

Wieteska Małgorzata, Maj Dominik, Gorecka Adrianna, Gorajek Anna, Waclawska Monika, Chalupnik Aleksandra. The role of *Demodex folliculorum* in pathogenesis of rosacea. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(6):105-111. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.06.010> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.06.010> <https://zenodo.org/record/6522223>

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. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

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: 19.04.2022. Revised: 25.04.2022. Accepted: 05.05.2022.

The role of *Demodex folliculorum* in pathogenesis of rosacea

Małgorzata Wieteska¹, Dominik Maj², Adrianna Gorecka¹, Anna Gorajek², Monika Waclawska¹, Aleksandra Chalupnik¹

1. Student Research Group at the Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology, Medical University of Lublin, Poland

2. Central Clinical Hospital of the Ministry of Interior and Administration, Warsaw, Poland

Corresponding author: Małgorzata Wieteska; malgosia.wieteska@onet.eu

ORCID ID and e-mail:

Małgorzata Wieteska: <https://orcid.org/0000-0002-1566-7559>; malgosia.wieteska@onet.eu

Dominik Maj: <https://orcid.org/0000-0001-5100-4130>; domimaj9@gmail.com

Adrianna Gorecka: <https://orcid.org/0000-0003-1977-712X>; gorecka.adrianna@wp.pl

Anna Gorajek: <https://orcid.org/0000-0002-8043-2246>; agorajek@vp.pl

Monika Waclawska: <https://orcid.org/0000-0003-4107-7744>; monika.waclawska25@gmail.com

Aleksandra Chalupnik: <https://orcid.org/0000-0003-4249-470X>; olachalupnik@op.pl

Abstract

Introduction and objective: Rosacea is a common chronic inflammatory disease that affects approximately 10% of the population globally. The exact pathogenesis of rosacea remains unknown. However, there are considered several factors such as genetic predisposition, environmental impact, immune dysregulation, as well as presence of microorganisms. The aim of the study is to review recent knowledge about the relationship between rosacea and

Demodex folliculorum. The information used in the presented analysis was obtained by searching academic research databases: Google Scholar and PubMed.

An abbreviated description of the state of knowledge: *Demodex folliculorum* is a microscopic mite that resides in the hair follicles and sebaceous glands of the skin. Current studies show that *Demodex folliculorum* plays an important role in pathogenesis of rosacea. That is related with the induction of excessive pro-inflammatory skin response combined with increase in inflammation mediators. Moreover in patients with rosacea there is observed a nearly 6-fold increase in *Demodex folliculorum* density in comparison to general population. Increased number of mites is associated with local immunosuppression that may predispose to the development of rosacea. The presence of *Demodex* mites is related not only with acute course and prolonged duration of the disease, but also with higher probability of recurrence.

Summary: *Demodex folliculorum* is involved in the pathogenesis of rosacea. Moreover, as a parasite, it significantly decreases the quality of patient's life. Therefore, patients with severe rosacea should be examined for the presence of *Demodex* mites. In case of detection, regardless of its quantitative load, antiparasitic drug should be recommended.

