



Gdański Uniwersytet Medyczny

Rozprawa doktorska

Ocena częstości występowania *Demodex* spp. w populacji chorych
po przeszczepieniu narządów

Adriana Aleksandra Marquardt-Feszler

Promotor: **dr hab.n.med. Beata Imko-Walczuk**

Poradnia Skórno-Wenerologiczna
Copernicus - Podmiot Leczniczy sp. z o.o. Gdańsk

Praca została wykonana w Poradni Skórno-Wenerologicznej Copernicus -
Podmiot Leczniczy sp. z o.o. w Gdańsku we współpracy z
Katedrą i Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego.

Gdańsk 2024

Podziękowania

**Chciałabym podziękować wszystkim, bez których niniejsza rozprawa
nie mogłaby powstać:**

Mojej promotor Pani dr hab. Beacie Imko-Walczuk za inspirację, zaufanie,
nieograniczone wsparcie oraz poświęcony czas

Pani prof. dr hab. Alicji Dębskiej-Ślizień za okazaną życzliwość oraz pomoc

Współautorom prac za współpracę

Moim Najbliższym, a zwłaszcza mojemu Mężowi, za wiarę w moje możliwości i
nieprzerwane wsparcie

Pracę dedykuję Rodzicom...

SPIS TREŚCI

I. WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....	4
II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
III. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	6
IV. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	8
V. WPROWADZENIE.....	10
VI. CELE PRACY	13
VII. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	14
VIII. PODSUMOWANIE CAŁOŚCI ROZPRAWY	21
IX. PIŚMIENNICTWO	22
X. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	24
XI. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW.....	47

I. WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

1. Adriana Marquardt-Feszler, Karolina Cekała, Maria Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk

Demodicosis among immunocompromised patients: a review

Postepy Dermatol Alergol. 2022 Oct;39(5):829-837

doi: 10.5114/ada.2022.120879

IF 1.4 | MNiSW 70| Q 3

2. Adriana Marquardt-Feszler, Maria Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk

Demodicosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series

Am J Case Rep. 2022 Oct 7;23:e936467

doi: 10.12659/AJCR.936467

IF 1.2 | MNiSW 70| Q 3

3. Adriana Marquardt-Feszler, Jakub Ruszkowski, Karolina Cekała, Maria Alicja Dębska-Ślizień, Beata Imko-Walczuk

Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study

Postepy Dermatol Alergol. 2024

doi:10.5114/ada.2024.145198

IF 1.4 | MNiSW 70| Q 3

Łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF): 4.0

Łączna punktacja MNiSW: 210

II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BCC- rak podstawnokomórkowy (ang. *Basal Cell Carcinoma*)

CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)

DLE- toczeń rumieniowaty krążkowy (ang. *Discoid Lupus Erythematosus*)

DM- nużeniec (ang. *Demodex Mites*)

DME- bezpośrednie badanie mikroskopowe (ang. *Direct Microscopic Examination*)

EGFR- receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*)

HIV- ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*)

HLA- ludzki antygen leukocytarny (ang. *Human Leukocyte Antigen*)

SSSB- standaryzowana powierzchowna biopsja skóry (ang. *Standardized Skin Surface Biopsy*)

Słowa kluczowe:

Demodekoza, nużyca, Demodex, przeszczep narządu, immunosupresja

Keywords:

demodicosis, Demodex mites, organ transplantation, immunosuppression

III. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Nużeniec (*Demodex* spp.) jest najbardziej rozpowszechnionym ektoparazytem wśród ludzi, którego obecność jest najczęściej fizjologiczna i bezobjawowa. *Demodex folliculorum* oraz *Demodex brevis* to dwa gatunki tych pajęczaków stwierdzane wśród ludzi. Występują najczęściej na obszarach skóry, gdzie liczba gruczołów łojowych i mieszków włosowych jest największa, czyli w obrębie twarzy i tułowia.

Nużycza, choroba skóry powodowana przez nużeńca, związana jest ze zwiększoną ilością tych roztoczy, a także ze stanem zapalnym powodowanym przez te organizmy. Nużeniec coraz częściej uwzględniany jest w etiologii trądziku różowatego. Nie jest jasne, które grupy pacjentów mają większe ryzyko rozwoju demodekozy. W literaturze można znaleźć doniesienia, że u pacjentów pod wpływem immunosupresji częściej stwierdza się tę chorobę w porównaniu z populacją ogólną.

Transplantacja narządu to procedura przedłużająca i/lub ratująca życie. Biorcy przeszczepów poddawani są najczęściej wielolekowej immunosupresji, która wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi. Do skórnych skutków immunosupresji zalicza się m.in. zwiększone ryzyko nowotworów i infekcje wirusowe, bakteryjne czy grzybicze.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena występowania nużycy wśród pacjentów po przeszczepieniu narządów.

W pierwszej z prac, pracy przeglądowej, omówiono dostępną literaturę na temat demodekozy w różnych grupach pacjentów pod wpływem immunosupresji, w tym biorców przeszczepu. Wyniki części badań wskazują na wyraźnie zwiększone ryzyko demodekozy w populacji, lecz część badań zdecydowanie temu zaprzecza. Badania donoszą, że nużycza wśród osób pod wpływem immunosupresji może mieć różne, nieoczywiste manifestacje.

W drugiej z prac wchodzących w skład rozprawy opisano przypadki 4 pacjentów z mnogimi skórnymi skutkami przewlekłej immunosupresji oraz nużycą. W pracy zwrócono uwagę, że żaden z opisanych pacjentów nie zgłosił się do lekarza z powodu objawów występujących na skórze twarzy, mimo że po pogłębieniu wywiadu każdy z nich cierpiał z powodu świądu twarzy.

Trzecia z prac to praca oryginalna prezentująca badanie powstałe dzięki współpracy Poradni Skórno - Wenerologicznej Copernicus z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Celem badania była ocena występowania nużycy w populacji biorców przeszczepów oraz ewentualnych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia demodekozy w tej grupie. Dwustu dwudziestu pięciu

pacjentów po transplantacjach zostało skierowanych na badanie w kierunku nużycy po wizycie w Poradni Dermatologicznej. Choć wyniki negują częstsze występowanie demodekozy wśród biorców przeszczepów, badanie wskazuje kilka potencjalnych czynników, na które warto zwrócić uwagę w badaniu dermatologicznym tej grupy pacjentów. Świąd i złuszczenie skóry twarzy to dwa objawy, których obecność, według przeprowadzonej analizy może sugerować demodekozę. Wśród pacjentów przyjmujących takrolimus nużycza występowała częściej, niż wśród pacjentów przyjmujących cyklosporynę A.

Prace zawarte w rozprawie przyczyniają się do lepszego poznania tematyki powikłań skórnych wśród biorców przeszczepów i pacjentów poddawanych przewlekłej immunosupresji z innych powodów. Według naszej wiedzy jest to pierwsze, tak duże badanie oceniające występowanie nużycy w tej populacji. Wskazano i opisano objawy kliniczne, które są bezpośrednio związane z występowaniem nużycy wśród biorców przeszczepów. Wyniki pracy znamienne przyczyniają się do rozwoju wiedzy i nauki związanej z diagnostyką pacjentów po transplantacjach i umożliwiają lepszą opiekę dermatologiczną w tej grupie chorych.

IV. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM/ SUMMARY IN ENGLISH

Demodex Mites (DM) are the most prevalent ectoparasites of humans and their presence is in most cases physiological and of no consequence. We can distinguish two species of those arachnids in humans: *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*. They are most likely to be found in skin areas with the highest number of hair follicles and sebaceous glands, i.e. face and trunk.

Demodicosis, a disease caused by DM, is related to a higher number of mites and to inflammation that they cause. DM are increasingly being implicated in the etiology of rosacea. To this date, it is not sure which groups of patients are prone to develop demodicosis. The literature points out chronic immunosuppression as a risk factor for the disease.

Organ transplantation is a life prolonging/saving procedure. However, necessary multidrug immunosuppression is related to many side effects. Skin complications include higher risk of skin cancer and viral, bacterial or fungal infections.

The aim of the doctoral dissertation was to evaluate the prevalence of DM in a population of solid organ transplant recipients (SOTRs) in comparison to immunocompetent controls.

In the review article, the literature concerning demodicosis in different groups of patients under immunosuppression, including organ transplant recipients, was discussed. Some studies show a strong correlation between the disease and immunosuppression whereas others deny it. It is pointed out that demodicosis in immunosuppressed patients may have different, nonobvious manifestations.

In the second article, a case series of 4 patients with multiple skin side effects of immunosuppression and demodicosis was presented. What is highlighted in the work is that none of the patients contacted their health providers for the symptoms in skin of the face but when asked, all of them confirmed pruritus.

The third part of the doctoral dissertation is an original article presenting a study conducted in cooperation between Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Copernicus, with Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases of Medical University of Gdansk. The aim of the study was to evaluate the prevalence of Demodex mites in a group of organ transplant recipients in comparison to an immunocompetent control group as well as to find factors that are associated with the presence of demodicosis in organ transplant population. Two hundred twenty-five SOTRs were referred to a Demodex test. Although the results deny the hypothesis that SOTRs are prone to develop demodicosis, they show few

potential factors that are worth attention in dermatological examination in this population. Pruritus and exfoliation of skin of the face are two symptoms whose presence might suggest demodicosis. Among patients with tacrolimus treatment Demodex test was positive more often than among patients with cyclosporine A.

The articles in doctoral dissertation contribute to better understanding of the agenda of skin complications among SOTRs and other groups of patients under chronic immunosuppression. To the best of our knowledge, this is the biggest study concerning the topic of demodicosis in population of SOTRs. Conclusions of the study point clinical symptoms that are directly related to the risk of developing demodicosis and may commit to both scientific development and better dermatological care of SOTRs population.

IV. WPROWADZENIE

Nużeniec (*Demodex* spp., DM - ang. Demodex Mites) jest najbardziej rozpowszechnionym ektoparazytem wśród ludzi, a jego obecność jest najczęściej fizjologiczna i bezobjawowa (1). Przenoszone są przy kontakcie bezpośrednim, a występowanie jest ściśle związane z wiekiem. U osób powyżej 71. roku życia, DM stwierdza się nawet u 95% populacji i zaledwie u 13% dzieci w wieku od 3 do 15 lat (2).

Demodex folliculorum i *Demodex brevis* to dwa przedstawiciele klasy pajęczaków, rzędu roztoczy, bytujące wśród ludzi (1). Wszystkie formy rozwojowe *D. folliculorum* są większe od odpowiedników *D. Brevis* (3). Dorosłe osobniki mierzą średnio 280µm dla *D. folliculorum* i 166µm dla *D. Brevis* (4). Zasiedlają aparat włosowo-łojowy, a najczęstszymi obszarami skóry ich bytowania są rejony o zwiększonej liczbie gruczołów łojowych jak twarz (głównie *Demodex folliculorum*) oraz tułów (głównie *Demodex brevis*) (5).

Demodekoza skórna jest to choroba charakteryzująca się zwiększoną liczbą tych pajęczaków w obrębie skóry. Ponadto, DM są istotnym czynnikiem etiologicznym procesów zapalnych w obrębie brzegów powiek (demodekoza oczna) i zmian skórnych oraz świądu w obrębie ucha zewnętrznego (6). Podejrzewa się, że mogą brać udział w patogenezie trądziku różowatego, a także zapalenia mieszków włosowych. Wyróżnia się dwie postaci nużycy: pierwotną oraz wtórną (1).

Pierwotna postać związana jest z nadmiernym rozmnażaniem się parazytów bez zapalnych dermatoz. W tej postaci nie obserwuje się objawów towarzyszących trądzikowi różowatemu, takich jak rumień lub teleangiektazje, choć może występować lekki świąd. Demodekoza pierwotna dotyczy najczęściej osób po 40. roku życia (1). Z kolei postać wtórną rozpoznaje się u chorych z innymi schorzeniami skóry lub chorobami ogólnoustrojowymi. W tym przypadku, poza tym że liczba nużeńców jest zwiększona, to pojawiają się też zmiany skórne jak zapalenie okołoustne, trądzik różowaty czy łojotokowe zapalenie skóry. Charakterystyczny jest znaczny stan zapalny.

Wciąż nie ma jasnych danych na temat grup chorych predysponowanych do rozwoju demodekozy. W literaturze znaleźć można przesłanki o zwiększonym ryzyku rozwoju schorzenia wśród: osób poddawanych immunosupresji miejscowej lub ogólnoustrojowej, pacjentów z HIV/AIDS, chorych na nowotwory, cukrzycę i inne przewlekłe choroby, które mogą powodować obniżenie odporności (1).

DM uznawany był jako komensał dla ludzi, żywiący się wydzieliną gruczołów oraz naskórkiem. Odpowiedź na pytanie, dlaczego u niektórych osób jest patogenem powodującym reakcje miejscowe, nie jest jasna tak jak to, czy powodem jest znacznie

zwiększona liczba osobników tych roztoczy, czy nadmierna i nieadekwatna reakcja immunologiczna organizmu pacjenta. Mumcuoglu i Akilov w 2004 oraz 2005 roku opublikowali badania podejmujące temat patogenez demodekozy (7,8). Autorzy wskazują między innymi, że odpowiedź osobnicza zależna jest od typu HLA, gdzie HLA Cw2 zwiększa ryzyko demodekozy (8). Obecność DM związana jest z dwiema przeciwnymi reakcjami. Z jednej strony pobudzany jest system odpornościowy, czego skutkiem jest obecność grudek, krostek czy telangiektazji. Poszerzenie naczyń krwionośnych może tym bardziej polepszać warunki bytowania DM, co wręcz porównuje się do błędnego koła wzajemnie napędzających się patologicznych czynników (9). Z drugiej strony, aby umożliwić swoje przetrwanie, DM powodują lokalną immunosupresję, wpływając na ilość i funkcję limfocytów T (7).

Temat nużycy wraca nieustannie w pracach podejmujących temat patogenez trądziku różowatego. Metaanaliza ponad 1500 pacjentów z trądzikiem różowatym wskazuje wyraźnie częstsze występowanie, jak i znacząco większą gęstość nużeńca w badanych obszarach skóry w tej populacji (10). Niektóre prace sugerują wręcz, że trądzik różowaty grudkowo-krostkowy może być rozważany jako przewlekła infekcja DM z powiązaniem z tym wyczerpaniem limfocytów T (11,12).

W literaturze opisanych jest kilka metod diagnostycznych demodekozy. Najczęściej używaną jest powierzchowna biopsja skóry (SSSB - ang. standardised skin surface biopsy) (1,13). Szkiełko mikroskopowe z nałożonym klejem cyjanoakrylowym przykładane jest na badany obszar skóry o wielkości około 1 cm². Po wyschnięciu (około 1 minuta), szkiełko odrywa się od skóry i po odpowiednim przygotowaniu analizuje się pod mikroskopem. Obecność co najmniej 5 organizmów uznawana jest za wynik dodatni (13). Kolejne badania wskazują jeszcze większą dokładność metody przy zastosowaniu dwóch kolejnych biopsji na tym samym obszarze (14).

