

ROSACEA (PART 1) - EPIDEMIOLOGY, HISTORY AND AETIOPATHOGENESIS

ROZACEEA (PARTEA 1) - EPIDEMIOLOGIE, ISTORIC ȘI ETIOPATOGENIE

Cristiana Voicu¹, Victor Gabriel Clătici²

¹medic rezident, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România.

²Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, România.

Corresponding author:

Victor Gabriel Clatici, 17 bd Marasti Street, Sector 1, Bucharest, Phone 021 / 3161600 – 190 / 224, fax 021 / 3173052, Email claticiv@yahoo.com

Open Access Article

Abstract

Keywords:

Rosacea, aetiology, pathogenesis, diagnosis, triggers

Background: Rosacea is a chronic inflammatory disorder. The prevalence of rosacea is highest among fair-skinned individuals. Although it is a common dermatologic condition, rosacea is shockingly overlooked. The aetiology, pathogenesis, the clinical manifestations and management of rosacea still remain disputed.

Objectives: This review outlines the latest information on the aetiology, pathogenesis and management of rosacea.

Methods: Published literature involving the features mentioned above was examined and summarized.

Results: Rosacea is a common cutaneous condition that is frequently overlooked. Prevalence rates in the literature are controversial. As a result of its multifactorial nature and characteristic relapsis and remissions, diagnosis is complex. Even though there is no cure for rosacea, effective treatment options do exist and can be tailored to the symptoms and disease severity.

Conclusions: With the wide variety of oral and topical agents available for the management of rosacea and with the new insight into disease pathogenesis, therapeutic choices should remain holistic to achieve optimal results. The patients should be educated about recognising and avoiding triggers. The focus, however, must not be limited to rosacea symptoms, but to the underlying causes.

Rezumat

Cuvinte-cheie:

Rozacee, etiologie, patogeneza, diagnostic, factori trigger

Rozaceea este o afecțiune cutanată inflamatorie cronică. Prevalența bolii este mai mare în rândul populației cu fototip deschis. În mod paradoxal, deși este o afecțiune frecvent întâlnită, rozaceea este încă subdiagnosticată. Etiopatogenia, manifestările clinice și managementul sunt încă disputate în literatura de specialitate.

Obiective: Acest articol prezintă ultimele informații cu privire la etiologia, patogeneza și managementul rozaceei.

Metode: Autorii au examinat și rezumat datele privitoare la cele menționate mai sus existente în literatura de specialitate.

Rezultate: Rozaceea este afecțiune cronică frecvent subdiagnosticată. Datele existente în literatură privind prevalența sunt controversate. Datorită naturii ei multifactoriale și evoluției ondulate, diagnosticul rozaceei este complex. Deși nu există un tratament curativ, există metode terapeutice eficiente axate pe controlul simptomelor și severitatea bolii.

Concluzii: Tratatamentul rozaceei necesită o abordare holistică, beneficiind de o mare varietate de agenți topici și sistemici și noi informații cu privire la patogeneza bolii. Pacienții trebuie educați cu privire la identificarea și evitarea factorilor trigger. Cu toate acestea, factorii etiologici ai rozaceei sunt cei care trebuie combătuți în principal și nu simptomatologia.

Cite this article:

Cristiana Voicu, Victor Gabriel Clătici, Rosacea (part 1) - Epidemiology, History and Aetiopathogenesis. RoJCED 2014; 1(1):72-76.

Definiție

Rozaceea este o afecțiune cutanată cronică frecvent întâlnită în practica dermatologică⁽¹⁾, ale cărei etiologie și fiziopatologie rămân încă controversate, caracterizată prin leziuni dispuse pe fond eritemato-telangiectazic la nivelul zonelor convexe ale feței (nas, obraji, frunte, zona mentonieră)⁽²⁾ (figura 1).



Figura 1.

