

Demodekoza — podział, leczenie i występowanie u pacjentów z obniżonym poziomem odporności

Demodicosis — classification, treatment and its occurrence in immunocompromised patients

Michał Niedźwiedź, Małgorzata Skibińska

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Demodekoza (nużycza) uważana jest za schorzenie aparatu włosowo-łojowego wywoływane przez nużeńce *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis*, w którym zmiany chorobowe występują głównie na skórze twarzy i głowy owłosionej. Rola nużeńców w patogenezie zmian skórnych jest kontrowersyjna. Częściowo pełnią one rolę komensali, ale uważa się, że mogą również brać udział w patogenezie między innymi trądziku różowatego. W 2014 roku zaproponowano nowy podział ludzkiej demodekozy na grupę pierwotną oraz wtórną. Demodekozę wtórną można rozpoznać, kiedy u chorego z innymi schorzeniami skóry lub chorobami ogólnoustrojowymi dochodzi do zwiększenia populacji nużeńca i pojawienia się zmian skórnych. Przykładowo, może to nastąpić u chorych z zapaleniem okołoustnym, trądzikiem różowatym, łojotokowym zapaleniem skóry oraz leczonych miejscowo glikokortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny. Wzrost populacji nużeńca opisywano również u pacjentów po przeszczepieniu narządów, zakażonych wirusem HIV, z chorobą nowotworową, leczonych inhibitorami naskórkowego czynnika wzrostu, z cukrzycą, chorobami nerek i w trakcie fototerapii. Rozpoznanie demodekozy należy brać pod uwagę w różnicowaniu zmian skórnych u chorych z zaburzeniami odporności.

Forum Derm. 2019; 5, 4: 117–120

Słowa kluczowe: demodekoza, infekcja oportunistyczna, immunosupresja

ABSTRACT

Demodicosis is a skin disease of the pilosebaceous unit associated with *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* that involves mainly face and scalp. The role of the Demodex mites as agents in skin diseases remains controversial. They are commensal organisms; however, they are also thought to be pathogens in e.g. rosacea. A revised classification was proposed in 2014 dividing demodicosis into primary and secondary form. Secondary demodicosis can be diagnosed when in patients with inflammatory skin disorders or systemic diseases there is an abnormal increase of *Demodex* mites resulting in skin lesions. Perioral dermatitis, rosacea, seborrhoeic dermatitis, treatment with topical corticosteroids or calcineurin inhibitors are examples of those conditions. Secondary demodicosis is also associated with treatment with epidermal growth factor inhibitors, transplant patients, patients with malignancy, HIV infection, chronic renal failure, diabetes and during phototherapy treatment. Demodicosis should be considered as a differential diagnosis in immunocompromised patients.

Forum Derm. 2019; 5, 4: 117–120

Key words: demodicosis, opportunistic infection, immunosuppression

WSTĘP

Rodzaj *Demodex* (nużeńce) należy do klasy pajęczaków (*Arachnida*), rzędu roztoczy (*Acari*) i obejmuje około 100 gatunków, z których dwa występują u człowieka

— *Demodex folliculorum* (Nużeniec ludzki) i *Demodex brevis* (Nużeniec krótki) [1, 2]. *Demodex* został po raz pierwszy opisany przez Jacoba Henle w 1841 roku. Rok później Carl Simon prawidłowo sklasyfikował nużeńca

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Skibińska

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Kniaźwiczka 1/5, 91–347 Łódź

tel.: +48 422 516 192

e-mail: malgorzata.skibinska@umed.lodz.pl

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/5-064-01/503-01.

jako przedstawiciela roztoczy [1]. W porównaniu z innymi roztoczami ludzkimi (np. świerzbowiec, roztocze kurzu domowego) *Demodex* rzadko powoduje reakcje immunologiczne i alergiczne, a jego rola w patogenezie i przebiegu chorób dermatologicznych nadal nie jest w pełni poznana [1, 2].

Obecność nużeńca stwierdza się u 13% dzieci w wieku od 3 do 15 lat, podczas gdy u osób powyżej 71. roku życia sięga ona 95% [3]. Uważa się, że u większości osób *Demodex* jest typowym komensalem, ale u części chorych, na skutek zwiększenia gęstości populacji na skórze oraz ogólnego i miejscowego obniżenia poziomu odporności, może stać się patogenem powodującym zmiany chorobowe [4]. Demodekoza jako zakażenie oportunistyczne jest nadal rzadko opisywaną jednostką chorobową, ale w ostatnich latach w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej doniesień na ten temat.