Key words: Rosacea, *Demodex folliculorum*, relationship, mites, treatment

Wprowadzenie i cel pracy

Trądzik różowaty to powszechna przewlekła choroba zapalna skóry, która dotyka około 10% populacji na całym świecie. Na rozwój choroby szczególnie narażone są osoby rasy kaukaskiej o jasnej karnacji oraz pacjenci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku trądziku różowatego. Ze względu na cechy morfologiczne, wyróżnić można 4 postaci choroby: teleangiektatyczno-rumieniową, grudkowo-krostkową, z dominacją zmian przerostowych oraz oczną [1]. Zależnie od postaci trądziku różowatego, do najczęstszych objawów skórnych zlokalizowanych na twarzy należą: zaczerwienienie, rumień, grudki i krostki, teleangiektazje lub zmiany przerostowe, którym towarzyszyć mogą swędzenie oraz uczucie pieczenia [2]. Dokładna patogenezą trądziku różowatego nie jest dobrze poznana, jednak badania wskazują, że u jego podstaw leżą czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe, a w rozwój choroby zaangażowane są również mikroorganizmy (takie jak *Demodex folliculorum*) [3]. *Demodex folliculorum* to roztocze bytujące w skórze człowieka (w mieszkach włosowych oraz gruczołach łojowych), które bierze udział w patogenezie trądziku różowatego poprzez bezpośrednie uszkodzenie nabłonka mieszków włosowych i wywoływanie reakcji nadwrażliwości w organizmie człowieka [4,5]. Chociaż *Demodex folliculorum* stanowi stały element mikrobioty dorosłego człowieka, to przy zwiększonej gęstości uznawany jest za jeden z wyzwalaczy kaskady zapalnej prowadzącej do rozwoju choroby [6]. Ponadto u pacjentów z trądzikiem różowatym poddanych biopsji skóry, obserwowany jest prawie sześciokrotny wzrost gęstości roztoczy *Demodex folliculorum* w porównaniu z populacją ogólną [7]. Narażeni są oni na cięższy przebieg, dłuższy czas trwania oraz większe prawdopodobieństwo nawrotów choroby w przyszłości [8]. Obraz kliniczny trądziku różowatego i lokalizacja zmian skórnych na twarzy pacjentów, mogą prowadzić do stygmatyzacji społecznej oraz znacznego obniżenia jakości życia chorych. Według badań, osoby z trądzikiem różowatym cechuje zwiększone ryzyko rozwoju depresji, zaburzeń lękowych i tendencja do wycofywania się z życia społecznego. Złagodzenie przebiegu

choroby wywiera pozytywny wpływ na sferę psychologiczną pacjenta, dlatego tak ważne jest prowadzenie właściwego i kompleksowego procesu terapeutycznego [9]. Celem pracy jest analiza udziału roztoczy *Demodex folliculorum* w patogenezie trądziku różowatego. Materiałami wykorzystanymi do prowadzonego przeglądu literatury są dane pozyskane z publikacji naukowych dostępnych na platformach Google Scholar i PubMed.