Leziunile elementare ale rozaceei sunt reprezentate de flushing, telangiectazii, papule și pustule⁽²⁾ (figura 2), însoțite sau nu de hiperplazia glandelor sebacee⁽¹⁾. Leziunile secundare includ sensibilitate facială (senzație de arsură, aspect xerotic), edem, plăci, fime și manifestări oculare⁽²⁾. Modificările texturale (pori dilatați, hiperplazia glandelor sebacee) au fost atribuite de unii autori stadiilor incipiente de rozacee⁽¹⁰⁾.



Figura 2.

Deși este una dintre cel mai frecvent întâlnite afecțiuni dermatologice⁽⁷⁾, diagnosticul de rozacee este stabilit de cele mai multe ori în stadii avansate, când sunt prezente majoritatea elementelor

caracteristice ale bolii. O înțelegere profundă a etiologiei și fiziopatologiei rozaceei va facilita identificarea precoce a semnelor și diagnosticul în stadii incipiente⁽⁸⁾.

Epidemiologie

Rozaceea este o boala cronică care a fost intens studiată la nivel mondial⁽⁵⁾.

Datele epidemiologice cu privire la rozacee rămân controversate⁽¹⁶⁾, cu raportări statistice publicate în Europa și Statele Unite ale Americii variind între 1% și 20%(4). Societatea Națională pentru Rozacee din SUA (National Rosacea Society NSR) estimează că în ultima decadă 16 milioane de americani (aproximativ 5% din populație) au fost diagnosticați cu rozacee și alte milioane sunt în stadiul de remisie⁽¹⁸⁾. În plus, un număr important de persoane afectate de rozacee (în jur de 78% în SUA) nu știu că suferă de această afecțiune⁽¹⁹⁾.

Majoritatea cazurilor apare la populația caucaziană⁽²⁾, dar și celelalte rase pot fi afectate⁽¹⁷⁾. Afecțiunea este prezentă la orice vârstă(17), însă cel mai frecvent debutul este în jurul vârstei de 30 ani (figura 3), cu un vârf al incidenței între 40 și 60 ani⁽¹⁾, de regulă vârsta menopauzei la femei⁽⁴⁾. Vârsta înaintată este considerată un factor de risc pentru rozacee, întrucât prevalența afecțiunii crește o dată cu vârsta⁽⁴⁾.



Figura 3.

Numeroase studii citează o preponderență mai crescută a rozaceei la sexul feminin (figura 4), cu un raport între femei și bărbați de 3/1⁽³⁾. Cu toate acestea, cercetări recente efectuate în Grecia și Estonia indică posibile surse de eroare în ceea ce privește raportul pe sexe; se pare că rozaceea este mai frecvent diagnosticată la femei⁽²⁰⁾, întrucât acestea tind să solicite consult medical în procent mai mare decât bărbații pentru afecțiuni de ordin cosmetic⁽⁴⁾. În mod cert însă, evoluția severă a bolii către leziuni fimatoase este mai frecvent întâlnită la sexul masculin⁽¹⁾, posibil datorită faptului că bărbații amână prezentarea la medic până în momentul în care boala atinge stadii avansate⁽²⁰⁾.



Figura 4.

Rozaceea este mai puțin frecventă în rândul fumătorilor, dar o dată cu renunțarea la fumat, riscul de a dezvolta rozaceea devine egal cu cel al populației generale⁽¹⁶⁾.

Deși rozaceea poate afecta toate rasele, indivizii cu fototip deschis sunt în special supuși riscului de a dezvolta afecțiunea⁽²⁰⁾. Rozaceea poate fi ușor trecută cu vederea la persoanele non-caucaziene, fiind implicit subdiagnosticată în rândul acestora⁽⁵⁾, datorită indicelui redus de suspiciune și a prezentărilor atipice induse de pigmentarea cutanată fiziologică⁽¹⁰⁾.

Impact asupra calității vieții

De mii de ani eritemul facial a fost un handicap în ceea ce privește relațiile sociale, în principal datorită asocierii cu abuzul de alcool. Rozaceea a fost poreclită "blestemul celților", cuvântul "blestem" fiind extrem de rar utilizat pentru a descrie afecțiuni cutanate, chiar și într-o manieră figurativă. În plus, rozaceea este o afecțiune extrem de vizibilă, având un impact important asupra vieții pacienților⁽⁷⁾, care sunt afectați în special de anxietate, depresie, fobie socială⁽²⁶⁾.

