

BARCZAK, Iga, BONDOS, Borys, KOCHAN, Robert, BARCZUK, Patryk, BARA, Sebastian, DZIĘGIELEWSKI, Jędrzej, BĄCZEK, Kacper, BARĆ, Jan, GAŁAJDA, Elżbieta and ANTONIK, Jacek. Current views on pathogenesis of rosacea. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;18(1):109-122. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.18.01.011>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44150>
<https://zenodo.org/record/8138043>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 22.05.2023. Revised: 24.06.2023. Accepted: 18.07.2023. Published: 18.07.2023.

CURRENT VIEWS ON THE PATHOGENESIS OF ROSACEA

Iga Barczak¹, Borys Bondos², Robert Kochan³, Patryk Barczuk⁴, Sebastian Bara⁵, Jędrzej Dziegielewski⁶, Kacper Bączek⁷, Jan Barć⁸, Elżbieta Gałajda⁹, Jacek Antonik¹⁰

1) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0009-5882-2019> | iga5412@gmail.com

2) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0005-7971-4691> | borysb97@gmail.com

3) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0002-9796-9231> | robkochan2211@gmail.com

4) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0004-2271-8782> | patryk.barczuk11235@gmail.com

5) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0009-7022-1312> | granellosz@gmail.com

6) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0001-9475-1766> | dziegielewskijedrzej@gmail.com

7) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-2860-8360?lang=en> kacperz0909@gmail.com

8) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0004-8087-6252> | jan8876@gmail.com

9) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0008-6465-1490> | elagalajda@gmail.com

10) Student, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0009-0003-9583-1631> | jacek.antonik@o2.pl

ABSTRACT

Rosacea is a chronic inflammatory disease that usually affects the central part of the face. The primary symptoms include facial flushing, persistent erythema, telangiectasia, inflammatory pustules and papules. Based on groups of these symptoms, four basic rosacea subtypes have been defined: erythematotelangiectatic, papulopustular, ocular, phymatous; and one variant, granulomatous rosacea. Although the pathophysiology of this disorder is not fully known, many components such as immune and neurovascular dysregulation, oxidative stress, genetic background, gut microbiome, skin microbiome as well as external aspects are thought to play a role. In this article, we present the main factors that are speculated to be involved in the pathogenesis of rosacea.

Methods and materials: We reviewed the literature available on PubMed and Google Scholar using the words "rosacea", „rosacea pathogenesis”, „demodex”, „reactive oxygen forms”, „rosacea microbiome”.

Summary

Rosacea is a chronic dermatosis whose etiology, despite many studies, is not fully understood. Currently, an abnormal inflammatory reaction caused by excessive stimulation of TLR-2 receptors is suspected as the main factor in the pathomechanism of the disease. Vascular disorders, transmission disorders, genetic factors, skin and intestinal dysbiosis also participate in the pathogenesis of rosacea. It is assumed that exogenous factors such as diet and exposure to UV radiation also play a role in the development of the disease.

Keywords: rosacea, rosacea pathogenesis, demodex, reactive oxygen species, rosacea microbiome