Direct Microscopic Evaluation (DME) to następna z metod diagnostycznych nużycy. Polega ona na ocenie mikroskopowej zeszkrobiny z wybranego obszaru skóry. Próbkę pobierana jest skalpelem po wcześniejszej próbie ucisku wokół obszaru, aby otrzymać jak najwięcej wydzieliny gruczołów i co za tym idzie, możliwych DM. Podobnie jak w poprzedniej metodzie, wykrycie co najmniej 5 osobników na obszarze 1 cm² daje wynik dodatni. Badanie Askin i Seckin wskazuje na wyższą czułość badania i większą gęstość DM przy zastosowaniu SSSB w porównaniu do DME (36.5±8.3 oraz 3.4±1.2, odpowiednio dla SSSB i DME) (15). Z drugiej strony, badanie Yun *et al* wskazuje wyższą czułość metody przy zastosowaniu DME zwłaszcza wśród pacjentów z trądzikiem różowatym (12.4±3.5 dla DME

oraz 3.6 ± 1.2 dla SSSB) i bardziej rozszanymi zmianami skórnymi (17.5 ± 3.7 dla DME oraz 6.0 ± 2.7 dla SSSB) (16).

Dermoskopia, badanie szybko i łatwo dostępne w gabinecie dermatologicznym, jest wskazywana jako przydatne narzędzie w diagnostyce demodekozy. W obrazie dermoskopowym obserwuje się ujścia gruczołów czy mieszków włosowych z wystającymi ogonami osobników DM (17,18).

Dzięki rozwojowi medycyny transplantacyjnej populacja biorców przeszczepów powiększa się, a pacjenci żyją dłużej. Przewlekła, często wielolekowa immunosupresja jest niezbędna od momentu przeszczepienia, aby zapobiegać ostremu i przewlekłemu odrzucaniu, tym samym wydłużając przeżycie narządu przeszczepionego i pacjenta (19). Terapia ta niesie nieodłączne ryzyko wielu działań niepożądanych, w tym infekcji skórnych wywołanych przez bakterie, wirusy czy grzyby (20). Nietypowy obraz kliniczny, szybka eskalacja objawów czy toksyczny wpływ leków na narząd przeszczepiony sprawiają, że infekcje skórne nierzadko są wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym dla lekarzy prowadzących (20).

Predyspozycja biorców przeszczepów do infekcji czy innych chorób skóry i coraz liczniejsze doniesienia o demodekzie wtórnej jako chorobie, która może występować częściej u osób z obniżoną odpornością rodzą pytanie, czy problem ten dotyczy również pacjentów po transplantacjach.

VI. CELE PRACY

CEL GŁÓWNY:

Ocena występowania *Demodex* spp. w populacji chorych po przeszczepieniu narządów.

CELE SZCZEGÓŁOWE:

Publikacja 1: Przegląd i analiza literatury obejmującej występowanie demodekozy ze szczególnym uwzględnieniem badań wśród pacjentów z obniżoną odpornością, w tym biorców przeszczepów.

Publikacja 2: Prezentacja serii przypadków pacjentów z objawową demodekozą jako jednej ze skórnych komplikacji przewlekłej immunosupresji u chorych po transplantacjach.

Publikacja 3: Ocena występowania *Demodex* spp. w populacji chorych po przeszczepieniu narządów w porównaniu do grupy kontrolnej oraz próba oceny współistniejących czynników zwiększających ryzyko wystąpienia demodekozy w tej grupie. Próba wskazania klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych najsilniej korelujących z infestacją DM.

VII. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Publikacja 1

Marquardt-Feszler A, Cekała K, Dębska-Ślizień MA, Imko-Walczuk B

Demodicosis among immunocompromised patients: a review

Pierwsza z prac wchodzących w skład rozprawy, opublikowana w czasopiśmie Postępy Dermatologii i Alergologii, zbiera i podsumowuje dostępną literaturę na temat występowania nużycy w różnych grupach pacjentów pod wpływem immunosupresji (21). Tworzenie przeglądu zarejestrowano pod numerem CRD42021253249 w Międzynarodowym Prospektywnym Rejestrze Przeglądów Systematycznych (PROSPERO, ang. *International Prospective Register of Systematic Reviews*). Przegląd zakończono 1 marca 2021 roku. Głównym źródłem literatury była wyszukiwarka Pubmed. Wykluczono prace i badania dotyczące zwierząt. Zbiór i analizę literatury wykonano według wytycznych PRISMA 2020 (22). Uwzględniono 13 prac oryginalnych, 23 opisy przypadków oraz 10 prac przeglądowych obejmujących następujące powody obniżenia odporności:

- Ludzki wirus niedoboru odporności/ Zespół nabytego niedoboru odporności (HIV/AIDS)
- Leczenie immunosupresyjne z powodu przeszczepienia narządu łitego lub szpiku kostnego
- Leczenie immunosupresyjne ogólnoustrojowe z innych powodów:
 - a) Reumatoidalne zapalenie stawów
 - b) Toczeń rumieniowaty krążkowy (DLE, ang. Discoid Lupus Erythematosus)
 - c) Łuszczyca
 - d) Pęcherzyca zwykła
 - e) Łysienie plackowate
 - f) Liszaj płaski
- Formy leczenia immunosupresyjnego miejscowego:
 - a) Fototerapia
 - b) Maść z glikokortykosteroidem, takrolimusem lub pimekrolimusem
- Inne:

- a) Leczenie chorób nowotworowych inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
- b) Choroby hematologiczne, m.in. ostre czy przewlekłe białaczki
- c) Alergiczny nieżyt nosa
- d) Cukrzyca
- e) Niewydolność serca.

Literatura często podaje, że osoby z obniżoną odpornością są predysponowane do rozwoju demodekozy. W pracy zwrócono uwagę, że ten wniosek oparty jest głównie na badaniach przeprowadzonych na małych grupach pacjentów i opisach przypadków. Można znaleźć prace, które zaprzeczają tym doniesieniom, z kolei niektóre prace sugerują silną korelację immunosupresji z infestacją DM. Pacjenci o obniżonej odporności to heterogenna grupa, w związku z czym zaznaczono, że wyciągnięcie jednego wniosku może być dla całej populacji trudne lub niemożliwe. Wydaje się, że powód, rodzaj i długość trwania immunosupresji, a nawet typ i kolor skóry to czynniki mogące mieć wpływ na otrzymane wyniki obserwacyjne. Podjęto również tematykę patogenetyczną, jak dotąd nie do końca wyjaśnionego zagadnienia, zwłaszcza pod kątem mechanizmów immunologicznych. Wykazano także, że nużycy wśród pacjentów o obniżonej odporności może mieć niejednoznaczne, niespecyficzne manifestacje i w związku z tym w diagnostyce różnicowej zmian na skórze twarzy u pacjentów o obniżonej odporności należy zawsze pamiętać o demodekozie.

Wkład w powstanie publikacji: koncepcja pracy, zbiór i analiza piśmiennictwa, napisanie pierwotnej wersji manuskryptu, udzielenie odpowiedzi na pytania recenzentów, przygotowanie tabeli, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji.

Demodiosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series

Kolejną pracę wchodzącą w skład rozprawy opublikowano w czasopiśmie American Journal of Case Reports w 2022 roku (23). Przeanalizowano dane kliniczne pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy zgłaszali się do Poradni Skórno-Wenerologicznej Copernicus w Gdańsku do grudnia 2021 roku z powodu komplikacji skórnych przewlekłej immunosupresji. Z tej populacji wybrano 4 osoby, u których stwierdzono w trakcie wizyty między innymi demodekozę. Innymi skórnymi powikłaniami immunosupresji były: rak podstawnokomórkowy (ang. Basal cell carcinoma, BCC), rogowacenie słoneczne, brodawki łojotokowe. Częstość występowania wyżej wymienionych jednostek chorobowych jest niezaprzeczalnie wyższa w populacji SOTRs, jednak rola nuzycy jest wciąż niejasna. Ze względu na fakt, że u wszystkich opisanych w pracy pacjentów stwierdzono BCC, podjęto próbę znalezienia w literaturze danych łączących BCC z DM. Jedno z dwóch znalezionych badań nie wskazuje żadnej korelacji (24). Drugie, w którym badano 32 BCC skóry powiek, wskazuje na wyższą częstość występowania i gęstość DM w porównaniu do grupy kontrolnej (zmiany łagodne powiek). Autorzy sugerują, że DM może mieć kancerogeny wpływ i pobudzać rozwój BCC poprzez irytację lub stymulowanie przewlekłego stanu zapalnego, ale też że możliwym wytłumaczeniem zwiększonej ilości DM są powstające w przebiegu rozwoju BCC zmiany w tkance podskórnej, między innymi rozplem większej ilości naczyń krwionośnych, które umożliwiają i ułatwiają bytowanie DM w tych obszarach skóry (25).

W pracy zaznaczono, że choć każdy z pacjentów cierpiał z powodu świądu skóry twarzy i innych objawów (grudek, krostek, poszerzonych naczyń, suchości), żaden z nich nie szukał pomocy z tego powodu. Przy potwierdzeniu przez pacjenta świądu twarzy, zalecono rozważenie nuzycy w diagnostyce różnicowej. Po potwierdzeniu w badaniu diagnostycznym nuzycy i leczeniu uzyskiwano redukcję świądu twarzy, poprawę stanu estetycznego a także ograniczenie przewlekłego procesu zapalnego skóry twarzy.

Wkład w powstanie publikacji: koncepcja pracy, zbiór i analiza piśmiennictwa, napisanie pierwotnej wersji manuskryptu, udzielenie odpowiedzi na pytania recenzentów, przygotowanie tabeli, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji.

Publikacja 3

Marquardt-Feszler A, Ruszkowski J, Cekała K, Dębska-Ślizień MA,

Imko-Walczuk B

Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study

Trzecia z prac wchodzących w skład rozprawy to praca oryginalna opublikowana w czasopiśmie Postępy Dermatologii i Alergologii w 2024 roku (26). Prezentuje badanie powstałe we współpracy Poradni Skórno-Wenerologicznej Copernicus w Gdańsku z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Badanie przeprowadzono między grudniem 2018 a wrześniem 2022 roku. Każdy biorca przeszczepu po wyrażeniu świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu w trakcie wizyty, został skierowany na badanie w kierunku nużycy. Do grupy kontrolnej włączono pacjentów tej samej Poradni. Kryteria włączenia i wyłączenia obu grup przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia grup badawczej i kontrolnej.

Grupa badawcza	
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Biorcy przeszczepów narządów litych	Wiek poniżej 18 lat w momencie wizyty
Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu	
Grupa kontrolna	
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu	Wiek poniżej 18 lat w momencie wizyty
	Historia leczenia immunosupresyjnego ogólnoustrojowego czy miejscowego

W badaniu wykorzystano dwie metody diagnostyczne nużycy. Metodą główną była analiza pod mikroskopem zeszkrobiny z obszaru skóry wielkości 1 cm² pobranych z twarzy z obszaru występowania objawów skórnych lub z miejsca typowego dla występowania nużeńca

(strefa T). Obecność co najmniej 5 osobników stanowiła wynik pozytywny. Metoda diagnostyczna wykorzystana w badaniu dyktowana była standardem diagnostycznym pracowni laboratorium znajdującego się w ośrodku badawczym. Metodą dodatkową, potwierdzającą rozpoznanie było badanie dermoskopowe skóry twarzy (10x powiększenie), którego celem było znalezienie znaków demodekozy w postaci ogonów nużeńca lub ujść przewodów mieszków włosowych wypełnionych nużeńcami.

W trakcie wizyty w Poradni Skórno-Wenerologicznej u każdego kierowanego na badanie chorego oceniono jednocześnie występowanie niżej wymienionych objawów skóry twarzy:

- Rumień/ telangiektazje
- Grudki/ krosty
- Świąd
- Złuszczenie.

Zebrano następujące dane z dokumentacji medycznej, które uwzględniono w badaniu:

- Data transplantacji (czas między datą transplantacji a badaniem w kierunku nużycy użyto w badaniu jako czas trwania immunosupresji)
- Narząd przeszczepiony
- Wywiad co do hemodializy/dializy otrzewnowej
- Przeszczep wyprzedzający
- Przyczyna niewydolności narządu przeszczepionego
- Rodzaj leków immunosupresyjnych stosowanych w momencie przeprowadzenia badania w kierunku nużycy, bez uwzględnienia dawek.

Do badania zakwalifikowano 225 SOTRs oraz 95 ochotników do grupy kontrolnej. Charakterystyka grupy badawczej oraz kontrolnej znajduje się w tabeli 1 artykułu (26). Wynik badania w kierunku nużycy był dodatni u 21 biorców przeszczepów (9.3%, 95% CI:5.9–13.9%) oraz 6 (6.3%) pacjentów z grupy kontrolnej. Badanie nie wykazało, aby nużycza występowała częściej w populacji SOTRs w porównaniu do pacjentów nie będących pod wpływem immunosupresji [surowy iloraz szans 1.52 (95% CI: 0.60–3.91), $p = 0.38$]. Rodzaj narządu przeszczepionego również nie stanowił czynnika ryzyka dodatniego testu diagnostycznego.

Mimo braku bezpośredniej korelacji między nużycą a przewlekłą immunosupresją z powodu przeszczepienia narządów, kontynuowano analizę w celu znalezienia ewentualnej korelacji z poszczególnymi lekami czy objawami podmiotowymi i przedmiotowymi. Badanie

wskazuje różnice w występowaniu nużycy pośród pacjentów w trakcie terapii lekami z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Wśród 145 pacjentów leczonych takrolimusem, u 18 stwierdzono pozytywny wynik w kierunku nużycy (12.4% 95% CI: 7.9-18.9%), z kolei u chorych leczonych cyklosporyną taki wynik został potwierdzony tylko w 3 przypadkach (4.0%, 95% CI: 0.9- 11.6%). W naszym badaniu, leczenie takrolimusem stanowi czynnik ryzyka rozwoju nużycy (skorygowany iloraz szans: 3.73, 95% CI: 1.03-13.59, $p = 0.046$). Terapia lekami z innych grup immunosupresantów (glikokortykosteroidy, azatiopryna, mykofenolan mofetylu czy inhibitory kinazy mTOR) nie były związane z pozytywnym wynikiem w kierunku nużycy ($p > 0.05$, szczegóły w Tabeli 3 artykułu (26)).

Wszyscy chorzy w grupie badanej zostali jednocześnie przebadani dermatologicznie. Stwierdzono następujące objawy kliniczne:

- Rumień/ telangiektazje- 72 pacjentów [32.0% (95% CI: 26.0–38.5)]
- Grudki/ krosty- 37 pacjentów [16.4% (95% CI: 11.9–21.9)]
- Świąd- 36 pacjentów [16.0% (95% CI: 11.5–21.5)]
- Złuszczenie- 20 pacjentów [8.9% (95% CI: 5.5–13.4)].

Traktując użytą w badaniu metodę diagnostyczną, DME, jako 'złoty standard', wszystkie objawy charakteryzowały się niską czułością (poniżej 50%) i wyższą swoistością. Z drugiej strony, objawy charakteryzowała dość wysoka wartość predykcyjna ujemna, tzn. brak objawów sugeruje wysokie prawdopodobieństwo negatywnego badania w kierunku nużycy. Świąd cechowała największa równowaga między czułością a specyficznością, a złuszczenie charakteryzowało się największą dokładnością diagnostyczną (dokładne wartości zawarto w Tabeli 4 artykułu (26)).

W literaturze można znaleźć przesłanki na temat częstszego występowania świądu skóry twarzy u pacjentów z nużycą. W badaniu przeprowadzonym przez Karıncaoglu *et al* skierowano na badanie w kierunku nużycy 67 pacjentów z niewydolnością nerek. Stwierdzono większą gęstość DM wśród pacjentów przewlekle dializowanych oraz, choć nie było to istotne statystycznie, częstsze zgłaszanie świądu twarzy przez pacjentów z dodatnim wynikiem w kierunku nużycy (27).

