

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



Zastosowanie wideodermoskopii w diagnostyce wybranych schorzeń powiek

The use of videodermoscopy in the diagnosis of selected eyelid diseases

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Karolina Jaworska

Promotor: dr hab. n. med. Michał Sobjanek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Martyna Sławińska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Katedra i Klinika Okulistyki

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

GDAŃSK 2023

Praca wykonana w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii
i Alergologii oraz Katedrze i Klinice Okulistyki Gdańskiego Uniwersytetu
Medycznego

Pragnę serdecznie podziękować

Mojemu Promotorowi, dr hab. Michałowi Sobjankowi, za inspirację, pomoc w realizacji kolejnych etapów badań oraz motywację do dalszego rozwoju

Mojemu Promotorowi Pomocniczemu, dr Martynie Sławińskiej, za pomoc w przeprowadzeniu badań, analizie ich wyników oraz udzieleniu cennych wskazówek dotyczących pracy naukowej

*Kierownikowi Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii,
Prof. dr hab. Romanowi J. Nowickiemu, za umożliwienie realizacji pracy
doktorskiej*

Współautorom, którzy przyczynili się do powstania publikacji

Mojej Mamie

*Pracę tę dedykuję Mojemu Mężowi Markowi oraz Synowi Stanisławowi.
Jesteście moim największym wsparciem i motywacją.*

SPIS TREŚCI:

1. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy.....	5
2. Wstęp.....	7
3. Cele pracy.....	10
4. Materiał i metody.....	11
5. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy.....	13
6. Wnioski.....	18
7. Streszczenie pracy w języku polskim.....	20
8. Streszczenie pracy w języku angielskim.....	22
9. Słowa klucze w języku polskim.....	24
10. Słowa klucze w języku angielskim.....	24
11. Piśmiennictwo.....	25
12. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej.....	27

1. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl dwóch prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych, opublikowanych w recenzowanych czasopiśmie naukowych o sumarycznym wskaźniku **IF 9,425** oraz sumie punktów **MNiSW 180**. Wyniki badań zostały zaprezentowane na międzynarodowych kongresach: 31. Kongresie Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii w Mediolanie oraz podczas II Konferencji Sekcji Dermoskopii i Innych Techniki Obrazowania Skóry Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

Publikacja A

Karolina Kozubowska, Martyna Sławińska, Michał Sobjanek.

The role of dermoscopy in diagnostics of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva – a literature review. *International Journal of Dermatology* 2021;60(8):915-924. DOI: 10.1111/ijd.15315.

IF: 3,204; MNiSW: 70

Publikacja B

Karolina Jaworska, Martyna Sławińska, Adam Wyszomirski, Joanna Lakomy, Michał Sobjanek.

Dermoscopic features of eyelid margin tumors: A single-center retrospective study. *The Journal of Dermatology* 2022; 49: 851-861. DOI: 10.1111/1346-8138.16419.

IF: 3,468; MNiSW: 70

Praca prezentowana w sesji ustnej na II Konferencji Sekcji DiTOS (Dermoskopii i Innych Techniki Obrazowania Skóry) Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego; on-line, 1-2.04.2022.

Publikacja C

Karolina Jaworska, Martyna Sławińska, Michał Sobjanek, Paweł Lipowski.

Ophthalmic manifestations of *Demodex* spp. infection – what should a dermatologist know? *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2021;108(6):485-503.

DOI:10.5114/dr.2021.114602.

IF: 0; MNiSW: 20

Publikacja D

Martyna Sławińska, Karolina Jaworska, Adam Wyszomirski, Katarzyna Rychlik, Roman J. Nowicki, Michał Sobjanek.

Videodermoscopy in the assessment of patients with ocular demodicosis. *Dermatology Practical & Conceptual* 2023;13(2):e2023109. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1302a109>.

IF: 2,753; MNiSW: 20

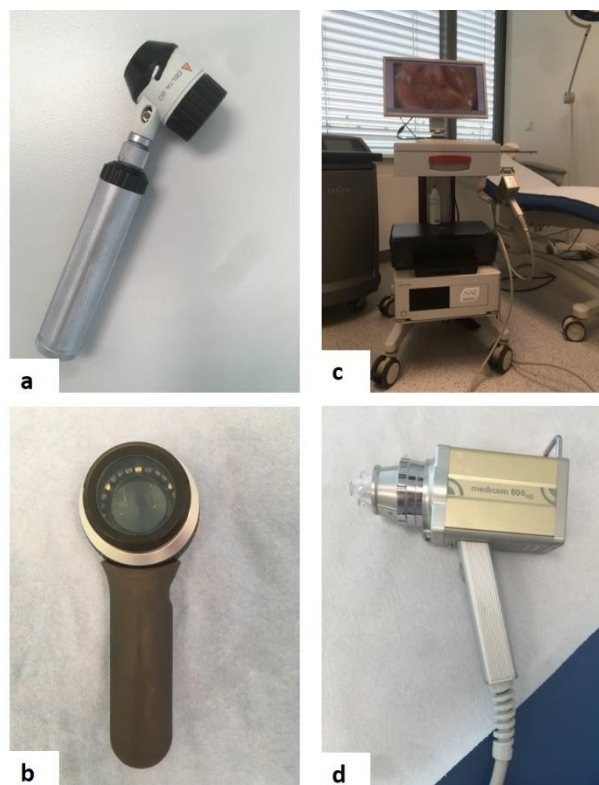
Praca prezentowana jako poster na 31. Kongresie Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii; Mediolan, 7-10.09.2022.

3. Wstęp

Choroby powiek stanowią interdyscyplinarny problem diagnostyczno-leczeniowy i znajdują się w spektrum zainteresowań lekarzy okulistów, dermatologów i chirurgów plastycznych.

Szczególnie istotna jest wczesna diagnostyka guzów powiek, z uwagi na potencjalnie okaleczający skutek zabiegów operacyjnych nowotworów złośliwych w tej lokalizacji. Jest ona możliwa w dużej mierze dzięki rozwojowi nieinwazyjnych metod obrazowania (dermoskopia, wideodermoskopia, przyżyciowa refleksyjna mikroskopia konfokalna, optyczna koherentna tomografia).¹⁻³

Dermoskopia jest szybkim, nieinwazyjnym i bezbolesnym badaniem, które dzięki ocenie zmian w powiększeniu (10-20x) pozwala na postawienie bardziej precyzyjnego rozpoznania w stosunku do oceny wykwitów okiem nieuzbrojonym. Wideodermoskopy pozwalają natomiast na większe powiększenia (do 100x), ułatwiają archiwizację i porównywanie uzyskanych obrazów (Ryc. 1).



Rycina 1. Narzędzia wykorzystywane w badaniu dermoskopowym. a, b: Dermoskopy ręczne. c: Wideodermoskop. d: Kamera wideodermoskopowa Medicam 800 HD.

Ocena dermoskopowa okolicy oka jest trudniejsza w stosunku do innych okolic ciała ze względu na uwarunkowania anatomiczne (cienkość, wiotkość i krzywizny tkanek). Celem precyzyjnej oceny wykwitów często niezbędne jest zastosowanie dermoskopu/wideodermoskopu z małą płytką kontaktową do badania zmian w miejscach trudno dostępnych, szczególnie w przypadku wykwitów umiejscowionych w obrębie brzegu powieki (Ryc. 2). Podczas oceny brzegu powieki wskazane jest dodatkowo delikatne jej odwrócenie, co umożliwia ocenę wykwitów w całości i uniknięcie kontaktu płytki kontaktowej dermoskopu z rogówką. Badanie powiek nie wymaga wcześniejszego znieczulenia, a stosowanie płynu immersyjnego zależy od wskazań diagnostycznych.²



Rycina 2. Wymienne płytki kontaktowe stosowane podczas badania wideodermoskopowego.

Dermoskopia ma już ugruntowaną pozycję w rozpoznawaniu nowotworów skóry, jednak stosunkowo niewiele doniesień poświęcono jej zastosowaniu w diagnostyce schorzeń powiek, a pojedyncze zaledwie dotyczą guzów brzegu powiek.⁴⁻⁷ Te ostatnie zdają się być szczególnie istotnym problemem diagnostycznym napotykanym w praktyce klinicznej. Podjęcie badań dotyczących zastosowania dermoskopii w diagnostyce nowotworów powiek podyktowane było pragnieniem wypełnienia tej niszy poznawczej (publikacja A i B).

Kolejnym schorzeniem powiek stanowiącym przedmiot moich zainteresowań naukowych jest demodekoza oczna, choroba wywoływana przez roztocza gatunku *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis*. Znaczenie infestacji powiek przez nużeńce jest powszechnie marginalizowane, mimo iż wskazuje się na jej związek z rozwojem stanu zapalnego w obrębie powiek, który może szerzyć się następnie na spojówkę i rogówkę, prowadząc do trwałego pogorszenia ostrości wzroku.⁸⁻¹² Warto podkreślić, że mimo dużej częstości występowania demodekozy, nie ma obecnie standaryzowanego testu diagnostycznego pozwalającego na różnicowanie kolonizacji z istotną klinicznie infestacją.

Najczęściej wykonywanym badaniem jest ocena mikroskopowa epilowanych rzęs, jednak nie ma konsensusu dotyczącego sposobu przeprowadzania badania i interpretacji uzyskanych wyników.¹³ Nie bez znaczenia jest niewielka dostępność pracowni diagnostycznych wykonujących badanie, jak również niepełna akceptacja przez pacjentów perspektywy epilacji rzęs. Zagadnienie demodekozy ocznej omówiono w kolejnej pracy poglądowej wchodzącej w skład rozprawy (publikacja C).

W literaturze nie odnalazłam prac opisujących zastosowania dermoskopii/wideodermoskopii w diagnostyce demodekozy ocznej, co stało się bezpośrednią przesłanką do podjęcia badań, których wyniki opublikowano w publikacji D.

3. Cele pracy

Zasadniczym celem pracy jest ocena przydatności badania wideodermoskopowego w diagnostyce nowotworów brzegu powiek oraz demodekozy ocznej.

Cele szczegółowe:

- 1) Analiza epidemiologiczna i kliniczna nowotworów powiek ze szczególnym uwzględnieniem guzów brzegu powiek.
- 2) Ocena przydatności badania wideodermoskopowego w różnicowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów brzegu powiek.
- 3) Poszukiwanie nowych struktur dermoskopowych ułatwiających praktyczne różnicowanie guzów okolicy powiek.
- 4) Ustalenie przydatności badania wideodermoskopowego w diagnostyce demodekozy ocznej.

