



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ & ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ

## ΤΙΤΛΟΣ

**ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΦΟΙΤΗΤΗ:**

**ΔΗΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΥ ΖΩΗ**

**ΑΜ: 18678007**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ**

**ΤΙΤΛΟΣ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2023**



# UNIVERSITY OF WEST ATTICA

FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

**DIVISION OF AESTHETICS & COSMETOLOGY**

## **TITLE**

**ROSACEA TRIGGER FACTORS**

## **DISSERTATION**

**NAME:**

**DIMITROPOULOU ZOI**

**Candidate Number: 18678007**

**SUPERVISOR: EFSTATHIOS RALLIS**

**TITLE: ASSOCIATE PROFESSOR OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY  
IN AESTHETICS AND COSMETOLOGY FACULTY OF BIOMEDICAL SCIENCES DEPARTMENT**

**ATHENS 2023**

## Τίτλος εργασίας

### Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΡΑΛΛΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ	Αναπληρωτής Καθηγητής	
	ΚΕΦΑΛΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	Καθηγήτρια, Κοσμήτορας	
	ΓΚΡΕΚ ΙΩΑΝΝΑ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια	


## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Δημητροπούλου Ζωή του Χρήστου, με αριθμό μητρώου 18678007 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα



# Πίνακας περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 <sup>ο</sup> : ΈΝΝΟΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	4
1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	4
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup> : ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	7
2.1 ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ .....	7
2.1.1 <i>Επιδημιολογικά Δεδομένα με βάση τη φυλή</i> .....	7
2.1.2 <i>Επιδημιολογικά δεδομένα με βάση το φύλο και την ηλικία</i> .....	8
2.1.3 <i>Επιδημιολογικά δεδομένα συμπτωμάτων της νόσου</i> .....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 <sup>ο</sup> : ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟΥ .....	13
3.1 ΕΝΔΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	13
3.2 ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	14
3.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	18
3.3.1 <i>Φυσική ανοσία</i> .....	19
3.3.2 <i>Επίκτητη ανοσία</i> .....	21
3.4 ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ .....	21
3.4.1 <i>Αγγειακή απορρύθμιση</i> .....	21
3.4.2 <i>Νευροαγγειακή απορρύθμιση</i> .....	21
3.5 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΕΚΚΡΙΤΙΚΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ .....	23
3.5.1 <i>Σμηγματογόνοι αδένες</i> .....	23
3.5.2 <i>Μείβομιοι αδένες</i> .....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 <sup>ο</sup> : ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟΥ.....	24
4.1 ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	24
4.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟΥ .....	24
4.3 ΣΤΑΔΙΑ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΤΗΣ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟΥ .....	26
4.3.1 <i>Ιστοπαθολογικά γνωρίσματα των σταδίων</i> .....	26
4.3.2 <i>Ιστοπαθολογία του ρινοφύματος</i> .....	27
4.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΥΠΟΤΥΠΟ .....	27
4.4.1 <i>Ερυθματοτηλεαγγειεκτασικός υπότυπος</i> .....	27
4.4.2 <i>Βλατιδοφλυκταινώδης υπότυπος</i> .....	29
4.4.3 <i>Αδενικός υπότυπος</i> .....	30
4.4.4 <i>Οφθαλμικός υπότυπος</i> .....	31
4.5 ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΗΣ ΡΟΔΟΧΡΟΥΣ ΝΟΣΟΣ .....	32
4.6 ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΜΕ ΤΗ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟ .....	33
4.6.1 <i>Περιστοματική δερματίτιδα</i> .....	33
4.6.2 <i>Πυόδερμα προσώπου ή ροδόχρους fulminans</i> .....	33
4.6.3 <i>Ροδόχρους conglobata</i> .....	34
4.7 ΛΙΠΙΔΟΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΣ ΦΡΑΓΜΟΣ ΚΑΙ ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΟΙ ΑΔΕΝΕΣ .....	34
4.8 ΡΟΔΟΧΡΟΥΣ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ .....	36
4.9 ΡΟΔΟΧΡΟΥΣ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΣΚΟΥΡΟΧΡΩΜΟΥΣ ΦΩΤΟΤΥΠΟΥΣ .....	37
5.1 ΦΥΣΙΚΟ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ .....	38
5.1.1 <i>Υπεριώδης ακτινοβολία</i> .....	38
5.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	38
5.2.1 <i>Θερμά ροφημάτα και τρόφιμα</i> .....	39
5.2.2 <i>Κιναμαλδεΐδη</i> .....	40
5.2.3 <i>Αλκοόλ</i> .....	41
5.2.4 <i>Καψαΐνη</i> .....	41
5.2.5 <i>Φορμαλδεΐδη</i> .....	42
5.2.6 <i>Ισταμίνη</i> .....	42
5.2.7 <i>Νικοτινικό οξύ / Νιασίνη</i> .....	43

5.2.8	<i>Καφεΐνη</i>	43
5.3	<b>ΟΡΓΑΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>	44
5.3.1	<i>Άξονας εντέρου – δέρματος</i>	44
5.3.2	<i>Επίδραση των ορμονών σε γυναίκες με ροδόχρου νόσο</i>	45
5.4	<b>ΣΥΝΝΟΣΥΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗ ΡΟΔΟΧΡΟΥ ΝΟΣΟ</b>	46
5.5	<b>ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ</b>	47
5.5.1	<i>Ροδόχρους νόσος και χρήση προστατευτικής μάσκας κατά SARS – CoV-2</i>	47
5.5.2	<i>Κάπνισμα</i>	47
5.5.3	<i>Χρήση προϊόντων δέρματος</i>	48
	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>51</b>
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>54</b>

## Περίληψη

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση πρόσφατων δεδομένων σχετικά με τους προδιαθεσικούς παράγοντες της ροδόχρου νόσου, καθώς και ζητημάτων που αφορούν την εν λόγω πάθηση.

Αρχικά, γίνεται αναφορά στα ιστορικά δεδομένα της ροδόχρου νόσου, από τον 14<sup>ο</sup> αιώνα που ξεκινάει η διερεύνησή της έως και σήμερα. Αναλύεται ο ορισμός της νόσου και διευκρινίζονται τα βασικά της γνωρίσματα στο πρόσωπο και τους οφθαλμούς, αλλά και ειδικά διαγνωστικά κριτήρια που την διαφοροποιούν από άλλες παθήσεις του δέρματος. Με βάση επιδημιολογικά κριτήρια εξετάζεται η συχνότητα και η έκταση εμφάνισης της ροδόχρου σε σχέση με την ηλικία, τη φυλή και τους φωτότυπους. Μελετώνται επίσης σειρά παραγόντων που σχετίζονται με την καθημερινότητα του ατόμου και φαίνεται να απορυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα πυροδοτώντας λειτουργίες του που οδηγούν στην παραγωγή προφλεγμονώδων παραγόντων από τα κύτταρα, και τελικά στη φλεγμονή του δέρματος. Αναφέρονται επίσης τα κλινικά χαρακτηριστικά της ροδόχρου νόσου που κατηγοριοποιούνται σε 4 υπότυπους οι οποίοι συναντώνται είτε ξεχωριστά, είτε σε συνδυασμό μεταξύ τους. Αναλύονται φλεγμονώδεις παθήσεις του προσώπου και των οφθαλμών με παρόμοια κλινική εικόνα, που ενδεχομένως να συνυπάρχουν με τη ροδόχρου νόσο και να εμποδίζουν την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωσή της.

Τέλος, καθώς έως σήμερα δεν έχουν αποδοθεί με απόλυτη εγκυρότητα τα αίτια εμφάνισης της ροδόχρου νόσου, εξετάζονται οι επικρατέστερες απόψεις σχετικά με τους παράγοντες προδιάθεσης και πυροδότησής της.

## **Summary**

This is a reference review consisting of data regarding Rosacea trigger factors, as well as additional information. Firstly, reference is made to the historical data of the rosacea disease, from the 14th century when its research began until today. The definition of the disease is analyzed and its main features on the face and eyes are clarified, as well as special diagnostic criteria that differentiate it from other skin diseases. Based on epidemiological criteria, the frequency and extent of the occurrence of rosacea is examined in relation to age, race and phototypes. From a person's daily life, a number of factors are being studied that seem to deregulate the immune system by triggering its functions leading to the production of pro-inflammatory factors by the cells and ultimately to the inflammation of the skin. The clinical characteristics of rosacea are also mentioned, which are categorized into 4 subtypes which occur either separately or in combination with each other. Inflammatory diseases of the face and eyes with a similar clinical picture are analyzed, which may coexist with rosacea and prevent its timely and valid diagnosis. Finally, since the causes of the appearance of rosacea have not been attributed with absolute validity to date, the prevailing opinions regarding its predisposing and triggering factors are examined.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο προβληματισμός της επιστημονικής κοινότητας και η εντατικότερη μελέτη σε σχέση με τη ροδόχρου νόσο, ξεκινάει μόλις τον προηγούμενο αιώνα, παρά το γεγονός ότι αναφορές γύρω από αυτή συναντάμε και σε προγενέστερα χρονικά διαστήματα. Ο προσδιορισμός των προδιαθεσικών της παραγόντων αποτελεί πρωταρχικό στόχο των ειδικών, καθώς είναι ξεκάθαρο ότι μόνο με αυτό τον τρόπο θα οδηγηθούν στην εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών αντιμετώπισης της πάθησης.

Συγκεκριμένα, θα αναλυθούν τα επιδημιολογικά δεδομένα, τα διάφορα αίτια και μηχανισμοί πρόκλησης και ανάπτυξης της νόσου, τα κλινικά της χαρακτηριστικά και τελικώς οι παράγοντες που καθιστούν ορισμένους πληθυσμούς επιρρεπείς. Αυτό που χαρακτηρίζει τη ροδόχρου νόσο είναι, πως παρότι μπορεί να γίνει σχετικά εύκολα η διάγνωση, δεν έχει αναγνωριστεί η ακριβής παθογένεια. Επομένως, η διερεύνηση των προδιαθεσικών της παραγόντων μπορεί να κατευνάσει τα συμπτώματά της, αλλά και να διευκολύνει την εύρεση θεραπειών.

Η ροδόχρου νόσος απασχολεί την ανθρωπότητα από το μεσαιώνα. Τα ερυθρά πρόσωπα ήταν συσχετισμένα με την κατανάλωση αλκοόλ, βίαιη συμπεριφορά, ανθυγιεινό τρόπο ζωής ή χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Αν και το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της νόσου παραμένει άγνωστο, πιθανολογείται πως η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού και του νευρικού συστήματος, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των συμβιωτικών βακτηριών αλλά και διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, ενοχοποιούνται για αυτή τη δερματοπάθεια.

Ο επιπολασμός της ροδόχρου νόσου φαίνεται να είναι υψηλότερος σε άτομα με φωτότυπο κατά Fitzpatrick I ή II και άτομα με καταγωγή από βόρεια ή ανατολική Ευρώπη, ωστόσο έχει παρατηρηθεί και σε άτομα άλλων εθνικοτήτων. Επιπλέον, φαίνεται να αφορά ηλικίες μεταξύ 30 - 50 ετών και πλήττει κυρίως γυναίκες, κάτι το οποίο δεν επιβεβαιώνουν πρόσφατες μελέτες. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που θα αναφερθούν παρακάτω, βοηθούν στο διαχωρισμό της ροδόχρου νόσο από άλλες νόσους με όμοια συμπτώματα, όπως η ακμή (στη βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο) και το κριθαράκι (κριθή) στην οφθαλμική ροδόχρου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: Έννοια και ιστορική ανασκόπηση της νόσου

### 1.1 Ιστορική αναδρομή

Η ιστορική καταγραφή της ροδόχρου νόσου ξεκινάει από τον 14<sup>ο</sup> αιώνα και φαίνεται να επιβεβαιώνει την αντίληψη ότι πολλές από τις δερματικές παθήσεις που πιστεύεται ότι οφείλονται στο σύγχρονο τρόπο ζωής, στην πραγματικότητα προϋπήρχαν.

Το 14<sup>ο</sup> αιώνα, ο Dr. Guy de Chauliac, χειρουργός γαλλικής καταγωγής, κατέγραψε «κόκκινες βλάβες στο πρόσωπο, κυρίως στη μύτη και τις παρειές» και ονόμασε την πάθηση “goutterose”, δηλαδή «ροζ σταγόνα» ή “couperose”.<sup>1</sup> Ο τελευταίος όρος χρησιμοποιείται στη Γαλλία ακόμη και σήμερα.<sup>1</sup>

Το 15<sup>ο</sup> αιώνα, ο Άγγλος συγγραφέας Chaucer περιγράφει στο βιβλίο του «Οι Ιστορίες του Καντέρμπερυ» έναν χαρακτήρα ο οποίος πάσχει από μια ασθένεια που μοιάζει με τη ροδόχρου νόσο.<sup>2</sup> Επιπλέον στον πίνακα του Ghirlandaio «Ο ηλικιωμένος Άντρας και ο Εγγονός του» (1480) απεικονίζεται ένας άνδρας στο πρόσωπο του οποίου φαίνεται η συγκεκριμένη νόσος.<sup>1,2</sup>

Κατά τον 16<sup>ο</sup> αιώνα η συγκεκριμένη δερματική νόσος εμφανίζεται επίσης στον χώρο της τέχνης, καθώς ένας χαρακτήρας σε έργα του Shakespeare διαθέτει «βολβοειδή» μύτη, γνωστή ως ρινόφυμα.<sup>1</sup> Σχετικά με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ροδόχρου νόσου συναντώνται θεραπείες με αλοιφές που περιείχαν συστατικά όπως υδράργυρο, θείο και αίμα ταύρου.<sup>1</sup> Άλλες θεραπείες που αναφέρονται, ήταν η εφαρμογή της βδέλλας στις προβληματικές περιοχές ή η θεραπευτική φλεβοτομή σε σημεία του σώματος όπως το χέρι, το μέτωπο και τη μύτη (θεραπευτική μέθοδος ακολουθούμενη ήδη από τον Γαληνό για άλλες ασθένειες όπως η επιληψία, αρθρίτιδα, ζαλάδα, κ.ά.).<sup>3</sup>

Προχωρώντας στο 19<sup>ο</sup> αιώνα, η καταγραφή της ροδόχρου νόσου αποκτά περισσότερο επιστημονικό χαρακτήρα. Ο Dr. Thomas Bateman σημειώνει το 1812, πως «Η τέλεια θεραπεία για τη ροδόχρου νόσο, στην πραγματικότητα δεν ολοκληρώνεται ποτέ».<sup>1</sup> Ο ίδιος το 1836, συγκρίνοντας την κοινή ακμή με τη ροδόχρου νόσο, πέρα από το κοινό χαρακτηριστικό των μικρών «πυώδων φυμάτιων», στη δεύτερη περίπτωση παρατηρεί χαρακτηριστικά όπως η γυαλιστερή ερυθρότητα και η ανώμαλη τραχιά όψη του δέρματος σε σημεία όπως η κορυφή της μύτης και οι παρειές.<sup>4</sup>

Μία από τις παλαιότερες απεικονίσεις της ροδόχρου νόσου, συναντάται στο βιβλίο “On Cutaneous Diseases” του Dr. Robert Willan το 1817, ενώ το 1834 ο γιατρός Robert

Macnish στο βιβλίο του “Anatomy of Drunkness” συνδέει τη ροδόχρου νόσο με το κρασί.<sup>1</sup> Χαρακτηριστικά αναφέρει πως «το κόκκινο των παρειών του θυμίζει πολύ την απόχρωση του κρασιού».<sup>1</sup>

Το 1869 εκδόθηκε ο Άτλας του Von Hebra ο οποίος περιλάμβανε λιθογραφίες από δερματολογικά νοσήματα.<sup>2</sup> Τα έργα του παθολόγου και δερματολόγου Carl Heitzman από το συγκεκριμένο σύγγραμμα, αποτελούν χαρακτηριστικές απεικονίσεις της βλατιδοφλυκταϊνώδους ροδόχρου νόσου και του ρινοφύματος, με μια τάση έντονης υπερβολής από τους καλλιτέχνες κατά το σχεδιασμό του τελευταίου.<sup>2</sup>

Το πρώτο σύγγραμμα δερματολογίας που περιείχε ποικιλία φωτογραφικών απεικονίσεων εκδόθηκε στις ΗΠΑ το 1880 και ήταν του George Henry Fox.<sup>2</sup>

Το 1900 ο Δανός Dirk Van Haren Noman ολοκλήρωσε ένα δερματολογικό σύγγραμμα που περιείχε υψηλής ευκρίνειας ασπρόμαυρες φωτογραφίες από δερματολογικές παθήσεις.<sup>2</sup>

Η πρώτη εγκεκριμένη από τον FDA (Food & Drug Administration) θεραπεία για τη ροδόχρου νόσο ήταν το 1988, ενώ την ίδια περίοδο επιδημιολογικές έρευνες έδειξαν ότι περίπου το 10% των Σουηδών και το 5% των Αμερικανών πάσχουν από αυτή.<sup>1</sup>

Το 1992 που ιδρύθηκε η Διεθνής Κοινότητα Ροδόχρου Νόσου (National Rosacea Society) της Αμερικής, ελάχιστοι γνώριζαν ότι έπασχαν από αυτή τη νόσο.<sup>1</sup> Τα τελευταία χρόνια, υπολογίζεται ότι 16 εκατομμύρια πολίτες των ΗΠΑ έχουν διαγνωστεί με τη νόσο. Παρόλη την πρόοδο, στο πλαίσιο της ενημέρωσης και τη διάγνωσης, μόνο το 18% έχει αναζητήσει και λαμβάνει θεραπεία.<sup>1</sup>

## 1.2 Ορισμός και υπότυποι

Η ροδόχρου νόσος (rosacea [Λατ.] = αυτό που μοιάζει με ρόδο) είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης διαταραχή του δέρματος του προσώπου που συνοδεύεται από αυξημένη αντιδραστικότητα των τριχοειδών στη ζέστη, οδηγώντας σε επεισόδια ερυθρότητας (flushing) και σε ευρυαγγείες.<sup>5,6</sup> Αν και η εν λόγω νόσος παλιότερα αναφερόταν ως ροδόχρου ακμή, δεν φαίνεται να σχετίζεται και αρκετά συχνά συνυπάρχει με την ακμή, η οποία μάλιστα μπορεί να έχει προηγηθεί της εκδήλωσης της ροδόχρου νόσου.<sup>6,7</sup>

Η ροδόχρου νόσος αποτελεί αιτία σημαντικής αισθητικής επιβάρυνσης του ατόμου.<sup>6</sup> Χαρακτηρίζεται από επίμονο ερύθημα των κυρτών επιφανειών του προσώπου,

προσβάλλοντας συχνότερα τις παρειές, την μύτη, ενώ ακολουθούν σε συχνότητα τα φρύδια και ο πώγωνας με τάση να παραμένει ελεύθερο προσβολής το περιοφθαλμικό δέρμα.<sup>8</sup>

Με στόχο τη βέλτιστη διάγνωση το National Rosacea Society (NRS) διαμόρφωσε ένα σύστημα κατάταξης της ροδόχρου νόσου σε 4 υπότυπους, βασισμένο σε μορφολογικά χαρακτηριστικά: 1. Ερυθματοτηλεαγγειεκτασικός 2. Βλατιδοφλυκταινώδης 3. Οφθαλμικός και 4. Υπερτροφικός ή φυματώδης.<sup>5</sup>

Ο *ερυθηματοτηλεαγγειεκτασικός* υπότυπος χαρακτηρίζεται κυρίως από αιφνίδιο ερύθημα και ερυθρότητα στο κέντρο του προσώπου που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και νυγμού και σε ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάζονται τηλεαγγειεκτασίες. Επιπλέον, αν και σπανιότερα, μπορεί να παρατηρηθεί ερυθρότητα περιστοματικά και περιοφθαλμικά καθώς και τραχύτητα (ξηρότητα) του δέρματος με απολέπιση.<sup>5</sup>

Στον *βλατιδοφλυκταινώδη* υπότυπο, παρατηρούνται φλύκταινες κυρίως στο κέντρο του προσώπου ή γύρω από τη μύτη, το στόμα και τα μάτια, αλλά και στο λαιμό και το τριχωτό της κεφαλής. Κλινικά θυμίζει εικόνα ακμής (*acne vulgaris*) χωρίς να παρατηρούνται φαγέσωρες, μπορεί όμως σε επόμενα στάδια της νόσου να εμφανιστούν κοκκιοματώδεις βλάβες.<sup>5</sup>

Η *οφθαλμική* ροδόχρους νόσος είναι η συχνότερη εξωδερματική εκδήλωση της ροδόχρου νόσου.<sup>9</sup> Χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων όπως οφθαλμική ξηρότητα, αίσθημα ξένου σώματος, ερεθισμός και φλεγμονώδης κερατίτιδα, χαλάζιο, κριθαράκι, έλκη του κερατοειδούς, ουλές και σε πολύ ακραίες περιπτώσεις τύφλωση.<sup>10</sup> Η κύρια περιοχή που πλήττεται είναι οι μείβομιοι αδένες, η λειτουργία των οποίων είναι να εκκρίνουν ένα ελαιώδες υγρό, απαραίτητο για την καλή λίπανση των ματιών.<sup>9</sup> Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η παραγωγή και αλλάζει η σύσταση του ελαιώδους αυτού υγρού ξηραίνοντας τους οφθαλμούς.