DEMODEKOZA — PODZIAŁ

Demodekoza uważana jest za schorzenie aparatu włosowo-łojowego wywoływane przez nużeńce, w którym zmiany chorobowe występują głównie na skórze twarzy i głowy owłosionej [1, 2, 5]. *Demodex folliculorum* typowo zasiedla skórę twarzy, *Demodex brevis* znajdowany jest również na skórze tułowia w obrębie gruczołów łojowych [5]. Rola nużeńców w patogenezie zmian skórnych jest kontrowersyjna. Częściowo pełnią one rolę komensali, ale uważa się, że mogą również brać udział w patogenezie zmian o typie trądziku różowatego, zapalenia mieszków włosowych oraz zmian skórnych u pacjentów z obniżeniem odporności [1, 5]. Niewątpliwie odgrywają one rolę w procesach zapalnych dotyczących brzegów powiek oraz świądu i zmian skórnych w obrębie ucha zewnętrznego [5]. Rola bakterii *Bacillus oleronius* izolowanej z *Demodex folliculorum* w trądziku różowatym wymaga dalszych badań, gdyż wykazano, że niektóre jej antygeny mogą stymulować proliferację komórek jednojądrzastych, a co za tym idzie — uczestniczyć w patogenezie tej choroby [5].

Chen i Plewig [1] w 2014 roku zaproponowali nowy podział ludzkiej demodekozy na grupę pierwotną oraz wtórną. Kliniczny obraz demodekozy pierwotnej według nich powinien obejmować: łupież mieszkowy (*pityriasis folliculorum*, *spinulate demodicosis*), demodekozę grudkowo-krostkową (podobną do trądziku różowatego) i demodekozę guzkowo-torbielowatą (naciekową). Forton i wsp. [6] nie popierają w pełni proponowanego przez Chena i Plewiga [1] podziału, sugerując, że grudkowo-krostkowa postać trądziku różowatego, a podobna postać demodekozy są w istocie wariantami tego samego schorzenia. Demodekoza wtórna związana jest najczęściej z chorobami zapalnymi skóry oraz miejscową lub ogólną immunosupresją [1].

Rozpoznanie demodekozy pierwotnej można postawić, jeżeli u chorego nie występują zmiany zapalne pod postacią

trądziku różowatego, zapalenia okołoustnego lub trądziku zwykłego, a także gdy kolonizacja nużeńcem w obrębie zmian skórnych przekracza 5 osobników na cm² [1]. Metody pobierania próbek, tak zwanych biopsji powierzchniowych skóry w celu określenia gęstości populacji nużeńca nie są standaryzowane wystarczająco, aby zapewnić jednoznaczne spełnienie tego warunku u większości chorych. Warunkiem dodatkowym jest uzyskanie remisji choroby pod wpływem leczenia skierowanego przeciwko nużeńcowi, a nie tylko antybiotykami, które mają efekt przeciwzapalny (tetracykliny, makrolidy) [1]. Demodekoza pierwotna zwykle dotyczy osób po 40. roku życia, często występuje u ludzi starszych. Przeważnie zmiany skórne dotyczą mieszków włosowych w obrębie twarzy, w okolicy otworów naturalnych. Nie obserwuje się typowych objawów towarzyszących trądzikowi różowatemu, takich jak rumień lub teleangiektazje, ale może występować lekki świąd [1].

Demodekozę wtórną można rozpoznać, kiedy u chorego z innymi schorzeniami skóry lub chorobami ogólnoustrojowymi dochodzi do zwiększenia populacji nużeńca i pojawienia się zmian skórnych. Przykładowo, może to nastąpić u chorych z zapaleniem okołoustnym, trądzikiem różowatym, łojotokowym zapaleniem skóry oraz leczonych miejscowo glikokortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny. Wzrost populacji nużeńca opisywano również u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), z chorobą nowotworową, leczonych inhibitorami naskórkowego czynnika wzrostu, z cukrzycą, chorobami nerek i w trakcie fototerapii [1, 5]. Demodekoza wtórna może pojawiać się u młodych pacjentów, lokalizując się w obrębie całej skóry twarzy lub tułowia z towarzyszącym jej wyraźnym stanem zapalnym [1].

