, età, condizione socio-economica e l'assunzione di farmaci. Inoltre, nessuno di essi è stato progettato con una potenza statistica sufficiente a tenere conto della diffusione ubiquitaria dell'infezione nella popolazione generale. (Rebora & Drago, 2000b)

Recentemente sono state formulate nuove ipotesi interessanti sul ruolo patologico dell'*H. pylori*. È noto che l'infezione da *H. pylori* porti all'aumento di alcune sostanze vasoattive come istamina, prostaglandine, leucotrieni e citochine. Questi mediatori vascolari si trovano solo nei ceppi di *H. pylori* che producono una citossina specifica: CagA (gene A associato alla citossina) o VacA (gene A associato alla vacuolizzazione). Sono stati comparati 60 pazienti affetti da rosacea con soggetti di controllo con dispepsia non ulcerosa, abbinati per età e sesso. Quello che è stato osservato è che in caso di infezione da *H. pylori* il 67% dei pazienti affetti da rosacea presentava positività per il gene CagA, rispetto al 32% nel gruppo di controllo. In più, in questi pazienti erano evidenti livelli sistemici elevati di fattore di necrosi tumorale α e IL-8.(Utaş et al., 1999). Dopo l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, i sintomi della rosacea sono scomparsi in quasi tutti i pazienti e i livelli dei mediatori dell'infiammazione si sono normalizzati. (G.H.Crawfor, 2004, p. 327-341).

In conclusione, con certezza si può stabilire che *H. pylori* si trova comunemente in pazienti affetti da rosacea e nella popolazione sana generale e che i trattamenti mirati all'eradicazione dell'*H. pylori* possono anche influenzare il risultato della rosacea.

5.2 Correlazione tra attività enzimatica intestinale e omeostasi cutanea: l'isoforma IAP come mediatore dell'asse intestino-pelle

È ampiamente documentato, quindi, che numerosi fattori dietetici e ormonali influenzino la gravità e la progressione clinica della rosacea, modulando, tra gli altri meccanismi, anche l'attività della fosfatasi alcalina intestinale (IAP, *Intestinal Alkaline Phosphatase*). L'IAP è un enzima di membrata ancorato alla superficie degli enterociti, la cui principale funzione consiste nella defosforilazione e conseguente detossificazione dei lipopolisaccaridi (LPS o endotossine) derivanti dalla membrana esterna dei batteri Gram negativi presenti nel lume intestinale. Attraverso questo meccanismo, l'AIP è in grado di attenuare l'attivazione della risposta infiammatoria, promuovendo al contempo uno stato di tolleranza immunitaria nei confronti della flora batterica commensale.
Questo enzima riveste un ruolo fondamentale nella regolazione della risposta immunitaria intestinale, in quanto è in grado di inibire l'attivazione infiammatoria indotta dai batteri del microbiota. Tale funzione suggerisce l'esistenza di un possibile meccanismo patogenetico attraverso il quale le disfunzioni intestinali possano essere correlate all'infiammazione cutanea tipica della rosacea.
L'attività della IAP viene comunemente rilevata tramite analisi biochimica standard su campioni ematici; tuttavia, negli ultimi anni sono stati sviluppati metodi più specifici e sensibili per la quantificazione diretta dell'attività enzimatica della sua isoforma intestinale. Pertanto, lo studio delle correlazioni tra livelli di IAP e manifestazioni cliniche della rosacea, sia nei pazienti sia nei controlli sani, può essere effettuato mediante procedure non invasive, relativamente semplici e a basso costo. Qualora venisse riscontrata una ridotta attività enzimatica della IAP nei soggetti affetti da rosacea, i sintomi acuti potrebbero essere gestiti attraverso l'integrazione orale di IAP o mediante la somministrazione di farmaci attivatori della stessa, già oggetto di sperimentazione in altre condizioni patologiche e a carico dell'apparato gastrointestinale. Ancora più rilevante, in una prospettiva di lungo termine, il controllo clinico della rosacea potrebbe essere efficacemente supportato dai pazienti stessi attraverso interventi nutrizionali mirati a incrementare fisiologicamente l'attività della IAP, rappresentando così una strategia preventiva e terapeutica sicura, sostenibile e potenzialmente risolutiva. (*New Studies Show High Incidence of Rosacea and Possible New Causes | Rosacea.org*, s.d.)

5.3 L'asse intestino-pelle nella rosacea: comorbilità gastrointestinali, alterazioni del microbiota e il ruolo regolatorio della IAP

La letteratura scientifica riporta una frequente associazione tra la rosacea e diverse patologie a carico dell'apparato digerente, sebbene i dati epidemiologici mostrino una certa variabilità a seconda delle popolazioni analizzate. Le principali evidenze cliniche evidenziano quanto segue:

- Alterazioni della mucosa intestinale e celiachia: negli studi condotti da Watson e collaboratori è stata descritta una coorte di pazienti affetti da rosacea che presentava una marcata displasia intestinale. Questa condizione, caratterizzata dalla quasi totale scomparsa dei microvilli, si associa direttamente a sindromi da malassorbimento e alla celiachia.
- Malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): ulteriori riscontri hanno evidenziato un legame significativo tra la dermatosi facciale e disturbi infiammatori cronici quali la colite ulcerosa e il morbo di Crohn.
- Motilità ed evacuazione intestinale: sotto il profilo funzionale, è stato dimostrato che una riduzione del tempo di transito intestinale (ovvero un’accelerazione dello svuotamento e della motilità gastrica) influisce positivamente sulla cute, associandosi a un netto miglioramento della sintomatologia clinica della rosacea (Whitehead, 2009).

Diversi indizi clinici suggeriscono che le alterazioni della flora batterica intestinale possano contribuire allo sviluppo e al peggioramento della rosacea. Questo legame biologico è supportato principalmente da due evidenze: l’infezione da H. Pylori e la SIBO (Sovracrescita batterica nell'intestino tenue). Nel primo caso i dati statistici mostrano che i pazienti affetti da rosacea soffrono di questa infezione gastrica molto più spesso rispetto alla popolazione sana. Inoltre, quando il batterio viene eliminato con una terapia mirata, si osserva quasi sempre una netta riduzione dei sintomi e del rossore sul viso. Nel secondo caso, invece, nei soggetti con rosacea si registra un'elevata frequenza di questa specifica disbiosi, caratterizzata da un'anomala proliferazione di batteri nel tenue. L'aspetto più interessante è che la cura e l'eradicazione della SIBO portano a una remissione o a un netto miglioramento della

dermatosi facciale; al contrario, lo stesso trattamento antibiotico non produce alcun beneficio cutaneo nei pazienti che non soffrono di sovracrescita batterica. Questi riscontri confermano che la guarigione della pelle è strettamente legata al ripristino dell'equilibrio microbico intestinale (Daou et al., 2021)

Dal punto di vista terapeutico, la rosacea viene spesso trattata con antibiotici sistemici quali tetracicline o metronidazolo, i quali, oltre ad agire per i loro effetti antibatterici diretti, potrebbero esercitare benefici clinici anche attraverso la modulazione del microbiota intestinale e la conseguente riduzione dell'infiammazione sistemica. La concomitante presenza di disturbi intestinali nei soggetti affetti da rosacea, unita alla nota influenza dei fattori dietetici e ormonali sulla patologia, posiziona l'enzima IAP come un candidato di primario interesse nello studio dell'eziopatogenesi di questa dermatosi.

Il meccanismo molecolare si articola attraverso i seguenti passaggi fisiopatologici:

- Mancata detossificazione degli LPS: in assenza di un'adeguata attività protettiva della IAP, i lipopolisaccaridi (LPS) non vengono correttamente defosforilati. Di conseguenza, stimolano la trascrizione di numerose citochine pro-infiammatorie, tra cui spicca il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α).
- Effetti locali e sistemici della flogosi: il TNF-α esercita la sua azione deleteria sia a livello locale (sulla mucosa intestinale) sia a livello sistemico. Concentrazioni elevate di questa citochina e di interleuchina-1β (IL-1β) sono marcatori tipici di patologie connettivali e intestinali croniche, come la celiachia, le MICI e la sindrome dell'intestino irritabile.
- Il circolo vizioso dell'infiammazione: la produzione continua e persistente di questi mediatori instaura un feedback positivo che alimenta e amplifica la risposta immunitaria.

In questo scenario, la capacità della IAP di interferire con il *signaling* indotto dagli LPS rappresenta un nodo biochimico cruciale. Questo enzima non solo preserva l'omeostasi del comparto digerente, ma fornisce una spiegazione razionale alle connessioni fisiopatologiche esistenti tra i disordini gastrointestinali e le manifestazioni infiammatorie cutanee tipiche della rosacea. (*The Pro-inflammatory Cytokines, IL-1β and TNF-α, Inhibit Intestinal Alkaline Phosphatase Gene*

Expression - Madhu S. Malo, Shaluk Biswas, Mario A. Abedrapo, Lisa Yeh, Alexander Chen, Richard A. Hodin, 2006, s.d.)

Il morbo di Crohn e la colite ulcerosa sono patologie infiammatorie croniche dell'intestino caratterizzate da una risposta immunitaria aberrante e inappropriata nei confronti della normale flora microbica gastrointestinale. Si ipotizza che questo specifico network patogenetico possa essere condiviso anche dalla rosacea. Sotto il profilo biochimico, entrambe le condizioni intestinali risultano associate a una ridotta espressione dell'enzima IAP, localizzata in modo selettivo nelle aree di mucosa colpite da flogosi attive; ciò avvalora l'ipotesi che la loro patogenesi sia innescata direttamente dal rilascio di lipopolisaccaridi (LPS). A supporto di tale modello eziologico, diversi studi sperimentali condotti in vivo su modelli animali hanno fornito evidenze significative:

- Somministrazione di IAP: la somministrazione per via orale di compresse contenenti l'enzima IAP in ratti con colite indotta sperimentale ha dimostrato un'elevata efficacia terapeutica.
- Modulazione citochinica: il trattamento ha indotto una drastica riduzione nella produzione locale e sistemica di citochine pro-infiammatorie chiave, bloccando specificamente la sintesi del fattore di necrosi tumorale alfa e dell'interleuchina-1β (*Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats | Gut*, s.d.).

Nei pazienti affetti da rosacea che presentano anomalie strutturali a carico dei villi intestinali — che possono risultare significativamente accorciati o del tutto assenti — si osserva una marcata riduzione nell'espressione della IAP. Tale fenomeno è giustificato dal fatto che l'orletto a spazzola degli enterociti costituisce il sito primario di sintesi di questo enzima. A supporto di questa stretta correlazione, la letteratura scientifica evidenzia che altre patologie intestinali frequentemente associate alla rosacea sono caratterizzate da un analogo deficit dell'attività enzimatica della IAP:

- Celiachia non trattata: diversi studi documentano una significativa diminuzione dell'attività della IAP nella mucosa intestinale rispetto ai controlli sani, con un andamento direttamente proporzionale all'entità del danno istologico tissutale.

- Impatto del regime dietetico: al contrario, l’introduzione di una rigorosa dieta priva di glutine permette di indurre una progressiva normalizzazione dei livelli e della funzionalità dell'enzima.

Sotto il profilo farmacoterapeutico, la somministrazione di antibiotici sistemici nel trattamento della rosacea si rivela strategica. Questi farmaci esercitano un’azione cruciale nel ridurre il carico e la concentrazione dei lipopolisaccaridi (LPS) nel lume intestinale, attenuando di conseguenza sia la flogosi locale sia quella sistemica.

Un esempio emblematico è rappresentato dal metronidazolo, molecola d'elezione per la rosacea e ampiamente prescritta anche nel trattamento del morbo di Crohn. L'efficacia di questo principio attivo risiede nella sua duplice attività biochimica: esso si è dimostrato capace di incrementare i livelli e l'attività enzimatica della IAP e, contemporaneamente, di down-regolare la sintesi del mediatore pro-infiammatorio TNF-α.

5.3.1. Fisiopatologia nutrizionale nella rosacea: l'influenza della dieta occidentale e del carico acido renale sulla funzionalità della IAP

Numerose osservazioni sembrano suggerire un ruolo della dieta nella modulazione dei sintomi della rosacea; tuttavia, i fattori alimentari identificati come potenziali trigger risultano essere estremamente variabili da individuo a individuo. Ad oggi non sono disponibili evidenze cliniche solide a supporto dell’efficacia dell’introduzione di specifici enzimi nutrizionali come strategie, per via delle difficoltà dei metodi nella conduzione di studi dietetici.

Non si riesce ad individuare quali sono i singoli alimenti che potrebbero essere la causa scatenante, perché risulta più rilevante l’impatto metabolico della dieta in sé, rispetto agli effetti che possono essere attribuiti ai singoli componenti alimentari.

La dieta occidentale, in particolare, sembra possa compromettere l’attività enzimatica della IAP, perché è caratterizzata da una moltitudine di alimenti che vengono trasformati e da un ridotto apporto di frutta e verdura fresca. Ciò comporta

un aumento del carico acido netto renale, che si manifesta con una variazione del pH urinario tendenzialmente acido. L'enzima, infatti, dimostra avere un'attività ottimale se collocato all'interno di un range di valori di pH compresi tra 9 e 10. Questa condizione di acidosi metabolica, anche se lieve, potrebbe riflettere un ambiente intestinale con valori di pH subottimali per la piena funzionalità della IAP, con potenziali peggioramenti dello stato infiammatorio della rosacea (*practical approach to the balance between acid production and renal acid excretion in humans* | *Journal of Nephrology* | *Oxford Academic*, s.d.).

Oltre all'influenza del pH e dell'equilibrio metabolico globale, l'attività della IAP è modulata in modo specifico da singoli componenti dietetici e micronutrienti, che possono agire come inibitori o attivatori dell'enzima:

- Fattori inibitori: l'attività della IAP viene repressa dai fitati, composti antinutrizionali tipicamente presenti in cereali e legumi, e dalla fenilalanina, un amminoacido ampiamente utilizzato come costituente di dolcificanti sintetici.
- Fattori attivatori: al contrario, l'espressione e la funzionalità dell'enzima sono potenziate dal butirrato (un acido grasso a catena corta derivante dalla fermentazione intestinale delle fibre o introdotto con il burro), dallo zinco alimentare, dalla vitamina A e dai suoi analoghi (Riley & Spearman, 1968).
- Ruolo dell'olio di pesce: l'olio di pesce promuove l'attività della IAP attraverso un duplice meccanismo: stimola la secrezione enzimatica mediante il rilascio dell'ormone colecistochinina e, parallelamente, ne incrementa la trascrizione genica.

Sotto il profilo nutrizionale, sebbene sia complesso calcolare con precisione assoluta l'impatto acido-base di ogni singolo alimento — a causa delle variazioni di biodisponibilità e degli effetti del metabolismo — la letteratura scientifica evidenzia che la produzione netta di acidi endogeni può essere stimata in modo accurato valutando il rapporto tra il contenuto proteico totale e i livelli di potassio del cibo.

In base a questo modello metabolico, gli alimenti possono essere classificati in tre categorie:

1. Alimenti acidificanti (acido netto): carni, latticini (caratterizzati da un elevato apporto proteico) e cereali poveri di potassio.
2. Alimenti alcalinizzanti (basi nette): frutta, verdura e noci, grazie alla cospicua presenza di sali di potassio.
3. Alimenti neutri: i legumi.

In ottica preventiva e terapeutica per il paziente affetto da rosacea, impostare un regime alimentare che prediliga cibi alcalinizzanti rappresenta una strategia mirata a ottimizzare l'ambiente del tratto digerente, garantendo le condizioni fisiologiche di pH ideali per massimizzare l'attività detossificante della IAP (*practical approach to the balance between acid production and renal acid excretion in humans | Journal of Nephrology | Oxford Academic*, s.d.)

5.4 Prospettive farmacologiche e biotecnologiche nella modulazione della IAP: dall'uso di proteine ricombinanti alle strategie terapeutiche *off-label*

L'avanzamento della ricerca farmaceutica e biotecnologica sta aprendo promettenti scenari clinici per la gestione della rosacea attraverso la modulazione mirata dell'attività dell'enzima IAP. Attualmente, l'impiego per via orale di IAP di origine bovina è oggetto di sperimentazione clinica per il trattamento della colite ulcerosa. Studi clinici di fase I e II ne hanno già validato il profilo di sicurezza e l'efficacia nel neutralizzare la cascata infiammatoria mediata dai lipopolisaccaridi (LPS); parallelamente, è in fase di sviluppo l'isoforma umana della IAP ottenuta tramite la tecnologia del DNA ricombinante. Considerata la sovrapposizione dei pathway eziopatogenetici basati sulla traslocazione endotossinica condivisi tra le patologie intestinali e la rosacea, questo innovativo intervento biotecnologico potrebbe configurarsi come una strategia efficace anche nel trattamento della dermatosi facciale.

In aggiunta, altre molecole consolidate nella terapia del morbo di Crohn e della colite ulcerosa — come la *mesalazina* (5-ASA) — hanno dimostrato la capacità di incrementare l'attività biologica della IAP. Tali evidenze pongono le basi razionali

per valutare l'efficacia del 5-ASA in studi clinici mirati a un eventuale impiego *off-label* per il controllo della sintomatologia nei pazienti affetti da rosacea.

Sebbene i retinoidi sistemici e gli analoghi della vitamina A trovino già applicazione nel protocollo terapeutico della rosacea, il loro impiego clinico su scala cronica rimane fortemente limitato dall'elevato rischio di tossicità sistemica e riproduttiva, richiedendo un monitoraggio rigoroso e frequenti controindicazioni. Identificare la IAP come un target molecolare prioritario offre l'opportunità di progettare e sintetizzare nuovi analoghi strutturali o varianti chimiche. L'obiettivo della chimica farmaceutica in questo settore è ottimizzare l'interazione con l'enzima intestinale, riducendo al minimo la tossicità intrinseca e gli effetti collaterali, a favore di un miglioramento del profilo di tollerabilità e sicurezza del paziente (Whitehead, 2009, p. 1019-1022)

6. Correlazione tra stimoli dietetici e iperattività neurovascolare nella rosacea

L'influenza della dieta sull'andamento clinico della rosacea, sebbene ampiamente riportata dai pazienti, è stata solo recentemente ricondotta a precisi meccanismi fisiopatologici. I dati epidemiologici della *National Rosacea Society* evidenziano come circa il 78% dei pazienti modifichi le proprie abitudini alimentari, ottenendo nel 95% dei casi una sensibile riduzione delle riacutizzazioni (*flares*).

I fattori scatenanti possono essere classificati in quattro categorie principali basate sulla natura dello stimolo:

1. Stimoli termici: bevande calde come caffè (33%) e tè (30%).
2. Etanolo: vino (52%) e superalcolici (42%), noti per l'azione vasodilatatrice.
3. Capsaicinoidi: composti presenti in spezie e peperoncino (riportati dal 75% dei pazienti).
4. Cinnamaldeide: una molecola presente in alimenti apparentemente eterogenei come pomodori (30%), cioccolato (23%), agrumi (22%) e cannella (Weiss & Katta, 2017).

La spiegazione molecolare di questa sensibilità risiede nell'attivazione dei canali TRP, recettori che mediano la vasodilatazione neurogenica e i sintomi di bruciore e *flushing*.

- Canali Vanilloidi (TRPV1-6): localizzati in cheratinociti, terminazioni nervose e cellule endoteliali, questi recettori sono particolarmente attivi nei soggetti affetti da rosacea. Vengono stimolati sia dall'aumento della temperatura che dalla capsaicina, provocando una cascata che culmina nella vasodilatazione e in una condizione di iperalgesia indotta dall'infiammazione.
- Canale Ankyrin (TRPA1): situato prevalentemente nei neuroni sensoriali, questo recettore è attivato dalla cinnamaldeide e dall'olio di senape. Il suo ruolo principale riguarda la regolazione del tono vascolare e la mediazione degli episodi acuti di arrossamento del volto. (Weiss & Katta, 2017)

7. Il microbioma come regolatore immunologico sistemico: disbiosi intestinale e attivazione del sistema callicreina-chinina nella rosacea

La ricerca dermatologica contemporanea ha subito un cambio di paradigma, spostando l'attenzione dal singolo agente patogeno allo studio del microbiota e del suo corredo genetico, il microbioma, intesi come un complesso sistema di regolazione immunologica. Il tratto gastrointestinale ospita trilioni di microrganismi che, come confermato dal *Human Microbiome Project*, non agiscono come semplici ospiti passivi, ma come attori primari nell'addestramento dei sistemi immunitari innato e adattativo. Attraverso modelli sperimentali, è stato possibile osservare come specifiche popolazioni batteriche intestinali siano in grado di modulare l'espressione genica dell'ospite, influenzando non solo la barriera intestinale ma anche organi distanti, tra cui la pelle. (Turnbaugh et al., 2007)

In questo scenario, la patogenesi della rosacea appare strettamente legata a una condizione di disbiosi intestinale. Una delle teorie biochimiche più accreditate suggerisce che lo squilibrio della flora batterica intestinale possa innescare

l'attivazione dei percorsi plasmatici legati al sistema callicreina-chinina (Kendall, 2004).Questa attivazione enzimatica scatena una cascata di eventi che culmina in un'infiammazione neurogenica sistemica, manifestandosi a livello cutaneo con i tipici episodi di flushing e l'eritema persistente. Tale meccanismo fornisce, tra l'altro, un razionale biochimico all'efficacia clinica degli antibiotici nella rosacea, la cui azione terapeutica deriverebbe non solo dalla riduzione della carica batterica, ma dalla loro capacità di interferire indirettamente con queste vie infiammatorie.

Tuttavia, l'approccio terapeutico basato sul microbioma deve confrontarsi con un'elevata variabilità interindividuale. Fattori genetici, abitudini alimentari, condizioni igieniche e persino la provenienza geografica determinano una composizione microbica unica per ogni paziente. Queste evidenze suggeriscono la necessità di superare la visione della rosacea come patologia puramente dermatologica, integrandola in un quadro di omeostasi sistemica. Il trattamento farmacologico topico e sistemico dovrebbe dunque essere supportato da strategie volte a preservare l'eubiosi intestinale, limitando i fattori che innescano l'infiammazione neurogenica mediata dall'asse intestino-pelle. (Weiss & Katta, 2017)

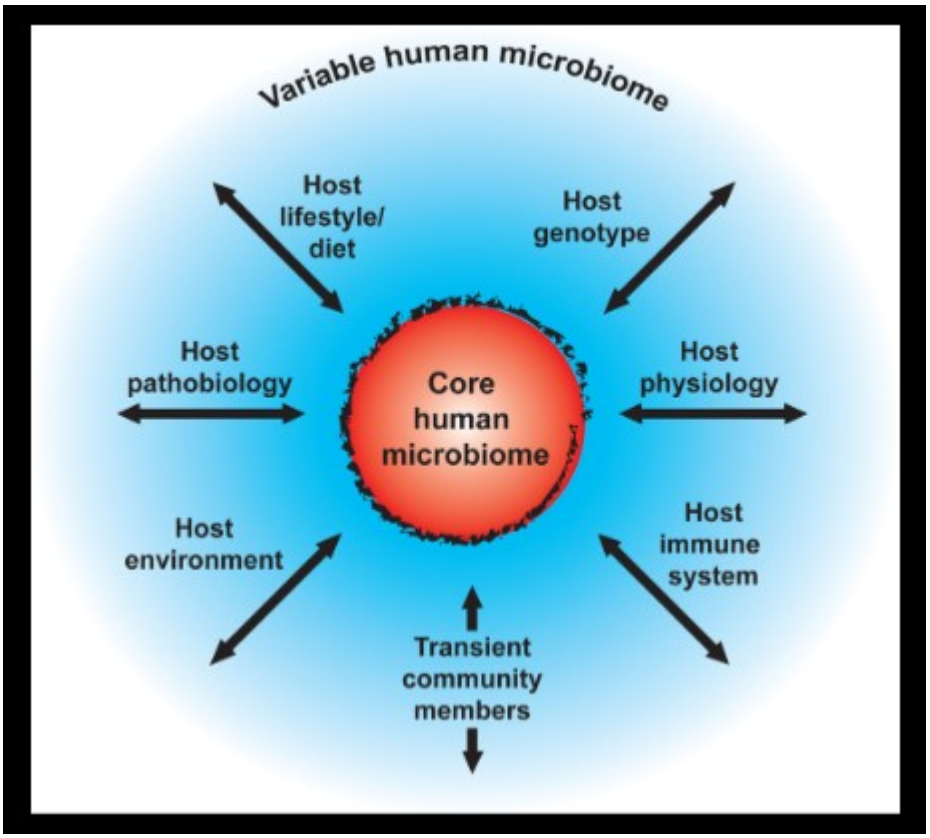


Fig. 28: Il cosiddetto core (nucleo) rappresenta la componente fondamentale del microbioma, costituita da un set di geni microbici condivisi da tutti gli esseri umani all'interno di uno specifico habitat (come l'intestino, il cavo orale o la superficie cutanea). Questo nucleo genetico svolge funzioni biologiche essenziali e conservate, comuni all'intera specie. Tuttavia, il confine di questo "core" non è rigidamente fisso: si ipotizza l'esistenza di una linea di demarcazione fluida, indicando che, attraverso un processo di "micro-evoluzione" umana, nuovi geni possono essere integrati nel nucleo centrale mentre altri possono essere persi nel tempo. Attorno al nucleo stabile si sviluppa una vasta gamma di geni a rappresentazione variabile. Questa diversità genetica microbica è ciò che rende unico il microbioma di ogni individuo ed è modellata da una complessa interazione di fattori multipli: genotipo dell'ospite, fisiologia, sistema immunitario, ambiente, patologie.

7.1 Strategie nutrizionali: il ruolo dei prebiotici e delle fibre dietetiche

La promozione di un microbioma intestinale sano ed equilibrato rappresenta un pilastro fondamentale nella gestione delle patologie infiammatorie sistemiche, inclusa la rosacea. Al centro di questa strategia risiede l'apporto di fibre alimentari, molte delle quali esercitano una funzione prebiotica. I prebiotici sono definiti come ingredienti alimentari non digeribili che stimolano selettivamente la crescita e l'attività metabolica di ceppi microbici benefici nel tratto gastrointestinale. L'evidenza scientifica suggerisce che il consumo di un'ampia varietà di fibre vegetali, in quantità

adeguate, sia il fattore principale per garantire la biodiversità e la resilienza del microbioma.

L'impatto della dieta sulla composizione microbica è estremamente rapido, ma altrettanto veloci sono gli effetti deleteri di una carenza di fibre. Studi condotti su modelli sperimentali hanno dimostrato che una dieta povera di fibre induce una proliferazione di batteri patogeni i quali, in assenza di nutrienti vegetali, iniziano a digerire lo strato mucoso protettivo dell'intestino (Holscher, 2017). Questo fenomeno compromette l'integrità della barriera intestinale, innescando processi infiammatori che possono riflettersi a distanza sulla salute cutanea.

Al contrario, un regime alimentare ricco di fibre vegetali sostiene lo sviluppo di microbi simbionti che promuovono l'omeostasi attraverso molteplici vie. Questi microrganismi benefici non solo proteggono l'integrità del lume intestinale, ma modulano la risposta immunitaria sistemica, riducendo la liberazione di mediatori flogistici che alimentano le manifestazioni cliniche della rosacea.

7.2 Probiotici e omeostasi cutanea: una potenzialità terapeutica nella rosacea

Oltre alla modulazione tramite le fibre alimentari, l'equilibrio del microbiota intestinale può essere influenzato direttamente dall'assunzione di probiotici. Secondo la definizione ufficiale della FAO/OMS, i probiotici sono "microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio alla salute dell'ospite". Questi possono essere assunti attraverso alimenti fermentati naturalmente (come yogurt, kefir, miso, kimchi e crauti) o tramite integratori specifici, sebbene la qualità e la diversità microbica dei prodotti commerciali possano variare sensibilmente.

Sebbene manchino ancora trial clinici definitivi focalizzati esclusivamente sulla rosacea, la letteratura scientifica ha già identificato diversi meccanismi molecolari attraverso i quali i probiotici possono influenzare positivamente la patologia:

1. Modulazione della composizione batterica: i probiotici agiscono ripristinando l'eubiosi intestinale, contrastando la proliferazione di ceppi patogeni spesso

associati a malattie infiammatorie croniche e alle IBD (malattie infiammatorie intestinali).

2. Effetto antinfiammatorio sistemico: studi su modelli murini hanno dimostrato che l'integrazione orale di ceppi probiotici può attenuare l'infiammazione cutanea mediata dai linfociti T. Inoltre, alcuni metaboliti derivanti dai probiotici hanno mostrato la capacità di inibire la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), sia spontanea che indotta dallo stress.
3. Rafforzamento della barriera cutanea: evidenze derivanti da studi clinici controllati (RCT) suggeriscono che l'assunzione di specifici probiotici orali possa migliorare la funzione di barriera della pelle e ridurne la sensibilità, agendo direttamente sui parametri di reattività cutanea tipici della rosacea. (Hill et al., 2014)

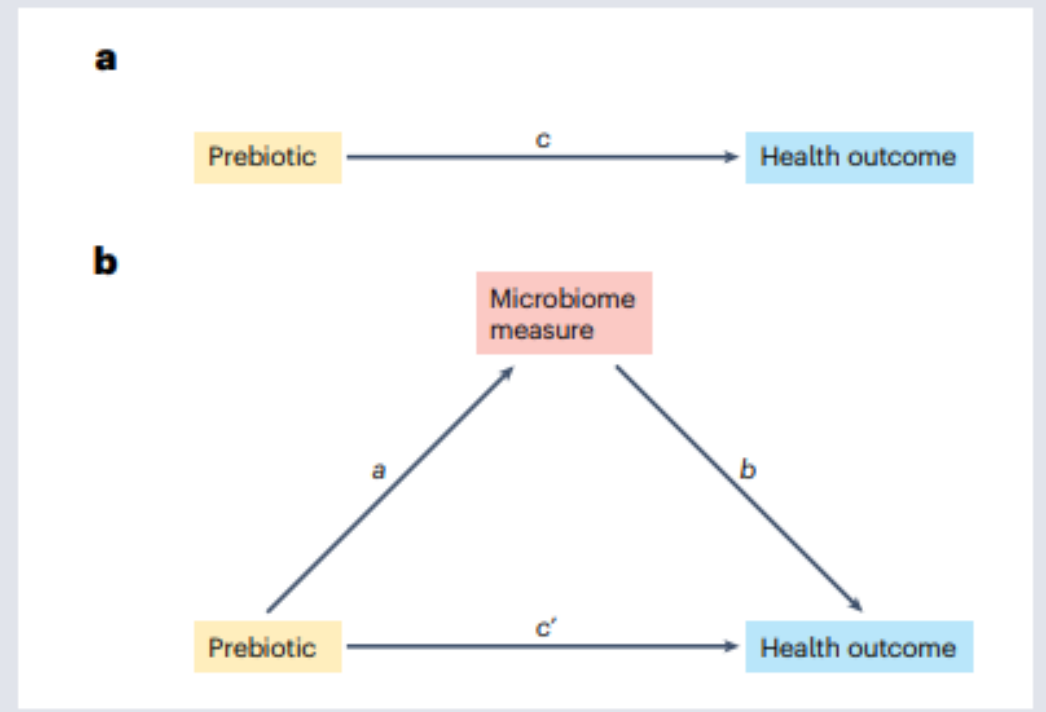


Fig. 29. L'immagine nel riquadro mostra una rappresentazione di quattro relazioni causali essenziali (causa-effetto) che dovrebbero idealmente essere stabilite per determinare che la modulazione del microbioma sia causalmente correlata all'effetto sulla salute osservato. La parte a mostra un legame causale tra un prebiotico e un esito clinico, con l'intensità dell'associazione misurata come *c*. La parte b mostra un modello di mediazione semplice in cui gli effetti causali del prebiotico sull'esito clinico includono sia un effetto diretto (*c'*) sia un effetto indiretto, che è il prodotto *a* × *b* dell'effetto del prebiotico sul parametro del microbioma e del successivo effetto di tale parametro sull'esito clinico.

La gestione farmacologica della rosacea, quindi, si sta arricchendo di nuove strategie adiuvanti che mirano a correggere la disbiosi intestinale, considerata oggi

un driver sistemico della patologia. L'integrazione di probiotici e postbiotici rappresenta un'evoluzione del trattamento, agendo non solo sulla cute ma sull'intero asse intestino-pelle.

L'efficacia dei probiotici nella rosacea risiede nella loro capacità di modulare pathway molecolari complessi. Ceppi specifici come *Bifidobacterium* e il lievito *Saccharomyces boulardii* esercitano un'azione antinfiammatoria sistemica attraverso:

- La soppressione del fattore di trascrizione NF-kβ (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells).
- L'inibizione dell'enzima iNOS (ossido nitrico sintasi inducibile), riducendo la produzione di ossido nitrico e la conseguente vasodilatazione.
- L'induzione della citochina antinfiammatoria Interleuchina-10 (IL-10) (Kober & Bowe, 2015; Simon O'Brien et al., 2023).

Un aspetto di cruciale interesse, anche per un eventuale consiglio del farmacista è la capacità di alcuni *Lactobacilli* di antagonizzare gli effetti della Sostanza P. Quest'ultima è il principale mediatore dell'infiammazione neurogenica nella rosacea, responsabile della sensazione di bruciore e del flushing. Riducendo la sensibilità cutanea e migliorando i parametri di idratazione (diminuzione della TEWL), i probiotici agiscono come protettori della barriera epidermica, rendendo la cute meno reattiva agli stimoli esterni.

I ceppi che hanno mostrato il maggiore interesse negli studi su rosacea, infiammazione cutanea o asse intestino-pelle includono:

- *Lactobacillus rhamnosus GG*, uno dei ceppi più studiati per la modulazione immunitaria e la funzione di barriera intestinale.
- *Lactobacillus reuteri*, può avere effetti antinfiammatori e contribuire all'equilibrio del microbiota.
- *Lactobacillus paracasei*, studi dermatologici suggeriscono possibili benefici sulla sensibilità cutanea e sulla funzione barriera.
- *Lactobacillus casei*, talvolta incluso in formulazioni studiate per condizioni infiammatorie della pelle. (Gueniche et al., 2010)

Oltre ai lattobacilli anche alcuni bifidobatteri possono essere utili:

- *Bifidobacterium lactis,* associato a una migliore integrità intestinale e a una riduzione di alcuni marker infiammatori.
- *Bifidobacterium longum*, potenziale effetto calmante sulle risposte immunitarie e infiammatorie.