Rozaceea influențează negativ calitatea vieții pacienților (QoL). Până în momentul de față, principalele metode de evaluare a impactului asupra QoL au fost chestionarul DLQI (Dermatology Life Quality Index) și WTP (Willingness to pay).

Primul dintre ele este un chestionar cu 10 întrebări utilizat pentru a evalua impactul asupra calității vieții pacienților în peste 40 boli dermatologice, nefiind deci specific rozaceei. Cu toate acestea, 11 studii care au utilizat DLQI în cuantificarea QoL la pacienții cu rozacee au concluzionat că tratamentul eficient influențează în sens pozitiv calitatea vieții pacienților cu rozacee⁽²⁶⁾.

WTP este o altă metodă bine cunoscută de a cuantifica impactul bolii asupra vieții pacienților. Un studiu recent a utilizat acest sistem în cazul pacienților cu rozacee și a concluzionat că pacienții afectați prezintă o disponibilitate de a plăti pentru a se vindeca (WTP-Willingness to pay) considerată medie și o afectare relativ redusă a calității vieții (QoL); în medie, pacienții s-au declarat dispuși să plătească 500 de euro pentru a se vindeca, comparativ cu pacienții diagnosticați cu vitiligo, care au fost dispuși să cheltuiască 3.000 de euro. Disponibilitatea de a plăti a fost mai mare la femei cu vârste cuprinse între 21 și 30 ani⁽²⁷⁾.

Un grup de cercetători din Statele Unite ale Americii a creat un instrument specific de analizare a impactului asupra calității vieții în rozacee, denumit RosaQoL,

alcătuit din 21 de întrebări specifice afecțiunii⁽²⁸⁾. Autorii au utilizat acest chestionar pentru a compara stadiile clinice de rozacee și au concluzionat că stadiul fimatos are cel mai mare impact asupra calității vieții pacienților⁽⁴⁾. Până în prezent, chestionarul RosaQoL a fost aprobat pentru utilizare în SUA și a fost tradus la nivel european în Franța, Germania, Italia și Spania⁽⁴⁾.

Rozaceea de-a lungul istoriei

Istoria dermatologiei dezvăluie faptul că semiologia rozaceei este bine cunoscută încă din Evul Mediu. Primele descrieri ale rozaceei datează din secolul al XIV-lea, dar asocierea între descrierea leziunilor și patogenează nu era încă înțeleasă în acel moment⁽¹⁵⁾.

Prima descriere modernă a afecțiunii a fost scrisă în Franța în secolele XVII-XVIII de către Jean Astruc (1684-1766), medicul regelui Ludovic al XV-lea și discipolul acestuia, care au descris eritemul facial, rinofima și au introdus termenul de "gutta rosacea". Rozaceea era denumită "varus gutta-rosea", "varus" însumând variate forme de acnee, iar "gutta" însemna punct. Termenul "cuperose" cuprindea întreg spectrul de manifestări ale rozaceei, aspect care s-a menținut până la sfârșitul secolului al XIX-lea, moment din care a exprimat prezența de telangiectazii⁽⁷⁾.

"Guta rosea" era un termen larg cunoscut, asociat cu abuzul de alcool, lipsa de rafinament, obiceiuri sexuale rușinoase și cu un stil de viață nesănătos. Rozaceea era privită ca o afecțiune a claselor sociale inferioare, în special a celor expuși condițiilor meteorologice extreme⁽⁷⁾.

În secolul al XVIII-lea, dermatologul J.J. Plenck a sugerat că abuzul de alcool ar putea să nu fie singura cauză a rozaceei, făcând referire la câteva cazuri de rozacee pe care a declarat că le-ar fi tratat încurajând pacienții să bea vin⁽¹⁴⁾.