4. Materiał i metody

Do badania analizującego cechy kliniczne i dermoskopowe guzów brzegu powiek włączono w sposób retrospektywny 188 osób, u których stwierdzono 194 guzy powiek. W obrębie brzegu powiek umiejscowionych było 50 zmian, które poddano dalszej szczegółowej analizie klinicznej i dermoskopowej.

Analizowane zmienne obejmowały płeć i fototyp skóry pacjenta, czas pojawienia się wykwitu, jego lokalizację i morfologię oraz obraz dermoskopowy. Wszystkie zdjęcia kliniczne i dermoskopowe zostały wykonane za pomocą wideodermoskopu FotoFinder z zastosowaniem kamery Medicam 800HD oraz żelu ultrasonograficznego lub roztworu soli fizjologicznej jako płynu immersyjnego. Strukturę zmian oceniano w powiększeniu 20-krotnym opierając się na terminologii przyjętej przez Kittlera i wsp.¹⁴ Dodatkowo uwzględniono obecność struktur zaobserwowanych podczas analizy, uprzednio nieopisywanych w literaturze anglojęzycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono przy wykorzystaniu programu R Core Team, wersja 3.6.3.

Do prospektywnego badania oceniającego przydatność badania wideodermoskopowego w diagnostyce demodekozy ocznej włączono pacjentów skierowanych do poradni przyklinicznej Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, z powodu objawów mogących sugerować demodekozę oczną (31 osób). Grupę kontrolną (15 osób) stanowili ochotnicy zgłaszający się celem rutynowej oceny zmian barwnikowych, niepodający objawów demodekozy ocznej.

Pierwszy etap badania stanowiło wypełnienie przez uczestnika formularza dotyczącego występowania objawów demodekozy ocznej oraz ocena kliniczna skóry twarzy i okolicy powiek. Następnie wykonywano badanie wideodermoskopowe oraz badanie mikroskopowe epilowanych rzęs. Badanie wideodermoskopowe wykonano wideodermoskopem FotoFinder, kamerą

Medicam 800HD, wykorzystując powiększenie 20-krotne (bez immersji). Szczegóły dotyczące metody przeprowadzenia oceny wideodermoskopowej oraz mikroskopowej zawarto w publikacji D.

Publikacje poglądowe oparto na informacjach opublikowanych w artykułach anglojęzycznych, uzyskanych z elektronicznej bazy PubMed oraz Google Scholar.

Badania zostały zaaprobowane przez Niezależną Komisję Bioetyczną do spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (NKBBN/606/2018, NKBBN/606-675/2020).

5. Omówienie wyników publikacji wchodzących w skład rozprawy

Publikacja A

W pracy przeanalizowano znaczenie dermoskopii w diagnostyce schorzeń powiek, rzęs i spojówki. Omówiono metodę badania dermoskopowego okolicy oka. Usystematyzowano rodzaje struktur dermoskopowych występujących w poszczególnych jednostkach chorobowych.

Publikacja B

Szczegółowej analizie klinicznej i dermoskopowej poddano 50 wykwitów u 46 chorych. Guzy brzegu powiek stanowiły 25,8% wykwitów powiek.

W badanym materiale stwierdzono 38 zmian łagodnych oraz 12 zmian złośliwych. Najczęstszym nowotworem złośliwym był rak podstawnokomórkowy (n=8). Najczęstszym nowotworem łagodnym – znamię komórkowe (n=13).

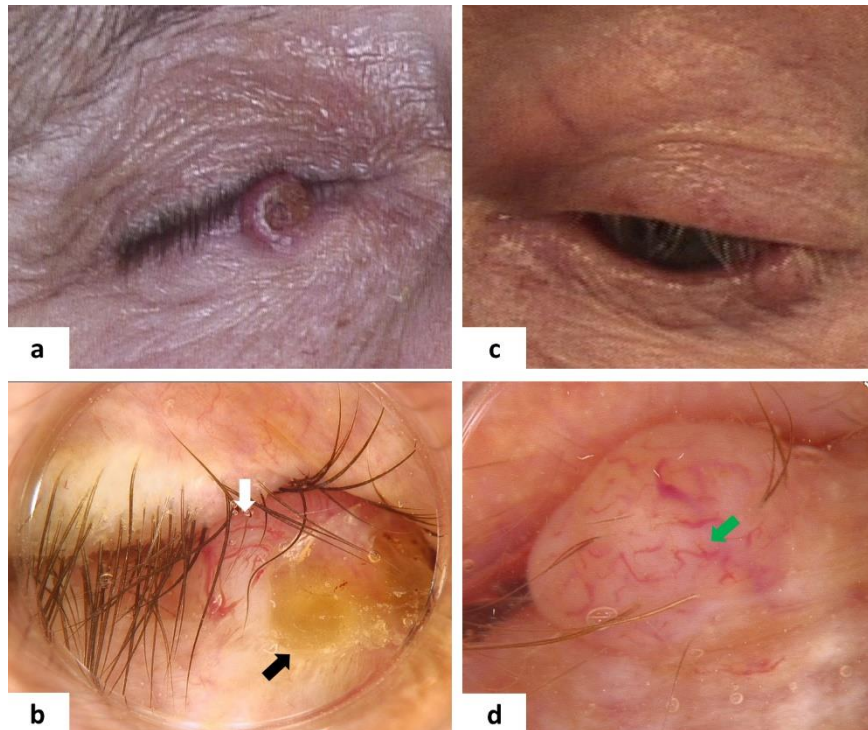
Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w zakresie analizowanych zmiennych klinicznych (płeć pacjenta, wiek, fototyp skóry, umiejscowienie i morfologia wykwitu) pomiędzy zmianami łagodnymi, a złośliwymi.

Owrzodzenie ($p < 0,001$) i zaburzenia wzrostu rzęs ($p = 0,003$) istotnie częściej stwierdzano w zmianach złośliwych. Jednakże, w złośliwych zmianach melano-cytarnych nie obserwowano zaburzeń wzrostu rzęs (madarozoy).

W przypadku zmian niemelanocytarnych cechami dermoskopowymi, które występowały istotnie częściej w grupie zmian złośliwych były: zaburzenia wzrostu rzęs ($p = 0,013$), różowe obszary bezstrukturalne ($p = 0,009$), *starry milia-like cysts* ($p = 0,042$) oraz naczynia zorientowane prostopadle do długiej osi powieki ($p = 0,042$).

Stwierdzono statystycznie istotne różnice w występowaniu niżej wymienionych cech dermoskopowych w przypadkach raka podstawnokomórkowego i znamienia komórkowego: owrzodzenie ($p = 0,006$), zaburzenie wzrostu rzęs ($p = 0,002$), obecność białych i różowych obszarów bezstrukturalnych ($p = 0,029$

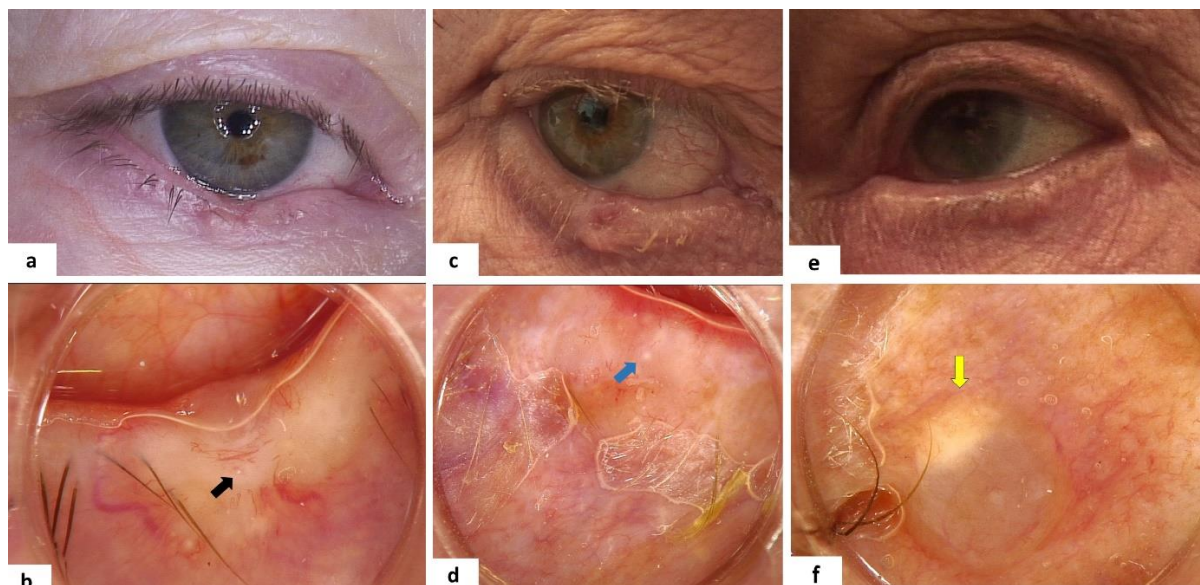
i $p = 0,015$), obecność naczyń zorientowanych prostopadle do długiej osi powieki ($p = 0,044$) (Ryc. 3).



Rycina 3. Kliniczne i dermoskopowe cechy niemelanocytarnych guzów brzegu powieki. a, b: Bezbarwnikowy rak podstawnocomórkowy, postać guzkowa. W obrazie dermoskopowym widoczne są naczynia rozgałęzione (biała strzałka), żółte obszary bezstrukturalne korespondujące z owrzodzeniem (czarna strzałka) i madarozą. c, d: Bezbarwnikowe znamię komórkowe. W obrazie dermoskopowym widoczne są różowe naczynia rozgałęzione, jednak przebiegające we wzorze bardziej geometrycznym i prostym w porównaniu z naczyniami obecnymi w raku podstawnocomórkowym (zielona strzałka). Nie stwierdza się owrzodzenia i madarozы.

Stwierdzono statystycznie istotne różnice w występowaniu niżej wymienionych cech dermoskopowych w przypadkach raka podstawnocomórkowego i torbielaka potowego: owrzodzenie ($p = 0,033$) i różowe obszary bezstrukturalne ($p = 0,048$).