In pratica, per la rosacea spesso si preferiscono prodotti che contengono più ceppi (Lactobacillus + Bifidobacterium); almeno 10-20 miliardi di CFU al giorno; assunzione continuativa per 8-12 settimane prima di valutarne l'effetto (Kober & Bowe, 2015)

7.3 Terapia probiotica topica e modulazione del microbiota cutaneo: impatto sulla densità di *Demodex folliculorum* nella rosacea

L'innovazione nel campo della dermocosmesi farmaceutica riguarda l'uso di frazioni probiotiche (es. *Vitreoscilla filiformis*) in formulazioni topiche. Questi preparati agiscono localmente migliorando l'immunità innata della pelle e, dato di estremo rilievo clinico, riducendo la densità di *Demodex folliculorum*. Questo suggerisce che un microbiota cutaneo equilibrato possa creare un ambiente ostile alla proliferazione del parassita, riducendo l'eritema senza l'uso esclusivo di acaricidi tradizionali.

Le evidenze indicano che i benefici clinici dei probiotici tendono a diminuire dopo la sospensione della terapia. Ciò implica che, nel consiglio al paziente, il farmacista debba sottolineare l'importanza di cicli terapeutici prolungati o ripetuti (almeno 6 mesi) per mantenere la ricolonizzazione microbica e stabilizzare la remissione dei sintomi (Knackstedt et al., 2020).

In cosmetica non si usa generalmente il batterio vivo, ma un ingrediente chiamato **Vitreoscilla Filiformis Ferment**, un postbiotico ottenuto dalla fermentazione del microrganismo. Alcuni studi suggeriscono che possa: contribuire a rafforzare la barriera cutanea; favorire l'equilibrio del microbioma della pelle; ridurre alcuni segni di infiammazione e sensibilità cutanea. Si tratta di un lisato/fermentato batterico che contiene una miscela complessa di componenti cellulari e metaboliti in grado di

modulare la risposta biologica della pelle. Alcuni componenti batterici, infatti interagiscono con recettori dell'immunità innata dei cheratinociti, come i recettori Toll-like (in particolare è stato studiato il coinvolgimento di TLR2). Questo può favorire una risposta infiammatoria più equilibrata. In sintesi, l'ipotesi più accreditata è che i componenti batterici del fermentato attivino specifiche vie di segnalazione nei cheratinociti e nelle cellule immunitarie cutanee, portando a una migliore maturazione dell'epidermide, minore infiammazione e quindi una barriera più efficiente.

7.4 Il potenziale terapeutico della nutraceutica nella rosacea: meccanismi biochimici e immunomodulanti di zinco e acidi grassi Omega-3

Nonostante l'attuale assenza di un'evidenza scientifica univoca che correli l'apporto di specifici nutrienti alla remissione della rosacea, la letteratura scientifica evidenzia prospettive promettenti nell'integrazione di micronutrienti e acidi grassi polinsaturi. In particolare, l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sugli acidi grassi omega-3 e sullo zinco, in virtù delle loro proprietà biochimiche e immunomodulanti.

Gli acidi grassi omega-3, segnatamente *l'acido eicosapentaenoico (EPA)* e *l'acido docosaesaenoico (DHA)*, agiscono come modulatori della risposta flogistica. Il loro meccanismo d'azione risiede nella capacità di competere con l'acido arachidonico come substrati enzimatici, favorendo la sintesi di mediatori lipidici (prostaglandine e leucotrieni) a bassa attività infiammatoria.

In ambito clinico, sebbene i dati specifici sulla rosacea cutanea rimangano esigui, è di estremo interesse un trial clinico randomizzato che ha analizzato la componente oculare della patologia. Lo studio ha dimostrato che una supplementazione orale di EPA (325 mg) e DHA (175 mg) per un periodo di tre mesi determina un miglioramento clinico significativo nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco associata a rosacea, suggerendo un potenziale ruolo di supporto nella gestione delle complicanze oftalmiche. (Bhargava et al., 2013)

Lo zinco si configura come un oligoelemento essenziale per l'omeostasi cutanea, svolgendo un ruolo cardine nella maturazione del sistema immunitario innato cellulo-mediato e agendo come scavenger di radicali liberi. Tuttavia, l'applicazione clinica della supplementazione di zinco nella rosacea presenta ad oggi dati eterogenei.

Le discrepanze emerse tra i diversi studi — con alcuni che riportano una remissione sintomatologica significativa a dosaggi di 300 mg/die di *solfato di zinco* e altri che non rilevano benefici apprezzabili — potrebbero essere ascrivibili alla variabilità della biodisponibilità delle diverse preparazioni saline o alla differente gravità clinica dei campioni analizzati. Tali riscontri sottolineano la necessità di ulteriori indagini per definire protocolli di integrazione standardizzati e sicuri, evitando al contempo i rischi di tossicità cronica legati a dosaggi eccessivamente elevati (Bamford et al., 2012)

8. Trigger dietetici nella rosacea: i meccanismi recettoriali e vasomotori

La ricerca moderna suggerisce un approccio basato sul fenotipo per meglio personalizzare la terapia farmacologica.

STUDY AUTHORS	YEAR	STUDY DESIGN	COUNTRY	PATIENT NUMBER (N)	FOLLOW-UP	DATA COLLECTED	OUTCOMES
Alcohol							
Li et al[4]	2017	Prospective Cohort	USA	4,945 (out of, cohort of 82,737)	14 years	Alcohol intake and incidence of rosacea	• Increased alcohol intake was associated with an increased rosacea incidence (HR at 95% Cis were 1.12; 95% CI 1.05-1.20) for alcohol intake of 1-4 g/day and 1.53 (1.26-1.84) for more than 30g/day. • White wine and spirits were associated with a significantly higher risk of rosacea. These risks were the same regardless of smoking status group.
Caffeine							
Li et al[3]	2018	Prospective Cohort	USA	4,945 (out of cohort of 82737)	14 years	Caffeine intake and incidence of rosacea	• Inverse association between increased caffeine intake and risk of rosacea (hazard ratio [HR] for highest caffeine intake versus lowest, 0.76 95% CI, 0.69-0.84; p<0.001). • Other food containing caffeine such as tea, soda and chocolate was not significantly related to a decreased rosacea risk.
Fatty Foods							
Yuan et al[76]	2019	Retrospective Case-Control	China	2,637	2 years	Severity of rosacea (mild, mild to moderate, moderate and severe)	• High fatty foods intake significantly associated with ETR. (OR = 2.49; 95% CI, 1.26–4.92) and phymatous rosacea (OR = 5.32; 95% CI, 1.42–19.97). • Frequent tea intake was only associated with ETR (OR = 2.73; 95% CI, 1.18–6.32). • Frequent dairy products showed a negative association with ETR (OR = 0.13; 95% CI, 0.03–0.67) and papulopustular rosacea (OR = 0.03; 95% CI, 0.01–0.55) but not with phymatous rosacea. • Sweet food, spicy food and coffee had no associate with any subset of rosacea.
Omega-3 Fatty Acids							
Bhargava et al[16]	2016	Randomized controlled trial	India	130	6 months	Subjective dry eye symptoms and in Meibomian gland score, Schirmer score and tear film break-up time (measures of eye dryness) after groups were randomized to receive either omega-3 fatty acids (capsules containing 180 mg eicosapentaenoic acid and 120 mg docosahexaenoic acid) or placebo twice daily	• There was a significant change in subjective dry eye symptoms and in Meibomian gland score, Schirmer score and tear film break-up time (measures of eye dryness) (p<0.001).
Zinc							
Bamford et al[54]	2012	Randomized double-blind trial	USA	44	90 days	Improvement in rosacea zinc sulphate (220mg, 2 times a day)	• Both groups had an improvement in their rosacea and there was no difference between groups.
Sharquie et al[55]	2006	Double-blind, placebo-controlled study	Iraq	25	6 months	Rosacea severity score after zinc sulphate (100mg, 3 times a day)	• Significant improvements in rosacea severity score (p<0.01)

Tab. 8: trigger dietetici nella rosacea.

L'evidenza epidemiologica conferma una correlazione dose-dipendente tra il consumo di alcol e l'incidenza della rosacea. Dal punto di vista biochimico, l'alcol agisce attraverso i suoi metaboliti, l'acetaldeide e l'acetone. Questi composti favoriscono il rilascio di istamina, la quale esercita un'azione diretta sui vasi dermici, inducendo una disfunzione vasomotoria responsabile del *flushing* facciale. Un ulteriore meccanismo coinvolto riguarda gli effetti oppioidi-simili delle encefaline, che contribuiscono alla vasodilatazione. (S. Li et al., 2017)

Un pilastro fondamentale nella patogenesi della rosacea è rappresentato dai canali ionici TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1), localizzati sulle fibre nervose sensoriali e sui cheratinociti. Questi recettori agiscono come sensori multimodali e vengono attivati da: stimoli termici (bevande calde), composti chimici (capsaicina, cinnamaldeide, alcol) e radiazioni ultraviolette. L'attivazione dei TRPV1 innesca il rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori, specificamente la Sostanza P e il CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide). Questi mediatori inducono una potente vasodilatazione arteriolare, edema e una cascata infiammatoria che compromette l'integrità della barriera epidermica, portando a una marcata disidratazione cutanea (TEWL - Transepidermal Water Loss) (Sulk et al., 2012).

Un altro meccanismo di interesse farmacologico riguarda la *niacina* (Vitamina B3) assunta con la dieta. La niacina è in grado di interagire con specifici recettori accoppiati a proteine G (GPR109A) situati sulle cellule di Langerhans. Questa interazione stimola la sintesi e il rilascio di prostaglandine in prossimità dei capillari dermici, provocando eritema, aumento della temperatura locale, prurito e sensazione di bruciore, sintomi sovrapponibili alle riacutizzazioni della rosacea (Fig. 30) (Kamanna et al., 2009)

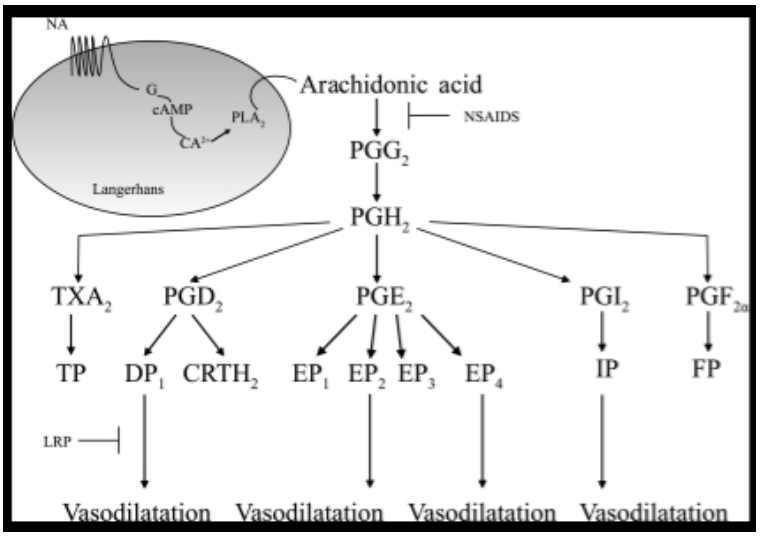


Fig. 30: La niacina attiva la cascata dell'acido arachidonico per indurre vasodilatazione. La niacina attiva il recettore accoppiato a proteine G 109A (GPR109A) per aumentare i livelli di cAMP e rilasciare acido arachidonico dalle membrane cellulari. L'acido arachidonico viene metabolizzato per produrre prostaglandine, prostaciclina e trombossano. L'attivazione del recettore della prostaglandina PGD2 (DP1), dei recettori della prostaglandina PGE2 (EP2 e EP4) e del recettore IP può portare alla vasodilatazione che contribuisce al flushing. I FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei) bloccano il metabolismo dell'acido arachidonico, mentre il laropiprant (LRP) blocca la vasodilatazione mediata dal recettore DP1.

L'interazione tra nutrienti e recettori sensoriali cutanei rappresenta uno degli aspetti più rilevanti nella gestione clinica del paziente con rosacea. Sebbene la dieta non sembri essere la causa primaria della patologia, essa funge da potente modulatore della gravità dei sintomi attraverso l'attivazione di specifici pathway neurovascolari.

8.1 Modulazione neurovascolare mediata dalla capsaicina: il ruolo dei canali ionici TRPV1 nelle reazioni di flushing

La capsaicina, principale alcaloide dei peperoncini del genere *Capsicum*, agisce come agonista selettivo dei recettori TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1). L'attivazione di questi canali ionici sulle terminazioni nervose sensoriali del derma non innesca la patologia *ex novo*, ma ne esacerba drammaticamente il fenotipo infiammatorio. Il legame ligando-recettore provoca il rilascio di neuropeptidi pro-infiammatori che inducono una vasodilatazione riflessa, manifestandosi clinicamente come flushing e sensazione di bruciore (*stinging*). L'efficacia della

restrizione dietetica nel 75% dei pazienti conferma la centralità di questo asse nella prevenzione dei *flares* (Weiss & Katta, 2017)

8.2 Attivazione dei canali ionici TRPA1 mediata dalla cinnamaldeide: impatto sulla progressione del danno vascolare

Un ruolo analogo è svolto dalla cinnamaldeide, un'aldeide aromatica presente non solo nella cannella, ma anche in concentrazioni significative in pomodori, cioccolato e agrumi. Questa molecola agisce come ligando per i recettori TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1). La stimolazione cronica di questi canali contribuisce alla progressione del danno vascolare, favorendo l'insorgenza di telangiectasie ed edema persistente, componenti tipiche della rosacea eritematotelangiectasica (Weiss & Katta, 2017)

8.3 Farmacofisiologia della caffeina nella rosacea: l'effetto duale tra vasocostrizione molecolare e stimolazione termica recettoriale

Un dato di particolare interesse farmacocinetico e farmacodinamico riguarda la caffeina. Contrariamente a quanto ritenuto in passato, studi epidemiologici su vasta scala suggeriscono un effetto protettivo del caffè caffeinato (ma non del decaffeinato). Il meccanismo proposto è legato alla capacità della caffeina di indurre vasocostrizione a livello della microcircolazione cutanea, contrastando così la vasodilatazione patologica. Tuttavia, è fondamentale distinguere tra l'azione farmacologica della molecola e l'effetto termico del veicolo. Evidenze sperimentali dimostrano che bevande a temperatura ambiente non scatenano il flushing, mentre bevande calde (circa 60°C) attivano i termocettori cutanei provocando vasodilatazione, indipendentemente dalla presenza di caffeina. Questo sottolinea l'importanza di un counseling farmaceutico che istruisca il paziente a consumare bevande a temperature moderate per minimizzare lo stimolo termico sui recettori vanilloidi. La risposta alla caffeina presenta inoltre una notevole variabilità interindividuale dovuta ai polimorfismi del gene CYP1A2, responsabile del

metabolismo della molecola. Tale eterogeneità farmacogenetica rende difficile generalizzare i benefici della caffeina a tutta la popolazione dei pazienti, suggerendo la necessità di un approccio terapeutico e dietetico sempre più personalizzato (S. Li et al., 2018).

8.4 Fisiopatologia dell'istamina nella rosacea: ruolo della Diamina Ossidasi (DAO) e implicazioni dell'intolleranza alimentare

L'istamina rappresenta un mediatore chiave nella fisiopatologia della rosacea, agendo come potente agente vasoattivo. Il suo rilascio da parte dei mastociti innesca una cascata infiammatoria caratterizzata da iper-permeabilità vascolare e vasodilatazione, che si manifesta clinicamente con edema tissutale e flushing persistente (Fig. 31). Dal punto di vista farmacocinetico, l'omeostasi dell'istamina dipende dal delicato equilibrio tra l'introito dietetico e l'attività enzimatica degradativa. L'enzima diamina ossidasi (DAO) svolge un ruolo cruciale nel catabolismo dell'istamina esogena a livello intestinale (Fig. 32). Una ridotta attività o espressione della DAO (condizione nota come intolleranza all'istamina) determina un accumulo sistemico del mediatore. Questo eccesso biochimico simula una risposta di ipersensibilità, esacerbando i sintomi di iper-reattività cutanea nei pazienti affetti da rosacea. (Ashina et al., 2015; Maintz & Novak, 2007a).

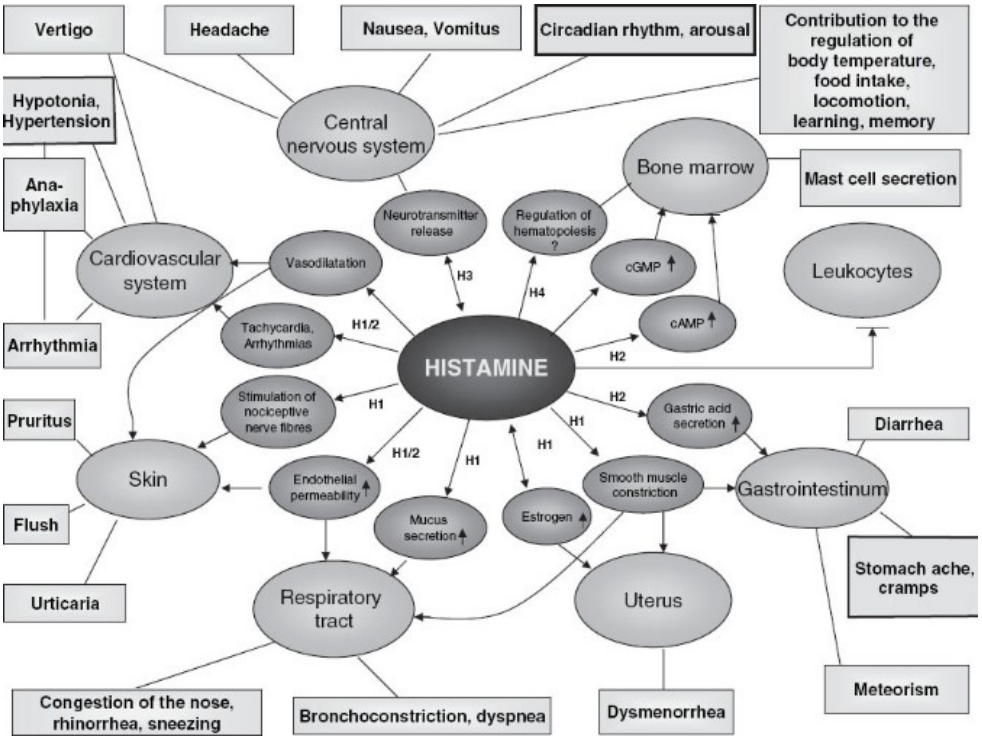


Fig. 31: sintomi che vengono mediati dall'istamina.

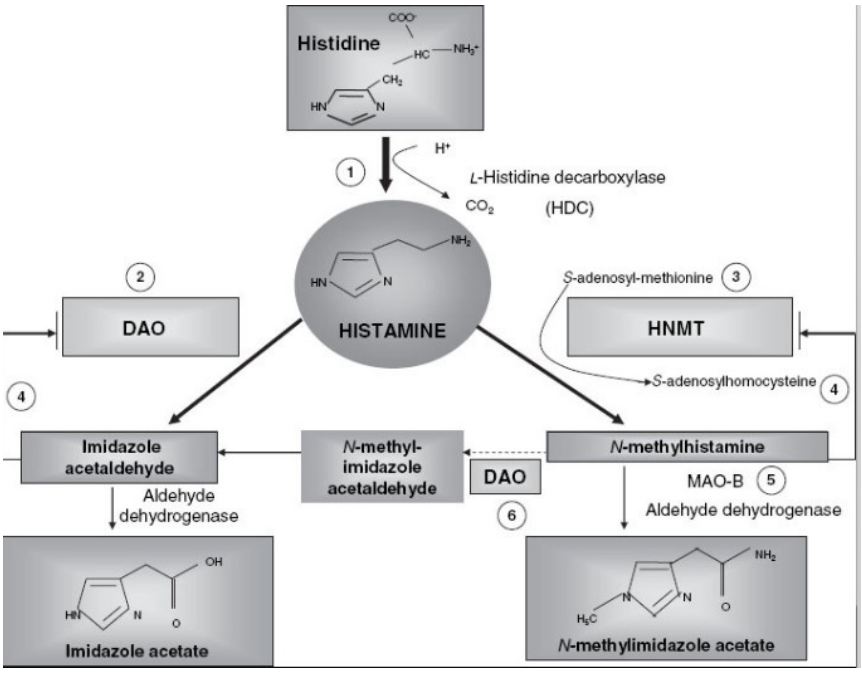


Fig. 32: l'istamina viene sintetizzata a partire dalla decarbossilazione dell'istidina, per opera della L-istidina decarbossilasi. L'istamina può essere metabolizzata in via extracellulare da una deaminazione ossidativa dell'ammina primaria da parte dell'enzima DAO, oppure può essere metilata a livello dell'anello imidazolico dall'enzima istamina-N-metiltransferasi. L'attività insufficienze enzimatica, oppure un'inibizione enzimatica, può causare un accumulo di istamina. Entrambi gli enzimi possono essere inibiti dai loro prodotti di reazione tramite feedback negativo. N-metilistamina viene deaminata in N-metil-imidazolo acetaldeide, dalle MAO B o dalle DAO.

L'identificazione dei trigger dietetici è resa complessa dall' "effetto matrice" degli alimenti. Prodotti come formaggi stagionati, carni processate e bevande fermentate contengono simultaneamente istamina e altre amine biogene, come la tiramina, oltre ad additivi come i solfiti. Questa co-presenza rende difficile isolare il contributo del singolo mediatore nell'induzione della vasodilatazione cutanea, suggerendo un'azione sinergica di tipo pro-infiammatorio. Un aspetto di particolare interesse farmacologico riguarda il flushing indotto dall'alcol. Oltre all'effetto vasodilatatorio diretto dell'etanolo, il processo metabolico che porta alla formazione di acetaldeide e acetone interferisce con i pathway dell'istamina. L'acetaldeide, in particolare, può indurre il rilascio di istamina endogena o competere per gli stessi sistemi enzimatici di degradazione, potenziando la risposta vasomotoria dermica e aggravando l'eritema centrofacciale tipico della patologia. (Maintz & Novak, 2007b)

8.5 Modulazione dell'introito lipidico nella rosacea: biochimica dei PUFA Omega-3 e alterazioni strutturali della barriera epidermica

La gestione della rosacea attraverso la modulazione dell'introito lipidico rappresenta un campo di indagine di estremo interesse per la farmacologia clinica e la nutraceutica. L'equilibrio tra acidi grassi pro-infiammatori e antinfiammatori sembra influenzare direttamente non solo la cascata flogistica sistemica, ma anche le proprietà biomeccaniche della barriera epidermica. L'impiego di acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (PUFA), specificamente *l'acido eicosapentaenoico* (EPA) e *l'acido docosaesaenoico* (DHA), ha dimostrato benefici clinici tangibili nelle complicanze oculari della rosacea. Il razionale d'uso risiede nella loro capacità di modulare la composizione del film lacrimale e ridurre l'infiammazione delle ghiandole di Meibomio. Uno studio clinico ha confermato che una supplementazione costante (360 mg EPA / 240 mg DHA pro die) induce una riduzione significativa della sintomatologia dell'occhio secco, superando in efficacia altre fonti vegetali come l'acido alfa-linolenico (ALA) contenuto nell'olio di semi di lino, la cui conversione enzimatica in EPA/DHA nell'uomo è spesso limitata. Al contrario, un eccessivo consumo di grassi saturi e alimenti fritti è associato a un peggioramento

dei fenotipi eritematotelangiectasici (ETT) e fimatoidi (Ní Raghallaigh et al., 2012; Yuan et al., 2019)

Dal punto di vista biochimico, una dieta iperlipidica può alterare l'omeostasi dei lipidi cutanei, determinando una carenza relativa di ceramidi e acido ialuronico. Questa alterazione strutturale compromette la funzione di barriera dell'epidermide e può indurre una ipersensibilizzazione delle fibre nervose C, spiegando i sintomi di bruciore e dolore riferiti dai pazienti. Inoltre, l'obesità correlata a tali regimi dietetici contribuisce a uno stato pro-infiammatorio sistemico che alimenta la cronicità della dermatosi.

8.6 Il ruolo controverso dei latticini nella rosacea: analisi comparativa con l'acne volgare e modulazione dell'asse intestino-pelle

Il ruolo dei latticini rimane oggetto di dibattito accademico a causa di evidenze contrastanti. Se nell'acne volgare il latte è chiaramente identificato come un trigger pro-infiammatorio (probabilmente per la presenza di precursori ormonali e la stimolazione dell'asse IGF-1), nella rosacea alcuni studi suggeriscono un potenziale effetto protettivo. Tale beneficio sarebbe mediato dalla capacità dei derivati del latte di modulare positivamente il microbiota intestinale, riducendo l'infiammazione sistemica attraverso l'asse intestino-pelle. Tuttavia, fattori di confondimento come l'origine etnica e l'intolleranza al lattosio rendono queste conclusioni non ancora universalmente applicabili alla pratica clinica occidentale (Pappas, 2009).

8.7 Approccio nutraceutico avanzato nella rosacea: carico glicemico, metabolismo della riboflavina e biochimica della 1-metilnicotinamide

L'approccio nutraceutico alla rosacea si focalizza sulla correzione di eventuali deficit biochimici e sulla modulazione del carico glicemico, elementi che influenzano direttamente lo stato infiammatorio sistemico e cutaneo.

Sebbene molti trigger alimentari (come avocado, melanzane o lieviti) siano riportati su base aneddotica, il ruolo dell'iperglicemia appare supportato da basi fisiopatologiche più solide. Livelli elevati di glucosio ematico possono promuovere la sintesi di mediatori pro-infiammatori e stimolare l'asse IGF-1, che a sua volta esacerba la flogosi cutanea. La riduzione del consumo di zuccheri semplici si configura quindi non solo come una strategia metabolica, ma come un intervento preventivo contro le riacutizzazioni della dermatosi (Kaimal S, Thappa DM. Diet in dermatology: revisited. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010 Mar-Apr;76(2):103-15. doi: 10.4103/0378-6323.60540. PMID: 20228538.)

Il legame tra rosacea e carenze di vitamine del gruppo B, in particolare la riboflavina (B2), è oggetto di studio sin dalle prime osservazioni cliniche. La riboflavina è essenziale per il metabolismo energetico cellulare e la respirazione dei tessuti cutanei (Sina & Daley, 2026). Di particolare interesse farmacologico è l'impiego della *1-metilnicotinamide*, un metabolita della nicotinamide (Vitamina B3). La sua applicazione topica in gel ha dimostrato efficacia clinica nel ridurre le lesioni infiammatorie, offrendo un'alternativa alla somministrazione sistemica di nicotinamide, la quale rimane limitata in questa patologia a causa della sua nota capacità di indurre vasodilatazione e flushing (reazione mediata dalle prostaglandine).
(Wozniacka et al., 2005)

L'uso dello zinco nella terapia della rosacea evidenzia l'importanza critica della forma farmaceutica e della durata del trattamento. Lo zinco è un cofattore enzimatico essenziale per la funzione immunitaria e la riparazione tissutale, agendo come antiossidante. Tuttavia, la discrepanza tra i vari trial clinici suggerisce che il *solfato di zinco*, pur essendo comune, presenti una biodisponibilità orale subottimale

a causa della sua elevata idrosolubilità e delle possibili interferenze con l'assorbimento di altri minerali. Dal punto di vista della tecnologia farmaceutica, lo *zinco picolinato* (zinco chelato con acido picolinico) è considerato la forma d'elezione per la supplementazione, poiché sfrutta pathway di assorbimento più efficienti. Questo spiega perché studi a lungo termine (6 mesi) con dosaggi frazionati ottengano risultati terapeutici superiori rispetto a trattamenti più brevi con sali meno biodisponibili. (Bamford et al., 2012; Barrie et al., 1987; Sharquie et al., 2006)

8.8 L'esposoma nutrizionale nelle dermatosi infiammatorie: analisi biochimica, correlazioni con l'asse IGF-1 e validazione clinica tramite parametri oggettivi

Il recente studio cross-sectionale condotto da Guertler et al. si inserisce nel crescente filone di ricerca sull'esposoma (mappatura delle esposizioni ambientali a cui un individuo è sottoposto nel corso della sua intera vita), indagando come i fattori ambientali, e in particolare la nutrizione, influenzino l'insorgenza e la gravità di dermatosi infiammatorie quali l'acne volgare e la rosacea. L'obiettivo primario è stato quello di quantificare il rischio di malattia attribuibile alla dieta e di identificare pattern alimentari specifici che possano fungere da supporto terapeutico ai protocolli farmacologici standard.

La ricerca ha coinvolto un campione di 296 soggetti, suddivisi in gruppi patologici (120 per l'acne e 105 per la rosacea) e rispettivi gruppi di controllo sani. L'indagine si è articolata attraverso:

- Valutazione soggettiva: analisi della percezione dei pazienti riguardo ai propri *trigger* alimentari.
- Food Frequency Surveys (FFS): somministrazione di questionari standardizzati sulla frequenza di consumo di 125 diverse tipologie di alimenti.
- Analisi di laboratorio: dosaggio di parametri biochimici chiave, tra cui l'asse insulina/IGF-1, il profilo lipidico e i marcatori infiammatori (PCR, leucociti).

- Validazione clinica: Misurazione dei livelli di sebo facciale tramite fotometria (Sebumeter®).
- I risultati hanno evidenziato una consapevolezza molto elevata tra i pazienti: l'80,8% del gruppo acne e il 70,5% del gruppo rosacea hanno riferito un impatto significativo della dieta sulla severità clinica.
- Un dato di particolare rilievo farmacologico riguarda il gruppo affetto da acne, dove è stata riscontrata una correlazione positiva statisticamente significativa ($p = 0,006$) tra l'introito di latticini e i livelli plasmatici di IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). Questo fattore di crescita, stimolato da diete ad alto indice glicemico e derivati del latte, promuove la lipogenesi nelle ghiandole sebacee e la proliferazione dei cheratinociti, esacerbando la componente infiammatoria. Nel caso della rosacea, sebbene il nesso con l'IGF-1 sia meno marcato rispetto all'acne, è stata osservata una frequente associazione con l'insulino-resistenza e l'attivazione di pathway pro-infiammatori sistemici.

  Dall'analisi delle frequenze alimentari sono emersi profili dietetici distinti (Fig. 33, 34):

- Alimenti Pro-infiammatori (trigger): per entrambe le dermatosi, il consumo eccessivo di carne, formaggi grassi, alcol e zuccheri raffinati è risultato associato a un aumento del rischio. Per la rosacea, l'alcol (specialmente il vino) e le spezie si confermano i principali stimolatori della vasodilatazione neurogenica.
- Alimenti anti-infiammatori (benefici): il consumo di verdure, legumi, pesce azzurro (ricco di acidi grassi Omega-3), olio d'oliva e frutta a guscio ha mostrato un ruolo protettivo. Questi nutrienti agiscono modulando positivamente il microbiota intestinale e riducendo lo stress ossidativo cutaneo

Lo studio introduce due nuovi strumenti di stratificazione del rischio: l'Acne Nutrition Score (ANS) e il Rosacea Nutrition Score (RNS). Attraverso l'analisi delle curve ROC, questi punteggi si sono dimostrati predittivi della patologia, con una precisione particolarmente elevata per l'acne. Tali score rappresentano un potenziale strumento clinico nella personalizzazione della dieta del paziente.

Lo studio conclude che la dieta gioca un ruolo cruciale nella modulazione del microambiente cutaneo. L'evidenza della correlazione tra sebo facciale elevato e pattern dietetici iper-insulinemici suggerisce la necessità di integrare il trattamento topico con consigli nutrizionali volti a ridurre l'attivazione dell'asse IGF-1/mTORC1.

(Guertler et al., 2023)

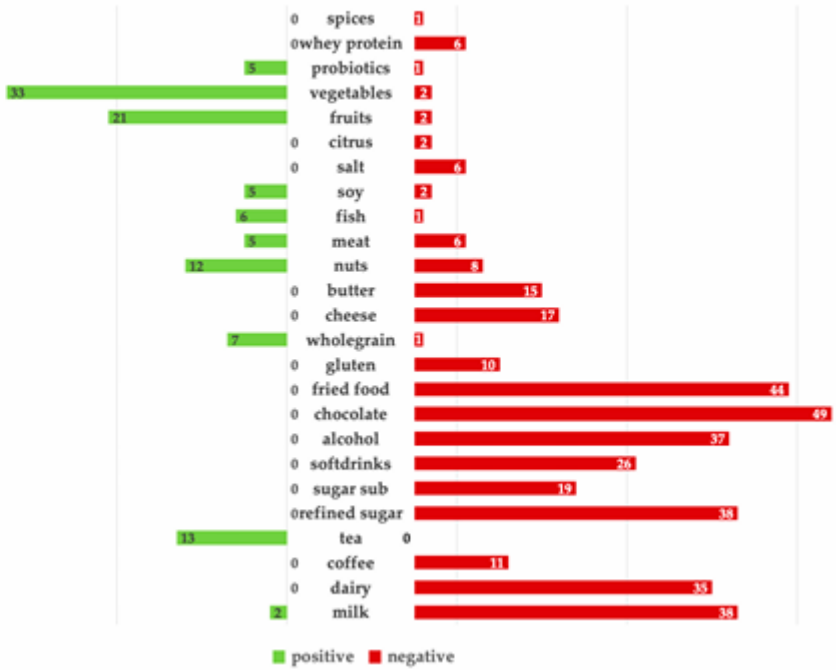


Fig. 33: studio condotto su pazienti affetti da acne. In rosso i cibi con impatto negativo e in verde quelli con effetti positivi.

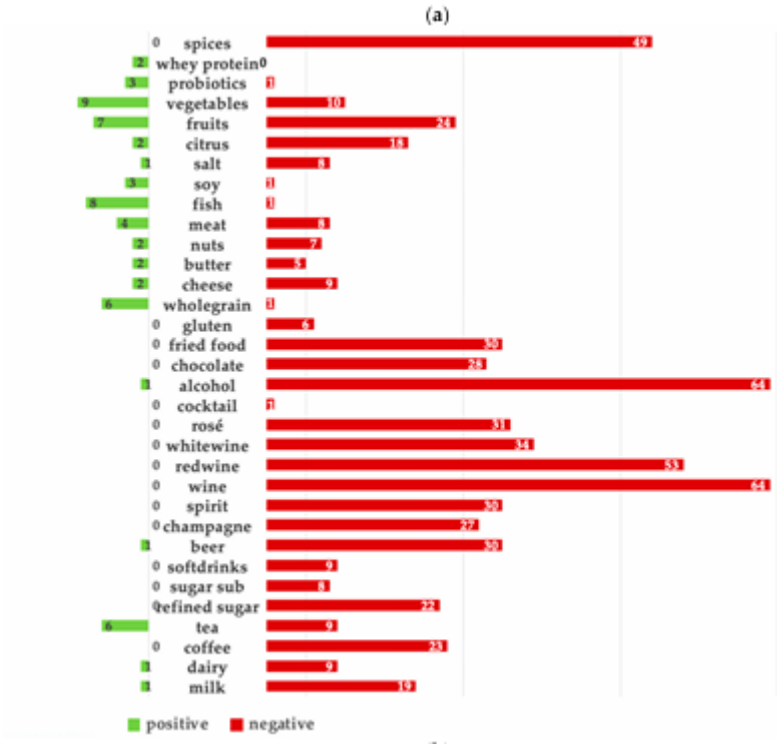


Fig. 34: studio condotto su pazienti affetti da rosacea. In rosso gli alimenti che hanno dimostrato avere un impatto negativo, in verde quelli che hanno apportato dei benefici.