Wstęp

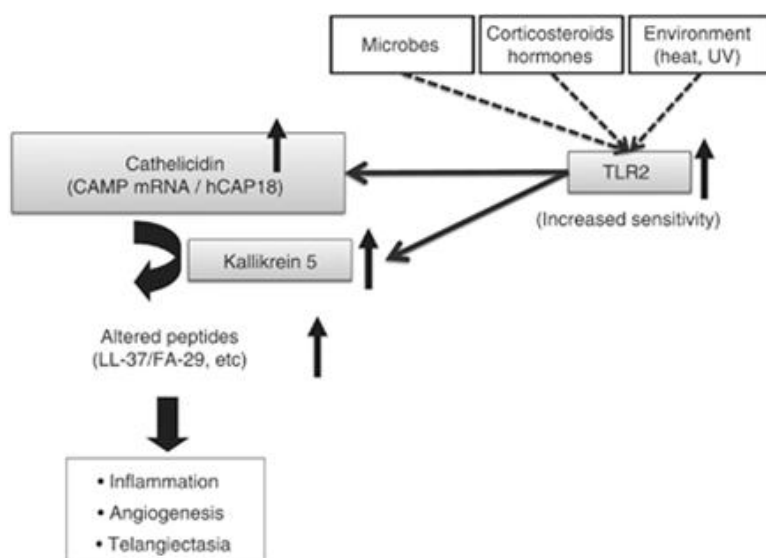
Trądzik różowaty należy do przewlekłych zapalnych chorób skóry twarzy. W przeciwieństwie do trądziku młodzieńczego dotyka zwykle osób w wieku dojrzałym- między 30, a 50 rokiem życia. Częściej rozpoznawany jest u osób o jasnej karnacji (I i II fenotyp według Fitzpatricka) [1,2], zamieszkujących tereny Europy Północnej. Szacuje się, że aż 10% populacji może cierpieć na trądzik różowaty [1]. Choroba charakteryzuje się występowaniem rumienia w centralnej części twarzy, na podłożu, którego powstają z czasem grudki, krosty oraz teleangiektazje. W ciężkich przypadkach pojawiać się mogą również zmiany rozrostowe. Wyróżnić możemy 4 podtypy rosacea: grudkowo-krostkową, grudkowo-teleangiektatyczną, guzkową i oczną [3]. Dokładny patomechanizm prowadzący do rozwoju trądziku różowatego nie jest dokładnie poznany i najprawdopodobniej zależy on od bardzo wielu czynników. Przypuszcza się, że w rozwoju choroby odgrywają rolę: nieprawidłowa odpowiedź immunologiczna, nieprawidłowy skład mikrobioty skóry i układu pokarmowego, czynniki genetyczne, podłoże naczyniowe, podłoże łojotokowe oraz działanie czynników zewnętrznych (promieniowanie UV, zmiany temperatury, dieta) [1,2,4].

Nieprawidłowa wrodzona odpowiedź immunologiczna

Nieprawidłowa pierwotna odpowiedź immunologiczna zdaje się pełnić ogromną rolę w rozwoju trądziku różowatego. W keratynocytach osób chorych stwierdza się znacznie zwiększoną ekspresję receptora TLR-2, którego stymulacja powoduje aktywację kaskady mechanizmów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Do czynników pobudzających receptor należą czynniki środowiskowe takie jak: promieniowanie UV, mikroorganizmy (grzyby, bakterie, pierwotniaki, wirusy), urazy chemiczne i fizyczne [5,6,7]. Fizjologicznie w odpowiedzi na aktywację TLR-2 w skórze uwalniane są białka prozapalne i wazoaktywne, do których należą między innymi katelicydiny. Przy nadmiernej liczbie receptorów TLR-2 w naskórku dochodzi do uwalniania zbyt dużych ilości tych białek. Katelicydiny to peptydy o szerokim spektrum działania bakteriobójczego, są czynnikami chemotaktycznymi dla komórek odpornościowych, stymulują angiogenezę oraz uwalnianie histaminy i cytokin. Katelicydiny pod wpływem kalikreiny 5 (enzymu będącego proteazą serynową) przekształcają się do aktywnego peptydu LL-37. Peptyd LL-37 indukuje chemotaksję

neutrofili, angiogenezę, wazodylatację oraz degranulację mastocytów w skórze. W naskórku pacjentów z trądzikiem różowatym stwierdza się wyjątkowo wysokie poziomy katelicyny, kalikreiny 5 oraz LL-37 [1,5,6,7]. W eksperymentach na myszach, którym miejscowo wstrzykiwano wspomniane substancje, dochodziło do rozwoju silnej reakcji zapalnej, podobnej do tej, co w przypadku pacjentów z trądzikiem różowatym. Wskazywałoby to na to, że u chorych przez zwiększoną ekspresję receptorów TLR-2 dochodzi do nieprawidłowej, zbyt nasilonej reakcji odpornościowej, skutkując wystąpieniem objawów choroby [3,6].