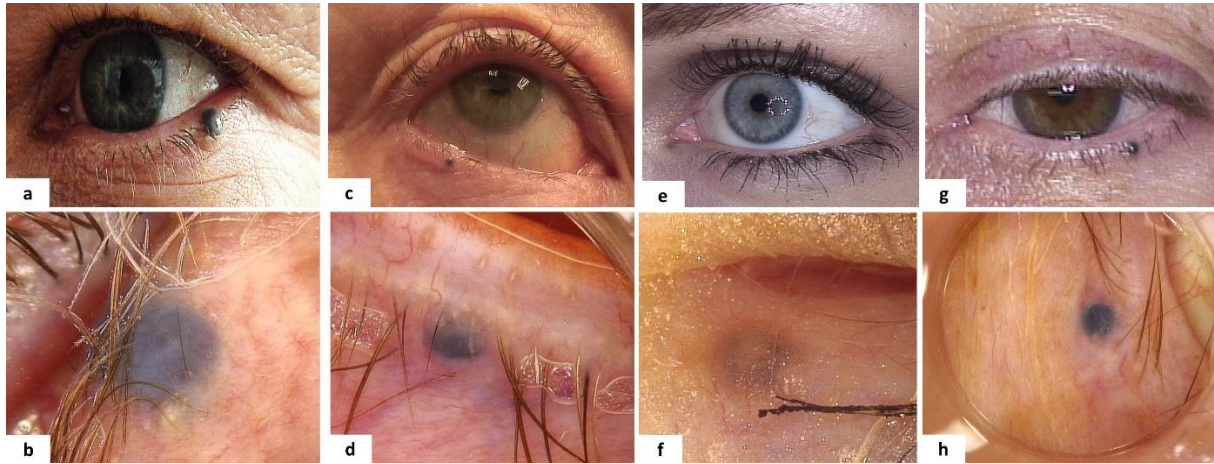
Nowymi strukturami uprzednio nieopisywanymi w literaturze w obrębie guzów brzegu powiek były struktury koloru żółtego (*starry milia-like cysts*, *cloudy milia-like cysts*, *half-moon sign*) (Ryc. 4).



Rycina 4. Struktury dermoskopowe dotychczas nieopisywane w wykwitach zajmujących brzeg powieki. a: Obraz kliniczny raka podstawnokomórkowego, typ naciekający. b: Gwieździste pseudocysty rogowe (*starry milia-like cysts*) (czarna strzałka). c: Obraz kliniczny raka podstawnokomórkowego, typ guzkowy. d: Chmurkowane pseudocysty rogowe (*cloudy milia-like cysts*) (niebieska strzałka). e: Obraz kliniczny apokrynowego, bezbarwnikowego torbielaka potowego. f: Dermoskopia wskazuje obszary bezstrukturalne koloru skóry, subtelne rozgąęzające się naczynia oraz charakterystyczny żółty obszar bezstrukturalny półksiężycowatego kształtu; ang. *half-moon sign* (żółta strzałka).

Niewielka liczba złośliwych wykwitów melanocyтарnych obejmujących brzeg powieki (n=3) uniemożliwiła wiarygodne wnioskowanie statystyczne.

Najczęściej występującymi zmianami imitującymi czerniaka były znamię błękitne, znamię złożone, nagromadzenie melanofagów, łagodna plama soczewicowata.



Rycina 5. Obraz kliniczny i dermoskopowy barwnikowych guzów brzegu powieki. Wydaje się, że badanie wideodermoskopowe ma ograniczone zastosowanie w ich różnicowaniu. W dermoskopii, wszystkie guzy prezentują obecność niebieskich obszarów bezstrukturalnych. a, b: Barwnikowy torbielak potowy. c, d: Naczyniak. e, f: Znamię błękitne. g, h: Akumulacja melanofagów.

Publikacja C

W pracy zebrano dane epidemiologiczne oraz patofizjologiczne dotyczące demodekozy ocznej. Usystematyzowano możliwe manifestacje choroby oraz wynikające z niej powikłania, a także aktualne możliwości leczenia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że demodekoza może doprowadzić do trwałego pogorszenia ostrości wzroku. Ponadto, nie istnieją jednolite rekomendacje diagnostyki i leczenia demodekozy ocznej.

Publikacja D

Praca jest pierwszą w świecie próbą określenia przydatności wideodermoskopii w diagnostyce demodekozy ocznej.

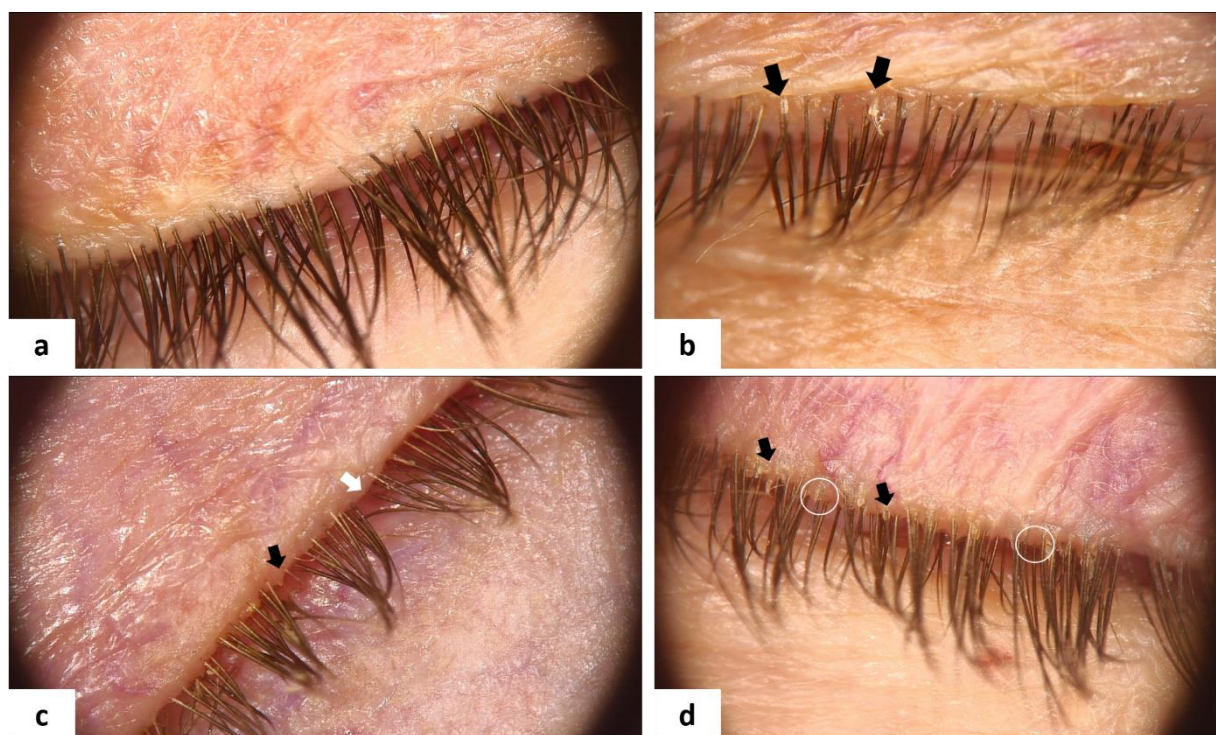
W grupie badanej, którą stanowili pacjenci z objawami mogącymi sugerować demodekozę oczną (n=31; 16 kobiet i 15 mężczyzn) badanie mikroskopowe epilowanych rzęs było dodatnie u 48,4%.

Nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania analizowanych objawów subiektywnych demodekozy ocznej pomiędzy grupą pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem badania mikroskopowego.

Obecność *Demodex tails* oraz madarozja obserwowane podczas oceny dermoskopowej korelowały dodatnio z obecnością nużeńców w badaniu mikroskopowym (odpowiednio $p = 0,042$ oraz $p = 0,025$) (Ryc. 6).

Co najmniej jeden *Demodex tail* stwierdzono w 86,7% (13/15) przypadków z dodatnim wynikiem badania mikroskopowego. W pozostałych dwóch przypadkach ocena mikroskopowa wykazała obecność *Demodex brevis*.

U 37,5% (6/16) pacjentów z ujemnym wynikiem badania mikroskopowego, wideodermoskopia wykazała obecność *Demodex tails*.



Ryc. 6. Wideodermoskopowa ocena powieki górnej. a: Brak dermoskopowych wykładników obecności *Demodex spp.* b: W obrazie dermoskopowym widoczne *Demodex tails* (czarne strzałki) i madarozja. c: W obrazie dermoskopowym widoczne obszary madarozji (biała strzałka) oraz obecność *Demodex tails* (czarna strzałka). d: W obrazie dermoskopowym widoczne liczne *Demodex tails* (czarne strzałki), madarozja i hipertrofia mieszków włosowych (białe okręgi).

6. Wnioski

1. W populacji Polski Północnej guzy brzegu powiek stanowią istotny odsetek guzów powiek. Najczęstszym złośliwym guzem brzegu powieki jest rak podstawnokomórkowy.
2. Badanie wideodermoskopowe może być użytecznym narzędziem w diagnostyce różnicowej niektórych guzów brzegu powiek. Ocena histopatologiczna wykwitów pozostaje natomiast złotym standardem diagnostycznym.
 - i) Wydaje się, że badanie wideodermoskopowe pozwala na różnicowanie najczęstszych guzów bezbarwnikowych brzegu powieki – raka podstawnokomórkowego (postaci guzkowej) ze znamieniem komórkowym i torbielakiem potowym.
 - ii) Wydaje się, że badanie wideodermoskopowe ma ograniczone zastosowanie w różnicowaniu guzów barwnikowych brzegu powiek.
 - iii) Ze względu na rzadkie występowanie czerniaka brzegu powiek, użyteczność wideodermoskopii w diagnostyce tego nowotworu wymaga dalszych badań.
3. Struktury koloru żółtego (*starry milia-like cysts*, *cloudy milia-like cysts*, *half-moon sign*) stanowią cechy dermoskopowe dotychczas nieopisywane w literaturze w guzach brzegu powiek. Ich znaczenie w diagnostyce różnicowej wymaga dalszych badań.
4. Badanie wideodermoskopowe jest przydatnym narzędziem pomocnym w diagnostyce demodekozy ocznej.
 - i) Pacjenci z objawami klinicznymi sugerującymi demodekozę oczną, ale z ujemnym wynikiem badania dermoskopowego, powinni zostać skierowani na klasyczne badanie mikroskopowe celem wykluczenia obecności *Demodex brevis*.

ii) U pacjentów z ujemnym wynikiem badania mikroskopowego i objawami sugerującymi demodekozę oczną można rozważyć ponowną ocenę mikroskopową, z pobraniem materiału pod kontrolą dermoskopii.

7. Streszczenie pracy w języku polskim

Wideodermoskopia jest metodą badania o ugruntowanej pozycji w rozpoznawaniu nowotworów skóry, jednak niewiele wiadomo na temat jej zastosowania w okolicy powiek.