O dată cu dezvoltarea dermatologiei în secolul al XIX-lea, rozaceea a fost una dintre primele afecțiuni descrise. Prima ilustrație a rozaceei datează din 1817 și a fost efectuată de către Robert Willan. De cele mai multe ori, imaginile cu rozacee erau așezate lângă cele cu acnee dar trăsăturile erau exagerate pentru a diferenția cele două afecțiuni⁽¹⁰⁾. Ilustrațiile clinice au ajutat major dezvoltarea dermatologiei, aceasta atingând noi dimensiuni pe măsură ce artiștii și clinicienii deopotrivă au depus eforturi importante pentru a documenta și ilustra caracteristicile fizice ale diferitelor dermatoze. Calitatea din ce în ce mai bună a acestor imagini a ajutat ulterior la diferențierea dintre acnee și rozacee⁽¹⁵⁾.

În jurul anilor 1900, rozaceea continua să fie clasificată drept o formă de acnee, iar rinofima era privită ca o afecțiune distinctă. Autorii austrieci au fost primii care au separat acneea de rozacee, atlasul întocmit de Ferdinand von Hebra (1816-1880) conținând ilustrații clare ale rozaceei. Mai târziu, dermatologul francez Darier a divizat în mod cert cele două afecțiuni în lucrarea sa "Pratique Dermatologique", publicată în 1900⁽⁷⁾.

Literatura și picturile secolului al XIX-lea conțin numeroase exemple de indivizi cu rozacee⁽¹⁴⁾, celebrul tablou "Bătrânul și nepotul său" al lui Ghirlandajo (1449-

1494), expus la Luvru, în Paris, fiind doar un exemplu de lucrare artistică care ilustrează prezența rinoformei⁽¹⁴⁾. În literatură, eritemul facial era privit ca fiind apanajul claselor sociale inferioare și al alcoolismului, în timp ce termenul de "cuperoză" era și mai defăimător, fiind asociat unei conduite morale inadecvate⁽⁷⁾.

Etiopatogenie

Etiopatogenia rozaceei rămâne încă subiect de controversă fiind incomplet elucidată⁽¹¹⁾. În apariția bolii sunt implicați numeroși factori, uneori dificil de identificat. Afecțiunea apare la indivizi predispuși genetic, în special subiecți cu fototip deschis care sunt supuși anumitor factori de mediu⁽²⁹⁾.

Cu toate acestea, în prezent se consideră că în fiziopatologia rozaceei ar fi implicați doi factori majori: factorul vascular și cel inflamator.

Anomaliile funcționale ale vascularizației cutanate reprezintă după unii autori cel mai important factor, argumentele care orientează spre această etiologie fiind destul de puternice: simptomul principal este eritemul, investigațiile circulatorii arată încă de la debut dilatații venulare cu creșterea permeabilității parietale, topografia leziunilor coincide cu teritoriul de drenaj al venei faciale, care direcționează sângele spre sinusurile cavernoase, considerându-se astfel că este vorba de o disfuncție a drenajului venos de la acest nivel⁽³⁾.

Astfel, pe fondul unei anomalii vasculare primare, factorii externi (climat, expunerea la radiații ultraviolete, microflora locală etc.) contribuie la dezvoltarea unor anomalii la nivelul vaselor de sânge, cu permeabilitate redusă. Vasele de sânge ale pacienților cu rozacee au diametrul mai mare decât la indivizii sănătoși, formă tortuoasă și permeabilitate redusă, factori care contribuie la dezvoltarea hiperemiei și al edemului facial⁽⁶⁾.

Inflamația din rozacee este caracterizată de anomalii ale răspunsului imun înăscut, discutându-se de alterarea fotoindusă a colagenului de tip IV, localizat în membrana bazală și dermul papilar^(3, 9) și de o creștere a expresiei proteazelor epidermice și producerea crescută de peptide catelicidine pro-inflamatorii⁽⁶⁾, ceea ce induce vasodilatație facială superficială, inflamație și proliferare vasculară⁽¹⁰⁾.

