

Rosacea. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I. Epidemiology, classification and clinical presentation

Trądzik różowaty. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I. Epidemiologia, klasyfikacja i obraz kliniczny

Anna Woźniacka¹, Joanna Czuwara², Dorota Krasowska³, Ewa Chlebus⁴, Grażyna Wąsik⁵, Anna Wojas-Pelc⁶, Lidia Rudnicka⁷, Joanna Narbutt⁷, Zygmunt Adamski⁸, Aleksandra Batycka-Baran⁹, Rafał Czajkowski¹⁰, Magdalena Czarnecka-Operacz⁸, Iwona Flisiak¹¹, Cezary Kowalewski¹², Aleksandra Lesiak⁷, Joanna Maj⁹, Sławomir Majewski¹², Roman J. Nowicki¹³, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek¹⁴, Witold Owczarek¹⁵, Małgorzata Olszewska², Waldemar Placek¹⁴, Adam Reich¹⁶, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło¹³, Jacek Szepietowski⁹, Anna Zalewska-Janowska¹⁷, Barbara Zegarska¹⁸

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

²Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

³Department of Dermatology, Venereology and Pediatric Dermatology, Medical University in Lublin, Lublin, Poland

⁴NZOZ Novaderm, Warsaw, Poland

⁵General and Oncological Dermatology, Provincial Hospital, Opole, Poland

⁶Department of Dermatology and Venereology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁷Department of Dermatology, Pediatric and Oncological Dermatology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

⁸Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

⁹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

¹⁰Department of Dermatology and Venereology, "Ludwik Rydygier" Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Białystok, Poland

¹²Department of Dermatology, Immunodermatology and Venereology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

¹³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹⁴Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

¹⁵Department of Dermatology, Military Medical Institute, Warsaw, Poland

¹⁶Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszow University, Rzeszow, Poland

¹⁷Department of Psychodermatology, Interdepartmental Chair of Clinical Immunology and Rheumatology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

¹⁸Cosmetology and Aesthetic Dermatology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

⁴NZOZ Novaderm, Warszawa, Polska

⁵Oddział Dermatologii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Wojewódzki, Opole, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

⁷Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

⁹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

¹⁰Katedra Dermatologii i Wenerologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

¹¹Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

¹²Klinika Dermatologii, Immunodermatologii i Wenerologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

¹³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

¹⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

¹⁵Klinika Dermatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

¹⁶Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

¹⁷Zakład Psychodermatologii, Międzywydziałowa Katedra Immunologii Klinicznej i Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

¹⁸Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Anna Woźniacka
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Łódź, Polska
e-mail:

ABSTRACT

Rosacea is a chronic, relapsing, inflammatory, but not infectious, skin disease. The prevalence of rosacea is relatively high in the adult population of Northern Europe. Its characteristic symptoms include recurrent flushing, erythema, telangiectasia, papules and pustules, localized on cheeks, nose, chin and forehead. At present, four, not mutually exclusive subtypes of acne are classified: erythematotelangiectatic, maculopapular, hypertrophic and ocular. The clinical presentation of this dermatosis is heterogeneous. Clinical symptoms and their severity may vary individually. For this reason, treatment should be individualized and take into consideration the type of cutaneous lesions, presence of comorbidities, patient's occupation, impact of the disease on the quality of life, and patient's preferences. In addition to topical and systemic medications, adequate skin care is important.

Key words: rosacea, ultraviolet radiation, microbiome.

STRESZCZENIE

Trądzik różowaty (*rosacea*) jest przewlekłą, nawrotową, zapalną, ale nieinfekcyjną chorobą skóry, która relatywnie często występuje u osób dorosłych zamieszkujących obszar Europy Północnej. Do charakterystycznych objawów należą: nawracające zaczerwienienia skóry twarzy (*flushing*), rumień, teleangiektazje, grudki i krosty pojawiające się zwłaszcza w obrębie policzków, nosa, brody i czoła. Obecnie wyróżnia się cztery, wzajemnie niewykluczające się, podtypy trądziku: rumieniowy z teleangiektazjami, grudkowo-krostkowy, przerostowy i oczny. Obraz kliniczny dermatozy jest niejednorodny, a rodzaj objawów klinicznych i ich nasilenie może być osobniczo zmienne podczas kolejnych zaostrzeń choroby. Z tego powodu leczenie powinno być zindywidualizowane i uwzględniać rodzaj zmian skórnych, obecność chorób współistniejących, charakter wykonywanej pracy, wpływ choroby na jakość życia i preferencje pacjenta. Poza lekami stosowanymi miejscowo i ogólnoustrojowo bardzo istotna jest właściwa pielęgnacja skóry.

Słowa kluczowe: trądzik różowaty, promieniowanie ultrafioletowe, mikrobom.

EPIDEMIOLOGY

Rosacea is diagnosed on the basis of morphological criteria, hence there is a view that the reported incidence of the disease is lower than the actual one, especially in the case of its mild course or in people with a high skin phototype. However, it is not a rare disease, as it affects about 5% of the world's population. There is controversy in the literature regarding the prevalence of rosacea among men and women. Some authors indicate that the incidence of the disease is similar, while others emphasize that it affects women more often. Rosacea is usually diagnosed in adults between 30 and 50 years of age. Most often the disease occurs in people with fair skin, living in the northwestern part of Europe, mainly Irish, Scots and Celts with I or II skin phototype, or their relatives. It should be emphasized, however, that in about 10% of

EPIDEMIOLOGIA

Trądzik różowaty rozpoznawany jest na podstawie kryteriów morfologicznych, dlatego też istnieje pogląd, że raportowana częstość występowania choroby jest niższa od rzeczywistej, zwłaszcza w przypadku jej łagodnego przebiegu lub u osób z wysokim fototypem skóry. Nie jest to jednak choroba rzadka, ponieważ dotyczy około 5% osób na świecie. W piśmiennictwie istnieją kontrowersje dotyczące częstości występowania *rosacea* wśród mężczyzn i kobiet. Część autorów wskazuje, że częstość występowania choroby jest podobna, inni podkreślają, że częściej dotyczy kobiet. Trądzik różowaty rozpoznawany jest zwykle u osób dorosłych, pomiędzy 30. a 50. rokiem życia. W większości występuje u ludzi z niskim fototypem, zamieszkujących północno-zachodnie krańce Europy, głównie Irlandczyków, Szkotów i Celtów

cases it affects people with dark skin, African Americans, Asians, Spaniards and Latinos with IV, V or VI phototype (according to Fitzpatrick). In these cases, the clinical presentation is different, which may delay the diagnosis. This is especially true of erythematous changes and telangiectasia [1].

ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF ROSACEA

Etiology of rosacea is multifactorial and not fully understood. Among possible causes of the disease, contribution of genetic, immunological, infectious and environmental factors that lead to the development and subsequent episodes of intensification of the neurogenic inflammatory reaction is considered [2-5].

GENETIC FACTORS

Genes responsible for the development of rosacea have not been identified so far, but there is evidence of a genetic predisposition to development of the disease. These include high familial prevalence, association with autoimmune disorders, and identification of related genetic variants [5]. In recent years, single nucleotide polymorphisms in the BTNL2 (Butyrophilin-Like Protein) and human leukocyte antigen (HLA-DR) genes have been identified. Both genes are related to the main histocompatibility system of the acquired immune system, which indicates a possibility of its dysfunction in patients with rosacea [6]. Studies by other authors have shown a zero mutation polymorphism in the glutathione S-transferase (GST) gene, that encodes an enzyme involved in cellular oxidative stress [6-8]. Population studies have shown that rosacea shares genetic risk loci with various autoimmune diseases such as multiple sclerosis, type 1 diabetes, celiac disease, and rheumatoid arthritis [9-11]. The suggested susceptibility to rosacea depending on the type of blood group was not confirmed [11].

DISTURBANCE OF IMMUNOLOGICAL RESPONSE

The acquired and innate immune systems play a key role in the pathophysiology of rosacea. Both in the erythematous and maculopapular stages, the affected skin shows infiltrates consisting of T helper lymphocytes type 1 and 17 (Th1 and Th17), and increased expression of innate immune cells, such as macrophages, mast cells, neutrophils, plasma cells and Toll-like receptors (TLR) [6, 12, 13]. Identification of presence of TLR on cells of the human epidermis and dermis was the basis for undertaking research

o I lub II fototypie skóry lub ich krewnych. Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, że w około 10% przypadków dotyczy osób o ciemnej skórze, Afroamerykanów, Azjatów, Hiszpanów i Latynosów o IV, V lub VI fototypie (wg Fitzpatricka). W tych przypadkach obraz kliniczny jest odmienny, co może przyczynić się do opóźnienia diagnozy. Dotyczy to zwłaszcza zmian rumieniowych i teleangiektazji [1].

ETIOLOGIA I PATOFIZJOLOGIA ROZWOJU TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

Etiologia trądziku różowatego jest wieloczynnikowa i nie w pełni poznana. Wśród możliwych przyczyn choroby rozpatrywany jest udział czynników genetycznych, immunologicznych, infekcyjnych i środowiskowych, które prowadzą do rozwoju i kolejnych epizodów nasilenia neurogennej reakcji zapalnej [2-5].

CZYNNIKI GENETYCZNE

Dotychczas nie wykryto genów odpowiedzialnych za rozwój trądziku różowatego, jednak istnieją dowody na genetyczną predyspozycję do jego rozwoju. Należą do nich: wysoka częstość występowania rodzinnego, związek z zaburzeniami autoimmunologicznymi oraz identyfikacja powiązanych wariantów genetycznych [5]. W ostatnich latach zidentyfikowano polimorfizmy pojedynczego nukleotydu w genach BTNL2 (*butyrophilin-like protein*) i ludzkim antygenie leukocytowym – HLA-DR (*human leukocyte antigen-DR*). Oba geny są związane z głównym układem zgodności tkankowej nabytego układu odpornościowego, co wskazuje na możliwość jego dysfunkcji u chorych na *rosacea* [6]. Badania innych autorów wykazały polimorfizm zerowej mutacji w genie S-transferazy glutationowej (*glutathione S-transferase* – GST), który koduje enzym biorący udział w komórkowym stresie oksydacyjnym [6-8]. Badania populacyjne wykazały, że trądzik różowaty dzieli *loci* ryzyka genetycznego z różnymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1, celiakia i reumatoidalne zapalenie stawów [9-11]. Sugerowana skłonność do trądziku różowatego w zależności od rodzaju grupy krwi nie znalazła potwierdzenia w badaniach [11].

ZABURZENIA ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Nabyty i wrodzony układ odpornościowy odgrywa kluczową rolę w patofizjologii trądziku różowatego. Zarówno w stadium rumieniowym, jak i w grudkowo-krostkowym w skórze zmienionej chorobowo stwier-

aimed at explaining their potential role in development of various skin diseases [14]. In patients with rosacea, especially in skin lesions, expression of TLR-2 is increased. By increasing the expression of TLR-2 in the areas of the skin affected by the disease, the innate immune response is activated and release of pro-inflammatory cytokines and peptides increases. Higher concentration of cathelicidin - hCAP 18, its active peptide LL-37 (cathelicidin antimicrobial peptide LL-37), kallikrein-5 (KLK5), matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP2 and MMP9) and IL-6 [13] are found in the affected skin. Cathelicidin, as a precursor protein for hCAP18, is stored in granules of neutrophils, mast cells and lamellar bodies of keratinocytes. Under the influence of serine protease 3, hCAP18 releases the active peptide - LL-37 possessing bactericidal properties [6, 12-14]. LL-37 stimulates synthesis of inflammatory mediators that activate the immune system, promote angiogenesis and induce leukocyte chemotaxis. Increased concentration of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 stimulates KLK5 leading to development of inflammation and tissue remodeling [15].