Celem pracy były: 1. Analiza epidemiologiczna i kliniczna nowotworów powiek ze szczególnym uwzględnieniem guzów brzegu powiek. 2. Ocena przydatności badania wideodermoskopowego w różnicowaniu łagodnych i złośliwych nowotworów brzegu powiek. 3. Poszukiwanie nowych struktur dermoskopowych ułatwiających praktyczne różnicowanie guzów okolicy powiek. 4. Ustalenie przydatności badania wideodermoskopowego w diagnostyce demodekozy ocznej.

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż w populacji Polski Północnej guzy brzegu powiek stanowią istotny odsetek guzów powiek, a najczęstszym złośliwym guzem brzegu powieki jest rak podstawnokomórkowy.

Badanie wideodermoskopowe stanowi użyteczne narzędzie w diagnostyce różnicowej niektórych guzów brzegu powiek. Wydaje się, że pozwala na różnicowanie najczęstszych guzów bezbarwnikowych tej lokalizacji – raka podstawnokomórkowego (postaci guzkowej) ze znamieniem komórkowym i torbielakiem potowym. Badanie to wydaje się mieć jednak ograniczone zastosowanie w różnicowaniu guzów barwnikowych, a jego użyteczność w diagnostyce czerniaka brzegu powiek wymaga dalszych badań. Ocena histopatologiczna pozostaje nadal złotym standardem diagnostycznym.

Podczas analizy dermoskopowej zaobserwowano struktury dotychczas nieopisywane w piśmiennictwie dotyczącym guzów brzegu powiek. Są to struktury koloru żółtego (*starry milia-like cysts*, *cloudy milia-like cysts*, *half-moon sign*). Ich znaczenie w diagnostyce różnicowej wymaga dalszych badań.

Wykazano, iż badanie wideodermoskopowe jest przydatnym narzędziem pomocnym w diagnostyce demodekozy ocznej. Pacjenci z objawami klinicznymi sugerującymi demodekozę oczną, ale z ujemnym wynikiem badania dermoskopowego, powinni zostać skierowani na klasyczne badanie mikroskopowe epilowanych rzęs celem wykluczenia obecności *Demodex brevis*, natomiast u pacjentów z ujemnym wynikiem badania mikroskopowego i objawami sugerującymi demodekozę oczną można rozważyć ponowną ocenę mikroskopową, z pobraniem materiału pod kontrolą dermoskopii.

Podsumowując, wideodermoskopia jest cennym, bezinwazyjnym narzędziem diagnostycznym o zastosowaniu zarówno w różnicowaniu niemelanocytarnych guzów brzegu powiek, jak i w diagnostyce demodekozy ocznej.

8. Streszczenie pracy w języku angielskim

Videodermoscopy is a well-established examination method in the diagnosis of skin cancers, but relatively little is known about its use in the eyelid area.

The aim of the study was: 1. Epidemiological and clinical analysis of eyelid neoplasms with particular emphasis on eyelid margin tumours. 2. Evaluation of the usefulness of videodermoscopy in differentiation between benign and malignant tumours of the eyelid margin. 3. Searching for new dermoscopic structures facilitating the practical differentiation of eyelid tumours. 4. Determining the usefulness of videodermoscopic examination in the diagnosis of ocular demodicosis.

The conducted analysis shows that in the population of the Northern Poland eyelid margin tumours constitute a significant percentage of eyelid tumours, and the most common eyelid margin tumour is basal cell carcinoma.

Videodermoscopy is a useful tool in the differential diagnosis of selected eyelid margin tumours. It seems to facilitate differential diagnosis of the most common nonpigmented tumours of this location – basal cell carcinoma (nodular type) with dermal nevus and non-pigmented hidrocystoma. However, this diagnostic tool seems to be of limited use in the differentiation of melanocytic tumours in this special anatomical area. Application of dermoscopy in the diagnosis of melanoma of the eyelid margin requires further studies. Histopathological evaluation remains the gold diagnostic standard.

Dermoscopic structures not previously described in the context of eyelid margin tumours included starry milia-like cysts, cloudy milia-like cysts and half-moon sign. Their diagnostic significance in differential diagnosis of eyelid margin tumours requires further research.

It was proven that videodermoscopy is a useful tool in the diagnosis of ocular demodicosis. Patients with clinical symptoms suggesting ocular demodicosis, but with a negative result of dermoscopic examination, should be referred for

a classic microscopic examination of epilated eyelashes to exclude the presence of *Demodex brevis*. However, in patients with a negative microscopic examination result and symptoms suggesting ocular demodicosis, repeated examination may be considered, with the collection of material under the control of dermoscopy.

To sum up, videodermoscopy is a valuable, non-invasive diagnostic tool with the use in the differentiation of nonpigmented eyelid margin tumours and in the diagnosis of ocular demodicosis.

9. Słowa klucze w języku polskim

Brzeg powieki, czerniak, demodekoza, dermoskopia, guz, madaroza, nowotwór, nużeniec, powieka, rak podstawnokomórkowy, rzęsy, wideodermoskopia.

10. Słowa klucze w języku angielskim

Eyelid margin, melanoma, demodicosis, dermoscopy, tumour, madarosis, neoplasm, Demodex, eyelid, basal cell carcinoma, eyelashes, videodermoscopy.

11. Piśmiennictwo

1. Cinotti E, Perrot JL, Campolmi N *et al.* The role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2014;**71**(5):912-918.e2.
2. Kozubowska K, Sławińska M, Sobjanek M. The role of dermoscopy in diagnostics of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva – a literature review. *Int J Dermatol.* 2021;**60**(8):915-924.
3. Pelosini L, Smith H, Schofield J *et al.* A novel imaging approach to periocular basal cell carcinoma: *in vivo* optical coherence tomography and histological correlates. *Eye.* 2015;**29**:1092-1098.
4. Cinotti E, Haouas M, Grivet D *et al.* In Vivo and Ex Vivo Confocal Microscopy for the Management of a Melanoma of the Eyelid Margin. *Dermatol Surg.* 2015;**41**(12):1437-1440.
5. Cinotti E, La Rocca A, Labeille B *et al.* Dermoscopy for the diagnosis of eyelid margin tumours. *Br J Dermatol.* 2019;**181**(2):397-398.
6. Vaccari S, Barisani A, Schiavi C *et al.* Basal cell carcinoma of the eyelid margin: Dermoscopic clues in a case series. *Dermatol Ther.* 2021;**34**(4): e15006.
7. Williams NM, Navarrete-Dechent C, Marghoob AA *et al.* Differentiating basal cell carcinoma from intradermal nevi along the eyelid margin with dermoscopy: A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2021;**84**(1):173-175.
8. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J *et al.* Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom.* 2018;**10**:57-63.
9. Liang L, Ding X, Tseng SCG. High prevalence of demodex brevis infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol.* 2014;**157**(2):342-348.e1.
10. Liu J, Sheha H, Tseng SC. Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;**10**(5):505-510.

11. Schmidt PK, Kocięcki J, Dalz M *et al.* Nowe spojrzenie na terapię zapalenia brzegów powiek wywołanego roztoczem z rodzaju Demodex. *Farm Współcz.* 2010;**3**:210-213.
12. Zhao YE, Wu LP, Hu L *et al.* Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2012;**19**:95-102.
13. Bitton E, Aumond S. Demodex and eye disease: a review. *Clin Exp Optom.* 2021;**104**:285-294.
14. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G *et al.* Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;**74**:1093-1106.

12. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

Review

The role of dermoscopy in diagnostics of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva – a literature review

Karolina Kozubowska^{1,2}, MD,  Martyna Sławińska¹, MD, PhD  and Michał Sobjanek¹, MD, PhD 

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland, and ²Department of Ophthalmology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Abstract

The role of dermoscopy in dermatology is constantly evolving. Relatively little is known about its application in diagnosis of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva. The aim of the study is to summarize the existing knowledge in this field.

Correspondence

Karolina Kozubowska, MD
Mariana Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk
Poland
E-mail:
karolina.kozubowska@gumed.edu.pl

Conflict of interest: None.

Funding source: None.

doi: 10.1111/ijd.15315

Introduction

Dermoscopic evaluation of the periorbital area differs when compared with other anatomical areas, and knowledge on dermoscopic patterns specific for this location is limited. Owing to the distinct histopathological architecture of periorbital tissues, knowledge of the area's dermoscopic patterns cannot be simply extrapolated from other parts of the body. The aim of the study is to summarize what knowledge there is on the role of dermoscopy in the diagnosis of disorders affecting the eyelid, eyelashes, and conjunctiva.

Examining the eyelids, eyelashes, and conjunctiva with dermoscope/videodermoscope

Examination of the eye area using a dermoscope/videodermoscope should be undertaken with caution because of delicacy of its structures, especially the cornea, and the possibility of infection. Prior to the examination, a patient should be informed about the method and purpose of the study and the need to cooperate during the dermoscopic assessment. Therefore, the assessment can be difficult when working with small children, as well as mentally disabled or anxious patients.

Preferably, the eyelid region should be assessed with a dermoscope/videodermoscope and a small contact plate to assess the entire lesion. For the assessment of the upper eyelid margin and the eyelashes, when the eyelids are closed, a standard contact plate or plate with an open end may also be suitable. If available, photographic documentation is recommended for follow-up purposes or comparison of the histopathological result with the clinical and dermoscopic imaging of the excised lesion. Both prior to and after the examination, the contact plate should be thoroughly disinfected using a dedicated disinfectant solution or wipes as recommended by the equipment manufacturer.

When examining the conjunctiva, disposable sterile transparent film is recommended to prevent infection. Neither examination of the eyelids nor of the eyelid margin requires prior anesthesia. While examining the eyelid margin, delicate eversion of the eyelid enables the assessment of the whole lesion and prevents contact with the cornea.¹

Examination of the conjunctiva requires the prior administration of topical anesthetic eye drops, such as oxybuprocaine hydrochloride (0.4%),^{1,2} tetracaine hydrochloride 1%,¹ or proparacaine hydrochloride (0.5%).³ The exact method of application of the immersion fluid depends on the state of the

examined area and clinical considerations. In the case of eyelid infestations, dry dermoscopy/videodermoscopy (i.e., without immersion fluid) is recommended. For inflammatory dermatoses or eyelash abnormalities, dry dermoscopy should be followed by dermoscopy performed with an ophthalmic gel. For pink tumors, ophthalmic gel is preferred, while for melanocytic lesions 0.9% natrium chloratum (NaCl) solution is recommended. The choice of the magnification depends on the indication – in most studies concerning this anatomical region 10–20× magnification was used, a fact which may be important when comparing personal observations with literature data. However, higher magnifications may also be used.