Σχετικά με τις *υπερτροφικές βλάβες* στη ροδόχρου νόσο, αυτές χαρακτηρίζονται γενικά από πάχυνση του δέρματος, ανομοιομορφα οζίδια και αύξηση όγκου στο δέρμα. Μπορούν να παρατηρηθούν σε διάφορες περιοχές του προσώπου και έχουν την αντίστοιχη ονομασία: γναθόφυμα, ρινόφυμα, μετόφυμα, οτόφυμα και βλεφαρόφυμα.<sup>9</sup> Συχνότερη βλάβη από τις παραπάνω είναι το ρινόφυμα και παρατηρείται κυρίως στον ανδρικό πληθυσμό.<sup>9</sup> Σε σύγκριση με το υγιές δέρμα, οι περιοχές που προσβάλλονται από τη νόσο έχουν χαμηλότερη αντοχή στον πόνο.<sup>9</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>: Επιδημιολογία

### 2.1 Δείκτες μέτρησης

Τα επιδημιολογικά δεδομένα προέκυψαν από μελέτες που έχουν γίνει κατά καιρούς, οι οποίες εστίασαν στην πιθανότητα συσχέτισης της νόσου με τη φυλή, το φύλο και την ηλικία και προκύπτουν μέσα από τη χρήση συγκεκριμένων στατιστικών όρων. Συγκεκριμένα, οι όροι αυτοί είναι ο δείκτης επίπτωσης, ο επιπολασμός και ο λόγος απόδοσης.

Ως *δείκτης επίπτωσης* μιας ασθένειας, ορίζεται ο αριθμός των νέων περιστατικών μιας ασθένειας που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μίας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, σε ένα πληθυσμό που βρίσκεται σε κίνδυνο να αναπτύξει την ασθένεια.

Ως *επιπολασμός* ορίζεται η αναλογία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού που διαπιστώνεται ότι επηρεάζεται από μια ιατρική κατάσταση. Προκύπτει από την διαίρεση του αριθμού των ατόμων που βρέθηκαν να έχουν την κατάσταση προς τον συνολικό αριθμό των ατόμων που μελετήθηκαν κατά την διάρκεια μιας δεδομένης χρονικής περιόδου.<sup>11</sup>

Ο *λόγος απόδοσης* υπολογίζει την πιθανότητα εμφάνισης ενός συμπτώματος ενός ατόμου που πάσχει από μια συγκεκριμένη νόσο, σε σχέση με την εμφάνιση του ίδιου συμπτώματος σε άτομο που δεν πάσχει από τη νόσο.<sup>12</sup>

#### 2.1.1 Επιδημιολογικά Δεδομένα με βάση τη φυλή

Η Καυκάσια φυλή με δέρμα ανοιχτού χρώματος και ευαισθησία στον ήλιο, (φωτότυποι κατά Fitzpatrick I και II) φαίνεται να είναι πιθανότερο να εμφανίσει ροδόχρου νόσο. Στις ΗΠΑ, πάνω από 16 εκατομμύρια κάτοικοι πάσχουν από τη νόσο<sup>13</sup> ενώ το 18% των περιστατικών παγκοσμίως υπολογίζεται ότι αφορά κυρίως πληθυσμούς «Κέλτικης» καταγωγής.<sup>14</sup>

Η εκτίμηση του επιπολασμού της ροδόχρου νόσου σε πληθυσμό με ανοιχτό δέρμα κυμαίνεται από 0,09% έως 22,41%.<sup>15, 16</sup> Πρόσφατη έρευνα που διεξήχθη στη Γερμανία έδειξε έναν συνολικό επιπολασμό της τάξεως του 12%, με το 9% να αφορά την ερυθρηματοτηλαγγειεκτασική ροδόχρου νόσο και το 3% να αφορά τη βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο.<sup>17</sup>

Σε φυλές με σκουρότερο χρώμα δέρματος, παρατηρούνται χαμηλότερα ποσοστά διάγνωσης της νόσου.<sup>18</sup> Δεν είναι γνωστό εάν αυτό οφείλεται στην άφθονη χρωστική του

δέρματος, σε γενετικές διαφορές ή στην προστατευτική δράση της μελανίνης έναντι της υπέρυθρης ακτινοβολίας. 18

Σε άτομα που ανήκουν σε σκουρότερους φωτότυπους (μεταξύ III και VI κατά Fitzpatrick), η ροδόχρους νόσος εμφανίζει πολύ μικρή επίπτωση.<sup>18</sup> Μελέτη μεταξύ του 1993 και του 2010, που αφορούσε στη φυλετική κατανομή της ροδόχρου νόσου, έδειξε ότι το 2% των ασθενών ήταν Αφρικανικής καταγωγής, το 2,3% ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 3,9% ήταν Ισπανικής ή Λατινοαμερικανικής καταγωγής.<sup>18</sup>

Σε παγκόσμιο επίπεδο, με βάση τον καταγεγραμμένο επιπολασμό και την επίπτωση στα σκουρόχρωμα άτομα, τα ποσοστά φθάνουν έως 10 επί των 40 εκατ. περιπτώσεων.<sup>18</sup>

Μελέτη στη Νότιο Αφρική διάρκειας 8 ετών σε 6700 άτομα, κατέδειξε μόνο 15 κρούσματα ροδόχρου νόσου, εκ των οποίων τα 6 είχαν φωτότυπο δέρματος V και τα 9 φωτότυπο VI.<sup>18</sup> Αντίστοιχα, σε έρευνα στην Κολομβία, αν και ο επιπολασμός της ροδόχρου νόσου ήταν κάτω από το 3%, το 12% εξ αυτών είχε φωτότυπο IV ή V.<sup>18</sup> Η εκδήλωση της νόσου σε σκουρότερους φωτότυπους, επιβεβαιώνεται και από μια ακόμη μελέτη που διεξάχθηκε στην Κορέα, σύμφωνα με την οποία στους 168 ασθενείς με ροδόχρου νόσο, το 40% είχε φωτότυπο IV και V. 18

Παρόλα αυτά, η ροδόχρους νόσος εξακολουθεί να θεωρείται μια πάθηση που πλήττει κυρίως ανοιχτόχρωμα άτομα (φωτότυποι κατά Fitzpatrick I και II) δίνοντας την εντύπωση πως οι έγχρωμες φυλές εξαιρούνται από τα κρούσματα.<sup>18</sup> Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη ή και λανθασμένη διάγνωση της νόσου, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε επικίνδυνη εξέλιξη των συμπτωμάτων, όπως απώλεια όρασης, παραμόρφωση του προσώπου από ρινόφυμα, κ.α.18

### **2.1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα με βάση το φύλο και την ηλικία**

Η δερματική εκδήλωση της νόσου επικρατεί στις γυναίκες, με την εξαίρεση της φυματώδους εκδήλωσης και διαγιγνώσκεται συνήθως μετά την ηλικία των 30. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που καταλήγουν στο συμπέρασμα πως και τα δύο φύλα επηρεάζονται εξίσου αποτελώντας αθροιστικά το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού. 14

Το 2018, πραγματοποιήθηκε από τους Gether και συν19, ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, προκειμένου να διερευνηθεί ο παγκόσμιος επιπολασμός και η επίπτωση της ροδόχρου νόσου.<sup>19</sup> Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως ο συνολικός επιπολασμός ήταν 1,65 ανά 1000 πρόσωπο - έτη. Το 1,92% ανά 1000 πρόσωπο - έτη

αντιστοιχεί στις γυναίκες, ενώ 1,34% ανά 1000 πρόσωπο - έτη αντιστοιχεί στους άντρες.  
19

Σε μελέτη που διεξήχθη στην Κορέα, η αναλογία κρουσμάτων ροδόχρου νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν 1 προς 2,45 αντίστοιχα. Μάλιστα, το γυναικείο φύλο υπερείχε σε αριθμό σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που εξετάστηκαν.<sup>16</sup>

Μεταξύ του 1995 και του 2002, καταγράφηκαν τα κρούσματα ροδόχρου νόσου ανάμεσα σε 50.237 ασθενείς σε Ελληνικά νοσοκομεία.<sup>16</sup> Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η αναλογία εκδήλωσης της νόσου ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες διαχωρίζοντάς τους σε 3 ηλικιακές ομάδες.<sup>16</sup> Στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 35 ετών, το ποσοστό ασθενών με ροδόχρου ήταν και στα δύο φύλα το ίδιο (0,4%).<sup>17</sup> Στην επόμενη ηλικιακή ομάδα μεταξύ 36 έως 50 ετών, το ποσοστό ασθενών με ροδόχρου ήταν μεγαλύτερο και συγκεκριμένα 0,7% για τους άνδρες και 2,3% για τις γυναίκες.<sup>17</sup> Στην τρίτη ηλικιακή ομάδα άνω των 50 ετών, παρατηρήθηκαν οι περισσότεροι ασθενείς με ελάχιστη διαφορά μεταξύ των 2 φύλων (2,4% στους άνδρες και 2,6% στις γυναίκες).

Σε επιδημιολογική μελέτη της Αγγλίας, από το 1995 έως το 2008, η επίπτωση της ροδόχρου νόσου παρουσιάζεται υψηλότερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, όπως και μεγαλύτερη στις ηλικιακές ομάδες των 40 - 49 και 50 - 59 ετών.<sup>20</sup>

Η επιδημιολογική μελέτη<sup>21</sup> που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία με εθελοντική συμμετοχή 161.269 ατόμων, βασίστηκε σε δεδομένα δερματολογικών τους εξετάσεων από το 2001 έως το 2016 και κατέδειξε τα εξής: Στο σύνολο του δείγματος ηλικίας 16 έως 70 ετών, η πιθανότητα εμφάνισης της ροδόχρου νόσου αυξανόταν παράλληλα με την ηλικία και στα δύο φύλα.<sup>21</sup> Όμως τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου σε γυναίκες ηλικίας των 30 - 39 και 40 - 49 ετών, ξεπερνούσαν τα ποσοστά των ανδρών στις αντίστοιχες ηλικίες.<sup>21</sup> Η εικόνα αυτή άρχιζε να αντιστρέφεται έπειτα από την ηλικία των 50, όπου πλέον τα ποσοστά ανδρών με ροδόχρου, επικρατούσαν εκείνων των γυναικών.<sup>21</sup>

Οι άνδρες εμφανίζουν εντονότερα συμπτώματα στον βλατιδοφλυκταινώδη υπότυπο της ροδόχρου νόσου, όπως οίδημα του προσώπου και υπερπλασίες, τα οποία είναι σπανιότερα στις γυναίκες.<sup>22</sup> Η αιτία αυτή της φυλετικής διαφοράς είναι άγνωστη, ωστόσο μπορεί να σχετίζεται με ορμονικούς ή άλλους παράγοντες. Επιπλέον, σε έρευνα του Whitfeld και συν<sup>22</sup> για το ρόλο του *S. epidermidis* στη ροδόχρου νόσο, εξετάστηκαν 15 ασθενείς με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο σε σχέση με 15 υγιή άτομα ίδιου φύλου και ίδιας ηλικίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη ανάπτυξη του βακτηρίου *S.*

*epidermidis* στις φλύκταινες της ροδόχρου νόσου σε σύγκριση με το γύρω δέρμα, καθώς και γύρω από τα βλέφαρα.<sup>22</sup> Επομένως, θεωρήθηκε πως το *S.epidermidis* ενδεχομένως να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση της βλατιδοφλυκταινώδους και της οφθαλμικής ροδόχρου.<sup>22</sup>

### **2.1.3 Επιδημιολογικά δεδομένα συμπτωμάτων της νόσου**

Στην ίδια μελέτη της Γερμανίας που αναφέρθηκε παραπάνω, ο επιπολασμός του ερυθρηματοτηλεαγγειεκτασικού υπότυπου αξιολογήθηκε στα 72-80%, ενώ ο βλατιδοφλυκταινώδης στα 18-28%.<sup>21</sup> Επιπλέον, σε ανάλογη επιδημιολογική έρευνα της Κολομβίας το 2017 τα αντίστοιχα ποσοστά διαμορφώθηκαν στο 45,3% και 49%. Επίσης, για τον φυματώδη υπότυπο υπολογίστηκαν στο 4,8% και για τον οφθαλμικό στο 1%.<sup>23</sup>

Στην μελέτη των Hilbring και συν<sup>21</sup>, υπολογίστηκε ο λόγος απόδοσης για την εμφάνιση αγγειακών νόσων του δέρματος, μεταξύ υγιών και ασθενών. Οι παθήσεις που αξιολογήθηκαν ήταν οι τηλεαγγειεκτασίες, τα αραχνοειδή αιμαγγειώματα και το ομαλό αιμαγγείωμα.<sup>21</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο έχουν υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης αγγειακών νόσων του δέρματος σε σχέση με υγιή άτομα, ενώ μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά.<sup>21</sup>

Επιπλέον υπολογίστηκαν οι πιθανότητες εκδήλωσης και άλλων φλεγμονωδών νόσων του δέρματος, μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών.<sup>21</sup> Οι δερματοπάθειες που εξετάστηκαν ήταν η δερματίτιδα εξ επαφής, η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, η εκζεματική δερματίτιδα, το έκζεμα άκρων χειρών, η δερματίτιδα εκ τριβής, η ψωρίαση και η ακμή. Σχετικά με την ατοπική δερματίτιδα και την ακμή, ο λόγος απόδοσης πλησιάζει το 1, επομένως δεν υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για τους ασθενείς με ροδόχρου νόσο να εμφανίσουν αυτές τις παθήσεις.<sup>21</sup> Η δερματίτιδα εξ επαφής και το έκζεμα άκρων χειρών φαίνεται να εκδηλώνονται συχνότερα σε άνδρες με ροδόχρου νόσο σε σχέση με υγιείς άνδρες.<sup>21</sup> Δεν ισχύει το ίδιο για τις γυναίκες, για τις οποίες ο λόγος απόδοσης για τη δερματίτιδα εξ επαφής είναι χαμηλότερος του 1 και για το έκζεμα χειρός κοντά στο 1, ενδείξεις που υποδεικνύουν χαμηλές πιθανότητες εμφάνισης των παθήσεων.<sup>21</sup> Η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα και η δερματίτιδα εκ τριβής καθώς και η ψωρίαση, παρουσιάζουν υψηλότερο λόγο απόδοσης τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες ασθενείς, άρα και υψηλότερες πιθανότητες εκδήλωσης κάποιας από τις φλεγμονώδεις νόσους του δέρματος. <sup>21</sup>



Σε επιδημιολογική μελέτη για το διάστημα από Οκτώβρη 2014 έως Φεβρουάριο 2015 που πραγματοποιήθηκε από τους Lee και συν16, αξιολογήθηκαν δεδομένα ασθενών με ροδόχρου νόσο από 14 νοσοκομεία. Τα ερωτηματολόγια που τους διαμοιράστηκαν, αφορούσαν τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, σύμφωνα με την National Rosacea Society.<sup>16</sup> Αναλύθηκαν επίσης τα δεδομένα για τη διάρκειά της. Η πλειονότητα των ασθενών (44%) έπασχε από τη νόσο από 1 έως 55 έτη, ενώ το 5,9% δεν γνώριζε το χρονικό διάστημα που πάσχει.<sup>16</sup> Το 19,7% των ερωτηθέντων, είχε ροδόχρου νόσο πάνω από 10 έτη, το 14% 5 - 10 έτη, ενώ το 16,6%, περίπου 1 χρόνο.<sup>16</sup> Κατά την κατανομή σε υπότυπους, παρατηρήθηκε πως το 84,1% των ασθενών είχε 1 υπότυπο και το 16,2% είχε 2 ή περισσότερους υπότυπους ταυτόχρονα.<sup>16</sup> Στους ασθενείς με 1 υπότυπο, ο συχνότερος ήταν ο ερυθμηματοηλαγγειεκτασιακός με ποσοστό 69,3%, ο βλατιδοφλυκταινώδης με 21,2%, και ο φυματώδης με 8,2%.<sup>16</sup> Τέλος, ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών έπασχε από κοκκιωματώδη ροδόχρου νόσο (1%) και 1 ασθενής είχε μόνο οφθαλμική ροδόχρου, αποτελώντας το 0,2%.<sup>16</sup>

Στους ασθενείς με τουλάχιστον 2 υπότυπους, το 69,1% είχε ερυθμηματοηλαγγειεκτασικό και βλατιδοφλυκταινώδη, το 13,8% ερυθμηματοηλαγγειεκτασικό και φυματώδη, το 8,5% βλατιδοφλυκταινώδη και φυματώδη, το 2,1% ερυθμηματοηλαγγειεκτασικό και κοκκιωματώδη και το 1,1% ερυθμηματοηλαγγειεκτασικό και οφθαλμικό.<sup>16</sup> Το 5,3% παρουσίαζε περισσότερους από 3 υπότυπους.<sup>16</sup> Το 94% των βλαβών εντοπιζόνταν στο πρόσωπο, ενώ το υπόλοιπο 6% σε άλλα σημεία του σώματος όπως λαιμός, στήθος, αυτιά, τριχωτό της κεφαλής και στους ώμους.<sup>16</sup>

Στην ίδια μελέτη αξιολογήθηκαν η επίγνωση της ροδόχρου νόσου από τους ασθενείς, αλλά και τα χαρακτηριστικά της καθημερινότητάς τους.<sup>16</sup> Από το σύνολο των ασθενών, το 47,4% απάντησε σε σχετικό ερωτηματολόγιο πως δεν γνώριζαν για τη νόσο, το 47,9% την είχε ακουστά και μόνο το 4,7% γνώριζε για τη ροδόχρου.<sup>16</sup> Οι ασθενείς ρωτήθηκαν επίσης πως έμαθαν για τη νόσο.<sup>16</sup> Οι απαντήσεις έδειξαν πως το 64% την είχε ακούσει από νοσοκομεία, το 20% από κάποιον γνωστό, το 16% από το διαδίκτυο και την τηλεόραση.<sup>16</sup> Οι ερωτήσεις σχετικά με την καθημερινότητα των ασθενών εξέταζαν αν πρόκειται για καπνιστές ή όχι, καθώς και αν το επάγγελμά τους ήταν σε εσωτερικό ή εξωτερικό χώρο.<sup>16</sup> Το 11,4% των ασθενών δήλωσαν καπνιστές, το 83,1% μη – καπνιστές, ενώ το 4,8% ήταν πρώην καπνιστές.<sup>16</sup> Σε ότι αφορά το χώρο εργασίας, το 81% εργαζόταν σε εσωτερικό χώρο, ενώ το 4% σε εξωτερικό χώρο.<sup>16</sup>

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμική ροδόχρου νόσο θα παρουσιάσουν μείβομιίτιδα στο 100% των περιπτώσεων, βλεφαρίτιδα του άνω βλεφάρου 83%, στική κερατίτιδα 67%, χαλάζιο και νεοαγγείωση του κερατοειδούς στο 50% και υποεπιθηλιακές κερατικές διηθήσεις στο 16,6%.<sup>9</sup> Ο επιπολασμός για την οφθαλμική ροδόχρου σε μερικές έρευνες βρέθηκε να είναι κάτω του 10% ενώ σε άλλες βρέθηκε να είναι περισσότερος από 50%.<sup>17, 24</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> : Παθογένεια της ροδόχρου νόσου

### 3.1 Ενδογενείς παράγοντες

*Γονίδια* - Οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο είναι 4 φορές περισσότερο πιθανόν να αποκτήσουν απόγονο με την ίδια πάθηση.<sup>25</sup> Σε μία μελέτη μεταξύ διδύμων, παρουσιάστηκε υψηλότερη συσχέτιση με ροδόχρου νόσου σε μονοζυγωτικά δίδυμα σε σχέση με τα ετεροζυγωτικά.<sup>26</sup> Το συμπέρασμα αυτό, είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα άλλης μελέτης που έδειξε πως υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ροδόχρου νόσου σχεδόν στο 50% των ασθενών που συμμετείχαν.<sup>17</sup>

Σε μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-wide association studies, GWAS), φάνηκε πως η ροδόχρου νόσος σχετίζεται με 3 αλληλόμορφα του αντιγόνου του ανθρώπινου λευκοκυττάρου (Human Leukocyte Antigens, HLA), μόρια τα οποία παράγουν αντιγόνα στα ανοσοκύτταρα.<sup>25</sup> Ένας πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) στην περιοχή του γονιδίου HLA, έχει συσχετιστεί με τη ροδόχρου νόσο αλλά και με άλλες νόσους όπως ο διαβήτης τύπου I και η κοιλιοκάκη.<sup>10, 25, 26</sup>

Ένας ακόμη πολυμορφισμός έχει βρεθεί σε γονίδιο που κωδικοποιεί την S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης (Glutathione S-Transferase, GST), η οποία συμμετέχει στην άμυνα των κυττάρων ενάντια στο οξειδωτικό stress.<sup>25</sup> Στην οικογένεια των GST ανήκουν τα GSTM1 και GSTT1, τα οποία φαίνεται να σχετίζονται με υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου.<sup>25</sup> Η μετάλλαξη του γονιδίου GST είναι πιθανό να ευθύνεται για την αύξηση δραστικών μορφών οξυγόνου και τη μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας που παρατηρείται στη ροδόχρου νόσο.<sup>25</sup> Γενικότερα, έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις σε γονίδια όπως του υποδοχέα της βιταμίνης D, του υποδοχέα ταχυκινίνης 3 (οι ταχυκινίνες αποτελούν νευροπεπτίδια όπως η ουσία P και οι νευροκινίνες A και B) και του γονιδίου που κωδικοποιεί τον αγγειογενετικό παράγοντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) οι οποίες ενδέχεται να συμμετέχουν στη παθογένεια της ροδόχρου νόσου.<sup>25</sup>

*Κορτικοστεροειδή* - Τα κορτικοστεροειδή που παράγονται φυσιολογικά από τον οργανισμό, υπάρχουν στους υποδοχείς και στο δέρμα.<sup>25</sup> Έχει παρατηρηθεί πως ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών συμμετέχει στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων και στον σχηματισμό του λιπιδόεπιδερμικού φραγμού του δέρματος.<sup>25</sup> Επιπλέον, στους σμηγματογόνους αδένες εκφράζεται ποικιλία ενζύμων, τα οποία είναι απαραίτητα στο