(a)

RNS—QUESTIONS	CRITERIA	YES	NO
1. Do you drink **coffee**.	≥3/week		
2. Do you eat **nuts**.	≥3/week		
3. Do you eat **honey/jam**.	≤1x/month		
4. Do you eat **ham**.	≤1x/month		
5. Do you eat **meat**.	≤1x/month		
6. Do you eat **fried potatoes**.	≤1x/month		
7. Do you eat **burger/kebab**.	never		
TOTAL SCORE (total number of "yes" answers)			

(b)

Score	RG, n (%)	RCG, n (%)	OR	*p*-VALUE
≤4 points	77 (85.6)	13 (14.4)	5.5	<0.001
≥5 points	28 (51.90)	39 (27.1)		

(n = number, blue = weekly frequencies, red = monthly frequencies, yellow = abstinence); ≤ 4 points → Increased risk; ≥ 5 points → Decreased risk.

Fig 35: tabella (a): proposta della Rosacea Nutrition Score (RNS). Un punteggio più elevato determina una riduzione del rischio di acne. Tabella (b): distribuzione dei punteggi tra il gruppo rosacea (RG) e il gruppo di controllo (RCG).

Analisi multicentrica delle correlazioni tra abitudini dietetiche e fenotipi clinici della rosacea

Come si è visto, la concezione moderna della rosacea si sta evolvendo da dermatosi localizzata a patologia sistemica. L'evidenza scientifica attuale correla infatti la rosacea a un ampio spettro di disordini metabolici e infiammatori, tra cui il diabete mellito, le malattie cardiovascolari e, con particolare rilevanza per l'ambito gastroenterologico, le disbiosi intestinali (Duman et al., 2014; Haber & El Gemayel, 2018)

È già stato citato, come un filone di ricerca di grande interesse farmacologico riguarda il legame tra la rosacea e le alterazioni del microbiota intestinale. Due sono le condizioni principali identificate:

- Infezione da H. pylori: la cui eradicazione antibiotica spesso coincide anche con un miglioramento delle lesioni cutanee.
- SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowht): la sovracrescita batterica nell'intestino tenue sembra innescare un'infiammazione sistemica che si riflette sul distretto cutaneo facciale. (Rebora & Drago, 2000b)

Queste evidenze suggeriscono che il trattamento della rosacea non possa prescindere da una valutazione della salute gastrointestinale del paziente.

Mentre per altre dermatosi infiammatorie, come l'acne volgare e la psoriasi, il ruolo del carico glicemico e dell'introito lipidico è ben documentato, per la rosacea i dati sono rimasti a lungo frammentari. L'importanza di una dieta a basso indice glicemico risiede nella sua capacità di modulare i livelli di insulina e di fattori di crescita (IGF-1), riducendo a monte gli stimoli pro-infiammatori che alimentano l'iper-reattività vascolare (Kwon et al., 2012).

8.9 Dermatologia sistemica e omeostasi intestinale: analisi delle sovracrescite batteriche e impatto del carico glicemico nella rosacea

Per colmare le lacune della letteratura precedente (spesso basata su campioni numericamente esigui e limitata all'analisi di soli alcol e caffè), lo studio multicentrico di Yuan del 2019 ha analizzato ha coinvolto oltre 2600 soggetti (Tab. 9). Attraverso l'analisi di regressione logistica multivariata, i ricercatori hanno cercato di isolare l'impatto di vari fattori dietetici — inclusi i cibi piccanti, storicamente considerati trigger ma poco studiati sotto il profilo epidemiologico — per definire nuove linee guida dietetiche basate sull'evidenza (EBM).

Al fine di investigare l'interazione tra regime alimentare e fenotipo clinico della rosacea, è stato adottato un disegno di studio caso-controllo multicentrico di tipo osservazionale. La rigorosa selezione del campione e la standardizzazione della raccolta dati rappresentano elementi critici per garantire la validità dei risultati ottenuti. La diagnosi e la classificazione dei pazienti sono state effettuate seguendo le linee guida della *National Rosacea Society Expert Committee*. La severità della patologia è stata valutata in base a parametri clinici oggettivi, tra cui l'intensità dell'eritema, l'estensione delle telangiectasie e la conta delle lesioni infiammatorie (papule e pustole). Tale approccio permette di correlare non solo la presenza della malattia, ma anche la sua progressione clinica alle variabili dietetiche studiate. Un aspetto di particolare rilievo metodologico è l'utilizzo del BMI (Body Mass Index) adattato agli standard di obesità asiatici.Questo dato è fondamentale in quanto il tessuto adiposo agisce come un organo endocrino e pro-infiammatorio, capace di influenzare la risposta vascolare cutanea. L'inclusione del BMI come variabile di aggiustamento nell'analisi statistica permette di isolare l'effetto diretto degli alimenti da quello mediato dallo stato metabolico generale del paziente.
La raccolta dei dati alimentari si è avvalsa di un questionario di frequenza (FFQ) focalizzato sul biennio precedente l'esordio dei sintomi. Questo intervallo temporale è stato scelto per catturare le abitudini dietetiche consolidate che potrebbero aver contribuito all'attivazione dei pathway infiammatori.

- Cibi piccanti e canali TRP: la categorizzazione accurata è volta a monitorare l'attivazione dei recettori vanilloidi (TRPV1).
- Cibi ad alto indice glicemico e lipidi: la distinzione tra zuccheri complessi, grassi saturi e prodotti caseari mira a indagare l'asse insulina-IGF-1 e la composizione del sebo cutaneo.

Dal punto di vista della statistica medica, l'impiego della regressione logistica multipla ha permesso di calcolare l'Odds Ratio (OR) per ogni categoria alimentare. Questo parametro quantifica quanto la frequenza di assunzione di un determinato cibo aumenti o diminuisca la probabilità di appartenere al gruppo "casi" rispetto ai "controlli", al netto di variabili confondenti quali età, fumo e status socio-economico.

L'analisi dei dati epidemiologici derivanti dallo studio multicentrico permette di delineare un profilo di rischio nutrizionale specifico, distinguendo tra nutrienti ad azione pro-infiammatoria e fattori con potenziale protettivo. Il dato più rilevante riguarda l'associazione positiva tra una dieta iperlipidica e la rosacea. Un elevato consumo di grassi saturi (carni grasse, fritti, lardo) raddoppia il rischio di sviluppare la patologia, con un impatto particolarmente severo sul sottotipo fimatoso (PhR), dove il rischio aumenta di oltre cinque volte (OR=5,32).

Dal punto di vista biochimico, ciò suggerisce che l'eccesso di grassi alimentari possa aumentare lo stato infiammatorio cronico e influenzare la composizione del sebo, agendo come stimolo per l'iperplasia tissutale tipica delle forme fimatose.

Contrariamente alle evidenze riscontrate nell'acne volgare, in questa coorte il consumo di latticini ha mostrato un effetto protettivo dose-dipendente. I pazienti con un elevato consumo di prodotti caseari presentano un rischio ridotto del 90% (OR=0,10). Questo fenomeno, ancora oggetto di dibattito, potrebbe essere legato alle proprietà immunomodulanti di alcune proteine del latte o alla regolazione positiva del microbiota intestinale. Per quanto riguarda il tè, l'associazione con il sottotipo eritematotelangiectasico (ETR) suggerisce che, in questo specifico contesto culturale e geografico, la temperatura della bevanda o specifici componenti possano agire da stimolo per la vasodilatazione periferica.

Un'importante distinzione emersa dall'analisi statistica riguarda il ruolo della dieta nella storia naturale della malattia. I dati indicano che le abitudini alimentari influenzano prevalentemente l'insorgenza della rosacea (*triggering factors*), mentre hanno un impatto meno marcato sulla progressione della gravità clinica una volta che la patologia è stabilizzata. Ciò suggerisce che l'intervento dietetico possa avere la massima efficacia se attuato nelle fasi precoci o in ottica di prevenzione primaria.

Lo studio conferma inoltre che un peso corporeo elevato e il fumo di sigaretta sono variabili indipendenti associate alla malattia. Il fumo, in particolare, agisce attraverso lo stress ossidativo e l'alterazione della microcircolazione, potenziando gli effetti deleteri dei trigger alimentari sulla barriera cutanea (Yuan et al., 2019)

	Controls		Cases			
Characteristic	n = 1290	%	n = 1347	%	χ^2	P
Sex						
Male	194	15.0	169	12.5	3.45	0.0633
Female	1096	85.0	1178	87.5		
Age (years)						
≤19	65	5.0	68	5.0	6.09	0.1926
20–29	617	47.8	619	46.0		
30–39	253	19.6	265	19.7		
40–49	205	15.9	259	19.2		
≥50	150	11.6	136	10.1		
Marital status						
Unmarried	548	42.5	562	41.7	0.23	0.8892
Married	641	49.7	682	50.6		
Others	101	7.8	103	7.6		
Occupation						
Non-technical labor worker	92	7.1	118	8.8	2.77	0.2504
Technician	466	36.1	463	34.4		
Others	732	56.7	766	56.9		
Years of education						
≤12 years	304	23.6	709	52.6	235.37	<0.0001
>12 years	986	76.4	638	47.4		
Personal monthly income						
≤$US 300	424	32.9	847	62.9	237.72	<0.0001
>$US 300	866	67.1	500	37.1		
Bodyweight status						
Underweight	216	16.7	241	17.9	11.21	0.0106
Normal	814	63.1	790	58.6		
Overweight	145	11.2	206	15.3		
Obese	115	8.9	110	8.2		
Smoking						
Yes	138	10.7	184	13.7	5.39	0.0202
No	1152	89.3	1163	86.3		
Alcohol use						
Yes	431	33.4	234	17.4	89.89	<0.01
No	859	66.6	1113	82.6		

Food items	Controls		Cases		OR	95% CI
	n = 1290	%	*n* = 1347	%		
Spicy food						
No use	378	29.3	428	31.8	1	
1–3 times per week	450	34.9	201	14.9	0.43	0.26–0.70
4–6 times per week	272	21.1	146	10.8	0.42	0.24–0.75
≥7 times per week	190	14.7	572	42.5	1.38	0.87–2.18
Sweet food						
No use	344	26.7	366	27.2	1	
1 times per week	366	28.4	237	17.6	0.47	0.28–0.80
2 times per week	404	31.3	248	18.4	0.39	0.23–0.66
≥3 times per week	176	13.6	496	36.8	1.20	0.74–1.97
Fatty food						
No use	396	30.7	478	35.5	1	
1 times per week	408	31.6	233	17.3	0.50	0.31–0.82
2 times per week	364	28.2	278	20.6	0.58	0.37–0.91
≥3 times per week	122	9.5	358	26.6	2.00	1.17–3.37
Coffee						
No use	957	74.2	1185	88.0	1	
<1 cup per day	244	18.9	72	5.3	0.30	0.17–0.53
1 cup per day	50	3.9	20	1.5	0.46	0.18–1.18
≥2 cups per day	39	3.0	70	5.2	1.27	0.51–3.16
Tea						
No use	796	61.7	946	70.2	1	
<1 cup per day	304	23.6	173	12.8	0.66	0.41–1.07
1 cup per day	78	6.0	64	4.8	1.57	0.69–3.58
≥2 cups per day	112	8.7	164	12.2	2.18	1.05–4.55
Dairy products						
No use	515	39.9	816	60.6	1	
<1 cup per day	395	30.6	345	25.6	0.48	0.31–0.75
1 cup per day	332	25.7	157	11.7	0.46	0.29–0.73
≥2 cups per day	48	3.7	29	2.2	0.10	0.03–0.37

Food items	ETR		PPR		PhR	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Spicy food						
≥7 times per week	1.54	0.87–2.69	1.01	0.55–1.83	1.81	0.42–7.76
Sweet food						
≥3 times per week	1.32	0.70–2.48	0.99	0.53–1.87	1.42	0.30–6.71
Fatty food						
≥3 times per week	2.49	1.26–4.92	1.29	0.65–2.57	5.32	1.42–19.97
Coffee						
≥2 cups per day	1.24	0.41–3.78	1.70	0.59–4.94	2.11	0.23–19.55
Tea						
≥2 cups per day	2.73	1.18–6.32	1.67	0.61–4.57	2.23	0.35–15.08
Dairy products						
≥2 cups per day	0.15	0.03–0.67	0.06	0.01–0.55	<0.001	<0.001–>999.99

CI, confidence interval; ETR, erythematotelangiectatic rosacea; OR, odds ratio; PhR, phymatous rosacea; PPR, papulopustular rosacea.

Tab. 9: confronto tra i soggetti dello studio e il gruppo controllo (n. 2637).

8.10 Interpretazione biochimica dei dati: disfunzione della barriera cutanea, modulazione neurovascolare e ruolo dell’asse intestino-pelle

La discussione dei dati raccolti permette di ipotizzare diversi pathway molecolari attraverso i quali la dieta influenza il fenotipo della rosacea, agendo sulla barriera cutanea, sul sistema neurovascolare e sull'asse intestino-pelle.

L'associazione tra diete iperlipidiche e rosacea (in particolare i sottotipi ETR e PhR) trova una spiegazione biochimica nell'alterazione dell'omeostasi dei lipidi cutanei. Un eccesso di grassi saturi interferisce con la sintesi di ceramidi e acido ialuronico, componenti fondamentali per l'integrità dello strato corneo. La risultante disfunzione della barriera non solo facilita l'eritema, ma promuove la neuroinfiammazione attraverso l'elongazione delle fibre nervose C epidermiche. Nelle forme fimatose (PhR), i grassi agirebbero anche stimolando i fattori di crescita dei fibroblasti e i livelli di androgeni, alimentando i processi di fibrosi tissutale.

l ruolo del tè come trigger, indipendentemente dallo stimolo termico, suggerisce una componente farmacologica legata alla caffeina. Quest'ultima, a dosaggi elevati, è in grado di attivare il sistema nervoso simpatico e indurre vasodilatazione mediata dall'acetilcolina. Questo meccanismo neurovascolare spiega la prevalenza del sottotipo eritematotelangiectasico (ETR) nei forti consumatori di tè, confermando che la disfunzione dell'unità neurovascolare è un pilastro della patogenesi della malattia.

Il dato più innovativo riguarda l'effetto protettivo dei latticini. A differenza dell'acne, dove stimolano l'asse IGF-1, nella rosacea sembrano agire positivamente sulla permeabilità intestinale e sul microbiota. Regolando la flora batterica e riducendo la traslocazione di endotossine pro-infiammatorie nel circolo sistemico, i latticini potrebbero prevenire l'infiammazione "di riflesso" sulla cute, contrastando gli effetti negativi di condizioni come la SIBO o le infezioni da *H. pylori*.

Contrariamente alle aspettative, lo studio non ha confermato il ruolo dei cibi piccanti o degli zuccheri come fattori causali primari. Per la capsaicina (cibi piccanti), si ipotizza un fenomeno di desensibilizzazione recettoriale dovuto al consumo

ripetuto, che renderebbe i nervi sensoriali meno responsivi nel tempo. Per i cibi dolci, l'assenza di correlazione suggerisce che l'insulino-resistenza, pur essendo cruciale nell'acne, non rappresenti il driver principale della rosacea.

(Yuan et al., 2019)

9. Meccanismi neuro-vascolari estrogeno-dipendenti: dall’omeostasi ormonale al flushing infiammatorio.

Indagini scientifiche pregresse hanno ampiamente ipotizzato l'esistenza di una stretta correlazione tra l'assetto ormonale sistemico e l'andamento clinico della rosacea. In particolare, i dati derivanti da uno studio caso-controllo hanno evidenziato come gli squilibri endocrini legati agli ormoni femminili si associno a un incremento significativo del rischio di sviluppare la patologia (Rainer et al., 2015). In linea con questa evidenza, le ricerche condotte da Wu e collaboratori hanno documentato una drastica riduzione del rischio di incidenza della dermatosi nelle donne in fase post-menopausale, un fenomeno epidemiologico ritenuto direttamente ascrivibile al fisiologico crollo dei livelli di estrogeni circolanti indotto dalla menopausa (W.-H. Wu et al., 2022).

Al contrario, il periodo gestazionale — caratterizzato da un massivo incremento delle concentrazioni sieriche degli ormoni sessuali femminili, tra cui spicca il 17βestradiolo — risulta strettamente correlato a un marcato rischio di esacerbazione della sintomatologia o, nei casi più severi, all'insorgenza della *rosacea fulminans*, una variante clinica acuta e fortemente impattante della malattia. Nonostante la solidità di tali riscontri epidemiologici, si rende necessario lo sviluppo di ulteriori approfondimenti clinici volti a confermare in modo univoco il ruolo degli estrogeni e a delinearne con precisione i complessi meccanismi biochimici sottostanti. Sotto il profilo molecolare, il recettore 30 per gli estrogeni accoppiato a proteine G (GPR30) — una struttura transmembrana a sette domini analoga ai classici recettori ormonali alfa e beta — è capace di mediare gli effetti biologici degli estrogeni legandosi con elevata affinità al 17β-estradiolo, il più potente intermedio

di questa classe ormonale. La presenza e l'espressione del GPR30 sono state ampiamente confermate sia a livello dei cheratinociti epidermici sia sulle cellule della linea linfoidi.

Il legame tra questi elementi si sviluppa attraverso un pathway neuro-cutaneo ed emodinamico ben preciso, che spiega perché le fluttuazioni degli ormoni sessuali femminili (come durante la gravidanza o la menopausa) influenzino drasticamente la gravità della rosacea:

- L'ormone 17β-estradiolo: è la forma di estrogeno biologicamente più potente nel corpo umano, oltre alle sue funzioni sistemiche, agisce attivamente sulle cellule della cute (cheratinociti) e sulle cellule immunitarie.
- Il recettore accoppiato a proteina G (GPR30): questo recettore si trova sulla superficie dei cheratinociti e delle cellule linfoidi. Quando il 17β-estradiolo si lega al GPR30, attiva la proteina G associata, innescando una risposta cellulare ultra-rapida che non richiede il passaggio dal nucleo.
- L'Impatto sulla rosacea: l'attivazione di questo asse accoppiato a proteina G influenza la rosacea su due fronti patogenetici complementari: il flushing e infiammazione. Il GPR30 media i segnali estrogenici responsabili della vasodilatazione periferica endotelio-dipendente. Livelli elevati di ormone stimolano una vasodilatazione eccessiva dei vasi facciali, esacerbando il rossore e i *flares* vascolari e contemporaneamente, la sintesi di citochine infiammatorie sistemiche chiave come TNF-α e IL-6. Al contempo, l'attivazione della proteina G stimola la produzione di cAMP (adenosina monofosfato ciclico) e della Protein Kinasi A (PKA), portando alla fosforilazione del fattore trascrizionale CREB. Questo segnale aumenta l'espressione della proteina anti-apoptotica Bcl-2, proteggendo i cheratinociti dallo stress ossidativo dermico e stabilizzando la barriera cutanea in presenza di insulti ambientali.

(Kanda & Watanabe, 2003; Tang et al., 2025)

10. Protocolli terapeutici e gestione dei trigger

Prima di cominciare ogni tipo di terapia, dovrebbe essere consultato innanzitutto un dermatologo, affinché si possano identificare i fattori scatenanti dei sintomi e dei segni. I fattori scatenanti sono specifici per ogni paziente e quelli comuni, invece, non colpiscono allo stesso modo. Tra i fattori scatenanti ricordiamo: temperature calde o fredde, emozioni, vento, bevande calde, esercizio fisico, alcol, cibi piccanti, prodotti ad uso topico che possono compromettere la funzione fisiologica della pelle o che possono irritarla, vampate di calore derivanti dall'utilizzo di alcuni farmaci o dalla menopausa nelle donne.

Il trattamento della rosacea richiede innanzitutto l'adozione di misure di igiene cosmetologica e la prevenzione di fattori di irritazione. È pertanto necessario e consigliato evitare l'utilizzo di saponi aggressivi, detergenti alcolici, tinture, astringenti, agenti esfolianti meccanici e/o chimici e agenti abrasivi. Sono invece consigliati detergenti delicati e/o diluiti in maniera opportuna.

La fotoprotezione rappresenta un cardine terapeutico: si raccomanda, infatti, l'uso quotidiano di creme solari ad ampio spettro UVA e UVB con SPF ≥ 15 anche come fattore importante di prevenzione.

Nelle donne, le teleangectasie possono essere camuffate con l'uso di basi cosmetiche verdi. In alcuni casi, però, può comunque risultare difficile individuare formulazioni prive di effetti irritanti o urenti, quindi ben tollerate.

10.1 Antibiotici orali e topici: analisi delle proprietà antinfiammatorie e gestione delle recidive a lungo termine

Le tetracicline rappresentano da oltre quattro decenni il cardine del protocollo terapeutico per la rosacea, nonostante l'assenza di un'approvazione formale da parte della FDA per tale indicazione (*uso off-label*). Il razionale scientifico del loro impiego risiede in gran parte nei lavori pionieristici di Sneddon, il quale, nel 1966, condusse uno dei primi studi clinici controllati in doppio cieco per valutare l'efficacia del farmaco sulle manifestazioni eritematose, papulose e pustolose della patologia

(*CLINICAL TRIAL OF TETRACYCLINE IN ROSACEA.** | *British Journal of Dermatology* | *Oxford Academic*, Volume 78/ 12, 1966, Pages 649–652,). Il trial coinvolse 78 soggetti, trattati con un dosaggio di 250 mg di tetraciclina due volte al giorno o con placebo per una durata di quattro settimane; successivamente, l'intero campione fu sottoposto a un ulteriore mese di terapia con l'antibiotico. I dati raccolti evidenziarono una netta superiorità del principio attivo: dopo il primo mese, il 78% dei pazienti trattati con tetraciclina mostrò un miglioramento clinico significativo, a fronte di un 45% riscontrato nel gruppo di controllo. Durante la seconda fase dello studio, un ulteriore 74% dei soggetti (precedentemente afferenti al gruppo placebo) rispose positivamente all'introduzione del farmaco. Tuttavia, lo studio mise in luce un limite terapeutico importante: circa l' 11% del campione non trasse alcun beneficio neppure dopo otto settimane di trattamento continuativo (*CLINICAL TRIAL OF TETRACYCLINE IN ROSACEA. British Journal of Dermatology* | Volume 78/ 12, 1966, Pages 649–652)

L'analisi di questi "non-responder" rivelò che il quadro clinico era dominato dalla componente eritematosa e teleangectasica piuttosto che da quella infiammatorio-pustolosa. Tale evidenza suggerisce che l’efficacia delle tetracicline sia elettiva per le lesioni papulo-pustolose, confermando la necessità di approcci terapeutici differenziati per le componenti vascolari della rosacea.

L'evidenza clinica suggerisce che un protocollo terapeutico basato sulla tetraciclina orale richieda generalmente un periodo di 3-4 settimane per indurre un miglioramento significativo della sintomatologia. Un aspetto di fondamentale interesse farmacologico, evidenziato dalle ricerche di Marks e Sneddon, riguarda il meccanismo d'azione del farmaco: la remissione clinica viene raggiunta con dosaggi sub-antimicrobici, avvalorando l'ipotesi che l'efficacia delle tetracicline nella rosacea sia riconducibile a proprietà antinfiammatorie e immunomodulanti piuttosto che a una diretta attività antibatterica. Nonostante Sneddon abbia documentato la possibilità di mantenere la remissione con dosi ridotte (250 mg/die o a giorni alterni), la sospensione del trattamento è frequentemente associata a recidive.(*CLINICAL TRIAL OF TETRACYCLINE IN ROSACEABritish Journal of Dermatology*Volume 78/ 12, 1966, Pages 649–652; Pelle et al., 2004a)

In merito alla cronicità della patologia, Knight e Vickers hanno monitorato 68 pazienti trattati con il dosaggio standard (250 mg b.i.d.), osservando tassi di recidiva del 24% a un mese dal termine della terapia e del 60% entro il primo semestre. Tuttavia, il dato di follow-up a quattro anni è incoraggiante, mostrando come il 31% dei soggetti riesca a mantenere uno stato di remissione stabile senza necessità di ulteriori interventi farmacologici (KNIGHT & VICKERS, 1975).

Il panorama terapeutico si è ulteriormente evoluto con l'introduzione delle tetracicline di seconda generazione, quali *minociclina* e *doxiciclina* (nelle forme monoidrato e iclato). Questi derivati presentano profili farmacocinetici ottimizzati, caratterizzati da una maggiore emivita plasmatica e una biodisponibilità superiore. Un vantaggio clinico rilevante per la compliance del paziente è la possibilità di assunzione in concomitanza dei pasti, che riduce significativamente l'incidenza di disturbi gastrointestinali, mantenendo l'efficacia terapeutica anche a regimi posologici ridotti.

Un ambito di ricerca particolarmente promettente riguarda la *doxiciclina iclato* somministrata a dosaggi sub-antimicrobici (20 mg, due volte al giorno). Tale molecola, agisce attraverso l'inibizione delle metalloproteinasi della matrice (MMP) e un'attività anticollagenasica. I dati preliminari indicano un netto miglioramento del quadro clinico della rosacea; se confermati da trial a lungo termine, questi risultati validerebbero la doxiciclina a basse dosi come opzione d'elezione per i trattamenti cronici, minimizzando il rischio di indurre resistenze batteriche.
L'impiego prolungato delle tetracicline nel trattamento della rosacea ha sollevato crescenti preoccupazioni nella comunità medica a causa dell'insorgenza di fenomeni di resistenza batterica. Tale problematica risulta particolarmente rilevante per i clinici che si avvalgono delle proprietà antibiotiche di questa classe farmacologica per la gestione di patologie infettive o di quadri acneici severi.

Evidenze cliniche condotte su un campione di 88 pazienti hanno dimostrato come la somministrazione di tetraciclina orale (con un regime di 250–500 mg/die per due settimane, seguita da una dose di mantenimento di 250 mg/die) sia in grado di indurre una selezione di ceppi di *Escherichia coli* resistenti, inclusi fenotipi multi-resistenti (MDR), a livello del microbiota gastrointestinale in un arco temporale di appena quattro settimane (Eady et al., 1993).

Infine il profilo della sicurezza d'uso e della tossicologia riproduttiva, è imperativo ricordare che l'intera classe delle tetracicline orali è rigorosamente controindicata durante la gravidanza e nelle donne che pianificano il concepimento, a causa dei noti effetti di interferenza con lo sviluppo osseo e la mineralizzazione dentale del feto (Pelle et al., 2004a).

10.1.2. Analisi farmacoterapeutica della doxiciclina a rilascio modificato: meccanismi antinfiammatori e profili di sicurezza clinica

L'infiammazione rappresenta l'elemento cardine nell'eziopatogenesi della rosacea. Si ritiene che tale stato derivi da una complessa interazione di fattori strutturali, tra cui l'indebolimento delle pareti dei capillari, la degenerazione delle fibre di elastina e il deterioramento della matrice dermica. Questo microambiente flogistico cronico è il diretto responsabile delle manifestazioni cliniche tipiche: papule, pustole, eritema persistente ed edema.

Recentemente, la ricerca farmacologica si è concentrata sull'isolare le proprietà antinfiammatorie della doxiciclina, scindendole dai classici effetti antimicrobici osservati ai dosaggi tradizionali più elevati. Sulla base di queste evidenze, nell'estate del 2006, la FDA statunitense ha approvato Oracea™ (Galderma Laboratories), una formulazione orale di tetraciclina a dosaggio sub-antimicrobico indicata specificamente per la rosacea (Berman et al., 2007).

Sotto il profilo galenico, Oracea™ è costituita da 40 mg di doxiciclina suddivisi in microgranuli: 30 mg a rilascio immediato e 10 mg a rilascio ritardato. Tale cinetica di rilascio permette una singola somministrazione giornaliera, parametro che incrementa significativamente l'aderenza terapeutica (compliance) del paziente. Numerosi studi hanno confermato il profilo di efficacia e sicurezza della doxiciclina al dosaggio di 40 mg/die. In particolare, due trial clinici di fase III, condotti in doppio cieco e controllati con placebo su un totale di 537 soggetti, hanno analizzato l'impatto della somministrazione once-daily.

I risultati hanno evidenziato una superiorità statistica della doxiciclina rispetto al placebo già dalla terza settimana di trattamento, documentando:

- Una drastica riduzione della conta delle lesioni infiammatorie.
- Un netto miglioramento dei punteggi IGA (*Investigator Global Assessment*).
- Un'elevata percentuale di pazienti classificati come "clear" (pelle libera da lesioni) o "near clear".

Un dato clinico di rilievo riguarda la persistenza dei risultati: la riduzione dell'eritema è proseguita nei gruppi trattati anche dopo la sospensione della terapia. Sotto il profilo della tollerabilità, la quasi totalità degli eventi avversi è stata classificata come lieve o moderata, con tassi di interruzione del trattamento sovrapponibili tra il gruppo attivo e il gruppo placebo (1,1% vs 2,2%) (Del Rosso et al., 2007). Di fondamentale importanza è l'assenza di casi di candidosi vaginale e fotosensibilità, effetti collaterali tipicamente associati ai dosaggi antibiotici tradizionali della doxiciclina. L'evoluzione della farmacoterapia per la rosacea moderata-severa ha posto l'accento sul superamento dei dosaggi antibiotici convenzionali a favore di regimi antinfiammatori. Uno studio multicentrico randomizzato ha confrontato l'efficacia della doxiciclina al dosaggio standard (100 mg) rispetto alla formulazione a rilascio modificato da 40 mg, entrambe somministrate *once-a-day* in associazione a metronidazolo gel 1%. I risultati hanno dimostrato una sostanziale equivalenza terapeutica tra i due dosaggi in termini di riduzione della conta delle lesioni infiammatorie (papule, pustole e noduli) e miglioramento del punteggio IGA (*Investigator Global Assessment*).

Tuttavia, il profilo di sicurezza è risultato nettamente superiore per il dosaggio da 40 mg, con un'incidenza di eventi avversi significativamente minore rispetto ai 100 mg (13,6% vs 55,3%). Analisi derivanti da trial di fase III confermano che non sussiste una correlazione dose-risposta per l'efficacia clinica nella rosacea; pertanto, l'aumento dell'esposizione al farmaco (100-200 mg/die) non apporta benefici antinfiammatori supplementari, incrementando invece il rischio di farmaco-resistenza. È fondamentale sottolineare che la doxiciclina a 40 mg, allo *steady-state*, mantiene concentrazioni plasmatiche costantemente inferiori alla Concentrazione Minima Inibente (MIC), agendo esclusivamente come modulatore dell'infiammazione senza esercitare pressione selettiva sui microrganismi (Del, R.

J., Schlessinger, J., & Werschler, P. (2008). Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *Journal of drugs in dermatology*, *7*, 573-576)

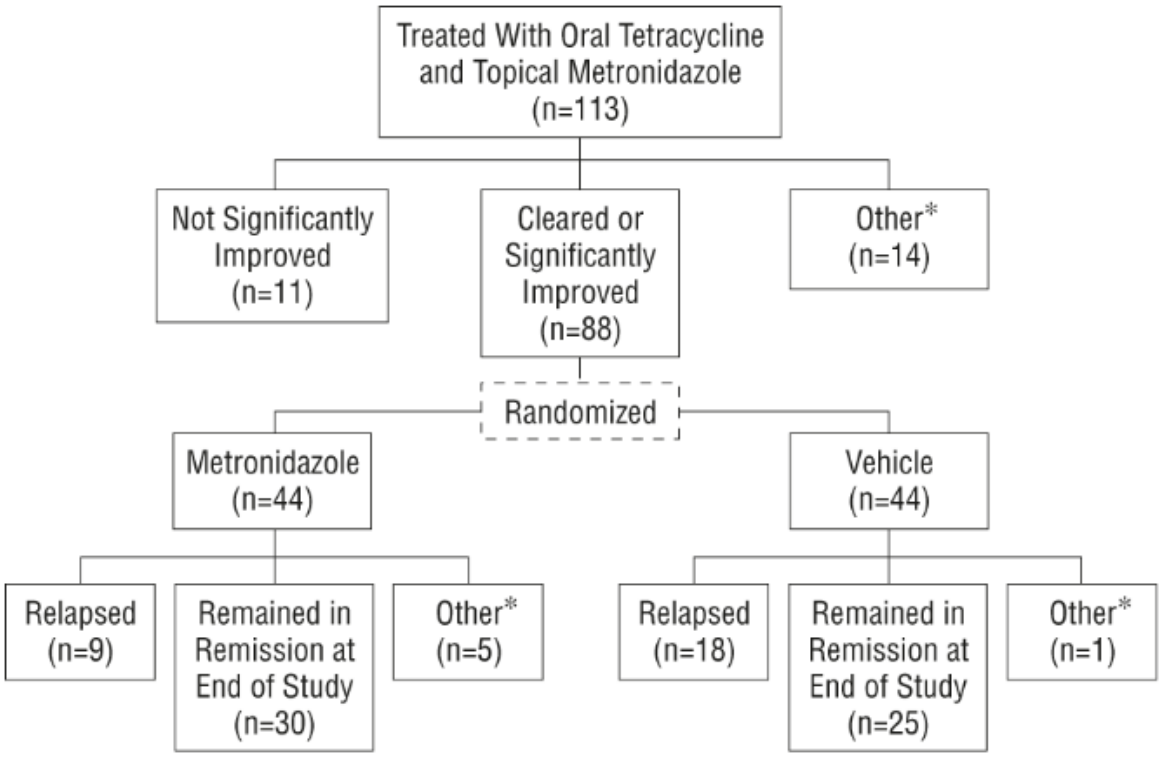


Fig. 36: dettagli dello studio condotto su 113 soggetti; l'asterisco indica protocolli violati, follow-up non eseguiti e effetti avversi non correlati allo studio.