Catelicidina este o peptidă antiinflamatorie care joacă rol de apărare antimicrobiană în sistemul imun înăscut. În plus, este implicată în diferite funcții vasculare, migrarea leucocitelor, semnalare moleculară și wound healing. Catelicidina induce interleukină 8, care, la rândul ei, recrutează și activează leucocitele polimorfonucleare, care sunt celulele predominante în pustulele de rozacee. Stimulează de asemenea angiogeneza, o altă problemă în rozacee⁽²³⁾.

Pe lângă catelicidină, Yamasaki a raportat niveluri crescute de enzimă triptică a stratului cornos (stratum corneum tryptic enzyme SCTE), o serin protează dermică, în leziunile de rozacee. Aceasta serin protează este implicată în procesarea catelicidinei⁽²³⁾.

Recent, noi molecule cu rol proinflamator au fost identificate: supraproducție de receptori Toll-like de tip 2, serin proteaze și forme anormale de catelicidina.

Cei doi factori care stimulează receptorii toll-like să inducă expresia de catelicidine sunt infecția și afectarea barierei cutanate⁽²⁵⁾.

Deși literatura de specialitate consideră că excreția de sebum și compoziția lipidelor de la suprafața pielii nu sunt afectate, unii autori afirmă că sebumul este imunogenic și contribuie la apariția rozaceei, lucru dovedit de existența porilor dilatați și hiperplazia glandelor sebacee prezentă la unii pacienți și distribuția tipică a leziunilor în zone bogate în glande sebacee. Mai mult decât atât, deși nivelul lipidelor de la nivel cutanat este păstrat în limite normale, este posibilă o alterare a compoziției acestora, ceea ce le conferă proprietăți proinflamatorii mai accentuate⁽¹⁰⁾.

De-a lungul anilor, alți mulți factori etiopatogenici au fost citați, și anume: predispoziția genetică⁽²¹⁾, afecțiuni în sfera gastro-intestinală (gastrita cronică, dezechilibrul florei microbiene intestinale, atrofia mucoasei jejunale), hipertensiune, infecția cu *Demodex folliculorum* și *Helicobacter Pylori*⁽⁹⁾, deficitul de vitamină B12, disfuncții endocrine și factori neuro-psihiici^(1, 3, 11).

Demodex folliculorum joacă în mod cert un rol în etiopatogenia rozaceei⁽²²⁾, în principal prin răspunsului inflamator pe care îl generează și prin producerea de lipaze care scindează trigliceridele din sebum, cu eliberarea secundară de acizi grași iritanți⁽³⁾. Acest ectoparazit este un saprofit al pielii umane, mai frecvent întâlnit la bărbați. Colonizarea foliculilor piloși cu *Demodex* se petrece de obicei începând cu a treia decadă de viață.

Există mai multe argumente care susțin rolul lui în rozacee, printre care amintim: starea de portaj mai frecventă în rândul pacienților cu rozacee⁽¹¹⁾, *Demodex* se găsește în cantități mai mari în pielea persoanelor afectate de rozacee decât la indivizii sănătoși și, în cazul unui pacient dat, densitatea parazitului este mai mare la nivelul pielii afectate decât în zonele cu tegument normal⁽⁶⁾. Implicarea acestui acarian pare să fie mai importantă în rozaceea granulomatoasă. Vasodilatația pasivă permanentă a plexului venos subpapilar oferă teren propice înmulțirii *demodexului*⁽³⁾. Experimentele efectuate în trecut au evidențiat faptul că *Demodex* are capacitatea de a induce un răspuns inflamator și că acest parazit poate duce la formarea de leziuni granulomatoase. Cu toate acestea, medicamentele care ameliorează rozaceea nu au niciun efect asupra *Demodex*. În plus, încărcătura de *Demodex* este de cele mai multe ori similară înainte și după tratamentul cu tetraciline, în ciuda ameliorării clinice, indicând faptul că rolul lui ar putea fi unul indirect^(8, 11).