NEUROGENIC INFLAMMATION AND DYSREGULATION OF THE NEUROVASCULAR SYSTEM

Patients with rosacea react to a number of triggering factors, such as changes in temperature, heat, cold, exercise, UV radiation, and spicy foods and alcoholic beverages, which significantly aggravate their skin lesions. An important role in the response to stimuli from the environment is played by the family of TRP (transient receptor potential) receptors, belonging to the family of non-selective cationic channels transmitting calcium ions and reacting to chemical and physical stimuli, overexpression of which has been observed in patients with rosacea [16]. The ankyrin receptor (TRP ankyrin 1) and the vanilloid receptors (TRP vanilloid - TRPV1, TRPV2, TRPV3 and TRPV4) are of the greatest importance in the pathogenesis, and their activation may affect release of inflammatory mediators and immune response [12, 17, 18]. It has been shown that expression of the TRPV2 and TRPV3 gene and expression of the TRPV1 gene are significantly increased in the erythematous form telangiectasias of rosacea. In the papulo-pustular type, increased immunoreactivity was demonstrated for TRPV2 and TRPV4 gene expression [16-18]. Stimulated TRPV1 receptors lead to release of neurotransmitters - substance P (SP), pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP), causing as a consequence an inflammatory reaction within

dza się nacieki złożone z limfocytów T pomocniczych typu 1 i 17 (Th1 i Th17) oraz wzmożoną ekspresję komórek wrodzonej odporności, takich jak makrofagi, komórki tuczne, neutrofile, komórki plazmatyczne oraz receptory Toll-like (TLR) [6, 12, 13]. Stwierdzenie obecności TLR na komórkach ludzkiego naskórka i skóry właściwej było podstawą do podjęcia badań mających na celu wyjaśnienie ich potencjalnego udziału w rozwoju różnych chorób skóry [14]. U pacjentów z trądzikiem różowatym, zwłaszcza w obrębie zmian skórnych, występuje zwiększona ekspresja receptora TLR-2. Poprzez zwiększenie ekspresji TLR-2 w obszarach skóry zajętej procesem chorobowym dochodzi do aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej i wzrostu uwalniania cytokin i peptydów prozapalnych. W zmienionej skórze stwierdza się wyższe stężenie katelicydyny - hCAP 18, jej aktywnego peptydu LL-37 (*cathelicidin antimicrobial peptide* LL-37), kalikreiny 5 (*kallikrein-5* - KLK5), metaloproteinaz macierzy 2 i 9 (*matrix metalloproteinases* - MMP2 i MMP9) i IL-6 [13]. Katelicydyna jako białko prekursorowe hCAP18 magazynowana jest w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych, komórkach tłuszcznych i ciałkach blaszkowatych keratynocytów. Pod wpływem proteazy serynowej 3 z hCAP18 uwalniany jest aktywny peptyd LL-37 o właściwościach bakterio-bójczych [6, 12-14]. LL-37 stymuluje syntezę mediatorów procesu zapalnego, które aktywują układ odpornościowy, promują angiogenezę i indukują chemotaksję leukocytów. Podwyższone stężenie metaloproteinaz macierzy MMP-2 i MMP-9 stymuluje KLK5, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego i remodelingu tkankowego [15].

ZAPALENIE NEUROGENNE I DYSREGULACJA UKŁADU NERWOWO-NACZYNIOWEGO

Pacjenci z trądzikiem różowatym reagują na wiele czynników wyzwalających, takich jak zmiany temperatury, ciepło, zimno, wysiłek fizyczny, promieniowanie UV oraz pikantne potrawy i napoje alkoholowe, które powodują znaczne nasilenie zmian skórnych. Istotną rolę w odpowiedzi na bodźce ze środowiska odgrywa rodzina receptorów przejściowego potencjału (*transient receptor potential* - TRP), należących do rodziny nieselektywnych kanałów kationowych przepuszczających jony wapnia i reagujących na bodźce chemiczne i fizyczne, których nadekspresję zaobserwowano u pacjentów z trądzikiem różowatym [16]. Największe znaczenie w patogenezie ma receptor ankyrynowy (TRP *ankyrin 1*) oraz receptory waniloidowe (TRP *vanilloid* - TRPV1, TRPV2, TRPV3 i TRPV4), których aktywacja może wpływać na uwalnianie mediatorów stanu zapalnego i odpowiedź immunologiczną [12, 17, 18]. Wykazano, że ekspresja genu TRPV2 i TRPV3 oraz ekspresja genu TRPV1 jest znacznie zwiększona w postaci rumieniowej

keratinocytes [19–21]. On the surface of keratinocytes there are neuropeptide receptors (neurokinin-1 or NK-1R for SP and RAMP-1 for CGRP). Binding of neurotransmitters to receptors stimulates keratinocytes, which causes activation of numerous pro-inflammatory cytokines such as: interleukin 1 α and 1 β (IL-1 α and IL-1 β), IL-8, TNF and prostaglandins E2 and F2 [22]. Stimuli such as heat, cold, spices, or capsaicin and cosmetic ingredients, especially formaldehyde, can stimulate the TRPV1 receptor. TRPV3 is activated by heat and camphor, while UV radiation, heat, and stress stimulate the TRPV4 receptor. Activation of TRPV4 on keratinocytes induces skin changes [23].

Histopathological examination of a skin section from erythematous lesions with telangiectasia shows increased expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet endothelial cell adhesion protein (PECAM 1), which promote clinically visible angiogenesis [5, 19].

THE ROLE OF MICROBES

The role of microbes in pathogenesis of rosacea is still controversial. There is a constant delicate balance between the skin, microorganisms and the environment, disturbance of which may affect both the microflora itself and lead to development of dermatoses [5, 6, 22]. Healthy people have many commensal organisms on the skin, especially *Staphylococcus epidermidis* and *Demodex folliculorum*. There are some significant differences in the composition of the skin flora observed in patients with rosacea. There is both an increased number of skin commensal organisms and pathogenic bacteria are present. It is still unclear whether these changes in skin flora are a triggering factor for rosacea or whether the skin affected by rosacea causes an abnormal increase in the presence of microorganisms [6, 20]. The authors suggest that microorganisms may act as triggers of an inflammatory process by activating pattern recognition receptors (PRR) or altered tolerance [20].

Staphylococcus epidermidis is the most common non-haemolytic commensal bacterium on the skin. It contributes to the defense of the host's skin by producing antimicrobial peptides that inhibit growth of pathogens such as *Staphylococcus aureus*. In a study assessing the bacterial flora of patients with maculopapular and ocular rosacea, a greater increase in *Staphylococcus epidermidis* was found in skin lesions compared to the surrounding skin. Moreover, *Staphylococcus epidermidis* isolated from patients with rosacea was β -hemolytic, which causes TLR2 stimulation and leads to further activation of KLK5 and promotion of immune deregulation [20].

z teleangiektazjami trądziku różowatego. W typie grudkowo-krostkowym stwierdzono zwiększoną immunoreaktywność w stosunku do ekspresji genu TRPV2 i TRPV4 [16–18]. Pobudzone receptory TRPV1 powodują uwolnienie neuroprzekaźników – substancji P (*substance P* – SP), przysadkowego peptydu aktywującego cyklazę adenylanową (*pituitary adenylate cyclase-activating peptide* – PACAP) oraz peptydu związanego z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide* – CGRP), w wyniku czego dochodzi do powstania reakcji zapalnej w obrębie keratynocytów [19–21]. Na powierzchni keratynocytów występują receptory neuropeptydów (neurokinina 1, inaczej NK-1R, dla SP i RAMP-1 dla CGRP). Związanie neuroprzekaźników z receptorami pobudza keratynocyty, co powoduje uruchomienie licznych cytokin prozapalnych, np. interleukiny 1 α i 1 β (IL-1 α i IL-1 β), IL-8, TNF i prostaglandyny E2 i F2 [22]. Bodźce, takie jak ciepło, zimno, pikantne przyprawy lub kapsaicyna, oraz składniki kosmetyków, zwłaszcza formaldehyd, mogą pobudzać receptor TRPV1. TRPV3 zostaje aktywowany pod wpływem ciepła i kamfory, natomiast promieniowanie UV, ciepło, stres pobudzają receptor TRPV4, a aktywacja TRPV4 na keratynocytach indukuje zmiany w obrębie skóry [23].

W badaniu histopatologicznym wycinka skóry ze zmian rumieniowych z teleangiektazjami stwierdza się zwiększoną ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) oraz płytkowo-śródbłonkowego białka adhezyjnego (*platelet endothelial cell adhesion-1* – PECAM 1), które promują widoczną klinicznie angiogenezę [5, 19].

ZNACZENIE DROBNOUSTROJÓW

Znaczenie drobnoustrojów w patogenezie trądziku różowatego jest nadal kontrowersyjne. Między skórą, drobnoustrojami i środowiskiem zachodzi nieustanne wzajemne oddziaływanie, które utrzymuje delikatną równowagę. Jej zakłócenie może wpływać na mikroflorę oraz prowadzić do rozwoju dermatoz [5, 6, 20]. U osób zdrowych na skórze występuje wiele organizmów komensalnych, w tym *Staphylococcus epidermidis* i *Demodex folliculorum*. U pacjentów z trądzikiem różowatym występują znaczne różnice w składzie flory skóry. Stwierdza się zarówno zwiększoną liczbę organizmów komensalnych skóry, jak i obecność bakterii patogennych. Nadal nie jest wyjaśnione, czy to zmiany flory skóry są czynnikiem wyzwalającym trądzik różowaty, czy też w wyniku zmian skórnych dochodzi do nieprawidłowego wzmożonego występowania drobnoustrojów [6, 20]. Autorzy sugerują, że drobnoustroje mogą działać jako czynniki wyzwalające proces zapalny poprzez aktywację receptorów rozpoznających wzorce (*pattern recognition receptors* – PRR) lub zmienioną tolerancję [20].

Demodex folliculorum is a species of commensal, saprophytic mite that inhabits hair follicles, and *Demodex brevis* is more common in sebaceous and Meibomian glands. In patients with the erythematous form with telangiectasias and the maculopapular form, demodicosis count is several times higher in the area of skin lesions. This may lead to increased TLR2 expression, decreased Th2 expression, and the release of IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 and IL-13 [20].

Bacillus oleronius belongs to Gram-negative bacteria living in mites. Their role in the pathogenesis of acne is not fully understood, although their increased colonization in maculopapular acne as well as increased expression of MMP-9, IL-8, cathelicidin and TNF was found. There are studies showing that proteins they produce, and not the demodicosis itself, are potentially responsible for development of the immune response that stimulates local inflammation. Hence, as the number of mites increases, so does the number of bacteria, which increases the likelihood of rosacea.

Helicobacter pylori plays a major role in the pathogenesis of peptic ulcer disease, inflammation and gastric cancer. Although almost 30 years have passed since the first publications on the relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea, its role in development of the disease remains controversial and eradication for dermatological indications is not recommended [21, 24].

SOLAR RADIATION

In patients with rosacea, ultraviolet radiation is a commonly known factor that increases both erythema and inflammatory eruptions. In the range of UVA (320–400 nm) it causes an increased expression of metalloproteinases and reactive oxygen species, and UVB (280–320 nm) increases levels of VEGF and fibroblast growth factor (FGF), which leads to increased angiogenesis and inflammation. Heat causes direct vasodilation and stimulates TRPV1, resulting in erythematous changes, burning sensation and skin irritation symptoms, leading to the onset or exacerbation of rosacea [5, 25]. That is why photoprotection, avoiding hot rooms, baths and skin-warming treatments is so important.

DIET

The role of diet in pathogenesis of rosacea is not fully understood, and there is still a lack of research assessing the relationship between the disease and nutritional factors. Clinical observations indicate that alcohol, spicy foods, caffeine, vanilla, cinnamon, niacin, pickled meat and dairy products may exacerbate

Staphylococcus epidermidis to najczęstsza niehemolityczna bakteria komensalna na skórze. Przyczynia się do obrony skóry gospodarza poprzez wytwarzanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych, które hamują wzrost patogenów, takich jak *Staphylococcus aureus*. W badaniu oceniającym florę bakteryjną pacjentów z grudkowo-krostkowym i ocznym trądzikiem różowatym stwierdzono większy wzrost *Staphylococcus epidermidis* w zmianach skórnych w porównaniu ze skórą otaczającą. Ponadto *Staphylococcus epidermidis* wyizolowany od pacjentów z trądzikiem różowatym był β -hemolityczny, co powoduje pobudzenie TLR2 i prowadzi do dalszej aktywacji KLK5 oraz promowania deregulacji immunologicznej [20].

Demodex folliculorum to gatunek komensalnego, saprofitycznego roztocza, który zasiedla mieszki włosowe, a *Demodex brevis* występuje częściej w gruczołach łojowych i gruczołach Meiboma. U pacjentów z postacią rumieniową z teleangiektazjami oraz grudkowo-krostkową w obrębie zmian skórnych stwierdza się kilkakrotnie większą liczbę nużeńców. Może to prowadzić do zwiększonej ekspresji TLR2, obniżenia ekspresji Th2 oraz do uwalniania IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13 [20].