Największym ograniczeniem pracy jest metoda diagnostyczna użyta w badaniu, podyktowana standardem diagnostycznym Poradni, ze względu na doniesienia niektórych prac wskazujące na przewagę SSSB nad DME. Postanowiono wzbogacić badanie o dodatkową metodę diagnostyczną w postaci badania dermoskopowego skóry twarzy w obszarze strefy T w trakcie wizyty lekarskiej.

Wyniki badania zostały przedstawione na konferencji organizacji SCOPE (ang. Skin Care in Organ Transplant Patients-Europe) w Brukseli w listopadzie 2023 roku.

Wkład w powstanie publikacji: koncepcja pracy, obecność w trakcie wizyt u dermatologa (w tym celu uzyskano pisemną zgodę od zarządu COPERNICUS Podmiot Leczniczy sp. z o. o.), zbiór i przygotowanie danych użytych w badaniu, zbiór i analiza piśmiennictwa, napisanie pierwotnej wersji manuskryptu, udzielenie odpowiedzi na pytania recenzentów, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji.

VIII. PODSUMOWANIE CAŁOŚCI ROZPRAWY

Demodekoza wspominana jest nierzadko jako powikłanie skórne przewlekłej immunosupresji. Przegląd literatury pokazuje, że wnioski z przeprowadzonych dotychczas badań są często sprzeczne i oparte na małych grupach chorych lub wręcz na pojedynczych opisach przypadków, co nasuwa konkluzję, że wciąż istnieje potrzeba prowadzenia badań dotyczących nużycy. Istotnym aspektem pracy naukowej wydaje się możliwość lepszego poznania patogenetycznej choroby, zwłaszcza że obecność DM u większości populacji ogólnej jest całkowicie bezobjawowa.

Choć badanie oryginalne zawarte w rozprawie nie wskazuje, aby pacjenci po przeszczepieniu narządów byli statystycznie znamienne narażeni na rozwój demodekozy, zwrócono jednak uwagę na istotne kwestie diagnostyczne tej choroby. Terapia takrolimusem jako jednym z leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu narządu wydaje się być znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju nużycy. W praktyce klinicznej podejmując diagnostykę różnicową objawów takich jak świąd i złuszczenie skóry twarzy, należy pamiętać o demodekozie, zwłaszcza że wśród pacjentów pod wpływem immunosupresji schorzenie może mieć nieoczywiste manifestacje.

Dermatologia transplantacyjna to intensywnie rozwijająca się dziedzina z pogranicza dermatologii oraz transplantologii. Nie wszyscy biorcy przeszczepu są pod opieką dermatologa, lecz rosnąca świadomość na temat możliwych skórnych powikłań immunosupresji skutkuje coraz częstszym kierowaniem pacjentów do poradni dermatologicznych celem objęcia tej grupy chorych regularną opieką oraz uzupełniających okresowych badań kontrolnych skóry. Dzięki edukacji pacjentów rośnie wiedza na temat ryzyka rozwoju nowotworów i metod ich prewencji, jak na przykład noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej, stosowanie filtrów UV czy regularne przeprowadzanie samokontroli skóry. Pacjenci mimo to wciąż lekceważą niektóre objawy skórne jak wysypka czy świąd, co uwidoczniła także jedna z publikacji zawartych w rozprawie. Postawienie trafnej diagnozy oraz podjęcie leczenia nużycy to nie tylko lepszy komfort życia chorych czy też kwestia estetyczna, ale przede wszystkim jest to możliwość terapeutycznego ograniczenia przewlekłego stanu zapalnego skóry mogącego długofalowo nieść negatywne konsekwencje dla zdrowia pacjentów.

IX. PIŚMIENICTWO

1. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: Revisit and a proposed classification. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(6):1219–25.
2. Rather PA, Hassan I. Human demodex mite: The versatile mite of dermatological importance. *Indian J Dermatol*. 2014;59(1).
3. Nutting WB. Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) of man. *Int J Dermatol*. 1976 Mar;15(2):79-98.
4. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(5).
5. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(1):3-6.
6. Elston CA, Elston DM. Demodex mites. *Clin Dermatol*. 2014;32(6):739–43.
7. Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2004;18(4):440–4.
8. Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology*. 2005;210(2):109-14.
9. Forton FMN, De Maertelaer V. Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6).
10. Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3).
11. Blank CU, Haining WN, Held W, Hogan PG, Kallies A, Lugli E, et al. Defining 'T cell exhaustion.' *Nat Rev Immunol*. 2019;19(11).
12. Forton FMN. Rosacea, an infectious disease: why rosacea with papulopustules should be considered a demodicosis. A narrative review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36(7):987-1002.
13. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*. 1993 Jun;128(6):650-9.
14. Forton FM, De Maertelaer V. Two Consecutive Standardized Skin Surface Biopsies: An Improved Sampling Method to Evaluate Demodex Density as a Diagnostic Tool for Rosacea and Demodicosis. *Acta Derm Venereol*. 2017 Feb 8;97(2):242-248.
15. Aşkin Ü, Seçkin D. Comparison of the two techniques for measurement of the density of Demodex folliculorum: Standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(5).
16. Lee JR, Chul H, Yun J, Hwan Y, Baek JO, Roh JY. Demodex Mite Density Determinations by Standardized Skin Surface Biopsy and Direct Microscopic Examination and Their Relations with Clinical Types and Distribution Patterns. *Ann Dermatol [Internet]*. 2017;29(2):137–42.

17. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, Pagovitz O, David M. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol*. 2010;49(9).
18. Kara Y, Özden H. Dermoscopic findings of rosacea and demodicosis. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2).
19. Durlik M, Danielewicz R. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa: Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji. ; 2021.
20. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2007 Dec 20;357(25):2601–14.
21. Marquardt-Feszler A, Cekała K, Dębska-Ślizień A, Imko-Walczyk B. Demodicosis among immunocompromised patients: a review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022 Oct;39(5):829-837.
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021 Dec 1;10(1).
23. Marquardt-Feszler A, Dębska-Ślizień MA, Imko-Walczyk B. Demodicosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series. *American Journal of Case Reports*. 2022;23.
24. Talghini S, Fouladi DF, Babaeinejad S, Shenasi R, Samani SM. Demodex Mite, Rosacea and Skin Melanoma; Coincidence or Association? *Turkiye Parazitol Derg*. 2015 Mar;39(1):41-6.
25. Erbagci Z, Erbagci I, Erkiliç S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 2003;42(7):567–71.
26. Marquardt-Feszler A, Ruszkowski J, Cekała K, Dębska-Ślizień MA, Imko-Walczyk B. Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study. *Advances in Dermatology and Allergology [Internet]*. 2024;
27. Karıncaoglu Y, Seyhan ME, Bayram N, Aycan O, Taskapan H. Incidence of demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail*. 2005;27(5).

X. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Demodicosis among immunocompromised patients: a review

Adriana Marquardt-Feszler¹, Karolina Cekata¹, Alicja Dębska-Ślizień², Beata Imko-Walczyk³

¹Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

²Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

³Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Copernicus, Independent Public Healthcare Centre, Gdansk, Poland

Adv Dermatol Allergol 2022; XXXIX (5): 829–837

DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2022.120879>

Abstract

Introduction: Demodex mites (DM) are the most common ectoparasites of humans. Demodex folliculorum and Demodex brevis are the two species we are hosts for. Through the years there have been more data proving DM to be a pathogenic parasite. To this date it has not clear which groups of patients are clearly prone to develop demodicosis.

Aim: To present a literature review in order to analyse and establish whether immunosuppressed patients are prone to develop demodicosis.

Material and methods: Data were collected mostly from the PubMed database and through citation searching of the articles.

Results: A total amount of 23 case reports and 13 original works were included. Out of them, 4 original works deny the correlation between demodicosis and immunosuppression whereas 9 original works suggest that correlation.

Conclusions: Demodicosis seems to be correlated with immunosuppression, but it requires more study in the future.

Key words: demodicosis, demodex folliculorum, immunosuppression, organ transplantation.

Introduction

Demodicosis is a skin disease caused by Demodex mites (DM). The two species pathogenic for humans are Demodex folliculorum and Demodex brevis [1]. Demodex folliculorum was first described in 1842 by Simon [2]. DM are known as a part of the normal skin fauna and the most frequent ectoparasites of humans which occur worldwide [2, 3]. The presence of DM in most people is of no consequence [1]. They spread by skin-to-skin contact and the incidence of infestation is highly related to the age of the patient [2, 3]. The disease is mostly acquired at a young age [1]. The pervasiveness of DM in people over 71 years is about 95%. Moreover, men are predominantly more heavily infested than women [3].

Demodicosis is associated with involvement of pilosebaceous units predominantly found in the follicles of the eyelids, the nose and the nasolabial folds [1, 2]. We can distinguish two clinical variants: primary and secondary. Primary demodicosis is related with abnormal escalation in mite colonization in patients with the absence

of inflammatory dermatoses. Moreover, remission of the disease occurs only after the proper treatment [1]. Primary demodicosis is associated with pityriasis folliculorum, nodulocystic demodicosis, blepharitis, perioral dermatitis and auricular demodicosis [1, 2].

Secondary demodicosis is classified as the presence of DM in patients with other skin or systemic diseases. The disease is frequently recognized in immunosuppressed patients [1]. A more extensive variety of manifestations of demodicosis are found in immunosuppressed patients compared with immunocompetent people [3]. However, there can be found limited literature data based on major groups confirming those assumptions (Table 1). Most often the authors present only single cases of patients with demodicosis under immunosuppression due to organ transplantation, HIV/AIDS and others (Table 2).

A diagnosis of demodicosis is made on the basis of microscope analysis of scrapings of the skin or standardized skin surface biopsies (SSSB) from different regions like the forehead, cheeks, nose or chin. Determination of five or more parasites in 1 cm² area using a light mi-

Address for correspondence: Adriana Marquardt-Feszler, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland, e-mail: ada.marquardt@gmail.com

Received: 8.04.2021, **accepted:** 18.05.2021.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

Table 1. Studies on demodicosis including patients under immunosuppression

Year of publication	Authors of the study	Number of patients in the study	Reason for immunosuppression
1998	Roihu <i>et al.</i> [39]	40	DLE
2001	Aydingöz <i>et al.</i> [11]	12	Organ transplantation
2007	Ciftci <i>et al.</i> [46]	41	Rheumatoid arthritis
2008	Kulac <i>et al.</i> [34]	45	Phototherapy
2011	Gerber <i>et al.</i> [44]	19	EGFR inhibitors therapy in cancer
2012	Teraki <i>et al.</i> [37]	16	Tacrolimus ointment
		22	Steroid
2013	Kosik-Bogacka <i>et al.</i> [45]	95	Haematological diseases (acute leukaemias, non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemia, myeloproliferative syndromes, multiple myeloma)
2013	Wiwanitkit <i>et al.</i> [19]	60	HIV
2015	Talghini <i>et al.</i> [40]	32	DLE
2019	Arli <i>et al.</i> [41]	30	Allergic rhinitis
		30	Diabetes
		32	Both allergic rhinitis and diabetes
2020	Dursun <i>et al.</i> [38]	42	DLE
2020	Keles <i>et al.</i> [4]	45	Psoriasis vulgaris, pemphigus vulgaris, alopecia areata, or lichen planus
2020	Yüksel <i>et al.</i> [42]	36	Heart failure

EGFR – epidermal growth factor receptor, HIV – human immunodeficiency virus, DLE – discoid lupus erythematosus.

Table 2. Case reports presenting patients under immunosuppression with demodicosis

Year of publication	Authors	Number of patients with demodicosis	Reason for immunosuppression or immunosuppressive treatment	Presented symptoms	Treatment
1989	Ashack <i>et al.</i> [31]	1	HIV	Folliculitis, pruritus	Lindane
1989	Dominey <i>et al.</i> [26]	2	HIV	Papular, nodular, vesicular, eruption, pruritus	Benzene hydrochloride/ Permethrin
1991	Banuls <i>et al.</i> [23]	1	HIV	Papular eruption, pruritus	Crotamiton
1992	Sanchez-Viera <i>et al.</i> [24]	1	HIV	Papular, pustular eruption	Erythromycin
1993	De Jaureguierry <i>et al.</i> [25]	1	HIV	Papular nodular, pustular eruption, pruritus	Prioderm
1993	Redondo Mateo <i>et al.</i> [22]	1	HIV	Papular, pustular eruption, pruritus	Crotamiton
1996	Barrio <i>et al.</i> [27]	1	HIV	Papules	Erythromycin and metronidazole
1998	Sarro <i>et al.</i> [28]	1	HIV	Area of dry skin	Topical sulphur
1999	Patrizi <i>et al.</i> [29]	1	HIV	Papules, pustules	Crotamiton
2001	Jansen <i>et al.</i> [30]	1	HIV	Papules, pustules	Permethrin
2002	Aquilina <i>et al.</i> [21]	1	HIV	Papular and pustular eruption	Ivermectin and permethrin
2003	Lübbe <i>et al.</i> [36]	1	Pimecrolimus cream	Papular facial flare	Doxycycline

Table 2. Cont.

Year of publication	Authors	Number of patients with demodicosis	Reason for immunosuppression or immunosuppressive treatment	Presented symptoms	Treatment
2004	Delfos <i>et al.</i> [33]	2	HIV	Maculopapular and pustular rash	Metronidazole/ivermectin
2004	Antille <i>et al.</i> [35]	1	Tacrolimus ointment	Rosacea	Doxycycline
2006	Lotze <i>et al.</i> [14]	1	Chronic idiopathic myelofibrosis	Rash mimicking aGvHD	Lindane
2008	Aisa <i>et al.</i> [15]	2	Leukaemia	Multiple papules and pustules with erythema mimicking aGvHD	Topical sulfur
2012	Roman-Curto <i>et al.</i> [16]	1	Leukaemia	Facial erythema with oedematous micropapules mimicking aGvHD	Permethrin and metronidazole
2013	Cotliar <i>et al.</i> [17]	1	Leukaemia	Patchy and confluent erythema	Ivermectin
2014	Yamaoka <i>et al.</i> [20]	1	HIV	Butterfly rash-like rosacea	Crotamiton
2016	Chovatiya <i>et al.</i> [9]	4	Organ transplantation	Acneiform eruption, papules	Doxycycline/permethrin
2018	Chen <i>et al.</i> [13]	2	Leukaemia/primary myelofibrosis	Monomorphic erythematous papules with oedema mimicking aGvHD	Ivermectin and permethrin
2019	Hachfi <i>et al.</i> [32]	1	HIV	Maculopapular, pustular and squamous erythematous rash	Metronidazole
2020	Tahir <i>et al.</i> [12]	1	leukaemia	Facial puffiness, redness and bilateral periorbital oedema	Ivermectin

HIV – human immunodeficiency virus.

croscopie is considered as a positive result [1, 4]. Symptomatic demodicosis may be observed as acne rosacea, pityriasis folliculorum, papulopustular eruptions, perioral dermatitis or blepharitis (Figure 1).

Treatment of demodicosis is based on weakly evidence. In the therapy, mostly used topical sulfur products are: permethrin and ivermectin [1, 3]. Facial Demodex infestations are also susceptible to doxycycline, erythromycin, dilute topical camphor and metronidazole [1, 3].

To this date it has not been clear which groups of patients are clearly prone to develop demodicosis. The conditions and medications affecting humoral and cellular immunity might cause the proliferation of DM. The literature predominately mentions immunosuppressive treatment, HIV/AIDS, cancer and diabetes.