Studii recente sugerează faptul că *Demodex* nu este o cauză de rozacee per se, ci un cofactor important, în special în rozaceea papulo-pustuloasă. Analizele imunohistochimice sugerează că existența unei reacții de hipersensibilitate întârziată, posibil cauzată de antigene de origine foliculară, probabil legate de *D. folliculorum*, stimulează progresia către stadiul papulo-pustulos⁽²²⁾.

Bacillus oleronius, o bacterie gram negativă găzduită de *Demodex folliculorum*, poate juca un rol în dezvoltarea rozaceei, iar tratamentul antibiotic pentru


eradicarea *B. oleronius* poate avea drept rezultat o scădere a populației *Demodex*^(6, 21). Tetraciclinele par a fi active împotriva *B. Oleronius*, însă studii suplimentare sunt necesare pentru a confirma aceste noi teorii⁽⁸⁾.

Helicobacter Pylori, bacteria implicată în inducerea ulcerelor duodenale, joacă un posibil rol și în apariția leziunilor de rozacee, probabil prin creșterea nivelurilor de gastrină care poate stimula flushingul. Cu toate acestea, subiectul este controversat, întrucât studii mai noi au dovedit faptul că *H. Pylori* nu este mai frecvent la pacienții cu rozacee decât în populația sănătoasă⁽¹¹⁾. În concluzie, legat de acest subiect, cercetătorii au stabilit următoarele: rozaceea este o afecțiune care asociază multiple manifestări gastro-intestinale, strâns legate de gastrită și implicând în special mucoasa antrala; eradicarea infecției cu *H. Pylori* duce la ameliorarea leziunilor cutanate și a manifestărilor gastro-intestinale; lipsa ameliorării manifestărilor cutanate după eradicarea *H. Pylori* se poate datora persistenței florei la nivelul cavității bucale și, nu în ultimul rând, rozaceea poate fi considerată o manifestare extra-gastrică a infecției cu *H. Pylori*, probabil mediată de citokine și citotoxine direcționate împotriva *H. Pylori*^(21, 23).

Deși lista factorilor trigger potențiali poate fi extrem de lungă, un chestionar efectuat de National Rosacea Society în 2012 în care au fost interogați un număr de

1066 de pacienți, cu privire la factorii declanșatori în funcție de prevalență, a stabilit următoarele: expunerea la soare (81%), stres (79%), apa fierbinte (75%), vânt (57%), exerciții fizice intense (56%), consum de alcool (52%), băi fierbinți (51%), temperaturi reduse (46%), mâncăruri picante (45%), umiditate (44%), temperatura ambientală crescută (41%), anumite produse de îngrijire/cosmetice (41%/27%), băuturi fierbinți (36%), medicamente (15%), anumite afecțiuni (15%), anumite fructe (13%), carne marinată (10%), anumite legume (9%), produse lactate (8%), alți factori (24%)⁽¹²⁾.

O altă listă elaborată de National Rosacea Society privind factorii care pot induce agravări ale rozaceei, cuprinde următoarele: diferite alimente (ficat, iaurt, smântână, brânză, ciocolată, soia, vanilie, oțet, vinete, avocado, spanac, citrice, tomate, banane, alimente picante și/sau fierbinți, alimente bogate în histamină), băi fierbinți, saună, variații de temperatură și umiditate, unele medicamente (vasodilatatoare, corticosteroidi topici), alcool și alte băuturi fierbinți, menopauza, stres neuro-psihic, produse cosmetice care conțin alcool, parfum, acetona, substanțe astringente⁽¹³⁾.