Bacillus oleronius należy do Gram-ujemnych bakterii bytujących w organizmach roztoczy. Ich rola w patogenezie trądziku nie jest w pełni wyjaśniona, chociaż stwierdzano ich zwiększoną kolonizację w trądziku grudkowo-krostkowym, jak również wzmożoną ekspresję MMP-9, IL-8, katelicyny i TNF. Istnieją prace wskazujące, że to produkowane przez nie białka, a nie sam nużeniec, potencjalnie odpowiedzialne są za rozwój reakcji immunologicznej stymulującej miejscowy stan zapalny. Dlatego też wraz ze wzrostem liczby roztoczy zwiększa się liczba bakterii, co zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju trądziku różowatego.

Helicobacter pylori odgrywa główną rolę w patogenezie choroby wrzodowej, stanów zapalnych i raka żołądka. Mimo że od pierwszych publikacji dotyczących związku *Helicobacter pylori* z trądzikiem różowatym mija prawie 30 lat, to jednak nadal jego funkcja w rozwoju choroby jest kontrowersyjna, a eradykacja ze wskazań dermatologicznych nie jest zalecana [21, 24].

PROMIENIOWANIE SŁONECZNE

U chorych na trądzik różowaty promieniowanie ultrafioletowe jest powszechnie znanym czynnikiem nasilającym zarówno rumień, jak i wykwity zapalne. W zakresie UVA (320–400 nm) powoduje wzmożoną ekspresję metaloproteinaz, reaktywnych form tlenu, a UVB (280–320 nm) zwiększa stężenie VEGF i czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), w wyniku czego dochodzi do wzmożonej angiogenezy oraz

lesions. High food temperature and the so-called histamine triggers are triggering factors [2, 3, 26, 27]. Alcohol causes peripheral vasodilation, promotes inflammation and oxidative stress, modulates the immune system, and changes the intestinal microbiome. It is a common trigger of transient hot flashes, while the relationship between alcohol consumption and development and severity of rosacea remains controversial and debatable. Alcohol breakdown products such as aldehyde and acetic acid provoke the release of histamine, which in turn exacerbates erythematous changes and triggers a sensation of heat. Li *et al.* found that alcohol consumption was significantly associated with an increased risk of rosacea in a dose-dependent manner [28]. Capsaicin is an organic substance found in significant amounts in chili or jalapeno pepper and cayenne pepper, responsible for their spicy taste. Consumption of foods containing capsaicin stimulates the TRPV1 receptor [29]. Cinnamaldehyde is a potent activator of TRPA1 receptors. It is found in cinnamon plants as well as tomatoes, carrots, lettuce, spinach, cucumbers, celery, apples, oranges and chocolate [30]. Formaldehyde is found naturally in small amounts in many foods, especially apples, grapes, plums, and bananas, and vegetables (cauliflower, spinach, onions, and shiitake mushrooms), meat (pork, smoked ham, beef, and poultry), seafood, coffee, and tofu. Formaldehyde can stimulate the TRPA1 receptor as well as directly irritate nociceptors in sensory neurons, causing rosacea-like changes [31]. Popular histamine-rich foods include fruit (avocados, bananas, papaya, and pineapples), dried fruit (apricots, dates, raisins, and figs), vegetables (tomatoes, spinach, and eggplants), nuts (cashews, walnuts, and peanuts), milk cow, fermented products and smoked fish. Histamine causes dilation of skin vessels, and stimulation of histaminic H2 and H3 receptors may play a role in the pathogenesis of rosacea [32]. Consumption of coffee, tea, carbonated drinks or chocolate was not shown to be associated with intensification of acne lesions. Moreover, studies conducted in recent years have shown an inverse relationship between coffee consumption and the risk of rosacea [33]. Some protective role may be played by omega-3 acids, especially in the presence of ocular lesions. Some researchers indicate that dairy products have anti-inflammatory properties and affect the intestinal microbiome, therefore they are recommended in cases of lactose intolerance [32]. Although to date there are no dietary recommendations that could be applied to all patients, an individually selected diet and the use of antihistamines may be helpful in many cases.

TOBACCO SMOKING AND ROSACEA

The negative effects of smoking on the human body are well known. Nicotine has a vasoconstrictive effect,

nasilania stanu zapalnego. Wysoka temperatura wywołuje bezpośrednie rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz stymuluje TRPV1, co prowadzi do zmian rumieniowych, uczucia pieczenia i powstawania objawów podrażnienia skóry, a także zapoczątkowania lub zaostrzenia trądziku różowatego [5, 25]. Dlatego też tak ważna jest fotoprotekcja, unikanie gorących pomieszczeń, kąpeli i zabiegów rozgrzewających skórę.

DIETA

Rola diety w patogenezie trądziku różowatego nie jest w pełni wyjaśniona i nadal brakuje badań oceniających związek między *rosacea* a czynnikami żywieniowymi. Obserwacje kliniczne wskazują, że alkohol, pikantne potrawy, kofeina, wanilia, cynamon, niacyna, marynowane mięso i produkty mleczne mogą nasilać zmiany. Czynnikiem wyzwalającym jest wysoka temperatura pokarmów i tzw. wyzwalacze histaminy [2, 3, 26, 27]. Alkohol powoduje rozszerzenie naczyń obwodowych, sprzyja stanom zapalnym i stresowi oksydacyjnemu, moduluje układ odpornościowy, a także powoduje zmiany w mikrobiomie jelitowym. Jest to częsty czynnik wyzwalający przemijające uderzenia gorąca, natomiast związek między spożyciem alkoholu a rozwojem i nasileniem trądziku różowatego jest kontrowersyjny i dyskusyjny. Produkty rozpadu alkoholu, takie jak aldehyd i kwas octowy, prowokują uwalnianie histaminy, co z kolei zaostrza zmiany rumieniowe i wyzwała uczucie gorąca. Li i wsp. stwierdzili, że spożywanie alkoholu było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia trądziku różowatego w zależności od jego dawki [28]. Kapsaicyna jest substancją organiczną występującą w znacznych ilościach w owocach papryki chili lub jalapeno oraz pieprzu cayenne, która odpowiada za ich pikantny smak. Spożycie pokarmów zawierających kapsaicynę powoduje pobudzenie receptora TRPV1 [29]. Aldehyd cynamonowy jest silnym aktywatorem receptorów TRPA1. Występuje w roślinach cynamonowych oraz pomidorach, marchwi, sałacie, szpinaku, ogórkach, selerze, jabłkach, pomarańczach i czekoladzie [30]. Formaldehyd występuje naturalnie w niewielkich ilościach w wielu produktach spożywczych, zwłaszcza w jabłkach, winogronach, śliwkach i bananach oraz warzywach (kalafior, szpinak, cebula i grzyby shiitake), mięsie (wieprzowina, wędzona szynka, wołowina i drób), owocach morza, kawie i tofu. Formaldehyd może pobudzać receptor TRPA1, jak również bezpośrednio podrażniać nocyceptory w neuronach czuciowych, co powoduje zmiany w postaci trądziku różowatego [31]. Popularne pokarmy bogate w histaminę to owoce (awokado, banany, papaja i ananasy), suszone owoce (morele, daktyle, rodzynki i figi), warzywa (pomidory, szpinak i bakłażany), orzechy

increases angiogenesis. Smoking promotes degradation of collagen and elastin in the skin and is immunosuppressive. These premises were used to conduct an extensive meta-analysis of data from the literature. 12 studies evaluating 54,132 acne patients and 80,156 people from the control group were finally selected. Data came from Asia (7 studies), Europe (4 studies), and North America (1 study). Smoking has not been shown to increase the risk of rosacea. The risk of the disease in active smokers was lower than in the general population, while it was higher in people who quit smoking. Maculopapular and hypertrophic types were more often observed in smokers [34].

MICROBIOME, MICROBIOTA AND MICROFLORA, AND ROSACEA

The term microbiome was first used in 2001 by the Nobel laureate Joshua Lederberg, who defined it as the collection of genomes of all microorganisms (symbiotic, commensal and pathogenic) inhabiting the human body. The closely spaced term microbiota refers to the collection of microorganisms as cells. Microflora, on the other hand, is an old term that comes from the time when most microorganisms were classified into the plant kingdom. It is currently used rather to refer to a population of bacteria (bacterial microflora).

For several years, thanks to the development of biomedical sciences, numerous studies have been carried out, results of which indicate that the human microbiome is not an accidental grouping of microorganisms inhabiting the body, but an "organ", performing important functions in maintenance of systemic homeostasis through the ability to metabolize substances from food, production of group B vitamins and vitamin K, increasing the absorption of minerals such as calcium and magnesium, preventing colonization of the intestine by pathogenic bacteria, stimulating maturation of cells of the immune system, reducing inflammatory processes, inactivating toxins and carcinogens. Results of the conducted research emphasize the multilevel influence of microbiome on the human body. Qualitative and quantitative disorders, referred to as intestinal dysbiosis, are associated with development of civilization diseases such as obesity, diabetes, autoimmune diseases, allergies, but also many skin diseases, which include atopic dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis, as well as common acne and rosacea.

Human microbiome consists of about 30 trillion bacteria and microorganisms, and about 3.3 million microbial genes, responsible for proper functioning of the immune system [35]. Human microflora ecosystem functions in several compartments: the intestinal microbiome, the skin microbiome, and the blood

(nerkowce, orzechy włoskie i orzeszki ziemne), mleko krowie, produkty fermentowane i wędzone ryby. Histamina rozszerza naczynia skórne, a pobudzenie receptorów histaminowych H2 i H3 może odgrywać pewną rolę w patogenezie trądziku różowatego [32]. Nie wykazano natomiast, aby zmiany w przebiegu trądziku różowatego nasilane były spożyciem kawy, herbaty, napojów gazowanych lub czekolady. Ponadto badania prowadzone w ostatnich latach wskazały na odwrotną zależność pomiędzy spożyciem kawy a ryzykiem rozwoju *rosacea* [33]. Pewną protekcyjną rolę mogą odgrywać kwasy omega-3, zwłaszcza w przypadku obecności zmian ocznych. Niektórzy badacze wskazują, że produkty mleczne mają właściwości przeciwzapalne i wpływają na mikrobiom jelitowy, dlatego też są zalecane w przypadkach braku nietolerancji laktozy [32]. Wprawdzie do chwili obecnej nie istnieją rekomendacje dietetyczne, które mogłyby znaleźć zastosowanie u wszystkich chorych, to jednak indywidualnie dobrana dieta i stosowanie leków przeciwhistaminowych w wielu przypadkach może okazać się pomocne.

PALENIE TYTONIU A TRĄDZIK RÓŻOWATY

Powszechnie znany jest negatywny wpływ palenia tytoniu na organizm ludzki. Nikotyna wywołuje efekt wazokonstrykcyjny oraz nasila angiogenezę. Palenie promuje degradację kolagenu i elastyny w skórze oraz działa immunosupresyjnie. Te przesłanki posłużyły do przeprowadzenia szerokiej metaanalizy 12 prac oceniających 54 132 chorych na trądzik różowaty i 80 156 osób z grupy kontrolnej. Dane pochodziły z Azji (7 badań), Europy (4 badania) oraz Ameryki Północnej (1 badanie). Nie wykazano, aby palenie tytoniu zwiększało ryzyko występowania trądziku różowatego. U aktywnych palaczy ryzyko rozwoju choroby było mniejsze od populacyjnego, natomiast zwiększone u osób, które zaprzestały palenia. U palaczy częściej obserwowano typ grudkowo-krostkowy oraz przerostowy [34].

MIKROBIOM, MICROBIOTA CZY MICROFLORA A TRĄDZIK RÓŻOWATY

Termin mikrobiom został po raz pierwszy użyty w 2001 roku przez laureata Nagrody Nobla Joshua Lederberga, który określił nim zbiór genomów wszystkich mikroorganizmów (komensalne symbiotyczne i chorobotwórcze) zasiedlających organizm człowieka. Bliskoznaczny termin microbiota dotyczy zbioru mikroorganizmów jako komórek, natomiast mikroflora to dawne określenie pochodzące z czasów, gdy większość mikroorganizmów klasyfikowana była do królestwa roślin. Obecnie stosuje

microbiome [36]. The intestinal microbiome consists of approximately 90% of bacteria belonging to *Bacteroidetes* and *Firmicutes* and slightly less to *Actinobacteria*, *Proteobacteria* and *Verrucomicrobia*. Microbiome of the small intestine is qualitatively but not quantitatively similar to that of the large intestine [37].

