

CONSENSO ARGENTINO DIAGNÓSTICO DE ROSÁCEA EN LA INFANCIA

Argentine consensus diagnosis of rosacea in children

¹Ianina Mássimo, ¹ Luz Velázquez Perdomo; ¹Stella M. Ibarra; ¹ Heliana Hernández Herrera; ¹Viviana Gueler; ¹ Nora Tito; ² Alejandra Tártara; ² Susana Gamio; ¹ Andrés Burkett, ¹Romina Andrada; ¹José A. Mássimo.

¹Servicio de Dermatología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Facultad de Medicina. UBA.

²Servicio de Oftalmología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Contacto del autor: Ianina Mássimo

E-mail: ianinamassimo@hotmail.com

Servicio Dermatología Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez. Gallo 1330, 1425 CABA Argentina.

Teléfono: +541149629212 int 314.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2018; 13 (2)159 – 176.

Rosácea es una enfermedad crónica progresiva, que se produce sobre un terreno constitucionalmente predispuesto debido a alteraciones inmunológicas y neurovasculares que generan un proceso inflamatorio constante, con poca o ninguna expresión clínica inicial y cursa con exacerbaciones y remisiones, frecuentemente asociada a estímulos exógenos: medio ambientales, temperatura, humedad, alimentos y endógenos: aumento del metabolismo, hipertensión, cambios hormonales.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

En la infancia en nuestro trabajo epidemiológico la observamos en 5% de los pacientes pediátricos, con 71% sexo femenino y 29% sexo masculino, con una edad mínima de presentación de 5 meses de edad.

Fisiopatología:

La teoría más aceptada que explica la fisiopatología de la rosácea es la inestabilidad vasomotora en niños y adultos, por una respuesta regulatoria aberrante de la vasculatura dérmica superficial que conduce al edema y a la inflamación.

Se considera que el flushing de la rosácea se debe a la liberación de mediadores vasoactivos más que a mecanismos nerviosos reflejos. Se ha descrito el papel de la sustancia P y otros mediadores tales como histamina, serotonina y prostaglandinas.

Independientemente, los hechos identificables en la rosácea incluyen: el componente inflamatorio (eritema, pápulas y pústulas), el vascular (eritema, flushing, telangiectasias, edema), el componente sebáceo (fimas y fibrosis) y el ocular.¹

Recientemente ha tomado importancia la interacción del medio ambiente sobre la piel. Se incluyen factores físicos, químicos y microbianos. El daño de la barrera cutánea y la activación del sistema inmune son los que contribuyen en mayor porcentaje a la respuesta inflamatoria en la piel afectada. Además de los factores endógenos neurovascular, drogas y factores físicos.¹

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

El mecanismo molecular básico está siendo dilucidado. Es conocido que los pacientes con rosácea tienen alto nivel de catelicidinas en la piel.

Existen factores predisponentes genéticos, asociados a enfermedades, inmunológicos, neurovasculares.

Généticos: rs763035 entre los genes HLA-DRA y BTNL2, R70W in NOD2/CARD15, Glutathion S transferasa.

Asociados a enfermedades: cardiovasculares, inflamatorias, metabólicas (Diabetes Mellitus), neurodegenerativas.

Anormalidades en el sistema inmune: disregulación, disfunción de la barrera epidérmica, TLR-2 y KLK-5, LL-37/catelicidina, Vitamina D, disregulación del sistema inmune adaptativo, célula T, células B.

Disregulación neurovascular: UV, Demodex, sudor, estrés, calor, vientos fríos, corticoesteroides tópicos.

Se ha descrito un componente genético hasta en el 46% en los pacientes con rosácea. Un estudio de asociación (GWAS) identificó dos polimorfismo simple de nucleótidos (SNPs) rs763035 y rs 111314066 en la población europea. El rs763035, entre HLA-DR y BTNL2 fue confirmado en algunos grupos.²

Se ha encontrado potencial relevancia en la glutatión S- transferasa en el incremento del riesgo a desarrollar rosácea.³

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

Fue observado un polimorfismo R702W en NOD2/CARD15 en los pacientes con rosácea granulomatosa. No ha sido establecido la presentación fenotípica ni encontrado un gen específico relacionado con la rosácea.⁴