Materials and methods

English-language, full-text articles published between January 2008 and May 2020 were gathered through electronic search in the National Library of Medicine PubMed and Google Scholar. The following search terms were used: *eyelid dermoscopy*, *eyelid videodermoscopy*, *eyelash dermoscopy*, *eyelash videodermoscopy*, *eyelash trichoscopy*, *Demodex dermoscopy*, *Demodex videodermoscopy*, *conjunctiva dermoscopy*, and *conjunctiva videodermoscopy*, which together resulted in 5678 articles. After exclusion of non-English language texts, duplicates, and inclusion of additional articles identified through reference searching, 45 records describing 691 cases of dermoscopic examination of the eyelids, eyelashes, and conjunctival disorders were identified as relevant. Most of these were single case reports, seven were large case series.

The photographs presented were taken with the use of a FotoFinder dermoscope (camera Medicam800 HD) and belong to the authors' research.

Results

Eyelids

Benign skin tumors

Dermal nevus (DN). A literature search revealed 53 cases of eyelid DN in a single study. Cinotti *et al.*⁴ found out that DNs most commonly revealed the presence of structureless patterns (40%) and brown areas (72%). Interestingly, the authors observed the presence of arborizing vessels in 6% of dermal nevi. Additionally, thin linear vessels commonly observed in dermal nevi in different locations were present in the same proportion of eyelid DNs and basal cell carcinomas (BCCs) (43 and 46%, respectively). Intense pink, yellow, and white colors were significantly less prevalent in DNs compared with BCCs. Figure 1c shows a representative dermoscopic picture of DN.

Lichen planus-like keratosis, lichenoid keratosis (LPLK, LK). A literature search revealed only one case report

describing the dermoscopic features of LPLK involving the lower eyelid. Shirota *et al.*⁵ described the presence of a hyperkeratotic pigmented nodule dermoscopically revealing the presence of a regular linear array of dots on the papilla.

Apocrine hidrocystoma (HC). A literature search revealed 26 cases of eyelid HC in two studies. In a study performed by Zaballos *et al.*,⁶ 14 of the 22 analyzed HCs (63.6%) were located on the eyelids. Zaballos *et al.* found out that the most common dermoscopic pattern of HC is the presence of structureless pattern throughout the lesion corresponding to the cystic intradermal space filled with fluid as well as the presence of arborizing vessels.

By contrast, in a study by Cinotti *et al.*,⁴ focusing only on palpebral lesions ($n = 12$), most (58%) hidrocystomas were blue (unlike analyzed BCC and nevi), and none revealed the presence of arborizing vessels. The authors attribute the lack of arborizing vessels to the smaller size of the analyzed lesions. Figure 2 shows representative dermoscopic pictures of apocrine hidrocystomas.

Syringocystadenoma papilliferum (SP). A literature search revealed a single case report concerning dermoscopy of eyelid SP. Adya *et al.*⁷ described a central red area corresponding to the presence of crust and a peripheral pink structureless area.

Desmoplastic trichilemmoma (DT). A literature search revealed a single case report concerning DT. Dechent *et al.*⁸ described DT revealing a similar dermoscopic pattern to molluscum contagiosum, namely, central hyperkeratotic depression, white structureless areas, as well as focus crown vessels.

Idiopathic calcinosis cutis – subepidermal calcified nodule

There is one case report of an uncommon type of idiopathic skin calcinosis dermoscopy. Gupta *et al.*⁹ reported firmly accumulated whitish clods with no considerable vascular pattern, resembling a fluffy cloud.

Poroma

Iwasaki *et al.*¹⁰ presented a case report of an eyelid poroma with sebaceous differentiation. Here, pink to whitish, irregular structures of telangiectasia, fine hairpin-like vessels, and some linear vessels were observed during dermoscopy.

Collision lesions

A literature search revealed a single case report concerning collision tumors of the eyelid. Ito *et al.*¹¹ reported the collision of hidrocystoma and trichoblastoma within the upper eyelid. Hidrocystoma was represented by a structureless blue area and trichoblastoma by structureless yellow areas with arborizing vessels.



Figure 1 (a) Nodular basal cell carcinoma presenting as a non-pigmented nodule on the upper eyelid margin (inset). Dermoscopy shows the presence of bright red arborizing (branched) vessels crossing the central portion of the lesion. Note the lack of eyelashes within the area affected by the cancer; (b) Infiltrative, partially ulcerated basal cell carcinoma involving the lower eyelid margin (inset). Dermoscopy shows bright red arborizing and serpentine vessels as well as yellow central structureless area corresponding to the ulceration; (c) Amelanotic dermal nevus presenting as pink, soft tumor involving the lower eyelid margin (inset). Dermoscopy shows the presence of pink branched vessels with fewer branches, compared with those in BCC, that do not cross the central portion of the lesion. Note the presence of the eyelashes within the area affected by the nevus. All dermoscopic pictures were made with FotoFinder, $\times 20$ magnification

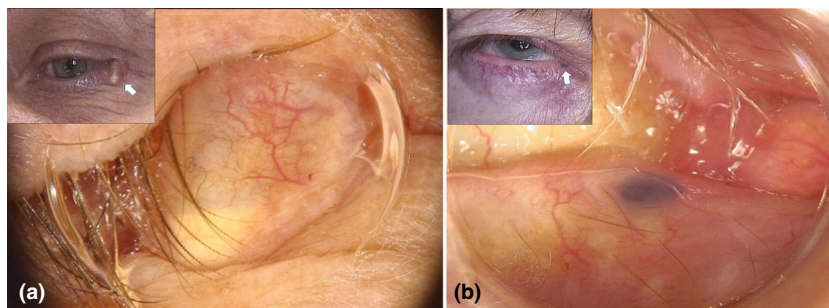


Figure 2 (a) Non-pigmented hidrocystoma presenting as a pink-yellowish semitranslucent tumor on the lower eyelid margin (inset). Dermoscopy shows centrally located arborizing vessels over a white-yellowish background; (b) Pigmented hidrocystoma presenting as bluish nodule on the lower eyelid (inset). Dermoscopy shows a blue structureless pattern. Both dermoscopic pictures were made with FotoFinder, $\times 20$ magnification

Non-melanoma skin cancer of the eyelid and precancerous lesions

Basal cell carcinoma (BCC). A literature search revealed 48 cases in a single study. Cinotti *et al.*⁴ analyzed the dermoscopic pattern of eyelid margin tumors. Ten percent of all BCCs revealed the presence of pigmented structures (globules, dots). The most prevalent dermoscopic pattern was arborizing vessels (present in 46% of cases), nevertheless they were not pathognomonic and were also present in 6% of DNs. Other features were intense pink and yellow color (corresponding to the crust), rarely seen in DNs. Figure 1a,b shows representative dermoscopic pictures of eyelid BCC.

Squamous cell carcinoma (SCC). Literature search revealed two cases in a single study. SCC presented an erythematous and whitish color, with thin (50%) or thick (50%) linear vessels.⁴

Actinic keratosis (AK). Lee *et al.*¹² analyzed dermoscopy of AK among Asian patients. Within them were two cases of

lesions located on the eyelid. Both presented with targetoid-like appearance and rosette sign, and one of them additionally revealed the presence of red pseudonetwork.

Bowen disease (BD). A literature search revealed one case in one study. Ito *et al.*¹³ described Bowen disease with amyloid deposition within the lower eyelid. Upon dermoscopy, the lesion revealed a predominantly brown-grey structureless pattern, brown globules and lines (described as brain-like pattern), as well as pinkish globules in a flower-like distribution.

Sebaceous carcinoma (SC). A literature search revealed one dermoscopic case of eyelid and conjunctival SC in case series. Satomura *et al.*¹⁴ described a dermoscopic pattern of polymorphic vessels over a yellow structureless background. Although the presence of yellow color in dermoscopy is not pathognomonic for this condition and may be present in other tumors (see Table 1), together with a clinical context of fast-

Table 1 Summary of the conditions affecting the eyelid, eyelashes, and conjunctiva with described dermoscopic pattern and their main clinical differential diagnoses

Diagnosis	No of studies	No of cases	Main dermoscopic clues	Main clinical differential diagnoses
Benign and malignant skin tumors				
Dermal nevus	1 ⁴	53	Structureless pattern, brown areas, thin linear vessels	Basal cell carcinoma, adnexal tumors
Lichen planus-like keratosis	1 ⁵	1	Regular linear array of greyish dots	Regressive melanoma, pigmented actinic keratosis, Bowen disease, pigmented seborrheic keratosis
Apocrine hidrocystoma	2 ^{4,6}	26	Non-pigmented hidrocystoma: translucent to opaque, skin-colored, homogeneous area, arborizing vessels Pigmented hidrocystoma: translucent to opaque, yellow, blue structureless area, arborizing vessels	Non-pigmented hidrocystoma: non-pigmented basal cell carcinoma; other adnexal tumors Pigmented hidrocystoma: pigmented basal cell carcinoma, melanoma, blue nevus, other adnexal tumors
Syringocystadenoma papilliferum	1 ⁷	1	Central red area, peripheral pink structureless area	Other adnexal tumors, basal cell carcinoma, molluscum contagiosum, amelanotic melanoma, squamous cell carcinoma, metastatic tumors
Desmoplastic trichilemmoma	1 ⁸	1	Central hyperkeratotic depression, white structureless areas, focus crown vessels	Molluscum contagiosum, basal cell carcinoma, sebaceous hyperplasia, sebaceous carcinoma
Idiopathic calcinosis cutis	1 ⁹	1	Whitish clods (fluffy cloud sign)	Verruca vulgaris, molluscum contagiosum, pilomatricoma, inclusion cyst, cutaneous horn
Poroma	1 ¹⁰	1	Fine hairpin-like vessels, linear vessels	Seborrheic keratosis, acanthoma, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, pyogenic granuloma, nevus, melanoma, fibroma
Collision of hidrocystoma and trichoblastoma	1 ¹¹	1	Structureless blue area in association with arborizing vessels	Other adnexal tumors, basal cell carcinoma
Basal cell carcinoma	1 ⁴	48	Arborizing vessels, intense pink and yellow structureless areas (crust), pigmented dots/globules	Dermal nevus, adnexal tumors, Bowen disease, eyelid eczema
Squamous cell carcinoma	1 ⁴	2	Erythematous and whitish color, thin and thick linear vessels	Keratoacanthoma
Actinic keratosis	1 ¹²	2	Red pseudo-network, targetoid-like appearance, rosette sign	Seborrheic keratosis, squamous cell carcinoma, discoid lupus erythematosus, superficial basal cell carcinoma, eczema
Bowen disease	1 ¹³	1	Brown-grey structureless pattern, brown globules and lines (described as brain-like pattern), pinkish globules in a flower-like distribution	Basal cell carcinoma, actinic keratosis, lupus erythematosus, psoriasis
Sebaceous carcinoma	1 ¹⁴	1	Polymorphic vessels over yellow structureless background	Chronic blepharconjunctivitis, chalazion, xanthomatous deposits, xanthomatous dermatofibroma, adult xanthogranuloma
Kaposi disease	1 ¹⁵	1	Dark purple color with scales, rainbow appearance	Pyogenic granuloma, vascular malformation, hemangioma, bacillary angiomatosis, fibrous histiocytoma
Melanoma	3 ^{2,4,16}	6	Variability in color and structure, black-grey structureless areas, peripheral asymmetric dots, polymorphic vessels (possible also arborizing vessels), ulceration	Melanocytic nevus, pigmented basal cell carcinoma, melanoma metastases, lichen planus-like keratosis
Inflammatory dermatoses				
Pigmented lichen planus	1 ¹⁷	1	Brown rhomboidal structures over erythematous background	Erythema dyschromicum perstans, fixed drug eruption, macular amyloidosis, urticaria pigmentosa, frictional melanosis, berloque dermatitis
Molluscum contagiosum	1 ¹⁸	1	Whitish amorphous structures with peripheral blood vessels	Verruca vulgaris, basal cell carcinoma, sebaceous hyperplasia, cutaneous cryptococcosis