Using Next Generation Sequencing (NGS) in patients with rosacea, Chen *et al.* observed a decrease in diversity of the colon microbiome with a simultaneous increase in colonization by *Rabdochlamydia*, *Bifidobacterium*, *Sarcina*, and *Ruminococcus*, and a decrease in colonization by *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Acidaminophoccus*, *Roseburia* and *Clostridium* [38]. On the contrary, Nam *et al.* showed increased colonization by *Acidaminococcus*, *Megasphaera* and *Lactobacillus* [39]. Disturbances in the intestinal microbiome may affect quantitative changes of bacterial metabolites in blood. The authors speculate that composition of the fecal microbiome may be related to sulfur metabolism, carbohydrate and cobalamin transport. Disturbance of thiol compounds balance in serum may predispose to development of oxidative stress in patients with rosacea [40]. It is believed that disturbances in the intestinal microbiome activate Toll-like receptors (TLRs) involved in pathogenesis of rosacea [36].

The identified qualitative and quantitative disturbances in microbiome of patients with rosacea were a reason to include bacteria in the therapeutic process. The treatment includes both probiotics (selected cultures of good bacteria or yeasts that help restore the balance of the microbiome), prebiotics (food sources for bacteria and fungi that stimulate their growth) and synbiotics (a combination of probiotics and prebiotic used primarily in cosmetics). It is worth noting that oral probiotics used in patients with rosacea significantly support the therapy. In a randomized, controlled, unblinded study, patients with papular and pustular lesions (including 36% with rosacea) who received *Escherichia coli* strain Nissle 1917 as an oral probiotic and standard local therapy achieved better treatment outcomes than patients who received the standard treatment only [41]. Fortuna *et al.* also described a case of scalp rosacea that was successfully treated with low dose doxycycline (40 mg/day) in combination with oral probiotics (*Bifidobacterium breve* BR03 and *Lactobacillus salivarius* LS01) for 8 weeks, followed by probiotics alone. No relapse or exacerbation of the disease was observed during the 6-month follow-up [42].

The relationship between rosacea and gastrointestinal diseases seems interesting, including disorders of the intestinal flora, inflammatory bowel disease, celiac disease, obesity and insulin resistance [43–46]. Initially, it was thought that *Helicobacter pylori* infection might be related to development of rosacea. This assumption was based on the observation that *Heli-*

się go raczej do populacji samych bakterii (mikroflora bakteryjna).

Od kilkunastu lat, dzięki rozwojowi nauk biomedycznych, prowadzone są liczne badania, których wyniki wskazują, że mikrobiom człowieka nie jest przypadkowym zgrupowaniem drobnoustrojów zasiedlających organizm, ale „organem” pełniącym istotne funkcje w utrzymaniu ogólnoustrojowej homeostazy, poprzez zdolność do metabolizowania substancji pochodzących z pożywienia, wytwarzania witamin z grupy B i witaminy K, zwiększenia wchłaniania minerałów, takich jak wapń i magnez, zapobiegania kolonizacji jelita przez bakterie chorobotwórcze, stymulacji dojrzewania komórek układu odpornościowego, redukcji procesów zapalnych, inaktywacji toksyn i kancerogenów. Wyniki prowadzonych prac podkreślają wielopoziomowe oddziaływanie mikrobiomu na organizm człowieka. Zaburzenia jakościowe i ilościowe, określane terminem dysbiozy jelitowej, wpływają na rozwój chorób cywilizacyjnych, takich jak otyłość, cukrzyca, choroby z autoagresji, alergię, ale również wielu chorób skóry, do których należą atopowe zapalenie skóry, łuszczyca, łojotokowe zapalenie skóry, a także trądzik pospolity i różowaty.

W skład ludzkiego mikrobiomu wchodzi około 30 bilionów bakterii i mikroorganizmów oraz około 3,3 miliona genów drobnoustrojów, które odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego [35]. Ekosystem ludzkiej mikroflory funkcjonuje w kilku przedziałach: mikrobiom jelitowy, skórny oraz mikrobiom krwi [36]. W skład mikrobiomu jelitowego wchodzi około 90% z bakterii należących do *Bacteroidetes* i *Firmicutes* i nieco mniej do *Actinobacteria*, *Proteobacteria* i *Verrucomicrobia*. Mikrobiom jelita cienkiego przypomina pod względem jakościowym, ale nie ilościowym, florę jelita grubego [37].

U chorych na trądzik różowaty, stosując sekwencjonowanie nowej generacji (*next generation sequencing* – NGS), Chen i wsp. obserwowali zmniejszenie różnorodności mikrobiomu jelita grubego z jednoczesnym wzrostem kolonizacji przez *Rabdochlamydia*, *Bifidobacterium*, *Sarcina* i *Ruminococcus*, a obniżeniem kolonizacji przez *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Acidaminococcus*, *Haemophilus*, *Roseburia* i *Clostridium* [38]. Przeciwnie, badanie Nam i wsp. wykazało zwiększoną kolonizację przez *Acidaminococcus*, *Megasphaera* i *Lactobacillus* [39]. Zaburzenia mikrobiomu jelitowego mogą mieć wpływ na zmiany ilościowe metabolitów bakteryjnych we krwi. Autorzy spekulują, że skład mikrobiomu fekalnego może mieć związek z metabolizmem siarki, transportem węglowodanów i kobalaminy. Zaburzenie równowagi związków tiolowych w surowicy może predysponować do rozwoju stresu oksydacyjnego u chorych na trądzik różowaty [40]. Uważa się, że zaburzenia mikrobiomu

Cobacter pylori was responsible for increased production of reactive oxygen species (ROS), including nitric oxide (NO), that could be responsible for erythema episodes and presence of persistent erythema, and activation of the inflammatory process in patients with rosacea [47]. At present, the role of infection in the pathogenesis of rosacea is rather negated.

Many studies indicate a possible association of rosacea with presence of gastroesophageal reflux, irritable bowel and small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) [43, 44, 48, 49]. More frequent occurrence of SIBO was observed in the population of patients with rosacea compared to the healthy population. The risk of SIBO in the group of patients with rosacea was 13 times higher than in the group of healthy people. Moreover, improvement of the skin condition was noted in patients with rosacea who received eradication therapy with rifaximine [49]. A prospective observational study showed an association between the maculopapular form of rosacea and SIBO, *Helicobacter pylori* infection and the presence of the erythematous phase of acne [50].

The cardiovascular system of healthy people is considered to be a sterile and closed system. Recent studies, however, have shown the presence of bacterial DNA in healthy people. Moreover, differences in the blood microbiome of healthy people compared to those with various diseases, including diabetes, schizophrenia, asthma or acute pancreatitis are reported [51–54]. Single reports also indicate a possibility of disturbances in the blood microbiome in the course of dermatological diseases, such as: psoriasis, inverted acne or rosacea [55, 56]. Studies by Yun *et al.* indicate the presence of *Chromatiaceae*, *Fusobacteriaceae* and *Rheinheimer* in patients with rosacea [57]. It is believed that Gram-negative lipopolysaccharides from *Rheinheimer* bacteria can activate TLRs and contribute to the development of acne [58].

The skin microbiome consists of three ecosystems: dry, moist and associated with sebaceous glands. The analysis of the skin microbiome in the course of rosacea showed an increased amount of *Actinobacteria*, including *Serratia marcescens* and *Cutibacterium acnes* compared to patients with common acne [59].

An increased population of *Demodex folliculorum* has been demonstrated in people with the presence of erythematous changes with telangiectasias and maculopapular lesions. The bacterium *Bacillus oleronius* lives in the digestive tract of *Demodex*. Its highly immunogenic proteins activate TLRs and intensify the inflammatory process through neutrophil degranulation and cytokine production, which may contribute to development of rosacea [60]. *Staphylococcus epidermidis* is part of the physiological bacterial flora of the skin and is often isolated from hair follicles of patients with rosacea. This microorganism,

jelitowego aktywują receptory Toll-like (TLR) uczestniczące w patogenezie trądziku różowatego [36].

Zaburzenia jakościowe i ilościowe mikrobiomu stwierdzone u chorych na trądzik różowaty były przesłanką do uwzględnienia bakterii w procesie terapeutycznym. W leczeniu zastosowanie znalazły zarówno probiotyki (wyselekcjonowane kultury dobrych bakterii lub drożdży, które pomagają odbudować równowagę mikrobiomu), prebiotyki (źródła pożywienia dla bakterii i grzybów, które stymuluje ich wzrost), jak i synbiotyki (połączenie probiotyku i prebiotyku stosowane przede wszystkim w kosmetykach). Warto zauważyć, że doustne probiotyki stosowane u chorych na trądzik różowaty znacząco wspomagają stosowaną terapię. W randomizowanym, kontrolowanym, niezaślepionym badaniu pacjenci ze zmianami grudkowymi i krostkowymi (w tym 36% z trądzikiem różowatym), którzy otrzymywali bakterię *Escherichia coli* szczep Nissle 1917 jako doustny probiotyk oraz standardową terapię miejscową, uzyskali lepsze wyniki leczenia niż ci, którzy otrzymywali tylko standardowe leczenie [41]. Fortuna i wsp. opisali również przypadek trądziku różowatego z zajęciem skóry głowy, który był skutecznie leczony małą dawką doksycyliny (40 mg/dobę) w połączeniu z doustnymi probiotykami (*Bifidobacterium breve* BR03 i *Lactobacillus salivarius* LS01) przez 8 tygodni, a następnie samymi probiotykami. W czasie 6 miesięcy obserwacji nie zaobserwowano nawrotu ani zaostrzenia choroby [42].

Ciekawy wydaje się związek trądziku różowatego z chorobami przewodu pokarmowego, między innymi zaburzeniami flory jelitowej, nieswoistymi zapaleniami jelit, chorobą trzewną, otyłością i insulinoopornością [43–46]. Początkowo sądzono, że zakażenie *Helicobacter pylori* może mieć związek z rozwojem rosacea. Przypuszczenie to oparte było na obserwacji wskazującej, że *Helicobacter pylori* odpowiada za zwiększoną produkcję reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS), w tym tlenku azotu (NO), który może być odpowiedzialny za napady rumienia i obecność utrwalonego rumienia oraz aktywację procesu zapalnego u chorych na trądzik różowaty [47]. Obecnie rola zakażenia w patogenezie rosacea jest raczej negowana.

Wiele badań wskazuje na możliwy związek trądziku różowatego z obecnością refluksu żołądkowo-przelykowego, jelita drażliwego oraz obecnością zespołu przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth syndrome* – SIBO) [43, 44, 48, 49]. Obserwowano częstsze występowanie zespołu SIBO u chorych na trądzik różowaty w porównaniu z populacją osób zdrowych, ryzyko rozwoju SIBO w grupie chorych na trądzik różowaty było 13-krotnie większe niż u osób zdrowych. Ponadto odnotowano poprawę stanu skóry u pacjentów z trą-

at the higher temperature of the skin of patients with rosacea, is able to produce a variety of proteins. This process may influence its pathogenic role [61].

In conclusion, it is worth noting that disturbances in each microbiome ecosystem in patients with rosacea may play a role in the pathogenesis of the disease. Hence, the use of probiotics seems reasonable.

CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF ROSACEA

The principles of diagnosis and classification of rosacea have been gradually evolving over the years. In 2002, a group of eminent experts, led by Jonathan Wilkin, published the rosacea classification standards [62]. The researchers highlighted a remarkable variety of symptoms that hindered standardization of research. Hence, the National Rosacea Society (NRS), in order to facilitate communication between specialists in the course of joint work, proposed uniform diagnostic criteria. They were divided into primary and secondary. Primary symptoms included flushing, erythema, papules and pustules, and telangiectasia, located in the middle of the face. Secondary features included the burning or prickling sensation of skin eruptions, presence of discoid lesions, dry skin, edema, ocular manifestations, lateral localization, and hypertrophic lesions. Occurrence of at least one primary symptom in a localization typical of rosacea justified the diagnosis. Coexistence of secondary symptoms was treated as an additional criterion that confirmed the diagnosis. At that time, it was proposed to divide rosacea into 4 subtypes (erythematous with telangiectasias, maculopapular, ocular and hypertrophic) and one granulomatous variant (characterized by the presence of hard, cohesive monomorphic papules or nodules of yellow, brown or red color, sometimes disappearing and leaving a scar). In this variant, lesions were particularly frequent in the area of the mouth and cheeks. This form of the disease caused great diagnostic difficulties because it was a histopathological concept and belonged to the group of granulomatous facial dermatoses.