La radiación ultravioleta (UV) está asociada a la remodelación dérmica. La irradiación ultravioleta A crónica puede inducir la sobreexpresión de metaloproteinasa (MMP)-1 que conduce a la degeneración dérmica de colágeno. Se ha observado un incremento de la expresión MMPs en la degeneración solar en pacientes con rosácea. La radiación UV puede inducir la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), este se ha observado en concentración más alta en pacientes con rosácea. ROS puede promover la activación del inflamósoma, de citoquinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios producidos por queratinocitos y fibroblastos.⁵

El *demodex folliculorum* es un ácaro facial ubicado en el folículo piloso, se encuentra aumentado en los pacientes con rosácea y puede considerarse un cofactor importante. Actúa como patrón molecular asociado a patógeno (PRRs) que promueve una respuesta inflamatoria a través de la vía TLR-2 (subtipo de PRRs).

La expresión de TLR-2 se encuentra incrementada en pacientes con acné y rosácea. TLR-2 potencia la expresión de IL-8, IL-1 β , TNF- α que atraen más neutrófilos a la piel y la liberación de catepsina G, elastasa y proteasa-3 que agrava la reacción inflamatoria. Los neutrófilos activados inducen la producción de catelicidina y MMP-9, la cual causa daño en el tejido.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

TLR-2 facilita la activación del inflamosoma NLRP3 que media la liberación de IL-1 β y ocasiona más reacción inflamatoria. TLR-2 es conocido por el incremento en la expresión de la serin proteasa kaliceína (KLK)-5 (calcio dependiente), esta se encarga de regular la liberación de KLK-5.

La KLK-5 esta incrementa en las lesiones de rosácea, es responsable del clivaje y activación de la catelicidina LL-37. La activación de KLK-5 es mediado por MMPs, especialmente MMP-9.⁶

Los pacientes con rosácea muestran una expresión aumentada de catelicidina (LL-37) en la epidermis. LL-37 además de la actividad antimicrobiana, muestran múltiples funciones como modulación del sistema inmune, quimiotaxis de neutrófilos, efectos angiogénicos y la inducción de liberación de citoquinas y quimoquinas por los mastocitos.

Es decir LL-37 actúa como quimioatrayente y regulador de la actividad antimicrobiana de los mastocitos.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

La alteración de la barrera dermoepidérmica incrementa la pérdida de agua. Se ha observado disminución de la hidratación en paciente con rosácea pápulo-pustulosa y la epidermis centro facial fue encontrada más alcalina. El Ph alcalino y la función anormal de la barrera produce la activación de las proteasas, especialmente KLK-5.

La vitamina D fue encontrada más alta en los pacientes con rosácea que en la población control, y se ha propuesto como regulador de la inmunidad innata y adaptativa. La vitamina D puede actuar como potente inductor de LL-37 y se ha demostrado el incremento de la expresión de TLR2 y KLK-5.^{7,8}

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

En relación a la respuesta mediada por las células T, se ha demostrado un incremento de CD4 + sobre CD8+ con aumento de Th1 y Th17. La IL-17 induce la angiogénesis a través VEGF y también puede afectar la expresión de LL-37 en queratinocitos epidérmicos. Se ha encontrado aumentada la quimoquina CXCL8 además de CXCL1, CXCL2, CXCL5 y CXCL6 que tienen propiedades antiangiogénicas y atraen los neutrófilos y las células Th17 en pacientes con rosácea.⁹

Aproximadamente 10 al 20% de la infiltración de células inflamatorias están compuesta de células B CD20+.¹⁰ Los cambios fibróticos en la piel de los pacientes con rosácea fimatosa se ha propuesto ser estimulados por las células B a través de la producción de citoquinas fibrogénicas tal como IL-6 y TGF- β via TLR.¹¹

El flushing prolongado y el eritema persistente son marcadores de la alteración del flujo de sangre facial. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) está presente en la epidermis y expresada por los infiltrados de células en la piel, la unión al receptor VEGF puede contribuir a los cambios vascular y la infiltración celular.¹¹

Varios neuropéptidos y vías asociadas han sido involucradas en la vasodilatación en pacientes con rosácea como: 1.-PACAP se describió que ocasiona edema, flushing y aumento de la expresión de MMP-1 y MMP-9, adicionalmente puede incrementar TNF y CXCL2. 2.-VIP al unirse a su receptor incrementa el flujo cutáneo de los pacientes con rosácea fimatosa y sérica. 3.-CGRP ocasiona vasodilatación.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