Aim

This article presents collected knowledge focusing on groups of patients under immunosuppression.

Methods

The search was conducted following the PRISMA guidelines by two individual reviewers. The last date of investigation was 1 March 2021. The search aimed to find data on DM among immunosuppressed patients. Search terms included (demodicosis OR demodex) AND (immunosuppression OR transplant OR transplantation OR HIV OR AIDS OR lupus erythematosus). PubMed was the main search engine. We excluded studies concerning animals. A few articles were excluded or included only based on abstracts due to the language other than English or Polish. Additional articles were identified through reference search of the articles acquired via PubMed. The selection process resulted in a total amount of 13 original works, 23 case reports and 10 review articles on immunology, pathophysiology, treatment or other aspects of demodicosis. Details of the selection process are presented in Figure 2.



Figure 1. Demodicosis after organ transplantation. Source: private authors' collection

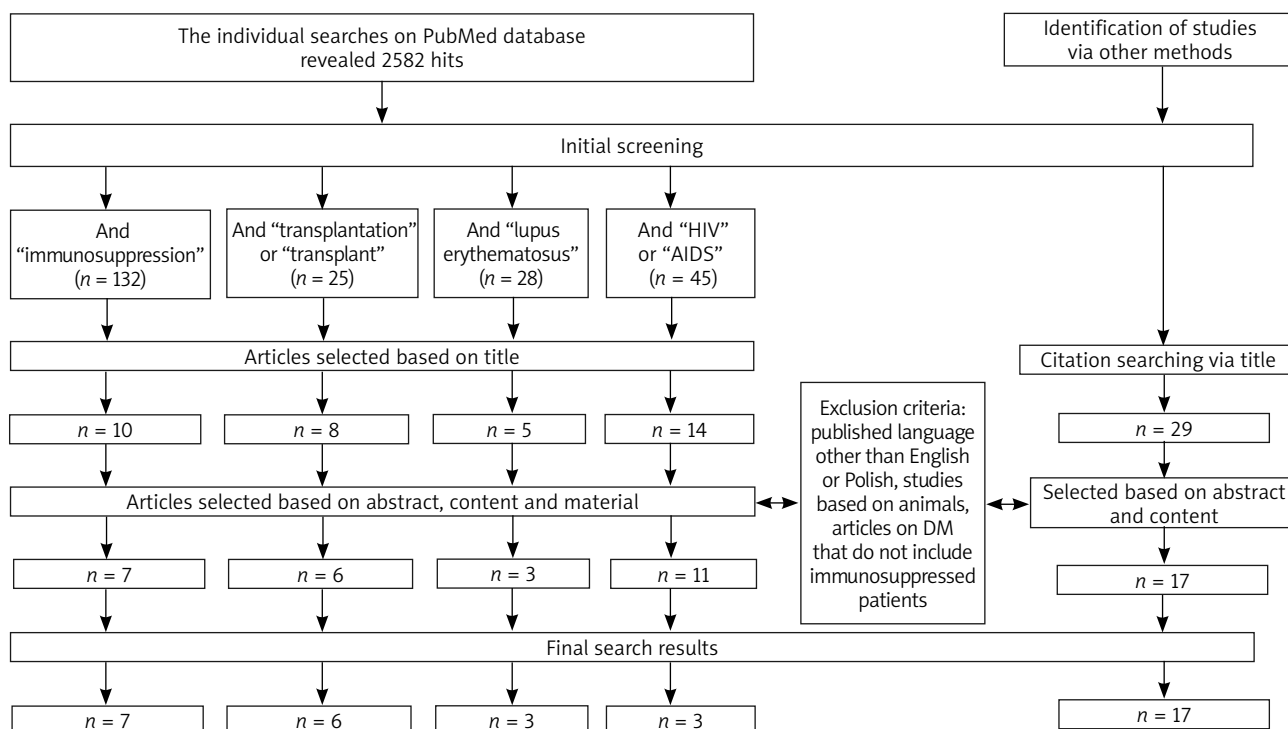
Pathogenesis

The pathogenesis of demodicosis is not entirely explained. A critical point is a transition to an inflammatory stage. It is largely obscure whether demodicosis is caused by a huge amount of DM or by an overshooting immune response. Some authors estimate that the identification of cathelicidin LL-37 in inflammatory dermatoses and the variance expression of various cytokines or proteins involved in inflammasome activation indicated the interaction between skin congenital immunity and microbial homeostasis [1, 5].

Demodex mites induce a strong immune response. Follicles infested with DM are sometimes surrounded

by spongiosis and lymphatic infiltrates. Tissues from rosacea-like patients have upregulation of inflammatory cytokines: tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β) and interleukin 8 (IL-8) [1]. The immune response is connected with the HLA- type. The HLA Cw2 phenotype increases the risk of infestation. Contrarily the HLA A2 phenotype seems to be protective. Patients without this allele recruit fewer CD8+ lymphocytes, have a less functional leukocyte response and might develop a humoral response with higher IgA concentrations [3]. This group is at risk of developing deep papular and papulopustular lesions that occupy larger areas of the skin [6].

Akilov and Mumcuoglu presented the immune response based on 29 patients with demodicosis. It was evaluated in the peripheral blood by identifying membrane markers of immune cells [7]. As shown, the absolute number of CD95+ was higher, whereas numbers of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ and the activity of leucocytes were lower. The number of CD20+ and function of B cells seems to be similar as in the control group. T cells seem to be the target of immunosuppression in DM infestation [8]. Apoptosis is a basic mechanism for positive and negative selection of T cells and B cells, which is important in the elimination of defective cells with ability to auto-respond (respond against itself). However, a defect in the control system of apoptosis may lead to complications in



*The amount of hits contains several duplicates.

Figure 2. Literature selection process according to PRISMA guidelines

the immune system, what can be the leading problem in demodicosis, as CD95+ cells are 2.5 times increased [7].

Demodicosis in patients after organ transplantation

Organ transplantation is in many cases a life-saving or life-extending procedure. However, patients after solid organ transplantation are prone to undergo many diseases as a consequence of immunosuppression. Skin infections that may be diagnosed more often are for example: herpes simplex zoster, varicella zoster virus or gram-positive bacteria. There are also a few articles connecting organ transplant recipients with demodicosis. In a case report presented by Chovatiya and Colegio we can find 4 cases of patients after renal transplantation with confirmed demodicosis [9]. A 66-year-old woman 4.5 years after renal transplant was referred to a transplant dermatology clinic by a nephrologist because of acute acneiform eruption. Microscopic evaluation revealed numerous DM. Then, a 55-year-old woman 6 months after transplantation, who also presented with pruritic acneiform papules, was positive for DM by mineral oil preparation. The third case presents a 44-year-old man after a second renal transplant 2 years earlier, after the first transplant in 1994. Leading symptoms of demodicosis were facial pustules. In the last case a 55-year-old man, 2 years after renal transplantation and 14 years following bone marrow transplantation, was referred to the clinic because of waxing and waning acneiform facial eruption on the forehead and cheeks. The patient was also diagnosed with demodicosis. All of the presented patients had previously unremarkable dermatological histories. The time between transplantation and the presentation of demodicosis varied from 5 months to 5 years. Interestingly, only 1 of 4 patients responded with full resolution to 5% permethrin. The other three resolved on oral antibacterial medication (doxycycline) within 1 year. The authors suggest that the problem of demodicosis as a secondary disease to solid organ transplantation may be more common than previously thought [9].

In the article by Aydingöz *et al.* in 1997, no correlation between immunosuppression and DM density was found based on two samples of SSSBs in a group of 30 organ transplant recipients [10]. The study was in 2001 revisited due to recommendations on the SSSB method modification. However, the change of method did not change the results of the study and diagnosis of 12 organ transplant recipients did not show any correlation between immunosuppressive therapy and organ transplantation [11]. Authors suggest that there may be factors other than immunosuppression influencing DM density. However, it must be highlighted that the group contained thirty, and then in 2001 only twelve renal transplant recipients. It is clear that bigger studies in this population are required as there is no more information to be found about de-

modicosis among patients after solid organ transplantation.

Similarly to solid organ transplantation groups, the literature presents only few case reports among patients after stem cells transplantation (SCT). In those cases, demodicosis mimics an acute cutaneous graft versus host disease (aGvHD). aGvHD is the main cause of facial erythema in this group of patients, but other reasons for the lesion must be also considered, for example drug reaction, viral exanthema or infestation of DM. Tahir *et al.* presents a 73-year-old patient after allotransplantation taking cyclophosphamide and cyclosporine [12]. After 32 days, a sudden onset of facial puffiness, redness and bilateral periorbital oedema was reported. Because of the concerns of aGvHD, topical hydrocortisone, oral antihistamines and systemic corticosteroids were recommended. As the symptoms did not resolve, biopsy was taken, what revealed several DM. The rash responded to two doses of ivermectin [12]. Chen *et al.* in another case report described 2 patients [13]. After about a month of immunosuppression therapy after SCT, erythematous papules with follicular prominence were reported. The differential diagnosis led to taking facial scrapings of both patients what revealed demodicosis. Both patients' eruptions resolved after treatment with ivermectin and permethrin [13]. The authors stated that to that point (2018) there were only 5 reported cases of demodicosis after SCT that were mistaken with aGvHD [14–17]. The time between transplantation and the onset of facial erythema varied from 23 to 197 days. What can be interesting about those cases, is the sharp border between the scalp and forehead. The “cut off” sign in demodicosis can be an important diagnostic tool and may help distinguish it from cutaneous aGvHD [12, 13].

Demodicosis in HIV patients

The human immunodeficiency virus (HIV) is a globally occurring pathogen that over time leads to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Progressing failure of the immune system, in the form of low levels of CD4+ T cells, dendritic cells and macrophages, may lead to several opportunistic infections and cancers. It has been frequently observed that among adults with HIV, there is a higher chance of papulopustular-type rosacea. Skin symptoms may be an important issue when considering HIV/AIDS as in many cases it can first manifest this way [18]. In the survey by Somsri and Wiwanitkit, among 60 patients with HIV, the rates of eyelash Demodex were 95% for patients with CD4+ count under 200 cells/ml, 70% for patients with CD4+ count between 200 and 500 cells/ml and finally 20% for those with over 500 CD4+ cells/ml [19]. As presented, there can be a strong correlation between the number of DM and CD4+ count. Due to the lack of studies carried out among bigger groups of patients, below we present cases that show the impor-

tance of considering Demodicosis as a skin manifestation of HIV/AIDS.

The case report presented by Yamaoka *et al.* highlights the observation of skin symptoms as very important when considering first manifestations of HIV [20]. In the face-skin biopsy of a patient who was at first suspected to have lupus erythematosus, there were found many DM and a variety of cellular infiltrates. What is more, in immunofluorescence a reduction of CD4+ was revealed whereas the number of CD8+ was elevated. After precise investigation of the patient's history which confirmed multiple sex partners, a serological test was taken. The CD4+ count was decreased to 62 cells/ml and his HIV viral load was 2400/ml. As authors report, approximately 90% of HIV patients suffer from skin or mucous membrane lesions [20].

In the case report and literature review by Aquilina *et al.*, a patient who was diagnosed with AIDS (stage 1) 1 year before, developed symptomatic demodicosis. The onset of symptoms was about 2 months after the beginning of antiretroviral therapy [21]. The CD4+ count was 150 cells/ml and HIV RNA was 200,000 copies/ml. After 1 month of therapy, the patient had a rapid virologic response with an undetectable viral load and an increase in CD4+ to 210/ml. After 2 months, the patient developed facial eruptions as papules and papulopustular forming plaques with erythema and oedema. The patient had no history of any facial features such as rosacea. After no response to ketoconazole and metronidazole, the scrapings of the face were taken and it demonstrated numerous DM. After treatment with ivermectin and 5% permethrin, no recurrence was observed within 1 year. What is remarkable about this case is that symptoms and inflammatory processes began while the immunity of the patient was being restored. As far as we are concerned, there are more cases in which patients with HIV/AIDS start to present demodicosis symptoms after the beginning of highly active antiretroviral therapy [22–31]. Interestingly, the case report presented by Hachfi *et al.*, found another suggestion on the topic [32]. The author presents a 34-year-old patient suffering from maculopapular and pustular rash on the face and upper limbs. Examination of scrapings enabled the identification of DM. What is more, leucolymphopenia and thrombocytopenia suggested an underlying immunosuppression, leading to the diagnosis of HIV (CD4+ 81 cells/ml, HIV load 70 400 copies/ml). Despite the anti-parasite treatment, 10 days after the beginning of antiretroviral treatment worsening of skin condition was observed. Inflammation and rapidly decreasing HIV load suggested the presence of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Corticosteroid therapy was necessary for 6 weeks. Similar observation can be seen in 2 cases presented by Delfos *et al.* [33]. The authors hypothesized that an aggravation of symptoms is caused by IRIS and thus by a local influx of immune-associated T cells. It seems that before the

onset of anti-retroviral treatment, the immune response is not strong enough to cause visible lesions. However, the delay between onset of anti-parasite and anti-retroviral treatment, to prevent the occurrence of IRIS, has not been yet determined [33].

Demodicosis in other conditions and diseases associated with immunosuppression

Demodicosis as a skin disease is also found in other conditions and diseases associated with immunosuppression.

One of the most common cases is a presence of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. Ultraviolet light (UV) is used in several dermatological diseases. Its immunosuppressive character helps to decrease symptoms in inflammatory diseases such as atopic dermatitis or psoriasis. However, it is considered to indicate the growth of DM as was presented in Kulac *et al.* study [34]. Forty-five patients (age range: 13–63), who received phototherapy based on a specific protocol suitable for each individual, were described. Thirteen, as compare to only three in the control group, were diagnosed with demodicosis. Clinical symptoms were present in eight of those thirteen patients. What can be also seen is that patients receiving PUVA were more likely to develop demodicosis than patients receiving narrow-band-UVB (7 out of 12 patients with PUVA compared to 6 out of 33 patients with narrow-band-UVB) what can be explained by the fact that UVA penetrates deeper in tissues and so causes a deeper immunosuppressive effect than narrow-band-UVB [34].

Moreover, DM could be connected with local immunosuppression therapy. Tacrolimus and pimecrolimus are commonly used in inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis (AD). Their mechanism includes inhibition of T-cell activation. Antille *et al.* presented a patient suffering from AD [35]. After several months of tacrolimus ointment treatment of the face, the patient developed rosacea. What is more, a similar case was reported 1 year earlier by Lübke *et al.* [36]. A patient with AD suffered from papular facial flare with abundant DM after pimecrolimus 1% ointment use for a few days. Both cases responded to doxycycline therapy. Then, in 2012, a bigger study was presented by Teraki *et al.* [37]. Forty-four patients with rosacea-like dermatitis were retrospectively reviewed, including those caused by tacrolimus and/or steroid ointments. DM were detected in higher density in 4 out of 7 patients with tacrolimus induced rosacea-like dermatitis and in 5 out of 6 patients with steroid induced rosacea-like dermatitis [37].