Observations made in following years revealed some weaknesses of this classification system. They concerned especially the upgrading single symptoms, which in fact were not very specific, to the diagnostic rank. These included changes of the type of transient erythema, papules, pustules or telangiectasia, and exclusion of the basic and typical symptom, such as nodular hyperplasia.

Still the most important, but not the only symptom, presence of which is important in the diagnosis of rosacea, is erythema. Erythema may be transient, lasting a few minutes, or permanent, when it lasts

dzikiem różowatym, którzy otrzymali terapię eradykacyjną ryfaksyminą [49]. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym stwierdzono związek pomiędzy postacią grudkowo-krostkową trądziku różowatego, zespołem SIBO, infekcją *Helicobacter pylori* i obecnością fazy rumieniowej trądziku [50].

Uważa się, że układ krążenia zdrowych osób jest sterylnym i zamkniętym systemem. Ostatnie badania wykazały jednak obecność bakteryjnego DNA u osób zdrowych. Opisywane są różnice w mikrobiomie krwi osób zdrowych w porównaniu z tymi z różnymi chorobami, m.in. cukrzycą, schizofrenią, astmą i ostrym zapaleniem trzustki [51–54]. Pojedyncze doniesienia wskazują także na możliwość zaburzeń mikrobiomu krwi w przebiegu trądziku różowatego i innych chorób dermatologicznych (np. łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, *hidradenitis suppurativa*) [55, 56]. Badania Yun i wsp. wskazują na obecność *Chromatiaceae*, *Fusobacteriaceae* i *Rheinheimera* u chorych na trądzik różowaty [57]. Uważa się, że lipopolisacharydy Gram-ujemnej bakterii *Rheinheimera* mogą aktywować TLR i przyczyniać się do rozwoju trądziku [58].

Mikrobiom skóry obejmuje trzy ekosystemy: suchy, wilgotny i związany z gruczołami łojowymi. Analiza mikrobiomu skóry w przebiegu trądziku różowatego wykazała zwiększoną ilość *Actinobacteria*, w tym *Serratia marcescens* i *Cutibacterium acnes* w porównaniu z chorymi na trądzik zwykły [59].

U osób z obecnością zmian rumieniowych z telangiektazjami i grudkowo-krostkowych stwierdzono zwiększoną populację *Demodex folliculorum*. W przewodzie pokarmowym nużeńca bytuje bakteria *Bacillus oleronius*, której wysoce immunogenne białka aktywują TLR i nasilają proces zapalny poprzez degranulację neutrofilów i produkcję cytokin, co może przyczyniać się do rozwoju trądziku różowatego [60]. *Staphylococcus epidermidis* jest elementem fizjologicznej flory bakteryjnej skóry i często izolowaną bakterią z mieszków włosowych pacjentów z trądzikiem różowatym. Drobnoustrój ten w wyższej temperaturze skóry pacjentów z trądzikiem różowatym jest zdolny do produkcji różnorodnych białek, co może mieć wpływ na jego patogenną rolę [61].

W podsumowaniu warto zauważyć, że zaburzenia każdego ekosystemu mikrobiomu u chorych na trądzik różowaty mogą odgrywać pewną rolę w patogenezie choroby. Dlatego też wydaje się zasadne podawanie probiotyków.

KRYTERIA ROZPOZNAWANIA I KLASYFIKACJA TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

Zasady diagnostyki i klasyfikacji trądziku różowatego z czasem ulegały stopniowej ewolucji. W 2002 roku

over the next days, weeks or months (persistent erythema). Currently, it is believed that transient erythema, without the coexistence of other features of rosacea, cannot constitute a basis for the diagnosis. Often the first symptoms of the disease coexist with cosmetics intolerance. Usually, initial changes appear around the age of 30, while evident progression of the disease and its full development is noticeable in the next decade. Then the erythema is of permanent nature. It intensifies episodically after exposure to typical factors that trigger acne symptoms, such as: temperature changes, ultraviolet radiation, dietary factors, stress, and digestive tract disorders. Other classic rosacea symptoms, such as papules or pustules, also appear in relapsing manner.

Hence, in 2017, an intercontinental panel of experts composed of a group of dermatologists and ophthalmologists from Africa, Asia, Europe, North America and South America developed a new consensus – ROSacea Consensus (ROSCO), which was finally updated in 2019 and also approved by NRS [63]. A significant change was the recognition of two independently possible diagnostic features of acne, i.e., persistent erythema localized in the middle of the face and intensifying episodically under the influence of typical triggers, and phymatous changes. In their absence, rosacea can also be identified by the presence of at least two major criteria. These include: flushing – intermittent erythema of the middle part of the face, inflammatory papules and pustules, telangiectasias, ocular manifestations (telangiectasia on the edges of eyelids, eyelid inflammation, inflammation of the cornea or conjunctiva or sclera and cornea). Lesser criteria are of auxiliary value and may coexist with the diagnostic and/or major criteria. They include subjective symptoms reported by the patient, such as skin burning sensation, swelling, as well as sensation of itching or dry skin (table 1). Another novelty, aimed at standardizing the therapeutic process, was the recognition of phenotype of the disease as the basis for the design and implementation of therapeutic measures.

Currently, there are four subtypes/forms of the disease: erythematous with telangiectasia, maculopapular, nodular and ocular, which are independently present in patients or may coexist. Moreover, in the course of individual exacerbations of this chronic dermatosis, individual episodes may have different morphological presentations.

ERYTHEMATOTELANGIECTATIC ROSACEA (ETR)

Erythema is undoubtedly the most important symptom of acne. Persistent and periodically provoked by exacerbating factors, it is a sufficient criterion for the diagnosis because it is included in the

grupa wybitnych ekspertów pracująca pod kierunkiem Jonathana Wilkina opublikowała standardy klasyfikacji trądziku różowatego [62]. Badacze podkreślali niezwykłą różnorodność objawów, która utrudniała dotychczasową standaryzację badań. Dlatego też *National Rosacea Society* (NRS), w celu ułatwienia komunikacji między specjalistami w trakcie prowadzenia wspólnych prac, zaproponowała jednolite kryteria diagnostyczne, które podzielono na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Do pierwszorzędowych kryteriów należała obecność objawów, takich jak *flushing*, rumień utrwalony, grudki i krosty, oraz teleangiektazje, które zlokalizowane były w obrębie środkowych części twarzy. Do drugorzędowych kryteriów zaliczano: uczucie pieczenia lub szczypania wykwitów skórnych, obecność zmian tarczkowych, suchość skóry, obrzęk, manifestacje oczne, boczną lokalizację oraz zmiany przerostowe. Wystąpienie co najmniej jednego objawu pierwszorzędowego, w typowej dla *rosacea* lokalizacji, upoważniało do rozpoznania. Współobecność objawów drugorzędowych traktowana była jako kryterium dodatkowe, potwierdzające diagnozę. Zaproponowano wówczas podział trądziku różowatego na 4 podtypy (rumieniowy z teleangiektazjami, grudkowo-krostkowy, oczny i przerostowy) oraz jeden wariant ziarniniakowy (charakteryzujący się obecnością twardych, spoistych monomorficznych grudek lub guzków barwy żółtej, brązowej lub czerwonej ustępujących niekiedy z pozostawieniem blizny). W wariacie tym zmiany szczególnie często zajmowały okolice ust i policzki. Ta postać choroby przysparzała dużych trudności diagnostycznych, ponieważ była pojęciem histopatologicznym i należała do grupy chorób ziarniniakowych twarzy (*granulomatous facial dermatoses*).

Obserwacje prowadzone w kolejnych latach wskazały na pewne słabości tego systemu klasyfikacyjnego. Dotyczyły zwłaszcza podniesienia do rangi diagnostycznych pojedynczych objawów, które w istocie były mało specyficzne. Należały do nich zmiany o typie przemijającego rumienia, grudek, krost lub teleangiektazji, a wykluczenie objawu podstawowego i typowego, jakim jest przerost guzowaty.

Nadal najważniejszym, ale nie jedynym, objawem, którego obecność jest ważna do rozpoznania trądziku różowatego, jest rumień. Rumień może być przelotny, gdy trwa kilka minut, lub utrwalony, kiedy utrzymuje się przez kolejne dni, tygodnie lub miesiące (*persistent erythema*). Obecnie uważa się, że rumień przelotny, bez współlistnienia innych cech *rosacea*, nie może stanowić o rozpoznaniu. Często pierwsze objawy choroby współlistniają z nietolerancją kosmetyków. Zwykle początkowe zmiany pojawiają się około 30. roku życia, natomiast wyraźna progresja choroby i pełny jej rozwój zauważalny jest w kolejnej dekadzie. Wówczas rumień jest już utrwalony, nasila się epizodycznie po ekspozycji na typowe czynniki wyzwalające objawy trądziku, takie jak zmiany

Table I. Diagnostic criteria for rosacea [63]

Diagnostic criteria	Major criteria	Minor criteria
Persistent erythema located in the middle part of the face, intensifying episodically under the influence of typical trigger factors	Flushing – mid-face transient erythema	Skin burning and stinging sensation
	Inflammatory papules and pustules	Edema
Hypertrophic lesions	Telangiectasia	Dry skin sensation
	Ocular changes: – telangiectasias on the edges of the eyelids – inflammation of the edges of the eyelids – inflammation of the cornea or conjunctiva or sclera and cornea	

Tabela I. Kryteria diagnostyczne trądziku różowatego [63]

Kryteria diagnostyczne	Kryteria większe	Kryteria mniejsze
Rumień utrwalony zlokalizowany w obrębie środkowej części twarzy nasilający się epizodycznie pod wpływem typowych czynników prowokujących trądzik różowaty (<i>trigger factors</i>)	<i>Flushing</i> – rumień przelotny środkowej części twarzy	Uczucie palenia i pieczenia skóry
	Grudki zapalne i krosty	Obrzęk
	Teleangiektazje	Uczucie suchości skóry
Zmiany przerostowe	Zmiany oczne: – teleangiektazje na brzegach powiek – zapalenie brzegów powiek – zapalenie rogówki lub spojówek, lub twar- dówki i rogówki	

so-called diagnostic criteria. Transient erythema must be accompanied by at least one other symptom that belongs to major criteria. Erythema usually occurs in the center of the face, cheeks and nose, and tends to spare the area around the mouth. During the course of the disease, a typical evolution of changes is usually observed, from discrete reddening of the skin and single telangiectasias (the so-called preroseacea period) to full-blown ETR (fig. 1). It should be emphasized that telangiectasias around flares of nostrils do not belong to criteria of rosacea, because they are often present in a significant number of elderly men who do not suffer from acne. In the course of ETR, patients most often complain of symptoms of skin hypersensitivity and intolerance to cosmetics.



Figure 1. Erythematotelangiectatic rosacea
Rycina 1. Postać rumieniowa z teleangiektazjami

temperatury, promieniowanie ultrafioletowe, czynniki dietetyczne, stres, zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego. Również w sposób nawrotowy pojawiają się inne klasyczne dla *rosacea* objawy: grudki i krosty.

W 2017 roku międzynarodowy panel ekspercki złożony z grupy specjalistów dermatologów oraz okulistów pochodzących z Afryki, Azji, Europy, Ameryki Północnej i Ameryki Południowej opracował nowy konsensus – ROSacea COnsensus (ROSCO), który finalnie został zaktualizowany w 2019 roku, a także zaakceptowany przez NRS [63]. Istotną zmianą było uznanie dwóch, mogących występować niezależnie, cech diagnostycznych trądziku, tj. rumienia utrwalonego zlokalizowanego w obrębie środkowej części twarzy i nasilającego się epizodycznie pod wpływem typowych czynników prowokujących trądzik różowaty (*trigger factors*) oraz zmian przerostowych (*phymatous changes*). W przypadku ich braku *rosacea* można rozpoznać również na podstawie obecności co najmniej dwóch kryteriów większych. Należą do nich: *flushing* – rumień przelotny środkowej części twarzy, grudki zapalne i krosty, teleangiektazje, manifestacje oczne (teleangiektazje na brzegach powiek, zapalenie brzegów powiek, zapalenie rogówki lub spojówek lub twar-
dówki i rogówki). Kryteria mniejsze mają wartość pomocniczą, a mogą współistnieć z kryteriami diagnostycznymi i/lub większymi. Zaliczamy do nich zgłaszane przez pacjenta dolegliwości podmiotowe, takie jak uczu-



Figure 2. Papulopustular rosacea

Rycina 2. Postać grudkowo-krostkowa trądziku różowatego

PAPULOPUSTULAR ROSACEA (PPR)

This variety is sometimes referred to as the classic variety, in the course of which papules and pustules are dominating. Sometimes there is also a slight exfoliation of the epidermis and thickening of the skin caused by its swelling (fig. 2). It should be remembered that the presence of papules and pustules must be associated with at least one other major criterion (table 1). Inflammatory changes are often accompanied by symptoms of dryness and patients complain of skin burning or stinging. Chronic inflammatory eruptions present in particularly severe forms may lead to development of permanent facial edema and hypertrophic changes. This evolution is more common in males.