L'approccio combinato (doxiciclina 40 mg/die e metronidazolo topico, Fig. 36) ha mostrato una superiorità statistica rispetto alla monoterapia topica già alla quarta settimana di trattamento. Al termine di un trial di 12 settimane, il gruppo in terapia combinata ha registrato una riduzione media delle lesioni di 13,9 contro lo 8,7 del gruppo trattato con solo metronidazolo. Risultati analoghi sono stati ottenuti utilizzando doxiciclina iclato 20 mg b.i.d. in associazione a lozione di metronidazolo 0,75%: questa duplice strategia ha permesso di ottenere miglioramenti significativi nel *Clinical Global Severity Score* con un profilo di tollerabilità eccellente (Fowler, 2007).

Uno dei principali vantaggi clinici della doxiciclina a dosaggi sub-antimicrobici (10-40 mg/die) è l'assenza di impatto sulla suscettibilità batterica. Studi condotti su

campioni di placca subgengivale, microflora intestinale e vaginale per periodi fino a 24 mesi hanno confermato che i valori di MIC dei microrganismi rimangono costanti. A differenza dei dosaggi convenzionali, il regime sub-antimicrobico non è associato all'insorgenza di candidosi vaginale o fotosensibilità. Gli eventi avversi riportati nei trial di fase III sono stati di entità lieve-moderata, tra cui rinofaringite, cefalea e diarrea (Skidmore et al., 2003).

Sotto il profilo della vigilanza farmaceutica, è necessario osservare che:

- Controindicazioni: come per l'intera classe delle tetracicline, la doxiciclina è controindicata in gravidanza.
- Emostasi: può verificarsi una riduzione dell'attività protrombinica plasmatica, richiedendo un monitoraggio accurato dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali.
- Interazioni farmacocinetiche: l'assorbimento e le concentrazioni sieriche della doxiciclina possono essere ridotti dalla somministrazione concomitante di antiacidi, inibitori della pompa protonica (PPI), preparati a base di ferro, fenitoina, rifampicina e carbamazepina.

10.2. Strategie terapeutiche complementari: modulazione ormonale e controllo farmacologico delle risposte vasomotorie

L’influenza del sistema endocrino sulla patogenesi della rosacea è stata oggetto di indagine sin dai primi anni '70. Nel 1971, Spirov, Berova e Vassilev documentarono (Spirov, G., Berova, N. and Vassilev, D. (1971), Effect of Oral Inhibitors of Ovulation in Treatment of Rosacea and Dermatitis Perioralis in Women. Australasian Journal of Dermatology, 12: 149-154.) l'efficacia della monoterapia con contraccettivi orali in un campione di trenta pazienti di sesso femminile, la maggior parte delle quali presentava anomalie anamnestiche e cliniche di natura ormonale. Al termine di un protocollo di quattro mesi, circa il 60% delle pazienti ottenne la remissione completa delle lesioni papulose e un significativo miglioramento del quadro eritematoso. Tali risultati evidenziarono come la massima efficacia terapeutica richieda tempi di risposta prolungati, nell'ordine di diversi mesi di trattamento continuativo.

Successivamente, le ricerche di Mauss (Mauss, J. Cyproterone therapy of papulopustular rosacea in women. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*, 1981, 32.2: 94-95) hanno esplorato l'uso combinato di contraccettivi orali e ciproterone acetato (10 mg/die somministrati durante il ciclo mestruale). Tale associazione ha indotto la risoluzione delle componenti infiammatorie (papule e pustole) entro il terzo mese di terapia, confermando tuttavia la resistenza delle teleangectasie ai trattamenti di natura ormonale.

In ambito maschile, è stato valutato il ruolo degli antiandrogeni attraverso l'impiego dello spironolattone. In uno studio su undici pazienti trattati con un dosaggio *low-dose* (50 mg/die), si è riscontrato un esito clinico positivo (buono o eccellente) nel 63% dei casi, con una riduzione non solo delle lesioni flogistiche ma anche, in casi selezionati, delle teleangectasie. Sotto il profilo endocrino, il monitoraggio ha rivelato un incremento significativo dei livelli di 17α-idrossiprogesterone e una tendenza all'aumento dell'estradiolo, mentre i parametri relativi a testosterone, diidrotestosterone e androstenedione sono rimasti invariati (*Oral Spironolactone Therapy in Male Patients with Rosacea - Aizawa - 1992 - The Journal of Dermatology -Vol, pagg. DOI*).

Per le forme di rosacea refrattarie alle terapie convenzionali, la ricerca si è orientata verso farmaci in grado di modulare le risposte vasomotorie. Sebbene le evidenze siano spesso aneddotiche, sono stati testati diversi principi attivi:

- Clonidina: somministrata al dosaggio di 0,05 mg b.i.d., la clonidina ha dimostrato di poter ridurre la temperatura cutanea basale — probabilmente attraverso un meccanismo di vasocostrizione periferica o di inibizione centrale delle catecolammine — pur non risultando efficace nella soppressione del flushing indotto da stimoli alimentari (alcol, cioccolato) o termici.
- Beta-bloccanti: mentre il nadololo non ha mostrato benefici significativi nella prevenzione delle vampate di calore, l'uso di altri esponenti di questa classe attende ancora conferme da evidenze scientifiche robuste.
- Naloxone: studi condotti in doppio cieco hanno evidenziato come la somministrazione sottocutanea di naloxone sia in grado di inibire

completamente le vampate facciali indotte dall'assunzione di alcol, suggerendo un coinvolgimento del sistema oppioide nella regolazione del tono vascolare nella rosacea.

- Altre molecole: sono stati segnalati potenziali benefici derivanti dall'uso di ondasetron e degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), sebbene il loro impiego resti attualmente limitato a contesti clinici specifici (*Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone | British Journal of Dermatology | Oxford Academic*, s.d.; *Effect of Subdepressor Clonidine on Flushing Reactions in Rosacea: Change in Malar Thermal Circulation Index During Provoked Flushing Reactions | JAMA Dermatology | JAMA Network*, s.d.; J. K. Wilkin, 1989).

10.3 Impiego dei retinoidi sistemici: evidenze cliniche sull'isotretinoina

L'efficacia dell'isotretinoina nella gestione della rosacea è stata oggetto di indagine sin dagli anni '80, periodo in cui diversi studi clinici di portata limitata ne hanno validato l'utilità terapeutica. Sebbene il farmaco presenti una latenza d'azione superiore rispetto ai protocolli antibiotici convenzionali, è possibile riscontrare una riduzione significativa del numero di papule già dopo quattordici giorni dall'inizio della somministrazione.

In uno studio pilota fondamentale, Irvine, Kumar e Marks (Plewig et al., 1982) hanno messo a confronto l'efficacia dell'ossitetraciclina (250 mg b.i.d.) con quella dell'isotretinoina (30 mg/die) per un arco temporale di otto settimane, coinvolgendo pazienti affetti dalle varianti eritemato-teleangectasica e papulo-pustolosa. Nonostante l'ottenimento di un miglioramento clinico generalizzato in entrambi i bracci della sperimentazione, il gruppo trattato con l'antibiotico ha fatto registrare risultati superiori nella riduzione delle lesioni flogistiche (papule e pustole) e dell'eritema. È tuttavia doveroso rilevare una variabile critica nella valutazione del gruppo isotretinoina: la persistenza di un eritema residuo, anche in pazienti responsivi, è stata correlata agli effetti avversi peculiari dei retinoidi, quali la xerosi cutanea e la dermatite iatrogena. Questi fenomeni reattivi della barriera cutanea

possono infatti mascherare la reale efficacia del farmaco sulla componente vascolare della patologia, mantenendo una flogosi superficiale fino alle fasi più avanzate del trattamento (Pelle et al., 2004b)

Un'evidenza di notevole rilievo farmacodinamico è emersa dall'impiego della flussimetria laser-Doppler per la valutazione della perfusione cutanea a livello malare. Mentre il trattamento con ossitetraciclina non ha indotto variazioni emodinamiche significative, la somministrazione di isotretinoina ha determinato una riduzione marcata del flusso ematico facciale, rilevata sia a temperature basali (25°C) che in condizioni di sollecitazione termica (34°C). Tale dato suggerisce che l'isotretinoina possa esercitare un'azione modulatrice diretta sulla reattività vascolare cutanea, un effetto non riscontrato nelle terapie antibiotiche convenzionali (Gollnick et al., 2010).

Ricerche più recenti, condotte da Erdogan et al., hanno analizzato il potenziale terapeutico dell'isotretinoina a basso dosaggio (10 mg/die) in una coorte di pazienti affetti da rosacea resistente ai trattamenti standard. Dopo un periodo di nove settimane, è stata documentata una regressione significativa di papule, pustole, eritema e teleangectasie, con un consolidamento dei benefici clinici alla sedicesima settimana. Di particolare interesse è la rapidità d'azione sulle complicanze oculari, che hanno mostrato segni di remissione già dopo ventuno giorni di terapia. Sebbene questi risultati delineino un profilo promettente per le forme croniche, la validazione definitiva necessita di trial clinici multicentrici su più ampia scala (Erdogan et al., 1998).

L'isotretinoina si è dimostrata un presidio efficace anche nel contrastare le alterazioni ipertrofiche, riducendo in modo significativo il volume nasale associato al rinofima. L'efficacia clinica appare inversamente proporzionale all'età del soggetto e alla gravità della progressione fimatosa, risultando ottimale nelle fasi precoci della patologia (Plewig et al., 1982)

Il meccanismo d'azione è stato confermato da indagini istologiche condotte su biopsie cutanee pre- e post-trattamento, le quali hanno evidenziato una drastica riduzione del numero e della volumetria delle ghiandole sebacee. Tali riscontri

consolidano il ruolo dell'isotretinoina come opzione d'elezione per il trattamento delle varianti ghiandolari e ipertrofiche in selezionati sottogruppi di pazienti.

10.4 Farmacoterapia topica con metronidazolo: meccanismo d’azione, efficacia clinica e protocolli di mantenimento

Il metronidazolo è un principio attivo appartenente alla classe dei derivati sintetici del nitroimidazolo, noto per le sue proprietà antibatteriche e antiprotozoarie. In ambito dermatologico, viene veicolato attraverso formulazioni topiche quali il gel acquoso alla concentrazione dello 0,75% e la crema all’ 1%. Nonostante la letteratura richieda ulteriori approfondimenti, l'impiego topico del metronidazolo ha evidenziato una capacità di risoluzione delle lesioni infiammatorie paragonabile a quella ottenuta mediante la somministrazione sistemica di tetracicline. Il protocollo terapeutico standard, che prevede due applicazioni giornaliere, ha mostrato un'elevata efficacia nel controllo delle lesioni flogistiche, con percentuali di successo comprese tra il 68% e il 96%, risultando particolarmente incisivo nel trattamento delle varianti papulo-pustolose. Tuttavia, il profilo d'azione del farmaco appare selettivo: esso non esercita effetti significativi sulle componenti vascolari della patologia, quali l'eritema persistente, il flushing e le teleangectasie. Inoltre, la natura della terapia è considerata prevalentemente palliativa e non risolutiva, in quanto la sospensione del trattamento espone il paziente a frequenti recidive. Il metronidazolo in gel allo 0,75% si è dimostrato un presidio fondamentale per il consolidamento della remissione clinica in pazienti precedentemente stabilizzati con antibiotici orali o terapie topiche d'urto. Studi clinici hanno confermato la validità di questo approccio di mantenimento: a sei mesi dalla sospensione della terapia con tetracicline, il 77% dei soggetti trattati con metronidazolo topico ha mantenuto lo stato di remissione, contro il 58% riscontrato nel gruppo di controllo (placebo). Questi dati sottolineano l'importanza di un follow-up farmacologico continuativo per prevenire la riacutizzazione dei sintomi infiammatori (McClellan & Noble, 2000a; Wozniacka et al., 2005).

Sotto il profilo della tollerabilità cutanea, le preparazioni topiche a base di metronidazolo mostrano un eccellente indice di accettabilità da parte del paziente.

Gli eventi avversi riportati sono prevalentemente di natura locale e includono manifestazioni transitorie quali sensazione di bruciore, prurito e xerodermia (secchezza cutanea). Un vantaggio farmacocinetico significativo è rappresentato dall'assorbimento sistemico trascurabile del principio attivo; tale caratteristica riduce drasticamente il rischio di tossicità sistemica e rende pressoché nulle le probabilità di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (McClellan & Noble, 2000b).

Oltre alle specialità medicinali in commercio, la pratica clinica prevede il ricorso a formulazioni magistrali personalizzate per ottimizzare la terapia. Una preparazione comunemente impiegata consiste nell'incorporazione di metronidazolo allo 2% (2,0 g) in una base idratante specifica, come la lozione Eucerin (100 g).

Questa strategia formulativa, prescritta con una posologia di una o due applicazioni quotidiane, permette di:

- Aumentare la concentrazione del principio attivo rispetto agli standard industriali (spesso fissati allo 0,75% o 1%).
- Sfruttare l'azione emolliente del veicolo per mitigare la secchezza cutanea indotta dal farmaco.

Nonostante l'uso di basi idratanti, anche con queste formulazioni possono manifestarsi reazioni locali di entità lieve, come pizzicore o calore in sede di applicazione, che tuttavia raramente portano alla sospensione del trattamento.

10.5 Analisi biofarmaceutica e clinica dell’acido azelaico al 15% in formulazione gel: ottimizzazione della biodisponibilità e profili di efficacia nella rosacea papulo-pustolosa

L'acido azelaico è un acido dicarbossilico alifatico a nove atomi di carbonio (C9), saturo e a catena lineare, presente in natura in alcuni cereali e prodotti di origine animale. Sebbene il meccanismo d'azione preciso non sia ancora del tutto chiarito, le sue proprietà terapeutiche nella rosacea sono riconducibili principalmente a un'azione antinfiammatoria diretta. Questa si esplica attraverso l'inibizione della produzione e dell'attività delle specie reattive dell'ossigeno (ROS o radicali

ossidrilici). Parallelamente, può esercitare un effetto antinfiammatorio indiretto riducendo la sintesi di mediatori flogistici da parte della flora batterica follicolare.

Sotto il profilo galenico, la formulazione in gel al 15% rappresenta un sistema monofasico acquoso a base di acido poliacrilico, contenente acido azelaico micronizzato. Rispetto alla formulazione in crema al 20%, il gel presenta una quota di principio attivo solubilizzato decisamente superiore (25% vs 3%), parametro che incrementa il rilascio del farmaco e la sua biodisponibilità cutanea. La formulazione è priva di alcol, solventi organici e fragranze, presenta un basso contenuto lipidico per evitare l'effetto appiccicoso e un alto contenuto acquoso per garantire un'azione umettante e rinfrescante, con un pH tamponato a 4,8 (fisiologico per la cute) (Draelos, Zoe Diana, et al. "A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea." *Cutis* 96.1 (2015): 54-61).

Studi *in vitro* indicano che l'assorbimento percutaneo del gel è quantitativamente inferiore rispetto alla crema, ma la frazione di dose che penetra efficacemente negli strati vitali della cute è significativamente più alta. Questo conferma una migliore penetrazione dermo-epidermica della formulazione in gel.

L'efficacia clinica dell'acido azelaico in formulazione gel al 15% nel trattamento della rosacea papulo-pustolosa di grado moderato è stata validata attraverso due trial multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco e controllati contro veicolo, della durata di 12 settimane. Parallelamente, un ulteriore studio multicentrico della durata di 15 settimane ha messo a confronto l'efficacia del gel al 15% rispetto al metronidazolo topico allo 0,75% (fig.37) (Elewski et al., 2003).

La popolazione in studio comprendeva pazienti adulti affetti da rosacea papulo-pustolosa moderata, caratterizzata dalla presenza di un numero di lesioni infiammatorie (papule e/o pustole) compreso tra 8 e 50, associato a eritema persistente e teleangectasie. Sono stati applicati rigorosi criteri di esclusione per garantire l'omogeneità del campione, escludendo i soggetti con:

- Forme di rosacea lievi (eritemato-teleangectasica) o severe (nodulo-fimatosa).

- Grave coinvolgimento oculare.
- Dermatosi concomitanti o terapie in atto che potessero interferire con la diagnosi o l'andamento della patologia.

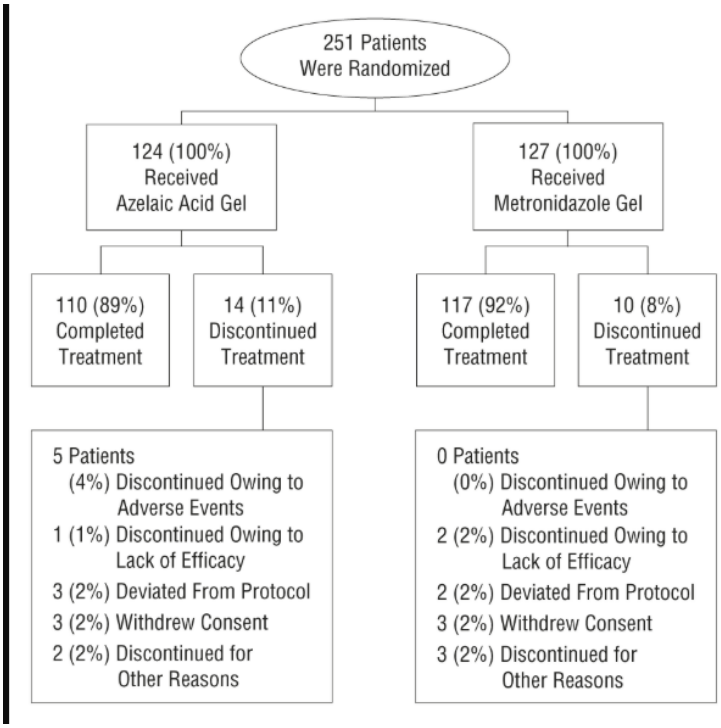


Figura 37: rappresentazione grafica dello studio condotto.

Per neutralizzare eventuali effetti di trascinamento (*carry-over*) derivanti da trattamenti pregressi, il protocollo prevedeva periodi di washout differenziati: 2 settimane per i farmaci topici (antibiotici, corticosteroidi, retinoidi, FANS), 4 settimane per le terapie sistemiche e almeno 6 mesi per l'isotretinoina orale.

Il protocollo ha valutato l'efficacia del trattamento attraverso tre indicatori primari:

- Riduzione quantitativa: variazione della conta delle lesioni infiammatorie.
- Miglioramento visivo: riduzione della severità di eritema e teleangectasie.
- Validazione clinica: grado di remissione globale misurato tramite la scala IGA

L'analisi è stata completata da una valutazione del miglioramento soggettivo (percepito da medico e paziente) e dal grado di accettabilità cosmetica del prodotto (fig.38, fig.39)

(*Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies -Diane Thiboutot et al., J Am Acad Dermatol, 2003 Jun;48(6):836-45. doi: 10.1067/mjd.2003.308.*)

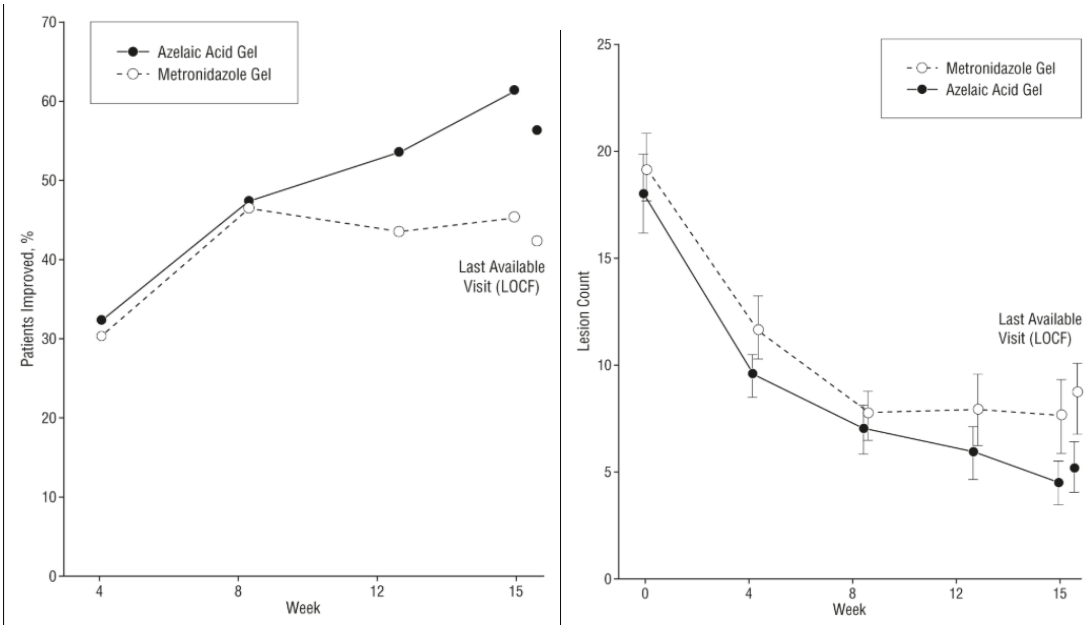


Figura 38: miglioramento dell'eritema.

Figura 39: riduzione delle lesioni infiammatorie nel corso delle settimane.

È fondamentale contestualizzare la tollerabilità del farmaco considerando che circa il 90% dei pazienti presentava una sintomatologia cutanea basale già prima dell'inizio della terapia. Le manifestazioni preesistenti più comuni includevano:

- Xerosi cutanea (riportata da circa i due terzi del campione).
- Desquamazione, prurito, edema facciale, bruciore e pizzicore (in ordine decrescente di frequenza).

Tale quadro clinico basale è risultato coerente anche nei pazienti coinvolti negli studi comparativi con metronidazolo.

L'acido azelaico al 15% è risultato generalmente ben tollerato: solo il 10% dei soggetti ha necessitato di una riduzione temporanea del dosaggio o di una sospensione breve del trattamento. Le reazioni avverse cutanee più frequenti, classificate come possibilmente o certamente correlate al farmaco, sono state:

1. Sintomi sensoriali: bruciore, pizzicore, formicolio e prurito, con un'intensità da lieve a moderata e una natura prevalentemente transitoria.
2. Sintomi di dermatite irritativa: desquamazione, secchezza cutanea (xerosi) ed eritema, per lo più di lieve entità, ma con un carattere più persistente rispetto ai sintomi sensoriali.

Eventi avversi rari includono edema facciale, dermatite da contatto, acne e seborrea.

Sotto il profilo della sicurezza sistemica, non sono emersi rischi significativi. Non sono state registrate reazioni di fototossicità o fotoallergia. Nonostante la maggiore frequenza di reazioni locali transitorie nel gruppo AzA, la quasi totalità dei pazienti ha valutato la tollerabilità del gel come "buona". Nella fase di sorveglianza post-marketing, sono stati riportati casi isolati di alterazioni della pigmentazione (vitiligine, piccole macchie depigmentate), ipertricosi, esacerbazione di cheratosi pilare o riattivazione dell'herpes labialis ricorrente (Frampton & Wagstaff, 2004).

10.6 Meccanismi d'azione dello zolfo nella rosacea: dalle proprietà cheratolitiche alla promozione della riparazione tissutale

Lo zolfo è un elemento caratterizzato da un'ampia versatilità chimica, con stati di valenza compresi tra +6 e -2. Tale proprietà permette la formazione di numerosi composti inorganici (solfati, solfuri, solfiti, tiosolfati e politionati) e derivati organosolforati come i tiosolfonati. In ambito dermatologico, la scelta della forma fisica è determinante per l'efficacia: lo zolfo precipitato, grazie alla sua granulometria ridotta, risulta terapeuticamente superiore allo zolfo sublimato e viene ampiamente

impiegato in diverse forme farmaceutiche quali gel, lozioni, creme e shampoo (Lin et al., 1988; Xiao et al., 2021).

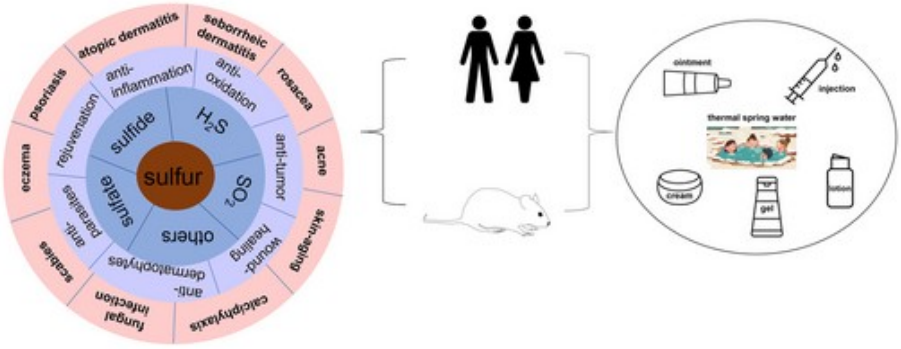


Fig. 39: l'ampio utilizzo dello zolfo e dei suoi derivati nei prodotti cosmetici e dermatologici.

Come viene esplicato il meccanismo d'azione dello zolfo? L'efficacia terapeutica dello zolfo e dei suoi metaboliti, in particolare l'idrogeno solforato (H_2S), si esplica attraverso una complessa rete di interazioni biochimiche che coinvolgono la struttura proteica epidermica e i principali pathway di segnalazione cellulare. L'interazione chimica tra lo zolfo elementare e la superficie cutanea promuove la formazione di cistina, un aminoacido fondamentale per i processi di normale cheratinizzazione. Tuttavia, l'applicazione di zolfo ad alte concentrazioni induce un accumulo locale di H_2S sufficiente a determinare la dissoluzione dello strato corneo; tale effetto cheratolitico è mediato dalla rottura dei legami disolfuro tra le fibre di cheratina. Le proprietà antimicotiche dello zolfo sono attribuibili alla sua conversione in acido pentationico a livello epidermico. Parallelamente, i sali di solfuro reagiscono con gli enzimi dei dermatofiti, innescando la precipitazione e la denaturazione delle loro strutture proteiche, neutralizzando così l'infezione. L'idrogeno solforato agisce come un potente modulatore dell'infiammazione interagendo con pathway critici quali il fattore nucleare κβ e il fattore nucleare eritroide 2-correlato 2 (Nrf2). Più nello specifico:

- Inibizione citochinica: lo zolfo e l'H_2S sopprimono la proliferazione dei linfociti T e riducono la sintesi di mediatori pro-infiammatori chiave, tra cui IL-2, TNF-α, IL-6, IL-8 e l'ossido nitrico (NO).

- Potenziale antiossidante: l'H_2S incrementa i livelli di glutatione ridotto e funge da *scavenger* diretto di specie radicaliche come l'anione superossido, il perossido d'idrogeno e il perossinitrito.
- A livello mitocondriale, l'H_2S esercita un'azione protettiva contro il foto-danneggiamento indotto da radiazioni UVA, riducendo l'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP-1) e stimolando la sintesi di collagene e l'espressione di Nrf2 (Lin et al., 1988; Xiao et al., 2021).

Functional component	Function
Sulfur	Promote normal keratinization [2]
H_2S	Exfoliate the stratum corneum [2, 7]
	Reduce skin inflammation [3, 7-10]
	Antioxidation [7, 11]
	Protect neurons [11]
	Exert anticancer effects [3]
	Antiaging effects [12]
	Promote wound healing [13]

Fig. 40: il ruolo dello zolfo e dell'idrogeno solforato nelle diverse problematiche della pelle.

Negli ultimi decenni, si è assistito a una rinnovata rilevanza clinica della combinazione di sulfacetamide sodica al 10% e zolfo al 5%. Questa associazione vanta una consolidata storia di sicurezza ed efficacia nel trattamento di acne vulgaris, rosacea, dermatite periorale e seborroica. È classificata nella categoria di gravidanza C ed è controindicata nei pazienti con insufficienza renale o ipersensibilità nota alle sulfonamidi (Sauder, D. N., et al. "The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study." *Journal of dermatological treatment* 8.2 (1997): 79-85).

L'evidenza clinica a supporto di questa combinazione è documentata da diversi studi:

- Efficacia verso placebo: uno studio in doppio cieco condotto da Sauder et al. su 94 pazienti ha dimostrato che, dopo 8 settimane, la lozione a base di sulfacetamide-zolfo ha ridotto le lesioni infiammatorie del 78% (rispetto al 36% del placebo) e l'eritema dell'83% (rispetto al 31% del controllo). (Sauder, D. N., et al. "The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study." *Journal of dermatological treatment* 8.2 (1997): 79-85).
- Confronto con metronidazolo: in un trial comparativo condotto da Lebwohl et al., la combinazione ha mostrato una superiorità statistica rispetto al metronidazolo 0,75% gel nella riduzione della gravità complessiva della patologia e del numero di papule e pustole. (Lebwohl, M., et al. "The comparative efficacy of sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5%(Sulfacet-R) lotion and metronidazole 0.75%(Metrogel) in the treatment of rosacea." *J Geriatr Dermatol* 3.5 (1995): 183-5).
- Terapie combinate: studi su formulazioni detergenti hanno evidenziato che l'uso della sulfacetamide-zolfo come monoterapia è efficace, ma l'associazione sequenziale con metronidazolo crema produce risultati terapeutici superiori (Rosso,anno)

Le moderne formulazioni "wash-on–wash-off" rappresentano un significativo avanzamento tecnologico, offrendo vantaggi quali una migliore cinetica di assorbimento attraverso la pelle idratata, un minor potenziale irritativo e una riduzione del caratteristico odore sgradevole dello zolfo, spesso mascherato da fragranze specifiche. Queste caratteristiche ne facilitano l'integrazione in protocolli terapeutici complessi e migliorano sensibilmente la compliance del paziente (Arndt, Kenneth A., and Jeffrey TS Hsu. *Manual of dermatologic therapeutics*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007).

10.7 Strategie terapeutiche per il recupero della barriera cutanea nel danno da steroidi: ruolo del tacrolimus 0,1% e della minociclina

Il tacrolimus topico si è dimostrato un presidio terapeutico efficace per la risoluzione delle eruzioni simil-rosacee provocate dall'uso cronico o improprio di corticosteroidi. Il farmaco, somministrato come unguento alla concentrazione dello 0,1%, è un agente immunomodulatore macrolidico non steroideo, originariamente approvato per il trattamento della dermatite atopica.

L'evidenza clinica a supporto del suo impiego nella rosacea iatrogena è documentata da diverse osservazioni:

- Protocolli in monoterapia: studi condotti (es. Goldman, 2001) su pazienti affetti da eruzioni indotte da steroidi hanno evidenziato come l'applicazione di tacrolimus due volte al giorno, per un periodo di 7-10 giorni, porti alla completa risoluzione di prurito, eritema e dolorabilità cutanea. In tali contesti, il successo terapeutico è stato ottenuto senza l'ausilio di tetracicline sistemiche, a condizione di una totale sospensione dei corticosteroidi topici e dell'evitamento dei *trigger* vasomotori.
- Protocolli in associazione: L'esperienza clinica consolidata suggerisce che, per ottenere una clearance completa nella maggior parte dei pazienti, l'approccio più efficace consiste nell'associazione del tacrolimus topico (bis in die) con una terapia sistemica a base di minociclina (100 mg, due volte al giorno) per una durata compresa tra 1 e 2 mesi.

Dal punto di vista farmacologico, l'efficacia del tacrolimus in questa specifica indicazione risiede nella sua capacità di modulare la risposta immunitaria senza indurre l'atrofia cutanea o gli effetti di *rebound* vascolare tipici dei corticosteroidi, favorendo così il ripristino dell'omeostasi cutanea compromessa.

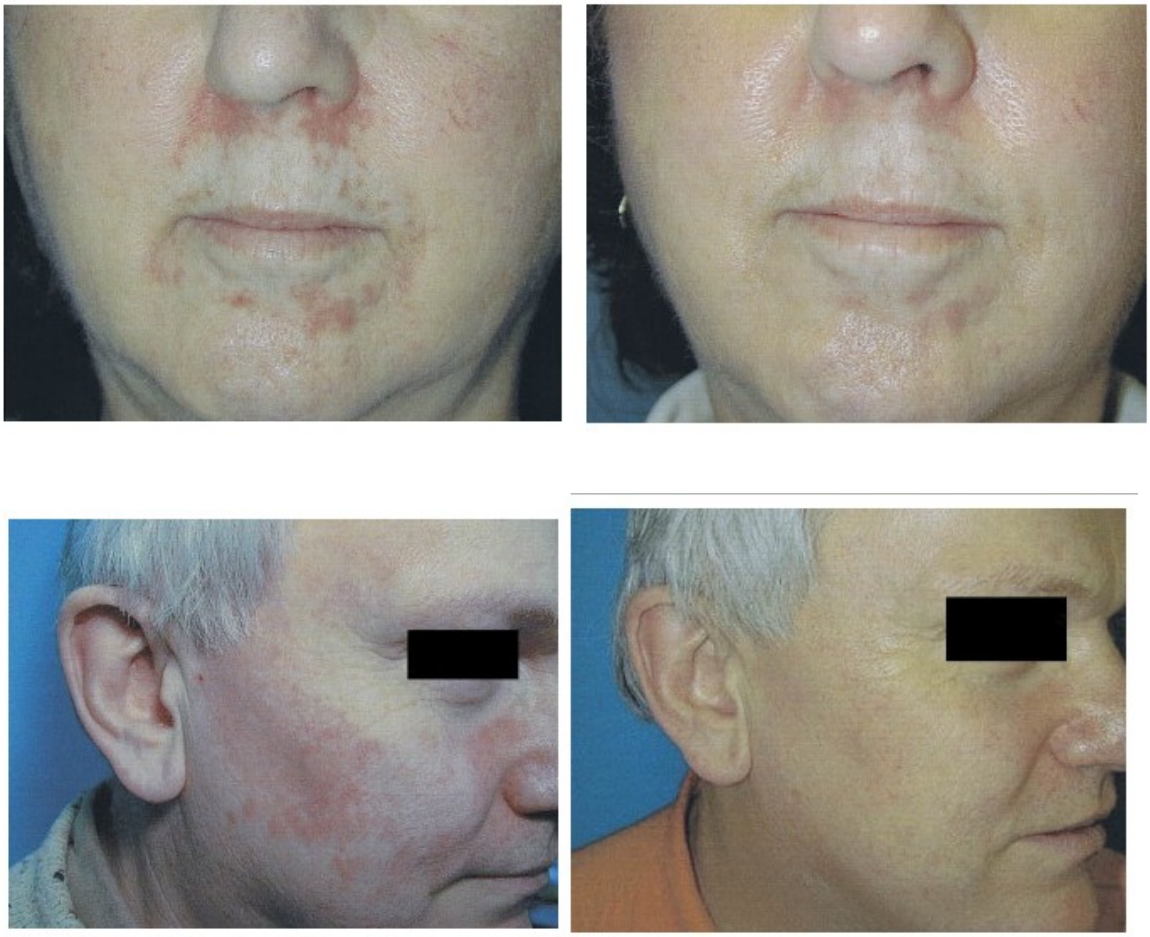


Fig. 41: Evoluzione clinica di rosacea iatrogena: netto miglioramento del quadro infiammatorio dopo 7 giorni di applicazione di tacrolimus 0,075%. La paziente ha successivamente raggiunto la remissione completa entro 4 settimane mediante terapia di mantenimento con clindamicina e lozioni a base di sulfacetamide sodica 10%/zolfo 5%.