Some authors estimate that the frequency of demodicosis in discoid lupus erythematosus (DLE) patients is higher than in the immunocompetent population. The correlation between DM and DLE may differ in different populations, as there can be found opposite articles on

the topic. Dursun *et al.* in his project evaluated retrospectively the files of 42 patients with DLE. 50% of patients were Demodex positive [38]. In addition, the percentage of neutrophils was higher in the Demodex positive patients and the intensity of DM correlated positively with that. On the other hand, in the literature there can be also found studies denying connection between DLE and demodicosis. Roihu and Kariniemi studied the prevalence of DM in facial skin biopsies from a total number of 160 patients (80 patients with rosacea, 40 with facial eczematous eruption and 40 with DLE) [39]. The density of DM was significantly higher in the rosacea group than in eczema or DLE. Also, Talghini *et al.* in their study compared associations between demodicosis and basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), melanoma, DLE, and rosacea in 144 patients [40]. DM infestation rate did not differ significantly between controls and BCC, SCC or DLE, whereas it was higher in rosacea. Interestingly, the DM density was lower in melanoma. In both Roihu *et al.* and Talghini *et al.* works, immunosuppressive therapy does not seem to correlate with demodicosis [39, 40].

DM might be also connected with allergic rhinitis (AR) and diabetes mellitus. AR affects approximately 20–40% of the global population causing symptoms such as itching of the nose, discharge, sneezing, obstruction and itching and watering eyes. Diabetes increases the tendency for infection and may be the reason for development of complications in the long term. The study was conducted in 2014–2017 at the Ear, Nose and Throat (ENT) and Endocrinology Polyclinics of Mustafa Kemal University Medical Faculty Hospital, Turkey [41]. It included 92 patients, aged 18–70 years. The patients were divided into 3 groups: 30 diagnosed with AR, 30 diagnosed with Diabetes and 32 with both AR + Diabetes. DM positivity was determined in 44 (47.8%) of all patients and in 1 (3.3%) of the 30 subjects from the control group. In the patient group, DM was present in 14 (43.7%) Diabetes patients, in 12 (40%) AR patients and in 18 (60%) AR + Diabetes patients [41].

The last but not less important group is patients with heart failure (HF). In the study conducted by Yüksel *et al.*, the presence of DM was evaluated in 36 hospitalized HF patients compared to 36 healthy controls [42]. At least one DM was detected in 20 (56%) HF patients and in 9 (25%) people of the control group, whereas demodicosis was positive in 14 (40%) HF patients as 5 DM in 1 cm² are sufficient to confirm the diagnosis. The suggested reason for it is that both inflammation and immune system dysfunction are considered serious HF progression factors [42].

Discussion

Through the years, pathogenic features of DM have been confirmed and denied. Considering the percentage

of the population that carry the commensals without any symptoms it is sure that there must be factors that allow proliferation of mites to the critical level. Usually, the host's immune system tolerates the presence of mites and keeps its number under control [43]. The border between DM considered as commensals and then as parasites is discussed in many articles. The growing number of DM initiates the humoral immune inflammatory response causing visible cutaneous changes. Many possible factors have been mentioned. A study showed that patients with papulopustular rosacea have an increased pH of the face and the hydration level is reduced [43]. Gerber *et al.* in their work demonstrates that DM number in patients with papulopustular lesions is induced by the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor [44]. This strengthens the role of immunosuppression in the facilitation of mite proliferation. Keles *et al.* checked the density of DM at the beginning of immunosuppression therapy of 45 individuals [4]. The tests were made before the therapy, 1 month and 3 months into therapy. The test was negative at the beginning in all of the patients and then positive in 1 and 3 patients, 1 and 3 months later, respectively. In the control group 1 person was positive in the whole study. The results suggest an association between immunosuppressive therapy and the number of DM. However, we can also find studies denying the hypothesis. Kosik-Bogacka *et al.* compared the proportion of DM in the eyelashes of healthy and immunocompromised patients [45]. Eyelashes were taken from 95 patients and 1091 controls. In the study, immunosuppression did not seem to increase the rate of blepharitis as proportions and symptoms were similar in both groups. Unfortunately, no similar study on skin demodicosis was found to compare with ocular demodicosis. Ciftci *et al.* investigated 41 patients with RA and 27 matched controls. Similarly, the authors found no correlation between patients with RA and demodicosis [46].

The biggest limitation of this article is that studies with opposite results and conclusions can be found. Due to the fact that immunosuppressed patients are a varied and heterogeneous group, it may be hard or impossible to draw one, strong conclusion. The correlation between demodicosis and immunosuppression probably depends on the duration of immunosuppression, level of immunosuppression or skin type.

Conclusions

It is confirmed that demodicosis occurs under various clinical manifestations. Immunosuppression may be considered as a factor increasing the risk of this infection. However, this establishment is based mostly on case reports and limited groups, so bigger studies among immunosuppressed patients are required.

It is probably important to take under consideration the occurrence of demodicosis during the diagnostic

process of single or multiple skin lesions on the face in the medical examination of patients under immunosuppression. Especially that the test is inexpensive and not particularly difficult. It leads to starting of the appropriate treatment and improvement of the condition of the skin.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1219-25.
- Rufli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: biology and medical importance. A review. *Dermatologica* 1981; 162: 1-11.
- Elston CA, Elston DM. *Demodex* mites. *Clin Dermatol* 2014; 32: 739-43.
- Keles H, Yuksel EP, Aydin F, et al. Pre-treatment and post-treatment *demodex* densities in patients under immunosuppressive treatments. *Medicine* 2020; 56: 107.
- 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: 906-10.
- Mumcuoglu KY, Akilov OE. The role of HLA A2 and Cw2 in the pathogenesis of human demodicosis. *Dermatology* 2005; 210: 109-14.
- Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 440-4.
- Gazi U, Gureser AS, Oztekin A, et al. Skin-homing T-cell responses associated with *Demodex* infestation and rosacea. *Parasite Immunol* 2019; 41: e12658.
- Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2016; 16: 712-6.
- Aydingöz IE, Mansur T, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients. *Dermatology* 1997; 195: 232-4.
- Aydingöz IE, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients revisited. *Dermatology* 2001; 203: 272-3.
- Tahir S, Vadakara J, Lynch J, et al. *Demodex folliculorum* infestation mimicking acute cutaneous GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (Suppl): S342.
- Chen C, Timmerman D, Finnin CY, et al. Sparing of the scalp in severe *Demodex* folliculitis after stem cell transplantation. *JAAD Case Reports* 2018; 4: 1055-8.
- Lotze C, Krüger WH, Kiefer T, et al. Facial rash mimicking cutaneous acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation for osteomyelofibrosis – was *Demodex* the culprit? *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 711-2.
- Aisa Y, Mori T, Tanikawa A, et al. Demodicidosis as a cause of facial eruption developing early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int* 2008; 21: 1192-3.
- Román-Curto C, Meseguer-Yebra C, Cañueto J, et al. Demodicidosis simulating acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in one patient with acute lymphoblastic leukemia. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 387-90.
- Cotliar J, Frankfurt O. *Demodex* folliculitis mimicking acute graft-vs-host disease. *JAMA Dermatology* 2013; 149: 1407-9.
- Tschachler E, Bergstresser PR, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996; 348: 659-63.
- Wiwantkit S, Wiwantkit V. Prevalence of eyelash *demodex* among human immunodeficiency virus infected patients at different CD4+ count status. *Int J Trichology* 2013; 5: 166.
- Yamaoka T, Murota H, Tani M, et al. Severe rosacea with prominent *Demodex folliculorum* in a patient with HIV. *J Dermatol* 2014; 41: 195-6.
- Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive *Demodex* infestation during human immunodeficiency virus infection: a case report and literature review. *Dermatology* 2002; 205: 394-7.
- Redondo Mateo J, Soto Guzman O, Fernandez Rubio E, et al. *Demodex*-attributed Rosacea-like lesions in AIDS. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 437.
- Bañuls J, Ramon D, Aniz E, et al. Papular pruritic eruption with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1991; 30: 801-3.
- Sanchez-Viera M, Hernanz JM, Sampelayo T, et al. Granulomatous rosacea in a child infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 1010-1.
- De Jaureguiberry JP, Carsuzaa F, Pierre C, et al. Folliculite A *Demodex*: une cause de prurit au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Med Interne* 1993; 144: 63-4.
- Dominey A, Rosen T, Tschen J. Papulonodular demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 197-201.
- Barrio J, Lecona M, Hernanz JM, et al. Rosacea-like demodicidosis in an HIV-positive child. *Dermatology* 1996; 192: 143-5.
- Sarro RA, Hong JJ, Elgart ML. An unusual demodicidosis manifestation in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 120-1.
- Patrizi A, Trestini D, D'Antuono A, Colangeli V. Demodicidosis in a child infected with acquired immunodeficiency virus. *Eur J Pediatr Dermatol* 1999; 9: 25-8.
- Jansen T, Kastner U, Kreuter A, et al. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 144: 139-42.
- Ashack RJ, Frost ML, Norins AL. Papular pruritic eruption of *Demodex* folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 306-7.
- Hachfi W, Slama D, Ben Lasfar N, et al. Demodicosis revealing an HIV infection. *New Microbes New Infect* 2019; 31: 4-7.
- Delfos NM, Collen AFS, Kroon FP. *Demodex* folliculitis: a skin manifestation of immune reconstitution disease. *AIDS* 2004; 18: 701-2.
- Kulac M, Ciftci IH, Karaca S, et al. Clinical importance of *Demodex folliculorum* in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008; 47: 72-7.
- Antille C, Saurat JH, Lübke J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004; 140: 457-60.
- Lübke J, Stucky L, Saurat JH. Rosaceiform dermatitis with follicular *Demodex* after treatment of facial atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Dermatology* 2003; 207: 204-5.
- Teraki Y, Hitomi K, Sato Y, et al. Tacrolimus-induced rosacea-like dermatitis: a clinical analysis of 16 cases associated with tacrolimus ointment application. *Dermatology* 2012; 22: 309-14.
- Dursun R, Durmaz K, Oltulu P, et al. *Demodex* positive discoid lupus erythematosus: is it a separate entity or an overlap syndrome? *Dermatol Ther* 2020; 33: e13394.
- Roihu T, Kariniemi AL. *Demodex* mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 550-2.
- Talghini S, Fouladi DF, Babaeinejad S, et al. *Demodex* mite, rosacea and skin melanoma; coincidence or association? *Turkiye Parazit Derg* 2015; 39: 41-6.

41. Arlı C, Ozsan M, Gurkan E, et al. The incidence of Demodex folliculorum in the combination of allergic rhinitis and diabetes mellitus. *Iran J Parasitol* 2019; 14: 459-64.
42. Yüksel S, Yüksel EP. Increased demodex density in patients hospitalized for worsening heart failure. *J Pers Med* 2020; 10: E39.
43. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011; 222: 128-30.
44. Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, et al. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011; 222: 144-7.
45. Kosik-Bogacka DI, Łanocha N, Łanocha A, et al. Demodex folliculorum and Demodex brevis in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20: 159-63.
46. Ciftci IH, Dundar U, Cetinkaya Z, et al. Demodex folliculorum in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Parasitol* 2007; 52: 70-3.

Demodicosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEF 1 **Adriana Marquardt-Feszler**
CDEG 2 **Maria Alicja Dębska-Ślizień**
ACDEG 1 **Beata Imko-Walczyk**

1 Dermatology and Venereology Clinic, COPERNICUS, Independent Public Healthcare Centre, Gdańsk, Poland
2 Department of Nephrology, Transplantology and Internal Disease, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Corresponding Author: Adriana Marquardt-Feszler, e-mail: ada.marquardt@gmail.com
Financial support: None declared
Conflict of interest: None declared

Case series

Patients: Male, 79-year-old • Male, 64-year-old • Male, 70-year-old • Male, 68-year-old
Final Diagnosis: Demodicosis
Symptoms: Itch • papular skin lesion • telangiectasias
Medication: —
Clinical Procedure: —
Specialty: Dermatology • Transplantology

Objective: Rare coexistence of disease or pathology

Background: Patients after organ transplantation are, due to chronic immunosuppression, prone to have many cutaneous adverse events, both infections and neoplasms. Studies show that some groups of patients under chronic immunosuppression are prone to develop demodicosis. The significance of demodicosis in the population of organ transplant recipients has not been established yet.

Case Reports: We present 4 cases of patients with multiply dermatological complications of immunosuppression, in which one of them is demodicosis. The presented symptoms were itch, pustules, papules, and/or telangiectasias. Age of patients varied from 64 to 79 years old. Time between transplantation and diagnosis of demodicosis varied from 6 to 10 years. Other dermatological problems that appeared were basal cell carcinoma, actinic keratosis, and seborrheic keratosis. Patients showed complete resolution after treatment with topical ivermectin 10 mg/g and topical permethrin 50 mg/g. However, the medications were prolonged to 16 weeks in 1 case to reduce persistent papules and telangiectasias. The therapy did not cause any complications or disruptions in function of transplanted kidneys in any of reported patients.

Conclusions: Demodicosis may have a significant role in the group of infections that organ transplant recipients are prone to, and may co-exist with other dermatological diseases, including neoplasms. However, larger studies in the field are needed.

Keywords: Immunosuppression • Kidney Transplantation

Full-text PDF: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/936467>

 2254  1  3  29



Background

Long-term immunosuppression, which is mandatory among organ transplant recipients (OTRs), is a strong risk factor for skin complications such as infections and neoplasms [1]. The occurrence of non-melanoma cancers is much higher than in the general population and increases with time after transplantation [2,3]. Viral infections such as verrucae or herpes simplex are more common, as are bacterial and parasitic infections [4].

Demodex mites (DM) are the most common ectoparasites of humans [5]. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* are 2 representatives that are found in the normal skin of humans and occur worldwide [6,7]. Their presence is predominantly of no consequence and is acquired at a young age. Demodicosis is a skin disease caused by over-colonization of skin by DM and/or strong inflammatory reaction. Manifestation of demodicosis may be varied and nonspecific. The localization of their presence is associated with concentration of pilosebaceous units; they are mostly found in the follicles of the eyelids, the nose, and the nasolabial folds [7]. The diagnosis of demodicosis can be established based on methods such as Standardized Skin Surface Biopsy (SSSB), Direct Microscopic Evaluation (DME), evaluation of scrapings of the face, and dermoscopic evaluation of skin [8-11].

There can be distinguished 2 clinical variants of demodicosis [5]. Primary demodicosis refers to patients who have no other inflammatory dermatoses and is associated with pityriasis folliculorum, nodulocystic demodicosis, blepharitis, perioral dermatitis, and auricular demodicosis. Secondary demodicosis concerns the presence of DM in patients with other skin or systemic diseases. Symptomatic demodicosis may be observed as acne rosacea, pityriasis folliculorum, papulopustular eruptions, perioral dermatitis, and blepharitis. Secondary demodicosis is more frequently found among immunosuppressed patients. The literature contains studies evaluating the prevalence of DM in groups of patients under long-term immunosuppression for reasons other than solid organ transplantation. However, there is still only limited information and no strong conclusions are drawn about the significance of demodicosis as an infection that OTRs are prone to.

We report 4 cases of patients after kidney transplantation with skin complications of immunosuppression, in which 1 of them is demodicosis (Table 1).

Case Reports

Case 1

A 79-year-old man who underwent renal transplantation in 2009, with a history of glomerulonephritis and type 2 diabetes,

was referred to our dermatology clinic 9 years after transplantation because of actinic keratosis and seborrheic keratosis. His immunosuppression regimen consisted of mycophenolate mofetil (MMF), tacrolimus (TAC), and methylprednisolone (MP). The patient had no medical history of skin problems before transplantation. In the first visit, actinic keratosis and seborrheic keratosis were treated with cryotherapy. During control 1 year later, several face pustules, papules, and telangiectasias were observed (Figure 1). The patient reported strong itching of the face. Microscopic evaluation of scrapings of the face revealed numerous DM. One month of treatment with topical ivermectin 10 mg/g and topical permethrin 50 mg/g led to improvement of skin lesions and reduction of itch of the face. The therapy was continued for another month. At the same time, dermoscopic evaluation of a little erosion localized on the left temple raised a suspicion of a basal cell carcinoma (BCC). Two series of cryosurgery were performed and 4 weeks of therapy with fluorouracil 50 mg/g cream was recommended afterwards, with complete recovery. Consecutive follow-ups did not show recurrence of demodicosis or BCC.