PHYMATOUS ROSACEA

The name of this form comes from the Greek word *phyma*, which means tumor. It belongs to rare manifestations of the disease and may affect different parts of the face, hence there are rhinophyma-type lesions located in the nose, gnathophyma – located on the chin and blepharophyma on eyelids. Rhinophyma, or nodular hypertrophy of the nose, is the most frequently observed variant, and the vast majority of it affects Caucasian men over 40 years of age. It is characterized by an irregular nasal skin enlargement and thickening, with severe fibrosis and presence of nodular lesions. It often has a bluish-red shade with clearly marked dilated orifices of the sebaceous glands. These changes concern flares of nostrils and tip of the nose. They may be asymmetrical and, consequently, lead to cosmetically unacceptable hyperkeratotic, variously shaped deformations (fig. 3). Within the hypertrophic changes, folliculitis may develop.

OCULAR ROSACEA

Literature data on the frequency of ocular lesions in the course of rosacea are divergent and range from

cie palenia i pieczenia skóry, obrzęk, a także uczucie świądu lub suchości skóry (tab. 1). Kolejną nowością, zmierzającą do ujednoczenia procesu terapeutycznego, było uznanie fenotypu choroby jako podstawy do zaprojektowania i wdrożenia działań leczniczych.

Obecnie wyróżnia się cztery podtypy lub postaci choroby: rumieniową z teleangiektazjami, grudkowo-krostkową, guzkową oraz oczną, które są obecne u pacjentów w sposób niezależny lub mogą współistnieć. Ponadto w trakcie poszczególnych zaostrzeń tej przewlekłej dermatozy poszczególne epizody mogą mieć odmienne obrazy morfologiczne.

POSTAĆ RUMIENIOWA Z TELEANGIEKTAZJAMI (ERYTHEMATOTELANGIECTATIC ROSACEA, ETR)

Rumień jest niewątpliwie najważniejszym objawem trądziku. Utrwalony i okresowo zaostrzony przez czynniki nasilające chorobę stanowi wystarczające kryterium do jej rozpoznania, ponieważ zaliczany jest do tzw. kryteriów diagnostycznych. Rumień przelotny musi towarzyszyć co najmniej jednemu innemu objawowi, który należy do kryteriów większych. Rumień występuje zwykle w środkowej części twarzy, w obrębie policzków oraz nosa i ma tendencję do oszczędzania okolicy wokół ust. W czasie choroby zwykle obserwuje się typową ewolucję zmian – od dyskretnego zaczerwienienia skóry i pojedynczych teleangiektazji (tzw. okres *prerosacea*) do pełnoobjawowej postaci ETR (ryc. 1). Należy podkreślić, że teleangiektazje zlokalizowane wokół skrzydełek nosa nie należą do kryteriów *rosacea*, gdyż są często obecne u znacznej liczby starszych mężczyzn niechorujących na trądzik. W przebiegu ETR pacjenci najczęściej skarżą się na objawy nadwrażliwości skóry i nietolerancję kosmetyków.

POSTAĆ GRUDKOWO-KROSTKOWA (PAPULOPUSTULAR ROSACEA, PPR)

Odmiana ta nazywana jest niekiedy w piśmiennictwie odmianą klasyczną, w której przebiegu dominującymi zmianami są grudki i krosty. Niekiedy widoczne jest również delikatne złuszczenie naskórka oraz pogrubienie skóry spowodowane jej obrzękiem (ryc. 2). Należy pamiętać, że obecność grudek i krost musi być powiązana z co najmniej jednym, innym kryterium większym (tab. 1). Zmianom zapalnym często towarzyszą objawy suchości, a pacjenci skarżą się na dolegliwości podmiotowe w postaci palenia lub klucia skóry. Przewlekłe utrzymujące się zmiany zapalne, w szczególnie ciężkich postaciach, mogą prowadzić do rozwoju utrwalonego obrzęku twarzy i zmian przerostowych. Ewolucja taka jest częściej obserwowana u mężczyzn.



Figure 3. Phymatous rosacea

Rycina 3. Postać przerostowa trądziku różowatego

3% to 58%, depending on the patient population and specialization of researchers [64]. They can coexist with other forms of rosacea or appear first. Symptoms may not be very specific. These include photophobia, blurred vision, pain, swelling, eyelid fatigue, dry eyes, foreign body sensation, burning and itchy eyes. On the other hand, eye lesions in the form of telangiectasia on the edges of the eyelids, eyelid margin inflammation and inflammation of the cornea or conjunctiva as well as sclera and cornea are among major diagnostic criteria of rosacea (table 1, fig. 4). In the course of rosacea, dysfunction or inflammation of meibomian glands may occur. Recurrent chalazion and hordeolum are the result of coexistent staphylococcal infection.

HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSTIC OF ROSACEA

Rosacea rarely requires taking a specimen for histological examination. Clinical presentation and course of the disease determine the diagnosis. Biopsy of inflammatory-follicular lesions shows an unaltered or slightly remodeled epidermis, i.e. acantotic, with features of disturbed keratinization with an uneven stratum corneum, in which lamellar keratin is intertwined with dense or parakeratotic one. Such a symptom arises as



Figure 4. Ocular rosacea

Rycina 4. Postać oczna trądziku różowatego

POSTAĆ PRZEROSTOWA TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO (PHYMATOUS ROSACEA)

Nazwa tej postaci wywodzi się z greckiego słowa *phyma*, które oznacza guz. Należy do rzadkich manifestacji choroby i może dotyczyć różnych części twarzy, stąd też wyróżnia się zmiany o typie *rhinophyma*, które zlokalizowane są w obrębie nosa, *gnatophyma* – umiejscowione na brodzie, i *blepharophyma* dotyczące powiek. *Rhinophyma*, czyli guzowaty przerost nosa, jest najczęściej obserwowaną odmianą tej postaci. W większości dotyczy mężczyzn rasy kaukaskiej powyżej 40. roku życia. Charakteryzuje się rozrostem i pogrubieniem skóry nosa, powierzchnia skóry jest nieregularna, z nasilonym włóknieniem i obecnością zmian guzowatych. Często przybiera odcień sinoczerwony, z wyraźnie zaznaczonymi poszerzonymi ujściami gruczołów łojowych. Zmiany dotyczą skrzydełek i wierzchołka nosa, mogą być niesymetryczne, a w konsekwencji prowadzą do nieakceptowalnych kosmetycznie hiperkeratotycznych, różnokształtnych zniekształceń (ryc. 3). W obrębie zmian przerostowych może dochodzić do rozwoju zapalenia mieszków włosowych.

POSTAĆ OCZNA TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO (OCULAR ROSACEA)

Dane z piśmiennictwa dotyczące częstości występowania zmian ocznych w przebiegu trądziku różowatego są rozbieżne i wahają się od 3% do 58% w zależności od populacji pacjentów i specjalizacji badaczy [64]. Mogą współistnieć z innymi postaciami *rosacea* lub pojawiać się jako pierwsze. Dolegliwości mogą być mało charakterystyczne. Należą do nich: światłowstręt, nieostre widzenie, ból, obrzęk, męczliwość powiek, suchość oczu, uczucie ciała obcego, pieczenie i świąd oczu. Natomiast zmiany oczne w postaci teleangiektazji na brzegach powiek, zapalenia brzegów powiek i zapalenia rogówki lub spojówek, a także twardówki i rogówki należą do kryteriów większych pomocnych przy rozpoznawaniu trądziku różowatego (tab. 1, ryc. 4). W przebiegu trądziku różowatego może dochodzić do dysfunkcji lub zapalenia gruczołów Meiboma. Nawracająca gradówka i jęczmień są wynikiem współistniejącej infekcji gronkowcowej.

DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO

Trądzik różowaty rzadko wymaga badania histologicznego. Obraz kliniczny i przebieg choroby decydują o rozpoznaniu. W biopsji zmian zapalno-grudkowych stwierdza się niezmienny naskórek lub

a result of irritation of the sensitive and reactive vascular skin, and as a result of improper care. In the rosacea dermis, various types of chronic perivascular and perifollicular inflammatory reactions are found, formed by lymphocytes, histiocytes, and individual neutrophils. Sometimes *Demodex* can be found in orifices of hair follicles. The above changes are accompanied by dilated, thin-walled capillaries and extra-capillary veins, and the connective tissue stroma shows features of solar degeneration with the presence of elastic fibers, the so-called solar elastosis [64].

It should be emphasized that rosacea can sometimes coexist with other dermatoses, for example photodermatitis, psoriasis, contact allergic eczema or seborrheic eczema. Therefore, in cases with an atypical clinical presentation or cases resistant to treatment, additional diagnostic tests, including a skin biopsy, should be performed.

CLINICAL SIMILARITY OF ROSACEA TO OTHER DISEASES

The diagnosis of rosacea is made on the basis of a clinical examination. There are no laboratory tests that would confirm a doctor's diagnosis. Hence, it is very important to know skin lesions with a similar morphological presentation.

The differential diagnosis should include common acne, which, however, differs in the presence of comedones and absence of telangiectasia and ocular symptoms. Moreover, it involves not only the face but also the torso. Although we commonly observe that changes in the course of acne vulgaris also occur in adults, first symptoms are observed in adolescence [65].

Seborrheic dermatitis (SD) may coexist with rosacea, which often makes differential diagnosis difficult. SD affects the scalp, eyebrows and nasolabial folds, which usually remain unaffected in rosacea. Moreover, in the course of SD, increased exfoliation is observed on the surface of erythematous lesions, which is not typical for rosacea [66].

In systemic lupus erythematosus (SLE), butterfly-shaped facial erythematous lesions are observed. They are extremely difficult to distinguish from rosacea eruptions (fig. 1). However, it should be remembered that these changes never appear as an isolated symptom. They are associated with immunological and organ disorders, and are characterized by high dynamics of intensity depending on the severity of SLE. Foci of the DLE type (discoid lupus erythematosus), although they may occupy similar areas, are distinguished by the presence of well-adhering scales, follicular keratosis, and in the case of protracted lesions, also by dyspigmentation, i.e., discoloration in the center and discoloration around the perimeter, as well as scar atrophy. In the differential

nieznacznie przebudowany, tj. akantotyczny z cechami zaburzonego rogowacenia o nierównej warstwie rogowej, w której blaszkowata keratyna przeplata się ze zbitą lub parakeratotyczną. Taki objaw powstaje w wyniku drażnienia wrażliwej i reaktywnej skóry naczyńowej oraz przy niewłaściwej pielęgnacji. W skórze właściwej *rosacea* stwierdza się obecność różnie nasilonego przewlekłego okołonaczyniowego i okołomieszkowego odczynu zapalnego utworzonego przez limfocyty, histiocyty oraz pojedyncze neutrofile. Niekiedy w ujściach mieszków włosowych można stwierdzić obecność nużeńca. Powyższym zmianom towarzyszą poszerzone, cienkościenne naczynia kapilarne i żyłki pozawłóscinkowe, a podścielisko łącznotkankowe ma cechy słonecznej degeneracji z obecnością włókien sprężystych, tzw. *solar elastosis* [64].

Należy podkreślić, że trądzik różowaty może niekiedy współistnieć z innymi dermatozami, na przykład fotodermatozami, łuszczycą, wypryskiem alergicznym kontaktowym lub łojotokowym. Dlatego w przypadkach o nietypowym obrazie klinicznym lub opornych na leczenie należy wykonać dodatkowe badania diagnostyczne z badaniem histologicznym skóry włącznie.