Table 1 Continued

Diagnosis	No of studies	No of cases	Main dermoscopic clues	Main clinical differential diagnoses
Discoid lupus erythematosus	1 ¹⁹	1	Erythema, telangiectasia, whitish structureless areas, whitish scales	Contact/atopic/seborrheic dermatitis, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis
Eyelash disorders				
Phthiriasis palpebrarum	5 ^{20,21,22,23,24}	5	Crab lice and/or nits, clotted blood	Blepharitis, eyelid eczema, eyelid demodicosis
Tinea blepharo-ciliaris	3 ^{25,26,27}	3	Corkscrew hairs, broken eyelashes, thin hairs, black dots, erythema, scale	Chalazion, impetigo, atopic/contact/seborrheic dermatitis, lupus erythematosus, granuloma faciale, psoriasis, rosacea
Ocular demodicosis	1 ²⁸	1	Filiform threads, semi-round white plugs in follicular openings, and linear vessels	Blepharitis, conjunctivitis, keratitis, dry eye disease, chalazion, pediculosis
Trichotillomania	1 ²⁹	1	Hairs broken at different levels, flame hairs, black dots, and hairless milky-red areas	Alopecia areata, tinea of the eyelashes, monilethrix, blepharitis
Alopecia areata	1 ³⁰	1	Exclamation mark hairs, cadaverized hairs, yellow dots	Trichotillomania, chronic blepharitis, scarring alopecia, drug-induced alopecia, Meibomian gland tumor
Netherton syndrome	1 ³¹	1	Bamboo hairs, golf-tee hairs, matchstick hairs	Erythrodermas (particularly non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma), atopic dermatitis
Monilethrix	1 ³²	1	Distal breakage and typical beading (including intermittent narrowing and widening of eyelashes)	Pseudomonilethrix, alopecia areata, trichorrhexis nodosa, Netherton syndrome
Follicular vitiligo	1 ³³	1	Depigmentation with the cortex and medulla of the hair	Chronic anterior blepharitis, idiopathic uveitis, sympathetic ophthalmia, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Waardenburg syndrome, acquired albinism, Marfan syndrome, tuberous sclerosis
Conjunctival lesions				
Melanoma/lentigo maligna	5 ^{1,34,35,36,37}	12	Structureless areas, multiple colors, irregularly distributed dots/globules, grey color, dark-brown color, atypical pigment network, blue-white veil	Melanocytic nevi, primary acquired melanosis
Squamous cell carcinoma	2 ¹	8	Hairpin vessels, glomerular vessels, and white or/and pink structureless areas, grey color	Pingueculum, pterygium
Nevus	1 ¹	69	Structureless areas, dots, whitish globules ('clear cysts'), brown color	Melanoma, basal cell carcinoma
Blue nevus	2 ^{38,39}	2	Lacrimal punctum: homogenous blue-blackish pigmentation, regular vessels, blue-whitish veil-like structures, peripheral blue globules Lower eyelid margin: irregular grey-brown color with central white color	Melanoma
Primary acquired melanosis	1 ¹	46	Dots, brown color, <i>flag sign</i>	Melanoma
Pinguecula	1 ¹	5	Yellow structureless areas	Squamous cell carcinoma, amelanotic melanoma, pterygium, amelanotic melanocytic nevus, conjunctival intraepithelial neoplasia, dermoid cyst, epithelial retention cyst
Pterygium	1 ¹	5	Grey structureless areas	Pseudopterygium, pannus, episcleritis, sclerokeratitis, squamous cell carcinoma, amelanotic melanoma, amelanotic melanocytic nevus, conjunctival intraepithelial neoplasia, limbal dermoid
Oestrus ovis infestation	1 ⁴⁰	1	Larvae of the sheep bot fly	Pediculosis

Table 1 Continued

Diagnosis	No of studies	No of cases	Main dermoscopic clues	Main clinical differential diagnoses
Miscellaneous				
Periorbital hyperpigmentation	3 ^{41,42,43}	298	Multicomponent pattern, exaggerated pigment network, blotches coarse speckled pattern, reticular blood vessels, light brown color, dots of different sizes and colors	Fixed drug eruption, postinflammatory hyperpigmentation
Fixed drug eruption	1 ⁴⁴	1	Grouped dots (brown, grey, and steel blue)	Periorbital hyperpigmentation, postinflammatory hyperpigmentation
Lipoid proteinosis with esotropia	1 ⁴⁵	1	Misaligned eyelids, distichiasis, and eyelid beading	Ocular demodicosis

growing eyelid lesion it seems to be helpful in establishing initial diagnosis and referral for urgent biopsy.

Kaposi disease

Lahlou *et al.*¹⁵ reported a case of Kaposi disease located on the eyelid. Dermoscopic examination revealed a lesion of dark purple color with scales and a rainbow appearance.

Melanoma

A literature search revealed six cases in three articles. In a study by Cinotti *et al.*⁴, four malignant melanoma (MM) cases were analyzed, including one MM in situ and three invasive MMs. All MMs were pigmented and revealed a higher number of dermoscopic structures and colors than the other studied lesions. Pigmented structures were never organized in lines – the authors connected this observation with the absence of elongated epidermal ridges in the eyelid margin.

The same author previously reported a case of eyelid margin melanoma presenting with black-grey structureless areas and peripheral asymmetric dots.²

Asahara *et al.*¹⁶ described a case of a patient with nodular melanoma of the upper eyelid dermoscopically resembling

pigmented BCC. Dermoscopy showed large blue-grey ovoid nests (large, blue globules), arborizing vessels, hairpin vessels, and ulceration.

Figure 3 shows clinical and dermoscopic pictures of eyelid margin melanoma in situ and melanocytic nevi.

Inflammatory dermatoses

Little is known about the usefulness of dermoscopy/videodermscopy in the assessment of eyelid inflammatory dermatoses. A literature search revealed one case report. Dias *et al.*¹⁷ reported the presence of facial pigmented lichen planus with prominent upper eyelid involvement as a sign coexisting with frontal fibrosing alopecia. Dermoscopy showed the presence of brown rhomboidal structures over an erythematous background.

Molluscum contagiosum

Cheng *et al.*¹⁸ presented a case report of a patient with multiple molluscum contagiosum lesions located on the eyelid, including eyelid margins. Upon dermoscopy, numerous whitish amorphous structures with peripheral blood vessels were reported.



Figure 3 (a) Combined dermal and blue nevus presenting as a pigmented nodule on the lower eyelid margin (inset). Dermoscopy shows light to dark brown structureless pattern; (b) Dermal nevus presenting as brown-greyish nodule on the upper eyelid margin (inset). Dermoscopy shows brown-greyish structureless pattern; (c) Melanoma in situ of the lower eyelid margin presenting as brown, poorly demarcated pigmented macule (inset). Dermoscopy shows chaotic multicolored (including brown, grey, pink) structureless pattern, pigment accumulation around the hair follicles (pigmented rhomboidal structures), a few irregularly distributed brown globules in the central part of the lesion, as well as regression-associated structures (white structureless areas and grey dots). All dermoscopic pictures were made with FotoFinder, $\times 20$ magnification

Discoid lupus erythematosus

Costamilan *et al.*,¹⁹ reported a patient with discoid lupus erythematosus affecting only the eyelids. Dermoscopy revealed erythema, telangiectasia, whitish areas of no defined structures, and whitish scales.

Eyelashes

Phthiriasis palpebrarum

A literature search identified five case reports concerning phthiriasis palpebrarum diagnosed in dermoscopic examination. Dermoscopy revealed crab lice and/or nits on the eyelashes and eyelids.^{20,21,22,23,24} What is more, there was clotted blood, semitranslucent lodgments in the superior eyelid margin, and red-brown feces observed on the eyelids.^{23,24}

Tinea blepharo-ciliaris

Dermoscopy may also be used to facilitate the diagnosis of fungal eyelash and eyelid infections. A literature search revealed a case report describing a patient with an upper eyelid lump, clinically resembling a chalazion. Subsequent visualization of corkscrew hairs raised suspicion of a fungal infection. Further investigations confirmed *Trichophyton interdigitale* as a causative pathogen.²⁵ In another report, *Trichophyton benhamiae* was identified. Dermoscopy revealed broken eyelashes, thin hairs among the pustules, and black dots, some among the pustules.²⁶ In a case report describing *Microsporum canis* eyelash infection, dermoscopy showed erythema and scales.²⁷

Ocular demodicosis

A literature search revealed one case report describing eyelid dermoscopy in a patient with symptomatic *Demodex folliculorum* infestation. The authors reported the presence of filiform threads, semi-round white plugs in follicular openings, and linear vessels.²⁸ Figure 4 shows dermoscopic presentation of eyelash demodicosis before and after treatment.

Trichotillomania and alopecia areata

Sławińska *et al.*²⁹ reported a videodermoscopic spectrum of eyelash trichotillomania. There were hairs broken at different

levels, flame hairs, black dots, and hairless milky-red areas corresponding to the presence of scarring of the eyelid margin.