Case 2

A 64-year-old man who underwent kidney transplantation in 2015 was referred to our dermatology clinic because of suspicion of skin cancer on the nose. The patient has been diagnosed incidentally in 1990 with left kidney agenesis. In 2003, a progressive loss of function of the kidney began to be observed. Two years of hemodialysis before transplantation were necessary. His immunosuppression regimen consisted of TAC and MP. In the first visit 6 years after transplantation, BCC was diagnosed and 2 series of cryosurgery were performed with consecutive topical imiquimod 50 mg/g therapy for 4 weeks. In addition, he reported having dryness, redness, and itching of the face skin. No papules or pustules were observed. Microscopic evaluation of scrapings of the face revealed numerous DM. After 1 month of treatment with topical ivermectin 10 mg/g and topical permethrin 50 mg/g, a control Demodex spp. test was negative. Ivermectin 10 mg/g therapy was continued for another 4 weeks. The BCC was healed with no recurrence in follow-ups.

Case 3

A 70-year-old man who underwent kidney transplantation in 2009, with a history of end-stage renal disease (ESRD) secondary to type 1 diabetes mellitus, was referred to our dermatological clinic 8 years after transplantation. His immunosuppression therapy consisted of MMF, cyclosporine A (CsA), and prednisone (P). The reason for referral was suspicion of skin cancer in the medial angle of the left eye, and dermoscopic evaluation suggested BCC. He has been directed for a surgical removal in the Plastic Surgery Department. The histopathological examination of the skin tumor revealed BCC nodulare

Table 1. Characteristics of studied patients.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age and gender	79 M	64 M	70 M	68 M
Original kidney disease	Glomerulonephritis, DM2	Agenesis	DM1	Glomerulonephritis
Time since transplantation to diagnosis of demodicosis	10 years	6 years	8 years	6 years
Daily doses of immunosuppression	MMF – 250 mg TAC – 1 mg MP – 4 mg	TAC – 2 mg MP – 4 mg	MMF – 500 mg CsA – 125 mg P – 5 mg	MMF – 1500 mg TAC – 2 mg P – 5 mg
Skin type [25]	I	II	II	II
Diagnostic method	Microscopic evaluation of scrapings of the face			
Type of skin lesions and symptoms	Itch, pustules, papules and telangiectasias	Itch, dryness and redness	Itch	Itch, burning, telangiectasias
Additional skin lesions	BCC, actinic keratosis, seborrheic keratosis	BCC	BCC, actinic keratosis	BCC, actinic keratosis, seborrheic keratosis
Treatment	TI 10 mg/g, TP 5%	TI 10 mg/g, TP 5%	TI 10 mg/g, TP 5%	TI 10 mg/g, TP 5%
Time of therapy to full resolution	8 weeks	8 weeks	16 weeks	8 weeks

BCC – basal cell carcinoma; CsA – cyclosporin A; DM1 – diabetes mellitus type 1; DM2 – diabetes mellitus type 2; DM – Demodex mites; M – male; MMF – mycophenolate mofetil; MP – methylprednisone; P – prednisone; TAC – tacrolimus; TI – topical ivermectin; TP – topical permethrin.



Figure 1. Papulopustular lesions and telangiectasias in the cheek of one of our patients diagnosed with demodicosis prior to any treatment.

polyposum. After a few months, another BCC was confirmed in dermoscopy and was treated with cryosurgery and fluorouracil 50 mg/g for 1 month. Due to his concern about itching of the face, he was referred to a Demodex test, which was positive. In the examination, no papules, pustules, or telangiectasias were observed. Topical ivermectin 10 mg/g and topical permethrin 50 mg/g were prescribed. After 2 months of therapy, a control test still showed presence of Demodex spp. After another 2 months of prolonged therapy, clinical improvement of the skin condition was noticed and itching of the face was significantly reduced. The BCC in the temple healed completely.



Figure 2. Telangiectasias in the cheek of one of the presented patients diagnosed with demodicosis prior to any treatment.

Case 4

A 63-year-old man who underwent kidney transplantation in 2014, with a history of glomerulonephritis, was referred to our dermatological clinic 1 year after transplantation for a routine dermatological follow-up. The immunosuppressive treatment consisted of MMF, TAC, and P. During annual examinations,

actinic keratosis and seborrheic warts were treated with cryotherapy. After 5 years of dermatological controls (6 years after transplantation), the patient reported itching and a burning feeling on the face. There were telangiectasias on skin of both cheeks (**Figure 2**). Microscopic evaluation of scrapings of the face revealed numerous DM. Eight weeks of treatment with topical ivermectin 10 mg/g and topical permethrin 50 mg/g resulted in disappearance of symptoms. During control 2 years later, a BCC was suspected in dermoscopy on the skin of a forearm. A photodynamic therapy preceded by photosensitizing with 5-aminolevulinic acid was planned. No recurrence of demodicosis was observed.

Discussion

Long-term immunosuppression causes multiple skin complications among OTRs [1]. Infucino et al found three-quarters of patients in the group of 812 OTRs had at least 1 cutaneous complication [12]. Gulec et al compared the prevalence of fungal infections in a group of 102 OTRs and 88 controls [13]. As the result, 65 (63.7%) patients in the group of OTRs and only 27 (30.7%) of controls were diagnosed with fungal infection [13]. Imko-Walczyk et al reported that the frequency of benign lesions in OTRs is dictated by length and dosage of immunosuppression. The authors showed that 60% out of 223 OTRs had skin fungal infection, whereas the other most frequent lesions were iatrogenic cutaneous effects such as purpura (50.2%) and xerosis (41.2%), and gingival hyperplasia as an adverse effect of cyclosporin A was noticed in 28.2% of patients [4].

Demodicosis has an unclear role in the group of skin complications after organ transplantation. Occurrence of the disease among immunosuppressed patients has been discussed only in a few studies. We aimed to find available literature to present studies on this issue. The search was conducted on 3-10 January 2022. Search terms included (demodicosis OR Demodex) AND (immunosuppression OR transplant OR transplantation). PubMed was the main search engine used. We excluded studies concerning animals. A few of articles were excluded or included only based on abstracts due to language other than English or Polish. Additional articles were identified through reference search of the articles acquired via PubMed. The selection process resulted in a total of 6 original works and 1 case report. Aydingöz et al studied DM among 30 OTRs and did not find any correlation [14]. Although the authors repeated the study 4 years later with a different method for taking skin samples, there was still no correlation found between immunosuppression in OTRs and occurrence of DM [15]. However, the second attempt of the study consisted only of 12 patients. No more studies were conducted among more numerous groups of patients after organ transplantation. In 2016, Chovatiya and

Colegio presented 4 cases of OTRs with demodicosis, suggesting that DM as a disease secondary to solid organ transplantation might be more common than previously thought [16]. The problem of demodicosis among immunocompromised patients for reasons other than organ transplantation is under discussion. Keles et al checked the density of DM among 45 patients before onset of immunosuppression (patients with psoriasis vulgaris, pemphigus vulgaris, alopecia areata, or lichen planus) and after 1 and 3 months of therapy [17]; 3 patients were diagnosed with demodicosis. The density of DM was also higher than in the control group. Dursun et al retrospectively evaluated the files of 42 patients with DLE [18]; 50% of patients were Demodex-positive. The authors suggested that DM test can be a useful routine procedure for the evaluation of DLE patients. However, there are also studies that deny the role of DM among immunosuppressed patients. Roihu et al studied the prevalence of DM in a few groups of patients, one of which consisted of patients immunosuppressed because of discoid lupus erythematosus (DLE). Talghini et al compared associations between patients with DM and those with non-melanoma skin cancers (NMSC), DLE, and rosacea. Neither the Roihus study nor the Talghinis study showed any correlation of immunosuppression with DM [19,20].

All of the presented patients were also diagnosed with BCC. The correlation between BCC and DM is not clear. During this research, terms used on PubMed included: (demodicosis OR Demodex) AND (BCC OR NMSC OR basal cell carcinoma OR non-melanoma skin cancer). As the result, 2 studies were included. Erbagci et al showed higher prevalence and density of DM in BCC [21]. Nevertheless, the authors suggested that although DM may be a triggering factor for carcinogenesis due to its irritating effect or chronic inflammation, the higher density of DM is more likely to be secondary to, for example, higher vascularization in the BCC. Talghinis et al found no correlation between BCC and DM [20].

Diagnostic methods of DM are a topic of discussion. In 1993, Forton et al recommended SSSB as a useful tool in diagnosis of demodicosis when the density of DM is more than 5/cm² [22]. Then, in 2017, Forton et al suggested that 2 SSSBs from the same area of the skin can increase the sensitivity of the method to 98.7% [23]. Hyun Yun et al showed that DME is also more sensitive than SSSB [24]. Evaluation of scrapings of the chosen area of the face, despite being a cheap and easy to perform method, has the limitation of low sensitivity, so a negative result does not exclude infestation of DM [11]. All of the patients were diagnosed in the same laboratory using the method of evaluation of scrapings of the changed skin of the face (**Figure 3**).

In the presented cases, time between transplantation and diagnosis of demodicosis varied from 6 to 10 years. However,



Figure 3. Five adult organisms of *Demodex* mites (arrows) under microscope in evaluation of scrapings of the face.

all of the patients were referred to our clinic for reasons other than demodicosis, and one of them was diagnosed with the disease during the first visit, so the onset of the disease is unclear. Itching appears to be characteristic of patients with rosacea, telangiectasias, and other demodicosis-like lesions of the face. Appearance of pruritus of the face may be a strong factor when considering DM in OTRs. One of the patients had Fitzpatrick skin type I, whereas 3 had skin type II [25]. It is not proven that DM occurs more often among patients with skin types I and II. However, higher risk of photo-damage and blood vessels located more superficially might be a factor for stronger immunological reaction to the presence of DM [26].

References:

- Naldi L, Venturuzzo A, Invernizzi P. Dermatological complications after solid organ transplantation. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):185-212
- Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2509-30
- Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):1-17, quiz 18-20
- Imko-Walczyk B, Okuniewska A, Prędoła-Głowacka A, et al. Benign cutaneous disease among Polish renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1660-66
- Chen W, Plewig G. Human demodicosis: Revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1219-25
- Rufli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: Biology and medical importance. A review. *Dermatologica.* 1981;162(1):1-11
- Elston CA, Elston DM. Demodex mites. *Clin Dermatol.* 2014;32(6):739-43
- Skonieczna D, Sławianowska P, Wesołowski R, Szewczyk-Golec K. Roztocze z rodzaju *Demodex* – charakterystyka, chorobotwórczość, diagnostyka. *Diagn Lab.* 2018; 54(1):37-44 [in Polish]
- Huang HP, Hsu CK, Lee JYY. A new superficial needle-scraping method for assessing *Demodex* density in papulopustular rosacea. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(4):896-900
- Segal R, Mimouni D, Feuerman H, et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicosis. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):1018-23
- Kubanov AA, Yulia G, Grevtseva A. Important aspects of *Demodex* diagnostics. *J Surg Dermatol.* 2016;1(1):43-51
- Infusino SD, Loi C, Ravaioli GM, et al. Cutaneous complications of immunosuppression in 812 transplant recipients: A 40-year single center experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2021;155(5):662-68
- Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):187-92
- Aydingöz IE, Mansur T, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients. *Dermatology.* 1997;195:232-34
- Aydingöz IE, Dervent B. *Demodex folliculorum* in renal transplant patients revisited. *Dermatology.* 2001;203:272-73
- Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(2):712-16

Treatment of DM can consist of topical and/or oral medications. It seems that treatment of DM among OTRs does not differ from that of the general population. In our cases, topical treatment with ivermectin 10 mg/g and topical permethrin 50 mg/g was enough to cause improvement of skin lesions and reduce itching of the face. However, the medications were prolonged to 16 weeks in one case to reduce persistent papules and telangiectasias. Ivermectin, a semi-synthetic derivative of avermectin, is used in treatment of demodicosis because it has both anti-inflammatory and acaricidal activity [27,28]. Topical permethrin has a proven effectiveness on erythema and papules in rosacea [29]. The two medications can be safely combined in the therapy of demodicosis. No complications of the therapy were observed or reported. No worsening of kidney parameters was noticed at the time of therapy.

Conclusions

To sum up, the presented cases show OTRs with multiply dermatological lesions, in which one of them was DM. The role of DM as a disease secondary to immunosuppression is still under discussion and larger studies may be crucial. Because patients rarely report symptoms of DM, it may be clinically important to test OTRs for the disease, especially when patients confirm itching of the face.

Acknowledgements/Declaration of Figures' Authenticity

We would like to thank Mrs Beata Graban – the author of the photograph of *Demodex* Mites obtained from the scrapings of the face. Other figures submitted have been created by the authors who confirm that the images are original with no duplication and have not been previously published in whole or in part.

17. Keles H, Yuksel EP, Aydin F, Senturk N. Pre-treatment and post-treatment demodex densities in patients under immunosuppressive treatments. *Med.* 2020;56(3):107
18. Dursun R, Durmaz K, Oltulu P, Ataseven A. Demodex positive discoid lupus erythematosus: Is it a separate entity or an overlap syndrome? *Dermatol Ther.* 2020;33(3):1-7
19. Roihu T, Kariniemi AL. Demodex mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol.* 1998;25(10):550-52
20. Talghini S, Fouladi DF, Babaeinejad S, et al. Demodex mite, rosacea and skin melanoma; Coincidence or association? *Turkiye Parazitolo Derg.* 2015;39(1):41-46
21. Erbagci Z, Erbagci I, Erkilic S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol.* 2003;42(7):567-71
22. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: A case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* 1993;128(6):650-59
23. Forton FMN, De Maertelaer V. Two consecutive standardized skin surface biopsies: An improved sampling method to evaluate demodex density as a diagnostic tool for rosacea and demodicosis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2):242-48
24. Lee JR, Chul H, Yun J, et al. 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;29(2):137-42
25. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869-71
26. Sarkar R, Podder I, Jagadeesan S. Rosacea in skin of color: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2020;86(6):611-21
27. Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: A systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2018 Sep;8(3):379-87
28. Benkali K, Rony F, Graeber M, et al. Clinical pharmacokinetics profile of ivermectin 1% cream after dermal applications on the face. *World J Dermatol.* 2016;5(1):57-64
29. Raoufinejad K, Mansouri P, Rajabi M, et al. Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea: A double-blind randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(12):2105-17

Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study

Adriana Marquardt-Feszler¹, Jakub Ruszkowski², Karolina Cekała¹, Maria Alicja Dębska-Ślizień², Beata Imko-Walczyk¹

¹Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Copernicus, Independent Public Healthcare Centre, Gdansk, Poland

²Department of Nephrology, Transplantology and Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Gdansk, Poland

Adv Dermatol Allergol

DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2024.145198>

Abstract

Introduction: Demodex mites (DM) are pathogenic parasites that in some people cause demodicosis. It is widely discussed which groups of patients are more prone to develop the disease.