βιολογικό μονοπάτι της παραγωγής των γλυκοκορτικοειδών (Glucocorticoids, GC).<sup>25</sup> Σε άτομα με υγιή επιδερμίδα, τα κερατινοκύτταρα εκφράζουν πρωτεΐνες οι οποίες μετατρέπουν την κορτιζόνη σε κορτιζόλη και αντιστρόφως, επιτρέποντας την ενεργοποίηση και την απενεργοποίηση των GC στο δέρμα.<sup>25</sup> Σε ασθενείς όμως με ροδόχρου νόσο, παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση πρωτεϊνών, καθώς και περισσότεροι υποδοχείς GC, φαινόμενα που υποδεικνύουν την εκ νέου σύνθεση GC και υποδοχέων τους στο δέρμα ασθενών με ροδόχρου νόσο.<sup>25</sup>

### 3.2 Εξωγενείς παράγοντες

*Υπεριώδης ακτινοβολία* - Η υπεριώδης ακτινοβολία είναι ένας από τους συχνότερους πυροδοτικούς παράγοντες της ροδόχρου νόσου.<sup>27</sup> Η τάση της νόσου να εκδηλώνεται στο κέντρο του προσώπου, πιθανόν να σχετίζεται με την εντονότερη έκθεση αυτών των περιοχών στην ηλιακή ακτινοβολία.<sup>27</sup> Οι περιοχές του προσώπου όπως κάτω από τη γνάθο και γύρω από το στόμα, οι οποίες δεν εκτίθενται άμεσα στο ηλιακό φως, συνήθως δεν παρουσιάζουν συμπτώματα.<sup>27</sup> Μελέτες έχουν δείξει πως η μακροχρόνια έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία όχι μόνο σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου, αλλά και αποτελεί και την κύρια περιβαλλοντική αιτία.<sup>27</sup>

Η UVB (Ultraviolet B) ακτινοβολία έχει αγγειογενετικές ιδιότητες και είναι δυνατόν να αυξήσει την παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα καθώς και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων στα υπάρχοντα αγγεία, οδηγώντας σε τηλεαγγειεκτασίες και νεοαγγείωση σε μοντέλα ζώων.<sup>25,28</sup> Επιπλέον, η χρόνια έκθεση στη UVA (Ultraviolet A) ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει την υπερπαραγωγή μεταλλοπρωτεασών MMP-1 (Matrix Metalloproteinase) οι οποίες έχουν συσχετιστεί με τη μετατροπή του δερματικού κολλαγόνου στη ροδόχρου νόσο.<sup>26,27</sup>

Ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η UV ακτινοβολία πυροδοτεί τη φυσική ανοσία είναι το stress που προκαλεί στο ενδοπλασματικό δίκτυο, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί τους υποδοχείς TLR2 (Toll-like receptor 2).<sup>27</sup>

Η καθελιδίνη (LL-37) επίσης συμβάλλει στη φωτοευαισθησία του δέρματος στη ροδόχρου νόσο. Ενισχύει τις προφλεγμονώδεις και προ-αγγειογενετικές ιδιότητες της UV ακτινοβολίας, αυξάνοντας τις αγγειογενετικές ικανότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>27</sup> Σε μελέτη όπου καλλιεργήθηκαν κερατινοκύτταρα παρουσία LL-37, διαπιστώθηκε ότι,

κατά την έκθεσή τους σε UVB, εμφάνιζαν έκκριση υψηλότερων επιπέδων ιντερλευκινών IL-1β (Interleukin, IL) και IL-18 από εκείνα που καλλιεργήθηκαν χωρίς την LL-37. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν, πως ο μηχανισμός με τον οποίο η LL-37 προκαλεί την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων, μπορεί να επιδεινώσει την ευαισθησία των ασθενών με ροδόχρου νόσο στην υπεριώδη ακτινοβολία.<sup>29</sup>

Η σχέση μεταξύ της UV ακτινοβολίας και της εμφάνισης ροδόχρου, λόγω της φλεγμονής που προκαλείται από το σύστημα της φυσικής ανοσίας, έχει πρόσφατα περιγραφεί από τους Kulkarni και συν<sup>27</sup>. Η UVB προκαλεί βλάβη στα κερατινοκύτταρα, οδηγώντας στην απελευθέρωση της καθελιδίνης LL-37 και δίκλωνου RNA (dsRNA), ο συνδυασμός των οποίων οδηγεί στη συγκέντρωση ανοσοκυττάρων στο χόριο.<sup>27</sup> Αυτό το σύμπλεγμα αυξάνει την έκφραση των ενδοθηλιακών κυττάρων των μορίων προσκόλλησης, όπως τα ICAM (Intercellular adhesion molecule) και VCAM (Vascular cell adhesion molecule), προάγοντας την εισροή ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων στο χόριο.<sup>27</sup> Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η UV ακτινοβολία μπορεί να εντείνει τα συμπτώματα, αλλά και να πυροδοτήσει τη δερματική νόσο.<sup>27</sup>

Συμπερασματικά, η υπεριώδης ακτινοβολία προκαλεί βλάβη στα κερατινοκύτταρα, προκαλώντας την παραγωγή του αντιμικροβιακού πεπτιδίου καθελιδίνης καθώς και dsRNA.<sup>27</sup> Η καθελιδίνη LL-37 συνδέεται με το dsRNA και το σύμπλεγμα των δύο μορίων αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία φλεγμονής στο χόριο από εγγενή ανοσοκύτταρα.<sup>28</sup>

*Δραστικές Μορφές Οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS)* - Η υπεριώδης ακτινοβολία μπορεί να διαταράξει την ισορροπία των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών του οργανισμού, η οποία στη ροδόχρου νόσο εμφανίζεται ως αύξηση υπεροξειδίου στον ορό του αίματος και μειωμένη υπεροξειδική δισμουτάση στους ιστούς.<sup>27</sup> Επιπλέον παράγει δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών από ινοβλάστες στα κερατινοκύτταρα.<sup>27</sup> Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να ενεργοποιήσουν τις MMPs, οι οποίες πιθανόν να προκαλούν διάσπαση του κολλαγόνου του δέρματος.<sup>25</sup> Ορισμένες μελέτες, όπως των Bakar και συν, έχουν συνδέσει τα ROS με την αιτιολογία της ροδόχρου νόσου, διότι βρέθηκε πως τα επίπεδα ROS ήταν πολύ υψηλότερα σε βιοψίες δέρματος ασθενών με ροδόχρου νόσο σε σύγκριση με υγιή άτομα.<sup>25</sup>

Οι Oztas και συν 25 και οι Falay Gur και συν 30 μελέτησαν το ρόλο των ελεύθερων ριζών στην παθογένεια της ροδόχρου νόσου. Βρήκαν ότι, σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα της νόσου, η δυνατότητα αντιοξειδωσης ήταν υψηλότερη, ενώ σε ασθενείς με σοβαρή μορφή της νόσου ήταν χαμηλή, γεγονός που καταδεικνύει οξειδωτική βλάβη στο δέρμα των ασθενών.<sup>25,30</sup>

*Demodex* και άλλοι Μικροοργανισμοί - Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στο δέρμα αναπτύσσονται διάφοροι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί, όπως το βακτήριο *Staphylococcus epidermidis*, το *Bartonella quintana*, το *Helicobacter pylori* και το άκαρι *Demodex folliculorum*.<sup>31</sup> Στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα συμβιωτικών μικροοργανισμών αλλά και βακτηρίων, που δεν παρατηρούνται φυσιολογικά στο δέρμα.<sup>26</sup> Ωστόσο, δεν έχει εξακριβωθεί αν αυτή η δυσβίωση μεταξύ των βακτηρίων, αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα της ροδόχρου νόσου ή αποτέλεσμα των αλλαγών στο περιβάλλον του δέρματος λόγω της νόσου.<sup>26</sup>

*Demodex folliculorum* και *Demodex brevis* - Τα ακάρεα *Demodex* (*D. folliculorum* και *D. brevis*) είναι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί του δέρματος και του προσώπου<sup>26</sup>, τους οποίους οι άνθρωποι αποκτούν αμέσως μετά τη γέννηση και αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας.<sup>32</sup> Τα ακάρεα *Demodex*, είναι ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να σχετίζεται με την έναρξη ή την επιδείνωση της οφθαλμικής και της δερματικής ροδόχρου νόσου.<sup>33</sup> Το *D. folliculorum* βρίσκεται στους θύλακες των τριχών, ενώ το *D. brevis* βρίσκεται κυρίως στους σμηγματογόνους και μείβομιανούς αδένες.<sup>33</sup> Τα συγκεκριμένα ακάρεα γενικά, δεν προκαλούν δερματολογικά προβλήματα εκτός και αν φτάσουν σε μεγάλο αριθμό ( $\geq 5$  ακάρεα/cm<sup>2</sup>) ή εισέλθουν στο δέρμα.<sup>25</sup> Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το *Demodex* από μόνο του μπορεί να συντελέσει στα πρωταρχικά στάδια της φλεγμονής.<sup>27</sup>

Και τα δύο είδη *Demodex* παρατηρούνται σε υψηλότερα ποσοστά σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και συγκεκριμένα έως 7 φορές υψηλότερα.<sup>33</sup> Επιπλέον, η πυκνότητα του *Demodex* στις περιοχές με συμπτώματα της νόσου, είναι υψηλότερη σε σχέση με τις περιοχές με υγιές δέρμα στο ίδιο άτομο.<sup>33</sup>

Οι περισσότεροι συγγραφείς κατατάσσουν την υπερβολική ανάπτυξη των *Demodex* σαν δευτερεύοντα παθογενετικό παράγοντα της νόσου, ή σαν ένα επιδεινωτικό παράγοντα. Οι Kubanov και συν έδειξαν ότι ο αποικισμός του *Demodex* αυξάνει τη διάρκεια της νόσου (πάνω από 5 χρόνια) και την πιθανότητα υποτροπής (από 1 - 3 υποτροπές στο 40% των

ασθενών) και ταυτόχρονα οι σοβαρές μορφές της ροδόχρου νόσου συσχετίζονται με το *D. folliculorum*.<sup>25</sup>

Η ισορροπία μεταξύ των *Demodex* και του ξενιστή μπορεί να διαταραχθεί από διάφορους παράγοντες. Τέτοιοι είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η ανοσοκαταστολή, παράγοντες σχετικοί με την αγγειοδιαστολή όπως η VEGF, η ουσία P, η PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating peptide), το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (Vasoactive intestinal peptide, VIP) και το γονίδιο σχετικό με την καλσιτονίνη (Calcitonin gene-related peptide, CGPR) καθώς και η υπερπλασία των σημηματογόνων αδένων, ευνοώντας την ανάπτυξη των ακάρεων. <sup>34</sup>

Σε ιστολογικές μελέτες, τα ακάρεα *Demodex* εμφανίζονται στο 63% των περιπτώσεων με ερυθματοηλεαγγειεκτασική ροδόχρου νόσο, στο 85 - 100% των ασθενών με βλατιδοφλυκταινώδη, στο 100% των ασθενών με φυματώδη και σε ορισμένους ασθενείς με κοκκιωματώδη ροδόχρου νόσο. <sup>34</sup>

Επιπλέον, παρότι το *Demodex* συμβάλει στην ανοσοκαταστολή, έχει ταυτόχρονα τη δυνατότητα να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα, ενεργοποιώντας τους υποδοχείς TLR2 των κυττάρων, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή του αντιμικροβιακού πεπτιδίου LL-37, την νεο-αγγειογένεση και τη φλεγμονή.<sup>34</sup> Συνεπώς, η υπερανάπτυξη του *Demodex* φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο σε όλους τους υπότυπους της ροδόχρου νόσου. <sup>34</sup>

*Staphylococcus Epidermidis* και *Bacillus oleronius*- Το βακτήριο *S. epidermidis* είναι το συνηθέστερο συμβιωτικό βακτήριο στο δέρμα και ο ρόλος του είναι να προστατεύει το δέρμα, παράγοντας αντιμικροβιακά πεπτίδια.<sup>26</sup> Σε μελέτη όπου διερευνήθηκε η βακτηριακή χλωρίδα των ασθενών με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανάπτυξη του *S. epidermidis* στις περιοχές με φλύκταινες και το δέρμα που τις περιβάλλει, καθώς και γύρω από τα βλέφαρα, σε σχέση με το υπόλοιπο δέρμα. <sup>26</sup>

Το *Bacillus oleronius* θεωρείται πως σχετίζεται με την εικόνα της ροδόχρου, καθώς αναπτύχθηκε από μια καλλιέργεια *D. folliculorum* από ασθενή με τη νόσο.<sup>26</sup> Αν και έχει παρατηρηθεί πως ανευρίσκονται πρωτεΐνες αυτού του βακτηρίου σε ασθενείς με τη νόσο, ο ρόλος του δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη.<sup>26</sup> Κατά την έκθεση ουδετερόφιλων σε πρωτεΐνες του *B. oleronius*, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα παραγωγής προφλεγμονώδων ουσιών, όπως MMP-9, καθελυσιδίνης IL-8 και TNF-α (Tumor necrosis factor-α), εικόνα παρόμοια με αυτή που έχουν ασθενείς με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο. <sup>26</sup>

Τα δεδομένα σχετικά με τον πιθανό ρόλο του *B. oleronius* στη φλεγμονώδη απόκριση των ασθενών με ροδόχρου δεν είναι ξεκάθαρα.<sup>24</sup> Δείγματα ορού σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο αντέδρασαν με πρωτεΐνες του *B. oleronius* αλλά και αντιγονικές πρωτεΐνες που απομονώθηκαν από το *Demodex* και σχετίζονται με το βακτήριο *B. oleronius*. Όλα αυτά είναι πιθανόν να πυροδοτούν μια φλεγμονώδη απόκριση σε ασθενείς κυρίως, με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο.<sup>24</sup>

*Εντερική Χλωρίδα* - Μελέτες έχουν δείξει πως το γαστρεντερικό μικροβίωμα σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο διαφέρει από τους υγιείς συμμετέχοντας αν και η διαφορά αυτή είναι μικρή.<sup>24</sup> Σε αυτό περιλαμβάνονται παθογόνα που ενδεχομένως να σχετίζονται με την παθογένεια της ροδόχρου νόσου όπως, στελέχη του *Staphylococcus epidermidis*, του *Helicobacter pylori* και του *Chlamydomphila pneumoniae*.<sup>24</sup>

Επίσης, μελέτες έχουν δείξει πως η ροδόχρου νόσος έχει σχετιστεί με την εμφάνιση κοιλιοκάκης, νόσου Crohn, ελκώδους κολίτιδας και του συνδρόμου βακτηριακής υπερανάπτυξης του λεπτού εντέρου (Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO).<sup>35</sup> Τα παραπάνω στοιχεία υποδεικνύουν πως η νόσος πιθανόν σχετίζεται με γαστρεντερικές και άλλες φλεγμονώδεις νόσους.<sup>24</sup> Αν και η θεραπεία των γαστρεντερικών προβλημάτων μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της νόσου, δεν είναι ακόμη σαφές εάν ευθύνονται για την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος ή απλώς τροφοδοτούν ένα ήδη απορυθμισμένο σύστημα.<sup>24</sup>

### **3.3 Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της ροδόχρου νόσου.

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί στην συσσώρευση κυτοκινών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων, όπως η καθελιδίνη (Human cathelicidin antimicrobial protein, hCAP18) και η καλλικρεΐνη (Kallikrein, KLK) 5.<sup>26</sup> Ο ρόλος της hCAP18, είναι να αποθηκεύεται στα ουδετερόφιλα και τα σωματίδια Odland της κοκκιδώδους στιβάδας του δέρματος.<sup>26</sup> Η ανενεργή πρωτεΐνη hCAP18 εκκρίνεται και μετατρέπεται στην ενεργή μορφή της, την LL-37, από την KLK5 και την πρωτεΐνάση 3.<sup>26</sup> Η LL-37 δρα εναντίον των βακτηρίων, των μυκητών και των παρασίτων και εκφράζεται από ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα, μακροφάγα και μονοκύτταρα.<sup>26</sup> Στα μαστοκύτταρα, η LL-37 προωθεί την απελευθέρωση προφλεγμονώδων ουσιών.<sup>26</sup> Στο δέρμα ασθενών με ροδόχρου νόσο παρατηρείται αυξημένη παραγωγή της LL-37 η οποία μεταβολίζεται σε μικρότερα τμήματα.



Λόγω της αντιμικροβιακής της ιδιότητας προάγει την αγγειογένεση, τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων καθώς και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών.<sup>26</sup>

Οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο έχουν στα κερατινοκύτταρα των προσβεβλημένων περιοχών υψηλότερα επίπεδα υποδοχέων TLR2 καθώς και MMP.<sup>26</sup> Η αυξημένη έκφραση των TLR2 είναι αποτέλεσμα διάφορων παραγόντων, όπως το stress του ενδοπλασματικού δικτύου, οι τραυματισμοί, η υπέρυθρη ακτινοβολία και η παρουσία του *Demodex*, τα οποία σε συνδυασμό με τις μεταλλοπρωτεάσες MMP ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό και αυξάνουν την παραγωγή των KLK5 και LL-37.<sup>26</sup>

### 3.3.1 Φυσική ανοσία

Υποστηρίζεται πως η φυσική ανοσία συμμετέχει στην παθογένεια της ροδόχρου νόσου, λόγω της υψηλής έκφρασης του υποδοχέα TLR-2 και του αντιμικροβιακού πεπτιδίου καθελιδίνης LL-37 στο δέρμα των ασθενών.<sup>25</sup> Η διήθηση ιστιοκυττάρων και η απελευθέρωση προφλεγμονωδών ουσιών, όπως οι MMP-2, MMP-9, ο TNF-α, καθώς και η διήθηση των CD4(+) T κυττάρων, συμβάλλουν στην εμφάνιση φλεγμονωδών βλαβών.<sup>25</sup> Ο απορυθμισμένος νευρικός έλεγχος της αγγειακής ροής οδηγεί στη διεύρυνση των αγγείων του δέρματος και των οφθαλμών.<sup>25</sup> Η αυξημένη παρουσία αγγείων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα VEGF και δυναμικών καναλιών παροδικού υποδοχέα (Transient receptor potential channel, TRP) που βρέθηκαν σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο.<sup>25</sup> Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί εάν τέτοιου είδους αγγειακές αλλοιώσεις προϋπάρχουν ή είναι συνέπεια των φλεγμονωδών αλλαγών.<sup>25</sup>

*TLR-2/4* - Οι TLRs (Toll Like Receptors) εκφράζονται στην επιφάνεια των κερατινοκυττάρων, των μακροφάγων και των μαστοκυττάρων και ο ρόλος τους είναι να αναγνωρίζουν φυσικά και χημικά ερεθίσματα ή μικροβιακά παθογόνα.<sup>25</sup> Η ενεργοποίηση των TLRs, λόγω της διέγερσης της φυσικής ανοσίας επάγει την ελεγχόμενη παραγωγή κυτοκινών, χημειοκινών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων, οδηγώντας τελικά σε φλεγμονή.<sup>25</sup> Στα κερατινοκύτταρα του δέρματος ασθενών με ροδόχρου νόσο παρατηρούνται πολύπλοκες διεργασίες.<sup>25</sup> Αρχικά παρατηρείται αυξημένη έκφραση των υποδοχέων τύπου Toll, οι οποίοι δρουν ως «φρουρά» για την είσοδο ή έξοδο φλεγμονωδών ερεθισμάτων.<sup>24</sup> Οι υποδοχείς αυτοί, πυροδοτούν την έκφραση διαφόρων φλεγμονωδών και αγγειοδραστικών πεπτιδίων, με σημαντικότερο την καθελιδίνη.<sup>24</sup>

*LL-37 Καθελιδίνη* - Οι καθελιδίνες, έχουν κύριο ρόλο στη φυσική ανοσολογική άμυνα των θηλαστικών κατά των βακτηρίων.<sup>25</sup> Το γονίδιο του πεπτιδίου εκφράζεται από

επιθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, Τ λεμφοκύτταρα, Β λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί δολοφόνοι (Natural killer cells, NK), ενώ το πεπτιδίο παράγεται από κερατινοκύτταρα, μυελοειδή κύτταρα, ουδετερόφιλα και μαστοκύτταρα.<sup>25</sup> Τα μαστοκύτταρα αποτελούν σημαντική πηγή καθελισιδίνης για το δέρμα και πυροδοτούν τη μετατροπή της σε ενεργή μορφή.<sup>24</sup> Η δραστηριότητα των μαστοκυττάρων φαίνεται να είναι επίσης αυξημένη στο δέρμα ασθενών με ροδόχρου νόσο.<sup>24</sup> Έπειτα από την απελευθέρωση της LL-37 στην επιδερμίδα, τα μαστοκύτταρα ενεργοποιούνται, ασκούν χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα επιτείνοντας τη φλεγμονή και την περαιτέρω παραγωγή LL-37, ROS και MMPs.<sup>24</sup> Οι MMPs αυξάνουν την παραγωγή KLK-5 και KLK-7 οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν στην παραγωγή περισσότερης LL-37. Το σύνολο των παραπάνω, εκδηλώνεται κλινικά με την εμφάνιση βλατίδων και φλυκταινών.<sup>24</sup>