Similarly, one case report presented videodermoscopic features of isolated eyelash alopecia areata including exclamation marks, cadaverized hair, and yellow dots with no features of inflammation or trichomalacia.³⁰

There are certain signs dermoscopically differentiating trichotillomania from alopecia areata. No exclamation mark hairs, flame hairs, visible coiled hairs, and trichomalacia were observed in trichotillomania.^{29,30} In both disorders, black dots and eyelashes broken at different levels may be observed.²⁹

Netherton syndrome

A literature search revealed a case report of Netherton syndrome confirming the usefulness of videodermoscopy in observation of all three pathognomonic hair abnormalities: *trichorrhexis invaginata* (bamboo hairs), golf-tee hairs, and matchstick hairs.³¹

Monilethrix

A literature search revealed one case report presenting the dermoscopic features of eyelashes affected by monilethrix. The authors mentioned distal breakage and typical beading (including intermittent narrowing and widening of eyelashes) in a few vellus hairs of eyelashes.³²

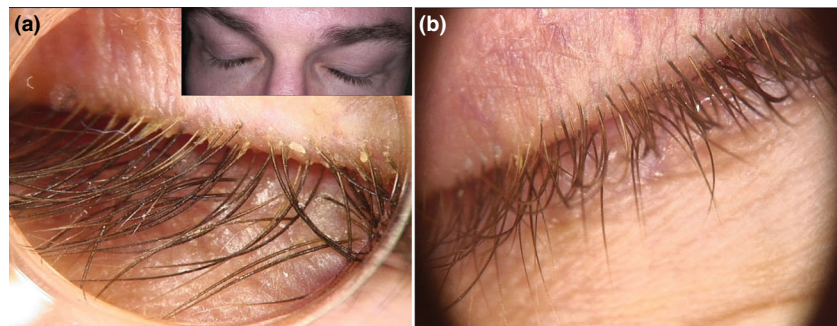
Follicular vitiligo

Cabrera *et al.*,³³ reported a patient with follicular vitiligo located among the eyelashes of the upper eyelid. Dermoscopy revealed total eyelash depigmentation in the cortex and medulla of the hair. Neither peripheral skin nor other locations were affected.

Conjunctiva

A study conducted by Cinotti *et al.*¹ included dermoscopic presentation of 147 conjunctival lesions, excluding eyelid margin tumors and including scleromalacia. Histopathological evaluation was performed in 38 cases suspected for malignancy; other lesions were considered benign based on their stable presentation during 12-month follow-up. Dermoscopic analysis followed the patterns for mucosal lesions described by Blum *et al.* (dots, globules or clods, circles, lines parallel, reticular or curved, structureless

Figure 4 (a) Eyelash demodicosis in a patient who presented with eye discomfort and spontaneous tearing. Clinically no visible alterations could be observed (inset). Dermoscopy showed multiple, white-yellowish structures – ‘demodex tails’; (b) Topical treatment resulted in complete resolution of the clinical and dermoscopic signs of demodicosis. Both dermoscopic pictures were made with FotoFinder, ×20 magnification



pigmentation, and a number of patterns) and was associated with the assessment of blood vessel presence and morphology.

In histopathologically verified pigmented conjunctival lesions, primary melanomas (5 cases), melanoma recurrences (3 cases), primary acquired melanoses (PAMs; 4 cases), and melanocytic nevi (18 cases) were analyzed.

Dermoscopic features of conjunctival melanoma were characterized as structureless areas (100%), irregularly distributed dots (100%), and higher prevalence of grey color (63%) compared with nevi where 6% presented grey color concerning histopathologically verified nevi versus 11.59% of all nevi in the database. The presence of dark-brown color prevalent in both nevi (72% of histopathologically verified vs. 66.67% of all nevi in the database) and melanomas (88%) almost did not occur in PAMs, which mostly presented as light-brown structureless lesions. Additionally, 40% of nevi presented with 'clear cysts' dermoscopically presenting as whitish globules, which did not occur in melanomas. In PAMs, the authors identified a *flag sign* caused by stretching onto one side. Conjunctiva formed multiple pigmented folds and left a non-pigmented area behind. Figure 5 shows a dermoscopic picture of lacrimal caruncle melanocytic nevus.

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva (8 cases) was characterized mostly by hairpin (75%) and glomerular (75%) vessels and white (100%) or pink (63%) structureless areas. The presence of grey color was noted in 88% and most likely occurred as a result of the overlap of SCC masses and the underlying iris. The lack of hairpin and glomerular vessels was the most important feature in differentiation between SCC and its two possible mimickers – pinguecula and pterygium.

The same study also concerned dermoscopic analysis of 16 achromic benign lesions including pinguecula (5 cases), pterygium (5 cases), scleromalacia (3 cases), lymphangiectasia (1 case), angioma (1 case), and dermoid cyst (1 case). Pinguecula revealed yellow color; pterygium, grey; and scleromalacia, light



Figure 5 Melanocytic nevus of the lacrimal caruncle presenting as a brownish pigmentation (inset). Dermoscopy shows a brown-greyish structureless pattern, polymorphic vessels (serpentine, dotted), and whitish globules (corresponding to 'clear cysts')

blue. Dermoid cyst presented with polymorphic vessels (with arborizing vessels peripherally associated with comma and linear vessels centrally). Lymphangiectasia and angioma patterns were not discussed in the study.

Li and Xin³⁴ described another case of eyelid conjunctival melanoma. Dermoscopic examination revealed atypical pigment network, irregular dots, globules, regression structures, and a blue-white veil.

Lin *et al.*³⁵ analyzed dermoscopic pictures of 40 lesions located on mucocutaneous junction and mucous membrane. Among them there was one case of melanoma located within the conjunctiva. It presented structural asymmetry in both axes, multiple colors, homogenous regions, irregular dots/globules, and homogenous pattern. There was no irregular network, blotches, blue-white veil, regression structures, or irregular vessels.

Rodríguez-Martin *et al.*³⁶ in their case report presented a dermoscopic picture of lentigo maligna located within the conjunctiva of the eyelid and eye, including caruncle. There was peppering, globules, and dots in a parallel pattern in the tarsal and marginal conjunctiva. Vessels were dilated among the eye and palpebral conjunctiva. In case of the tarsal conjunctiva, they described a rope-ladder pattern, whereas in the bulbar and palpebral conjunctiva, arborizing vessels were seen. Pigmented blotches were found in the caruncle. There was evident polychromia, including black, light brown, dark brown, grey, and red coloring. Red and grey were observed mainly in the tarsal conjunctiva. In a case report by Gomes *et al.*,³⁷ dermoscopy of the eyelid lentigo maligna showed irregular, pseudo-lattice, rhomboidal structures, brown blotches, and a central hypopigmented area.

Ehara *et al.*³⁸ presented a report of a patient diagnosed with blue nevus located on the lacrimal punctum of the lower eyelid. Dermoscopically, homogenous blue-blackish pigmentation with regular vessels on the lesion's surface, blue-whitish veil-like structures around the lacrimal punctum, and a few blue-grey globules peripherally were observed. Nako *et al.*³⁹ also published a case of a common type blue nevus located on the mucocutaneous junction of the lower eyelid margin. It was accompanied with acquired bilateral nevus of Ota-like macule. Under dermoscopy, the lesion presented somewhat irregular grey-brown coloring with a central whitish field. Also seen were dilated vessels on the mucosa.

Kaçar *et al.*³ analyzed 20 ocular surface pigmented lesions. Here, dermoscopic and impression cytology investigations were undertaken. The results highlighted four colors, blue-grey and white color, at least three dermoscopic structures, and asymmetry in two axes as red flags which should raise concern of malignancy.

Oestrus ovis infestation

There was one case report found in which dermoscopy revealed larvae of the sheep bot fly located inside the conjunctival inner canthus.⁴⁰

Miscellaneous

Periocular hyperpigmentation (POH)

A literature search revealed 298 cases in three original studies.

In a study by Jage *et al.*⁴¹ ($n = 50$), most patients showed multicomponent patterns. The most common structures were exaggerated pigment networks (42%), blotches (30%), and coarse speckled patterns (24%).

Ahuja *et al.*⁴² analyzed 200 patients, most of whom (52%) presented with blood vessels (of reticular pattern) and light brown pigmentation, 39% light brown color, and 9% dark brown and grey color. The authors did not provide any details concerning the type of pigmented structures but concluded that color of the pigment observed on dermoscopy allows for differentiation between epidermal and dermal pigment location.

Dermoscopy of POH was also analyzed by Gaon *et al.*⁴³ ($n = 48$). The authors classified patients on vascular type (25%) presenting with a diffuse vascular network, pigmented type (31%) presenting with dots of different sizes and colors, and pigmented network as well as mixed type (44%) sharing both of the above-mentioned features.

Comparison of the aforementioned studies is difficult because of a lack of standardization in terminology.

Fixed drug eruption (FDE)

Valdebran *et al.*⁴⁴ reported FDE dermoscopically presenting with grouped dots (brown, grey, and steel blue).

Lipoid proteinosis with esotropia (LPE)

Tabassum *et al.*⁴⁵ reported lipoid proteinosis with esotropia manifesting with misaligned eyelids, distichiasis, and eyelid beading.

Conclusions

Compared with other body sites where peculiar dermoscopic clues have been extensively described and are easily recognizable, ocular and orbital areas are still considered "special" sites.⁴⁶ One of the reasons may be the fact that these patients are often diagnosed by ophthalmologists who may be less familiar with this diagnostic method. Closer cooperation with these specialists could significantly influence the role of dermoscopy/videodermoscopy in the diagnosis and management of conditions affecting the eyelid, eyelashes, and conjunctiva, with further benefits for patients. Development of specific dermoscopic algorithms to support the early recognition of skin cancer at these sites, either melanocytic or non-melanocytic, would enable detection of malignancy, avoiding major surgical intervention.^{47,48}

Acknowledgments

There were no funding sources supporting the work.

True or False Questions (answers provided after references)

- 1 On dermoscopy, a dermal nevus never reveals the presence of arborizing vessels.
- 2 Apocrine hidrocystomas, on dermoscopy, may present as non-pigmented tumors with arborizing vessels as well as pigmented lesions with a structureless blue pattern.
- 3 Desmoplastic trichilemmoma, on dermoscopy, may reveal a similar dermoscopic pattern to molluscum contagiosum.
- 4 A 'fluffy cloud' appearance on dermoscopy was described in a case of idiopathic calcinosis cutis.
- 5 BCC on the eyelid never reveals the presence of pigmented structures.
- 6 The presence of polymorphic vessels over a yellow structureless background within an eyelid tumor may suggest a diagnosis of sebaceous carcinoma.
- 7 The presence of purple coloring and a rainbow pattern in polarized dermoscopy may suggest the diagnosis of Kaposi sarcoma.
- 8 Dermoscopy may be used to facilitate the diagnosis of fungal eyelash/eyelid infections or infestations.
- 9 Black dots are seen only in trichotillomania, whereas flame hairs can be seen both in trichotillomania and alopecia areata.
- 10 Golf-tee hairs, pathognomonic for the Netherton syndrome, can be diagnosed with dermoscopy.