Fig. 42: Efficacia clinica del tacrolimus 0,075% in un caso di eruzione rosaceiforme indotta da steroidi topici. La clearance completa delle lesioni è stata ottenuta in una settimana, a seguito della sospensione dell'idrocortisone e della scarsa risposta alla terapia antibiotica sistemica e topica.

10.8 Evoluzione tecnologica del perossido di benzoile: la microincapsulazione in silice come strategia per l'ottimizzazione della tollerabilità nella rosacea.

Il perossido di benzoile (BPO) è un agente antibatterico ampiamente consolidato nella terapia dell'acne, il cui impiego nella rosacea è stato a lungo limitato dal rischio di indurre eritema e bruciore (*stinging*), specialmente in soggetti con barriera

cutanea compromessa e "pelle sensibile" (Pelle et al., 2004a). Tuttavia, l'avanzamento della tecnologia farmaceutica ha permesso di superare tali criticità mediante l'incapsulazione del principio attivo in microcapsule di silice.

Questa tecnologia permette di mitigare l'irritazione locale, rendendo il farmaco ben tollerato anche nelle varianti fimatose e ghiandolari, dove l'infiammazione può essere controllata efficacemente anche in associazione con la clindamicina. Sotto il profilo clinico, l'efficacia del perossido di benzoile incapsulato al 5% (E-BPO 5%) è supportata da rigorosi trial di fase III:

- Efficacia terapeutica: in studi randomizzati condotti su pazienti con rosacea papulo-pustolosa moderata o severa, l'E-BPO 5% ha dimostrato una netta superiorità rispetto al veicolo, con circa il 43-50% dei pazienti che ha raggiunto un punteggio IGA di 0/1 ("cute libera o quasi libera da lesioni") dopo 12 settimane di trattamento, e una riduzione significativa della conta delle lesioni infiammatorie.
- Tollerabilità locale: il profilo di sicurezza ha evidenziato effetti avversi (secchezza, desquamazione, prurito) paragonabili a quelli del gruppo di controllo, confermando come la microincapsulazione limiti l'esposizione diretta della cute alla natura ossidante del farmaco senza comprometterne l'azione battericida.
- Mantenimento a lungo termine: uno studio di estensione di 52 settimane ha rivelato che, una volta ottenuto il successo terapeutico, la sospensione del farmaco garantisce un periodo di remissione media di circa 125 giorni prima della necessità di un nuovo ciclo di trattamento, suggerendo un'ottima gestione della cronicità.

In virtù di questi dati, l'FDA ha avviato nel 2020 la revisione per l'approvazione di questa nuova formulazione, inserendo ufficialmente l'E-BPO 5% tra le opzioni terapeutiche di elezione per la gestione delle forme infiammatorie di rosacea. Sotto il profilo della sicurezza sistemica, il BPO rimane classificato nella categoria di gravidanza C, richiedendo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nelle pazienti in stato gestazionale. (Leyden, James J. "Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of rosacea with

encapsulated benzoyl peroxide gel." *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 13.6 (2014): 685-688.)

10.9 Efficacia clinica dell'ivermectina topica 1%: modulazione della densità di *Demodex* e dei marker infiammatori nella rosacea

L'approvazione dell'ivermectina topica all'1% ha introdotto una strategia terapeutica mirata alla risoluzione delle lesioni infiammatorie della rosacea. L'efficacia di questa molecola risiede nella sua capacità di agire direttamente sulla carica parassitaria di *Demodex folliculorum*, la cui densità è strettamente correlata ai livelli di flogosi cutanea.

Studi pilota hanno dimostrato che l'applicazione *once-daily* di ivermectina induce, già entro le prime 6-12 settimane, una significativa riduzione della densità degli acari in concomitanza con una down-regulation dei marker infiammatori. Tale successo clinico è stato confermato da ampi trial di fase III, dove circa il 40% dei pazienti trattati ha raggiunto un punteggio IGA di 0 (clear) o 1 (almost clear).

Sotto il profilo della tollerabilità, l'ivermectina ha mostrato un profilo di sicurezza superiore rispetto ad altri agenti topici consolidati, come l'acido azelaico al 15%, evidenziando una minore incidenza di effetti avversi quali bruciore, irritazione e secchezza cutanea.

Un'interessante frontiera terapeutica è rappresentata dall'uso combinato di ivermectina e brimonidina allo 0,33%. La brimonidina è un agonista selettivo del recettori α-2 adrenergici, che induce vasocostrizione periferica ed è quindi utile e specifica per il trattamento dell'eritema persistente. Un trial randomizzato condotto su pazienti con rosacea moderata-severa ha valutato l'efficacia di un protocollo integrato prevedendo la brimonidina al mattino e l'ivermectina la sera. I risultati hanno evidenziato che:

- Sinergia d'azione: l'integrazione della brimonidina fin dall'inizio del trattamento accelera il raggiungimento del successo terapeutico. Già alla quarta settimana, il gruppo in terapia combinata ha mostrato tassi di

successo IGA superiori (22,4%) rispetto alla sola ivermectina (13%) o al veicolo.

- Risultato globale: al termine delle 12 settimane, il 55,8% dei partecipanti in terapia attiva combinata ha raggiunto l'obiettivo IGA 0/1, dimostrando che l'effetto additivo del gel di brimonidina alla crema di ivermectina permette di gestire simultaneamente sia la componente vascolare (eritema) che quella infiammatoria (papule e pustole) (Jackson et al., 2015; Stein et al., 2014).

Un recente trial clinico di fase IIIb/IV (Schaller et al., 2020) ha confrontato l'efficacia dell'ivermectina 1% in crema associata alla doxiciclina a rilascio modificato (DMR) rispetto alla sola ivermectina associata a placebo.

I risultati emersi dopo 12 settimane di protocollo evidenziano la superiorità della terapia combinata sotto diversi parametri clinici:

- Riduzione delle lesioni: entrambi i regimi hanno mostrato efficacia, ma la combinazione ivermectina-DMR ha raggiunto una riduzione del numero di lesioni significativamente maggiore rispetto alla monoterapia (80,3% vs 73,6%).
- Rapidità d'azione: il trattamento combinato ha mostrato un esordio d'azione più rapido, con differenze statisticamente rilevanti già alla quarta settimana.
- Endpoint di clearance totale: una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo in terapia combinata ha raggiunto la completa clearance delle lesioni (IGA 0 e 100% lesion reduction) rispetto al gruppo di controllo.
- Sintomatologia accessoria: oltre alla conta delle lesioni, entrambi i gruppi hanno beneficiato di un miglioramento dei segni vascolari (eritema e flushing), della sintomatologia soggettiva (bruciore e stinging) e, significativamente, delle manifestazioni oculari della patologia.

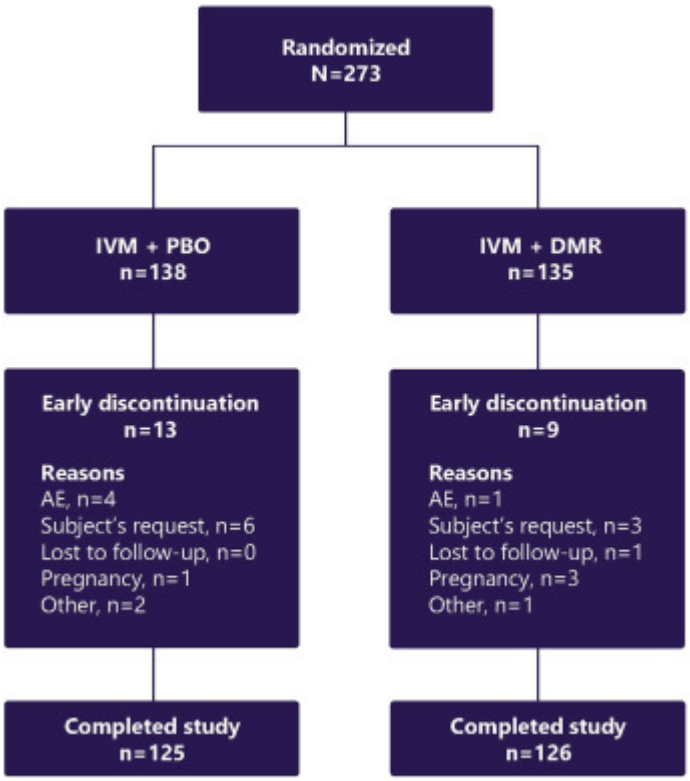


Fig. 43: analisi del flusso dei partecipanti trattati con ivermectina 1% crema (IVM) in combinazione con doxiciclina 40 mg a rilascio modificato (DMR) o placebo (PBO). Sono indicati i tassi di completamento e le interruzioni dovuti ad aventi avversi (AE) o altre cause.

Il profilo di sicurezza è risultato eccellente in entrambi i bracci dello studio, con una bassa incidenza di eventi avversi, confermando la razionalità dell'uso della DMR come adiuvante sistemico nelle forme più resistenti e infiammatorie.

10.10 Proprietà antinfiammatorie e antiossidanti della minociclina: meccanismi molecolare e nuove formulazioni topiche.

La minociclina è un derivato semisintetico della tetraciclina caratterizzato da un'elevata lipofilia e da un duplice effetto batteriostatico e antinfiammatorio. A livello molecolare, la sua azione si esplica attraverso molteplici pathway: l'inibizione delle metalloproteinasi (MMP) e della fosfolipasi A2, la riduzione della produzione di ossido nitrico (NO) tramite la down-regulation della iNOS, e la soppressione della

chemiotassi neutrofila. Inoltre, la minociclina agisce come *scavenger* dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), riducendo lo stress ossidativo tissutale (Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. Australas J Dermatol. 2014 May;55(2):111-8. doi: 10.1111/ajd.12075. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23808657).

Nonostante l'uso sistemico sia limitato dal rischio di rari ma gravi effetti collaterali, l'innovazione farmaceutica ha permesso lo sviluppo di formulazioni topiche che ne ottimizzano il profilo di sicurezza.

È stata approvata dall'FDA nel 2020, la formulazione in schiuma all'1,5% che ha dimostrato risultati significativi in trial clinici di fase III.

- Efficacia clinica: studi multicentrici hanno evidenziato una riduzione della conta delle lesioni infiammatorie superiore a 17-18 unità rispetto al baseline in 12 settimane.
- Successo terapeutico: circa il 50% dei soggetti ha raggiunto l'obiettivo IGA 0/1 ("cute libera o quasi libera"), con un miglioramento di almeno due gradi della scala IGA rispetto ai valori iniziali.
- Tollerabilità: il profilo di sicurezza è risultato eccellente, con eventi avversi prevalentemente lievi (prurito al sito di applicazione e infezioni del tratto respiratorio superiore).

  (Gold et al., 2020; Mrowietz et al., 2018)

Attualmente sotto indagine, la minociclina in gel (1% e 3%) mostra risultati comparabili alla schiuma. Trial di fase IIb hanno documentato che la concentrazione al 3% è particolarmente efficace nel ridurre le lesioni infiammatorie, raggiungendo il successo IGA nel 46% dei partecipanti. Sebbene non siano state osservate variazioni significative sull'eritema (IGAe), la bassa incidenza di eventi avversi correlati al trattamento incoraggia l'ulteriore valutazione di questo veicolo per la terapia della rosacea papulo-pustolosa moderata-severa (G. Webster et al., 2020).

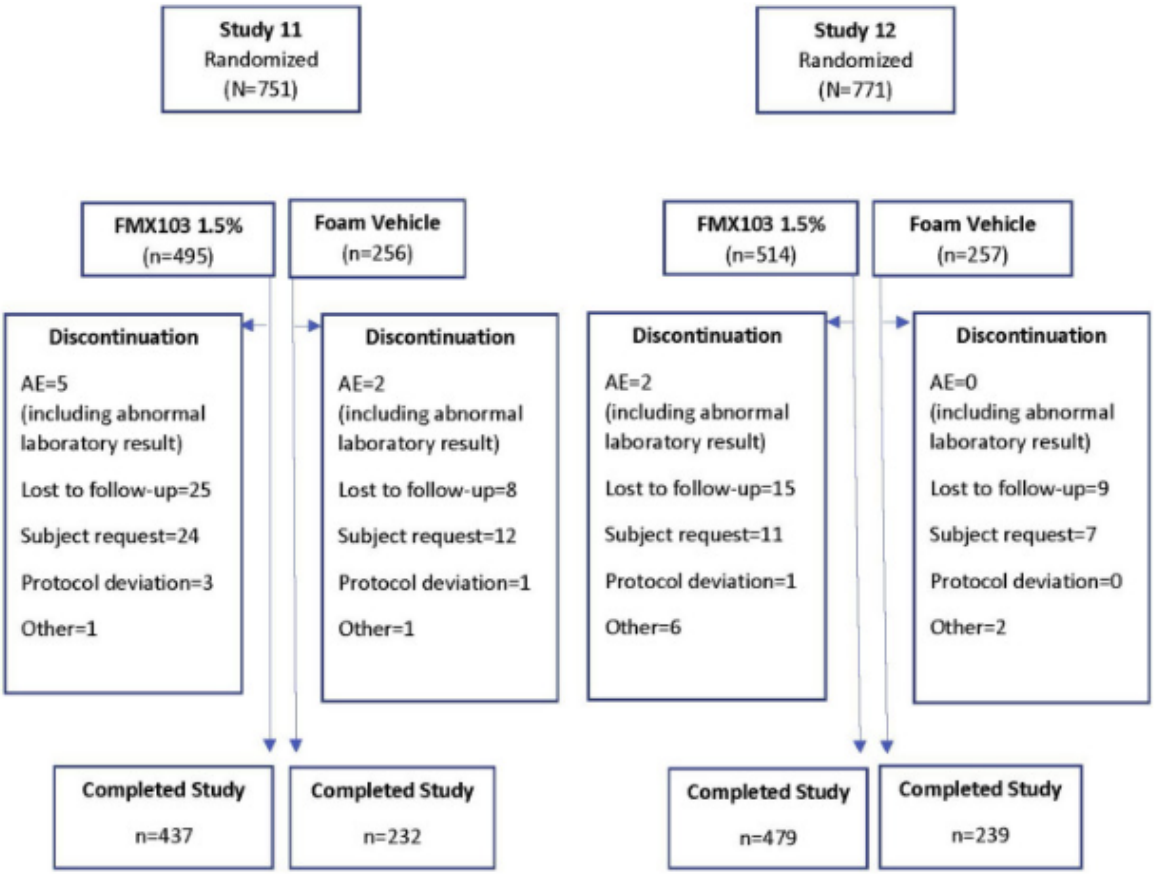


Fig. 44: Diagramma di flusso della randomizzazione e disposizione dei pazienti nei due studi clinici di Fase 3 (Study 11 e Study 12). Lo schema confronta l'efficacia e la tollerabilità della minociclina in schiuma all'1,5% (FMX103) rispetto al solo veicolo nei soggetti affetti da rosacea papulo-pustolosa, dettagliando i tassi di completamento e i motivi di interruzione del trial.

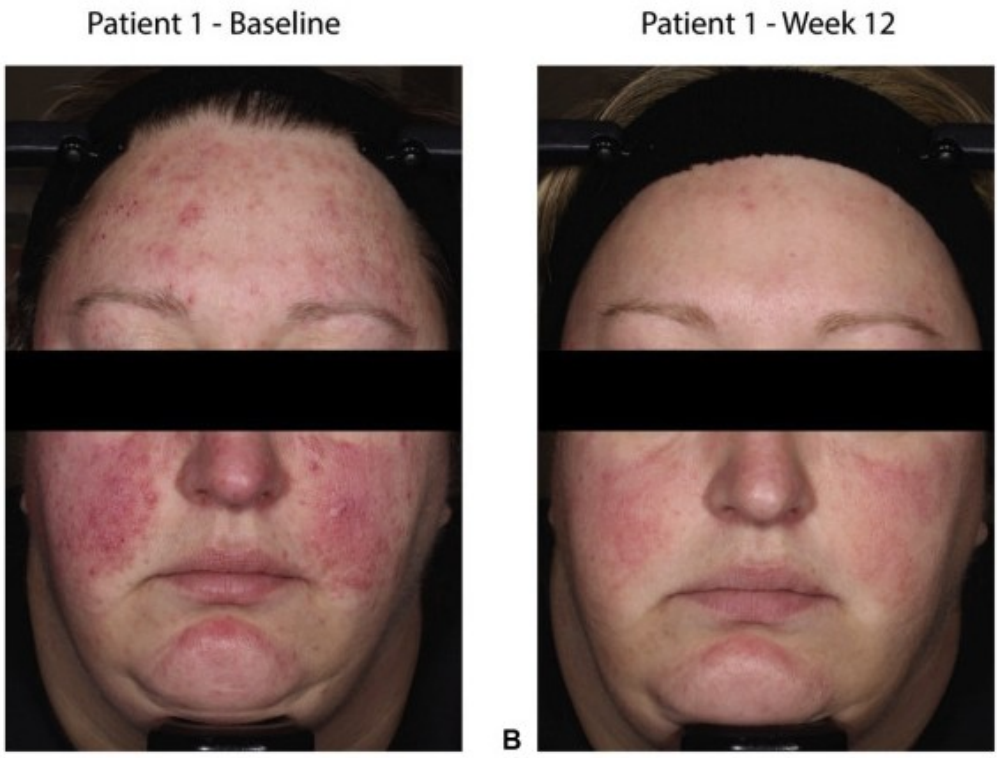


Fig. 45: una paziente all'inizio del trattamento con minociclina e dopo 12 settimane.

In conclusione, sebbene siano necessari studi comparativi diretti (*head-to-head*) con ivermectina e metronidazolo, la minociclina topica si configura come una valida alternativa terapeutica, specialmente per i pazienti che richiedono l'efficacia delle tetracicline ma presentano controindicazioni alla somministrazione orale.

11. Nuove prospettive biologiche nel trattamento della rosacea: analisi dell'efficacia del Secukinumab come inibitore di IL-17A

Un filone emergente della ricerca dermatologica valuta l'impiego di farmaci biologici per il controllo della cascata infiammatoria nella rosacea. In questo contesto è stato indagato il secukinumab, un anticorpo monoclonale umano già registrato per il trattamento della psoriasi, il cui meccanismo d'azione si basa sul legame selettivo e sulla conseguente neutralizzazione della citochina pro-infiammatoria IL-17A.

Il potenziale terapeutico di questa molecola nella rosacea papulo-pustolosa (PPR) è stato valutato in uno studio pilota del 2019 (*open-label*, con valutatore in cieco),

che prevedeva la somministrazione di secukinumab al dosaggio di 300 mg (settimanale per le prime 5 settimane, seguito da una somministrazione mensile per i successivi 2 mesi).

I risultati ottenuti a 16 settimane su un campione finale di 17 pazienti hanno evidenziato:

- Riduzione delle lesioni: una diminuzione statisticamente significativa del numero di papule (riduzione mediana di 5 lesioni; ρ = 0,01) e del punteggio di gravità globale (riduzione di 0,3 punti su una scala 0-4; ρ = 0,03).
- Impatto sulla qualità della vita: un miglioramento dell'indice RosaQoL (riduzione del punteggio di 0,6 punti; ρ = 0,001).
- Tollerabilità: gli eventi avversi più comuni sono risultati sovrapponibili al profilo di sicurezza già noto del farmaco, con una prevalenza di complicanze infettive.

Tuttavia, gli autori dello studio evidenziano alcuni limiti metodologici cruciali. Sebbene le riduzioni parametriche siano matematicamente significative, la reale rilevanza clinica di tali variazioni sul fenotipo del paziente rimane da determinare. Il trial conclude che, a causa della ridotta numerosità campionaria e del disegno non comparativo, sono necessari studi randomizzati e controllati (RCT) su più ampia scala per confermare il reale valore terapeutico degli inibitori di IL-17A nella gestione della rosacea (Kumar et al., 2020)

11.1 Modulazione del pathway del CGRP nella rosacea eritemato-teleangectasica: potenziale terapeutico dell’erenumab nel controllo del flushing

Sta diventando di grande interesse neuro-dermatologico il ruolo dei neuropeptidi nella genesi delle manifestazioni vasomotorie della rosacea. L'attenzione si è focalizzata sull'erenumab, un anticorpo monoclonale completamente umano già registrato e utilizzato per la profilassi dell'emicrania. Il target farmacologico di questa molecola è il recettore del CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), un

neuropeptide chiave che agisce sia come modulatore della segnalazione nocicettiva (dolore e bruciore) sia come potente induttore della vasodilatazione periferica.

Il razionale d'uso nella rosacea risiede nell'ipotesi che il blocco del recettore del CGRP possa interrompere la cascata neurovascolare responsabile dell'eritema persistente e degli episodi acuti di *flushing*.

A tale scopo, è stato avviato uno studio clinico sperimentale *open-label* di fase II volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di erenumab in pazienti affetti da fenotipo eritemato-teleangectasico (ETR). Il protocollo prevedeva la somministrazione del farmaco per via sottocutanea al dosaggio di 140 mg, con intervalli di 4 settimane. L'obiettivo primario del trial è quantificare la riduzione del rossore facciale persistente e la frequenza delle vampate di calore (Fig. 46), fornendo una potenziale validazione clinica a una terapia mirata alla componente puramente neurologica della patologia (Wienholtz et al., 2024)

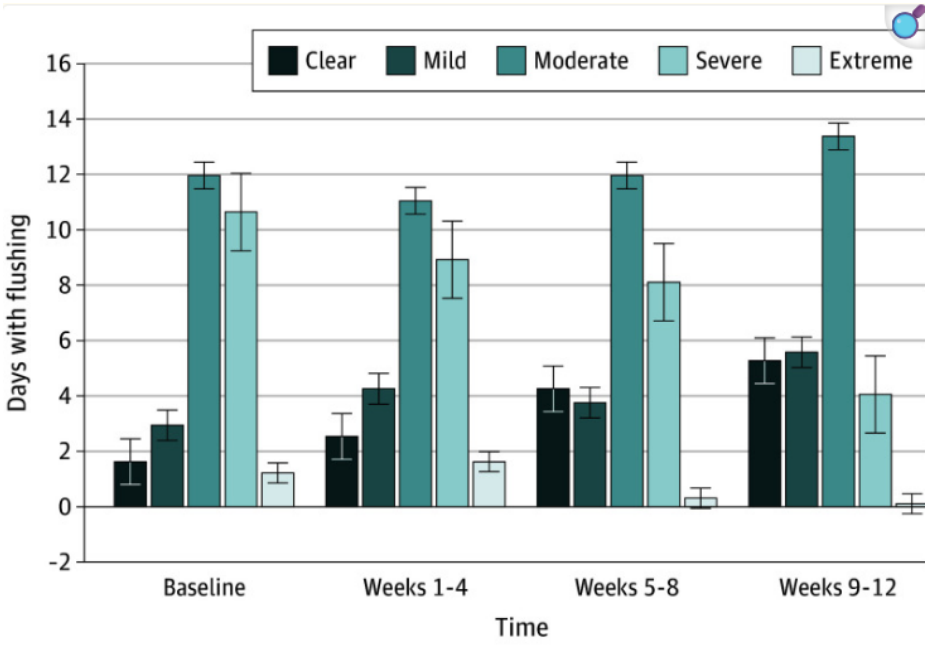


Fig. 46: Il grafico sintetizza l'andamento temporale e la variazione della frequenza degli episodi di *flushing* avvertiti dai pazienti. I dati statistici illustrano il numero di giorni in cui i soggetti hanno manifestato attacchi di vampate di calore e rossore parossistico, monitorati quotidianamente a partire dal valore basale (*baseline*) fino all'ultimo mese di osservazione del protocollo (finestra temporale tra le settimane 9 e 12).

11.2 Terapie microbiche e pathways dell’ossido nitrico: analisi del potenziale terapeutico del ceppo D23 nella rosacea vascolare

Una delle frontiere più avanzate e sperimentali nella terapia della rosacea è rappresentata dall'utilizzo di formulazioni biologiche topiche a base di batteri vivi. Un esempio significativo è il B244, uno spray topico contenente un singolo ceppo batterico di *Nitrosomonas eutropha* (ceppo D23), un microrganismo ammonio-ossidante.

Il razionale biochimico di questo approccio si basa sulla capacità del batterio di metabolizzare i componenti biologici secreti con il sudore, in particolare l'ammoniaca e l'urea, convertendoli in due metaboliti attivi:

- Nitriti: dotati di spiccate proprietà antibatteriche, utili per regolare la flora microbica cutanea e contrastare eventuali disbiosi.
- Ossido Nitrico (NO): un gas molecolare noto per il suo ruolo chiave nella regolazione dei processi infiammatori e nelle dinamiche di vasodilatazione.

Sotto il profilo clinico, l'efficacia del B244 nel trattamento dell'eritema e delle teleangectasie è stata valutata in un trial di fase II della durata di 8 settimane, randomizzato e controllato con veicolo. Sebbene lo studio sia stato completato nel 2019, la letteratura scientifica e i registri clinici non hanno ancora reso noti i risultati ufficiali e i dati di efficacia quantitativa, lasciando questa tecnologia in attesa di una definitiva validazione da parte della comunità dermatologica (AOBiome LLC, 2024).

11.3 Inibizione del pathway dei TLR-2 e dei recettori accoppiati a proteine G: il profilo sperimentale del gel topico DMT210

Nel panorama delle terapie sperimentali topiche rientra il DMT210 (gel al 5%): una piccola molecola biotecnologica, con struttura analoga a quella dell’isopropilcisteina, progettata con l'obiettivo specifico di indurre una down-regulation delle citochine pro-infiammatorie cutanee, molecole responsabili del mantenimento dello stato flogistico e dell'eritema nei soggetti affetti da rosacea.

A livello biochimico, il meccanismo d'azione del DMT210 si esplica attraverso un duplice blocco molecolare:

- Inibizione dei Toll-like Receptor 2 (TLR-2): recettori chiave dell'immunità innata la cui iperattivazione (spesso guidata dalla proliferazione del *Demodex*) innesca la cascata infiammatoria.
- Antagonismo dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR): pathway di segnalazione intracellulare coinvolti nella trasduzione degli stimoli flogistici.

Questo duplice blocco si traduce nell'inibizione dell'espressione di citochine infiammatorie sistemiche cruciali, quali l'interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α).

Sotto il profilo della validazione clinica, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una somministrazione *twice-daily* (due volte al giorno) di DMT210 al 5% sono state indagate in un trial multicentrico di fase II della durata di 12 settimane. Lo studio, condotto in doppio cieco e controllato con veicolo su un campione di 104 pazienti con rosacea moderata-severa, è giunto a completamento nell'aprile 2018. Tuttavia, analogamente ad altre molecole sperimentali, i risultati quantitativi non sono ancora stati pubblicati nella letteratura scientifica di riferimento.

Infine, le potenzialità di questo framework molecolare hanno spinto i ricercatori a progettarne l'estensione terapeutica: è attualmente in fase di sviluppo una formulazione oftalmica specifica di DMT210, mirata al trattamento della rosacea oculare, dove l'infiammazione cronica delle ghiandole palpebrali riconosce i medesimi pathway recettoriali (LLC, s.d.)

11.4 Modulazione dell’immunità innata ed evidenze di tollerabilità sistemica dell’idrossiclorochina nella rosacea

L'idrossiclorochina, farmaco antimalarico storicamente consolidato nel trattamento di patologie autoimmuni sistemiche come il lupus eritematoso sistemico (LES) e l'artrite reumatoide, è recentemente emerso come potenziale opzione terapeutica per la rosacea in virtù delle sue spiccate proprietà immunomodulanti. A livello

molecolare, l'azione del farmaco si esplica attraverso la riduzione della sintesi di citochine pro-infiammatorie e la modulazione dell'espressione di specifiche molecole costimolatorie.

Il razionale d'uso nella rosacea è supportato da modelli murini che hanno documentato la capacità dell'idrossiclorochina di inibire sia i fattori pro-infiammatori sia le proteasi dei mastociti, cellule chiave nel network patogenetico della malattia (J. Li et al., 2020)

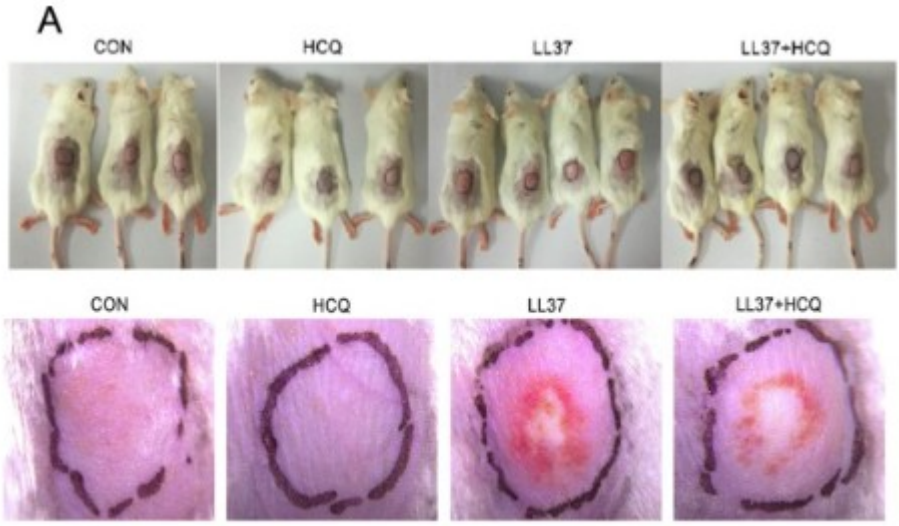


Fig. 47: l'efficacia protettiva e antinfiammatoria dell'idrossiclorochina (HCQ) valutata *in vivo* su un modello murino standardizzato di rosacea. Il fenotipo patologico è stato indotto mediante iniezione intradermica di catelicidina LL-37 nella cute dorsale dei topi, simulando la cascata flogistica tipica della patologia umana. I modelli hanno ricevuto un pre-trattamento per via sistemica tramite *gavage* gastrico con HCQ. La quantificazione dell'efficacia terapeutica è stata eseguita macroscopicamente valutando l'estensione dell'area eritematosa e lo score di gravità del rossore, dimostrando che la somministrazione di HCQ attenua sensibilmente lo sviluppo delle manifestazioni simil-rosacea.

Sotto il profilo clinico, un primo studio pilota condotto su sei pazienti con rosacea moderata-severa (trattati con 200 mg di idrossiclorochina due volte al giorno per 8 settimane) ha evidenziato tassi di successo terapeutico significativi: il 67% dei soggetti ha raggiunto l'obiettivo IGA 0/1 per le lesioni infiammatorie e l'83% ha ottenuto il successo CEA (Clinician's Erythema Assessment) per la componente eritematosa, in assenza di eventi avversi.

Il profilo di efficacia è stato ulteriormente indagato in un trial multicentrico di fase IV, randomizzato e in doppio cieco, che ha confrontato l'idrossiclorochina (200 mg due

volte al giorno) con il *gold standard* sistemico, la doxiciclina (100 mg una volta al giorno). I dati registrati al termine delle 8 settimane di protocollo su 58 pazienti completanti hanno rivelato risposte terapeutiche sovrapponibili e statisticamente non dissimili:

- Risoluzione dell'eritema (Successo CEA): 89,3% nel gruppo idrossiclorochina rispetto all'86,7% nel gruppo doxiciclina (ρ= 0,193).
- Risoluzione delle papule (Successo IGA): 82,1% per l'idrossiclorochina rispetto al 93,3% per la doxiciclina (ρ= 0,555).

La percentuale di eventi avversi è risultata paragonabile tra i due bracci dello studio (28,5% per l'idrossiclorochina vs 33,3% per la doxiciclina). Le reazioni avverse più comuni nel braccio idrossiclorochina hanno incluso xerosi cutanea, xeroftalmia e vertigini, a fronte di xerosi e flatulenza nel gruppo doxiciclina (Wang et al., 2021).

Tuttavia, in un'ottica di dispensazione e monitoraggio farmaceutico, l'impiego a lungo termine dell'idrossiclorochina presenta un limite critico: il rischio di sviluppare una retinopatia irreversibile. Questa grave reazione avversa richiede una rigorosa valutazione del rapporto rischio/beneficio e un monitoraggio oculistico periodico, configurando l'idrossiclorochina come una valida alternativa sistemica a breve termine per le forme resistenti, ma non come terapia di mantenimento prolungata (Yusuf et al., 2021).

12. Terapie fisiche e approccio dermocosmetologico nella rosacea: selettività dei sistemi laser e ottimizzazione dei veicoli topici

La terapia strumentale della rosacea si basa sul principio della fototermolisi selettiva, utilizzando sistemi laser che eleggono l'emoglobina e l'ossiemoglobina quali cromofori target. L'energia luminosa assorbita da questi pigmenti vascolari viene convertita in energia termica, inducendo la fotocoagulazione termica delle pareti dei vasi sanguigni e provocando la loro chiusura definitiva.

La scelta della lunghezza d'onda determina la profondità di penetrazione del raggio e l'efficacia sulle diverse manifestazioni cliniche:

- Laser a colorante pulsato (PDL - 585/595 nm): è considerato il *gold standard* nel trattamento della rosacea. Grazie all'elevata efficacia terapeutica e alla stabilità dei risultati a lungo termine, associati a un eccellente profilo di sicurezza, rappresenta la scelta d'elezione per le lesioni vascolari superficiali.
- Laser KTP (Potassio Titanile Fosfato - 532 nm): trova un impiego meno frequente nella pratica clinica a causa di una ridotta profondità di penetrazione del fascio d'onda nel derma.
- Laser Nd:YAG (Neodimio-Doped Yttrium Aluminium Garnet - 1064 nm / Q-switched 595 nm): trova indicazione elettiva nel trattamento delle lesioni vascolari profonde di colore violaceo o bluastro. La variante *Q-switched* a 595 nm, impiegata a bassi livelli di fluenza non purpuragenica, si è dimostrata efficace e sicura nelle fasi precoci della forma eritemato-teleangectasica (ETR), sebbene mostri limiti nel trattamento dell'eritema diffuso.
- Laser ad Anidride Carbonica (CO_2) ed Erbium (Er:YAG): operando a lunghezze d'onda differenti, mirano all'acqua come cromoforo e vengono impiegati per l'asportazione chirurgica e la rimozione dei tessuti iperplastici nelle varianti fimatose della patologia (Dahan, 2011; *Physical modalities for the treatment of rosacea - Hofmann - 2016 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* -).