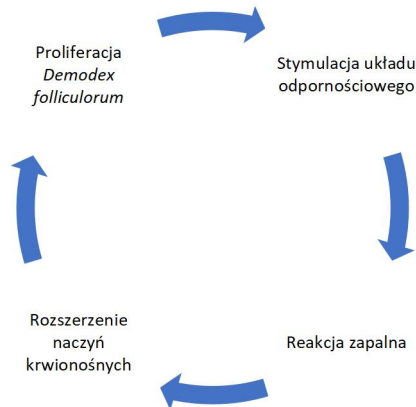
Demodex folliculorum

Demodex folliculorum jest saprofitycznym mikroorganizmem należącym do roztoczy i osiągającym długość od 0,3 mm do 0,4 mm. Z uwagi na niewielki rozmiar, obserwacja pasożyta na skórze człowieka możliwa jest jedynie z użyciem mikroskopu. *Demodex folliculorum* posiada wydłużone, półprzezroczyste ciało, które zbudowane jest z dwóch segmentów. Żywi się sebum oraz białkami pochodzącymi z komórek gruczołowych i nabłonkowych budujących ludzką skórę. Transmisja pasożyta między dwoma gospodarzami (z człowieka na człowieka) odbywa się poprzez bezpośredni kontakt włosów, brwi i gruczołów łojowych [10,11]. Uważa się, że pierwsze zetknięcie z pasożytem następuje już w okresie noworodkowym, podczas karmienia piersią, ze względu na obecność roztoczy *Demodex folliculorum* w skórze brodawki sutkowej matki. W okresie dojrzewania następuje znaczna proliferacja tych mikroorganizmów, co powiązane jest ze wzrostem aktywności gruczołów łojowych. Szacuje się, że w populacji ogólnej od 20% do 80% ludzi skolonizowanych jest przez *Demodex folliculorum* [12]. Równowaga gospodarz-*Demodex folliculorum* (homeostaza skóry) może ulegać zaburzeniu poprzez wpływ wielu czynników takich jak immunosupresja, cukrzyca, czy łojotok, które prowadzą do proliferacji roztoczy oraz rozwoju nużycy. Mogą towarzyszyć temu uczucie pieczenia, świąd, suchość i szorstkość skóry, a także jej nadwrażliwość [6]. Grupami szczególnie narażonymi na zwiększoną liczebność roztoczy są pacjenci przyjmujący chemioterapię, zakażeni wirusem HIV, chorzy na AIDS oraz przewlekle dializowani [13,14,15]. Ostatnie badania dowodzą, że gęstość roztoczy przekraczająca 5/cm² skóry (w porównaniu z 0,7/cm² skóry wśród osób zdrowych) uznawana jest za wysoką i odgrywającą rolę w patogenezie trądziku różowatego [11,16]. Do głównych metod diagnostycznych służących do wykrycia roztoczy *Demodex folliculorum* należą: metoda standaryzowanej biopsji powierzchni skóry (SSSB) i bezpośrednie badanie mikroskopowe świeżych wydzielin gruczołów łojowych. SSSB polega na naniesieniu na szkiełko podstawowe kropli kleju cyjanoakrylowatego i przyłożeniu tak przygotowanego szkiełka na czas 30 sekund do skóry z cechami patologii na twarzy. Po upływie wskazanego czasu szkiełko zostaje delikatnie usunięte, a pomiędzy szkiełko nakrywkowe a podstawowe zostaje nałożona kropla olejku immersyjnego. Przygotowany preparat poddawany jest obserwacji pod mikroskopem. SSSB wykazuje znaczną przewagę w diagnostyce nużycy ze względu na wyższą czułość badania w stosunku do bezpośredniego badania mikroskopowego świeżych wydzielin gruczołów łojowych [17,18].

Oddziaływanie *Demodex folliculorum* na skórę

Chitynowy szkielet zewnętrzny pasożyta może powodować reakcję na ciało obce w organizmie gospodarza, a roztocza blokujące mieszki włosowe i gruczoły łojowe mogą prowadzić do destrukcji bariery skórnej i lokalnego uszkodzenia tkanek. Ponadto *Demodex*

folliculorum wywołuje komórkową odpowiedź immunologiczną związaną z pomocniczymi limfocytami T (CD4+), a także odpowiedź humoralną pozostającą w korelacji ze specyficznymi przeciwciałami. Obie reakcje immunologiczne prowadzą do rozwoju procesu zapalnego, który bierze udział w patogenezie trądziku różowatego. Ponadto rozszerzenie naczyń krwionośnych warstwy brodawkowatej skóry właściwej powoduje zwiększenie przepływu krwi przez skórę, co sprzyja namnażaniu i inwazji *Demodex folliculorum* (Rys.1) [11,19,20].



Rys. 1. Hipoteza rozwoju trądziku różowatego u pacjentów z *Demodex folliculorum*

Markerami toczącego się procesu zapalnego pozostają interleukina-8 (IL-8), interleukina-1 (IL-1) oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa), których zwiększone stężenie potwierdzone zostało u pacjentów z trądzikiem różowatym [7]. Wzrost liczby roztocy w skórze lokalnie prowadzi do nasilonej apoptozy leukocytów, co może skutkować miejscową immunosupresją i wtórnie ułatwionym przetrwaniem oraz proliferacją mikroorganizmów [16]. *Demodex folliculorum* komplikuje przebieg trądziku różowatego i związany jest z cięższymi objawami w postaci poważnego zaostrzenia zmian morfologicznych obecnych na skórze. Pacjenci częściej cierpią także na nawroty choroby (od 1 do 3 nawrotów u 39,5% osób), a czas trwania trądziku różowatego ulega u nich wydłużeniu (średnio do ponad 5 lat). Ze względu na to istnieje konieczność diagnostyki w kierunku roztocy *Demodex folliculorum* u wszystkich pacjentów z trądzikiem różowatym grudkowo-krostkowym oraz z dominacją zmian przerostowych. Po potwierdzeniu obecności *Demodex folliculorum*, niezależnie od wyniku badania ilościowego, rekomendowane jest wdrożenie leczenia przeciwpasożytniczego (1% ivermektyny, przez 30 dni, w postaci kremu do użytku zewnętrznego) [8]. Alternatywne metody terapeutyczne obejmują laseroterapię (wykazującą potencjalnie roztoczobójcze działanie na skutek wzrostu temperatury skóry) i stosowanie środków miejscowo zwężających naczynia krwionośne (alfa-blokerów takich jak brymonidyna, czy oksymetazolina). Trwają badania eksperymentalne i kliniczne nad preparatami, które w przyszłości hipotetycznie mogłyby zostać wykorzystane jako leki roztoczobójcze (w tym permetryna, benzoesan benzylu, olejek z drzewa herbacianego, czy doustnie podawany ornidazol będący analogiem metronidazolu) [6].