PODOBIENSTWO KLINICZNE TRĄDZIKU RÓŻOWATEGO DO INNYCH CHOROÓB

Rozpoznanie trądziku różowatego ustala się na podstawie badania klinicznego. Nie istnieją żadne badania laboratoryjne, które potwierdziłyby diagnozę lekarza. Dlatego też bardzo istotna jest znajomość zmian skórnych, o podobnym obrazie morfologicznym.

W rozpoznaniu różnicowym powinno się uwzględnić trądzik zwyczajny, który różni się jednak obecnością zaskórników i brakiem teleangiektazji oraz objawów ocznych. Ponadto zajmuje nie tylko twarz, lecz także tułów. Wprawdzie powszechnie obserwujemy, że zmiany w przebiegu trądziku zwyczajnego występują również u osób dorosłych, to jednak pierwsze objawy obserwowane są w wieku dojrzewania [65].

Łojotokowe zapalenie skóry (ŁZS) może współistnieć z trądzikiem różowatym, co często utrudnia diagnostykę różnicową. W przebiegu ŁZS zajęta jest owłosiona skóra głowy, okolice brwi i fałdów nosowo-wargowych, które w przebiegu trądziku różowatego zwykle są niezmiennione. Ponadto w przebiegu ŁZS, na powierzchni zmian rumieniowych, obserwowane jest nasilone złuszczenie, które nie jest typowe dla *rosacea* [66].

W przebiegu tocznia rumieniowatego układowego (*systemic lupus erythematosus* – SLE) obserwuje się obecność zmian rumieniowych na twarzy w kształcie motyla, które niezmiernie trudno jest odróżnić od wykwitów w przebiegu *rosacea* (ryc. 1). Należy

process, histopathological examination is of decisive importance, but in the case of diseases located on the face, it is recommended in exceptional cases [66].

The presence of telangiectasia as well as paroxysmal skin hyperemia turning into cyanosis, combined with heart palpitations and sweating, the so-called flushing, often caused by stress, food, drugs or alcohol consumption, is one of symptoms of a hormonally active tumor – carcinoid tumor. It is a serotonin-producing tumor that is most often located in the gastrointestinal tract. Other symptoms include prolonged and recurring hot flushes, excessive sweating, bronchospasm, abdominal pain and diarrhea. In case of these symptoms, determination of 5-hydroxyindole acetic acid in urine, possibly extended with further diagnostics for carcinoid tumors, is helpful in the differential diagnosis [66].

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease involving mainly lungs, lymph nodes, eyes, parenchymal organs, parotid glands and, less commonly, the central nervous system, heart and bones. The skin is affected in about 30% of patients. Moreover, cutaneous sarcoidosis can develop in the absence of systemic symptoms. Due to the heterogeneous clinical presentation, skin lesions may be very similar to many diseases. Rosacea should be differentiated from lupus pernio, which is a form of frostbite sarcoidosis, which is localized on the skin of the face, in the area of zygomatic and frontal bones and the nose, taking the form of a permanent, raised reddening of the skin of a symmetrical nature. Contrary to rhinophyma, the skin surface is smooth and the nasal septum may also be involved by inflammation. In each patient with cutaneous sarcoidosis, a thorough diagnosis should be made to detect a systemic process, which determines the course of the disease, treatment and prognosis [66].

The development of steroid acne should be considered in patients who have used glucocorticosteroid preparations. Symptoms resemble the pustular form of rosacea. In the course of steroid acne, lesions are usually located around the mouth. The history of prior treatment methods is decisive.

Facial erythema may also result from the development of a toxic reaction to sunlight. Occurrence of changes in other areas of the body exposed to the sun and a repetitive nature of the lesions after exposure to ultraviolet radiation allow differentiation.

ROSACEA AND COEXISTING CONDITIONS

Until recently, rosacea was perceived as an exclusively dermatological disease. In recent years, however, numerous scientific reports have suggested that it is not a separate dermatological condition, and it is a systemic disease associated with chronic inflammation and accompanying systemic diseases of various etiopathogenesis, just like psoriasis. There are numerous reports in the literature on the relationship

jednak pamiętać, że zmiany te nigdy nie występują jako objaw izolowany, łączą się z zaburzeniami immunologicznymi, narządowymi i cechują się dużą dynamiką intensywności, zależną od nasilenia SLE. Ogniska typu DLE (*discoid lupus erythematosus*), mimo że mogą zajmować podobne okolice, odróżnia obecność dobrze przylegającej łuski, rogowacenia mieszkowego, a w przypadku przewlekania się zmian również dyspigmentacja, tj. odbarwienia w centrum i przebarwienia na obwodzie, a także zanik bliznowaty. W procesie różnicowym rozstrzygające znaczenie ma badanie histopatologiczne, które w przypadku chorób umiejscowionych na twarzy rekomendowane jest wyjątkowo [66].

Obecność teleangiektazji, a także napadowego przekrwienia skóry przechodzącego w sinicę, połączone z kołataniem serca i potami, tzw. *flushing*, często spowodowanego stresem, posiłkiem, lekami lub spożyciem alkoholu, należy do objawów hormonalnie czynnego nowotworu – rakowiaka. Jest to guz wytwarzający serotoninę, który zlokalizowany jest najczęściej w obrębie przewodu pokarmowego. Do innych objawów należą: przedłużające się i nawracające uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się, skurcz oskrzeli, ból brzucha i biegunka. W przypadku występowania tych symptomów w diagnostyce różnicowej pomocne jest oznaczenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu poszerzone ewentualnie o dalszą diagnostykę w kierunku rakowiaka [66].

Sarkoidoza jest ziarniniakową chorobą układową zajmującą głównie płuca, węzły chłonne, oczy, narządy mięsiste, ślinianki przyuszne, a rzadziej ośrodkowy układ nerwowy, serce i kości. Skóra zajęta jest u około 30% chorych. Ponadto sarkoidoza skórna może rozwinąć się mimo braku objawów ogólnoustrojowych. Z uwagi na heterogeny obraz kliniczny zmiany skórne mogą być bardzo podobne do wielu chorób. Trądzik różowaty należy różnicować z *lupus pernio*, czyli odmrozinową postacią sarkoidozy, która lokalizuje się na skórze twarzy, w okolicach kości jarzmowych, czołowych oraz nosa, przyjmując postać trwałego, uniesionego, symetrycznego zaczerwienienia skóry. W przeciwieństwie do *rhinophyma*, powierzchnia skóry jest gładka, a proces zapalny może dotyczyć także przegrody nosa. U każdego pacjenta z sarkoidozą skórną należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w kierunku procesu układowego, od którego zależy przebieg choroby, leczenie i rokowanie [66].

U chorych, którzy stosowali preparaty glikokortykosteroidowe, należy wziąć pod uwagę rozwój trądziku posteroïdowego. Objawy przypominają krostkową postać trądziku różowatego. W przebiegu trądziku posteroïdowego zmiany zazwyczaj lokalizują się wokół ust. Rozstrzygające znaczenie ma wywiad dotyczący metod wcześniejszego leczenia.

between rosacea and diseases of the cardiovascular and digestive systems, neurological and autoimmune diseases, as well as some cancers [67]. Zhang *et al.*, in their meta-analysis of a large group of patients, showed a significant relationship between the disease and cardiovascular disorders, arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance and diabetes [68]. The coexistence of arterial hypertension was more often observed in the group of men.

As mentioned earlier, there are also numerous literature reports on the association of rosacea with diseases of the gastrointestinal tract, such as: inflammatory bowel disease, celiac disease, irritable bowel syndrome, SIBO or gastrointestinal reflux. Among all the listed gastroenterological diseases, the relationship between IBD and rosacea seems to be the strongest [69].

Clinical trials also indicate a possible coexistence of rosacea with symptoms of anxiety and depression. The literature also describes a relationship between rosacea and Parkinson's disease, dementia (in particular with Alzheimer's disease), multiple sclerosis and brain gliomas [70]. Coexistence of migraine has been reported more frequently in women with the ocular form of the disease [71].

Data on the association of cancer with rosacea are limited. A significant association of rosacea with thyroid cancer and non-melanocytic skin neoplasms, in particular with basal cell carcinoma, has been described. It was pointed out that the incidence of non-melanocytic skin cancers, breast cancer and liver cancer was higher in patients with rosacea compared to the general population, and the incidence of gliomas was higher among men with rosacea [72].

It should be emphasized that rosacea is associated with chronic inflammation of the skin, that can affect the entire body. Although today it is not possible to capture all pathogenetic relationships of various diseases, there is a need to emphasize this phenomenon and to actively search for comorbidities in people with rosacea.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

Rumień twarzy może być także wynikiem rozwoju reakcji toksycznej na światło słoneczne. Różnicujące jest występowanie zmian w innych, ekspozycyjnych na działanie słońca okolic skóry oraz powtarzalność zmian po ekspozycjach na promieniowanie ultrafioletowe.

TRĄDZIK RÓŻOWATY A CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Do niedawna trądzik różowaty był postrzegany jako choroba dotycząca wyłącznie skóry. W ostatnich latach pojawiły się jednak liczne doniesienia naukowe sugerujące, że nie stanowi odrębnej jednostki dermatologicznej, a podobnie jak łuszczyca, jest chorobą ogólnoustrojową związaną z przewlekłym stanem zapalnym i towarzyszącą różnym pod względem etiopatogenezy chorobom ogólnoustrojowym. W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia na temat związku trądziku różowatego z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pokarmowego, neurologicznymi, autoimmunologicznymi, a także niektórymi nowotworami [67]. Badania Zhang i wsp. będące metaanalizą dużej grupy pacjentów wskazały na istotny związek choroby z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, insulinoopornością, a także cukrzycą [68]. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego częściej obserwowano u mężczyzn.

Jak wspomniano wcześniej, w literaturze istnieją także liczne doniesienia świadczące o związku trądziku różowatego z chorobami przewodu pokarmowego, takimi jak nieswoiste zapalenia jelit, celiakia, zespół jelita drażliwego, zespół SIBO oraz refluks żołądkowo-jelitowy. Spośród wszystkich wymienionych schorzeń gastroenterologicznych związek nieswoistego zapalenia jelit z trądzikiem różowatym wydaje się najsilniejszy [69].

Badania kliniczne wskazują również na możliwość współwystępowania trądziku różowatego z objawami lęku i depresji. W piśmiennictwie opisywano także związek trądziku różowatego z chorobą Parkinsona, demencją (w szczególności z chorobą Alzheimera), stwardnieniem rozsianym oraz glejakami mózgu [70]. Współwystępowanie migreny stwierdzano częściej u kobiet z postacią oczną choroby [71].

Dane na temat związku chorób nowotworowych z trądzikiem różowatym są ograniczone. Opisywany jest istotny związek trądziku różowatego z rakiem tarczycy oraz niemelanocytowymi nowotworami skóry, zwłaszcza z rakiem podstawnkomórkowym. Wskazywano na większą częstość występowania niemelanocytowych nowotworów skóry, raka piersi i raka wątroby u pacjentów z *rosacea* w porównaniu z populacją ogólną oraz częstszego występowania glejaków wśród mężczyzn z trądzikiem różowatym [72].