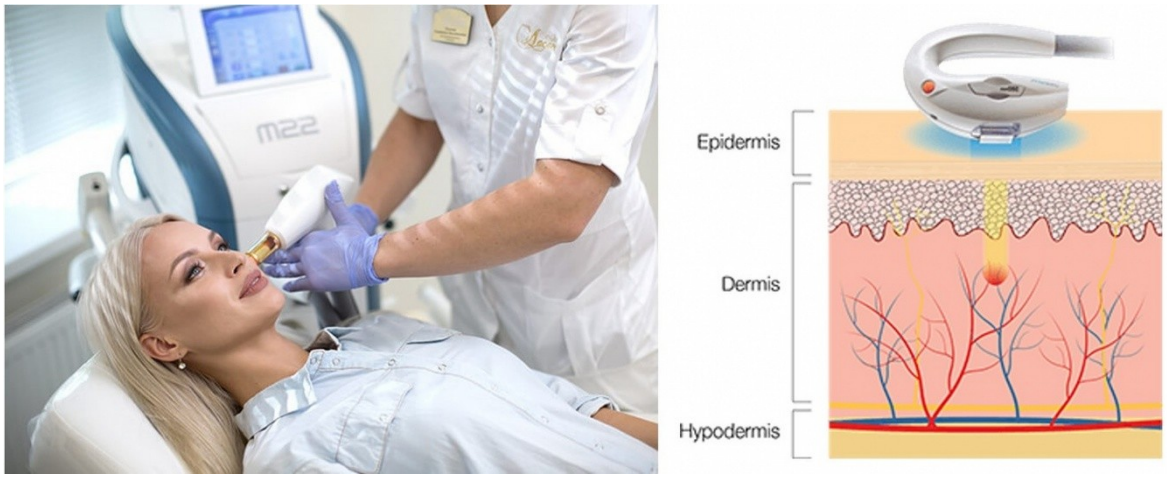


Fig. 48: rappresentazione clinica e meccanismo d'azione del Laser PDL. A sinistra: applicazione ambulatoriale. A destra: diagramma schematico della fototermolisi selettiva mediata da impulsi luminosi ad alta intensità.

Sotto il profilo dermatologico, la cute affetta da rosacea è caratterizzata da una marcata compromissione della barriera idrolipidica. Questa disfunzione si traduce in livelli uniformemente ridotti di idratazione epidermica, configurando un fenotipo cutaneo prevalentemente xerotico e solo raramente seborroico.

A causa dell'estrema reattività della rete vascolare agli stimoli termici, il protocollo di *skin care* deve escludere tassativamente l'impiego di formulazioni riscaldanti, maschere occlusive (come quelle a base di alginati) o creme invernali a elevata frazione lipidica, che ostacolerebbero la termoregolazione cutanea.

In ambito galenico, sono pertanto da preferire veicoli idrofili che non occludono il follicolo, quali:

- Idrogel e creme olio in acqua (O/A): caratterizzati da un basso contenuto lipidico per favorire l'evaporazione dell'acqua e donare un effetto rinfrescante immediato.
- Strutture lamellari: formulazioni avanzate capaci di mimare i lipidi intercellulari dello strato corneo, promuovendo il ripristino dell'omeostasi di barriera senza indurre occlusione termica.

Infine, si raccomanda di evitare il make-up *waterproof*, in quanto i relativi protocolli di detersione richiederebbero uno sfregamento meccanico eccessivo, fungendo da trigger fisico per la degranulazione mastocitaria e il conseguente *flushing* neurogeno (Kresken et al., 2018)

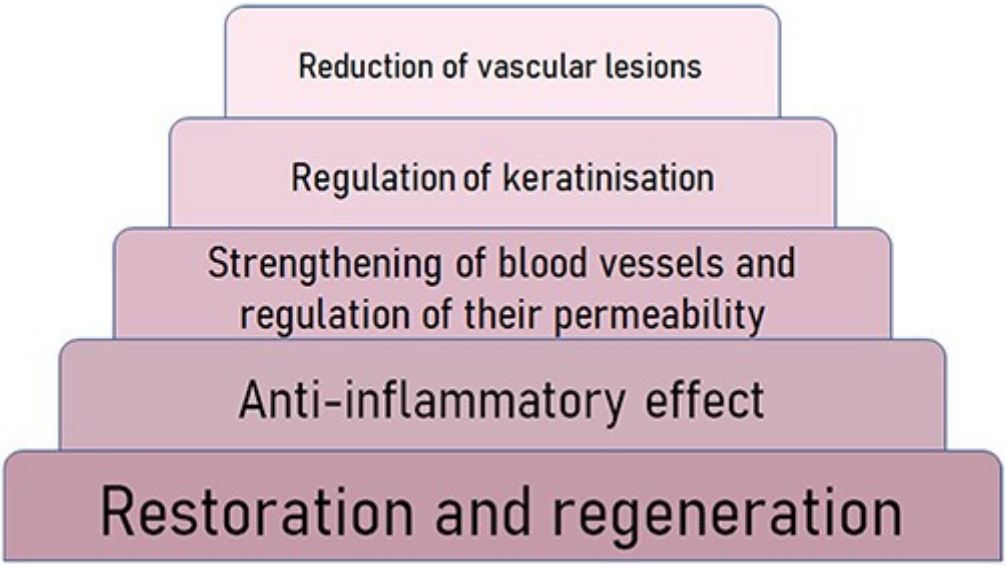


Fig. 49: il diagramma vuole rappresentare gli obiettivi che si impone la terapia cosmetica per trattare la problematica della rosacea.

13. La gestione della cute iper-reattiva: protocolli di detersione, eudermia e sostanze funzionale nella *skin care* del paziente.

Una corretta routine cosmetica è in grado di incrementare in modo significativo l'efficacia della farmacoterapia e di attenuare la sintomatologia soggettiva della rosacea, quali prurito, bruciore e tensione cutanea. A causa dell'estrema reattività del tessuto, i protocolli quotidiani richiedono una rigorosa selezione di prodotti detergenti e restitutivi.

La detersione della cute affetta da rosacea deve basarsi sull'impiego di emulsioni lavanti delicate a pH leggermente acido. È fondamentale monitorare la temperatura dell'acqua, che deve essere esclusivamente intiepidita, per evitare stress termici che fungerebbero da trigger vascolari.

I peeling di tipo meccanico (scrub) vanno tassativamente sostituiti con esfolianti enzimatici o trattamenti delicati a base di poliidrossiacidi (PHA), come acido lattobionico o gluconolattone.

Le formulazioni devono escludere alcol, oli essenziali, cere e oli minerali; anche i prodotti post-rasatura maschili contenenti mentolo o frazioni alcoliche sono controindicati per il loro potenziale irritativo. Per la rimozione del make-up, si raccomanda l'uso di prodotti oleosi contenenti tensioattivi delicati (emulsionanti), da massaggiare esclusivamente con le mani; ciò consente di solubilizzare le impurità per affinità senza depauperare i lipidi nativi dello strato corneo, riducendo la sensazione di "pelle che tira" (G. Li et al., 2021).

Nelle fasi acute e forte iper-reattività, l'obiettivo primario non deve essere il trattamento delle lesioni vascolari, bensì il consolidamento della barriera idrolipidica. Sono pertanto sconsigliati i cosmetici che stimolano il microcircolo o i trattamenti anti-aging intensivi.

Le emulsioni idratanti e rigeneranti devono presentare una texture leggera, priva di ingredienti tipici dell'acne volgare o di cellule staminali, e devono essere ricche di molecole analoghe ai costituenti del cemento intercellulare:

- Ceramidi, acidi grassi liberi e steroli: per ricostruire l'integrità strutturale dello strato corneo.
- Estratto di *Centella asiatica*: standardizzato in terpeni, inserito per le sue spiccate proprietà lenitive e riparatrici.

Le sostanze funzionali ideali includono la chinetina, la retinaldeide (precursore dell'acido retinoico ben tollerato), il Licochalcone A, l'acido tranexamico, l'acido azelaico ed estratti botanici ricchi di polifenoli (es. trifoglio rosso e tè cinese), che esercitano un'azione sinergica antinfiammatoria, antiossidante, fotoprotettiva e vasoprotettrice.

Emollienti	Forniscono soprattutto olii sebo-simili per riparare la barriera epidermica, senza essere untuose.
Occlusive	Creano una barriera idrorepellente che consente l'accumulo progressivo di acqua dagli strati cutanei più profondi. Più untuose delle precedenti ma molto indicate per risolvere la caratteristica xerosi cutanea.
Umettanti	Sono in grado di trattenere l'acqua sia dall'umidità atmosferica, legandola alla superficie dell'epidermide, sia dagli strati più profondi. Esempi molto utilizzati sono la glicerina e l'urea. Vengono spesso associate a sostanze emollienti in quanto da sole hanno una scarsa capacità di ripristinare la barriera epidermica.

Fig 50: in tabella vengono indicate le principali sostanze idratanti indicate nel trattamento cosmetologico della rosacea.

L'approccio dermocosmetico moderno alla rosacea si avvale di numerosi principi funzionali di origine vegetale, selezionati per la loro capacità di modulare la risposta infiammatoria e rinforzare le strutture dermiche.

Attività antinfiammatoria	**Azione diretta**	Estratto di betulla, hamamelis, calendula, aloe, rabarbaro, luppolo, camomilla
	Azione indiretta	Liquirizia (acido 18-ß-glicirretico)
	Azione multipla	Nicotinamide (vitamina PP o vitamina B3)
Attività antinfiammatoria antiradicalica antielastasi antibatterica	**Thè verde**	Polifenoli → antiossidanti Fitosteroli → antinfiammatori, antielastasi, antiossidanti
	Estratto olio di oliva	Ac. grassi triterpenici (ac. oleanolico) → antinfiammatori, antielastasi, antibatterici Fitosteroli (→ ß-sitosterolo) → antinfiammatori, antielastasi
	Nicotinamide	Attività antinfiammatoria con meccanismo multiplo Spiccata attività antiossidante
Attività vasoprotettiva del microcircolo	**Flavonoidi**	Aumentano la resistenza della parete dei capillari e ne diminuiscono la permeabilità Glucosidi presenti in abbondanza in: pungitopo (*Ruscus aculeatus L*), Ginkgo biloba, vite rossa, meliloto, licocalcone, esperidina, etc.
	Antocianosidi	Aumentano la resistenza delle pareti dei capillari e ne diminuiscono la permeabilità Glucosidi chimicamente simili ai flavonoidi ma di colore rosso-viola Abbondanti nel mirtillo (*Vaccinium myrtillus*) e nei frutti di bosco
Attività antinfiammatoria capillaro-protettrice antiedemigena	**Saponine**	Glucosidi con proprietà di "schiumeggiare" agitando una loro soluzione acquosa Due componenti: una idrosolubile (zuccheri) e una liposolubile (sapogenina) Sono molecole anfifiliche con elevata biodisponibilità Hanno un'azione diretta sulla muscolatura liscia dei capillari determinando vasocostrizione Abbondanti in: pungitopo (*Ruscus aculeatus L*), centella, edera, ippocastano
Attività riparatrice della barriera cutanea	**Sulcralfato**	Azione cicatrizzante molto apprezzata nel trattamento post-laser

Fig. 51: alcuni principi attivi che vengono utilizzati nel trattamento della rosacea.

Tra i composti ad elevata attività lenitiva spiccano l'acido 18-β-glicirretico (estratto dalla liquirizia), l'aloe e l'alfa-bisabololo (derivato dalla camomilla). Fondamentale è inoltre l'apporto di acidi grassi essenziali, come quelli estratti dall'olio di borragine: questi agiscono come precursori metabolici inibendo la sintesi delle prostaglandine pro-infiammatorie e, simultaneamente, reintegrano la frazione lipidica delle membrane cellulari, migliorando la funzione barriera. Un rilievo particolare merita la nicotinamide, il cui impiego ha mostrato risultati clinici incoraggianti. In quanto precursore del coenzima NADH, essa possiede un potenziale riducente superiore a quello di antiossidanti classici come le vitamine C ed E. Il NADH agisce proteggendo l'integrità delle membrane cellulari dallo stress ossidativo indotto dai radicali liberi. I benefici terapeutici della nicotinamide sono riconducibili a una duplice azione: una diretta regolazione dell'equilibrio energetico cellulare e una marcata attività antinfiammatoria.

Per contrastare la fragilità capillare e l'eritema, vengono impiegate sostanze con spiccate proprietà endotelio-protettrici, tra cui antocianine, bioflavonoidi e saponine:

- Rusco (Pungitopo): ricco in saponine triterpeniche, rappresenta uno dei cardini nel trattamento della rosacea per le sue proprietà vasocostrittrici e protettrici del microcircolo.
- Centella asiatica: il suo fitocomplesso esercita un'azione eutrofica sul connettivo perivascolare. Stimolando la sintesi di collagene, la *Centella* rafforza l'impalcatura del derma, migliorando indirettamente la capacità di ritenzione idrica della cute.
- Ippocastano: l'estratto è titolato in escina, una saponina triterpenica che agisce efficacemente come antinfiammatorio, antiedematoso e capillaroprotettore.

Infine, l'impiego di agenti classici come l'ossido di zinco e l'allantoina rimane un presidio valido per le loro proprietà riepitelizzanti, protettive e decongestionanti (Bucci, Mariuccia, Andrea Romani, and Francesco Antonaccio. "Dermocosmesi e rosacea." *Journal of Plastic Dermatology* 9 (2013):1)

L'applicazione topica di vitamine rappresenta un efficace scudo contro il danno ossidativo tissutale:

- Vitamina K: evidenze cliniche dimostrano che accelera la risoluzione del *flushing*, dell'eritema persistente e delle teleangectasie, riducendo contestualmente la secchezza locale.
- Vitamina PP (Niacinamide): esplica un'azione multimodale attraverso l'inibizione del rilascio di istamina (mitigando le vampate vasomotorie), la riduzione della cascata flogistica e un effetto anti-edemigeno.
- Vitamine C (acido ascorbico) ed E (tocoferolo): potenti antiossidanti deputati al ripristino e alla protezione della funzione barriera, contrastando lo stress radicalico tipico delle dermatosi infiammatorie (Kresken et al., 2018).

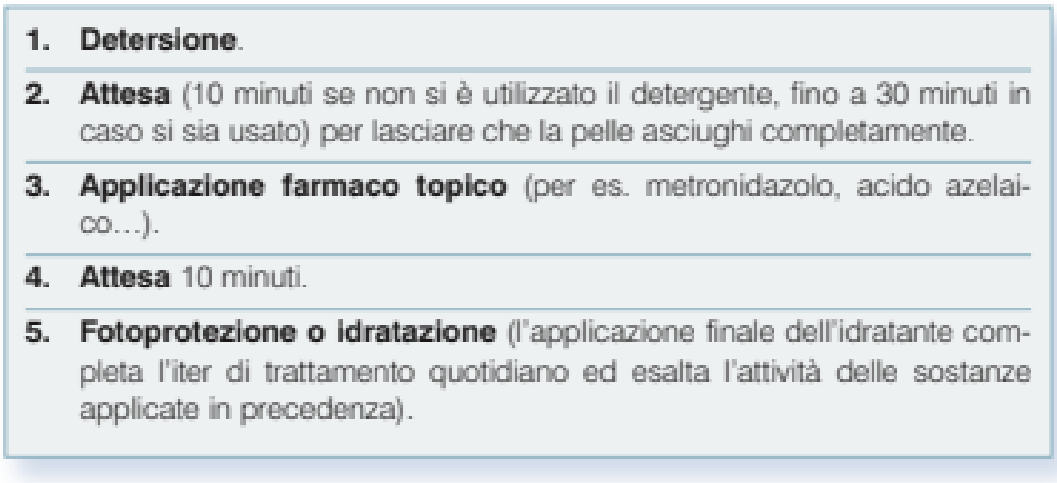
La radiazione solare rappresenta uno dei principali stimoli ambientali capaci di innescare e aggravare le manifestazioni cliniche della rosacea, a causa dell'elevata iper-reattività cutanea che caratterizza questi pazienti. Pertanto, la strategia di gestione primaria deve basarsi sulla riduzione dell'esposizione diretta e sull'adozione di un protocollo rigoroso di fotoprotezione quotidiana, che preveda l'applicazione di prodotti con un fattore di protezione solare SPF 30+, da riapplicare tassativamente ogni due ore.

In ambito dermatologico, l'orientamento tradizionale tende a raccomandare l'impiego preferenziale di filtri fisici (o inorganici), quali l'ossido di zinco e il biossido di titanio, ritenendoli più tollerati rispetto ai filtri chimici (organici), sebbene manchino in letteratura studi comparativi robusti che ne sanciscano l'assoluta superiorità nei pazienti affetti da rosacea (Rosacea – S1 Guideline - Reinholz - 2013 - JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - Wiley Online Library s.d.)

Inoltre, evidenze scientifiche recenti (Cole et al.) hanno confutato una tesi a lungo consolidata in cosmetologia, secondo la quale i filtri fisici agirebbero quasi esclusivamente per riflessione della luce, evitando così il riscaldamento della superficie cutanea (effetto che risulterebbe deleterio per i vasi del viso). In realtà, è stato dimostrato che sia l'ossido di zinco che il biossido di titanio agiscono prevalentemente attraverso un meccanismo di assorbimento delle radiazioni ultraviolette (UVA e UVB), convertendole in calore in modo analogo ai filtri chimici

(Metal oxide sunscreens protect skin by absorption, not by reflection or scattering - Cole - 2016 - Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine - Wiley Online Library s.d.)

Sotto il profilo tecnologico-farmaceutico, lo sviluppo di una formulazione solare basata esclusivamente su filtri inorganici in percentuali tali da garantire una protezione ad ampio spettro comporta spesso il limite galenico dell'effetto bianco (*skin whitening*), scarsamente accettato dal paziente. Di conseguenza, la scelta della protezione solare ideale non deve basarsi su una preclusione categoriale, bensì sulla valutazione della biocompatibilità soggettiva e sulla reattività individuale della cute alle specifiche molecole filtranti presenti nella formulazione.



1. **Detersione**.
2. **Attesa** (10 minuti se non si è utilizzato il detergente, fino a 30 minuti in caso si sia usato) per lasciare che la pelle asciughi completamente.
3. **Applicazione farmaco topico** (per es. metronidazolo, acido azelaico…).
4. **Attesa** 10 minuti.
5. **Fotoprotezione o idratazione** (l'applicazione finale dell'idratante completa l'iter di trattamento quotidiano ed esalta l'attività delle sostanze applicate in precedenza).

Fig. 52: sequenza del trattamento cosmetologica da seguire nella rosacea.

Come intervento d'emergenza per attenuare l'eritema acuto e lenire la sensazione di calore, le maschere anti-rossore rappresentano un valido ausilio terapeutico estemporaneo. Sotto il profilo reologico e formulativo, questi prodotti vengono prevalentemente sviluppati sotto forma di idrogel. Questa struttura, infatti, consente di:

- Fornire un immediato effetto refrigerante ed evaporativo sulla cute iperemica.
- Veicolare sostanze funzionali idrofile idratanti che riducono drasticamente la reattività cutanea.

Si raccomanda l'elezione esclusiva di dermocosmetici specificamente testati e formulati per la rosacea, caratterizzati da un basso profilo allergenico, privi di profumazioni o conservanti sensibilizzanti, al fine di non indurre fenomeni di dermatite da contatto su una barriera epidermica già intrinsecamente compromessa.

14. Focus sull'efficacia della *Centella asiatica* nel ripristino dell'omeostasi cutanea: modulazione del microcircolo e della barriera dermica nella rosacea

La *Centella asiatica* (L.) è pianta ampiamente distribuita nelle regioni tropicali e subtropicali dell'Asia e dell'Africa, rappresenta uno dei pilastri della medicina tradizionale e della moderna dermocosmesi funzionale. Tradizionalmente impiegata per il trattamento di ferite, ustioni, psoriasi e ulcere varicose, la Centella è oggi oggetto di intense ricerche mirate a validarne l'efficacia nei processi di riparazione tissutale, nella modulazione delle cicatrici e nel contrasto all'invecchiamento cutaneo intrinseco ed estrinseco. L'attività farmacologica della *C. asiatica* è riconducibile alla presenza di un complesso fitocomplesso, localizzato principalmente nelle parti aeree. I componenti di maggiore rilievo sono i triterpenoidi pentaciclici, in particolare le saponine, come asiaticoside e madecassoside e agliconi corrispondenti, come acido asiatico e acido madecassico. La pianta è inoltre ricca di sesquiterpeni e monoterpeni (presenti nell'olio essenziale), steroli vegetali, acidi fenolici (acidi clorogenici) e flavonoidi (quercetina, kaempferolo, catechina).
(Handayani et al. 2025; Interrelationship between secondary metabolites and antioxidant capacities of Centella asiatica using bivariate and multivariate correlation analyses | Applied Biological Chemistry | Springer Nature Link s.d.)

I costituenti della Centella esercitano azioni complementari e sinergiche fondamentali per l'omeostasi cutanea:

1. Rimodellamento della matrice dermica: stimolano la sintesi del collagene attraverso l'attivazione della via di segnalazione del fattore di crescita trasformante beta (TGF-β)/Smad, “motore” della produzione di collagene di tipo I e III da parte dei fibroblasti.
2. Angiogenesi: promuovono la formazione di nuovi vasi sanguigni mediata dal fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), essenziale per la riparazione dei tessuti danneggiati.
3. Attività anti-infiammatoria e antiossidante: modulano i segnali pro-infiammatori e attenuano lo stress ossidativo e la glicazione proteica, cioè un processo che porta ad irrigidire le fibre di collagene, preservando l'integrità della barriera cutanea.

Le recenti evidenze sottolineano come l'efficacia clinica della *C. asiatica* non dipenda esclusivamente dalla concentrazione dei suoi attivi, ma anche dalle tecnologie di veicolazione. L'impiego di sistemi di rilascio avanzati (nanocarrier, sistemi nanostrutturati) è fondamentale per garantire un'adeguata biodisponibilità dermica e ottimizzando gli esiti terapeutici nelle dermatosi infiammatorie e nei protocolli anti-aging (Borges et al. 2024)

Risulta quindi evidente che l'efficacia dermatologica della *Centella asiatica* non è riconducibile a un singolo composto isolato, ma deriva da un'interazione sinergica tra diverse classi fitochimiche. Questo approccio farmacologico multicomponente e multitarget permette alla pianta di intervenire simultaneamente su molteplici processi patologici cutanei, tra cui l'infiammazione, lo stress ossidativo, il rimodellamento della matrice extracellulare (ECM) e le anomalie della pigmentazione.

I saponosidi triterpenici (e i loro agliconi derivati per idrolisi) costituiscono il fulcro dell'attività biologica. Essi promuovono la sintesi di collagene e acido ialuronico, esplicando al contempo attività anti-infiammatorie e anti-elastasi. Molecole come l'asiaticoside e il madecassoside agiscono attivando il pathway di segnalazione TGF-β/Smad, che incrementa la deposizione di collagene migliorando elasticità e idratazione cutanea. Parallelamente, l'acido asiatico e la baiogenina modulano la risposta fibrotica (via MAPK-1), garantendo una riparazione tissutale ordinata e prevenendo la formazione di cicatrici. La frazione flavonoidica (in particolare

quercetina e kaempferolo) potenzia l'azione dei triterpeni attraverso una potente attività di *scavenging* dei radicali liberi (ROS). A livello immunitario, questi composti modulano selettivamente pathway infiammatori critici come JAK/STAT3 e l'asse IL-23/IL-17A, rendendo l'estratto di Centella particolarmente efficace nelle dermatosi a base autoimmune. Inoltre, gli acidi di-O-caffeoilchinici mostrano un'attività inibitoria sulla tirosinasi, utile nella gestione delle iperpigmentazioni foto-indotte.

A livello molecolare, il madecassoside e l'acido asiatico sopprimono la segnalazione del fattore di trascrizione NF-κB, riducendo drasticamente la produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF-α, IL-6) ed enzimi pro-flogistici (COX-2, iNOS). La protezione dai danni UV è garantita non solo dallo *scavenging* diretto dei ROS, ma anche dall'up-regulation degli enzimi antiossidanti endogeni, come la superossido dismutasi (SOD) e la catalasi, prevenendo la perossidazione lipidica e la degradazione della matrice dermica.

Recenti evidenze attribuiscono all'acido asiatico proprietà antimicrobiche significative contro *C. acnes* e *S. aureus*. La capacità di inibire l'infiammazione legata a STAT3, unita all'azione antibatterica, posiziona gli estratti di *C. asiatica* come coadiuvanti ideali nella gestione delle pelli a tendenza acneica (Borges et al., 2024; Kim et al., 2021; *Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from Centella asiatica* | *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* | *vol, pag*.; Vasavi et al., 2016).

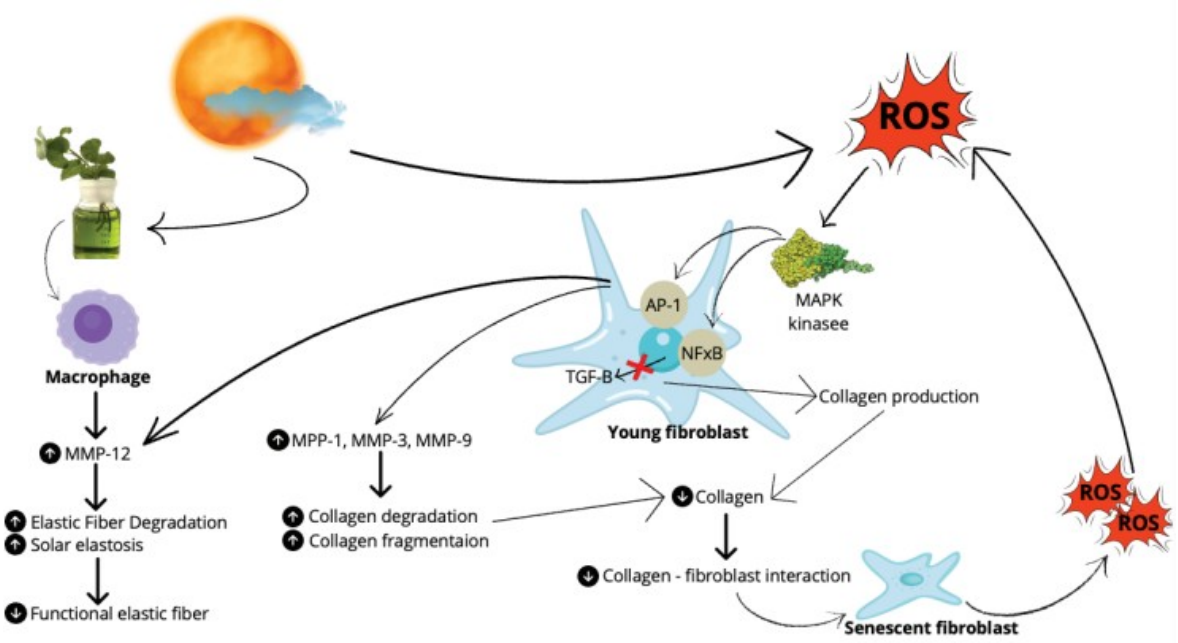


Fig. 53: schema che illustra i meccanismi molecolari della Centella asiatica in una pelle sana.

Gli studi preclinici hanno ampiamente documentato la capacità della *Centella asiatica* di accelerare la guarigione delle ferite attraverso la stimolazione dei fibroblasti, la sintesi del collagene e la promozione dell'angiogenesi.

In modelli animali (roditori) di ferite come escissi e ulcere, sia la somministrazione topica che orale di estratti di Centella hanno mostrato un potenziamento significativo dei processi riparativi. Questi effetti si manifestano con un'accelerazione della contrazione della ferita e un aumento della resistenza alla trazione del tessuto neoformato. Sotto il profilo biochimico, l'efficacia è confermata dall'incremento dei livelli di idrossiprolina, un amminoacido biomarcatore fondamentale che indica un'attiva produzione di collagene e un corretto rimodellamento della matrice extracellulare. L'applicazione topica di asiaticoside, uno dei principali saponosidi triterpenici della pianta, favorisce la ri-epitelizzazione e la vascolarizzazione del derma. Questo processo è accompagnato da un aumento della densità capillare e da un miglioramento del legame crociato (*cross-linking*) delle fibre collagene, elementi essenziali per restituire integrità strutturale e funzionale alla barriera cutanea danneggiata (Kim et al. 2021; Singh et al. 2023).

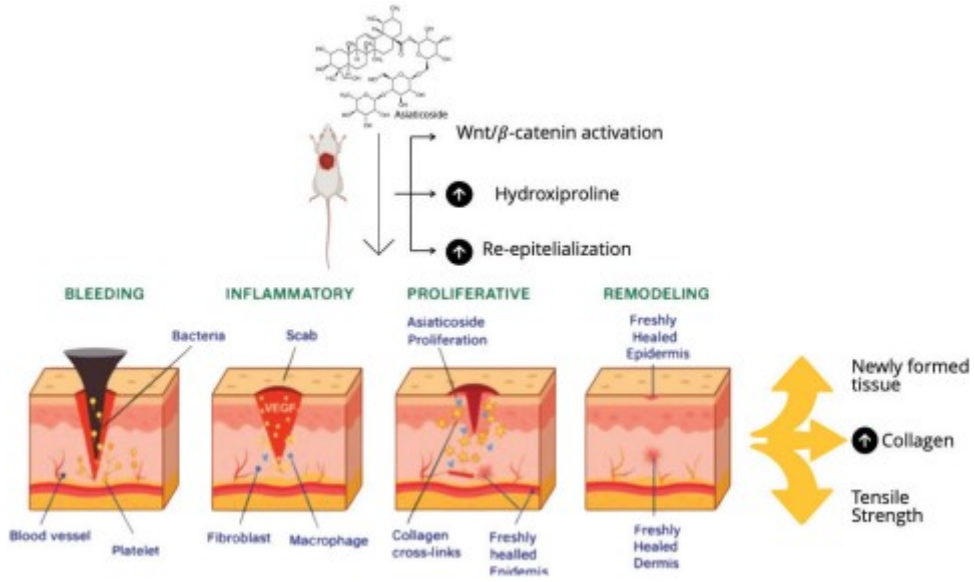


Fig. 54: meccanismo d'azione dell'asiacoside nel processo di riparazione e cicatrizzazione cutanea.

La *Centella asiatica* manifesta anche un potenziale terapeutico di rilievo nella modulazione delle cicatrici, dimostrando spiccate proprietà antifibrotiche particolarmente utili nel trattamento di cheloidi e cicatrici ipertrofiche. Tali condizioni sono tipicamente caratterizzate da un'eccessiva attività dei fibroblasti e da un deposito sregolato di matrice extracellulare (ECM). In modelli sperimentali di cicatrizzazione murina, l'impiego di estratti di Centella ha dimostrato indurre una significativa down-regulation del fattore di crescita trasformante beta 1 (TGF-β1), principale "interruttore" della fibrosi. Questo porta a una riduzione controllata della sintesi di collagene di tipo I e III, risultando in una diminuzione dello spessore complessivo della cicatrice. Le ferite che vengono trattate con Centella presentano una struttura del collagene più sottile e organizzata, che ricalca l'architettura del tessuto dermico sano. Sotto il profilo molecolare, questo effetto è attribuito principalmente all'asiaticoside, che agisce su due fronti:

- Inibendo la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti (le cellule responsabili della contrazione eccessiva e della rigidità tissutale).
- Sopprimendo l'espressione delle citochine profibrotiche.

La *Centella asiatica* esercita un'ampia azione antinfiammatoria, rendendola un presidio di rilievo per il trattamento di diverse patologie cutanee, tra cui l'acne e la

dermatite atopica. L'efficacia dei suoi costituenti risiede nella capacità di modulare la cascata flogistica attraverso l'inibizione del pathway di segnalazione del fattore nucleare kappa B (NF-κB) e la conseguente soppressione dei mediatori infiammatori a valle. Il madecassoside, in particolare, ha dimostrato la capacità di ridurre l'espressione di citochine chiave quali l'interleuchina-1 beta (IL-1β) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α). Di particolare rilievo per la ricerca dermatologica è la sua capacità di down-regolare i recettori Toll-like 2 (TLR2) nei macrofagi stimolati da *Cutibacterium acnes*. Questo dato suggerisce che le proprietà della Centella vadano oltre la semplice azione antimicrobica, configurandosi come una vera e propria attività immunomodulatoria diretta. In modelli di dermatite atopica, l'impiego di formulazioni fitosomiali di *C. asiatica* ha indotto una significativa riduzione dei livelli sierici di IgE e dell'infiltrazione dei mastociti a livello tissutale. Parallelamente, si osserva una diminuzione dell'attività della cicloossigenasi-2 (COX-2) e una stabilizzazione del pathway NF-κB. Queste evidenze supportano il razionale per l'impiego della Centella come potenziale agente immunoterapeutico topico, capace di ristabilire l'omeostasi cutanea in contesti di forte iper-reattività e flogosi cronica (Effects of Asiaticosides on Scar Recovery and Psychological Well-being in Patients with Scald Injuries - Li Li, Le Liu, Tingting Wang, 2025 s.d.; Pharmacological Effects of Centella asiatica on Skin Diseases: Evidence and Possible Mechanisms - Park - 2021 - Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine - Wiley Online Library s.d.)

15. Cosmetica correttiva e qualità di vita nella rosacea: razionale formulativo e vantaggi del make-up

L'eritema persistente associato alla rosacea, in particolare nei pazienti che presentano un quadro clinico privo di lesioni infiammatorie (papule e pustole) ma con una severa percezione soggettiva del rossore, determina un significativo decremento della qualità della vita correlata alla salute. Tale evidenza impone di considerare la componente vascolare della patologia come un problema medico

prioritario, meritevole di un intervento terapeutico e gestionale integrato (Bewley A. et.al, 2016)

In questo scenario, il *camouflage* cosmetico si configura come un utile sussidio complementare, caratterizzato da un'efficacia immediata e dall'assenza di effetti avversi rilevanti, capace di mitigare l'impatto psicologico della dermatosi. La neutralizzazione ottica del rossore facciale si basa sul principio della complementarità dei colori: l'impiego di correttori o basi fluide con pigmentazioni correttive verdi o gialle permette di mascherare l'eritema per contrasto cromatico. Sotto il profilo formulativo, i veicoli di questi prodotti devono essere rigorosamente privi di oli minerali (occlusivi), fragranze e conservanti sensibilizzanti. Per garantire la corretta cinetica di penetrazione dei farmaci, l'applicazione dei prodotti di make-up o delle creme colorate deve avvenire con un intervallo di almeno 10 minuti dalla stesura dei trattamenti farmacologici topici. Al contrario, i cosmetici ad alta coprenza tradizionali (fondotinta compatti) risultano controindicati, poiché l'elevata percentuale di pigmenti, grassi e cere idrofobe e occlusive ostacolerebbe la traspirazione cutanea, intrappolando il calore superficiale (Full article: Interest of corrective makeup in the management of patients in dermatology s.d.)