Terapia trądziku różowatego

Równolegle, oprócz terapii roztoczobójczej w przypadku identyfikacji w skórze pacjenta *Demodex folliculorum*, kluczowe jest prowadzenie leczenia trądziku różowatego, które obejmuje łagodzenie objawów, zapobieganie progresji i podtrzymywanie remisji choroby. Podstawę takiego postępowania stanowią: unikanie czynników wyzwalających, codzienna pielęgnacja skóry, terapia miejscowa lub ogólnoustrojowa oraz stosowanie metod fizycznych. Unikanie czynników wyzwalających dotyczy przede wszystkim: zmian temperatury, wysiłku fizycznego o dużym natężeniu, pikantnych potraw, alkoholu, czy promieniowania UV. Pielęgnacja skóry powinna być delikatna, skoncentrowana na nawilżeniu i odbudowie bariery lipidowej. Bardzo istotna jest także fotoprotekcja skoncentrowana na unikaniu ekspozycji na słońce i stosowaniu kremów z filtrem o wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej większym lub równym 30. Leczeniem I rzutu trądziku różowatego jest terapia miejscowa oparta na podawaniu: metronidazolu (0,75% lub 1%), kwas azelainowy (15%) oraz iwermektyny (1%). Jedynym lekiem dopuszczonym przez Agencję Żywności i Leków (FDA) do terapii ogólnoustrojowej trądziku różowatego jest doksycyklina (40 mg, podawane doustnie, raz dziennie), która wykazuje działanie przeciwzapalne, ale nie przeciwdrobnoustrojowe. W ciężkich przypadkach trądziku różowatego, gdy dotychczasowe leczenie okazuje się być niewystarczające, konieczne może być doustne leczenie izotretynoiną (0,3 mg/kg masy ciała) [1,21]. Ponadto, dopuszczone do stosowania w Polsce w terapii trądziku różowatego są również leki miejscowe takie jak sulfacetamid sodowy z 5% siarką, nadtlenek benzouli i antybiotyki do użytku miejscowego (erytromycyna, klindamycyna, tetracyklina). Dodatkowo w procesie leczniczym wykorzystane mogą być również antybiotyki ogólnoustrojowe takie jak tetracyklina, limecyklina, a w szczególnych sytuacjach także erytromycyna, azytromycyna, czy klarytromycyna [22].

Podsumowanie

Trądzik różowaty to przewlekła choroba, o złożonej patofizjologii. Pod wpływem ekspozycji na czynniki wyzwalające dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, zwiększenia przepuszczalności naczyń włosowatych i powstania obrzęku, co sprzyja proliferacji *Demodex folliculorum* wywierającego działanie prozapalne, a co za tym idzie przyczyniającego się do powstawania charakterystycznych nacieków zapalnych w skórze właściwej, których manifestacją kliniczną są rumieńce na twarzy pacjenta [23]. Ze względu na objawy, trądzik różowaty przyczynia się do zwiększonego ryzyka rozwinięcia depresji, czy lęku, przez co wywiera negatywny wpływ na zdrowie psychiczne chorego i znacznie obniża jego jakość życia [24]. Biorąc pod uwagę powyższe, kluczowe dla właściwego procesu diagnostyczno-terapeutycznego jest przebadanie każdego pacjenta z trądzikiem różowatym (z postacią krostkowo-grudkową lub z dominacją form przerostowych) pod kątem obecności roztoczy *Demodex folliculorum* i w razie wyniku pozytywnego, eradykacja pasożyta komplikującego przebieg kliniczny choroby podstawowej [8].