4.- Sustancia P es importante en el edema vía receptor postcapilar venular de las neuroquininas, en forma adicional se incluye: la degranulación de los mastocitos, la proliferación de las células endoteliales, y la vasodilatación asociada a reflejo de axón local que incrementa los niveles de CXCL8, TNF- α y IL-3. Además, TLR-2 son expresadas en las neuronas sensoriales.¹¹

Como conclusión, el funcionamiento anormal de TLR-2, KLK-5 y catelicidina o vitamina D más la disfunción de la barrera dermoepidérmica pueden contribuir a la disregulación del sistema inmune y aumentar la cascada inflamatoria en la rosácea.

Variantes clínicas: clásicamente se las clasificó en eritemato-telangiectásica, papulopustulosa, granulomatosa, fimatosa, fulminans y recientemente periorificial.^{12,13, 14}

Nosotros incorporamos en las variantes clínicas la forma ocular, ausente en los scores de gravedad existentes al momento.

Consideramos dos formas clínicas cutáneas: cutáneo facial y óculo palpebral.

Dentro del compromiso cutáneo facial podemos observar: eritema y telangiectasia caracterizado por la presencia de eritema flashing y telangiectasia, habitualmente en zona malar, nariz, mentón y glabella. Esta forma la observamos en el 84% de nuestros pacientes con predominio en la infancia y adolescencia.

En la infancia es frecuentemente subdiagnosticada, debido a la presencia de pocas o ningunas telangiectasias. Suelen presentar fotofobia.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

ERITEMATOTELANGIECTÁSICA



La papulopustulosa: caracterizada por la presencia de pápulas, pústulas sobre una base eritemato edematosa, pruriginosa y/o dolorosa. Presente en el 10% de la población pediátrica con predominio en adolescentes.

PAPULOPUSTULOSA



La variante granulomatosa: predomina en la infancia (2%) y es más frecuente en varones. Considerada una variante clínica nosotros sostenemos que no se puede denominar una variante clínica con una definición histológica que implicaría la realización de una biopsia. Encontramos más adecuado denominarla como **forma nodular o papular de acuerdo a la lesión elemental presente**, pudiendo presentarse como lesión única o múltiple (más de dos). Son persistentes, más de tres semanas de permanencia, sin otra causa que lo justifique. En general la forma papular suele presentarse en forma múltiple a diferencia de la nodular en la cual lo más frecuente es el nódulo único.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

Generalmente se asocia a rosácea ocular de tipo chalazión y /u orzuelos. También disintimos en que su evolución es benigna ya que resuelve con cicatriz inestética.

GRANULOMATOSA



Fimatosa: la más frecuente en adolescentes es su variante seborreica, la vimos en un 2%, relación V/M: 2 varones/ 4 mujeres, a diferencia de la literatura se observa en la infancia y en mujeres. Está caracterizada por placas eritematosas en la región de la nariz (rinoforma), mentón (natofima), frente (mentofima), orejas (otofima), párpados (blefarofima) resultado de hiperplasia de las glándulas sebáceas, proliferación de tejido fibroso, alteración del lecho vascular e induración de la piel.

FIMATOSA

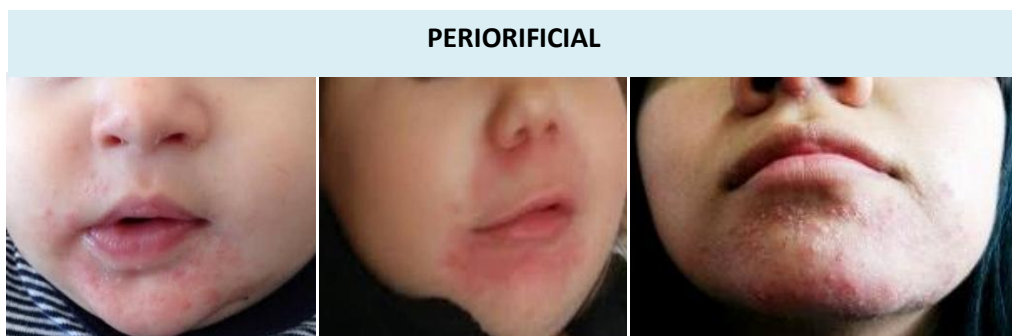


Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

Fulminans: 2% observada en nuestros pacientes 4 varones 2 mujeres, predomina en adolescentes. Consiste en la exacerbación brusca con aparición de múltiples pápulas, pústulas, nódulos persistentes que pueden supurar, fistulizar, resuelven con fibrosis y pueden semejar acné conglobata. Suelen presentar cefalea intensa.