Studi retrospettivi multicentrici hanno evidenziato una stretta correlazione statistica tra l'insorgenza o l'esacerbazione della rosacea e alcune abitudini comportamentali, quali l'utilizzo quotidiano e continuativo di make-up tradizionale (più di 6 volte a settimana) associato a una detersione facciale eccessivamente aggressiva o frequente (due o più volte al giorno). Per minimizzare il rischio di iper-reattività e degranulazione mastocitaria, è pertanto necessario orientare il paziente verso il make-up medico di natura minerale ((Effects of skin care habits on the development of rosacea: A multi-center retrospective case-control survey in Chinese population | PLOS One s.d.).

I cosmetici minerali in polvere rappresentano lo standard d'elezione per il paziente con rosacea. Formulati privi di talco (potenziale agente irritante e disidratante per lo strato corneo), essi sono costituiti da una miscela di composti inorganici puri:

- Biossido di titanio (TiO_2) e ossido di zinco (ZnO): polveri che offrono un'eccellente coprenza ottica e garantiscono al contempo una fotoprotezione

intrinseca contro le radiazioni UV, esplicando inoltre un'azione lenitiva e disarrossante.

- Ossidi di ferro: pigmenti minerali stabili utilizzati per modulare la tonalità del prodotto e adattarla all'incarnato.
- Mica: silicato impiegato per conferire texture e riflettere la luce, migliorando la luminosità cutanea.
- Ossicloruro di bismuto (BiOCl) e nitruro di boro (BN): composti sintetici inorganici inseriti per ottimizzare la scorrevolezza, l'adesività cutanea e l'effetto *soft-focus* (diffusione della luce che minimizza visivamente le irregolarità della texture epidermica) (Full article: Interest of corrective makeup in the management of patients in dermatology s.d.)

L'applicazione di queste polveri anidre richiede che la cute sia preventivamente detersa e idratata con un'emulsione eudermica. È fondamentale attendere il completo assorbimento della crema idratante prima di procedere alla stesura della polvere minerale, al fine di evitare la flocculazione o l'agglomerazione disomogenea delle particelle inorganiche sulla superficie cutanea.

16. Epidemiologia e impatto psicosociale della rosacea: dallo stigma sociale alle comorbità psichiatriche

Storicamente, la rosacea è stata erroneamente associata a disturbi psichiatrici o all'abuso di alcol, un pregiudizio che ancora oggi alimenta un forte stigma sociale. L'impatto psicologico della patologia può essere severo e invalidante: le manifestazioni cutanee visibili sono spesso causa di imbarazzo, stress emotivo e una significativa riduzione dell'autostima. Tali vissuti portano frequentemente il paziente a evitare le interazioni sociali, innescando un circolo vizioso che può sfociare in veri e propri disturbi psichiatrici, come ansia e depressione (Halioua, B., et al. "Feelings of stigmatization in patients with rosacea." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31.1 (2017): 163-168| Cribier, 2011)

Nonostante la gravità di queste implicazioni, i dati scientifici riguardanti l’impatto della rosacea sulla salute mentale sono stati a lungo limitati. La presente analisi si propone di revisionare la letteratura corrente per delineare la correlazione tra la gravità della dermatosi e l'incidenza di disturbi depressivi, sottolineando la necessità

di un approccio terapeutico che integri la gestione dei segni cutanei con il supporto al benessere psicologico del paziente.

L'estetica del volto, infatti, ricopre un ruolo fondamentale nell'autostima e nelle dinamiche relazionali; di conseguenza, il paziente affetto da rosacea manifesta frequentemente un profondo timore del giudizio sociale. Un aspetto critico, spesso sottostimato dalla classe medica, è il circolo vizioso che lega i fattori psicologici alle manifestazioni cliniche: lo stress e l'ansia possono agire come trigger neurovegetativi, esacerbando il *flushing* vascolare e alimentando ulteriormente il disagio emotivo. Persiste a livello socioculturale il pregiudizio che associa erroneamente la rosacea all'abuso di alcol o a un temperamento di collera. Studi sulla stigmatizzazione indicano che circa il 30% dei pazienti percepisce un forte stigma sociale. Paradossalmente, sebbene la patologia sia statisticamente più frequente nel sesso femminile, sono gli uomini a riportare i livelli più alti di stigmatizzazione e di depressione (36,7% vs 21,1%), probabilmente a causa della maggiore gravità dei fenotipi maschili (come le forme fimatose). Il rischio di stigma è massimo nella fascia d'età tra i 18 e i 24 anni e tra i residenti in aree urbane. Recenti studi epidemiologici (su scala nazionale in Danimarca) hanno confermato che la rosacea, sia in forma lieve che moderata-severa, incrementa significativamente il rischio di sviluppare: depressione e disturbi d'ansia (Halioua, B., et al. "Feelings of stigmatization in patients with rosacea." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 31.1 (2017) 163-168 | autore et al. *Perceptions on the Psychological Impact of Facial Erythema Associated with Rosacea: Results of International Survey* | *Dermatology and Therapy* |*vol, anno, pag, DOI*)

È stato dimostrato che l'eritema facciale persistente compromette la qualità della vita (HRQoL) in misura maggiore rispetto alle lesioni infiammatorie (papule e pustole). Il *flushing* ricorrente agisce come mediatore primario dell'ansia sociale: il timore di arrossire porta il paziente a interpretare l'eritema transitorio come un segnale di debolezza emotiva visibile agli altri, inducendolo all'isolamento sociale.

L'analisi dell'impatto sulla vita quotidiana si avvale di questionari validati come il DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e il RosaQol, uno strumento specifico a 21

item che copre gli aspetti sintomatici, emotivi e funzionali. Da queste valutazioni emerge che:

- Il sottotipo fimatoso è quello che causa il maggior deterioramento della qualità della vita.
- I sintomi di ansia e depressione sono collegati ai segni somatici attraverso la mediazione del sentimento di stigmatizzazione.
- La severità dei sintomi psichiatrici non dipende necessariamente dalla gravità oggettiva delle lesioni, ma dalla percezione soggettiva che il paziente ha della propria patologia.

In sintesi, la rosacea determina una riduzione dei livelli di HRQoL paragonabile a patologie croniche severe come la vitiligine o le ulcere degli arti inferiori, influenzando negativamente anche la sfera dell'attrattività sessuale e dello sviluppo professionale (Bewley, A., Fowler, J., Schöfer, H., Kerrouche, N., & Rives, V. (2016). Erythema of rosacea impairs health-related quality of life: results of a meta-analysis. *Dermatology and therapy*, *6*(2), 237-247 |Böhm, D., Schwanitz, P., Stock Gissendanner, S., Schmid-Ott, G., & Schulz, W. (2014). Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey. *Psychology, health & medicine*, *19*(5), 586-591.)

Numerose evidenze cliniche confermano che un regime terapeutico appropriato, oltre a garantire il miglioramento oggettivo delle lesioni, favorisce una significativa riduzione della sintomatologia psichiatrica e un incremento della qualità della vita (HRQoL) nei pazienti affetti da rosacea. Nonostante i progressi farmacologici degli ultimi decenni, il trattamento dell'eritema e, nello specifico, del flushing vasomotorio, rappresenta ancora una sfida clinica con opzioni terapeutiche talvolta limitate.

Le attuali metodologie per la gestione dell'eritema includono:

- Terapie fisiche: come l'impiego di tecnologie laser (come il *pulsed dye laser* e il laser a diodi) che mira alla fotocoagulazione selettiva dei vasi, sebbene non sempre con risultati pienamente soddisfacenti per la totalità dei pazienti.

- Farmacologia topica: l'introduzione della brimonidina gel allo 0,33%, un agonista dei recettori α-2-adrenergici, agisce inducendo una vasocostrizione diretta, offrendo un sollievo sintomatico temporaneo ma significativo.
- Nuove frontiere: sono in fase di studio approcci innovativi come l'iniezione intradermica di tossina botulinica per il trattamento dell'eritema refrattario e del flushing, sebbene siano necessarie ulteriori indagini per validarne protocolli e sicurezza (Moustafa, Lewallen, e Feldman 2014; Su e Drummond 2012)

Dato il forte legame tra manifestazioni cutanee e disagio sociale, il supporto psicologico — in particolare la terapia cognitivo-comportamentale — si configura come un valido ausilio per la gestione dell'ansia sociale. In ultima analisi, qualsiasi intervento terapeutico in grado di ridurre il timore del rossore esercita un effetto positivo indiretto sul tono dell'umore e sulla stabilità emotiva.

Sebbene sia ampiamente documentato che i trattamenti attualmente disponibili migliorino la HRQoL, resta fondamentale approfondire, attraverso futuri studi clinici, il nesso diretto tra la remissione della dermatosi e il recupero del benessere psicologico a lungo termine.

Conclusioni

La discussione e l'analisi sistematica della letteratura scientifica condotte in questo lavoro di tesi hanno permesso di validare un profondo cambio di paradigma nella concezione moderna della rosacea. Storicamente considerata e gestita alla stregua di una dermatosi localizzata, di pertinenza esclusivamente cutanea e a prognosi puramente estetica, la rosacea è oggi legittimamente inquadrata come una patologia sistemica cronica e complessa. La sua eziopatogenesi non risponde più al modello obsoleto del singolo agente causale o della semplice labilità vascolare periferica, ma si articola all'interno di un network multifattoriale dove convergono in modo sinergico una marcata predisposizione genetica, disfunzioni immunitarie innate e adattative, iper-reattività neurovascolare e alterazioni profonde dei microbiomi cutaneo e gastroenterico.

Sotto il profilo clinico-diagnostico, il superamento della rigida classificazione morfologica in quattro sottotipi stagni (eritematotelangectasica, papulo-pustolosa, fimatosa e oculare) a favore dell'approccio basato sul continuum fenotipico rappresenta una transizione cruciale. Trattare la rosacea come un disturbo unico a manifestazioni multiple ed evolutive consente di decodificare la complessità sintomatologica del singolo paziente in un dato momento. Questa transizione verso la fenotipizzazione permette di interpretare l'eritema centrofacciale fisso, il flushing transitorio, le lesioni papulo-pustolose, le complicanze oculari e le ipertrofie fimatose non come compartimenti isolati, ma come l'espressione macroscopica di un'unica cascata flogistica sottostante, guidata dall'up-regulation dei recettori Toll-like 2 (TLR2) e dalla conseguente produzione aberrante di catelicidina LL-37.

Uno dei filoni biochimici più innovativi e qualificanti emersi da questa trattazione riguarda l'asse intestino-pelle, il quale fornisce una spiegazione molecolare razionale alla frequente comorbilità tra la rosacea e i disordini gastrointestinali. Le evidenze epidemiologiche e i trial clinici analizzati dimostrano che condizioni quali la proliferazione batterica del tenue (SIBO), le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI, quali morbo di Crohn e colite ulcerosa), la celiachia e l'infezione gastrica da *Helicobacter pylori* non sono semplici coesistenze casuali, ma veri e propri driver sistemici della patologia dermatologica. In questo scenario

d'interconnessione, l'enzima Fosfatasi Alcalina Intestinale (IAP) emerge come un nodo biochimico di primario interesse fisiopatologico. Ancorata all'orletto a spazzola degli enterociti, la IAP svolge la funzione cruciale di defosforilare e detossificare i lipopolisaccaridi (LPS) derivanti dalla membrana dei batteri Gram-negativi. Come ampiamente discusso, la compromissione strutturale dei villi intestinali — tipica dei pazienti con alterazioni istologiche ed enteropatie — determina un drastico crollo nell'espressione della IAP. La mancata azione detossificante dell'enzima permette agli LPS intatti di superare la barriera mucosa, legarsi ai recettori immunitari e indurre la trascrizione massiva di citochine pro-infiammatorie sistemiche, tra cui spiccano il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α) e l'interleuchina-1beta (IL-β). Questa persistente liberazione citochinica instaura un feedback positivo che non solo perpetua la flogosi nel comparto digerente, ma amplifica per via ematogena l'iper-reattività vascolare e la vulnerabilità immunitaria del distretto cutaneo facciale.

Dal punto di vista nutrizionale, sebbene la variabilità interindividuale renda complessa l'identificazione di singoli alimenti trigger eziologici puri, l'impatto metabolico globale della dieta si configura come un fattore di modulazione insostituibile. La dieta occidentale contemporanea, caratterizzata da un abuso di alimenti ultra-trasformati e da un ridotto apporto di vegetali freschi, induce un incremento del carico acido netto renale e una lieve acidosi metabolica. Poiché l'enzima IAP possiede un range di attività ottimale fortemente alcalino (pH compreso tra 9 e 10), le variazioni subottimali del pH del microambiente intestinale ne reprimono la funzionalità detossificante, esacerbando indirettamente la rosacea.

La stima accurata della produzione netta di acido endogeno attraverso il monitoraggio del rapporto tra contenuto proteico totale e livelli di potassio degli alimenti offre uno strumento applicativo di grande valore. Prediligere pattern alimentari alcalinizzanti (ricchi di frutta, verdura e noci, fonti elette di sali di potassio) a scapito di cibi acidificanti (carni e latticini iperproteici poveri di potassio) permette di restaurare un ambiente enterico idoneo a massimizzare l'attività biologica della IAP, riducendo il carico endotossinico circolante. L'efficacia di attivatori esogeni come il butirrato (derivante dalla fermentazione delle fibre), lo zinco alimentare e la vitamina A consolida ulteriormente il ruolo della dietetica e della nutraceutica nella bio-regolazione di questo target di membrana.

Un pilastro fondamentale e ampiamente documentato in questa tesi riguarda la transizione concettuale del ruolo dell'acaro *Demodex* (*D. folliculorum* e *D. brevis*) da ospite commensale occasionale a vero e proprio motore eziologico e causale della componente infiammatoria e papulo-pustolosa (PPR) della rosacea. I dati statistici derivanti dalle metanalisi su larga scala non lasciano spazio ad ambiguità: i pazienti affetti da rosacea presentano una probabilità di ben 9 volte superiore di manifestare un'infestazione massiva da *Demodex* rispetto ai controlli sani, con un incremento della densità parassitaria che investe sia la forma papulo-pustolosa sia, in misura subclinica, ma statisticamente rilevante, la variante eritematotelangiectasica (ETR). La patogenicità del *Demodex* si esplica attraverso una complessa interazione biochimica e meccanica con l'epitelio follicolare dell'ospite. L'apparato boccale perforante e la secrezione di enzimi digestivi parassitari (lipasi e proteasi) provocano la degradazione della barriera epidermica e della giunzione dermo-epidermica, inducendo la liberazione di segnali di pericolo molecolare (DAMPs e PAMPs). La morte del parassita e la conseguente decomposizione del suo esoscheletro chitinoso determinano il rilascio massivo di cataboliti accumulati, enzimi e batteri endosimbionti (come il *Bacillus oleronius*). Le proteine antigeniche di *B. oleronius* agiscono come potenti immunogeni, capaci di innescare una risposta cellulo-mediata estrema (Th1/Th17) con infiltrazione leucocitaria e formazione di granulomi da corpo estraneo, clinicamente evidenti sotto forma di papule, pustole o noduli duri. L'aspetto biologicamente più affascinante descritto nella ricerca moderna risiede nella capacità del Demodex di manipolare il sistema immunitario dell'ospite per garantire la propria sopravvivenza. Attraverso l'esposizione dell'antigene *Thomsen nouveau* (Tn), l'acaro induce una differenziazione tollerogenica delle cellule dendritiche, silenziando i Toll-like receptor 2 (TLR2) nei sebociti e promuovendo la sintesi della citochina immunosoppressiva interleuchina-10 (IL-10). Questo stato di "esaurimento delle cellule T" (*T-cell exhaustion*) impedisce l'eradicazione del parassita, intrappolando l'unità pilosebacea in un circolo vizioso infiammatorio cronico. In questo microambiente, lo stimolo vascolare di base (flushing indotto da calore, UV o stress) promuove la sintesi del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) da parte di cheratinociti e mastociti. Poiché il VEGF possiede spiccate proprietà immunosoppressive sovrapponibili a quelle riscontrate in ambito oncologico, esso agisce sinergicamente con le cellule dendritiche tollerogeniche, creando un

substrato emodinamico e immunologico ideale per la proliferazione incontrollata dell'acaro. La validità di questo modello eziologico trova la sua "controprova" definitiva nell'efficacia clinica dei trattamenti antiparassitari e acaricidi puri. Il successo terapeutico ottenuto con l'applicazione di molecole prive di attività antinfiammatoria intrinseca — come il benzile benzoato — o di agenti mirati come l'ivermectina topica all'1%, dimostra che la riduzione drastica della densità di Demodex è la condizione necessaria per interrompere la cascata flogistica a valle e ottenere la stabilità della remissione clinica.

L'evoluzione dei protocolli terapeutici per la gestione della rosacea moderata-severa riflette la transizione verso un approccio di precisione, finalizzato a massimizzare l'efficacia biologica sui target patogenetici minimizzando al contempo la tossicità iatrogena e il rischio di resistenze microbiche. Per oltre quarant'anni, la somministrazione orale di tetracicline tradizionali a dosaggio antimicrobico (es. tetraciclina 500 mg/die o minociclina) ha rappresentato il gold standard per il controllo delle lesioni papulo-pustolose, scontrandosi tuttavia con tassi elevati di recidiva alla sospensione, tossicità riproduttiva e una pericolosa pressione selettiva sul microbiota intestinale e cutaneo (con l'insorgenza di ceppi MDR di *E. coli* e *Propionibacterium*). L'avvento della doxiciclina a rilascio modificato da 40 mg (30 mg a rilascio immediato e 10 mg a rilascio ritardato) ha rivoluzionato la farmacoterapia della patologia. Sotto il profilo biofarmaceutico, questa formulazione mantiene i livelli plasmatici allo steady-state costantemente al di sotto della Concentrazione Minima Inibente (MIC), escludendo qualsiasi attività antibatterica. La molecola agisce esclusivamente come puro modulatore dell'infiammazione, inibendo le metalloproteinasi della matrice (MMP), bloccando l'attività anticollagenasica e riducendo drasticamente la conta delle lesioni senza indurre candidosi vaginale, fotosensibilità o alterazioni della suscettibilità batterica, garantendo un profilo di tollerabilità d'elezione per le terapie croniche di mantenimento.

Sul versante della terapia topica, la tesi evidenzia l'importanza cruciale della tecnologia farmaceutica e della progettazione galenica dei veicoli:

- Acido Azelaico al 15% in gel: la transizione formulativa da crema a sistema idrofilo monofasico micronizzato a base di acido poliacrilico ha permesso di

incrementare in modo significativo la quota di principio attivo solubilizzato rispetto alla crema al 20%. Questo accorgimento tecnologico ottimizza la biodisponibilità dermo-epidermica e il rilascio del farmaco negli strati vitali della cute, garantendo una superiore efficacia antinfiammatoria (scavenging dei radicali ossidrilici) e una clearance delle lesioni superiore rispetto ai veicoli tradizionali, con un pH tamponato a 4,8 ideale per il ripristino della barriera.

- Perossido di benzoile microincapsulato al 5% (E-BPO): storicamente controindicato nella rosacea a causa del suo elevato potenziale irritante su barriere cutanee compromesse, il perossido di benzoile è stato riscattato grazie all'ingegneria formulativa della microincapsulazione in capsule di silice. Questa tecnologia scherma la cute dall'esposizione diretta alla natura ossidante della molecola, garantendo un rilascio controllato che preserva l'efficacia battericida e cheratolitica azzerando lo stinging e i fenomeni di dermatite irritativa.
- Metronidazolo e zolfo precipitato: il consolidamento terapeutico si avvale dell'efficacia del metronidazolo topico (0,75%-1%) come presidio palliativo di mantenimento per prevenire le recidive infiammatorie. Parallelamente, la combinazione di sulfacetamide sodica al 10% e zolfo precipitato al 5% in moderne formulazioni *wash-on–wash-off* unisce l'attività antimicotica (conversione in acido pentationico) e antiossidante (up-regulation di Nrf2 e scavenging di ROS e perossinitriti) a una cinetica di assorbimento ottimizzata che maschera l'odore sgradevole dello zolfo, migliorando drasticamente la compliance.
- Ivermectina 1% e brimonidina 0,33%: l'integrazione farmacologica di massima efficacia si realizza nell'approccio combinato e sinergico mirato alla contemporanea risoluzione del fenotipo vascolare e di quello infiammatorio. La somministrazione mattutina di brimonidina gel (agonista selettivo α2-adrenergico a effetto vasocostrittore diretto sul flushing) associata all'applicazione serale di ivermectina crema (acaricida eziologico mirato al Demodex) permette di ottenere endpoint di clearance totale (IGA 0) significativamente superiori e rapidi rispetto alle rispettive monoterapie.

Accanto alla farmacoterapia convenzionale, la dermocosmesi funzionale di estrazione galenica offre soluzioni basate sul rigore fitochimico, dove l'estratto di *Centella asiatica* si distingue come un composto multitarget d'eccellenza. Ricco di saponosidi triterpenici pentaciclici (asiaticoside, madecassoside, acido asiatico e acido madecassico), questo fitocomplesso interviene attivamente nel ripristino dell'omeostasi di barriera. Attraverso l'attivazione della via di segnalazione TGF-βSmad, la *Centella* stimola la sintesi ordinata di collagene di tipo I e III da parte dei fibroblasti, mentre il madecassoside e l'acido asiatico sopprimono il pathway del fattore di trascrizione NF-κB, abbattendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e di enzimi pro-flogistici (COX-2, iNOS). L'impiego di sistemi di veicolazione nanostrutturati (nanocarrier e formulazioni fitosomiali) permette di superare i limiti di penetrazione cutanea degli agliconi, stabilizzando la giunzione dermo-epidermica, riducendo l'infiltrazione dei mastociti e offrendo un'azione idratante, antiossidante e vasoprotettrice essenziale per decongestionare la cute iper-reattiva.

Anche in ambito nutraceutico, la tesi sottolinea come l'efficacia terapeutica dipenda strettamente dalla forma chimico-farmaceutica impiegata. Sebbene il solfato di zinco sia il sale più comunemente studiato, la sua spiccata idrosolubilità ne determina una biodisponibilità orale subottimale, esponendo il tratto digerente a interferenze competitive di assorbimento e intolleranze gastriche. La scelta dello zinco picolinato (forma organica chelata con acido picolinico) rappresenta la soluzione d'elezione sotto il profilo della tecnologia farmaceutica. Sfruttando pathway di trasporto intestinale alternativi e più efficienti, la forma chelata garantisce livelli plasmatici costanti del metallo di transizione. Ciò permette allo zinco di operare efficacemente come cofattore enzimatico nella riparazione tissutale e come antiossidante cellulare (*scavenger* di radicali liberi), giustificando la superiorità dei protocolli clinici a lungo termine condotti con dosaggi frazionati di composti ad alta biodisponibilità.

Infine, la dispensazione del consiglio cosmetologico rappresenta un ambito di autonomia professionale insostituibile per il farmacista. La selezione rigorosa di detergenti delicati a pH eudermico, l'esclusione tassativa di esfolianti meccanici abrasivi o di veicoli occlusivi che intrappolerebbero il calore di superficie

ostacolando la termoregolazione, e la raccomandazione di fotoprotezione quotidiana ad ampio spettro UVA/UVB (SPF 30+) costituiscono il fulcro per il ripristino dello strato corneo compromesso. Chiarire scientificamente che i filtri fisici inorganici (ossido di zinco e biossido di titanio) non operano per mera riflessione geometrica della luce ma per assorbimento e conversione termica delle radiazioni in modo analogo ai filtri chimici, permette di superare i pregiudizi formulativi della vecchia scuola cosmetologica, orientando la scelta del solare esclusivamente sulla base della biocompatibilità soggettiva della cute del paziente.

L'obiettivo ultimo di questa tesi si realizza nel coniugare il rigore delle scienze biochimiche e farmacologiche con una profonda sensibilità clinica ed etica rivolta alla riduzione dello stigma sociale e delle comorbidità psichiatriche che gravano sui pazienti affetti da rosacea. A causa della visibilità immediata delle manifestazioni eritematose e papulo-pustolose localizzate nelle aree convesse del volto, la rosacea è stata storicamente e ingiustamente associata a pregiudizi socioculturali aberranti, quali l'instabilità emotiva, la collera o l'abuso cronico di alcol. Questo stigma radicato genera nel paziente un profondo sentimento di imbarazzo, isolamento sociale e perdita dell'autostima, con tassi drammaticamente elevati di ansia sociale e disturbi depressivi i quali, agendo come trigger neurovegetativi autonomi mediati dal rilascio di Sostanza P, esacerbano il flushing vascolare alimentando un circolo vizioso psico-cutaneo invalidante. Un dato di straordinario rilievo clinico è che la severità dei sintomi psichiatrici e il senso di stigmatizzazione non dipendono linearmente dalla gravità oggettiva delle lesioni calcolata dal medico, bensì dalla percezione soggettiva che il paziente ha del proprio volto. Inoltre, sebbene la patologia sia statisticamente prevalente nel genere femminile, sono gli uomini a riportare i livelli più severi di depressione e stigma, a causa della maggiore frequenza di fenotipi deturpanti e ipertrofici quali il rinofima di grado 3. In questo scenario, il farmacista deve interpretare il proprio ruolo sanitario come un presidio di accoglienza e di de-stigmatizzazione. Validare l'uso complementare del make-up correttivo e del camouflage medico di natura minerale anidra (formulato con biossido di titanio, ossido di zinco e ossidi di ferro privi di talco e applicato rispettando i corretti tempi di penetrazione dei farmaci topici) non deve essere considerato un mero espediente estetico secondario, ma un intervento terapeutico integrato essenziale. Offrire una neutralizzazione ottica immediata del rossore attraverso il contrasto cromatico dei

pigmenti verdi e gialli restituisce al paziente la sicurezza nelle interazioni quotidiane, abbatte l'ansia da prestazione sociale e interrompe a monte lo stress neurovegetativo, potenziando indirettamente l'efficacia della stessa farmacoterapia.

Le frontiere future della ricerca farmaceutica aprono scenari di straordinario interesse biotecnologico e terapeutico. Lo sviluppo clinico di isoforme umane di IAP ottenute tramite la tecnologia del DNA ricombinante, la sintesi di nuovi analoghi chimici dei retinoidi a ridotta tossicità sistemica e l'impiego pionieristico di farmaci biologici mirati — quali il secukinumab (anticorpo monoclonale inibitore selettivo di IL-17A) o l'erenumab (anticorpo monoclonale mirato al blocco del pathway recettoriale del CGRP per il controllo neurogeno del flushing) — promettono di riscrivere l'algoritmo terapeutico della rosacea nei prossimi anni.

In conclusione, solo attraverso un approccio multidisciplinare — capace di fondere la precisione della diagnosi fenotipica, il rigore della farmacoterapia acaricida e antinfiammatoria, la bio-regolazione nutraceutica dell'asse intestino-pelle e il supporto psicosociale del camouflage medico — sarà possibile garantire al paziente affetto da rosacea non solo la clearance oggettiva delle lesioni cutanee, ma il pieno recupero del benessere psicologico, dell'autostima e della dignità relazionale.

Infine, avere nozione dei trattamenti e dei meccanismi alla base della patologia è fondamentale per il farmacista, che si pone come figura di riferimento per la gestione delle terapie croniche come la rosacea e come consulente esperto nel consiglio dermocosmetico mirato.

Bibliografia.

Addor, Flavia Alvim Sant'Anna. 2016. «Skin barrier in rosacea». *Anais Brasileiros de Dermatologia* 91(1): 59–63. doi:10.1590/abd1806-4841.20163541.

Aizawa, H., & Niimura, M. (1992). Oral spironolactone therapy in male patients with rosacea. *The Journal of dermatology*, *19*(5), 293–297. https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03227.x

Akilov, O. E., e K. Y. Mumcuoglu. 2004. «Immune Response in Demodicosis». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 18(4): 440–44. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.00964.x.

AOBiome LLC. 2024. *An Open-label, Multicenter, Phase Ib Study of B244 Delivered as a Topical Spray to Assess Safety in Pediatric Subjects Aged 2 to 17 Years With Atopic Dermatitis*. clinicaltrials.gov. Clinical trial registration. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03775434 (17 maggio 2026).

Ashina, Kohei, Yoshiki Tsubosaka, Tatsuro Nakamura, Keisuke Omori, Koji Kobayashi, Masatoshi Hori, Hiroshi Ozaki, e Takahisa Murata. 2015. «Histamine Induces Vascular Hyperpermeability by Increasing Blood Flow and Endothelial Barrier Disruption In Vivo». *PLOS ONE* 10(7): e0132367. doi:10.1371/journal.pone.0132367.

el-AZHARY, Rokea A., Randall K. Roenigk, e Tom D. Wang. 1991. «Spectrum of Results After Treatment of Rhinophyma With the Carbon Dioxide Laser». *Mayo Clinic Proceedings* 66(9): 899–905. doi:10.1016/S0025-6196(12)61576-6.

Bamford, Joel T. M., Charles E. Gessert, Irina V. Haller, Kim Kruger, e Brian P. Johnson. 2012. «Randomized, Double-Blind Trial of 220 Mg Zinc Sulfate Twice Daily in the Treatment of Rosacea». *International Journal of Dermatology* 51(4): 459–62. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05353.x.

Barrie, S. A., J. V. Wright, J. E. Pizzorno, E. Kutter, e P. C. Barron. 1987. «Comparative Absorption of Zinc Picolinate, Zinc Citrate and Zinc

Gluconate in Humans». *Agents and Actions* 21(1–2): 223–28. doi:10.1007/BF01974946.

Bartholomew, R. S., B. J. Reid, M. J. Cheesbrough, M. Macdonald, e N. R. Galloway. 1982a. «Oxytetracycline in the Treatment of Ocular Rosacea: A Double-Blind Trial.» *British Journal of Ophthalmology* 66(6): 386–88. doi:10.1136/bjo.66.6.386.

Bartholomew, R. S., B. J. Reid, M. J. Cheesbrough, M. Macdonald, e N. R. Galloway. 1982b. «Oxytetracycline in the Treatment of Ocular Rosacea: A Double-Blind Trial.» *British Journal of Ophthalmology* 66(6): 386–88. doi:10.1136/bjo.66.6.386.

Bartholomew, R S, B J Reid, M J Cheesbrough, M Macdonald, e N R Galloway. 1982c. «Oxytetracycline in the Treatment of Ocular Rosacea: A Double-Blind Trial.» *British Journal of Ophthalmology* 66(6): 386–88. doi:10.1136/bjo.66.6.386.

Berman, Brian, Oliver A Perez, e Deborah Zell. 2007. «Update on Rosacea and Anti-Inflammatory-Dose Doxycycline». *Drugs of today (Barcelona, Spain* 43(1): 27–34. doi:10.1358/dot.2007.43.1.1025697.

Bewley, A., Fowler, J., Schöfer, H., Kerrouche, N., & Rives, V. (2016) «Erythema of Rosacea Impairs Health-Related Quality of Life: Results of a Meta-analysis». *Dermatology and therapy*, *6*(2), 237–247. https://doi.org/10.1007/s13555-016-0106-9

Bhargava, Rahul, Prachi Kumar, Manjushrii Kumar, Namrata Mehra, e Anurag Mishra. 2013. «A Randomized Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids in Dry Eye Syndrome». *International Journal of Ophthalmology* 6(6): 811–16. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.13.

Bizouarn, P. 2012. «Kenneth J. Rothman and multicausality in epidemiology». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 60(1): 59–69. doi:10.1016/j.respe.2011.08.067.

Böhm, D., Schwanitz, P., Stock Gissendanner, S., Schmid-Ott, G., & Schulz, W. (2014). Symptom severity and psychological sequelae in rosacea: results of a survey. *Psychology, health & medicine*, *19*(5), 586-591.

Bonamigo, R. R., L. Bakos, M. Edelweiss, e A. Cartell. 2005. «Could Matrix Metalloproteinase-9 Be a Link between Demodex Folliculorum and Rosacea?» *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 19(5): 646–47. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01221.x.

Borges, Ana Luiza Silva, Vinícius Prado Bittar, Allisson Benatti Justino, Maria Sol Peña Carrillo, Rener Francisco Mateus Duarte, Nagela Bernadelli Sousa Silva, Daniela Silva Gonçalves, et al. 2024. «Exploring the composition and properties of *Centella asiatica* metabolites and investigating their impact on BSA glycation, LDL oxidation and α-amylase inhibition». *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 245: 116143. doi:10.1016/j.jpba.2024.116143.

Chang, Anne Lynn S., Inbar Raber, Jin Xu, Rui Li, Robert Spitale, Julia Chen, Amy K. Kiefer, et al. 2015. «Assessment of the Genetic Basis of Rosacea by Genome-Wide Association Study». *The Journal of Investigative Dermatology* 135(6): 1548–55. doi:10.1038/jid.2015.53.

Chang, Yin-Shuo, e Yu-Chen Huang. 2017a. «Role of *Demodex* mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis». *Journal of the American Academy of Dermatology* 77(3): 441-447.e6. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.040.

Chang, Yin-Shuo, e Yu-Chen Huang. 2017b. «Role of Demodex Mite Infestation in Rosacea: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of the American Academy of Dermatology* 77(3): 441-447.e6. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.040.

Clanner-Engelshofen, B.m., L.e. French, e M. Reinholz. 2020. «Corynebacterium Kroppenstedtii Subsp. Demodicis Is the Endobacterium of Demodex

Folliculorum». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34(5): 1043–49. doi:10.1111/jdv.16069.

Crawford, Glen H., Michelle T. Pelle, e William D. James. 2004. «Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification». *Journal of the American Academy of Dermatology* 51(3): 327–41. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.030.

Cole, C., Shyr, T., & Ou-Yang, H. (2016). Metal oxide sunscreens protect skin by absorption, not by reflection or scattering. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, *32*(1), 5–10. https://doi.org/10.1111/phpp.12214

Cribier, B. 2011. «The red face: art, history and medical representations». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 138: S172–78. doi:10.1016/S0151-9638(11)70086-2.