Aim: To evaluate the prevalence of DM in a population of solid organ transplant recipients (SOTRs) in comparison to immunocompetent controls.

Material and methods: A total of 225 SOTRs were tested for DM by 2 methods: microscopic evaluation of scrapings of the face and by dermoscopic examination of the face. Additionally, a group of 95 patients, who do not have any immunosuppression history, were asked to volunteer as controls. Every patient in study group was examined for face symptoms and had his medical history reviewed.

Results: The prevalence of positive Demodex test was not significantly different among SOTRs comparing to controls (21 positive results among SOTRs (9.3%) vs. 6 positive controls (6.3%), ($p = 0.38$)), but there was a numerically higher rate in SOTRs population. Patients treated with tacrolimus had a higher odds ratio of a positive *Demodex* test when compared to those treated with cyclosporine A ($p = 0.046$). Skin symptoms were characterized by relatively high negative predictive values (91.0–93.7%). Itch had the best balance between sensitivity and specificity, whereas exfoliation had the highest diagnostic accuracy.

Conclusions: In our study, demodicosis does not occur more often among SOTRs than in the general population. Notably, itch and exfoliation are symptoms of the greatest diagnostic value in demodicosis diagnosis. Patients receiving tacrolimus had a higher prevalence of a positive *Demodex* test when compared to those treated with cyclosporine A.

Key words: demodicosis, demodex mites, organ transplantation, rosacea, immunosuppression.

Introduction

Demodex mites (DM) are widespread microscopic, elongated mites of normal hair follicles and sebaceous glands. They are considered the most common permanent ectoparasites of humans [1–3]. We can distinguish two species of DM among the human race: *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*. *D. folliculorum* is more prevalent than *D. brevis* [1]. It is mostly settled in the follicular infundibulum, while on the contrary *D. brevis* is regularly located in the deeper sebaceous and meibomian glands [1, 2, 4, 5]. DM have the ability to reside anywhere on the skin, although are most usually found in areas with the highest number of sebaceous glands including the nose, nasolabial folds, eyelids, cheek, forehead and neck [1, 2, 5, 6].

DM have been found in approximately all age, racial and geographical groups and their presence is in most

people of no consequence [3, 7, 8]. Chen and Plewig presented in 2014 a classification that divides human demodicosis into two variants: primary and secondary, which have different manifestations [7].

Primary disease relates to some factors where one of them is absence of previous or coexisting inflammatory dermatoses like acne, rosacea or perioral dermatitis. Another specification is abnormal increase in mite colonization, which should be recognized from the active lesions at the time of examination. What is more, remission of the demodicosis should only be a result of adequate treatment with topical or systemic acaricides/arachnicides, but not with antibiotics possessing anti-inflammatory effects, such as tetracycline, doxycycline or macrolides [7, 9]. Primary demodicosis is characterized by late onset, in most cases after the age of 40 and particularly in the elderly population. It usually affects

Address for correspondence: Beata Imko-Walczyk MD, PhD, Dermatology and Venereology Outpatient Clinic, Copernicus, Independent Public Healthcare Centre, Powstańców Warszawskich 1/2, 80-101 Gdansk, Poland, e-mail: bimko@wp.pl

Received: 25.07.2024, **accepted:** 3.10.2024, **online publication:** 19.11.2024.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0). License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

the face, typically periorificial areas (perioral, perinasal or periocular) with asymmetric distribution, grouped in an irregular shape with satellite lesions within one affected area. Primary demodicosis is being follicle bound and in most cases asymptomatic or mildly pruritic. The skin manifestation includes papulopustules, pityriasis folliculorum, nodulocystic changes with different intensity of inflammation. Infected patients usually do not present classical clinical manifestations of rosacea like erythema, transient flushing or telangiectasias [7].

Secondary demodicosis may occur early in life and present a more diffuse facial distribution or truncal involvement with more widespread inflammation and symptoms including pustules/papules, erythema and/or telangiectasias. Skin lesions connected with an unusual increase of DM, which occur among patients with other well-known skin or systemic diseases are categorized as secondary demodicosis. Papulopustular rosacea and perioral dermatitis are named most often as underlying diseases [7]. It is frequently mentioned in the literature to occur in immunosuppressed patients [7].

The pathogenesis of human demodicosis remains largely unclear. The critical point seems to be a transition from the noninflammatory initial stage of disease to an inflammatory demodicosis. To understand host-parasite immunological relations we should know when and how DM initiate the inflammation process. It is uncertain if demodicosis is initiated more by an overreacting host immune response or by an enormous amount of DM as observed in the scabies.

Recognition and diagnosis of demodicosis depends often on the experience of the dermatologist and clinics often have different diagnostic methods to reveal DM. The method that is mentioned most often in the literature is a count of more than 5 mites per cm² identified from lesions by way of 'standardized skin surface biopsy' (SSSB) [7, 10]. It has also been suggested that two consecutive SSSBs enable confirmation of diagnosis with even higher sensitivity and specificity [11]. Another popular method to detect DM infestation is direct microscopic evaluation (DME) that involves extraction of sebaceous glands' ducts with a scalpel and then examination of the sample under microscope. The test is positive when there are more than 5 mites per cm² of the examined skin. In a study conducted by Yun *et al.*, DME is said to be a more sensitive method than SSSB, especially in patients with a more diffuse pattern or rosacea [12]. However, in patients with the T-zone pattern (forehead, nose and chin distribution), SSSB was confirmed to be more sensitive [12]. New diagnostic techniques such as dermoscopy, confocal laser scanning microscopy or high-definition optical coherence tomography show encouraging results, although there are only preliminary studies. The precision, validity and clinical practicability of these methods should be determined [7].

The possible therapy of demodicosis is up to now based on single case reports and poorly evidence based. The treatment of choice is purely acaricidal ivermectin. However, topical use of other acaricides, such as permethrin 5%, benzyl benzoate 10–25%, crotamiton 10%, lindane 1% or malathion 0.5%, has been accepted for the treatment of scabies, recent evidence for the efficiency of these acaricides in the treatment of demodicosis is very limited [7]. On the one side, most cases of demodicosis manifested as rosacea can be cured with systemic low-dose tetracycline or macrolide antibiotics, topical azelaic acid 15–20% or topical metronidazole 0.75–2%. On the other side it is uncertain whether that treatment is a reason of mainly anti-inflammatory or also in part acaricidal effects [7, 13].

The discussion about prevalence of demodicosis among solid organ transplant recipients (SOTRs) is, to this moment, based on a few case reports and smaller group studies. The results of studies based on patients under immunosuppression show often opposite results and conclusions. The present study was conducted to investigate pervasiveness of DM in SOTRs.

Aim

The aim of the study was to evaluate the prevalence of *Demodex* mites in a group of SOTRs in comparison to an immunocompetent control group. We also planned to find factors that are associated with the presence of demodicosis in organ transplant population.

Material and methods

Study design

The study was conducted between December 2018 and September 2022 in the Copernicus Dermatology and Venerology Outpatient Clinic in Gdansk, Poland. Every adult after organ transplantation was, after obtaining informed consent, included in the study and referred for *Demodex* test. The only exclusion criterion was age under 18. Additionally, adult patients of the same Clinic that did not have any immunosuppression history, were asked to participate voluntarily in the study as controls after giving informed consent.

The diagnostic method involved direct microscopic evaluation and dermoscopic examination of the face. Both study and control groups were referred for *Demodex* test in the same laboratory. In the test, an area of about 1 cm² of the skin of the face was scrubbed to obtain epithelium and glands' content. Among patients with skin symptoms, samples were taken from lesions, otherwise the scrapings were obtained from the T zone-area where DM are likely to be found. The scrapings were first put and prepared with 10% potassium hydroxide (KOH) solution with 20% dimethyl sulfoxide (DMSO) on glass microscope slides. The samples were then studied under optical microscope (×10, ×20). More than 5 organisms per

sample was counted as positive test. Every test was conducted by experienced laboratory diagnosticians. Dermoscopic examination of the skin of the face was performed by a dermatologist to find signs of demodicosis as Demodex tails and Demodex folliculorum openings [14].

Before referring to *Demodex* test, the study population was examined by a dermatologist with focus on such face symptoms as presence of erythema/telangiectasias (E/T), papules or pustules (P/P), itch or exfoliation of the skin of the face. Additionally, dermoscopic examination was performed to find any precancerous lesions, skin cancers and dermoscopic signs of demodicosis as mentioned above. The medical history was reviewed for the date of transplantation, organ transplanted, history of dialysis (haemodialysis [HD] and/or peritoneal dialysis [PD]), pre-emptive transplantation in kidney transplant recipients (KTRs), reason for transplantation, immunosuppression at the time of *Demodex* test and dermatological examination. Data on doses of immunosuppressants were not collected in the study. Dermatological history was reviewed for 5 years before *Demodex* test or for the time after transplantation in patients transplanted in the last 5 years. In the group of 225 SOTRs, in 4 patients we did not manage to get dialysis history.

Statistical analysis

Data were collected using Microsoft Excel 2010. Acquired data were read and cleaned using R version 4.2.3 and the following libraries: *plyr* 1.8.9, *dplyr* 1.1.3, *readxl* 1.4.3 using RStudio 2023.06.0. Statistical analyses were conducted in Statistica software version 13.0 (Statsoft, Poland) and jamovi 2.4.8.

Because of non-normal distribution of both age and time between transplantation and *Demodex* test, continuous variables were expressed as medians with interquartile ranges (IQR). The categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages. In the case of proportion of patients with a positive *Demodex*

test, 95% confidence interval for a proportion was estimated using modified Wald method.

The differences in the demodicosis occurrence between SOTRs and the control group, as well as between SOTR subgroups (kidney only vs. other SOTRs), were tested using unadjusted logistic regression models. Association between immunosuppressive therapy and the occurrence of demodicosis was also tested using logistic regression models: both unadjusted and confounder-adjusted models. Using a directed acyclic graph, we identified age and time between transplantation and *Demodex* test as confounders in these analyses. Diagnostic value of symptoms in the diagnosis of *Demodex* mites was tested against *Demodex* test as a “gold standard” test using *meddecide* 0.0.2 module in jamovi.

When comparing continuous variables, the differences between two groups were tested using Mann-Whitney *U*-test. The threshold for statistical significance for this study was $p < 0.05$.

Results

Description of participants

A total of 225 consecutive adult solid organ transplant recipients (SOTRs) were included in the study. SOTRs primarily consist of only kidney transplant recipients ($n = 204$; 90.7%). Among them, 121 (59.3%) patients had a history of haemodialysis, 32 (15.7%) patients used PD in the past, another 20 (9.8%) patients had a history of both HD and PD, whereas 31 kidney recipients (15.2%) were transplanted preemptively. The “other SOTRs” group consists of liver transplant recipients ($n = 8$; 38.1%), heart transplant recipients ($n = 8$; 38.1%), lung transplant recipients ($n = 2$; 9.5%), both kidney and liver/heart/lung recipients (one case each). Additionally, we recruited 95 controls that were not treated with immunosuppressants. The clinical characteristics of both study and control groups are presented in Table 1.

Table 1. Characteristics of study participants

Characteristic	All SOTRs	Kidney only recipients	Other SOTRs	Control group
<i>n</i>	225	204	21	95
Male, <i>n</i> (%)	144 (64.0)	130 (64.0)	14 (63.6)	30 (31.6)
Age [years] median (IQR)	60 (49–67)	59 (47.8–67.0)	62 (57.0–67.0)	60 (44.5–73.0)
Number of transplantations, <i>n</i> (%)				
One	199 (88.4)	181 (88.7)	18 (85.7)	–
Two	22 (9.8)	19 (9.3)	3 (14.3)	–
Three	4 (1.8)	4 (2.0)	0	–
Time between transplantation and Demodex test [years], median (IQR)	8 (3–14)	8 (3.75–14.0)	7 (1.0–10.0)	–

SOTRs – Solid Organ Transplant Recipients.

Prevalence of positive *Demodex* test

Demodex test was positive in the case of 21 (9.3% (95% CI: 5.9–13.9%)) SOTRs patients. The prevalence of positive *Demodex* test did not significantly differ between SOTRs and the control group (6.3%; crude OR 1.52 (95% CI: 0.60–3.91), $p = 0.38$) nor between SOTR subgroups (9.3% and 9.5% in only kidney recipients and other SOTRs, respectively; crude OR 0.97 (95% CI: 0.21–4.51), $p = 0.97$).

Association between immunosuppressive therapy and result of the *Demodex* test

Since the difference in the prevalence of positive *Demodex* test between SOTRs and control groups was negligible, we hypothesized that the impact of used immunosuppression on *Demodex* infestation is rather limited. Notably, we found a differential relationship between the use of specific calcineurin inhibitors (tacrolimus (TAC) and cyclosporine A (CsA)) and the odds ratio of demodicosis. Among 145 patients treated with TAC, 18 (12.4%, 95% CI: 7.9 to 18.9%) were positive for DM, whereas only 3 (4.0%, 95% CI: 0.9 to 11.6%) patients treated with CsA

were positive in the *Demodex* test. In multivariable analysis, patients treated with TAC had a higher odds ratio of a positive *Demodex* test when compared to those treated with CsA (adjusted OR = 3.73, 95% CI: 1.03–13.59, $p = 0.046$; details in Table 2). However, the certainty of the association is limited because of the wide confidence intervals.

We did not observe any difference in the number of used immunosuppressive drugs between patients with and without *Demodex* infestation (Mann-Whitney U test, $p = 0.91$). Moreover, the use of glucocorticosteroids (GC), azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MMF), or mTOR inhibitors was not associated with positive *Demodex* test in our study (all $p > 0.05$, details in Table 3). This suggests that the risk of *Demodex* infestation in transplant patients is not influenced by the number or type of immunosuppressive medications other than calcineurin inhibitors (CNI) used in their treatment.

Relation between symptoms and result of the *Demodex* test

Among all assessed symptoms, the most prevalent was erythema/telangiectasias among 72 patients (32.0% (95% CI: 26.0–38.5)). Thirty-seven patients (16.4% (95% CI: 11.9–21.9)) had papules/pustules (P/P); 36 (16.0% (95% CI: 11.5–21.5)) reported itch of the skin of the face and 20 (8.9% (95% CI: 5.5–13.4)) reported exfoliation. When *Demodex* test was treated as a “gold standard”, all four symptoms were characterized by relatively low sensitivity to diagnose *Demodex* colonization (in all cases sensitivity was lower than 50%) and higher specificity (Table 4). Therefore, positive predictive values were low (up to 25% in the case of itch and exfoliation). However, the symptoms were characterized by relatively high negative predictive values (91.0–93.7%), which means the lack of these symptoms implies a high probability of a negative *Demodex* test. Itch had the best balance between sensi-

Table 2. Association between specific calcineurin inhibitors and a positive result of *Demodex* test

Variable	Model 1 ($\chi^2 = 4.62$, $p = 0.032$)		Model 2 ($\chi^2 = 8.11$, $p = 0.044$)	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
CNI				
CsA	Reference	–	Reference	–
TAC	3.40 (0.97–11.94)	0.056	3.73 (1.03–13.59)	0.046

Model 1: crude association between CNI and *Demodex* test result. Model 2: association between CNI and *Demodex* test result adjusted for age and time between transplantation and *Demodex* test. In both models five patients treated without CNI were excluded. CI – confidence interval, CNI – calcineurin inhibitors, CsA – cyclosporine A, OR – odds ratio, TAC – tacrolimus.