Ponadto, w keratynocytach chorych stwierdza się zwiększoną ekspresję metyloproteaz macierzy pozakomórkowej – MMPs, głównie MMP-2 i MMP-9 [2,5]. Jest to grupa enzymów proteolitycznych, która w pośredni sposób zwiększa aktywność kalikreiny 5. KLK5 jest uwalniania w postaci nieaktywnego proenzymu, który ulega aktywacji, dzięki enzymowi MMP-9 na drodze hydrolizy. Podwyższona aktywność metyloproteaz nasila aktywność KLK5, prowadząc do zwiększonej ekspresji prozapalnego LL-37 w skórze [5].



1. Patomechanizm molekularny rosacea. Wzmocniona aktywacja receptorów TLR2 indukuje uwalnianie katelicyny i kalikreiny 5 (KLK5). Katelicyny pod wpływem KLK5 ulegają transformacji do LL-37. LL-37 wykazuje silne działanie prozapalne i angiogenne.

Źródło: https://www.researchgate.net/publication/51792105_Rosacea_as_a_Disease_of_Cathelicidins_and_Skin_Innate_Immunity

Rola mikrobioty

U pacjentów z trądzikiem różowatym stwierdza się nieprawidłowości w składzie mikrobiomu skóry [2]. Przypuszcza się, że takie drobnoustroje jak *Demodex folliculorum*, *Bacillus*

oleronius, *Cutibacterium acnes* i *Staphylococcus epidermidis* mogą brać udział w patogenezie choroby [3,8].

Demodex folliculorum

Demodex folliculorum, inaczej nużeniec ludzki należy do rzędu roztoczy i jest komensalicznym drobnoustrojem żyjącym w skórze człowieka. Nużeniec żywi się łojem oraz złuszczonej komórkami naskórka, dlatego kolonizuje miejsca, gdzie koncentracja gruczołów łojowych jest największa tj. owłosiona skóra głowy, przewód słuchowy zewnętrzny, czoło, broda, policzki i nos. *Demodex* fizjologicznie jest komensalem, dopiero wtedy gdy znacznie zwiększa się jego zagęszczenie, staje się patogenny. Za zbyt dużą liczbę nużeńców uważa się ponad 5 osobników/ cm² [3]. Powoduje wówczas zapalenie mieszków włosowych i gruczołów łojowych. U osób z trądzikiem różowatym stwierdza się zwiększoną liczbę nużeńców, w porównaniu do osób zdrowych [5]. Wedle badań populacja *Demodex folliculorum* w grupie badawczej była średnio o 5,7% większa niż w grupie kontrolnej [1,2,8].

W skórze człowieka możemy spotkać 2 gatunki *Demodex*, *Demodex folliculorum* oraz *Demodex brevis*. Ten pierwszy jest większy od drugiego, zasiedla gruczoły łojowe w grupach kilku roztoczy, w skórze znajduje się dosyć powierzchownie. *Demodex brevis* jest mały i mieszka w gruczołach łojowych samotnie, żyje głęboko w skórze, a jego ekstrakcja jest mało prawdopodobna bez uszkodzenia tkanek. To *Demodex folliculorum* uważany jest za jeden z prawdopodobnych czynników prowadzących do rozwoju rosacea [9]. Istnieją 3 główne mechanizmy na zasadzie których *Demodex* mógłby uczestniczyć w patogenezie choroby:

1. *Demodex* namnażając się w gruczołach łojowych, powoduje ich mechaniczne zablokowanie i zapalenie, co skutkuje powstawaniem grudek i krost, ponieważ ujście gruczołów staje się niedrożne. Obie te zmiany są typowe dla postaci grudkowo-krostkowej oraz grudkowej trądziku różowatego [4].

2. Nużeniec aktywuje wspomniane wcześniej receptory TLR-2, skutkuje to wydzielaniem LL-37- induktora zapalenia i tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Wzmocniona angiogeneza klinicznie objawia się jako rumień, w początkowych stadiach choroby jest on okresowy tzw. flushing, z czasem zaczerwienienie staje się stale obecne [3,9,10].