Periorifical: la encontramos en tres pacientes un adolescente y dos lactantes. Consiste en eritema persistente pápulas y pústulas localizadas alrededor de boca, nariz y párpados; de más de tres semanas de evolución con historia de tratamientos tópicos sin respuesta.



Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

Compromiso ocular: 45% de nuestros pacientes presentaron compromiso ocular, casi la mitad de los casos. Encontramos todas las formas oculares: ojo rojo, seco, telangiectasias, chalazión, orzuelos, úlcera corneal, queratitis, pérdida de la agudeza visual, empiema corneal, leucoma corneal, blefaritis, meibomitis, epífora, fotofobia. Encontramos la presencia de demódex en 78% de los casos. Sólo en el 30% encontramos antecedentes familiares de rosácea.



Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

El diagnóstico: es clínico, buscando los elementos característicos de cada entidad; si en su progresión toma características más graves el diagnóstico es el de su exacerbación; ej. paciente con rosácea eritematotelangiectásica hace una forma pápulo-pustulosa, ésta última, es el diagnóstico que se le asigna y luego del tratamiento puede volver a ser una forma eritematotelangiectásica. Esto manifiesta la posible evolución progresiva y reversible de los estadios clínicos de la rosácea; debiendo siempre incluir en el acto diagnóstico la consulta oftalmológica, a fin de evaluar la gravedad y el grado de expresión de la rosácea.^{16,19}

Es de ayuda diagnóstica la búsqueda del parásito *Demodex folliculorum* (más frecuente en cara y párpados) y *Demodex brevis* (cuello y tórax), mediante la técnica de impresión con “cinta engomada” que permite retirar por adherencia, las escamas del rostro y región ciliar de párpados. El material recolectado se coloca sobre un portaobjetos con o sin el agregado de una gota de Azul de Lactofenol y se realiza el examen “en fresco” al microscopio óptico en 10x y 40x.¹⁷

Característicamente, aparecen estructuras tubulares, fusiformes que conforman el cefalotórax con 4 pares de patas rudimentarias, abdomen u opistosoma finamente estriado en varios sentidos característico del género *Demodex*, en forma de “punta de flecha” y agrupados o dispersos en número > 5/ campo 40x para el *D. folliculorum* y más pequeño y cónico para el *D. brevis*. Presentan en el polo cefálico o podosoma, mandíbulas o quelíceros en estiletes y palpos con ganchos soldados al hipostoma.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

Estas características corresponden al parásito adulto ya que los huevos, larvas y ninfas son más difíciles de observar pues se encuentran inmersos entre las células descamadas en empalizada y a veces entre grandes gotas de grasa.^{18,20}

Si existen dudas diagnósticas o cuadros superpuestos se puede realizar una biopsia de piel confirmatoria. Con una coloración simple de Hematoxilina-Eosina se puede observar el parásito adulto a 100x con aceite de inmersión. El *D. folliculorum* aparece emergiendo por su extremo cefálico del infundíbulo piloso dilatado mientras que el *D. brevis* se aloja en el interior de las glándulas sebáceas. Los parásitos pueden estar incluidos en micro abscesos de PMN o en el centro de granulomas gigante celulares y linfo-plasmocitarios nivel de la dermis que en ocasiones pueden presentar caseosis. Otros hallazgos que pueden acompañar la respuesta tisular son la hiperplasia de glándulas sebáceas, vasodilatación con extravasación eritrocitaria, fibrosis colágena y elastosis en las formas crónicas.^{17, 18, 20}

Histopatología: si bien es una entidad de diagnóstico fundamentalmente clínico el estudio histopatológico puede ser útil en muchos casos de manifestación atípica.