Bibliografia:

1. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol* 2017;9(1):e1361574. doi:10.1080/19381980.2017.1361574.

2. Zhang H, Tang K, Wang Y, et al. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(1):13-24. doi:10.1007/s13555-020-00461-0.
3. Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin* 2018;36(2):81-86. doi:10.1016/j.det.2017.11.001.
4. Yücel A, Yılmaz M. Rosacea Ön Tanılı Hastalarda Demodex folliculorum ve Demodex brevis Yaygınlığının Araştırılması [Investigation of the prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in rosacea patients]. *Turkiye Parazitol Derg* 2013;37(3):195-198. doi:10.5152/tpd.2013.43.
5. Ríos-Yuill JM, Mercadillo-Perez P. Evaluation of Demodex folliculorum as a Risk Factor for the Diagnosis of Rosacea In Skin Biopsies. Mexico's General Hospital (1975-2010). *Indian J Dermatol* 2013;58(2):157. doi:10.4103/0019-5154.108069.
6. Forton FMN. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea?. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10(6):1229-1253. doi:10.1007/s13555-020-00458-9.
7. Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol* 2012;21(12):906-910. doi:10.1111/exd.12030.
8. Kubanov A, Gallyamova Y, Kravchenko A. Clinical picture, diagnosis and treatment of rosacea, complicated by Demodex mites. *Dermatol Reports* 2019;11(1):7675. doi:10.4081/dr.2019.7675.
9. Heisig M, Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2018;11:103-107. doi:10.2147/CCID.S126850.
10. Rather PA, Hassan I. Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol* 2014;59(1):60-66. doi:10.4103/0019-5154.123498.
11. Erbağcı Z, Özgöztaşı O. The significance of Demodex folliculorum density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998;37(6):421-425. doi:10.1046/j.1365-4362.1998.00218.x.
12. Jacob S, VanDaele MA, Brown JN. Treatment of Demodex-associated inflammatory skin conditions: A systematic review. *Dermatol Ther* 2019;32(6):e13103. doi:10.1111/dth.13103.
13. Ivy SP, Mackall CL, Gore L, et al. Demodicidosis in childhood acute lymphoblastic leukemia; an opportunistic infection occurring with immunosuppression. *J Pediatr* 1995; 127(5):751-754. doi:10.1016/s0022-3476(95)70168-0.
14. Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive Demodex infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology* 2002; 205(4):394-397. doi:10.1159/000066430.
15. Karıncaoglu Y, Esrefoglu Seyhan M, Bayram N, et al. Incidence of Demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail* 2005;27(5):495-499. doi:10.1080/08860220500198037.
16. Jarmuda S, O'Reilly N, Żaba R, et al. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012;61(11):1504-1510. doi:10.1099/jmm.0.048090-0.

17. Aşkin U, Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of *Demodex folliculorum*: standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *Br J Dermatol* 2010;162(5):1124-1126. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09645.x.
18. Bohdanowicz D, Raszeja-Kotelba B. Demodex w etiopatogenezie niektórych chorób skóry. *Post Dermatol Alergol* 2001;18:51-53.
19. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2020;95(2):187-193. doi:10.1016/j.abd.2019.08.023.
20. Forton FMN, De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(6):1011-1016. doi:10.1111/jdv.14885.
21. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1885. doi:10.12688/f1000research.16537.1.
22. Marek L. Trądzik różowaty.
<http://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/74530,tradzik-rozowaty>
(dostęp: 2017.06.07).
23. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138(3):184-191. doi:10.1016/S0151-9638(11)70088-6.
24. Moustafa F, Lewallen RS, Feldman SR. The psychological impact of rosacea and the influence of current management options. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(5):973-980. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.036.