3. Dużą wagę w rozwoju rosacea przypisuje się również bakterii – *Bacillus oleronius* [2,9], która żyje w przewodzie pokarmowym roztoczy rodzaju *Demodex*. Jest to gram ujemna bakteria, opisana pierwszy raz w roku 1995, po jej wyizolowaniu z przewodu pokarmowego termita *Reticulitermes santonensis*, z którym prawdopodobnie żyje w symbiozie [9]. Przypuszcza się, że może ona brać udział w wywoływaniu objawów choroby, a roztocze

miałoby być dla niej tylko wektorem. Teoria ta jest poparta faktem, że tetracykliny, będące antybiotykami łagodzą objawy trądziku różowatego, a nie działają one na Demodex, który jest roztoczem, tylko na bakterie [8,9]. Skuteczność mogłaby zostać przypisana im właściwościom przeciwzapalnym, gdyby nie fakt, że inne leki o działaniu przeciwzapalnym takie jak glikokortykosteroidy czy takrolimus nasilają objawy trądziku różowatego, a nawet mogą je indukować. Co świadczyłoby, o tym, że to działanie antybakteryjne, a nie przeciwzapalne tetracyklin uśmierza dolegliwości w rosacea [9]. Ponadto, antygeny *Bacillus oleronius* mają zdolność do pobudzania proliferacji jednojądrzastych komórek krwi obwodowej takich jak: limfocyty Tc, limfocyty Th, komórki NK, limfocyty B. Zwiększona aktywność tych komórek u chorych na trądzik różowaty przemawiałaby za tym, że mieli oni wcześniej kontakt z białkami tej bakterii [3,4,8]. Dodatkowo, antygeny *Bacillus oleronius* prawdopodobnie stymulują chemotaksję neutrofilii i wydzielanie przez nie cytokin prozapalnych, ale tylko w sytuacji gdy znajdują się poza organizmem roztocza. Może do tego dojść wtedy, gdy bakterie te zostaną uwolnione z martwego roztocza do okolicy okołomieszkowej, co prowadziłoby to powstania miejscowego odczynu zapalnego [8]. Co ciekawe w postaci grudkowo-krostkowej rosacea zmiany lokalizują się właśnie w okolicy okołomieszkowej, co dowodzi temu, że czynnik zapalny znajduje się w mieszku włosowym lub jego bliskiej okolicy [8].

Cutibacterium acnes

Kluczowe jest podkreślenie, że zmniejszenie liczebności populacji niektórych komensali w skórze również może pełnić rolę w rozwoju trądziku różowatego. Do bakterii, których liczebność w epidermie pacjentów z rosacea jest obniżona należy *Cutibacterium acnes* [8]. Jest to gram dodatnia pałeczka, odpowiadająca za rozkład triglicerydów zawartych w łoju do kwasów tłuszczowych i glicerolu. Kwasy tłuszczowe nadają skórze kwaśny odczyn, co chroni przed rozwojem drobnoustrojów chorobotwórczych na jej powierzchni. Podniesiony odczyn pH skóry, występujący u pacjentów z rosacea sprzyja rozwojowi bakterii chorobotwórczych [11].

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus epidermidis należy do powszechnie występujących komensalicznych bakterii, żyjących na powierzchni skóry człowieka [8]. *S. epidermidis* nie ma zdolności do B hemolizy oraz hamuje rozwój bakterii patogennych np. gronkowca złocistego poprzez produkowanie peptydów antydrobnoustrojowych (AMP) [2]. Niektóre z badań sugerują, że skóra chorych na

rosacea może być zasiedlana przez patogenne szczepy *S.epidermidis*. Miałyby one uwalniać nieznane czynniki wirulencji, które stymulują receptory TLR-2 do aktywacji szlaku odpowiedzi immunologicznej [2,8].