 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 Unported License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Bibliografie

1. O. Braun-Falco, G. Plewig, H.H. Wolf, W.H.C. Burgdorf. *Dermatology- Second, Completely Revised Edition*, Springer 2000, 1071-1077.
2. L. A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrist, A.S. Paller, D.J. Leffell, K. Wolf. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, McGraw Hill Medical 2012, 918-925.
3. V. Patrascu. *Boli Dermatologice si Infectii Sexual Transmisibile Editia a II-a*, Editura Sitech, 339-343.
4. Chosidow O, Cribier B. Epidemiology of rosacea: updated data. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138(Suppl):S179-83.
5. Jean-Phillip Okhovat & April W. Armstrong. Updates in Rosacea: Epidemiology, Risk Factors and Management Strategies, *Curr Derm Rep* (2014) 3:23-28
6. Jarmuda S. et. All. Potential role of *Demodex* mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol*. Nov 2012; 61:1504-10.
7. Cribier B. The red face: art, history and medical representations. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138(Suppl):S 172-178.
8. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia and rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138(Suppl):S 184-191.
9. Rosacea: a common, yet commonly overlooked, condition. *Am Fam Physician*. 2002 Aug 1;66(3):435-40.
10. Rachael Eckel. Rosacea: the strawberry fields of dermatology, *international Journal of Aesthetic and Anti-Aging Medicine*, Issue 4, Volume 4, pages 18-29, June 2014.
11. Understanding rosacea: what causes rosacea. National rosacea society. www.rosacea.org (accesat 05 august 2014).
12. Rosacea Triggers Survey. National rosacea society. <http://www.rosacea.org/patients/materials/triggersgraph.php> (accesat 05 august 2014).
13. Factors That May Trigger Rosacea Flare-Ups. National rosacea society. <http://www.rosacea.org/patients/materials/triggers.php> (05 AUG 2014).
14. Rosacea History- Dr Ananya Mandal, MD. <http://www.news-medical.net/health/Rosacea-History.aspx> (accesat 05.aug 2014)
15. Bernard Cribier. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 69, Issue 6, Supplement 1, Pages S2-S14, December 2013.
16. Spoenlin J1, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K.. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):598-605.
17. Guy F. Webster. Rosacea: A Review-. From Medscape Education Dermatology. <http://www.medscape.org/viewarticle/719063> (accesat 05 august 2014).
18. Rosacea Now Estimated to Affect at Least 16 Million Americans. Rosacea review, National Rosacea Society, winter issue 2010. http://www.rosacea.org/rr/2010/winter/article_1.php (accesat 05 august 2014).
19. Rosacea epidemiology. *British Medical Journal*. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/102/basics/epidemiology.html> (accesat 05 aug 2014).
20. All About Rosacea. National Rosacea Society. <http://www.rosacea.org/patients/allaboutrosacea.php> (accesat 05 aug 2014)
21. Rosacea: Who gets and causes. American Academy of Dermatology. <http://www.aad.org/dermatology-a-to-z/diseases-and-treatments/q---t/rosacea/who-gets-causes> (accesat 05aug 2014).
22. S Georgala, AC Katoulis, GD Kylafis, E Koumantaki-Mathioudaki, C Georgala and K Aroni. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* Volume 15, Issue 5, pages 441-444, September 2001.
23. A Szlachcic . The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea - *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* Volume 16, Issue 4, pages 328-333, July 2002.
24. N. Duman, S. Ersoy Evans and N. Atakan. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Volume 28, issue 9, sept. 2014, pag. 1165-69.
25. F.M.N. Forton. Papulopustular rosacea, skin immunity and *Demodex*: pityriasis folliculorum as a missing link. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Volume 26, Issue 1, pages 19-28, January 2012.
26. Farah Moustafa, Robin S. Lewallen, Steven R. Feldman. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *Journal of the American Academy of Dermatology* , Publication stage: In Press Corrected Proof, Accepted: May 14, 2014; Published Online: June 30, 2014.
27. Eikert FC1, Langenbruch AK, Radtke MA, Augustin M. Willingness to pay and quality of life in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jun;27(6):734-8.
28. Nicholson K1, Abramova L, Chren MM, Yeung J, Chon SY, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2):213-21.
29. C Voicu, C Dițescu, M Andrei, C Medeleanu, AL Duță, M Maftei, CV Clatici. Rosacea papulo -pustuloasă : conduită practică și abordare multidisciplinară. *ORL.RO*, ISSN 2067-6530, Anul VII, Nr.23(2/2014), p26-31.