En la rosácea eritematotelangiectásica se puede observar infiltrado inflamatorio peri vascular escaso con ligero edema dérmico y éstasis de vénulas y linfáticos. Puede haber diferente grado de elastosis. En la forma pápulo pustulosa los hallazgos son similares pero el infiltrado inflamatorio rodea los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. En la forma fimatosa hay prominente elastosis, fibrosis e hiperplasia de folículos sebáceos.²¹

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

Elementos de gravedad: la presencia de patología ocular, nódulos y pápulas requieren tratamiento inmediato.

Variantes clínicas graves: ocular, fimatosa, fulminans, nodular, papular.

Bibliografía

1. Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosácea F 1000 Prime Reports 2014, 6:50.
2. Yazici A.C.; Tamer L.; Ikizoglu G.; Kaya T.I.; Api H.; Yildirim H.; Adiguzel A. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2006, 22,208–210.
3. Van Steensel M.A.; Badeloe S.; Winnepeninckx V.; Vreeburg M.; Steijlen P.M.; vanGeel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. Exp.Dermatol. 2008, 17, 1057–1058.
4. Chang A.L.; Raber I.; Xu J.; Li R.; Spitale R.; Chen J.; Kiefer A.K.; Tian C.; Eriksson N.K.; Hinds D.A. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J. Investig. Dermatol. 2015, 135, 1548–1555.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

5. Wlaschek M.; Bolsen K.; Herrmann G.; Schwarz A.; Wilmroth F.; Heinrich P.C.; Goerz G.; Scharffetter-Kochanek K. UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived-collagenase by IL-6: A possible mechanism in dermal photo damage? *J. Investig. Dermatol.* 1993, 101, 164–168.
6. Meyer-Hoffert U, Schröder J: Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011, 15:16-23.
7. Woo Y R; Lim JH; Cho DH; Park HJ. Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 1562.
8. Ekiz O.; Balta, I.; Sen B.B.; Dikilitas M.C.; Ozuguz P.; Rifaioğlu E.N. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutan.Ocul.Toxicol.* 2014, 33, 60–62.
9. Buhl T.; Sulk M.; Nowak P.; Buddenkotte J.; McDonald I.; Aubert J.; Carlavan, I.; Deret, S.; Reiniche P.; Rivier M.; et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. *J. Investig. Dermatol.* 2015, 135, 2198 –2208.
10. Cribier B. Rosacea under the microscope: Characteristic histological findings. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013, 27, 1336 –1343.
11. Holmes A.D.; Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation, and new therapeutics. *Exp. Dermatol.* 2016.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

12. María Isabel Barona, Beatriz Orosco, Adriana Mota. Rosacea actualización. Colombia. Elsevier. España. 2015. 30 (8) 485- 502.
13. Roselyn Kellen, Nanette B Silverberg. Pediatric Rosacea. *Pediatric Dermatology*. 2016; 98: 49-53.
14. Lara Beatriz Prata Ribeiro; Marcia Ramos Silva. Rosacea Fulminans. Both from the Sector of Dermatology, School of Medicine, Hospital Universitário Clementino Frago Filho, Brazil. 2013; 92: 29-32.
15. Baroni A, Russo T, Faccenda F, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. *Pediatr Dermatol*. 28 Sep 2012.
16. Hsu CK, Hsu MM, Lee J Y. Demodicosis: a clinic pathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar; 60 (3):453-62. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.058.
17. Blaine A. Mathisona, Bobbi S. Pritt b. Laboratory Identification of Arthropod Ectoparasites. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan; 27(1): 48–67.
18. Chul Hyun Yun, Jeong Hwan Yun, Jin Ok Baek, Joo Young Roh, Jong Rok Lee. Demodex Mite Density Determinations by Standardized Skin Surface Biopsy and Direct Microscopic Examination and Their Relations with Clinical Types and Distribution Patterns. *Ann Dermatol*. 2017 Apr; 29(2): 137–142.
19. Parvaiz Anwar Rather, Iffat Hassan. Human Demodex Mite: The Versatile Mite of Dermatological Importance. *Indian J Dermatol*. 2014 Jan-Feb; 59(1): 60–66.

Consenso Argentino Diagnóstico de Rosácea en la Infancia

20. Abigail Donnelly; Angela Kenney; David Di Caudo; David Swanson.
Demodicosis: Clinical, dermatoscopic, and microscopic correlation. April 2013
Volume 68, Issue 4, Supplement 1, Page AB117.

21. Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrest Paller, Leffel. Fitzpatrick. Dermatología en
medicina general 7° edición. Panamericana. 2009.