Trądzik różowaty, a mikrobiom jelitowy

Istnieje wiele dowodów, że dysbioza we florze jelitowej może manifestować się objawami pozajelitowymi, również tymi dotyczącymi skóry [8,12,13]. W warunkach fizjologicznych prawidłowa flora bakteryjna jelita zapobiega wchłanianiu toksycznych substancji oraz patogenów przez błonę śluzową ze światła przewodu pokarmowego. Zaburzenie równowagi w składzie symbiotycznych jelitowych drobnoustrojów będą skutkować zwiększoną przepuszczalnością błony śluzowej jelita, co sprzyja przenikaniu toksyn i chorobotwórczych drobnoustrojów do krwi i negatywnym oddziaływaniu przez nie na tkanki pozajelitowe, między innymi skórę [8,12,13].

SIBO, czyli bakteryjny rozrost jelita cienkiego według badań występował u pacjentów z rosacea od 2 do 20 razy częściej niż u osób nieobciążonych tym schorzeniem. Pacjentów, u których wraz z trądzikiem różowatym współwystępowało SIBO, podzielono na 2 grupy, kontrolną i badawczą. Grupa badawcza otrzymywała przez 10 dni 1200 mg rifampicyny, a kontrolna dostawała placebo. Po miesiącu u 20/28 badanych przyjmujących rifampicynę zmiany skórne całkowicie się wycofały, a u pozostałych 6/28 stan skóry znacznie się poprawił. W grupie kontrolnej zmiany skórne pozostawały takie same lub ich stan pogorszył się. Według tego badania wyleczenie SIBO powodowało całkowite lub prawie całkowite wycofanie się objawów trądziku różowatego [12,13].

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori to gram ujemna spiralna bakteria zasiedlająca błonę śluzową żołądka. Patogen ten przyczynia się do rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej, raka żołądka i chłoniaka MALT [15]. W ostatnich latach bakteria jest także podejrzewana o udział w patogenezie trądziku różowatego. Jednakże rola *H. pylori* w jego rozwoju jest nieznana i wzbudza wiele kontrowersji. U pacjentów z trądzikiem różowatym częściej stwierdza się nosicielstwo *H. pylori* niż u pacjentów zdrowych [8,15]. Ponadto, według niektórych badań po eradykacji tego patogenu dochodzi do złagodzenia objawów rosacea, co sugeruje, że bakteria ta może odgrywać rolę w patogenezie tejże choroby [13,14]. Uważa się, że w wyniku infekcji *H.pylori* do krwioobiegu uwalniane są wazodylatory takie jak: histamina,

gastryna, tlenek azotu, cytokiny i leukotrieny, którym przypisuje się wywoływanie rumienia w obrębie skóry twarzy [13,15].

Bariera hydrolipidowa

Sebum produkowane przez gruczoły łojowe odpowiada za tworzenie tzw. płaszcza hydrolipidowego skóry, którego integralność jest kluczowa dla jej prawidłowego funkcjonowania. Kwasy tłuszczowe wchodzące w skład tej bariery wykazują działanie bakteriobójcze, mają właściwości antyoksydacyjne, pro- i antyzapalne, zapobiegają przesnaskórkowej utracie wody (TEWL, ang. transepidermal water loss) oraz odpowiadają za utrzymanie kwaśnego pH skóry [16]. Kwas linolowy, jeden z głównych składników sebum, hamuje rekrutację neutrofilii i wydzielanie przez nie reaktywnych form tlenu, czynników, które podejrzewane są o udział w patogenezie rosacea [17]. Według badania u pacjentów z trądzikiem różowatym, proporcje kwasów tłuszczowych występujących w łoju odbiegają od normy [16]. Zauważono, że bariera hydrolipidowa chorych ma większe stężenia kwasu mirystynowego i zmniejszone stężenia długołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych (kwas behenowy, kwas lignocerynowy, kwas trikozolowy) oraz kwasu arachidonowego w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej [16]. Dysproporcje w składzie sebum, szczególnie kwasów tłuszczowych mogą przyczyniać się do dezintegracji bariery hydrolipidowej u chorych na trądzik różowaty. W jeszcze innym badaniu odkryto, że u badanych z typem grudkowo-krostkowym i rumieniowym z teleangiektazjami rosacea w obszarach zmienionych chorobowo, występuje nadmierna przesnaskórkowa utrata wody [3,18].