LECZENIE DEMODEKOZY

W chwili obecnej nie ma wytycznych dotyczących leczenia demodekozy. Spowodowane jest to głównie brakiem możliwości laboratoryjnych testowania leków oraz trudnościami w odróżnieniu pierwotnej demodekozy od chorób zapalnych, na przykład trądziku różowatego z wtórną demodekozą lub bez niej. Nie bez znaczenia jest również fakt, że większość leków stosowanych w terapii chorób zapalnych mogących przebiegać z wtórną demodekozą wykazuje zarówno działanie przeciwzapalne, jak i przeciwbakteryjne [1]. Jednym z leków mających działanie przeciwoztocze jest iwermektyna zalecana w leczeniu zarówno demodekozy zwierzęcej, jak i ludzkiej [1, 2, 7]. Z kolei optymalna dawka metronidazolu stosowanego również w leczeniu tej jednostki chorobowej nie jest znana [1]. Miejscowe leczenie w postaci preparatów permetryny, krotamitonu, lindanu, malationu oraz benzoesanu benzylu zalecane w przypadku świerzbu nie zostało wystarczająco przebadane w terapii

demodekozy [1, 2]. Poprawa zmian skórnych po zastosowaniu antybiotyków z grupy tetracyklin i makrolidów oraz miejscowo stosowanego kwasu azelainowego i metronidazolu może być związana głównie z ich efektem przeciwzapalnym [1].

DEMODEKOZA U PACJENTÓW Z OBNIŻONYM POZIOMEM ODPORNOŚCI

Demodekoza nie należy do często opisywanych infekcji oportunistycznych u pacjentów z obniżonym poziomem odporności. W tej grupie chorych zakażenia nużeńcem związane są z występowaniem zmian skórnych w obrębie twarzy i powiek, ale również w innych okolicach ciała. Nużeńce w znacznej liczbie są izolowane z tych zmian. Leczenie ukierunkowane na zmniejszenie populacji *Demodex spp.* skutkuje ustąpieniem wykwitów skórnych, co potwierdza patologiczną rolę w ich wywoływaniu [5].

Pacjenci po przeszczepieniu narządów mają zwiększone ryzyko występowania zakażeń zarówno ogólnoustrojowych, jak i w obrębie skóry. Chovatiya i Colegio [7] opisali 4 pacjentów z niewydolnością nerek po ich przeszczepie. Wszyscy przedstawieni przez nich chorzy stosowali leki immunosupresyjne: prednizon, takrolimus, mykofenolan mofetilu i azatioprynę. Zmiany chorobowe na skórze występujące głównie w obrębie policzków, czoła, a także nosa miały charakter grudkowo-krostkowy z towarzyszącym dużym odczynem zapalnym. Leczenie u tych chorych obejmowało zastosowanie doustnie doksycykliny oraz iwermektyny, a miejscowo kremu z 5-procentową zawartością permetryny.

Demodekozę opisano również u nosicieli wirusa HIV, u których kliniczne objawy tej choroby mogą wystąpić przy obniżeniu stężenia limfocytów CD4+ poniżej 200/mm³ [5, 8, 9]. Przykładowo, Hachfi i wsp. [10] opisali 34-letniego pacjenta z grudkowo-krostkową osutką w obrębie twarzy i kończyn górnych. Stosowanie miejscowo leków zawierających kwas fusydowy i glikokortykosteroidów spowodowało zaostrenie zmian skórnych. Podczas dalszej diagnostyki okazało się, że pacjent jest nosicielem wirusa HIV. Włączenie terapii przeciwretrowirusowej oraz doustnego metronidazolu i małej dawki prednizonu spowodowało całkowite ustąpienie zmian skórnych.