Należy podkreślić, że trądzik różowaty łączy się z przewlekłym stanem zapalnym skóry, który może

oddziaływać na cały organizm. Chociaż do dziś nie we wszystkich przypadkach udaje się uchwycić związek patogenetyczny różnych chorób, to jednak istnieje potrzeba podkreślenia tego zjawiska i aktywnego poszukiwania chorób współistniejących.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

- Alexis A.F., Callender V.D., Baldwin H.E., Desai S.R., Rendon M.I., Taylor S.C.: Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80, 1722-1729.
- Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., Mannis M., Steinhoff M., Tan J., et al.: Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 148-155.
- Marson J.W., Baldwin H.E.: Rosacea: a holistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol* 2020, 59, 175-182.
- Thiboutot D., Anderson R., Cook-Bolden F., Draelos Z., Gallo R.L., Granstein R.D., et al.: Standard management options for rosacea: the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2020, 82, 1501-1510.
- Rodrigues-Braz D., Zhao M., Yesilirmak N., Aractingi S., Behar-Cohen F., Bourges J.L.: Cutaneous and ocular rosacea: common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis* 2021, 27, 323-353.
- Buddenkotte J., Steinhoff M.: Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res* 2018, 7, e1885.
- Awosika O., Oussedik E.: Genetic predisposition to rosacea. *Dermatol Clin* 2018, 36, 87-92.
- Chang A.L.S., Raber I., Xu J., Li R., Spitale R., Chen J., et al.: Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol* 2015, 135, 1548-1555.
- Egeberg A., Hansen P.R., Gislason G.H., Thyssen J.P.: Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 667-672.
- Woo Y.R., Lim J.H., Cho D.H., Park H.J.: Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. *Int J Mol Sci* 2016, 17, e1562.
- Ozturk M., An I.: Do blood groups play a role in etiology of rosacea? *J Cosmet Dermatol* 2020, 19, 400-403.
- Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S., Nowak P., Aubert J., Mess C., et al.: Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2011, 15, 53-62.
- Buhl T., Sulk M., Nowak P., Buddenkotte J., McDonald I., Aubert J., et al.: Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J Invest Dermatol* 2015, 135, 2198-2208.
- Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T., Borkowski A.W., Morizane S., Nakatsui T., et al.: TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 688-697.
- Two A.M., Del Rosso J.Q.: Kallikrein 5-mediated inflammation in rosacea: clinically relevant correlations with acute and chronic manifestations in rosacea and how individual treatments may provide therapeutic benefit. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014, 7, 20-25.
- Sulk M., Seeliger S., Aubert J., Schwab V.D., Cevikbas F., Rivier M., et al.: Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 1253-1262.
- Chen Y., Moore C.D., Zhang J.Y., Hall R.P., MacLeod A.S., Liedtke W.: TRPV4 moves toward center-fold in rosacea pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2017, 137, 801-804.
- Gouin O., L'Herondelle K., Lebonvallet N., Le Gall-Ianotto C., Sakka M., Buhé V., et al.: TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell* 2017, 8, 644-661.
- Chen L., Zheng J.: Does sensitive skin represent a skin condition or manifestations of other disorders? *J Cosmet Dermatol* 2021, 20, 2058-2061.
- Kim H.S.: Microbiota in rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2020, 21, 25-35.
- Zegarska B., Korenkiewicz J., Gwieżdździński Z., Zegarski W.: Występowanie *Helicobacter pylori* w błonie śluzowej żołądka u chorych z trądzikiem różowatym. *Przegl Dermatol* 1993, 80, 480-483.
- Wienholtz N.K.F., Christensen C.E., Coskun H., Zhang D.G., Ghanizada H., Egeberg A., et al.: Infusion of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 in patients with rosacea induces flushing and facial edema that can be attenuated by sumatriptan. *J Invest Dermatol* 2021, 7, 1687-1698.
- Gao C., Ge L., Chen D., Zhang M., Zhao L., Liu W., et al.: Increased frequency of circulating classical monocytes in patients with rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021, 14, 1629-1636.
- Szlachcic A.: The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, 16, 328-333.
- Hartono S.P., Bedell V.M., Alam S.K., O'Gorman M., Serres M., Hall S.R., et al.: Vascular endothelial growth factor as an immediate-early activator of ultraviolet-induced skin injury. *Mayo Clin Proc* 2022, 97, 154-164.
- Yuan X., Huang X., Wang B., Huang Y.X., Zhang Y.Y., Tang Y., et al.: Relationship between rosacea and dietary factors: a multicenter retrospective case-control survey. *J Dermatol* 2019, 46, 219-225.
- Katta R., Kramer M.J.: Skin and diet: an update on the role of dietary change as a treatment strategy for skin disease. *Skin Therapy Lett* 2018, 23, 1-5.

28. Li S., Cho E., Drucker A.M., Qureshi A.A., Li W.Q.: Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76, 1061-1067.
29. Yang F., Zheng J.: Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell* 2017, 8, 169-177.
30. Alia E., Feng H.: Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: the cause, the trigger, and the positive effects of different foods. *Clin Dermatol* 2022, 40, 122-127.
31. Darrigade A.S., Dendooven E., Aerts O.: Contact allergy to fragrances and formaldehyde contributing to papulopustular rosacea. *Contact Dermatitis* 2019, 81, 395-397.
32. Searle T., Ali F.R., Carolides S., Niaimi F.: Rosacea and diet: what is new in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol* 2021, 14, 49-54.
33. Li S., Chen M.L., Drucker A.M., Cho E., Geng H., Qureshi A.A., et al.: Association of caffeine intake and caffeinated coffee consumption with risk of incident rosacea in women. *JAMA Dermatol* 2018, 154, 1394-1400.
34. Yuan X., Yin D.: Association between rosacea and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther* 2021, 34, e14747.
35. Polkowska-Prószczyńska B., Gerkowicz A., Krasowska D.: The gut microbiome alterations in allergic and inflammatory skin diseases – an update. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020, 34, 455-464.
36. Joura M.I., Brunner A., Nemes-Nikodem E., Sardy M., Ostorhazi E.: Interaction between immune system and the microbiome of skin, blood and gut in pathogenesis of rosacea. *Acta Microbiol Immunol Hungarica* 2021, 68, 1-6.
37. Balato A., Cacciapuoti S., Di Caprio R., Marasca C., Masara A., Raimondo A., et al.: Human microbiome: composition and role in inflammatory skin diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 2019, 67, 1-18.
38. Chen Y.J., Lee W.H., Ho H.J., Tseng C.H., Wu C.Y.: An altered fecal microbial profiling in rosacea patients compared to matched controls. *J Formos Med Assoc* 2020, 120, 256-264.
39. Nam J.H., Yun Y., Kim H.S., Kim H.N., Jung H.J., Chang Y., et al.: Rosacea and its association with enteral microbiota in Korean females. *Exp Dermatol* 2018, 27, 37-42.
40. Sener S., Akbas A., Kilinc F., Baran P., Erel O., Aktas A.: Thiol/disulfide homeostasis as a marker of oxidative stress in rosacea: a controlled spectrophotometric study. *Cutan Ocul Toxicol* 2019, 38, 55-58.
41. Manzhali E., Hornuss D., Stremmel W.: Intestinal-borne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917. *World J Gastroenterol* 2016, 22, 5415-5421.
42. Fortuna M.C., Garelli V., Pranteda G., Romaniello F., Cardone M., Carlesimo M., et al.: A case of scalp rosacea treated with low dose doxycycline and probiotic therapy and literature review on therapeutic options. *Dermatol Ther* 2016, 29, 249-251.
43. Han J., Liu T., Zhang M., Wang A.: The relationship between inflammatory bowel disease and rosacea over the lifespan: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018, 43, 497-502.
44. Holmes A.D., Spoenlin J., Chien A.L., Baldwin H., Chang A.L.S.: Evidencebased update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 156-166.
45. Li S., Cho E., Drucker A.M., Qureshi A.A., Li W.Q.: Obesity and risk for incident rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77, 1083-1087.
46. Akin Belli A., Ozbas Gok S., Akbaba G., Etku F., Dogan G.: The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol* 2016, 26, 260-264.
47. Mashimo M., Nishikawa M., Higuchi K., Hirose M., Wei Q., Haque A., et al.: Production of reactive oxygen species in peripheral blood is increased in individuals with *Helicobacter pylori* infection and decreased after its eradication. *Helicobacter* 2006, 11, 266-271.
48. Drago F., Ciccarese G., Parodi A.: Effects of the treatment for small intestine bacterial overgrowth on rosacea. *J Dermatol* 2017, 44, 321.
49. Weinstock L.B., Steinhoff M.: Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, 875-876.
50. Agnoletti A.F., DE Col E., Parodi A., Schiavetti I., Savarino V., Rebora A., et al.: Etiopathogenesis of rosacea: a prospective study with a three-year follow-up. *G Ital Dermatol Venereol* 2017, 152, 418-423.
51. Qiu J., Zhou H., Jing Y., Dong C.: Association between blood microbiome and type 2 diabetes mellitus: a nested case-control study. *J Clin Lab Anal* 2019, 33, e22842.
52. Olde Loohuis L.M., Mangul S., Ori A.P.S., Jospim G., Koslicki D., Yang H.T., et al.: Transcriptome analysis in whole blood reveals increased microbial diversity in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2018, 8, e96.
53. Whittle E., Leonard M.O., Harrison R., Gant T.W., Tonge D.P.: Multi-method characterization of the human circulating microbiome. *Front Microbiol* 2018, 9, e3266.
54. Li Q., Wang C., Tang C., Zhao X., He Q., Li J.: Identification and characterization of blood and neutrophil-associated microbiomes in patients with severe acute pancreatitis using next-generation sequencing. *Front Cell Infect Microbiol* 2018, 8, e5.
55. Ring H.C., Thorsen J., Saunte D.M., Lilje B., Bay L., Theut Riis P., et al.: Moderate to severe hidradenitis suppurativa patients do not have an altered bacterial composition in peripheral blood compared to healthy controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, 125-128.
56. Markova N.D.: Eubiotic vs. dysbiotic human blood microbiota: the phenomenon of cell wall deficiency and disease-trigger potential of bacterial and fungal L-forms. *Discov Med* 2020, 29, 31-40.
57. Yun Y., Kim H.N., Chang Y., Lee Y., Ryu S., Shin H., et al.: Characterization of the blood microbiota in Korean females with rosacea. *Dermatology* 2019, 235, 255-259.
58. Kuchly B., Aucher P., Violette J., Bourdiol M.C.: Rheinheimera bacteremia. *Med Mal Infect* 2020, 50, 377-378.
59. Thompson K.G., Rainer B., Antonescu C., Florea L., Mongodin E.F., Kang S., et al.: Comparison of the skin microbiota in acne and rosacea. *Exp Dermatol* 2021, 30, 1375-1380.
60. O'Reilly N., Bergin D., Reeves E.P., McElvaney N.G., Kavanagh K.: Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol* 2012, 166, 753-760.
61. Dahl M.V., Ross A.J., Schlievert P.M.: Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50, 266-272.

62. Wilkin J., Dahl M., Detmer M., Drake L., Feinstein A., Odom R., et al.: Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 584-587.
63. Schaller M., Almeida L.M.C., Bewley A., Cribier B., Del Rosso J., Dlova N.C., et al.: Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea CONsensus 2019 panel. *Br J Dermatol* 2020, 182, 1269-1276.
64. Barnhill R.D., Desman G.T. [In:] Barnhill's Dermatopathology Challenge. G.T. Desman, R.L. Barnhill (ed). McGraw-Hill Education, New York, 2016, 341-342.
65. Chen H., Lai W., Zheng Y.: Rosacea in acne vulgaris patients: subtype distribution and triggers assessment-A cross-sectional study. *J Cosmet Dermatol* 2021, 20, 1889-1896.
66. Searle T., Al-Niaimi F., Ali F.R.: Rosacea. *Br J Hosp Med* 2021, 82, 1-8.
67. Morss-Walton P., McGee J.S.: Rosacea, not just skin deep: understanding the systemic disease burden. *Clin Dermatol* 2021, 39, 695-700.
68. Zhang J., Yan Y., Jiang P., Liu Z., Liu Y., Liu Y., et al.: Association between rosacea and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2021, 20, 2715-2722.
69. Wang F.Y., CHI C.C.: Rosacea, germs, and bowels: a review on gastrointestinal comorbidities and gut-skin axis of rosacea. *Adv Ther* 2021, 38, 1415-1424.
70. Chang H.C., Huang Y.C., Lien Y.J., Chang Y.S.: Association of rosacea with depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022, 299, 239-245.
71. Christensen C.E., Andersen F.S., Wienholtz N., Egeberg A., Thyssen J.P., Ashina M.: The relationship between migraine and rosacea: systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2018, 38, 1387-1398.
72. Haber R., El Gemayel M.: Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. *J Am Acad Dermatol* 218, 78, 786-792.

Received: 15.03.2022

Accepted: 29.03.2022

Otrzymano: 15.03.2022 r.

Zaakceptowano: 29.03.2022 r.

How to cite this article

Woźniacka A., Czuwara J., Krasowska D., Chlebus E., Wąsik G., Wojas-Pelc A., Rudnicka L., Narbutt J., Adamski Z., Batycka-Baran A., Czajkowski R., Czarnecka-Operacz M., Flisiak I., Kowalewski C., Lesiak A., Maj J., Majewski S., Nowicki R., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Olszewska M., Placek W., Reich A., Sokołowska-Wojdyło M., Szepietowski J., Zalewska-Janowska A., Zegarska B.: Rosacea. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. Epidemiology, classification and clinical presentation. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 101-121. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.117981>.