Πολλές μελέτες από βιοψίες δέρματος ασθενών με ροδόχρου νόσο, έχουν δείξει αυξημένη έκφραση LL-37. Η τελευταία προάγει τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών ουσιών από τα μαστοκύτταρα, η συγκέντρωση των οποίων είναι ανάλογη της διάρκειας της νόσου.<sup>25</sup> Επιπλέον, η αυξημένη δραστηριότητα της KLK-5 παρατηρείται όχι μόνο στο δέρμα ασθενών με ροδόχρου νόσο, αλλά και σε δερματικές παθήσεις όπως η ατοπική δερματίτιδα, το σύνδρομο Netherton και η ψωρίαση.<sup>25</sup>

Λίγες μελέτες αφορούν την οφθαλμική ροδόχρου νόσο και δεν φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένειά της, η LL-37.<sup>25</sup> Η LL-37 υπάρχει φυσιολογικά στον επιπεφυκότα, τον κερατοειδή και τους ιδρωτοποιούς αδένες των βλεφάρων.<sup>25</sup> Η έκφρασή της αυξάνεται σε φλεγμονώδεις παθήσεις, έλκη του κερατοειδούς ή λοιμώξεις.<sup>25</sup>

*Μαστοκύτταρα* - Τα μαστοκύτταρα φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την παθογένεια της ροδόχρου νόσου. Η LL-37 που εκκρίνεται από μαστοκύτταρα, επηρεάζει τη δράση τους μέσω της ενεργοποίησης της χημειοταξίας,<sup>25</sup> την αποκοκκίωση και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών <sup>26</sup> όπως η MMP-9. Τα μαστοκύτταρα είναι απαραίτητα στον φλεγμονώδη ανοσοποιητικό μηχανισμό που ενεργοποιείται από την LL-37 και ο αριθμός τους πληθαίνει στο δέρμα με ροδόχρου νόσο.<sup>25</sup> Η ισταμίνη και η τρυπτάση που απελευθερώνονται από αυτά, προάγουν την αγγειοδιαστολή, την αγγειογένεση και την ίνωση, η οποία παρατηρείται κλινικά στους ασθενείς με υπερτροφικές μορφές της νόσου.<sup>25</sup> Επιπλέον, μπορούν να διεγείρουν την απελευθέρωση πρωτεϊνών, ηπαρίνης και να παράγουν διάφορα μόρια που προάγουν την αγγειογένεση, όπως ο VEGF και ο αυξητικός

παράγοντας ινοβλαστών FGF (Fibroblast growth factor), διεγείροντας τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>25</sup>

### **3.3.2 Επίκτητη ανοσία**

Η επίκτητη ανοσία απορυθμίζεται στη ροδόχρου νόσο. Σε κάθε εκδήλωση της ασθένειας (βλατίδες, φλύκταινες και υπερτροφικές βλάβες), επικρατεί η έκφραση των γονιδίων Th1/Th17 (κυρίως στον βλατιδοφλυκταινώδη υπότυπο) και πλήθος μαστοκυττάρων και μακροφάγων.<sup>24</sup> Η αυξημένη έκφραση της Th17 ενδέχεται να επιδεινώνει την έκφραση LL-37.<sup>24</sup> Επιπλέον, στον βλατιδοφλυκταινώδη και κυρίως στον υπερτροφικό υπότυπο της ροδόχρου νόσου, εντοπίστηκαν υψηλές τιμές ουδετερόφιλων και πλασματοκυττάρων.<sup>24</sup> Η υπεριώδης ακτινοβολία πιθανόν να πυροδοτεί τις MMPs, τον VEGF, τον FGF και παράγει ελεύθερες ρίζες οι οποίες διεγείρουν ακόμη περισσότερο το ανοσοποιητικό σύστημα.<sup>24</sup> Το ερέθισμα που προκαλείται στις MMPs από την υπεριώδη ακτινοβολία, πυροδοτεί τον φαύλο κύκλο που αναφέρθηκε παραπάνω, αυξάνοντας την παραγωγή LL-37 και τη φλεγμονή.<sup>24</sup>

## **3.4 Απορρύθμιση του νευροαγγειακού συστήματος**

### **3.4.1 Αγγειακή απορρύθμιση**

Το αίμα και τα λεμφικά αγγεία είναι σημαντικά για τη διατήρηση της ομοιόστασης του δέρματος.<sup>25</sup> Μερικά από τα χαρακτηριστικά του αγγειακού συστήματος στη ροδόχρου νόσο, είναι η αυξημένη ροή αίματος στο δέρμα, η επίμονη αγγειακή και λεμφική διαστολή, η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και η ενισχυμένη αγγειακή απόκριση.<sup>25</sup> Οι καθελιδίνες και ο VEGF συμμετέχουν σε αυτές στις διαδικασίες της αγγειοδιαστολής και της αγγειογένεσης.<sup>25</sup>

Το stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο προστατεύει τις κυτταρικές λειτουργίες από εσωτερικές διαταραχές, όπως η αναδίπλωση των πρωτεϊνών και από εξωτερικές διαταραχές, όπως η έκθεση σε UVB και μικρόβια.<sup>25</sup> Έχει αναφερθεί ότι το αυξημένο ενδοπλασματικό stress, προκαλεί αύξηση της καθελιδίνης LL-37 και της έκφρασης του παράγοντα VEGF-A.<sup>25</sup> Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, το ενδοπλασματικό stress, φαίνεται να εμπλέκεται σε αγγειακές ανωμαλίες της ροδόχρου νόσου.<sup>25</sup>

### **3.4.2 Νευροαγγειακή απορρύθμιση**

Η νευροβιολογία του δέρματος περιλαμβάνει διαδικασίες που συνδέουν το δέρμα με το νευρικό, το ανοσοποιητικό και το ενδοκρινικό σύστημα.<sup>17</sup> Αυτή η διασύνδεση ρυθμίζει διάφορες παθοφυσιολογικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, η

αγγειορρύθμιση και ο κνησμός και ανοσολογικές διεργασίες, όπως η συγκέντρωση λευκοκυττάρων ή η νευρογενής φλεγμονή.<sup>17</sup> Οι ουσίες που συμμετέχουν σε αυτές τις διαδικασίες είναι νευροπεπτίδια, νευροδιαβιβαστές, ουδετερόφιλα και νευροορμόνες που στοχεύουν στα κερατινοκύτταρα, στα μαστοκύτταρα, στα κύτταρα Langerhans, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στους ινοβλάστες.<sup>17</sup>

*TRP και Νευροπεπτίδια* - Μια λειτουργία των νευροκυττάρων, των κερατινοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων που έχει συνδράμει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ροδόχρου νόσου, είναι η έκφραση καναλιών παροδικού δυναμικού TRP (Transient receptor potential) που ελέγχονται από υποδοχείς των κυττάρων αυτών.<sup>26</sup> Τα TRP αποτελούνται από τα κανάλια TRPV (Transient receptor potential cation channel subfamily V) και τα TRPA (Transient receptor potential cation channel, subfamily A).<sup>26</sup>

Η ενεργοποίηση των TRP οδηγεί στην απελευθέρωση νευροδιεγερτικών ουσιών που σε συνδυασμό με τις διεργασίες που κινητοποιούν, συντελούν στην αγγειοδιαστολή, το παρατεταμένο ερύθημα, την αυξημένη ευαισθησία του προσώπου, το αίσθημα καύσου και κνησμού, καθώς και στη μειωμένη ανοχή στον πόνο σε δέρμα ασθενών με ροδόχρου νόσο.<sup>26</sup> Οι ουσίες αυτές είναι αγγειοδραστικά νευροπεπτίδια όπως η ουσία P, το πολυπεπτίδιο που ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση της υπόφυσης (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP), το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (Vasoactive intestinal peptide -VIP) και το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (Calcitonin gene-related peptide, CGRP).<sup>25</sup> Ταυτόχρονα, μαστοκύτταρα που διεγείρονται από αυτά τα νευροπεπτίδια, προκαλούν την απελευθέρωση ισταμίνης, η οποία συμμετέχει στην αγγειοδιαστολή και τη φλεγμονή, αλλά και τρυπτάσης και μεταλλοπρωτεασών.<sup>25</sup> Η ενεργοποίηση αυτών μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε δερματική ίνωση που παρατηρείται στη ροδόχρου νόσο σε προχωρημένο στάδιο.<sup>25</sup>

Το κανάλι TRPV1 ενεργοποιείται από διάφορους παράγοντες όπως η θερμότητα, η αιθανόλη, η καψαϊκίνη, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις, η υπέρυθη ακτινοβολία, τα μικροβιακά αντιγόνα, εκδορές, το συναισθηματικό stress, ενδογενείς ορμόνες και παρατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα στα κερατινοκύτταρα ασθενών με ροδόχρου νόσο.<sup>26</sup>

Τα κανάλια TRPV2 συμμετέχει στις διαδικασίες του ανοσοποιητικού συστήματος, της φλεγμονής και της αίσθησης της θερμότητας, ενώ οι υποδοχείς TRPV3 και TRPV4 είναι θερμοευαίσθητοι.<sup>26</sup> Οι παραπάνω υποδοχείς βρίσκονται στα κερατινοκύτταρα, τα

επιθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και στα νευρικά κύτταρα και παρατηρούνται σε υψηλότερα ποσοστά σε δέρμα με ροδόχρου νόσο.<sup>26</sup>

Θεωρείται πως ο ρόλος των καναλιών TRPA στην παθογένεια της ροδόχρου είναι να μεσολαβούν στη δημιουργία ερυθήματος μέσω της νευρογενούς αγγειοδιαστολής.<sup>26</sup> Συγκεκριμένα, τα κανάλια TRPA1 είναι θερμοευαίσθητα και μπορούν να ενεργοποιηθούν από το κρύο, τη φορμαλίνη, τη κινναμαλδεϋδή και το σιναπέλαιο.<sup>26</sup>

### **3.5 Διαταραχές των εκκριτικών αδένων του δέρματος**

#### **3.5.1 Σμηγματογόνοι αδένες**

Η ποιότητα και η ποσότητα του σμήγματος στους σμηγματογόνους αδένες, θεωρούνται πιθανή αιτία για την αυξημένη προσβολή από ακάρεα, η οποία είναι πιο συχνή σε ξηρό ή λιπαρό δέρμα σε σύγκριση με το κανονικό.<sup>25</sup> Οι Lacey και συν έχουν δείξει σε *in vitro* συνθήκες ότι τα ζωντανά ακάρεα *Demodex* που συγκαλλιεργούνται με ανθρώπινους σμηγματογόνους αδένες *in vitro*, μπορούν να επηρεάσουν την ανοσοαπόκριση.<sup>25</sup>

Σχετικά με τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των λιπιδίων του σμήγματος, έχει βρεθεί πως σε ασθενείς με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο, η σύσταση του σμήγματος διαφέρει σε σχέση με αυτό του υγιούς πληθυσμού και επηρεάζει τον δερματικό φραγμό.<sup>36</sup> Ένα συχνό χαρακτηριστικό ασθενών με αλλοιώσεις στο φραγμό του δέρματος είναι η παρουσία του *Demodex* σε υψηλότερα επίπεδα.<sup>36</sup> Σε μελέτη σχετικά με δερματοπάθειες του προσώπου, διαπιστώθηκε πως στις λιπαρές και στις ξηρές επιδερμίδες το *Demodex* υπάρχει σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τις κανονικές.<sup>36</sup>

#### **3.5.2 Μείβομιανοί αδένες**

Οι μείβομιανοί αδένες είναι οι σμηγματογόνοι αδένες που βρίσκονται στην επιδερμίδα του άνω και του κάτω βλεφάρου.<sup>37</sup> Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του δακρυϊκού film, μέσω της παραγωγής λιπιδίων.<sup>37,25</sup> Οποιαδήποτε δυσλειτουργία των αδένων αυτών οδηγεί σε ελλιπή λίπανση των οφθαλμών και προκαλεί ερυθρότητα και οίδημα στα βλέφαρα.<sup>25</sup> Στα δάκρυα τους, οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο έχουν αυξημένα επίπεδα κυτοκινών IL-1α, IL-1β, IL-16, TNF-α και άλλων προφλεγμονωδών παραγόντων.<sup>25</sup> Η IL-1 μπορεί να αυξήσει την παραγωγή και των MMPs, συμβάλλοντας στον ερεθισμό των βλεφάρων και της οφθαλμικής επιφάνειας, σε βλάβες του επιθηλίου, έλκη κερατοειδούς και σε νεοαγγείωση του κερατοειδούς.<sup>25</sup>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>: Κλινική εικόνα της ροδόχρου νόσου**

### **4.1 Γενικά χαρακτηριστικά**

Η ροδόχρους νόσος είναι μια πολυμορφική δερματοπάθεια με πολλές παραλλαγές, καθεμία από τις οποίες μπορεί να απαιτεί διαφορετική προσέγγιση στη θεραπεία.<sup>22</sup> Χαρακτηριστικό γνώρισμα της ροδόχρου νόσου, είναι το ασυνεχές ερύθημα στο κέντρο του προσώπου και το αιφνίδιο ερύθημα (flushing) με αίσθημα νυγμού.<sup>22</sup> Στα αρχικά στάδια της νόσου επικρατεί το ερύθημα του προσώπου και οι τηλεαγγειεκτασίες.<sup>22</sup> Αυτά προοδευτικά εξελίσσονται σε χρόνια φλεγμονή, με βλατίδες στο κέντρο του προσώπου και σπανιότερα φλύκταινες, στείρες μικροβίων.<sup>22</sup> Μπορεί επίσης να εμφανιστεί και χρόνιο οίδημα του προσώπου, ενώ ορισμένοι ασθενείς αναπτύσσουν ρινόφυμα το οποίο προκαλείται από υπερτροφία του συνδετικού ιστού και των σμηγματογόνων αδένων της μύτης. <sup>22</sup>

Το αιφνίδιο ερύθημα μπορεί σπάνια να εντοπίζεται στα ώτα, τις πλάγιες επιφάνειες του περιγράμματος του προσώπου, τον τράχηλο, το άνω τμήμα του πρόσθιου θωρακικού τοιχώματος και το τριχωτό της κεφαλής. <sup>22</sup> Είναι πιθανό να παρουσιαστούν βλατίδες και φλύκταινες στο τριχωτό της κεφαλής ή στα λόβια των ωτών.<sup>8</sup>

Η υπερτροφική ροδόχρους νόσος συνοδεύεται από απόφραξη και υπερτροφία των τριχοσμηγματογόνων αδένων.<sup>24</sup> Ενώ η αιτιολογία αυτού του ευρήματος και οι επιπτώσεις της στη νόσο είναι άγνωστες, μελέτες έχουν δείξει πως οι ινωτικές κυτταρικές μεταβολές που σχετίζονται με την υπερτροφική ροδόχρου νόσου, παρατηρούνται και σε υποκλινικό επίπεδο στον ερυθματώδη και βλατιδοφλυκταινώδη υπότυπό της.<sup>24</sup> Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι οι υπότυποι της ροδόχρου νόσου, ενδεχομένως να αντιπροσωπεύουν ένα φάσμα φλεγμονής και απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>24</sup> Οι βλάβες που εμφανίζονται στη ροδόχρου νόσο βρίσκονται συγκεντρωμένες κατά τύπους, επιτρέποντας έτσι την ταυτοποίηση ορισμένων υποομάδων ασθενών. <sup>8</sup> Η σημασία της αναγνώρισης τους έγκειται στο γεγονός ότι ακολουθείται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση.

### **4.2 Κριτήρια διάγνωσης ροδόχρου νόσου**

Οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο έχουν συνήθως ένα εκτεταμένο ιστορικό επεισοδίων ερυθρότητας του προσώπου, παροδικό επεισόδιο ερυθρότητας (flushing) με αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος, που εκδηλώνεται ως απάντηση σε θερμικά ερεθίσματα στο στόμα (θερμά φαγητά ή ποτά) ή σε πικάντικα φαγητά.<sup>6</sup> Τα αλκοολούχα ποτά (ζεστά ή παγωμένα) μπορεί να είναι εκλυτικός παράγοντας ροδόχρου νόσου, ενδεχομένως επειδή

προκαλούν flushing.<sup>6</sup> Η έκθεση στον ήλιο ή στη ζέστη (όπως σε επαγγέλματα που σχετίζονται με τη μαγειρική και με εστίες θερμότητας) μπορούν να προκαλέσουν έξαρση. Κοινή ακμή μπορεί να προϋπάρχει από την έναρξη της ροδόχρου νόσου.<sup>6</sup> Παρόλα αυτά, η ροδόχρου νόσος συνήθως εμφανίζεται de novo, χωρίς προηγούμενο ιστορικό ακμής ή σμηγματόρροιας.<sup>6</sup>

- Χαρακτηριστική είναι η κατανομή της νόσου στο πρόσωπο (παρειές, πηγούνι, μέτωπο, μεσόφρυο, μύτη). Σπάνια στον τράχηλο, το στέρνο, τη ράχη και το τριχωτό της κεφαλής.
- Ειδικές βλάβες που παρατηρούνται είναι το ρινόφυμα (διογκωμένη μύτη, μετωπόφυμα «δίκηνη προσκεφαλαίου» του μετώπου), βλεφαρόφυμα (έντονη εξοίδηση των βλεφάρων, που οφείλεται σε έντονη υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων), ωτόφυμα (ανθοκραμβοειδής διόγκωση των λοβών των αυτιών), γναθόφυμα (διόγκωση του πηγουνιού).
- Οφθαλμικές βλάβες που παρουσιάζονται είναι, η ερυθρότητα στους οφθαλμούς ως αποτέλεσμα χρόνιας βλεφαρίτιδας, επιπεφυκίτιδας και επισκληρίτιδας.

Η ροδόχρου νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με συνδυασμό διαφόρων συμπτωμάτων και για αυτό το λόγο η National Rosacea Society (NRS) έχει καθορίσει ένα σύστημα κατάταξης, βασισμένο στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου.<sup>5</sup> Για τη διάγνωση απαιτούνται 2 ή περισσότερα από ορισμένα κριτήρια, σύμφωνα με το πρωτόκολλο που έχει προταθεί και αφορούν τους διαγνωστικούς φαινότυπους, τους κύριους και τους δευτερεύοντες.<sup>5</sup>

Οι διαγνωστικοί φαινότυποι μπορεί να είναι: το επίμονο ερύθημα στο κέντρο του προσώπου με χαρακτηριστικά σημεία εμφάνισης και οι φυματώδεις αλλοιώσεις.<sup>5</sup>

Οι κύριοι φαινότυποι παρατηρούνται είτε ξεχωριστά, είτε σε συνδυασμό με έναν από τους δύο διαγνωστικούς φαινότυπους και είναι:5

- 1) Βλατίδες και φλύκταινες
- 2) Αιφνίδιο / επεισοδιακό ερύθημα
- 3) Τηλεαγγειεκτασίες
- 4) Οφθαλμικές εκδηλώσεις

Οι δευτερεύοντες φαινότυποι παρουσιάζονται σε συνοδεία με ένα ή περισσότερα διαγνωστικά χαρακτηριστικά ή σε συνδυασμό με κύριους φαινότυπους.

- 1) Αίσθημα καύσου η νυγμού
- 2) Οίδημα των αιμοφόρων ή των λεμφικών αγγείων
- 3) Ξηρότητα του δέρματος

#### 4.3 Στάδια εκδήλωσης της ροδόχρου νόσου

Υπάρχουν τέσσερα στάδια σύμφωνα με τους Plewig και Klingman. Το αρχικό να είναι το προ-ροδόχρου νόσο (πρόδρομο) στάδιο και ακολουθούν τα στάδια I έως III, με διάφορες παραλλαγές, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).<sup>38</sup>

Στάδια	Συμπτώματα Ροδόχρου Νόσου
<b>Στάδιο 0</b>	Επεισοδιακό ερύθημα και ερύθημα της αιδούς
<b>Στάδιο 1</b>	Παροδικό ερύθημα προσώπου, τηλεαγγειεκτασίες
<b>Στάδιο 2</b>	Επίμονο ερύθημα προσώπου, βλατίδες, φλύκταινες
<b>Στάδιο 3</b>	Οφθαλμικές εκδηλώσεις, οζίδια, υπερπλασία σμηγματογόνων αδένων

Πίνακας 1. Στάδια και Συμπτώματα Ροδόχρου Νόσου

Στο στάδιο 0, παρατηρείται επεισοδιακό ερύθημα και ερύθημα της αιδούς, που αποτελεί προδιάθεση για ροδόχρου νόσο.<sup>6</sup>

Στο στάδιο I, υπάρχει επιμένον ερύθημα που διαρκεί από ώρες έως μέρες και τηλεαγγειεκτασίες.<sup>6,38</sup>

Στο στάδιο II, η ροδόχρου νόσος χαρακτηρίζεται από επίμονο ερύθημα, πολυάριθμες τηλεαγγειεκτασίες και πολλαπλές φλεγμονώδεις βλατίδες και φλύκταινες.<sup>6,38</sup>

Στο στάδιο III, εμφανίζεται επιμένον έντονο ερύθημα με πυκνές τηλεαγγειεκτασίες, βλατίδες, φλύκταινες, οζίδια. Μπορεί σπάνια να υπάρχει επίμονο «συμπαγές» οίδημα του κεντρικού προσώπου, όπως συμβαίνει στην ακμή.<sup>38,6</sup>

##### 4.3.1 Ιστοπαθολογικά γνωρίσματα των σταδίων

Στάδιο 1: βλατίδες και ευρυαγγείες. Μη ειδική, περιθυλακική φλεγμονώδης διήθηση, με παρουσία περιστασιακά «φυματοειδών» κοκκιωματώδων εστιών: επιθηλιοειδή κύτταρα,



λεμφοκύτταρα και λίγα γιγαντοκύτταρα, αλλά όχι τυροειδοποίηση. Διατεταμένα τριχοειδή που περιβάλλονται από μη ειδική φλεγμονώδη διήθηση.<sup>6</sup>

Στάδιο 2: Βλατίδες και φλύκταινες. Εστίες ουδετερόφιλων ψηλά, καθώς και εντός του τριχοθυλακίου.<sup>6</sup>

Στάδιο 3: Βλατίδες, φλύκταινες και οζίδια. Διάχυτη υπερτροφία του συνδετικού ιστού, έντονη υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων, επιθηλιοειδές κοκκίωμα χωρίς τυροειδοποίηση και πολλά γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος.<sup>6</sup>

Γενικότερα, οι δερματικές βλάβες κυμαίνονται από ερυθρό προσωπείο με μικροσκοπικές βλατιδοφλύκταινες (διαμέτρου, 2-3mm) μέχρι και πορφυρά οζίδια.<sup>6</sup> Οι φλύκταινες είναι συνήθως μικρές (< 1mm) και βρίσκονται στην κορυφή των βλατίδων. Συνήθως δεν υπάρχουν φαγέσωρες, ερυθρό προσωπείο, βλατίδες και πορφυρά οζίδια.<sup>6</sup> Η χρόνια ροδόχρους νόσος μπορεί να συνοδεύεται από έντονη υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων και λεμφοίδημα, που προκαλούν παραμόρφωση της μύτης, του μετώπου, των βλεφάρων, των αυτιών και του πηγουνιού.<sup>6</sup>

#### **4.3.2 Ιστοπαθολογία του ρινοφύματος**

Η ιστοπαθολογία του ρινοφύματος διακρίνεται σε 3 τύπους, τον αδενικό, τον ινώδη και των ινοαγγειωματώδη.<sup>6</sup>

*Αδενικός τύπος* - Η διόγκωση της μύτης (ρινόφυμα) συνοδεύεται από πολύ έντονη λοβώδη υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων.