Dahan, S. 2011. «Laser and Intense Pulsed Light Management of Couperose and Rosacea». *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 138 Suppl 3: S219-222. doi:10.1016/S0151-9638(11)70094-1.

Daou, Hala, Michela Paradiso, Kerry Hennessy, e Lucia Seminario-Vidal. 2021. «Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review». *Dermatology and Therapy* 11(1): 1–12. doi:10.1007/s13555-020-00460-1.

Del Rosso, James Q., Guy F. Webster, Mark Jackson, Marta Rendon, Phoebe Rich, Helen Torok, e Mark Bradshaw. 2007. «Two Randomized Phase III Clinical Trials Evaluating Anti-Inflammatory Dose Doxycycline (40-Mg Doxycycline, USP Capsules) Administered Once Daily for Treatment of Rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 56(5): 791–802. doi:10.1016/j.jaad.2006.11.021.

Dirschka, T., Micali, G., Papadopoulos, L., Tan, J., Layton, A., & Moore, S. (2015). Perceptions on the psychological impact of facial erythema associated with rosacea: results of international survey. *Dermatology and therapy*, *5*(2), 117-127.

Duman, N., S. Ersoy Evans, e N. Atakan. 2014. «Rosacea and Cardiovascular Risk Factors: A Case Control Study». *Journal of the European Academy of*

Dermatology and Venereology: JEADV 28(9): 1165–69. doi:10.1111/jdv.12234.

Eady, E. A., C. E. Jones, K. J. Gardner, J. P. Taylor, J. H. Cove, e W. J. Cunliffe. 1993. «Tetracycline-Resistant Propionibacteria from Acne Patients Are Cross-Resistant to Doxycycline, but Sensitive to Minocycline». *The British Journal of Dermatology* 128(5): 556–60. doi:10.1111/j.1365-2133.1993.tb00235.x.

Elewski, Boni E., Alan B. Fleischer Jr, e David M. Pariser. 2003. «A Comparison of 15% Azelaic Acid Gel and 0.75% Metronidazole Gel in the Topical Treatment of Papulopustular Rosacea: Results of a Randomized Trial». *Archives of Dermatology* 139(11): 1444–50. doi:10.1001/archderm.139.11.1444.

Erdogan, F. Gülru, Pinar Yurtsever, Demet Aksoy, e Fatma Eskioglu. 1998. «Efficacy of Low-Dose Isotretinoin in Patients With Treatment-Resistant Rosacea». *Archives of Dermatology* 134(7): 884–85. doi:10.1001/archderm.134.7.884.

Fernandez-Obregon, Adolfo. 2004. «Oral Use of Azithromycin for the Treatment of Acne Rosacea». *Archives of Dermatology* 140(4): 489–90. doi:10.1001/archderm.140.4.489.

Forton, F., e V. De Maertelaer. 2019. «Erythematotelangiectatic Rosacea May Be Associated with a Subclinical Stage of Demodicosis: A Case-Control Study». *The British Journal of Dermatology* 181(4): 818–25. doi:10.1111/bjd.17817.

Forton, F. M. N. 2012. «Papulopustular Rosacea, Skin Immunity and Demodex: Pityriasis Folliculorum as a Missing Link». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 26(1): 19–28. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04310.x.

Forton, F. M. N. 2018. «Elucidating the Role of Demodex Folliculorum in the Pathogenesis of Rosacea: Exciting First Steps…». *The British Journal of Dermatology* 179(2): 252–53. doi:10.1111/bjd.16792.

Forton, F. M. N. 2022. «Rosacea, an Infectious Disease: Why Rosacea with Papulopustules Should Be Considered a Demodicosis. A Narrative Review». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 36(7): 987–1002. doi:10.1111/jdv.18049.

Forton, Fabienne M. N., e Viviane De Maertelaer. 2017. «Two Consecutive Standardized Skin Surface Biopsies: An Improved Sampling Method to Evaluate Demodex Density as a Diagnostic Tool for Rosacea and Demodicosis». *Acta Dermato-Venereologica* 97(2): 242–48. doi:10.2340/00015555-2528.

Forton, Fabienne M. N., e Viviane De Maertelaer. 2019. «Rosacea and Demodicosis: Little-Known Diagnostic Signs and Symptoms». *Acta Dermato-Venereologica* 99(1): 47–52. doi:10.2340/00015555-3041.

Fowler, Joseph F. 2007. «Combined Effect of Anti-Inflammatory Dose Doxycycline (40-Mg Doxycycline, Usp Monohydrate Controlled-Release Capsules) and Metronidazole Topical Gel 1% in the Treatment of Rosacea». *Journal of drugs in dermatology* 6(6): 641–45.

Frampton, James E., e Antona J. Wagstaff. 2004. «Azelaic Acid 15% Gel». *American Journal of Clinical Dermatology* 5(1): 57–64. doi:10.2165/00128071-200405010-00009.

Frassetto, L. A., Morris, R. C., Jr, & Sebastian, A. (2006). A practical approach to the balance between acid production and renal acid excretion in humans. *Journal of nephrology*, *19 Suppl 9*, S33–S40.

Fredericks, D N, e D A Relman. 1996. «Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates.» *Clinical Microbiology Reviews* 9(1): 18–33. doi:10.1128/cmr.9.1.18.

Gallo, Richard L., Richard D. Granstein, Sewon Kang, Mark Mannis, Martin Steinhoff, Jerry Tan, e Diane Thiboutot. 2018a. «Standard Classification and Pathophysiology of Rosacea: The 2017 Update by the National Rosacea Society Expert Committee». *Journal of the American Academy of Dermatology* 78(1): 148–55. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.037.

Gold, Linda Stein, James Q. Del Rosso, Leon Kircik, Neal D. Bhatia, Deirdre Hooper, Walter K. Nahm, e Iain Stuart. 2020. «Minocycline 1.5% Foam for the Topical Treatment of Moderate to Severe Papulopustular Rosacea: Results of 2 Phase 3, Randomized, Clinical Trials». *Journal of the American Academy of Dermatology* 82(5): 1166–73. doi:10.1016/j.jaad.2020.01.043.

Gollnick, Harald, Ulrike Blume-Peytavi, Eörs Lāszlō Szabó, Karl-Gustav Meyer, Petra Hauptmann, Georg Popp, Michael Sebastian, et al. 2010. «Systemic Isotretinoin in the Treatment of Rosacea - Doxycycline- and Placebo-Controlled, Randomized Clinical Study». *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 8(7): 505–15. doi:10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x.

Gonzalez-Hinojosa, Diana, Alejandro Jaime-Villalonga, Gustavo Aguilar-Montes, e Lorena Lammoglia-Ordiales. 2018. «Demodex and Rosacea: Is There a Relationship?» *Indian Journal of Ophthalmology* 66(1): 36–38. doi:10.4103/ijo.IJO_514_17.

Gueniche, Audrey, Jalil Benyacoub, David Philippe, Philippe Bastien, Nicole Kusy, Lionel Breton, Stephanie Blum, e Isabelle Castiel-Higounenc. 2010. «Lactobacillus Paracasei CNCM I-2116 (ST11) Inhibits Substance P-Induced Skin Inflammation and Accelerates Skin Barrier Function Recovery in Vitro». *European journal of dermatology: EJD* 20(6): 731–37. doi:10.1684/ejd.2010.1108.

Guertler, Anne, Arina Volsky, Quirine Eijkenboom, Tobias Fiedler, Lars E. French, e Markus Reinholz. 2023. «Dietary Patterns in Acne and Rosacea Patients-A Controlled Study and Comprehensive Analysis». *Nutrients* 15(20): 4405. doi:10.3390/nu15204405.

Haber, Roger, e Maria El Gemayel. 2018. «Comorbidities in Rosacea: A Systematic Review and Update». *Journal of the American Academy of Dermatology* 78(4): 786-792.e8. doi:10.1016/j.jaad.2017.09.016.

Handayani, Retty, Raden Maya Febriyanti, Muhaimin Muhaimin, e Anis Yohana Chearunisaa. 2025. «Centella Asiatica (L.) Urb. in Skin Health and

Cosmeceuticals: Mechanisms, Clinical Evidence, and Advanced Delivery Systems». *Pharmacia* 72: 1–13. doi:10.3897/pharmacia.72.e167217.

Helm, K. F., J. Menz, L. E. Gibson, e C. H. Dicken. 1991. «A Clinical and Histopathologic Study of Granulomatous Rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 25(6 Pt 1): 1038–43. doi:10.1016/0190-9622(91)70304-k.

Hill, Colin, Francisco Guarner, Gregor Reid, Glenn R. Gibson, Daniel J. Merenstein, Bruno Pot, Lorenzo Morelli, et al. 2014. «Expert Consensus Document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics Consensus Statement on the Scope and Appropriate Use of the Term Probiotic». *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 11(8): 506–14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66.

Hofmann, M. A., & Lehmann, P. (2016). Physical modalities for the treatment of rosacea. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *14*, 38-43.

Holmes, Anna D. 2013. «Potential Role of Microorganisms in the Pathogenesis of Rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 69(6): 1025–32. doi:10.1016/j.jaad.2013.08.006.

Holscher, Hannah D. 2017. «Dietary Fiber and Prebiotics and the Gastrointestinal Microbiota». *Gut Microbes* 8(2): 172–84. doi:10.1080/19490976.2017.1290756.

Huang, Y. X., Li, J., Zhao, Z. X., Zheng, B. L., Deng, Y. X., Shi, W., ... & Xie, H. F. (2020). Effects of skin care habits on the development of rosacea: a multi-center retrospective case-control survey in Chinese population. *PLoS One*, *15*(4), e0231078.

Ibrahim, Shady M., Assem Farag, Rehab Hegazy, Mohamed Mongy, Suzan Shalaby, e Marwa M. Kamel. 2021. «Combined Low-Dose Isotretinoin and Pulsed Dye Laser Versus Standard-Dose Isotretinoin in the Treatment of Inflammatory Acne». *Lasers in Surgery and Medicine* 53(5): 603–9. doi:10.1002/lsm.23356.

Jackson, J Mark, Melissa Knuckles, John Paul Minni, Sandra Marchese Johnson, e Kevin Tate Belasco. 2015. «The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea». *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 8: 529–38. doi:10.2147/CCID.S58920.

Jansen, Thomas, e Gerd Plewig. 1997. «Rosacea: Classification and Treatment». *Journal of the Royal Society of Medicine* 90(3): 144–50. doi:10.1177/014107689709000308.

J.E. BERNSTEIN, K. SOLTANI. 1982. «Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone». *British Journal of Dermatology*, Volume 107, Issue 1, Pages 59–62, https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1982.tb00290.x

Jimenez-Acosta, F., Planas, L., & Penneys, N. (1989). Demodex mites contain immunoreactive lipase. *Archives of dermatology*, *125*(10), 1436–1437. https://doi.org/10.1001/archderm.1989.01670220134028

Kamanna, V. S., S. H. Ganji, e M. L. Kashyap. 2009. «The Mechanism and Mitigation of Niacin-Induced Flushing». *International Journal of Clinical Practice* 63(9): 1369–77. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02099.x.

Kanda, Naoko, e Shinichi Watanabe. 2003. «17β-Estradiol Inhibits Oxidative Stress-Induced Apoptosis in Keratinocytes by Promoting Bcl-2 Expression». *Journal of Investigative Dermatology* 121(6): 1500–1509. doi:10.1111/j.1523-1747.2003.12617.x.

Kendall, S. N. 2004. «Remission of Rosacea Induced by Reduction of Gut Transit Time». *Clinical and Experimental Dermatology* 29(3): 297–99. doi:10.1111/j.1365-2230.2004.01461.x.

Kim, Eun A., Jun Soo Park, Min Seop Kim, Min Young Jeong, Hyun Jin Park, Jun Hyuk Choi, Jae Hee Seo, Yong Seok Choi, e Myung Joo Kang. 2021. «High-Payload Nanosuspension of Centella Asiatica. Extract for Improved Skin Delivery with No Irritation». *International Journal of Nanomedicine* 16: 7417–32. doi:10.2147/IJN.S335039.

Kligman, Albert M. 1997. «Ocular Rosacea: Current Concepts and Therapy». *Archives of Dermatology* 133(1): 89–90. doi:10.1001/archderm.1997.03890370095014.

Knackstedt, Rebecca, Thomas Knackstedt, e James Gatherwright. 2020. «The Role of Topical Probiotics in Skin Conditions: A Systematic Review of Animal and Human Studies and Implications for Future Therapies». *Experimental Dermatology* 29(1): 15–21. doi:10.1111/exd.14032.

KNIGHT, ARTHUR G., e C.F.H. VICKERS. 1975. «A follow-up of tetracycline-treated rosacea: WITH SPECIAL REFERENCE TO ROSA CEA KERATITIS». *British Journal of Dermatology* 93(5): 577–80. doi:10.1111/j.1365-2133.1975.tb02252.x.

Kober, Mary-Margaret, e Whitney P. Bowe. 2015. «The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging». *International Journal of Women's Dermatology* 1(2): 85–89. doi:10.1016/j.ijwd.2015.02.001.

Kresken, Joachim, Ursula Kindl, Walter Wigger-Alberti, Benjamin M. Clanner-Engelshofen, e Markus Reinholz. 2018. «Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy». *Skin Pharmacology and Physiology* 31(3): 147–54. doi:10.1159/000486688.

Kumar, A.M., A.S. Chiou, Y.H. Shih, S. Li, e A.L.S. Chang. 2020. «An exploratory, open-label, investigator-initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate-to-severe papulopustular rosacea». *British Journal of Dermatology* 183(5): 942–43. doi:10.1111/bjd.19172.

Kwon, Hyuck Hoon, Ji Young Yoon, Jong Soo Hong, Jae Yoon Jung, Mi Sun Park, e Dae Hun Suh. 2012. «Clinical and Histological Effect of a Low Glycaemic Load Diet in Treatment of Acne Vulgaris in Korean Patients: A Randomized, Controlled Trial». *Acta Dermato-Venereologica* 92(3): 241–46. doi:10.2340/00015555-1346.

Lacey, N., A. Russell-Hallinan, C. C. Zouboulis, e F. C. Powell. 2018. «Demodex Mites Modulate Sebocyte Immune Reaction: Possible Role in the

Pathogenesis of Rosacea». *The British Journal of Dermatology* 179(2): 420–30. doi:10.1111/bjd.16540.

Li, L., Liu, L., & Wang, T. (2025). Effects of asiaticosides on scar recovery and psychological well-being in patients with scald injuries. *Pharmacognosy Magazine*, *21*(4), 1480-1486.

Li, Dapeng, Gabrielle Romain, Anne-Laure Flamar, Dorothée Duluc, Melissa Dullaers, Xiao-Hua Li, Sandra Zurawski, et al. 2012. «Targeting self- and foreign antigens to dendritic cells via DC-ASGPR generates IL-10–producing suppressive CD4+ T cells». *Journal of Experimental Medicine* 209(1): 109–21. doi:10.1084/jem.20110399.

Li, Guo, Ben Wang, Zhixiang Zhao, Wei Shi, Dan Jian, Hongfu Xie, Yingxue Huang, e Ji Li. 2021. «Excessive Cleansing: An Underestimating Risk Factor of Rosacea in Chinese Population». *Archives of Dermatological Research* 313(4): 225–34. doi:10.1007/s00403-020-02095-w.

Li, Ji, Xin Yuan, Yan Tang, Ben Wang, Zhili Deng, Yingxue Huang, Fangfen Liu, Zhixiang Zhao, e Yiya Zhang. 2020. «Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea». *International Immunopharmacology* 79: 106178. doi:10.1016/j.intimp.2019.106178.

Li, Suyun, Michael L. Chen, Aaron M. Drucker, Eunyoung Cho, Hao Geng, Abrar A. Qureshi, e Wen-Qing Li. 2018. «Association of Caffeine Intake and Caffeinated Coffee Consumption With Risk of Incident Rosacea in Women». *JAMA Dermatology* 154(12): 1394–1400. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3301.

Li, Suyun, Eunyoung Cho, Aaron M. Drucker, Abrar A. Qureshi, e Wen-Qing Li. 2017. «Alcohol Intake and Risk of Rosacea in US Women». *Journal of the American Academy of Dermatology* 76(6): 1061-1067.e2. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.040.

Lin, A. N., R. J. Reimer, e D. M. Carter. 1988. «Sulfur Revisited». *Journal of the American Academy of Dermatology* 18(3): 553–58. doi:10.1016/s0190-9622(88)70079-1.

LLC, Dermata Therapeutics. «Dermata Therapeutics, LLC Announces Initiation of Treatment in a Phase 2 Acne Rosacea Clinical Study». https://www.prnewswire.com/news-releases/dermata-therapeutics-llc-announces-initiation-of-treatment-in-a-phase-2-acne-rosacea-clinical-study-300392811.html

Maintz, Laura, e Natalija Novak. 2007a. «Histamine and histamine intolerance2». *The American Journal of Clinical Nutrition* 85(5): 1185–96. doi:10.1093/ajcn/85.5.1185.

Malo, M. S., Biswas, S., Abedrapo, M. A., Yeh, L., Chen, A., & Hodin, R. A. (2006). The pro-inflammatory cytokines, IL-1 β and TNF-α, inhibit intestinal alkaline phosphatase gene expression. *DNA and cell biology*, *25*(12), 684-695.

Marks, Ronald, e John Nigel Harcourt-Webster. 1969. «Histopathology of Rosacea». *Archives of Dermatology* 100(6): 683–91. doi:10.1001/archderm.1969.01610300033005.

McClellan, K. J., e S. Noble. 2000. «Topical Metronidazole. A Review of Its Use in Rosacea». *American Journal of Clinical Dermatology* 1(3): 191–99. doi:10.2165/00128071-200001030-00007.

McCoy, William H. 2020. «“Shedding Light” on How Ultraviolet Radiation Triggers Rosacea». *Journal of Investigative Dermatology* 140(3): 521–23. doi:10.1016/j.jid.2019.09.008.

Mijouin, Lily, Mélanie Hillion, Yasmina Ramdani, Thomas Jaouen, Cécile Duclairoir-Poc, Marie-Laure Follet-Gueye, Elian Lati, et al. 2013. «Effects of a Skin Neuropeptide (Substance P) on Cutaneous Microflora». *PLoS ONE* 8(11): e78773. doi:10.1371/journal.pone.0078773.

Moustafa, Farah, Robin S. Lewallen, e Steven R. Feldman. 2014. «The psychological impact of rosacea and the influence of current management options». *Journal of the American Academy of Dermatology* 71(5): 973–80. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.036.

Mrowietz, Ulrich, Tal Hetzroni Kedem, Rita Keynan, Meir Eini, Dov Tamarkin, Dror Rom, e Mitchell Shirvan. 2018. «A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea». *American Journal of Clinical Dermatology* 19(3): 427–36. doi:10.1007/s40257-017-0339-0.

«New Studies Show High Incidence of Rosacea and Possible New Causes | Rosacea.org». https://www.rosacea.org/rosacea-review/2007/summer/new-studies-show-high-incidence-of-rosacea-and-possible-new-causes

Ní Raghallaigh, S., K. Bender, N. Lacey, L. Brennan, e F.C. Powell. 2012. «The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea». *British Journal of Dermatology* 166(2): 279–87. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10662.x.

Paichitrojjana, Anon, e Anand Paichitrojjana. 2023. «Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review». *Drug Design, Development and Therapy* 17: 2573–91. doi:10.2147/DDDT.S427530.

Pappas, Apostolos. 2009. «The relationship of diet and acne». *Dermato-endocrinology* 1(5): 262–67. doi:10.4161/derm.1.5.10192.

Park, K. S. (2021). Pharmacological effects of Centella asiatica on skin diseases: Evidence and possible mechanisms. *Evidence‐Based Complementary and Alternative Medicine*, *2021*(1), 5462633.

Park, H. S., & Shin, S. (2025). Clinical Efficacy and Safety Evaluation of a *Centella asiatica* (CICA)-Derived Extracellular Vesicle Formulation for Anti-Aging Skincare. *Cosmetics*, *12*(4), 135. https://doi.org/10.3390/cosmetics12040135

Pelle, Michelle T., Glen H. Crawford, e William D. James. 2004a. «Rosacea: II. Therapy». *Journal of the American Academy of Dermatology* 51(4): 499–512. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.033.

Pelle, Michelle T., Glen H. Crawford, e William D. James. 2004b. «Rosacea: II. Therapy». *Journal of the American Academy of Dermatology* 51(4): 499–512. doi:10.1016/j.jaad.2004.03.033.

Plewig, Gerd, Jutta Nikolowski, e Helmut H. Wolff. 1982. «Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis». *Journal of the American Academy of Dermatology* 6(4, Part 2): 766–85. doi:10.1016/S0190-9622(82)70067-2.

Powell, Frank C. 2005. «Rosacea». *New England Journal of Medicine* 352(8): 793–803. doi:10.1056/NEJMcp042829.

Quarterman, Mark J., David W. Johnson, Donald C. Abele, Jack L. Lesher Jr, David S. Hull, e Loretta S. Davis. 1997. «Ocular Rosacea: Signs, Symptoms, and Tear Studies Before and After Treatment With Doxycycline». *Archives of Dermatology* 133(1): 49–54. doi:10.1001/archderm.1997.03890370055009.

Rainer, Barbara M., Alexander H. Fischer, Dimitre Luz Felipe da Silva, Sewon Kang, e Anna L. Chien. 2015. «Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity–dependent manner: Results of a case-control study». *Journal of the American Academy of Dermatology* 73(4): 604–8. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.009.

Ramelet, A. A., e G. Perroulaz. 1988. «[Rosacea: histopathologic study of 75 cases]». *Annales De Dermatologie Et De Venereologie* 115(8): 801–6.

Rebora, Alfredo, e Francesco Drago. 2000a. «*Helicobacter pylori* androsacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 43(5, Part 1): 884. doi:10.1067/mjd.2000.110066.

Rebora, Alfredo, e Francesco Drago. 2000b. «Helicobacter Pylori Androsacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 43(5): 884. doi:10.1067/mjd.2000.110066.

Reinholz, M., Tietze, J. K., Kilian, K., Schaller, M., Schöfer, H., Lehmann, P., ... & Schauber, J. (2013). Rosacea–S1 guideline. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, *11*(8), 768-780.

Riley, P. A., e R. I. C. Spearman. 1968. «Vitamin A-Induced Synthesis of Alkaline Phosphatase». *Science* 160(3831): 1006–7. doi:10.1126/science.160.3831.1006.

Rosso, James Q Del. «A Status Report on the Medical Management of Rosacea: Focus on Topical Therapies».

Sauder, Dn, R. Miller, D. Gratton, W Danby, C. Griffiths, e Sb Phillips. 1997. «The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study». *Journal of Dermatological Treatment* 8(2): 79–85. doi:10.3109/09546639709160276.

Seité, S., Deshayes, P., Dréno, B., Misery, L., Reygagne, P., Saiag, P., ... & Rougier, A. (2012). Interest of corrective makeup in the management of patients in dermatology. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 123-128.

Schaller, Martin, Lajos Kemény, Blanka Havlickova, J. Mark Jackson, Marcin Ambroziak, Charles Lynde, Melinda Gooderham, et al. 2020. «A Randomized Phase 3b/4 Study to Evaluate Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Doxycycline 40-Mg Modified-Release Capsules, versus Topical Ivermectin 1% Cream and Placebo in the Treatment of Severe Rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 82(2): 336–43. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.063.

Schwab, Verena D., Mathias Sulk, Stephan Seeliger, Pawel Nowak, Jerome Aubert, Christian Mess, Michel Rivier, et al. 2011. «Neurovascular and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea». *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings* 15(1): 53–62. doi:10.1038/jidsymp.2011.6.

Shaik-Dasthagirisaheb, Y. B., G. Varvara, G. Murmura, A. Saggini, G. Potalivo, A. Caraffa, P. Antinolfi, et al. 2013. «Vascular Endothelial Growth Factor

(VEGF), Mast Cells and Inflammation». *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 26(2): 327–35. doi:10.1177/039463201302600206.

Sharquie, Khalifa E., Rafid A. Najim, e Hala N. Al-Salman. 2006. «Oral Zinc Sulfate in the Treatment of Rosacea: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study». *International Journal of Dermatology* 45(7): 857–61. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02944.x.

Shen, X., Guo, M., Yu, H., Liu, D., Lu, Z., & Lu, Y. (2019). Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from Centella asiatica. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *83*(3), 561-568.

Shin, H. Y., Kim, H., Jung, S., Jeong, E. J., Lee, K. H., Bae, Y. J., ... & Yu, K. W. (2021). Interrelationship between secondary metabolites and antioxidant capacities of Centella asiatica using bivariate and multivariate correlation analyses. *Applied Biological Chemistry*, *64*(1), 82.

Simon O'Brien, E., A. Robert, D. Gauthier, A. Le Cavorzin, J. Planchais, X. Roux, M. Verleye, e V. Castagné. 2023. «Protective Effects of Saccharomyces Boulardii CNCM I-745 in an Experimental Model of NSAID-Induced Enteropathy». *Beneficial Microbes* 14(3): 239–53. doi:10.3920/BM2023.0003.

Sina, Reddog E., e Sharon F. Daley. 2026. «Riboflavin Deficiency». In *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470460/ (3 maggio 2026).

Singh, Rambir, Balasiewdor Kharsyntiew, Poonam Sharma, Uttam Kumar Sahoo, Prakash Kumar Sarangi, Piotr Prus, e Florin Imbrea. 2023. «The Effect of Production and Post-Harvest Processing Practices on Quality Attributes in Centella Asiatica (L.) Urban—A Review». *Agronomy* 13(8): 1999. doi:10.3390/agronomy13081999.

Sneddon I. B. (1966). A clinical trial of tetracycline in rosacea. *The British journal of dermatology*, *78*(12), 649–652. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1966.tb12168.x

Skidmore, Robert, Rodney Kovach, Clay Walker, John Thomas, Mark Bradshaw, James Leyden, Christopher Powala, e Robert Ashley. 2003. «Effects of Subantimicrobial-Dose Doxycycline in the Treatment of Moderate Acne». *Archives of Dermatology* 139(4): 459–64. doi:10.1001/archderm.139.4.459.

Stein, Linda, Leon Kircik, Joseph Fowler, Jerry Tan, Zoe Draelos, Alan Fleischer, Melanie Appell, et al. 2014. «Efficacy and Safety of Ivermectin 1% Cream in Treatment of Papulopustular Rosacea: Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies». *Journal of drugs in dermatology: JDD* 13(3): 316–23.

Su, Daphne, e Peter D. Drummond. 2012. «Blushing Propensity and Psychological Distress in People with Rosacea». *Clinical Psychology & Psychotherapy* 19(6): 488–95. doi:10.1002/cpp.763.

Sulk, Mathias, Stephan Seeliger, Jerome Aubert, Verena D. Schwab, Ferda Cevikbas, Michel Rivier, Pawel Nowak, et al. 2012. «Distribution and Expression of Non-Neuronal Transient Receptor Potential (TRPV) Ion Channels in Rosacea». *Journal of Investigative Dermatology* 132(4): 1253–62. doi:10.1038/jid.2011.424.

Tan, J., U. Blume-Peytavi, J. P. Ortonne, K. Wilhelm, L. Marticou, E. Baltas, M. Rivier, L. Petit, e P. Martel. 2013. «An Observational Cross-Sectional Survey of Rosacea: Clinical Associations and Progression between Subtypes». *The British Journal of Dermatology* 169(3): 555–62. doi:10.1111/bjd.12385.

Tang, Jin, Peng Chen, Chuchu Huang, Wanjing Wang, Ben Wang, Wei Shi, Yan Tang, et al. 2025. «17β-Estradiol promotes LL37-induced rosacea-like skin inflammation via G protein-coupled estrogen receptor 30». *Journal of Dermatological Science* 119(3): 101–11. doi:10.1016/j.jdermsci.2025.05.005.

Thiboutot, D., Thieroff-Ekerdt, R., & Graupe, K. (2003). Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *48*(6), 836-845.

«Treatment of rosacea and demodicosis with benzyl benzoate: effects of different doses on Demodex density and clinical symptoms - PubMed». https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494991/ (19 aprile 2026).

Tuin, A., Poelstra, K., de Jager-Krikken, A., Bok, L., Raaben, W., Velders, M. P., & Dijkstra, G. (2009). Role of alkaline phosphatase in colitis in man and rats. *Gut*, *58*(3), 379-387.

Turnbaugh, Peter J., Ruth E. Ley, Micah Hamady, Claire M. Fraser-Liggett, Rob Knight, e Jeffrey I. Gordon. 2007. «The Human Microbiome Project». *Nature* 449(7164): 804–10. doi:10.1038/nature06244.

Utaş, Serap, Ömer Özbakir, Abdullah Turasan, e Cengiz Utaş. 1999. «Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 40(3): 433–35. doi:10.1016/S0190-9622(99)70493-7.

Vasavi, H. S., A. B. Arun, e P. D. Rekha. 2016. «Anti-quorum sensing activity of flavonoid-rich fraction from *Centella asiatica* L. against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1». *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 49(1): 8–15. doi:10.1016/j.jmii.2014.03.012.

Walker, Lary, Harry LeVine, e Mathias Jucker. 2006. «Koch's Postulates and Infectious Proteins». *Acta neuropathologica* 112(1): 1–4. doi:10.1007/s00401-006-0072-x.

Wang, Ben, Xin Yuan, Xin Huang, Yan Tang, Zhixiang Zhao, Bin Yang, Baoqi Yang, et al. 2021. «Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Patients with Rosacea: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Pilot Study». *Journal of the American Academy of Dermatology* 84(2): 543–45. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.050.

Webster, G., Z.D. Draelos, E. Graber, M.S. Lee, S. Dhawan, M. Salman, e G.N. Magrath. 2020. «A multicentre, randomized, double-masked, parallel group, vehicle-controlled phase IIb study to evaluate the safety and efficacy of 1% and 3% topical minocycline gel in patients with papulopustular rosacea». *The British Journal of Dermatology* 183(3): 471–79. doi:10.1111/bjd.18857.

Webster, Guy F. 2015. «Isotretinoin: Mechanism of Action and Patient Selection». *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 34(5 Suppl): S86-88. doi:10.12788/j.sder.2015.0163.

Weiss, Emma, e Rajani Katta. 2017. «Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea». *Dermatology Practical & Conceptual* 7(4): 31–37. doi:10.5826/dpc.0704a08.

Whitehead, Joanne. 2009. «Intestinal alkaline phosphatase: The molecular link between rosacea and gastrointestinal disease?» *Medical Hypotheses* 73(6): 1019–22. doi:10.1016/j.mehy.2009.02.049.

Wienholtz, Nita K. F., Casper E. Christensen, Thien P. Do, Lith E. W. Frifelt, Josefin Snellman, Cristina L. Lopez-Lopez, Alexander Egeberg, Jacob P. Thyssen, e Messoud Ashina. 2024. «Erenumab for Treatment of Persistent Erythema and Flushing in Rosacea». *JAMA Dermatology* 160(6): 612–20. doi:10.1001/jamadermatol.2024.0408.

Wilkin, J. K. 1983. «Effect of Subdepressor Clonidine on Flushing Reactions in Rosacea. Change in Malar Thermal Circulation Index during Provoked Flushing Reactions». *Archives of Dermatology* 119(3): 211–14.

Wilkin, Jonathan, Mark Dahl, Michael Detmar, Lynn Drake, Alvan Feinstein, Richard Odom, e Frank Powell. 2002. «Standard Classification of Rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 46(4): 584–87. doi:10.1067/mjd.2002.120625.

Wilkin, Jonathan K. 1989. «Effect of nadolol on flushing reactions in rosacea». *Journal of the American Academy of Dermatology* 20(2, Part 1): 202–5. doi:10.1016/S0190-9622(89)70022-0.

Wozniacka, A., M. Wieczorkowska, J. Gebicki, e A. Sysa-Jedrzejowska. 2005. «Topical Application of 1-Methylnicotinamide in the Treatment of Rosacea: A Pilot Study». *Clinical and Experimental Dermatology* 30(6): 632–35. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.01908.x.

Wu, Shiyong, e Lingying Tong. 2010. «Differential Signaling Circuits in Regulation of Ultraviolet C Light-Induced Early- and Late-Phase Activation of NF-κB». *Photochemistry and Photobiology* 86(5): 995–99. doi:10.1111/j.1751-1097.2010.00767.x.

Wu, Wen-Hui, Hao Geng, Eunyoung Cho, A. Heather Eliassen, Aaron M. Drucker, Tricia Y. Li, Abrar A. Qureshi, e Wen-Qing Li. 2022. «Reproductive and Hormonal Factors and Risk of Incident Rosacea among US White Women». *Journal of the American Academy of Dermatology* 87(1): 138–40. doi:10.1016/j.jaad.2021.06.865.

Xiao, Qing, Lidan Xiong, Jie Tang, Li Li, e Li Li. 2021. «Hydrogen Sulfide in Skin Diseases: A Novel Mediator and Therapeutic Target». *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021: 6652086. doi:10.1155/2021/6652086.

Yamasaki, Kenshi, Anna Di Nardo, Antonella Bardan, Masamoto Murakami, Takaaki Ohtake, Alvin Coda, Robert A. Dorschner, et al. 2007. «Increased Serine Protease Activity and Cathelicidin Promotes Skin Inflammation in Rosacea». *Nature Medicine* 13(8): 975–80. doi:10.1038/nm1616.

Yuan, Xin, Xin Huang, Ben Wang, Yin-Xue Huang, Yi-Ya Zhang, Yan Tang, Jin-Yan Yang, et al. 2019. «Relationship between Rosacea and Dietary Factors: A Multicenter Retrospective Case-Control Survey». *The Journal of Dermatology* 46(3): 219–25. doi:10.1111/1346-8138.14771.

Yusuf, Imran H., Barny Foot, e Andrew J. Lotery. 2021. «The Royal College of Ophthalmologists recommendations on monitoring for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom (2020 revision): executive summary». *Eye* 35(6): 1532–37. doi:10.1038/s41433-020-01380-2.

Zhao, Ya-e, Na Guo, Meng Xun, Ji-ru Xu, Mei Wang, e Duo-lao Wang. 2011. «Sociodemographic characteristics and risk factor analysis of Demodex

infestation (Acari: Demodicidae)». *Journal of Zhejiang University. Science. B* 12(12): 998–1007. doi:10.1631/jzus.B1100079.

van Zuuren, E. J., Gupta, A. K., Gover, M. D., Graber, M., & Hollis, S. (2007). Systematic review of rosacea treatments. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *56*(1), 107-115.