Zaburzenia naczyniowe

Istnienie zaburzeń naczyniowych w trądziku różowatym jest niezaprzeczalne, biorąc pod uwagę jego główne objawy, czyli teleangiektazje oraz rumień twarzy. Do mediatorów prowokujących wazodylatację w trądziku różowatym należą prawdopodobnie polipeptyd aktywujący cyklazę adenyłową przypadki (PACAP), naczynioruchowy peptyd jelitowy (VIP), peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) oraz metabolity tłuszczu i alkoholu [11,8]. Do innych potencjalnych wazodylatorów zalicza się reaktywne formy tlenu, substancję P, MMPs, kalikreinę 5, katelicydyny [4]. U chorych stwierdzono również wysokie poziomy VEGF, czynnika prozapalnego i proangiogenego [16]. Histologicznie u pacjentów zaobserwować można poszerzone tętniczki i żyłki w powierzchownych warstwach skóry właściwej, obrzęk pozakapilarny oraz migrację leukocytów (głównie limfocytów T i mastocytów) [16,18].

Podłoże neurogenne

Perfuzja skóry jest regulowana przez mechanizmy neuronalne (układ współczulny i przywspółczulny i nocyceptory) oraz nieneuronalne, do których należą mechanizmy zapalne. Pobudzenie układu współczulnego, powoduje wydzielanie noradrenaliny i peptydu Y, które działając na receptory alfa w kapilarach skóry, powodują ich skurcz, co klinicznie objawia się jako zblednięcie. Mediatory układu przywspółczulnego działają zaś naczyniorozszerzająco [18]. U chorych na trądzik różowaty nigdy nie udokumentowano zaburzeń przewodnictwa adrenergicznego. Jednakże miejscowe stosowanie agonistów receptorów alfa zmniejsza objawy rumienia [18,19], co nie wyklucza, że zaburzenia te mogą istnieć.

Reaktywne formy tlenu

Najnowsze badania sugerują, że patomechanizm trądziku różowatego może być związany z uwalnianiem przez neutrofile reaktywnych form tlenu tzw. ROS [1,2,20] (ang. reactive oxygen species). W mieszkach włosowych chorych na rosacea, a przede wszystkim w postaci grudkowo - krostkowej nadmierna produkcja ROS oraz niewystarczająca ochrona antyoksydacyjna wywołują stres oksydacyjny, który pełni rolę w patogenezie między innymi raków skóry, starzenia się oraz dermatoz. Do ROS należą wolne rodniki (zawierają atomy tlenu z niesparowanym elektronem) oraz inne cząsteczki takie jak ozon, nadtlenek wodoru, tlen singletowy, które mają potencjał oksydacyjny i zdolność do generowania wolnych rodników [20]. ROS działają prozapalnie i są aktywatorami receptorów TLR-2, co przyczynia się do uwalniania katecydyn. Dodatkowo reaktywne formy tlenu prowadzą do destrukcji keratynocytów, fibroblastów i komórek śródbłonna skutkując uwalnianiem mediatorów prozapalnych takich jak IL-1, TNF alfa – czynników rekrutujących leukocyty do migracji z krwi do tkanek [20].

U chorych na trądzik różowaty naturalne mechanizmy antyoksydacyjne ulegają upośledzeniu, ponieważ hamowane są przez stres oksydacyjny. Do jednych z antyoksydacyjnych mechanizmów walki ze stresem oksydacyjnym, należy redukcja wolnych rodników do cząsteczek H₂O przez układ złożony z białka tioredeksyny i reduktazy tioredeksyny. Z przeprowadzonego badania wynika, że promieniowanie ultrafioletowe znacząco hamuje aktywność tego układu: promieniowanie UVA hamowało aktywność reduktazy tioredeksyny o 54%, a UVB o 34% [20]. Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) również bierze udział w

procesach antyoksydacyjnych, poprzez katalizowanie reakcji dysmutacji anionu nadtlenkowego. W jednym z badań stwierdzono, że u chorych z rosacea występuje obniżony poziom SOD oraz podwyższony poziom aldehydu malonowego, który jest markerem stresu oksydacyjnego [20]. Wyniki te sugerują, że w trądziku różowatym mechanizmy antyoksydacyjne nie funkcjonują prawidłowo.