*Ινώδης τύπος* - Υπάρχει σημαντική αύξηση του συνδετικού ιστού με ποικίλου βαθμού υπερπλασία των σμηγματογόνων αδένων.

*Ινοαγγειωματώδης τύπος* - Χαλκέρυθρη μύτη που συνδέεται με αρκετά διογκωμένο οιδηματώδη συνδετικό ιστό με μεγάλα διατεταμένα φλεβίδια.

#### **4.4 Κλινική εικόνα με βάση τον υπότυπο**

##### **4.4.1 Ερυθματοτηλεαγγειεκτασικός υπότυπος**

Ο ερυθματοτηλεαγγειεκτασικός υπότυπος αποτελεί τον πρώτο και συχνότερο υπότυπο ροδόχρου νόσου και χαρακτηρίζεται από αιφνίδιο ερύθημα (flushing), επίμονο ερύθημα στο κέντρο του προσώπου, με χαρακτηριστικό να παραμένει ελεύθερη προσβολής η περιοχή

γύρω από τα μάτια.<sup>22</sup> Το αιφνίδιο ερύθημα που παρατηρείται ως αντίδραση σε διάφορα ερεθίσματα, διαρκεί περισσότερο από 10 λεπτά, επομένως δεν πρέπει να συγχέεται με το αιφνίδιο ερύθημα που προκύπτει από αγγειοκινητική αντίδραση.<sup>22</sup> Οι τηλεαγγειεκτασίες είναι συνήθως εμφανείς στις παρειές και στη μύτη, στα στάδια II ή III της νόσου, συμβάλλουν δε στο ερύθημα του προσώπου και στο αίσθημα καύσου και νυγμού.<sup>22</sup> Το δέρμα έχει λεπτή υφή, μπορεί να εμφανίζεται τραχύ και λεπιδώδες στις προσβεβλημένες θέσεις του κεντρικού τμήματος του προσώπου και ερεθίζεται εύκολα.<sup>8</sup> Με την πάροδο του χρόνου γίνεται ιώδες και μπορεί να παρουσιαστούν τηλεαγγειεκτασίες.<sup>8</sup> Στην Εικόνα 1 απεικονίζεται περιστατικό με ερυθματοτηλεαγγειεκτασική ροδόχρου νόσο.



*Εικόνα 1. Περιστατικό Ερυθματοτηλεαγγειεκτασικής Ροδόχρου Νόσου*

Ο βαθμός της ερυθματοτηλεαγγειεκτασικής ροδόχρου έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη οφθαλμικής προσβολής, αλλά όχι με την εμφάνιση του βλατιδοφλυκταινώδους και του φυματώδους υπότυπου.<sup>22</sup> Αυτή η πληροφορία υποδεικνύει ότι η οφθαλμική ροδόχρους είναι πιθανόν μια επέκταση της κλινικής εικόνας του ερυθματοτηλεαγγειεκτασιακού υπότυπου της νόσου.<sup>22</sup>

#### 4.4.2 Βλατιδοφλυκταινώδης υπότυπος

Οι ασθενείς με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο εμφανίζουν έντονη ερυθρότητα στο κέντρο του προσώπου, η οποία συνοδεύεται από ερυθρηματώδεις βλατίδες και φλύκταινες μεγέθους κεφαλής καρφίτσας.<sup>8</sup> Στην πλειονότητα των ασθενών υπάρχει επίσης ιστορικό αιφνίδιου ερυθήματος, αλλά συνήθως τα συμπτώματα από ερεθισμό δεν είναι έντονα.<sup>8</sup> Μπορεί να υπάρχει αιφνίδιο ερύθημα, τηλεαγγειεκτασίες, οφθαλμικές εκδηλώσεις και φυματώδεις αλλοιώσεις του δέρματος.<sup>22</sup> Το δέρμα μπορεί να είναι φυσιολογικό ή με σμηγματόρροια και οίδημα στις πάσχουσες περιοχές.<sup>8</sup> Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται περιστατικό βλατιδοφλυκταινώδη υπότυπου.



*Εικόνα 2. Περιστατικό Βλατιδοφλυκταινώδους Ροδόχρου Νόσου*

Ορισμένοι ασθενείς, έχει αναφερθεί, ότι αναπτύσσουν ένα συμπαγές, σκληρό οίδημα στο μέτωπο, το μεσόφρυο, τα άνω βλέφαρα, τη μύτη και τις παρειές, γνωστό ως νόσος του Morbihan.<sup>22</sup> Το σύνδρομο Morbihan παρατηρείται κυρίως στην Καυκάσια φυλή, με κύρια χαρακτηριστικά του την επανεμφανιζόμενη ερυθρότητα, τηλεαγγειεκτασίες και διάχυτο

οίδημα στο πρόσωπο. Ιστολογικά διαπιστώνεται οίδημα γύρω από τα αγγεία του δέρματος καθώς και πολυάριθμα μαστοκύτταρα με διαστολή των λεμφικών αγγείων.<sup>9</sup>

#### 4.4.3 Αδενικός υπότυπος

Ο αδενικός ή φυματώδης υπότυπος, είναι ο λιγότερο συχνός και εμφανίζεται συνήθως σε άνδρες με παχύ σημηματορροϊκό δέρμα.<sup>8</sup> Οι βλατίδες είναι οιδηματώδεις, οι φλύκταινες έχουν συχνά μέγεθος από 0.5 - 1.0 cm και μπορεί να παρατηρούνται οξυδιοκυτικές βλάβες.<sup>8</sup>

Οι βλάβες αυτές βρίσκονται συνήθως συγκεντρωμένες στην κεντρική περιοχή του προσώπου.<sup>8</sup> Στις γυναίκες το πηγούνι αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση.<sup>8</sup> Συχνά αναφέρεται ιστορικό εφηβικής ακμής και διακρίνονται χαρακτηριστικές μετακνειακές ουλές.<sup>8</sup> Το αιφνίδιο ερύθημα και οι τηλεαγγειεκτασίες είναι σπανιότερα, ενώ το επίμονο οίδημα μπορεί να αποτελεί την κύρια εκδήλωση.<sup>8</sup> Ο υπότυπος αυτός, μπορεί να προσβάλλει την μύτη (ρινόφυμα), το πηγούνι (γναθόφυμα), το μέτωπο (μετόφυμα), τα βλέφαρα (βλεφαρόφυμα) ή τα αυτιά (ωτόφυμα).<sup>8</sup>

Το ρινόφυμα εκδηλώνεται κυρίως σε άνδρες ηλικίας 40 - 60 ετών.<sup>22</sup> Χαρακτηρίζεται από αργή προοδευτική υπερτροφία των σημηματογόνων αδένων και του συνδετικού ιστού στην περιφέρεια της μύτης και διόγκωση του άκρου της μύτης και των ρουθουνιών που κλινικά εμφανίζεται τοπικά ή εκτεταμένα στο κάτω μέρος της μύτης.<sup>22</sup> Υπερτροφικοί, υπεραιμικοί, μεγάλοι οξυδιακοί σχηματισμοί βρίσκονται συγκεντρωμένοι στο περιφερικό ήμισυ της ρινός.<sup>8</sup> Σπανίως, μια τέτοια υπερανάπτυξη μαλακού ιστού μπορεί να εμφανισθεί στην περιοχή του πηγουνιού, στα αυτιά ή στο μέτωπο.<sup>8</sup> Οι υπερβολικά διατεταμένοι θύλακες περιέχουν μεγάλο μήκος σκωλικοειδή βύσματα σμήγματος και κερατίνης.<sup>8</sup>

Τα ιστολογικά γνωρίσματα συνίστανται σε υπερπλασία του τριχοσημηματογόνου αδένου με ίωση, φλεγμονή και τηλεαγγειεκτασία.<sup>8</sup> Σε προχωρημένα στάδια ενδέχεται να εμφανιστούν υπεραιμικές, μεγάλες, οζώδεις μάζες, με κίνδυνο να προκαλέσουν ρινική απόφραξη και υπνική άπνοια.<sup>22</sup> Το ρινόφυμα θεωρείται γενικά καλοήθης βλάβη, παρόλα αυτά δεν πρέπει να αποκλείεται η πιθανότητα κακοήθειας εάν παρατηρηθεί ταχεία ανάπτυξη ή εξέλιξη.<sup>22</sup> Ακολουθεί απεικόνιση ρινοφύματος σε ανδρικό πρόσωπο (Εικόνα 3).



*Εικόνα 3. Περιστατικό Αδενικού ή Φυματώδους Υπότυπου*

#### **4.4.4 Οφθαλμικός υπότυπος**

Ο οφθαλμικός υπότυπος παρατηρείται με την ίδια συχνότητα στους άνδρες και τις γυναίκες και μπορεί να κάνει την εμφάνισή του έως και στο 58% των ατόμων με ροδόχρου νόσο. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του δεν σχετίζεται πάντα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων στο δέρμα.<sup>22</sup> Καθώς οι οφθαλμικές εκδηλώσεις έχουν σημασία όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, ο δερματολόγος θα πρέπει να αναζητά ενδεχόμενη συμπτωματολογία από τους οφθαλμούς σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο.

Η βλεφαρίτιδα, το υποτροπιάζον χαλάζιο και η επιπεφυκίτιδα είναι δυνατό να παρατηρηθούν σε όλους τους υπότυπους της ροδόχρου νόσου.<sup>8, 22</sup> Μπορεί να προσβληθεί αποκλειστικά ο οφθαλμός, αναπτύσσοντας κερατίτιδα, ιρίτιδα και επισκληρίτιδα. Τα συμπτώματα που συχνά αναφέρονται, είναι αίσθημα νυγμών, κνησμού, καύσου ή αίσθημα ξένου σώματος (π.χ. άμμου) στον οφθαλμό, ερυθρότητα, φωτοφοβία, δακρύρροια και μειωμένη όραση.<sup>32</sup>

Στα βλέφαρα, το δέρμα μπορεί να είναι ερυθρό με τηλεαγγειεκτασίες και αίσθημα κνησμού.<sup>25</sup> Μπορεί επίσης να εμφανίζεται και δυσλειτουργία των μείβομιανών αδένων (Meibomian gland dysfunction, MGD) στο 50 - 93% των ασθενών η οποία είναι η συχνότερη αιτία ξηροφθαλμίας.<sup>25</sup>

Οι εκκρίσεις των μείβομιανών αδένων παράγονται σε υπερβολική ποσότητα και με θολή σύσταση, με αποτέλεσμα την απόφραξη των αδένων αυτών και την ανάπτυξη φλεγμονής.<sup>25</sup> Η φλεγμονή των μείβομιανών αδένων αντιπροσωπεύει εκδήλωση μιας γενικότερης δυσλειτουργίας των σηγηματογόνων αδένων που σχετίζονται με δερματολογικές διαταραχές όπως η ροδόχρους νόσος.<sup>25</sup>

Η χρόνια φλεγμονή που επιφέρει η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονές του επιπεφυκότα, επηρεάζοντας κυρίως το έσω τμήμα των ματιών.<sup>39</sup> Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν διατεταμένα αγγεία μεταξύ του κερατοειδή και του σκληρού χιτώνα των ματιών, συνήθως στο κάτω τεταρτημόριο.<sup>39</sup> Ενδέχεται επίσης να δημιουργηθούν ουλές και αλλοιώσεις του κατώτερου επιπεφυκότα.<sup>39</sup>

Η προσβολή του κερατοειδούς εμφανίζεται στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων με οφθαλμική ροδόχρους νόσο.<sup>39</sup> Συνήθως αφορά το κάτω μέρος του κερατοειδή αλλά μπορεί να εξελιχθεί περιφερικά μέχρι και το κεντρικό μέρος.<sup>39</sup> Οι παθήσεις του κερατοειδούς κυμαίνονται από ήπιες, εντοπισμένες διαβρώσεις του επιθηλίου του κερατοειδούς, έλκη και διάτρηση του κερατοειδούς στις πιο σοβαρές περιπτώσεις. Μερικές ακόμη βλάβες του κερατοειδούς που έχουν αναφερθεί είναι επανεμφανιζόμενες διαβρώσεις του επιθηλίου του κερατοειδούς και οζίδια Salzmann.<sup>39</sup>

#### **4.5 Κοκκιωματώδης ροδόχρους νόσος**

Η κοκκιωματώδης ροδόχρους νόσος θεωρείται η μοναδική παραλλαγή της ροδόχρους νόσου.<sup>40</sup> Εκδηλώνεται με συμπαγείς κίτρινες, κόκκινες, καφέ ή άχρωμες βλατίδες ή οζίδια που εντοπίζονται γύρω από τα μάτια, τη μύτη και το στόμα.<sup>40</sup> Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από μη τυροειδοποιημένα, επιθηλιοειδή κοκκιώματα.<sup>40</sup> Μερικοί ασθενείς με επίμονο ερύθημα στις κυρτές επιφάνειες του προσώπου εμφανίζουν στην ιστολογική εξέταση ερυθματώδεις βλατίδες, μια κοκκιωματώδη αντίδραση, η οποία μοιάζει με εκείνη που παρατηρείται στη σαρκοείδωση ή σε ένα νεκρωτικό κοκκίωμα.<sup>40</sup>

Συγκεκριμένα, οι χαρακτηριστικές βλατίδες βρίσκονται στην πλάγια πλευρά του προσώπου και στο λαιμό, στην περιοχή της κάτω γνάθου.<sup>41</sup> Δεν είναι απαραίτητο να βρεθούν τυπικά σημάδια της ροδόχρους νόσου για τη διάγνωση της κοκκιωματώδους μορφής της.<sup>41</sup> Σε μια μελέτη 53 ασθενών με κοκκιωματώδη ροδόχρους νόσο<sup>41</sup> στο 15% βρέθηκαν επιφανειακές βλάβες στα αυτιά, στον αυχένα, στη μασχάλη, στον ώμο, στη βουβωνική χώρα, στο μηρό και στα γόνατα.<sup>41</sup> Ωστόσο, εάν οι ασθενείς πάσχουν ταυτόχρονα από ροδόχρους και κοκκιωματώδη ροδόχρους νόσο, πιθανόν να παρουσιάσουν αίσθημα καύσου, νυγμών,

κνησμού, οίδημα του προσώπου ή ερύθημα.<sup>41</sup> Η κοκκιωματώδης ροδόχρους νόσος τείνει να θεωρηθεί ως χρόνια πάθηση που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί με τη συνήθη αγωγή για τη ροδόχρου νόσο.<sup>41</sup> Με βάση τις αναφορές περιστατικών στη βιβλιογραφία, η κλινική πορεία κυμαίνεται από 6 μήνες έως 4 χρόνια.<sup>41</sup> Στην Εικόνα 4 παρουσιάζεται περιστατικό κοκκιωματώδους ροδόχρου νόσου.



*Εικόνα 4. Περιστατικό Κοκκιωματώδους Ροδόχρου Νόσου*

#### **4.6 Δερματικές ασθένειες που συνυπάρχουν με τη ροδόχρου νόσο**

##### **4.6.1 Περιστοματική δερματίτιδα**

Η νόσος αυτή είχε θεωρηθεί ως παραλλαγή της ροδόχρου νόσου.<sup>8</sup> Το συχνό αυτό περιστοματικό εξάνθημα εκδηλώνεται με διακριτές βλατίδες και φλύκταινες που εδράζονται σε ερυθματώδη και μερικές φορές λεπιδώδη βάση.<sup>8</sup> Οι βλάβες συχνά συρρέουν σχηματίζοντας φλεγμονώδεις πλάκες στην περιοφθαλμική και περιστοματική περιοχή.<sup>6</sup>

Πρόκειται για μια χαρακτηριστική μορφή δερματίτιδας η οποία περιορίζεται συμμετρικά γύρω από το στόμα, καταλείποντας μια ζώνη ελεύθερου εξανθήματος, εύρους περίπου 5mm που παρεμβάλλεται μεταξύ του περιγράμματος του στόματος και του προσβεβλημένου δέρματος.<sup>8</sup> Ενίοτε υπάρχει κνησμός, ωστόσο μπορεί να αναφέρεται ένα δυσάρεστο αίσθημα καύσου.<sup>6,8</sup> Παρουσιάζεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 16 - 45 ετών.<sup>6</sup>

##### **4.6.2 Πυόδερμα προσώπου ή ροδόχρους fulminans**

Η ροδόχρους fulminans (pyoderma faciale, rosacea fulminans) χαρακτηρίζεται από βλατίδες, φλύκταινες, κύστες, βαθιά αποστήματα και μπορεί να είναι ιδιαίτερα παραμορφωτική.<sup>22, 38</sup> Οι O'Leary και Kierland το 1940 περιέγραψαν αρχικά τη νόσο ως πυόδερμα προσώπου. 22

Ο Plewig και οι συνεργάτες του θεώρησαν ότι ήταν μια ακραία παραλλαγή της ροδόχρου και το ονόμασαν rosacea fulminans.<sup>22</sup>

Είναι συνηθέστερη σε μετεφηβικές γυναίκες με ασαφή αιτιολογία και διακρίνεται από την ακμή εξαιτίας της έλλειψης φαγεσώρων, της ταχείας έναρξης, της κεραυνοβόλου πορείας και την απουσία ακνεϊκών βλαβών στη ράχη και το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.<sup>8</sup> Σε μια ομάδα 29 ασθενών της Mayo Clinic με ροδόχρου fulminans, όλες οι γυναίκες είχαν ηλικία που κυμαινόταν από 19 - 59 ετών. Από αυτές, μόνο 2 ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών.<sup>8</sup> Η ακμή όψιμης έναρξης προηγούνταν του πυοδέρματος προσώπου κατά 7 - 20 έτη. Ο Plewig και οι συνεργάτες του ανέφεραν 20 γυναίκες με μέση ηλικία τα 25 έτη, οι οποίες εμφάνιζαν αιφνίδιο ερύθημα.<sup>8</sup>

Η ασυνήθης αυτή δερματική διαταραχή του προσώπου εμφανίζεται με ένα έντονο ερυθρό ή κυανωτικό εξάνθημα με επιπολής και εν τω βάθει αποστήματα, κυστικές βλάβες και μερικές φορές συριγγώδεις πόρους.<sup>8</sup> Οι βλάβες συχνά περιέχουν πρασινωπό ή κιτρινωπό πυώδες υλικό. Οι παλαιότερες κύστες περιέχουν μια ελαιώδη ουσία.<sup>8</sup>

Παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τη συγκεκριμένη νόσο είναι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η εγκυμοσύνη, η λήψη αντισυλληπτικών και ορισμένα φάρμακα.<sup>22</sup>

Το πυόδερμα του προσώπου είναι ένας σπάνιος, σοβαρός τύπος ροδόχρου νόσου και σύμφωνα με έρευνα του 2018 σε 135 περιπτώσεις, εκ των οποίων το 91% ήταν γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 31 έτη.<sup>9</sup> Γενικότερα χαρακτηρίζεται από βλατίδες, φλύκταινες, οζίδια και εκροή πύου από αυτά, εντοπίζεται στο κέντρο του προσώπου, ενώ συχνά συνοδεύεται και από σχηματισμό ουλών.<sup>9</sup>

#### **4.6.3 Ροδόχρους conglobata**

Η ροδόχρους conglobata πρόκειται για μια επιθετική μορφή ροδόχρου νόσου, η οποία εκδηλώνεται κυρίως στις γυναίκες.<sup>8</sup> Κλινικά, εντοπίζονται αιμορραγικοί όζοι με ασυνήθιστα ασύμμετρη κατανομή καθώς και χαρακτηριστικές βλατίδες και φλύκταινες στο πρόσωπο.<sup>8</sup>

#### **4.7 Λιπιδόεπιδερμικός φραγμός και Σμηγματογόνοι Αδένες**

Οι αλλοιώσεις που υφίσταται το δέρμα με ροδόχρου νόσο οδηγούν σε χαμηλή ανεκτικότητα στους σάπωνες, το ζεστό νερό, το χαμηλό pH και γενικότερα, σε ένα ευαίσθητο δέρμα.<sup>36</sup>