Oddzielną grupę pacjentów z demodekozą stanowią chorzy z nowotworami układu krwiotwórczego. W szczególności opisywano demodekozę u pacjentów z białaczkami i chłoniakami [2, 5, 11, 12]. U chorych z obniżonym poziomem odporności, którzy przebywali w Klinice Hematologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie *Demodex spp.* wykryto u 20% badanych, najczęściej u pacjentów z chłoniakami i przewlekłą białaczką limfatyczną [13]. Demodekozę opisywano u dzieci zarówno z ostrą, jak i przewlekłą białaczką limfoblastyczną [11, 12, 14]. Damin i Rogers [14] opisali przypadek 6-letniego chłopca

z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonego chemioterapią, u którego wystąpiły zmiany pod postacią rumienia ze złuszczeniem w obrębie skóry twarzy. Badanie histopatologiczne wycinka skóry potwierdziło rozpoznanie demodekozy. Pacjent otrzymał leczenie doustne w postaci iwermektyny i miejscowe kremem z permetryną. Zmiany chorobowe ustąpiły całkowicie w ciągu 3 miesięcy. Z kolei Álvarez-Salafranca i wsp. [15] opisali demodekozę u 2 pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa (LCH, *Langerhans cell histiocytosis*). Pacjenci byli w wieku odpowiednio 3 lat i 8 miesięcy. Obydwaj chorzy przebyli chemioterapię winblastyną, cytarabiną i kladrybiną. Pierwszy pacjent wymagał leczenia trzeciego rzutu z kłofarabiną, a następnie alogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych. Badanie kliniczne u pierwszego pacjenta wykazało obecność licznych grudek i krost w okolicy ust, podbródka oraz skóry głowy owłosionej i niewielkiego rumienia ze złuszczeniem bez teleangiektazji w obrębie fałdów nosowo-wargowych. Leczenie miejscowe maściami z mupirocyną i glikokortykosteroidami oraz metronidazolem w żelu i kremem z pimekrolimusem nie przyniosło poprawy. Następnie chory był leczony doustnie erytromycyną przez 4 tygodnie, również bez poprawy klinicznej. Badanie wycinka skóry uwidocznilo „niezliczoną” liczbę nużeńców. Postawiono rozpoznanie demodekozy, a pacjentowi podano metronidazol doustnie w dawce 10 mg/kg co 8 godzin przez 10 dni. Nastąpiła całkowita remisja zmian skórnych i w ciągu następnych 3 lat i 8 miesięcy kontroli nie zaobserwowano ponownych ognisk demodekozy. U drugiej pacjentki, leczonej z powodu LCH, po 9 miesiącach od zakończenia terapii pojawiły się zmiany przypominające trądzik różowaty z grudkami i krostami w obrębie fałdów nosowo-wargowych, policzków, brody i skóry owłosionej głowy. Badanie mikroskopowe zawartości krosty ujawniło liczne osobniki *Demodex spp.* Pacjentka również otrzymała metronidazol doustnie w dawce 10 mg/kg co 8 godzin przez 21 dni. Wszystkie zmiany skórne ustąpiły bez dalszych nawrotów choroby.

W 2013 roku Luebbers i wsp. [16] opisali przypadek pacjenta leczonego chirurgicznie z powodu raka kolczystokomórkowego jamy ustnej z następującą chemo- i radioterapią. Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia u pacjenta pojawiły się zmiany w obrębie twarzy i szyi w postaci obrzęków z towarzyszącym rumieniem. W badaniu histopatologicznym uwidoczniono bardzo liczne osobniki nużeńca. Sönmez i wsp. [17] na podstawie przeprowadzonych badań sugerują, że choroba nowotworowa jest czynnikiem ryzyka demodekozy.

Opisywane są przypadki demodekozy u pacjentów leczonych inhibitorami naskórkowego czynnika wzrostu [18, 19]. Jednym z częstych działań niepożądanych po ich zastosowaniu są zmiany skórne o charakterze grudkowo-krostkowym. Niektórzy autorzy sugerują rozważenie przeprowa-

dzenia badań w kierunku demodekozy u tych pacjentów, którzy nie zareagowali na zalecane zgodnie z wytycznymi leczenie wyżej wymienionych zmian [18, 19].

Zwiększoną gęstość występowania nużeńca wykazano również u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością nerek. Yamashita i wsp. [20] opisali znacząco częstsze występowanie *Demodex folliculorum* w obrębie brzośców powiek u chorych z retinopatią cukrzycową w porównaniu ze zdrową populacją, zaś Keskin Kurt i wsp. [21] wykazali większą gęstość populacji nużeńca u pacjentek z cukrzycą ciężarnych w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się również, że stopień kontroli cukrzycy może wpływać na liczebność nużeńców. W pracy Gökçe i wsp. [22] u pacjentów z wyższymi stężeniami hemoglobiny glikozylowanej gęstość populacji nużeńca była znamiennej wyższa. Karıncaoğlu i wsp. [23] wykazali, że gęstość populacji nużeńca była również znacząco statystycznie większa wśród pacjentów przewlekle dializowanych niż w grupie kontrolnej.