Czynniki genetyczne

Chorzy na trądzik różowaty mają 4-krotnie większe ryzyko, posiadania członka rodziny z tym schorzeniem [21]. Wskazuje to na to, że rola genetyczna może brać udział w patomechanizmie rosacea. Rozwój rosacea można powiązać z polimorfizmem genów BTNL2 i DRA, GST i NOD/CARD15. Geny BTLN2 i DRA, NOD/CARD15 kodują białka biorące udział w mechanizmach wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, a ich mutacja prowadzi do jej dysregulacji, co jest charakterystyczne dla rosacea [20,21,22]. Gen GST koduje reduktazę S-glutationu, która chroni komórki przed szkodliwym działaniem stresu oksydacyjnego [18,20,21,22].

Promieniowanie UV

Ekspozycja na promieniowanie słoneczne jest najczęściej zgłaszanym czynnikiem prowokującym występowanie objawów trądziku różowatego [21]. Typowo zmiany chorobowe lokalizują się na wypukłych częściach twarzy tzn. na policzkach, czole, nosie i brodzie, podczas gdy okolica oczodołowa i podbródek pozostają zwykle wolne od tych zmian [23]. Wskazuje to na to, że obszary najbardziej narażone na działanie promieniowania UV są najczęściej dotknięte chorobą.

Udowodnione jest, że witamina D, która powstaje w skórze w wyniku działania promieniowania UVA zwiększa ekspresję prozapalnych katelicyn w keratynocytach [16,21]. Dodatkowo promieniowanie to zwiększa ekspresję MMPs w epidermie oraz powoduje denaturację kolagenu, co może klinicznie manifestować się jako rosacea [2,21]. Z kolei, promieniowanie UVB nasila produkcję i sekrecję czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) oraz czynnika wzrostu nabłonka śródnaczyniowego (VEGF), które stymulują angiogenezę [2]. Ponadto, promieniowanie UV promuje powstawanie ROS w keratynocytach, powodując stres oksydacyjny. Udowodnione jest, że pacjenci chorzy na trądzik różowaty mają zwiększone poziomy ROS w skórze w porównaniu do zdrowej populacji. Promieniowanie ultrafioletowe odpowiada zarówno za występowanie objawów naczyniowych jak i zapalnych w trądziku różowatym [21].

Dieta

Pacjenci cierpiący na trądzik różowaty zgłaszają spożycie alkoholu, ostrych i gorących potraw, a także produktów bogatych w histaminę (np. sery, wino, mięso) i aldehyd cynamonowy (np. pomidory, cytrusy) jako czynniki wyzwalające lub pogarszające objawy choroby [24].

Histamina jest produktem rozpadu aldehydu octowego i acetonu, metabolitów etanolu. Prawdopodobne jest, że histamina oddziałuje na naczynia kapilarne w skórze, poprzez ich dylatację, co objawiałoby się jako rumień. Ponadto uważa się, że aldehyd cynamonowy, histamina, alkohol oraz kapsaicyna (zawarta w ostrych potrawach) aktywują receptory TRPV1, zlokalizowane w zakończeniach neuronów czuciowych i keratynocytach [24]. Gdy aktywowane, receptory TRPV1 uwalniają substancję P i CGRP, skutkując inicjacją odpowiedzi zapalnej, wazodylatacją i obrzękiem [1,24]. U chorych stwierdza się nadekspresję receptorów TRPV w skórze [5].

Podsumowanie

Trądzik różowaty to przewlekła dermatoza, której etiologia, mimo wielu przeprowadzonych badań, nie jest w pełni poznana. Aktualnie za główny czynnik w patomechanizmie choroby podejrzewa się nieprawidłową reakcję zapalną, wywołaną nadmierną stymulacją receptorów TLR-2. W patogenezie trądziku różowatego biorą udział również zaburzenia naczyniowe, zaburzenia przeżywalności, czynniki genetyczne, dysbioza skórna i jelitowa. Przypuszcza się, że także czynniki egzogenne takie jak dieta i narażenie na promieniowanie UV odgrywają rolę w rozwoju choroby.