Η φλεγμονώδης κατάσταση της ροδόχρου νόσου επιταχύνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα την αδυναμία της κεράτινης στιβάδας να συγκρατήσει νερό, την αύξηση της διαδερμικής απώλειας νερού και τελικά τη βλάβη στο φραγμό του δέρματος, που κλινικά εμφανίζεται σαν ξηρότητα ή και απολέπιση.<sup>36</sup>

Σε μελέτη, ασθενείς με βλατιδοφλυκταινώδη ροδόχρου νόσο διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ενυδάτωσης και αυξημένο pH στα κεντρικά σημεία του προσώπου σε σχέση με υγιή άτομα.<sup>36</sup> Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες ασθενών με ροδόχρου νόσο που έγινε το 1997 από το National Rosacea Society, τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 82% των ασθενών είχαν ευαίσθητο δέρμα, με αίσθημα καύσου ή νυγμών και κυρίως οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν προϊόντα απολέπισης, τονωτικές λοσιόν και σαπούνια. <sup>36</sup> Η ευαισθησία αυτή μπορεί να εξηγηθεί, εν μέρει, λόγω της βλάβης που έχει προκληθεί στον φραγμό του δέρματος από τη φλεγμονή και τα προϊόντα, δικαιολογείται όμως και από τη μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την αυξημένη ποσότητα αντιμικροβιακών πεπτιδίων.<sup>36</sup>

Η συσχέτιση μεταξύ των σμηγματογόνων αδένων και της ροδόχρου νόσου προέκυψε όταν συνταγογραφήθηκε θεραπεία για ακμή με από του στόματος ισοτρετινοΐνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση σμήγματος από τους σμηγματογόνους αδένες, με αποτέλεσμα απροσδόκητα μειωμένο ερύθημα και βλατίδες σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο.<sup>25</sup>

Σε μελέτη που συμμετείχαν 135 ασθενείς με ροδόχρου νόσο, ο ερυθρηματοτηλεαγγειεκτατικός υπότυπος ήταν πιο συχνός στο ξηρό δέρμα από ότι στο σμηγματοροϊκό δέρμα.<sup>36</sup> Οι σμηγματογόνοι αδένες συμβάλλουν στη φλεγμονώδη απόκριση στη ροδόχρου νόσο, απελευθερώνοντας πολλούς προφλεγμονώδεις παράγοντες.<sup>36</sup>

Σε άλλη μελέτη κατά την οποία αξιολογήθηκαν τα επίπεδα σμήγματος στον βλατιδοφλυκταινώδη υπότυπο της νόσου, τα επίπεδα σμήγματος βρέθηκαν φυσιολογικά, αλλά τα επίπεδα ενυδάτωσης ήταν αρκετά χαμηλά.<sup>25</sup>

Η ανάλυση των λιπιδίων του υδρολιπιδικού στρώματος του δέρματος έδειξε ότι η ροδόχρους νόσος σχετίζεται με μείωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας, με αποτέλεσμα μειωμένη ενυδάτωση του δέρματος, αν και οι ποσότητες και οι ρυθμοί έκκρισης σμήγματος είναι αμετάβλητοι και δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου.<sup>36</sup> Είναι ωστόσο σημαντικό να αναφερθεί πως η ροδόχρους νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ξηρή ή λιπαρή επιδερμίδα, επομένως δεν σχετίζεται άμεσα με

τον τύπο του δέρματος, παρά το γεγονός ότι στις ελάχιστες διαθέσιμες μελέτες καταλήγουν στο ότι επικρατεί σε συνθήκες ξηρής επιδερμίδας.<sup>36</sup>

#### 4.8 Ροδόχρους νόσος στην παιδική ηλικία

Όπως στους ενήλικες, έτσι και στην παιδική ηλικία η ροδόχρους νόσος χαρακτηρίζεται τυπικά από αιφνίδιο ή μόνιμο ερύθημα του προσώπου, τηλεαγγειεκτασίες, βλατίδες και φλύκταινες, εντοπισμένες στις παρειές, το πηγούνι και τις ρινοπαραριακές πτυχές.<sup>32</sup> Ωστόσο, σε αντίθεση με τους ενήλικες, δεν έχουν παρατηρηθεί σε παιδιά, υπερτροφικές αλλοιώσεις.<sup>32</sup>

Θεωρείται ότι τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω συμπτώματα πρέπει να υπάρχουν στα παιδιά για τη διάγνωση:<sup>32</sup>

- Αιφνίδιο ερύθημα προσώπου με υποτροπές ή μόνιμο ερύθημα
- Τηλεαγγειεκτασίες προσώπου χωρίς άλλη αιτιολογία
- Βλατίδες και / ή βλατιδοφλύκταινες χωρίς φαγέσωρες
- Επιλεκτική κατανομή βλαβών σε κυρτές περιοχές του προσώπου
- Οφθαλμικές εκδηλώσεις: υποτροπιάζον χαλάζιο, οφθαλμική υπεραιμία, κερατίτιδα

Το ιδιοπαθές άσηπτο κοκκίωμα προσώπου (Idiopathic facial aseptic granuloma, IFAG) είναι μια κατάσταση που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία με ασυμπτωματικούς ερυθρηματώδεις και ιώδεις όζους στις παρειές ή στα βλέφαρα.<sup>32</sup> Τα παιδιά με IFAG έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ροδόχρου νόσο και θα πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια οφθαλμολογική αξιολόγηση για έγκαιρη διάγνωση πιθανής οφθαλμικής εκδήλωσης της νόσου.<sup>32</sup>

Η οφθαλμική ροδόχρους αναφέρεται στο 30 - 50% των ενηλίκων, αλλά θεωρείται πιο σπάνια στα παιδιά.<sup>32</sup> Μπορεί να προηγείται των δερματικών συμπτωμάτων στο 50 - 55% των παιδιών. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί μόνο 64 περιπτώσεις οφθαλμικής ροδόχρου σε παιδιά.<sup>32</sup> Χωρίς σαφή κριτήρια διάγνωσης, ασθένειες όπως η βλεφαροκερατοεπιπεφυκίτιδα, η φλυκταινώδης κερατίτιδα και η σταφυλοκοκκική βλεφαροκερατίτιδα, που ορισμένες φορές αποτελούν μορφές εκδήλωσης της οφθαλμικής ροδόχρου νόσου, ενδέχεται να μην συσχετιστούν με αυτή.<sup>32</sup> Ενδέχεται επίσης, να

διαγνωστεί λανθασμένα ως ιογενής ή βακτηριακή λοίμωξη και μπορεί να παρουσιαστεί με άλλες μορφές, όπως βλεφαρίτιδα με αποκλεισμένους μείβομιανούς αδένες, υπεραιμία του επιπεφυκότα, τηλεαγγειεκτασίες γύρω από το βλέφαρο, υποτροπιάζον χαλάζιο, κερατίτιδα ή σπάνια, εξέλκωση του κερατοειδούς με ουλές.<sup>32, 42</sup> Μπορεί επίσης να υπάρχει ερυθρότητα των ματιών και οι ασθενείς να αναφέρουν αίσθημα ξένου σώματος, αίσθημα καύσου και ευαισθησία στο φως. Τα δερματικά ευρήματα μπορεί να είναι ελάχιστα ή ακόμη και να απουσιάζουν γεγονός που καθιστά δυσκολότερη τη διάγνωση της ροδόχρου νόσου στα παιδιά.<sup>42</sup>

#### **4.9 Ροδόχρους νόσος σε σκουρόχρωμους φωτότυπους**

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου σε σκούρες επιδερμίδες, παρουσιάζονται περισσότερο σε γυναίκες παρά σε άνδρες.<sup>18</sup> Περιλαμβάνουν βλατίδες, φλύκταινες, τηλεαγγειεκτασίες, ξηρότητα του δέρματος, οίδημα και υπερμελάγχρωση.<sup>18</sup> Αν και μπορεί να παρατηρηθεί ερύθημα σε ασθενείς με σκούρο δέρμα, αυτό είναι δυσδιάκριτο και δεν είναι τόσο συχνό όσο οι βλατίδες και οι φλύκταινες.<sup>18</sup> Επιπλέον, η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση που είναι συχνή στο σκούρο δέρμα, μπορεί να υπερκαλύψει το ερύθημα. Εξαιτίας αυτών, η διάγνωση της ροδόχρου νόσου μπορεί να γίνει σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, όπου εμφανίζονται βλατιδώδεις ή φλυκταινώδεις βλάβες.<sup>18</sup> Σε ασθενείς με σκουρόχρωμη επιδερμίδα αναφέρεται συχνά ο κοκκιωματώδης τύπος της ροδόχρου νόσου, με περιστοματικές και περιοφθαλμικές βλάβες, αντί του επίμονου ερυθήματος.<sup>18</sup>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> : Προδιαθεσικοί και πυροδοτικοί παράγοντες στη ροδόχρου νόσο**

### **5.1 Φυσικό και κοινωνικό περιβάλλον**

#### **5.1.1 Υπεριώδης ακτινοβολία**

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) είναι γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας της ροδόχρου νόσου, επιδεινώνοντας τα ήδη υπάρχοντα συμπτώματα κυρίως στο πρόσωπο, το οποίο είναι περισσότερο εκτεθειμένο.<sup>27</sup> Οι περιοχές που προστατεύονται από τον ήλιο όπως, η υπογνάθειος και άνω στοματική περιοχή, είναι συνήθως απαλλαγμένες από συμπτώματα.<sup>27</sup> Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία ροδόχρου νόσου και είναι ενδεχομένως, ο σημαντικότερος περιβαλλοντικός προδιαθεσικός παράγοντας.<sup>27</sup>

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε πάνω σε ζώα, η ακτινοβολία UVB έδειξε να έχει σημαντικές αγγειογενετικές ιδιότητες και τη δυνατότητα να αυξάνει την έκφραση του VEGF.<sup>25</sup> Αυτό οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων στα αιμοφόρα αγγεία, σε τηλαγγειεκτασίες και νέα αιμοφόρα αγγεία.

#### **5.1.2 Stress**

Το ψυχικό stress είναι ένας από τους συχνότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για την έξαρση της ροδόχρου νόσου.<sup>27</sup> Το άγχος μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κορτικοστερόνης και της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης και να ενεργοποιήσει τον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφριδίων.<sup>27</sup> Η ορμόνη απελευθέρωσης κορτιζόλης (Corticotrophin-releasing hormone, CRH) δρα ως άμεσος αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και προκαλεί την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων και την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών μεσολαβητών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου και την ισταμίνη.<sup>27</sup> Η CRH αυξάνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των IL-6, IL-8 και IL-18. Η IL-8 αναστέλλει την παραγωγή κολλαγόνου και διεγείρει τη δραστηριότητα της MMP και την επιδερμική απώλεια νερού.<sup>27</sup> Το ψυχικό stress μπορεί να προκαλέσει έντονη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και τοπική φλεγμονή.<sup>27</sup>

### **5.2 Διατροφικοί παράγοντες**

Υπάρχουν πολλά ερεθίσματα που μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της ροδόχρου νόσου και περιλαμβάνουν τις υψηλές θερμοκρασίες, την έκθεση στον ήλιο, τα πικάντικα φαγητά, την κατανάλωση αλκοόλ, την άσκηση και αισθήματα θυμού ή αμηχανίας.<sup>43</sup> Ορισμένοι από αυτούς τους προδιαθεσικούς παράγοντες όπως οι υψηλές θερμοκρασίες,

ενεργούν άμεσα προκαλώντας αγγειοδιαστολή.<sup>43</sup> Άλλοι παράγοντες δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών, με τελικό αποτέλεσμα την φλεγμονή του δέρματος. Διατροφικές επιλογές που επιδεινώνουν τη ροδόχρου νόσο, αναφέρονται συχνά από τους ασθενείς, αν και η βιβλιογραφία γύρω από αυτό το θέμα παραμένει πτωχή.<sup>43</sup>

Διάφορα είδη διατροφής ενδεχομένως να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση η επιδείνωση της ροδόχρου νόσου όπως, ζεστά ροφημάτα, αλκοόλ, πικάντικες τροφές, καφεΐνη, βανίλια, κανέλα, νιασίνη, μαριναρισμένα κρεάτα και γαλακτοκομικά προϊόντα.<sup>43</sup>

Παρά το γεγονός της έλλειψης καλά σχεδιασμένων και ελεγχόμενων μελετών, υπάρχουν έρευνες που δίνουν συγκεκριμένες ενδείξεις και συστήνουν την αποχή από ορισμένους διατροφικούς παράγοντες πυροδότησης της νόσου, προκειμένου να αποφευχθούν οι εξάρσεις.<sup>43</sup>

Σε μια μελέτη από την National Rosacea Society σε περισσότερους από 400 ασθενείς, το 78% είχε αλλάξει τη διατροφή λόγω της ροδόχρου νόσου.<sup>43</sup> Στο 95% αυτών αναφέρθηκε μια επακόλουθη μείωση των εξάρσεων της νόσου.<sup>43</sup> Οι πυροδοτικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν, αφορούσαν τη θερμότητα, το αλκοόλ, την καψαϊκίνη και την κινναμαλδεΐδη. Διαπιστώθηκε ότι τα ζεστά ροφήματα επιδείνωσαν την κλινική εικόνα της ροδόχρου νόσου, συμπεριλαμβανομένου του ζεστού καφέ (33%) και του ζεστού τσαγιού (30%).<sup>43</sup> Το αλκοόλ αποτέλεσε ένα ακόμα παράγοντα επιδείνωσης της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του κρασιού (52%) και των αποσταγμάτων (42%).<sup>43</sup> Η καψαϊκίνη βρίσκεται σε ορισμένα μπαχαρικά και πιπεριές.<sup>43</sup> Οι ερωτηθέντες συχνά ανέφεραν τα μπαχαρικά ως πυροδοτικό διατροφικό παράγοντα (75%), καθώς και την καυτερή σάλτσα (54%), το πιπέρι καγιέν (47%) και το κόκκινο πιπέρι (37%).<sup>43</sup> Τέλος, η κινναμαλδεΐδη βρίσκεται σε πολλά τρόφιμα, όπως, οι ντομάτες, τα εσπεριδοειδή, η κανέλα και η σοκολάτα.<sup>43</sup> Στη συγκεκριμένη μελέτη, τρόφιμα που περιείχαν κινναμαλδεΐδη και περιγράφηκαν ως συχνοί παράγοντες ενεργοποίησης ήταν οι ντομάτες (30%), η σοκολάτα (23%) και τα εσπεριδοειδή (22%).<sup>43</sup>

### **5.2.1 Θερμά ροφημάτα και τρόφιμα**

Τα ζεστά ροφήματα και τα τρόφιμα θα μπορούσαν να είναι παράγοντες επιδείνωσης της ροδόχρου νόσου, καθώς η επαναλαμβανόμενη και παρατεταμένη έκθεση στη θερμότητα προκαλεί άμεση αγγειοδιαστολή και διεγείρει βιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στο αιφνίδιο ερύθημα, το αίσθημα νυγμών και το ευαίσθητο δέρμα.<sup>44</sup> Σύμφωνα με αυτόν τον μηχανισμό, οι ασθενείς ενδέχεται να ωφεληθούν από την αποφυγή της κατανάλωσης ζεστών ροφημάτων.<sup>44</sup>

Οι Wang και συν 44 συσχέτισαν σε μελέτη το ζεστό τσάι με τον κίνδυνο εμφάνισης ροδόχρου νόσου και συγκεκριμένα με τον κίνδυνο εμφάνισης του αιφνίδιου και του παρατεταμένου ερυθήματος. Τα κανάλια TRPV1-4 ενεργοποιούνται με την αύξηση της θερμοκρασίας, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ροή του αίματος στο δέρμα, οδηγώντας σε συμπτώματα όπως το υπερευαίσθητο δέρμα.<sup>44</sup> Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η κατανάλωση του ζεστού τσαγιού προάγει την ανάπτυξη της ροδόχρου νόσου και επιδεινώνει την κλινική της εικόνα.<sup>44</sup>

Βασιζόμενοι στη μελέτη των Garcia και συν<sup>44</sup>, οι Wang και συν παρατήρησαν πως το τσάι επηρεάζει την κλινική εικόνα της ροδόχρου νόσου. Το τσάι έχει την ιδιότητα να καταστέλλει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αυξάνοντας σημαντικά τη ροή του αίματος στο δέρμα όταν η κατανάλωση είναι συχνή (>4 φορές τη μέρα). Επιπλέον, το τσάι περιέχει πολυφαινόλες οι οποίες έχουν οι αγγειοδιασταλτική επίδραση, αλλά και αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική επίδραση, οι οποίες συσσωρεύονται στον οργανισμό. Αναφέρεται λοιπόν πως με τη μακροχρόνια κατανάλωση τσαγιού, οι αντιφλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις των πολυφαινολών συσσωρεύονται, αντισταθμίζοντας την αγγειοδιασταλτική της ιδιότητα.

Αντίθετα, άλλη μελέτη έχει καταλήξει στο συμπέρασμα πως η συχνή κατανάλωση τσαγιού αυξάνει της πιθανότητες εμφάνισης ροδόχρου νόσου.<sup>44</sup> Οι πολυφαινόλες, παρά την αντιοξειδωτική τους δράση, διαθέτουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και η αγγειοδιασταλτική της δράση φαίνεται να συσσωρεύεται στον οργανισμό. Συνίσταται λοιπόν στους ασθενείς με ροδόχρου νόσο να καταναλώνουν τσάι με μέτρο και σε χαμηλότερες θερμοκρασίες.<sup>44</sup>

### **5.2.2 Κινναμαλδεΐδη**

Η κινναμαλδεΐδη είναι η ένωση που προέρχεται από το φυτό της κανέλας και της δίνει τη χαρακτηριστική της γεύση και οσμή.<sup>31</sup> Βρίσκεται σε πολλά τρόφιμα όπως, ντομάτες, καρότα, μαρούλι, σπανάκι, σέλινο, αγγούρια, σοκολάτα, μήλα, πορτοκάλια και εσπεριδοειδή και κυκλοφορεί και ως συμπλήρωμα διατροφής. <sup>31</sup> Η κινναμαλδεΐδη μπορεί να βρεθεί σε πολλά εμπορικά τρόφιμα που περιέχουν κανέλα, δημητριακά, χυμούς φρούτων, μπισκότα, ψωμιά κ.λ.π. που διατίθενται στην αγορά.<sup>31</sup> Πρόκειται για έναν ισχυρό ενεργοποιητή θερμοευαίσθητων κυτταρικών υποδοχέων, οι οποίοι επιδρούν σημαντικά στην επιδείνωση των συμπτωμάτων της ροδόχρου. <sup>31</sup> Τα τρόφιμα, λοιπόν που περιέχουν κανέλα ενδεχομένως να επιδεινώσουν τη ροδόχρου νόσο.<sup>31</sup>

### 5.2.3 Αλκοόλ

Το αλκοόλ προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή, προάγει τη φλεγμονή και το οξειδωτικό stress, επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα και σχετίζεται με μεταβολές στο μικροβίωμα του εντέρου.<sup>31</sup> Τα προϊόντα διάσπασής του, η ακεταλδεϋδη και το οξικό οξύ, προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης που μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο ερύθημα και οίδημα.<sup>31</sup> Η πρόσληψη λευκού κρασιού και οινοπνευματωδών ποτών, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ροδόχρου νόσου στις γυναίκες, ενώ η συνεχής κατανάλωση των αλκοολούχων ποτών μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου και να οδηγήσει σε αντίσταση σε θεραπευτική αγωγή.<sup>31</sup>

Πρόσφατα, ωστόσο, σε μια μελέτη των Li και συν 45 αναφέρθηκε υψηλός κίνδυνος εμφάνισης ροδόχρου νόσου λόγω αυξημένης πρόσληψης αλκοόλ. Η τελική ανάλυση έδειξε πως ο κίνδυνος εμφάνισης ροδόχρου αυξάνεται ανάλογα με τη δόση κατανάλωσης αλκοόλ.<sup>45</sup>

Από μεμονωμένους τύπους αλκοολούχων ποτών, πέρα από την αυξημένη κατανάλωση λευκού κρασιού, η κατανάλωση γενικότερα λευκών αλκοολούχων ποτών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ροδόχρου νόσου.<sup>45</sup> Ενδέχεται να εμπλέκονται ποικίλοι μηχανισμοί, όπως η αγγειοδιαστολή που προκαλείται από το αλκοόλ καθώς και η επακόλουθη αύξηση της θερμοκρασίας.<sup>45</sup> Στη μελέτη της Li διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των υπόλοιπων ειδών αλκοολούχων ποτών, μόνο το λευκό κρασί και τα λευκά ποτά συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της ροδόχρου νόσου.<sup>45</sup> Αντίθετα σε έρευνα της National Rosacea Society το κόκκινο κρασί ενοχοποιείται για την πυροδότηση της ροδόχρου νόσου. <sup>45</sup> Το κόκκινο κρασί έχει αποδειχθεί ότι περιέχει περισσότερη ισταμίνη και ρεσβερατρόλη, η οποία μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση αιφνίδιου ερυθήματος. <sup>45</sup> Ενδεχομένως η ανάπτυξη της νόσου και το φαινόμενο του αιφνίδιου ερυθήματος λόγω κατανάλωσης κόκκινου κρασιού να αποτελεί ξεχωριστή περίπτωση.<sup>45</sup> Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για την επίδραση των αλκοολούχων ποτών και κυρίως του κρασιού στην εκδήλωση της νόσου.<sup>45</sup>