Table 3. Associations between other immunosuppressants and a positive result of *Demodex* test

Variable	Model 1 ($\chi^2 = 0.15$, $p = 0.70$)		Model 2 ($\chi^2 = 3.34$, $p = 0.34$)	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
GC	1.47 (0.18–11.80)	0.72	1.54 (0.19–12.64)	0.69
Antiproliferative agents				
Variable	Model 1 ($\chi^2 = 0.34$, $p = 0.85$)		Model 2 ($\chi^2 = 3.96$, $p = 0.41$)	
Absence	Reference	–	Reference	–
AZA	0.67 (0.07–6.38)	0.73	1.43 (0.12–16.47)	0.77
MMF	0.73 (0.25–2.14)	0.57	0.73 (0.25–2.17)	0.57
Variable	Model 1 ($\chi^2 = 0.51$, $p = 0.47$)		Model 2 ($\chi^2 = 3.98$, $p = 0.26$)	
mTORi	1.85 (0.38–8.95)	0.45	2.24 (0.44–11.41)	0.33

Model 1: crude association between the immunosuppressant and the result of *Demodex* test. Model 2: association between the immunosuppressant and *Demodex* test result adjusted for age and time between transplantation and *Demodex* test. In the case of antiproliferative drugs, four patients treated with both AZA and MMF simultaneously were excluded in both models. AZA – azathioprine, CI – confidence interval, GC – glucocorticosteroids, MMF – mycophenolate mofetil, mTORi – mTOR inhibitors, OR – odds ratio.

Table 4. Diagnostic value of symptoms in the diagnosis of Demodicosis

Statistics	Symptom			
	Erythema/ telangiectasia	Exfoliation	Itch	Papules/pustules
Symptom presence, <i>n</i> [%]	72 [32.0 (26.0–38.5)]	20 [8.9 (5.5–13.4)]	36 [16.0 (11.5–21.5)]	37 [16.4 (11.9–21.9)]
Sensitivity, %	42.9 (21.8–66.0)	23.8 (8.2–47.2)	42.9 (21.8–66.0)	19.0 (5.4–41.9)
Specificity, %	69.1 (62.3–75.4)	92.6 (88.2–95.8)	86.8 (81.3–91.1)	83.8 (78.0–88.6)
Diagnostic accuracy, %	66.7 (60.1–72.8)	86.2 (81.0–90.4)	82.7 (77.1–87.4)	77.8 (71.8–83.0)
Positive predictive value, %	12.5 (5.9–22.4)	25.0 (8.7–49.1)	25.0 (12.1–42.2)	10.8 (3.0–25.4)
Negative predictive value, %	92.2 (86.7–95.9)	92.2 (87.6–95.5)	93.7 (89.2–96.7)	91.0 (85.9–94.6)
Proportion of false positives, %	30.9 (24.6–37.7)	7.4 (4.2–11.8)	13.2 (8.9–18.7)	16.2 (11.4–22.0)
Proportion of false negative, %	57.1 (34.0–78.2)	76.2 (52.8–91.8)	57.1 (34.0–78.2)	81.0 (58.1–94.6)
False discovery rate, %	87.5 (77.6–94.1)	75.0 (50.9–91.3)	75.0 (57.8–87.9)	89.2 (74.6–97.0)
False omission rate, %	7.8 (4.1–13.3)	7.8 (4.5–12.4)	6.3 (3.3–10.8)	9.0 (5.4–14.1)
Youden's J statistic	0.120 (–0.159 to 0.414)	0.165 (–0.036 to 0.430)	0.296 (0.032 to 0.571)	0.029 (–0.165 to 0.305)
Likelihood ratio of a positive test	1.388 (0.813–2.369)	3.238 (1.307–8.020)	3.238 (1.766–5.936)	1.178 (0.462–3.001)
Likelihood ratio of a negative test	0.827 (0.564–1.211)	0.822 (0.646–1.048)	0.659 (0.453–0.958)	0.966 (0.778–1.199)

Demodex test treated as a “gold standard” test. Values in round brackets represent 95% confidence intervals.

tivity and specificity (Youden's J = 0.296 (95% CI: 0.032–0.571); its inverse – called number needed to diagnose – is 3.38), whereas exfoliation had the highest diagnostic accuracy (86.2% (95% CI: 81.0–90.4%)).

Discussion

To our knowledge, this is the biggest study focusing on the significance of DM as an opportunistic infection in the population of SOTRs. Our study does not confirm that demodicosis is more common in the group of SOTRs. However, it shows some correlations and tendencies that may help in the diagnosis. These are only two studies conducted among SOTRs. Aydingöz *et al.* conducted a study among 30 kidney transplant recipients in which authors deny the correlation [15]. Although they repeated the study 4 years later with a change of method (instead of 1 SSSB, they took two SSSB samples), there was still no correlation found between incidence of DM and SOTRs in a group of 12 patients and 12 controls [16]. Chovatiya and Colegio, in 2016, in a case report presenting 4 patients with demodicosis after organ transplantation suggested that it may be a bigger problem than previously thought [17].

There are also studies concerning demodicosis among patients under immunosuppression for reasons other than organ transplantation. A study among rheumatoid arthritis (RA) patients led by Ciftci *et al.* among 41 RA patients did not show any correlation between incidence and density of DM and immunosuppressed patients [1]. Yazisiz *et al.* in their study tested 93 patients with RA and 76 controls for DM. Although DM density

was higher in the study group, the rate of infestation was similar in both groups. Additionally, use of any medication was not related to presence of DM [18]. In our study carried out in a much larger group of patients a possible correlation between use of tacrolimus and DM was found.

The importance of DM appears very often when discussing pathogenesis of rosacea. Rosacea is a common chronic inflammatory disease whose aetiology and pathogenesis is still not clear [19]. It affects face with erythema, papules/pustules, telangiectasias and recurrent flushing. Hu *et al.* in their research article try to summarize data about the role of, among others, DM in rosacea [19]. The mechanism remains controversial. On the one side, DM is said in many studies to be a stimulator of inflammation and to cause tissue degradation [20–22]. On the other side, studies also point that dysregulation in the immune system and skin barrier in rosacea may be a triggering factor for growth of DM [23]. In the review article in 2022 by Forton, the author points that there is growing evidence for the crucial role of DM in the inflammatory process in rosacea [24]. DM cause two opposite actions in the host's immune system: the defensive immune response to fight the pathogen and immunosuppressive action that boosts growth of mites even more. Chronic infectious stimulation causes dysfunction in T-cells response called T-cells exhaustion [26]. This reaction leads, together with immunosuppressive action, to higher production of vascular endothelial growth factor (VEGF) that results in better environment for DM to grow [24].

In our study, most of the patients reporting facial symptoms were negative for DM. However, itch and

exfoliation were the two factors that were significantly associated with the presence of DM. In a study conducted by Karıncaoglu *et al.*, authors examined 67 patients with kidney failure [26]. The results show that patients on chronic dialysis have significantly higher density of DM ($6.12/\text{cm}^2$ vs. $0.31/\text{cm}^2$). The authors mentioned also that patients with demodicosis reported pruritus more often, even though it was not statistically significant [26]. The observation was also confirmed in our study. Amitay-Laish *et al.* in their study retrospectively reviewed medical documentation of 28 patients under immunosuppression with demodicosis. Authors highlight that demodicosis may have diverse clinical presentations and clinicians should have it in mind when diagnosing facial eruptions in patients under immunosuppression [27].

The biggest limitation of our study is the *Demodex* test method that was dictated by the Clinic's testing standard. In order to obtain the highest possible sensitivity, we enriched the study with dermoscopic evaluation that is also mentioned as a useful tool to confirm the diagnosis [28–30]. Samples were obtained from the skin of the T zone or, in patients that presented symptoms that indicate demodicosis, from the lesions. Different localizations in patients' faces may suggest lack of method uniformity and another limitation, but at the same time we believe that it enabled to catch the areas with the biggest amount of DM in symptomatic patients and ensure their DM test to be positive.

The strength of our study is the number of included patients.

Conclusions

In our study, demodicosis does not occur more often among SOTRs than in the general population. However, there are some factors and symptoms that can indicate demodicosis. We suggest that practitioners should consider *Demodex* test if patients after organ transplantation report itch or/and exfoliation of the skin of the face. In TAC treated patients the prevalence of demodicosis was higher as compared to CsA.

Funding

No external funding.

Ethical approval

The study was approved by the Bioethical Committee of the Medical University of Gdansk (NKBBN/156/2021).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ciftci IH, Dundar U, Cetinkaya Z, et al. Demodex folliculorum in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Parasitol* 2007; 52: 70-3.
2. Seyhan ME, Karıncaoglu YK, Bayram N, et al. Density of Demodex folliculorum in haematological malignancies. *J Inter Med Res* 2004; 32: 411-5.
3. de Freitas Yamashita LSF, Cariello AJ, Geha NMA, et al. Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 422-4.
4. Baima B, Sticherling M. Demodicidosis Revisited. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 3-6.
5. Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 144: 139-42.
6. García Morrás P, Pérez Santos S, Longo Imedio I, et al. Rosacea-like demodicidosis in an immunocompromised child. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 28-30.
7. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1219-25.
8. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SCG. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochem (Lond)* 2009; 31: 2-6.
9. Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 583-9.
10. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 650-9.
11. Forton FMN, De Maertelaer V. Two consecutive standardized skin surface biopsies: an improved sampling method to evaluate demodex density as a diagnostic tool for rosacea and demodicosis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 242-8.
12. Lee JR, Chul H, Yun J, et al. 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; 29: 137-42.
13. Clyti E, Nacher M, Sainte-Marie D, et al. Ivermectin treatment of three cases of demodicidosis during human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1066-8.
14. Friedman P, Cohen Sabban E, Cabo H. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicosis. *Dermatol Pract Concept* 2017; 7: 35-8.
15. Aydingöz IE, Mansur T, Dervent B. Demodex folliculorum in renal transplant patients. *Dermatology* 1997; 195: 232-4.
16. Aydingöz IE, Dervent B. Demodex folliculorum in renal transplant patients revisited. *Dermatology* 2001; 203: 272-3.
17. Chovatiya RJ, Colegio OR. Demodicosis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2016; 16: 712-6.
18. Yazısız H, Çekin Y, Sezer İ, et al. Demodex species frequency and risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol* 2020; 35: 376-84.
19. Hu XM, Li ZX, Zhang DY, et al. Current research and clinical trends in rosacea pathogenesis. *Heliyon* 2022; 8: e10874.
20. 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: 906-10.
21. Margalit A, Kowalczyk MJ, Zaba R, Kavanagh K. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. *J Dermatol Sci* 2016; 82: 3-8.
22. Lazaridou E, Apalla Z, Sotiraki S, et al. Clinical and laboratory study of rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 410-4.

23. Foley R, Kelly P, Gatault S, Powell F. Demodex: a skin resident in man and his best friend. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 62-72.
24. Forton FMN. Rosacea, an infectious disease: why rosacea with papulopustules should be considered a demodicosis. A narrative review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 987-1002.
25. Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining 'T cell exhaustion.' *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 665-74.
26. Karıncaoglu Y, Seyhan ME, Bayram N, et al. Incidence of demodex folliculorum in patients with end stage chronic renal failure. *Ren Fail* 2005; 27: 495-9.
27. Amitay-Laish I, Solomon-Cohen E, Feuerman H, et al. Facial demodicosis in the immunosuppressed state: a retrospective case series from a tertiary referral center. *Int J Dermatol* 2022; 61: 1245-52.
28. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, et al. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1018-23.
29. Karadağ Köse Ö, Borlu M. Definition of videodermoscopic features of demodicosis. *Int J Dermatol* 2019; 58: 1153-9.
30. Kara Y, Özden H. Dermoscopic findings of rosacea and demodicosis. *Indian J Dermatol* 2021; 66: 165-8.

XI. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Gdańsk, dnia....04.01.2025...

Lek. Adriana Marquardt-Feszler

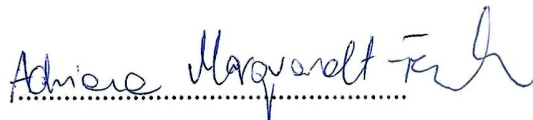
.....
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis among immunocompromised patients: a review, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie

i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

koncepcja pracy, zbiór i analiza piśmiennictwa, napisanie pierwotnej wersji manuskryptu, udzielenie odpowiedzi na pytania recenzentów, przygotowanie tabeli, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji.


.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 12.12.2024r.

Lek. Karolina Cekała
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis among immunocompromised patients: a review, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Karolina Cekała
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 11.12.2024

Prof. dr hab. n. med. Maria Alicja Dębska-Ślizień
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis among immunocompromised patients: a review, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: korekta manuskryptu, pozyskiwanie funduszy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 09.12.2014

Dr hab. n. med. Beata Imko-Walczyk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis among immunocompromised patients: a review, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji publikacji, nadzór merytoryczny, korekta manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Beata Imko-Walczyk
.....
Dr hab. n. med. Beata Imko-Walczyk
specjalista dermatolog-wenerolog (podpis współautora)
tel. 1893419

Gdańsk, dnia....04.01.2025...

Lek. Adriana Marquardt-Feszler

.....
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

koncepcja pracy, zbiór i analiza piśmiennictwa, napisanie pierwotnej wersji manuskryptu, udzielenie odpowiedzi na pytania

recenzentów, przygotowanie tabeli, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji.

Adriana Marquardt-Feszler

.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia*M.12.2024*.....

Prof. dr hab. n. med. Maria Alicja Dębska-Ślizień
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: korekta manuskryptu, pozyskiwanie funduszy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 08/12/2014

Dr hab. n. med. Beata Imko-Walczyk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodicosis as a Skin Complication in Organ Transplant Recipients: A Case Series, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji publikacji, nadzór merytoryczny, korekta manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Beata Imko-Walczyk

Dr hab. n. med. Beata Imko-Walczyk
specjalista dermatolog-wenerolog

(podpis współautora)

Gdańsk, dnia....04.01.2025...

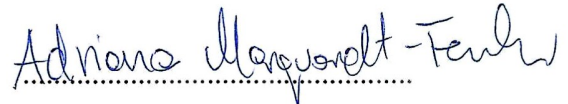
Lek. Adriana Marquardt-Feszler

.....
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

koncepcja pracy, obecność w trakcie wizyt u dermatologa, zbiór i przygotowanie danych użytych w badaniu, zbiór i analiza piśmiennictwa, napisanie pierwotnej wersji manuskryptu, udzielenie odpowiedzi na pytania recenzentów, przygotowanie ostatecznej wersji publikacji.


.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 8.12.2024

Dr n. med. Jakub Ruszkowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Opracowanie i interpretacja danych klinicznych, analiza statystyczna danych, współtworzenie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 12.12.2024r.

Lek. Karolina Cekała
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przygotowanie pierwotnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Karolina Cekała.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dniaM.12.2024 r......

Prof. dr hab. n. med. Maria Alicja Dębska-Ślizień
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Rekrutacja pacjentów, korekta manuskryptu, pozyskiwanie funduszy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia09.11.2014.....

Dr hab. n. med. Beata Imko-Walczuk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Demodex mites among solid organ transplant recipients: a cross-sectional study, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: opracowanie koncepcji badania, nadzór merytoryczny, rekrutacja pacjentów, korekta manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Adrianę Marquardt-Feszler jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Adriany Marquardt-Feszler przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Beata Imko-Walczuk

.....
Beata Imko-Walczuk (podpis współautora)
specjalista dermatolog-wenerolog
nr leg. 1893410