REFERENCES

1. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol*. 2020 Jun;59(6):e175-e182. doi: 10.1111/ijd.14757. Epub 2019 Dec 27. PMID: 31880327.
2. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018 Apr;36(2):81-86. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29499802.
3. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May;72(5):749-58; quiz 759-60. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.028. PMID: 25890455.
4. Placek W, Wolska H. Rosacea – new data on pathogenesis and treatment. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2016;103(5):387-399. doi:10.5114/dr.2016.62891.
5. 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 Nov;20(11):3415-3421. doi: 10.1111/jocd.14020. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33626227; PMCID: PMC8596706.
6. Wladis EJ, Adam AP. Immune signaling in rosacea. *Ocul Surf*. 2021 Oct;22:224-229. doi: 10.1016/j.jtos.2021.08.017. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34481075.
7. Kulkarni NN, Takahashi T, Sanford JA, Tong Y, Gombart AF, Hinds B, Cheng JY, Gallo RL. Innate Immune Dysfunction in Rosacea Promotes Photosensitivity and Vascular Adhesion Molecule Expression. *J Invest Dermatol*. 2020 Mar;140(3):645-655.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.08.436. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31472105; PMCID: PMC9188685.
8. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):1-12. doi: 10.1007/s13555-020-00460-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170492; PMCID: PMC7859152.
9. Jarmuda S, O'Reilly N, Żaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. 2012 Nov;61(Pt 11):1504-1510. doi: 10.1099/jmm.0.048090-0. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933353.
10. Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatol Ther (Heidelb)*.

- 2020 Dec;10(6):1229-1253. doi: 10.1007/s13555-020-00458-9. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095403; PMCID: PMC7649190.
11. Kim HS. Microbiota in Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):25-35. doi: 10.1007/s40257-020-00546-8. PMID: 32914214; PMCID: PMC7584533.
 12. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australas J Dermatol*. 2020 Nov;61(4):307-311. doi: 10.1111/ajd.13401. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32761824.
 13. Wang FY, Chi CC. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1415-1424. doi: 10.1007/s12325-021-01624-x. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507499; PMCID: PMC7932979.
 14. Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and Rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 11;18(1):318. doi: 10.1186/s12879-018-3232-4. PMID: 29996790; PMCID: PMC6042414.
 15. Parish LC, Witkowski JA. Acne rosacea and *Helicobacter pylori* betrothed. *Int J Dermatol*. 1995 Apr;34(4):236-7. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb01586.x. PMID: 7790135.
 16. Addor FA. Skin barrier in rosacea. *An Bras Dermatol*. 2016 Jan-Feb;91(1):59-63. doi: 10.1590/abd1806-4841.20163541. PMID: 26982780; PMCID: PMC4782648.
 17. Akamatsu H, Niwa Y, Matsunaga K. Effect of palmitic acid on neutrophil functions in vitro. *Int J Dermatol*. 2001 Oct;40(10):640-3. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01292.x. PMID: 11737424.
 18. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol*. 2016 Jun 15;96(5):579-86. doi: 10.2340/00015555-2335. PMID: 26714888.
 19. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2013 Dec;69(6 Suppl 1):S44-56. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.009. PMID: 24229637.
 20. Jones DA. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic Acid. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Jan;2(1):26-30. PMID: 20967185; PMCID: PMC2958186.
 21. 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 May 13;27:323-353. PMID: 34035646; PMCID: PMC8131178.
 22. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018 Dec 3;7:F1000 Faculty Rev-1885. doi: 10.12688/f1000research.16537.1. PMID: 30631431; PMCID: PMC6281021.

23. 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 Nov;20(11):3415-3421. doi: 10.1111/jocd.14020. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33626227; PMCID: PMC8596706.
24. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and Diet: What is New in 2021? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Dec;14(12):49-54. PMID: 35096255; PMCID: PMC8794493.