### 5.2.4 Καψαϊκίνη

Η καψαϊκίνη έχει τη δυνατότητα να δεσμεύεται στα δυναμικά κανάλια παροδικών υποδοχέων TRPV-1 και να προκαλεί την απελευθέρωση παραγόντων που μπορούν να διαστέλλουν τα δερματικά αιμοφόρα αγγεία και να οδηγούν σε αύξηση της θερμοκρασίας.<sup>26, 31</sup> Πρόκειται για μια οργανική ένωση που βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες σε πολλά είδη

πιπεριάς, το κόκκινο τσίλι, την πιπεριά καγιέν, και την πιπεριά jalapeño και είναι εκείνη που ευθύνεται για την πικάντικη γεύση αυτών των λαχανικών.<sup>31</sup> Οι γλυκές πιπεριές διαθέτουν ορισμένη ποσότητα καψαϊκίνης, που αγγίζει έως και το 25% από αυτή που περιέχεται στα πικάντικα είδη. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση της πραγματικής επίδρασης των πικάντικων τροφίμων στη ροδόχρου νόσο.<sup>31</sup>

### 5.2.5 Φορμαλδεΐδη

Η φορμαλδεΐδη βρίσκεται σε χαμηλές ποσότητες σε πολλά τρόφιμα όπως, τα φρούτα (μήλα, σταφύλια, δαμάσκηνα και μπανάνες), τα λαχανικά (κουνουπίδι, σπανάκι, κρεμμύδια και μανιτάρια shiitake), το κρέας (χοιρινό, καπνιστό ζαμπόν, μοσχάρι και πουλερικά), τα θαλασσινά (μπακαλιάρος, πάπια Βομβάης και καρκινοειδή), ο καφές, το τόφου και τα νωπά ζυμαρικά.<sup>31</sup>

Η φορμαλδεΐδη είναι υδατοδιαλυτή, επομένως όταν τα τρόφιμα πλένονται και μαγειρεύονται καλά, αυτό βοηθάει στην απομάκρυνσή της.<sup>31</sup> Υπάρχει έλλειψη βιβλιογραφίας σχετικά με τον τρόπο επίδρασης της φορμαλδεΐδης στην παθοφυσιολογία της ροδόχρου νόσου.<sup>31</sup> Σε ορισμένα περιστατικά έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε φορμαλδεΐδη που δεν προήλθε απαραίτητα από τρόφιμα, μπορεί να πυροδοτήσει την έξαρση της ροδόχρου.<sup>31</sup> Οι παροδικοί υποδοχείς δυναμικού υποδοχέα TRPA1 ευθύνονται για τον πόνο που προκαλείται από τη φορμαλίνη και τη φλεγμονώδη απόκριση στη ροδόχρου.<sup>31</sup> Η φορμαλδεΐδη μπορεί να ερεθίσει άμεσα τους υποδοχείς του πόνου στα αισθητήρια νεύρα, με αποτέλεσμα το αίσθημα νυγμών.<sup>31</sup>

### 5.2.6 Ισταμίνη

Η ισταμίνη προκαλεί διαστολή των δερματικών αγγείων και οι υποδοχείς ισταμίνης H2R (Histamine 2 receptor) και H3R (Histamine 3 receptor) έχουν βρεθεί ότι είναι αυξημένοι στο δέρμα με ροδόχρου νόσο και συμβάλλουν στην υπερευαισθησία του δέρματος, το οίδημα και το ερύθημα του προσώπου.<sup>31</sup> Εκτός από το ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία, η ισταμίνη παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία πιθανόν να συμβάλλει στον υποκείμενο μηχανισμό πυροδότησης της ροδόχρου νόσου.<sup>31</sup> Οι πιο συνηθισμένες τροφές που είναι πλούσιες σε ισταμίνη περιλαμβάνουν φρούτα (αβοκάντο, μπανάνες, παπάγια και ανανά), αποξηραμένα φρούτα (βερίκοκα, χουρμάδες, σταφίδες και σύκα), λαχανικά (ντομάτες, σπανάκι και μελιτζάνες), ξηρούς καρπούς (κάσιους, καρύδια και φιστίκια), σοκολάτα, αγελαδινό γάλα, ζυμωμένες τροφές και καπνιστά ψάρια.<sup>31</sup> Η



υπερβολική κατανάλωση ισταμίνης μπορεί να πυροδοτήσει τη ροδόχρου νόσο καθώς και την πρόκληση κνίδωσης, ατοπικής δερματίτιδας κ.α.<sup>31,47</sup>

### 5.2.7 Νικοτινικό οξύ / Νιασίνη

Η νιασίνη, γνωστή και ως νικοτινικό οξύ ή βιταμίνη B3, είναι ένα ακόμη γνωστό αίτιο πυροδότησης της ροδόχρου νόσου.<sup>31</sup> Προκαλεί δερματική αγγειοδιαστολή μέσω ενεργοποίησης των καναλιών TRPV1 στα κερατινοκύτταρα και τις αισθητήριες δερματικές νευρικές απολήξεις, οδηγώντας σε ερύθημα και αίσθημα νυγμών.<sup>31</sup> Παρά την έλλειψη μελετών, οι ασθενείς ενδέχεται να ωφεληθούν από την αποφυγή πλούσιων σε νιασίνη τροφίμων όπως, συκώτι, στήθος κοτόπουλου, τόνος, σολομός, γαλοπούλα, αντζούγιες, χοιρινό, μοσχάρι, φιστίκια, καστανό ρύζι, μανιτάρια και πατάτες.<sup>31</sup>

### 5.2.8 Καφεΐνη

Προηγούμενες μελέτες και άρθρα ανασκόπησης έχουν υποστηρίξει αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με την πρόσληψη καφεΐνης ή την κατανάλωση καφέ και την πιθανότητα εμφάνισης ροδόχρου νόσου.<sup>46</sup> Σε μια μελέτη από την Εσθονία<sup>46</sup> και μια βιβλιογραφική ανασκόπηση από τη Γαλλία<sup>46</sup> δεν αναφέρθηκε σημαντική διαφορά στην πιθανότητα εμφάνισης ροδόχρου νόσου μεταξύ των ομάδων που κατανάλωναν διαφορετικές ποσότητες καφεΐνης.<sup>46</sup>

Σε μελέτη των Li και συν παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη καφεΐνης από τον καφέ αλλά όχι από άλλα τρόφιμα (τσάι, αναψυκτικά και σοκολάτα) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ροδόχρου νόσου αναλόγως τη δόση της καφεΐνης.<sup>46</sup>

Μια μελέτη από την Πολωνία<sup>46</sup> αναφέρει αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ροδόχρου νόσου σε άτομα που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες καφέ.

Μια ποικιλία συγκεκριμένων μηχανισμών μπορεί να ευθύνονται για την επίδραση της καφεΐνης στη ροδόχρου νόσο.<sup>46</sup> Η αυξημένη πρόσληψη καφεΐνης μπορεί να μειώσει την αγγειοδιαστολή και κατά συνέπεια να οδηγήσει σε μείωση των συμπτωμάτων της ροδόχρου νόσου.<sup>46</sup> Η καφεΐνη μπορεί να οδηγήσει σε αγγειοσυσπασση μέσω της επίδρασής της στο σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης.<sup>46</sup> Οι πολυφαινόλες που περιέχονται στον καφέ, έχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη δράση και επιδρούν στα αγγεία.<sup>46</sup> Κατά συνέπεια, εμφανίζουν οφέλη στη θεραπεία των συμπτωμάτων της ροδόχρου νόσου, ειδικά για το ερύθημα του προσώπου, τις βλατίδες και τις φλύκταινες.<sup>46</sup> Επιπλέον, η καφεΐνη

μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης και κορτιζόλης.<sup>46</sup> Δεν έχουν βρεθεί στοιχεία που να συσχετίζουν τον καφέ χωρίς καφεΐνη με τη ροδόχρου νόσο, επομένως είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες μελέτες στο μέλλον.<sup>46</sup>

### 5.3 Οργανικοί παράγοντες

#### 5.3.1 Άξονας εντέρου – δέρματος

Το δέρμα αποικίζεται από ένα πολύπλοκο μικροβίωμα που ποικίλλει ανάλογα με τις γενετικές και περιβαλλοντικές συνθήκες του ατόμου και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσική και επίκτητη ανοσία. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως το μικροβίωμα του δέρματος συνδέεται δυναμικά με τη ροδόχρου νόσο.<sup>35</sup> Η μικροβιακή κοινότητα του εντέρου αποτελείται από τρισεκατομμύρια μικρόβια και συγκεκριμένα βακτήρια, μύκητες και ακάρεα.<sup>35</sup> Παρουσιάζει αξιοσημείωτη διακύμανση μεταξύ των ατόμων και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η διατροφή.<sup>35</sup> Οι παραλλαγές στη διατροφή (κατανάλωση αλκοόλ, διατροφή υψηλού γλυκαιμικού δείκτη) μπορεί να προδιαθέτουν σε φτωχότερο σε μικροοργανισμούς μικροβίωμα, οδηγώντας στη συνέχεια σε κίνδυνο του βλεννογόνου και εντερική φλεγμονή.<sup>35</sup> Ο ρόλος του μικροβιώματος ως ρυθμιστή της ανθρώπινης ανοσίας και ως υποκινητή ασθενειών βρίσκεται υπό διερεύνηση, καθώς οι ακριβείς μηχανισμοί του παραμένουν άγνωστοι.<sup>35</sup> Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την ομοιόσταση του δέρματος είτε άμεσα, σε περίπτωση διαταραχής του εντερικού φραγμού, είτε έμμεσα μέσω της ρύθμισης της συστημικής ανοσίας ή με τη δημιουργία λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας.<sup>35</sup> Οι περισσότερες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως το μικροβίωμα και όχι μεμονωμένοι μικροοργανισμοί στο δέρμα ή το γαστρεντερικό σωλήνα, ευθύνεται για την εκδήλωση ορισμένων νόσων.<sup>35</sup>

Μελέτες έχουν δείξει πως ο «άξονας» εντέρου - δέρματος μπορεί να επηρεάσει τις πιθανότητες εμφάνισης ροδόχρου νόσου.<sup>35</sup> Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori* - *H. pylori*) είναι ένα Gram-αρνητικό βακτήριο, που κατοικεί στο στομάχι και έχει συσχετιστεί με το έλκος του στομάχου, του λεπτού εντέρου, καρκίνους του στομάχου και τη ροδόχρου νόσο.<sup>35</sup>

Σε μελέτη, ο επιπολασμός του *H. pylori* ήταν 48,9% σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο έναντι 26,7% των υγιών ατόμων, αν και η παρουσία της βακτηριακής υπερανάπτυξης του

λεπτού εντέρου (Small Intestinal Bacterial Overgrowth-SIBO) ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες.<sup>35</sup> Σε πληθυσμιακή μελέτη 50.000 Δανών ασθενών με ροδόχρου νόσο, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης, της νόσου Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, της SIBO και του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου, ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με υγιή άτομα.<sup>35</sup> Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία *H. pylori* παρατηρήθηκε ταυτόχρονη βελτίωση των συμπτωμάτων της δερματικής νόσου.<sup>35</sup> Η συσχέτιση της ροδόχρου νόσου με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να οφείλεται στην παραγωγή της κυτταροτοξίνης CagA (Cytotoxin-associated gene A), ενός λοιμογόνου παράγοντα του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και δραστικών μορφών οξυγόνου, με αποτέλεσμα τη φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου.<sup>35, 47</sup>

Επιπλέον, η λήψη προβιοτικών μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της ροδόχρου νόσου.<sup>35</sup> Η πλειονότητα των πληροφοριών που διατίθενται σχετικά με τη ροδόχρου νόσο, δεν έχουν καταλήξει σε ασφαλή συμπεράσματα.<sup>35</sup> Έχει διεξαχθεί μεγάλος αριθμός μελετών για τα περισσότερα πιθανά αίτια που μπορεί να προδιαθέτουν ένα άτομο στο να εμφανίσει ροδόχρου νόσο ή για το ποιοι παράγοντες την πυροδοτούν.<sup>35</sup> Σε πολλές από αυτές αναφέρονται αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>35</sup> Αυτές οι διαφορές αφορούν στην ηλικία, στην εθνικότητα, στο περιβάλλον και στη γεωγραφική θέση που κατοικούν οι ασθενείς, καθώς αυτοί οι παράγοντες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του δέρματος.<sup>35</sup> Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να παρέχει στοιχεία που υποστηρίζουν τις δοκιμές για SIBO και *H. Pylori* ως εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο.<sup>47</sup> Οι συσχετίσεις με το έντερο θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με συμπτώματα.<sup>47</sup> Η περαιτέρω εξερεύνηση του ρόλου που διαδραματίζει το εντερικό μικροβίωμα στη ροδόχρου νόσο, μπορεί να παρέχει ενδείξεις για αποτελεσματικότερες θεραπευτικές οδούς.<sup>47</sup>

### **5.3.2 Επίδραση των ορμονών σε γυναίκες με ροδόχρου νόσο**

Η σύνδεση μεταξύ ορμονικών και αναπαραγωγικών παραγόντων και της ροδόχρου νόσου έχει συζητηθεί εδώ και καιρό.<sup>48</sup> Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι η εγκυμοσύνη και η από του στόματος χρήση αντισυλληπτικών, μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ροδόχρου νόσου.<sup>48</sup> Η απορρύθμιση των ορμονών του γυναικείου φύλου, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, καθώς επηρεάζουν την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>48</sup>

Η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε αξιολογώντας τη συσχέτιση μεταξύ ορμονικών και αναπαραγωγικών παραγόντων και της εμφάνισης ροδόχρου νόσου σε 89.873 λευκές γυναίκες.<sup>48</sup> Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο κίνδυνος εμφάνισης ροδόχρου νόσου, μειώθηκε σημαντικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αυξήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν ορμονική θεραπεία και αντισυλληπτικά.<sup>48</sup> Η μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων από την εμμηνόπαυση, ενδεχομένως να εξηγεί τις μειωμένες πιθανότητες εμφάνισης ροδόχρου νόσου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.<sup>48</sup> Παρόλα αυτά, οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις των ορμονικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που σχετίζονται με τη ροδόχρου νόσο, απαιτούν περαιτέρω μελέτη.<sup>48</sup>

#### **5.4 Συννοσηρότητες στη ροδόχρου νόσο**

Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ροδόχρου νόσου με καρδιαγγειακές νόσους, γαστρεντερικές διαταραχές, νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές.<sup>49</sup>

Οι Egeberg και συν παρατήρησαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου λόγω γαστρεντερικών νοσημάτων, κυρίως ηπατικής νόσου, σε άτομα με ροδόχρου νόσο.<sup>49</sup> Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης ημικρανίας σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο σε σύγκριση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με οφθαλμική ροδόχρου νόσο και γυναίκες άνω των 50 ετών.<sup>49</sup> Αυτό δεν προκαλεί έκπληξη, δεδομένου ότι παθογενετικά έχει διαπιστωθεί κάποιου βαθμού αγγειακή διαταραχή και στις 2 νόσους. Εξάλλου πολλοί παράγοντες που προκαλούν την ημικρανία, όπως το stress και το αλκοόλ, πυροδοτούν και τη ροδόχρου νόσο.<sup>49</sup>

Οι Egeberg και συν<sup>49</sup> ανέφεραν επίσης, πως η ροδόχρου νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο του Πάρκινσον, υψηλότερη συχνότητα κοινωνικού άγχους, κατάθλιψης και μειωμένης ποιότητας ζωής.<sup>49</sup> Η θεραπεία της ροδόχρου νόσου έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Ψυχολογικοί παράγοντες όπως σημαντικά και στρεσογόνα γεγονότα της ζωής, η αγχώδης προσωπικότητα και το κοινωνικό άγχος αναφέρεται ότι επηρεάζουν την έξαρση και πιθανώς την εμφάνιση της ροδόχρου νόσου.<sup>49</sup> Τέλος, η μοναδική κακοήθεια που έχει συσχετιστεί με τη ροδόχρου νόσο σύμφωνα με τους Li και συν<sup>49</sup> είναι ο καρκίνος του θυρεοειδούς, όμως η μελέτη αυτή αφορούσε γυναίκες.

## 5.5 Καθημερινές συνήθειες

### 5.5.1 Ροδόχρους νόσος και χρήση προστατευτικής μάσκας κατά SARS – CoV-2

Οι Damiani και συν αξιολόγησαν τις βραχυπρόθεσμες δερματικές μεταβολές σε ασθενείς που φορούσαν μάσκες SM και N95 και διαπίστωσαν ότι οι μάσκες προκαλούν αλλαγές στο μικροβιακό περιβάλλον του δέρματος, αυξημένη παραγωγή σμήγματος και αυξημένο pH. 50 Επιπλέον, η αφυδάτωση, η διαδερμική απώλεια νερού και η απορρύθμιση του σμήγματος, πιθανόν αποτελούν παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό του *Cutibacterium acnes* και ως εκ τούτου την ανοσοαπόκριση της φυσικής ανοσίας και να οδηγήσουν σε βλατίδες, φλύκταινες και ερύθημα.<sup>50</sup> Ομοίως, το *Demodex folliculorum* επηρεάζεται από την υπερπαραγωγή σμήγματος, ενισχύοντας τη φλεγμονή και προκαλεί την εμφάνιση ή την επιδείνωση της ροδόχρου νόσου από την παρατεταμένη χρήση μάσκας που ονομάστηκε mask-rosacea.<sup>50</sup>

### 5.5.2 Κάπνισμα

Σε ανασκόπηση παλαιότερων μελετών που αφορούν το διάστημα 2009 έως 2020 σχετικά με το κάπνισμα και τη ροδόχρου νόσο, διαπιστώθηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε νυν καπνιστές, αλλά αυξημένος σε πρώην καπνιστές.<sup>51</sup> Η χρήση καπνού φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της βλατιδοφλυκταινώδους και της φυματώδους ροδόχρου νόσου.<sup>51</sup> Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται από μελέτη των Li και συν<sup>51</sup> οποία συμμετείχαν 95.809 γυναίκες. Η νικοτίνη μπορεί να προκαλέσει συστολή στα μικρά αγγεία του δέρματος και πιθανόν έτσι εξηγείται ο μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης ροδόχρου νόσου μεταξύ των νυν καπνιστών.<sup>27</sup> Επιπλέον, οι ερευνητές έχουν προτείνει ότι ο καπνός έχει αντιφλεγμονώδη δράση, η οποία μπορεί να καταστείλει τη φλεγμονή στη ροδόχρου νόσο.<sup>51</sup>

Διαφοροποιημένα αποτελέσματα παρουσιάζονται από μελέτη στην οποία συμμετείχαν 59.973 άτομα Ασιατικής καταγωγής, όπου παρουσιάζεται μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης της για τους νυν καπνιστές, χωρίς όμως να υπάρχει συσχέτιση της εμφάνισης της νόσου με τους πρώην καπνιστές.<sup>51</sup> Ειδικότερα, για τη σχέση μεταξύ της συνολικής κατανάλωσης καπνού και των υποτύπων της ροδόχρου νόσου, διαπιστώθηκε πως η κατανάλωση καπνού αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης βλατιδοφλυκταινώδους και φυματώδους ροδόχρου νόσου (όχι όμως ερυθματοτηλεαγγειεκτασικής).<sup>51</sup> Κατά μια διαφορετική προσέγγιση, οι πτητικές ουσίες που περιέχονται στα τσιγάρα, ενδεχομένως

αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ερυθρηματοηλεαγγειεκτασικής ροδόχρου νόσου.<sup>27, 51</sup> Επίσης οι αγγειογενετικές επιδράσεις της νικοτίνης θα μπορούσαν να προκαλέσουν την ανάπτυξη της ροδόχρου νόσου, καθώς μετά τη διακοπή της νικοτίνης είναι πιθανή η αντιδραστική ανάπτυξη αγγειοδιαστολής.<sup>27</sup> Ο καπνός θα μπορούσε επίσης να επιταχύνει την αποδόμηση του κολλαγόνου και των ελαστικών ινών, προκαλώντας δυνητικά βλάβη του λιπιδόεπιδερμικού φραγμού του δέρματος.<sup>52</sup>

Λόγω του μικρού αριθμού, επιδημιολογικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με το κάπνισμα και τη ροδόχρου νόσο, προκύπτουν αντικρουόμενα αποτελέσματα η ερμηνεία των οποίων δεν διευκολύνεται από την ύπαρξη αρκετών περιορισμών, όπως η χρήση μικρού δείγματος ασθενών ή οι συννοσηρότητες της ροδόχρου νόσου.