WNIOSKI

Rozpoznanie demodekozy należy brać pod uwagę w różnicowaniu zmian skórnych u chorych z zaburzeniami odporności. Coraz więcej danych wskazuje, że nie tylko chorzy leczeni immunosupresyjnie, ale również ci z przewlekłymi chorobami ogólnoustrojowymi, na przykład cukrzycą i niewydolnością nerek, mogą być predysponowani do wystąpienia objawów klinicznych tej choroby.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2014; 170:1219-25
- Marcinowska Z, Kosik-Bogacka D, Lanocha-Arendarczyk N, Czepita D, Lanocha A. *Demodex folliculorum* and *demodex brevis*. *Pomeranian J Life Sci.* 2015; 61:108-14
- Czepita D, Kuźna-Grygiel W, Kosik-Bogacka D. Investigations on the occurrence as well as the role of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in the pathogenesis of blepharitis. *Klin Oczna.* 2005; 107:80-82
- Dessinioti C, Antoniou C. The "red face": not always rosacea. *Clin Dermatol.* 2017; 35:201-06
- Elston CA, Elston DM. *Demodex* mites. *Clin Dermatol.* 2014; 32:739-43
- Forton FM, Germaux MA, Thibaut SC i wsp. Demodicosis: descriptive classification and status of rosacea, in response to prior classification proposed. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:829-32
- Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016; 16:712-16
- Clyti E, Sayavong K, Chanthavisouk K. Demodicidosis in a patient infected by HIV: successful treatment with ivermectin. *Ann Dermatol Venereol.* 2005; 132:459-61
- Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive *Demodex* infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology.* 2002; 205:394-97
- Hachfi W, Slama D, Ben Lasfar N. Demodicosis revealing an HIV infection. *New Microbes New Infect.* 2019; 31:100525
- Herron MD, O'reilly MA, Vanderhooft SL. Refractory *Demodex* folliculitis in five children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22:407-11
- Seyhan ME, Karıncaoğlu Y, Bayram N, Aycan O, Kuku I. Density of *Demodex folliculorum* in haematological malignancies. *J Int Med Res.* 2004; 32:411-15
- Kosik-Bogacka DI, Lanocha N, Lanocha A i wsp. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013; 20:159-63
- Damian D, Rogers M. *Demodex* infestation in a child with leukaemia: treatment with ivermectin and permethrin. *Int J Dermatol.* 2003; 42:724-26
- Álvarez-Salafranca M, Vicente A, Prat Torres C i wsp. Demodicosis in two patients with a previous history of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34:e299-e301
- Luebbbers HT, Lanzer M, Graetz KW, Kruse AL. Demodicidosis: an uncommon erythema after cranio-maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(8):e267-8
- Sönmez ÖU, Yalçın ZG, Karakeçe E, Çiftçi İH, Erdem T. Associations between *Demodex* species infestation and various types of cancer. *Acta Parasitol.* 2013; 58:551-55
- Chon SY, Hassler AA. *Demodex* inflammatory eruption due to epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *Br J Dermatol.* 2016; 174:686-87
- Parker TB, Blechman AB, Wilson BB. *Demodex*-positive acneiform eruption responsive to ivermectin in a patient taking an epidermal growth factor inhibitor. *JAMA Dermatol.* 2017; 153:939-40
- Yamashita LS, Cariello AJ, Geha NM, Yu MC, Hofling-Lima AL. *Demodex folliculorum* on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol.* 2011; 74:422-24
- Keskin Kurt R, Aycan Kaya O, Karateke A i wsp. Increased density of *Demodex folliculorum* mites in pregnancies with gestational diabetes. *Med Princ Pract.* 2014; 23:369-72
- Gökçe C, Aycan-Kaya Ö, Yula E i wsp. The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic *Demodex folliculorum* mites in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2013; 41:1752-58
- Karıncaoğlu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail.* 2005; 27:495-59