### **5.5.3 Χρήση προϊόντων δέρματος**

*Καλλυντικά* - Σε μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα<sup>53</sup> σχετικά με την περιποίηση του προσώπου και την ανάπτυξη της νόσου, παρατηρήθηκε η σύνδεση της νόσου με παράγοντες όπως ο τύπος του δέρματος (ξηρό, λιπαρό ή μεικτό), η χρήση προϊόντων περιποίησης (μακιγιάζ, καθαριστικά, μάσκες κ.ά) ή προϊόντων και θεραπειών σε ινστιτούτα αισθητικής. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε υγιή άτομα είναι ανάλογη της συχνότητας χρήσης των καλλυντικών.<sup>53</sup>

Στην μελέτη αξιολογήθηκαν ανά ηλικία, φύλο και τύπο δέρματος συνήθειες όπως ο καθαρισμός του δέρματος, η ενυδάτωση, αντιηλιακή προστασία, μακιγιάζ, μάσκες προσώπου, καλλυντικά από ινστιτούτο ομορφιάς, πηγές των προϊόντων περιποίησης.<sup>53</sup>

Η χρήση αντιηλιακής κρέμας ήταν ο μόνος παράγοντας που ήταν βοηθητικός για όλους τους τύπους δέρματος.<sup>53</sup>

Οι ασθενείς με ροδόχρου συχνά παρατηρούν ανεξήγητη επιδείνωση ερυθήματος, απολέπιση ή/και κνησμό στο χρονικό διάστημα που εμφανίζουν συμπτώματα, η οποία συνήθως σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από σκευάσματα εξωτερικής χρήσης.<sup>53</sup> Αυτή η υπερευαισθησία σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο, πιθανόν αποδίδεται στη διαταραχή του δερματικού φραγμού που επιτρέπει την αυξημένη διείσδυση ερεθιστικών ουσιών.<sup>53</sup> Από την άλλη πλευρά, είναι γνωστό ότι το ευαίσθητο και φλεγμονώδες δέρμα ευνοεί την αυξημένη διείσδυση αλλεργιογόνων.<sup>53</sup> Η ανάγκη αυτών των ασθενών για συχνή εφαρμογή προϊόντων περιποίησης δέρματος ή καλλυντικών για τη

βελτίωση ή την κάλυψη της «αντιαισθητικής εμφάνισης» του δέρματός τους, μπορεί να οδηγήσει σε αλλεργική ή ερεθιστική εξ' επαφής δερματίτιδα.<sup>53</sup>

Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο, ίδιου φύλου και ηλικίας μεταξύ 2014 έως 2017 από τους Ozbagcivan και συν<sup>54</sup> σύμφωνα με τα κριτήρια διάγνωσης της National Rosacea Society, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα: Το πιο κοινό αλλεργιογόνο σε ασθενείς με ροδόχρου νόσο ήταν ο γαλλικός οκτυλεστέρας (10,68%), που πρόκειται για αντιοξειδωτικό και συντηρητικό συστατικό, ο γαλλικός δωδεκυλεστέρας (8,74%) που είναι επίσης αντιοξειδωτικό και συντηρητικό συστατικό, η τριπ-βουτυλυδροκινόνη (7,77%), η οποία είναι αρωματικός παράγοντας, ο αντισηπτικός παράγοντας θιμεροσάλη (6,80%), το euxyl K400 (6,80%) που είναι μείγμα συντηρητικών ουσιών, η κοκαμιδοπροπυλική βεταΐνη (5,83%) η οποία είναι επιφανειοδραστικός παράγοντας και το BHT (Butylated hydroxytoluene) (4,85%) που είναι συντηρητικό.<sup>54</sup> Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο έχουν υψηλότερες πιθανότητες ανάπτυξης αλλεργικής δερματίτιδας εξ' επαφής σε αλλεργιογόνα καλλυντικών.<sup>54</sup>

*Τοπικές θεραπείες* - Η μακροχρόνια χρήση τοπικών στεροειδών στην περιοχή του προσώπου είναι δυνατόν να οδηγήσει στην εμφάνιση ατροφίας του δέρματος, επίμονου ερυθήματος, ευρυαγγειών, βλατίδων και φλυκταινών. Οι προσβεβλημένες περιοχές αντιστοιχούν στις περιοχές εφαρμογής και δεν περιορίζονται απαραίτητα στις κεντρικές κυρτές επιφάνειες.<sup>25</sup> Λόγω της αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλτικής δράσης των γλυκορτικοστεροειδών (GCs), αυτά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία φλεγμονώδων νόσων του δέρματος, όπως η ροδόχρου νόσος.<sup>25</sup> Ωστόσο, τα GC καθυστερούν την επούλωση πληγών και μπορούν να οδηγήσουν σε δερματίτιδες «σαν ροδόχρου νόσο» καθώς και περιστοματική δερματίτιδα, με ερύθημα, βλατίδες και φλύκταινες ακριβώς όπως και στη ροδόχρου νόσο.<sup>25</sup>

Προδιαθεσικοί Παράγοντες	Σχετική Βιβλιογραφία
Υπεριώδης Ακτινοβολία	25, 27
Stress	27
Θερμά ροφήματα και τρόφιμα	44
Κινναμαλδεΰδη	31
Αλκοόλ	3145
Καψαΐκίνη	31
Φορμαλδεΰδη	31
Ισταμίνη	31
Νικοτινικό οξύ/ Νιασίνη	31
Καφεΐνη	51
Άξονας Εντέρου - Δέρματος	3547
Επίδραση Ορμονών	48
Συννοσυρότητες	49
Χρήση μάσκας κατά SARS – CoV-2	50
Κάπνισμα	2751, 52
Προϊόντα Δέρματος	53, 54
Τοπικές Θεραπείες	25

*Πίνακας 2. Προδιαθεσικοί Παράγοντες*



## Συμπεράσματα

Από τις παλαιότερες εποχές, η ροδόχρους νόσος αποτελεί μια δερματοπάθεια που καταγράφεται εικονικά και περιγραφικά. Η συνήθης κλινική εικόνα της δημιούργησε την εντύπωση πως όσοι την έχουν ακολουθούν και συγκεκριμένο τρόπο ζωής, όπως η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, κάτι που δεν ισχύει κατά κανόνα. Σταδιακά οι ειδικοί της εποχής ξεκίνησαν να διαχειρίζονται την ροδόχρου νόσο ως νόσημα που χρήζει αντιμετώπισης, δημιουργώντας τις πρώτες θεραπείες όπως οι ειδικές κρέμες με υδράργυρο και η θεραπευτική φλεβοτομή. Η πρόβλεψη του Thomas Bateman το 1812, πως η θεραπεία της ροδόχρου νόσου δεν τελειώνει ποτέ, μέχρι στιγμής επαληθεύεται. Παρά τα διάφορα είδη θεραπειών που διατίθενται, η ροδόχρους νόσος δεν παύει να έχει εξάρσεις και υφέσεις. Ενδέχεται να μεταβληθεί ο υπότυπος στον ίδιο ασθενή, άρα είναι πιθανό να τροποποιηθεί και το θεραπευτικό πρωτόκολλο. Τα σημερινά δεδομένα και οι σύγχρονοι τρόποι παρακολούθησης των δερματικών νοσημάτων, έχουν εμπλουτίσει τις πληροφορίες για τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, την ιστολογική της εικόνα και τις κυτταρικές διεργασίες που πιθανολογείται πως προκαλούν τα συμπτώματα της νόσου.

Η ροδόχρους νόσος εκτιμάται ότι οφείλεται σε εξωτερικούς αλλά και σε εσωτερικούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Ο κυριότερος εξωτερικός παράγοντας είναι η υπεριώδης ακτινοβολία. Σύμφωνα με το παραπάνω, θα έπρεπε οι λαοί που εμφανίζουν ροδόχρου νόσο να είναι κυρίως οι μεσογειακοί και οι αφρικανικοί, κάτι το οποίο δεν ισχύει. Η πλειονότητα των ατόμων που εμφανίζουν ροδόχρου νόσο έχουν Κέλτικη καταγωγή και βρίσκονται σε έθνη με περιορισμένη ηλιοφάνεια. Επιπλέον αναφέρονται και ασθενείς Αφρικανικής και Λατινοαμερικανικής καταγωγής, γεγονός που είναι σύμφωνο με τα επιδημιολογικά δεδομένα που αναφέρουν κρούσματα ροδόχρου νόσου σε περιοχές με ακραίες θερμοκρασίες.

Η δυνατότητα της μελέτης ολόκληρου του γονιδιώματος, έδωσε επιπλέον στοιχεία που βοηθούν στην κατανόηση της νόσου. Οι μελέτες έχουν δείξει πως μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν το αντιγόνο του ανθρώπινου λευκοκυττάρου, την S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης και τους υποδοχείς της βιταμίνης D, σχετίζονται με υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης ροδόχρου νόσου.

Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της ροδόχρου νόσου είναι το ευαίσθητο δέρμα και η διάχυτη φλεγμονή. Η φλεγμονή που εμφανίζεται στο δέρμα, είναι αποτέλεσμα διαταραχών των αιμοφόρων και των λεμφικών αγγείων, διαταραχών του νευροαγγειακού και ανοσοποιητικού συστήματος και διαταραχών του εντερικού μικροβιώματος. Οι

διαταραχές αυτές, οδηγούν στην παραγωγή προφλεγμονωδών ουσιών οι οποίες κινητοποιούν την παραγωγή αντιμικροβιακών πρωτεϊνών, που τελικά εντείνουν τη φλεγμονή.

Η διεθνής βιβλιογραφία περιλαμβάνει ένα μεγάλο αριθμό μελετών μεταξύ ασθενών με ροδόχρου νόσο και υγιών ατόμων, έτσι ώστε να εξακριβωθούν οι προδιαθεσικοί παράγοντες που προκαλούν τα συμπτώματά της. Τα δεδομένα ωστόσο στα οποία καταλήγουν, δεν βρίσκονται σε συμφωνία πάντοτε μεταξύ τους, με αποτέλεσμα οι παράγοντες αυτοί να θεωρούνται «πιθανότητες» εμφάνισης και όχι αιτιολογία. Η τακτική έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, το stress της καθημερινότητας, το κάπνισμα, λόγω της επίδρασής τους στα αγγεία του δέρματος, θεωρείται πως πυροδοτούν τη ροδόχρου νόσο. Επιπροσθέτως, διάφοροι συμβιωτικοί μικροοργανισμοί του δέρματος όπως το *Demodex folliculorum* και το *Bacillus oleroni*, η απορρύθμιση της ισορροπίας στο μικροβίωμα και στον λιπιδόεπιδερμικό φραγμό του προσώπου, φαίνονται να επιδεινώνουν τα συμπτώματα της νόσου, χωρίς να αποτελούν την αιτία πρόκλησής της. Η κατανάλωση πικάντικων φαγητών και τροφίμων που περιέχουν καψαϊκίνη, κινναμαλδεΰδη φορμαλδεΰδη, ισταμίνη και νιασίνη, μπορούν να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή και να ενεργοποιήσουν τη φλεγμονώδη απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Όπως συμβαίνει και με την κοινή ακμή, οι επιστήμονες δεν έχουν καταφέρει να εξηγήσουν επαρκώς τους λόγους για τους οποίους αυτοί οι παράγοντες έχουν τη δυνατότητα να εκκινήσουν τη φλεγμονή και να προκαλέσουν τα αντίστοιχα συμπτώματα της νόσου. Παρόλα αυτά, μπορούν να εξηγηθούν κάποιες από τις διεργασίες που συμβαίνουν ενδοκυτταρικά και κατ' επέκταση στο χόριο και την επιδερμίδα. Ο οποιοσδήποτε παράγοντας που μπορεί να πυροδοτεί ή να δυσχεραίνει τα συμπτώματα της ροδόχρου νόσου, τελικά το επιτυγχάνει πυροδοτώντας κυτταρικούς υποδοχείς, νευρικά ερεθίσματα και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες. Οι κυτταρικές αυτές διεργασίες κινητοποιούν με τη σειρά τους το ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας τελικά σε έναν φαύλο κύκλο ερεθισμού και δερματικής ή οφθαλμικής ερυθρότητας.

Θα ήταν χρήσιμο λοιπόν να ενημερώνονται οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο για τα μέτρα που μπορούν οι ίδιοι να λάβουν, ώστε να αυξήσουν τις πιθανότητες βελτίωσης της κλινικής τους εικόνας.

Οι επιστήμονες στην προσπάθειά τους να ανακαλύψουν την αιτιοπαθογένεια, παρατήρησαν πως οι ασθενείς με ροδόχρου νόσο, έχουν ταυτόχρονα και υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης ορισμένων νόσων του εντέρου. Επιπλέον υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν τη νόσο Parkinson και την κατάθλιψη με τη ροδόχρου νόσο.

Οι μελέτες που έχουν γίνει για την επίδραση του καπνίσματος και της καφεΐνης στη ροδόχρου νόσο, δεν έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα. Υπό έρευνα βρίσκεται επίσης και η επίδραση των γυναικείων ορμονών στην εμφάνιση της ροδόχρου νόσου, αλλά και η πολύ πρόσφατη για την κοινωνία μας καθημερινή χρήση μασκών κατά του SARS-CoV-2.

Τέλος, φαίνεται πως όλοι οι υπότυποι της ροδόχρου νόσου συνδέονται μεταξύ τους. Ο ασθενής μπορεί να πάσχει ταυτόχρονα από 1 ή περισσότερους υπότυπους και η κλινική εικόνα δεν είναι πάντα σαφής. Πέρα από αναμενόμενες εξάρσεις και υφέσεις δεν φαίνεται να υπάρχει συγκεκριμένη πορεία εξέλιξης, ενώ και η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι πάντα η προβλεπόμενη. Η ροδόχρου νόσος εξακολουθεί να αποτελεί ένα νόσημα αγνώστου αιτιολογίας, για το οποίο φαίνεται να ευθύνονται ορισμένα γονίδια και κυτταρικές δυσλειτουργίες για την εμφάνισή του. Όλοι οι προδιαθεσικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί τελικά, μάλλον διαιωνίζουν τις ήδη εγκατεστημένες στον οργανισμό δυσλειτουργίες, άρα η αποφυγή τους από τους ασθενείς αποτελεί ένα τρόπο μείωσης των εξάρσεων της νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. Rosacea through the Ages: a Timeline. Available at: <https://www.rosacea.org/blog/2017/june/rosacea-through-the-ages-a-timeline>. Last assessed: November 21, 2022.
2. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(6 Suppl 1): S2-14. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.046.
3. Kuriyama S. Interpreting the history of bloodletting. *J Hist Med Allied Sci*. 1995; 50(1): 11-46. doi: 10.1093/jhmas/50.1.11.
4. Bateman T (1836). In: A Practical Synopsis of Cutaneous Diseases According to the Arrangement of Dr Willan: Exhibiting a Concise View of the Diagnostic Symptoms and the Method of Treatment. Philadelphia, 2<sup>nd</sup> American Edition, 1824.
5. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J, Thiboutot D. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1): 148-155. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.037.
6. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolf K, Suurmond D. Στο: Κλινική Δερματολογία. 4<sup>th</sup> Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2001: 8-11.
7. Λαζαρίδου Ε. Ροδόχρους νόσος: Κλινική και Εργαστηριακή Μελέτη. Διδακτορική Διατριβή. Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, 2002. <https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/13998?lang=el#page/1/mode/2up>
8. James DW, Berger TG, Elston DM. Acne. Στο: Andrews Νοσήματα του Δέρματος. 10<sup>η</sup> Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 2006: 317-322.
9. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clin Dermatol*. 2019; 37(6): 629-635. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.032.
10. Clatici VG, Voicu C. Rosacea. In: França K, Lotti T. (Eds.) Advances in Integrative Dermatology. (Chapter 5). John Wiley & Sons Ltd, 2019: 57-70. <https://doi.org/10.1002/9781119476009.ch5>
11. Επιπολασμός. (2022, Ιούνιος 19). Wikipedia <https://el.wikipedia.org/wiki/Επιπολασμός>
12. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19(3): 227-229. PMID: 20842279.
13. Information for Patients. If You Have Rosacea, You're Not Alone. Available at: <https://www.rosacea.org/patients/information>. Last assessed: November 26, 2022.
14. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1.
15. Parisi R, Yiu ZZN. The worldwide epidemiology of rosacea. *Br J Dermatol*. 2018; 179(2): 239-240. doi: 10.1111/bjd.16788.
16. Lee JB, Moon J, Moon KR, Yang JH, Kye YC, Kim KJ, Kim NI, Ro YS, Park KY, Park MY, Song M, Ahn KJ, Ahn HH, Lee MW, Lee WJ, Choi YS, Choi YW, Kwon HH, Suh DH. Epidemiological and clinical features of rosacea in Korea: A multicenter cross-sectional study. *J Dermatol*. 2018; 45(5): 546-553. doi: 10.1111/1346-8138.14281.
17. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017; 9(1): e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.

18. Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, Desai SR, Rendon MI, Taylor SC. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(6): 1722-1729.e7. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
19. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018; 179(2): 282-289. doi: 10.1111/bjd.16481.
20. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol.* 2012; 167(3): 598-605. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11037.x.
21. Hilbring C, Augustin M, Kirsten N, Mohr N. Epidemiology of rosacea in a population-based study of 161,269 German employees. *Int J Dermatol.* 2022; 61(5): 570-576. doi: 10.1111/ijd.15989.
22. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol.* 2014; 32(1): 35-46. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.024.
23. Rueda LJ, Motta A, Pabón JG, Barona MI, Meléndez E, Orozco B, Rojas RF. Epidemiology of rosacea in Colombia. *Int J Dermatol.* 2017; 56(5): 510-513. doi: 10.1111/ijd.13491
24. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol.* 2020; 59(6): e175-e182. doi: 10.1111/ijd.14757.
25. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N, Aractingi S, Behar-Cohen F, Bourges JL. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis.* 2021; 27: 323-353. PMID: 34035646.
26. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2018; 36(2): 81-86. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001.
27. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(11): 3415-3421. doi: 10.1111/jocd.14020.
28. McCoy WH 4th. "Shedding Light" on How Ultraviolet Radiation Triggers Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2020; 140(3): 521-523. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.008.
29. Salzer S, Kresse S, Hirai Y, Koglin S, Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Cathelicidin peptide LL-37 increases UVB-triggered inflammasome activation: Possible implications for rosacea. *J Dermatol Sci* 2014; 76:173-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.09.002>
30. Falay Gur T, Erdemir AV, Gurel MS, Kocyigit A, Guler EM, Erdil D. The investigation of the relationships of demodex density with inflammatory response and oxidative stress in rosacea. *Arch Dermatol Res* 2018; 310:759-67. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1857-1>
31. 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(2): 122-127. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.004.
32. Dessinioti C, Katsambas A. Childhood Rosacea. In: Hoeger P, Kinsler V, Yan A, Harper J, Oranje A, Bodemer C, Larralde M, Luk D, Mendiratta V, Purvis D. (Eds)

Harper's Textbook of Pediatric Dermatology. 4<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons Ltd, 2019: 821-824. <https://doi.org/10.1002/9781119142812.ch69>

33. Zhao Y, Peng Y, Wang X, Wu L, Wang M, Yan H, Xiao S. Facial dermatosis associated with Demodex: a case-control study. *J Zhejiang Univ Sci B* 2011; 12:1008-15. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1100179>
34. Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10(6): 1229-1253. doi: 10.1007/s13555-020-00458-9.
35. Kim HS. Microbiota in Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2020; 21(Suppl 1): 25-35. doi: 10.1007/s40257-020-00546-8.
36. Addor FA. Skin barrier in rosacea. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(1): 59-63. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163541.
37. Παπαδόπουλος Β. Τι είναι οι μείβομιοι αδένες και τι σοβαρά προβλήματα προκαλεί στα μάτια η δυσλειτουργία τους. Διαθέσιμο στο: <https://blefaritis.gr/τι-ειναι-οι-μειβομιοι-αδενες-και-τι-σ/>
38. Kligman AM, Plewig G. In: Acne and Rosacea. 2<sup>nd</sup> edition, Springer Berlin, Heidelberg, 1992: 432-480.
39. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 49(2): 104-117. doi: 10.1111/ceo.13900.
40. Rallis E, Korfitis C. Isotretinoin for the treatment of granulomatous rosacea: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16(6): 438-441. doi: 10.1177/120347541201600615.
41. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous Rosacea and Periorificial Dermatitis: Controversies and Review of Management and Treatment. *Dermatol Clin*. 2015; 33(3): 447-455. doi: 10.1016/j.det.2015.03.009.
42. Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torrelo A. Childhood rosacea and related disorders. *Clin Exp Dermatol*. 2021; 46(3): 430-437. doi: 10.1111/ced.14419.
43. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*. 2017; 7(4): 31-37. doi: 10.5826/dpc.0704a08.
44. Wang B, Yan B, Zhao Z, Tang Y, Huang YX, Jian D, Shi W, Xie H, Wang Y, Li J. Relationship Between Tea Drinking Behaviour and Rosacea: A Clinical Case-control Study. *Acta Derm Venereol*. 2021; 101(6): adv00488. doi: 10.2340/00015555-3849.
45. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li WQ. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(6): 1061-1067.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.040.
46. Li S, Chen ML, Drucker AM, Cho E, Geng H, Qureshi AA, Li WQ. Association of Caffeine Intake and Caffeinated Coffee Consumption With Risk of Incident Rosacea in Women. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(12): 1394-1400. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3301.
47. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol*. 2020; 61(4): 307-311. doi: 10.1111/ajd.13401.

48. Wu WH, Geng H, Cho E, Eliassen AH, Drucker AM, Li TY, Qureshi AA, Li WQ. Reproductive and hormonal factors and risk of incident rosacea among US White women. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 87(1): 138-140. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.865.
49. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(4): 786-792.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.016.
50. Damiani G, Gironi LC, Grada A, Kridin K, Finelli R, Buja A, Bragazzi NL, Pigatto PDM, Savoia P. COVID-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): Multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. *Dermatol Ther*. 2021; 34(2): e14848. doi: 10.1111/dth.14848.
51. Yuan X, Yin D. Association between rosacea and smoking: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021; 34(2): e14747. doi: 10.1111/dth.14747.
52. Dai YX, Yeh FY, Chou YJ, Chang YT, Chen TJ, Li CP, Wu CY. Cigarette smoking and risk of rosacea: a nationwide population-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(11): 2593-2599. doi: 10.1111/jdv.16595.
53. Huang YX, Li J, Zhao ZX, Zheng BL, Deng YX, Shi W, Steinhoff M, Xie HF. Effects of skin care habits on the development of rosacea: A multi-center retrospective case-control survey in Chinese population. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0231078. doi: 10.1371/journal.pone.0231078.
54. Ozbagcivan O, Akarsu S, Dolas N, Fetil E. Contact sensitization to cosmetic series of allergens in patients with rosacea: A prospective controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(1): 173-179. doi: 10.1111/jocd.12989.