References

- 1 Cinotti E, La Rocca A, Labeille B, *et al.* Dermoscopy for the diagnosis of conjunctival lesions. *Dermatol Clin* 2018; **36**: 439–449.
- 2 Cinotti E, Haouas M, Grivet D, *et al.* In vivo and ex vivo confocal microscopy for the management of a melanoma of the eyelid margin. *Dermatologic Surg* 2015; **41**: 1437–1440.
- 3 Kaçar N, Yildirim C, Demirkan N, *et al.* Potential utility of dermoscopy in the examination of ocular pigmentations. *Dermatol Pract Concept* 2018; **8**: 208–213.
- 4 Cinotti E, La Rocca A, Labeille B, *et al.* Dermoscopy for the diagnosis of eyelid margin tumours. *Br J Dermatol* 2019; **181**: 397–398.
- 5 Shirota S, Minagawa A, Koga H, *et al.* Brown nodule on the lower eyelid: a quiz. *Acta Derm Venereol* 2015; **95**: 1037–1039.
- 6 Zaballos P, Bañuls J, Medina C, *et al.* Dermoscopy of apocrine hidrocystomas: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**: 378–381.
- 7 Adya KA, Palit A, Inamadar AC. Congenital asymptomatic papule on the lower eyelid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; **84**: 578–580.
- 8 Navarrete-Dechent C, Uribe P, González S. Desmoplastic trichilemmoma dermoscopically mimicking molluscum contagiosum. *J Am Acad Dermatol* 2017; **76**: S22–S24.
- 9 Gupta V, Patra S, Arava S, *et al.* Image Gallery: a hard 'pebbly' plaque stuck on the upper eyelid. *Br J Dermatol* 2018; **178**: e226.
- 10 Iwasaki J, Yoshida Y, Yamamoto O, *et al.* Poroma with sebaceous differentiation of the eyelid: a rare site of occurrence. *Acta Derm Venereol* 2008; **88**: 166–167.
- 11 Ito K, Ansai S, Ogita A, *et al.* A case with unique dermoscopic findings: collision of an apocrine gland cyst and a trichoblastoma. *J Nippon Med Sch* 2018; **85**: 334–336.

- 12 Lee JH, Won CY, Kim GM, *et al.* Dermoscopic features of actinic keratosis and follow up with dermoscopy: a pilot study. *J Dermatol* 2014; **41**: 487–493.
- 13 Ito T, Wada M, Kuma Y, *et al.* Pigmented Bowen's disease with prominent amyloid deposition on the eyelid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; **80**: 558–560.
- 14 Satomura H, Ogata D, Arai E, *et al.* Dermoscopic features of ocular and extraocular sebaceous carcinomas. *J Dermatol* 2017; **44**: 1313–1316.
- 15 Lahlou A, Baybay H, Mernissi FZ. A rare location of eyelid kaposi disease. *Int J Ophthalmol Eye Res* 2016; **4**: 253–255.
- 16 Asahara M, Hoashi T, Shirakawa N, *et al.* Case of nodular melanoma on the upper eyelid dermoscopically mimicking pigmented basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2017; **44**: 543–545.
- 17 Gavazzoni Dias MFR, Rezende HD, Lofeu Cury A, *et al.* Hyperpigmented upper eyelid: a clue to the diagnosis of facial lichen planus pigmentosus in a patient with frontal fibrosing alopecia. *Skin Appendage Disord* 2018; **4**: 335–338.
- 18 Cheng CY, Yang CH, Kuan YZ. Multiple papules on the eyelid margin. *Cutis* 2015; **95**: E12–E14.
- 19 Costamilan LZ, Cerci FB, Werner B. Erythematous plaque on the inferior eyelid. *JAMA Dermatol* 2018; **154**: 957–958.
- 20 Lacarrubba F, Micali G. The Not-so-naked Eye: Phthiriasis Palpebrarum. *Am J Med* 2013; **126**: 960–961.
- 21 Sanaa K, Zahra MF. Dermoscopy in atypical phthiriasis eyelash. *Pan Afr Med J* 2016; **23**: 11.
- 22 Neri I, Bassi A, Virdi A, *et al.* Phthiriasis palpebrarum. *QJM* 2016; **109**: 557–558.
- 23 Bin KH, Park SW, Park SK, *et al.* Isolated Phthiriasis Palpebrarum in an elderly woman: diagnosis and treatment using by dermoscopy. *Ann Dermatol* 2019; **31**: 343–345.
- 24 Lakjiri S, Gallouj S, Mernissi FZ. Ciliary phthiriasis: dermoscopic diagnosis. *J Dermatol Dermatol Surg* 2015; **19**: 130–132.
- 25 Yin B, Ran X, Ran Y, *et al.* Cover image: dermoscopic detection of unusual eyelash Trichophyton interdigitale infection mimicking hordeolum. *Br J Dermatol* 2018; **178**: 989–990.
- 26 Wang FY, Sun PL. Tinea blepharo-ciliaris in a 13-year-old girl caused by Trichophyton benhamiae. *J Mycol Med* 2018; **28**: 542–546.
- 27 Verzi AE, Lacarrubba F, Micali G. Trichoscopy of the eyelashes in tinea blepharo-ciliaris shows the full spectrum of tinea capitis features. *JAAD Case Rep* 2020; **6**: 661–662.
- 28 Tatu AL, Cristea VC. Unilateral blepharitis with fine follicular scaling. *J Cutan Med Surg* 2017; **21**: 442.
- 29 Sławińska M, Opalska A, Mehrholz D, *et al.* Videodermoscopy supports the diagnosis of eyelash trichotillomania. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; **31**: e477–e478.
- 30 Kowalska-Oledzka E, Rakowska A, Rudnicka L, *et al.* Trichoscopy of isolated alopecia areata of eyelashes. *J Am Acad Dermatol* 2009; **60**: AB101.
- 31 Neri I, Balestri R, Starace M, *et al.* Videodermoscopy of eyelashes in Netherton syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; **25**: 1360–1361.
- 32 Holani AR, Haridas NS, Shah NG, Chaudhari N. Monilethrix: a rare case diagnosed by dermoscopy. *Indian J Paediatr Dermatol* 2020; **21**: 56–58.
- 33 Cabrera R, Reculé F, Hojman L, *et al.* Follicular vitiligo: dermoscopic features of a new subtype of vitiligo. *An Bras Dermatol* 2019; **94**: 120–121.
- 34 Li K, Xin L. Palpebral conjunctiva melanoma with dermoscopic and clinicopathological characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**: e35–e37.
- 35 Lin J, Koga H, Takata M, *et al.* Dermoscopy of pigmented lesions on mucocutaneous junction and mucous membrane. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 1255–1261.
- 36 Rodríguez-Martín M, Rodríguez-Martín J, Merino De Paz N, *et al.* Conjunctival melanoma: a new clinical and therapeutical approach. *Case Rep Dermatol* 2010; **2**: 149–155.
- 37 Gomes CS, Barroso IFGP, Dutra TBS, *et al.* Lentigo maligna on the face: a challenging conduct. *Rev Bras Oftalmol* 2017; **76**: 161–164.
- 38 Ehara Y, Yoshida Y, Yamamoto O. Unusual location of a blue nevus: development on the lacrimal punctum. *Eur J Dermatol* 2015; **25**: 77–78.
- 39 Nako T, Hoashi T, Kanzaki A, *et al.* A case of blue naevus of the mucocutaneous junction of the lower eyelid margin associated with acquired bilateral naevus of Ota-like macule. *Clin Exp Dermatol* 2017; **42**: 339–341.
- 40 Naimer SA. Images in emergency medicine. Man with pain in left eye. Ophthalmomyiasis from the sheep nasal bot fly, *Oestrus ovis*. *Ann Emerg Med* 2015; **65**: e7–e8.
- 41 Jage M, Mahajan S. Clinical and dermoscopic evaluation of periorbital hyperpigmentation. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol* 2018; **5**: 42–47.
- 42 Ahuja SK, Deshmukh AR, Khushalani SR. A study of dermoscopic pattern of periorbital hypermelanosis. *Pigment Int* 2017; **4**: 29–34.
- 43 Gaon NQ, Romero W. Dermoscopy in periorbital hyperpigmentation: an aid in the clinical type diagnosis. *Surg Cosmet Dermatol* 2014; **6**: 171–172.
- 44 Valdebran M, Salinas RI, Ramirez N, *et al.* Fixed drug eruption of the eyelids. A dermoscopic evaluation. *Our Dermatol Online* 2013; **4**: 344–346.
- 45 Tabassum H, Mushtaq S, Amin SS, *et al.* Lipoid proteinosis with esotropia: report of a rare case and dermoscopic findings. *Indian J Dermatol* 2020; **65**: 53–56.
- 46 Tognetti L, Sbrano P, Fimiani M, *et al.* Dermoscopy of Bietti's sign and differential diagnosis with annular maculo-papular rashes with scaling. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; **83**: 270–273.
- 47 Tognetti L, Cevenini G, Moscarella E, *et al.* An integrated clinical-dermoscopic risk scoring system for the differentiation between early melanoma and atypical nevi: the iDScore. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**: 2162–2170.
- 48 Tognetti L, Cinotti E, Fiorani D, *et al.* Long-term therapy of multiple basal cell carcinomas: clinicodermoscopic score for monitoring of intermittent vismodegib treatment. *Dermatol Ther* 2019; **32**: e13097.

Answers

- 1 F
2 T
3 T
4 T
5 F
6 T
7 T
8 T
9 F
10 T

Dermoscopic features of eyelid margin tumors: A single-center retrospective study

Karolina Jaworska^{1,2}  | Martyna Sławińska¹  | Adam Wyszomirski³  |
 Joanna Lakomy⁴  | Michał Sobjanek¹ 

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

²Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

³Department of Adult Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

⁴Department of Pathomorphology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Correspondence

Michał Sobjanek, Mariana Smoluchowskiego 17, Gdańsk 80-214, Poland.
 Email: msobjanek@gumed.edu.pl

Abstract

Despite rapid growth in the significance of dermoscopy in dermatological oncology, relatively little is yet known about the dermoscopic patterns of eyelid margin tumors. The aim of the study was to analyze the dermoscopic features of eyelid margin tumors. This was a retrospective, single-center, consecutive study which included clinical and dermoscopic analysis of eyelid margin tumors diagnosed at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology at the Medical University of Gdańsk from 1 June 2016 to 31 December 2020. Dermoscopic features significantly more prevalent in malignant non-melanocytic lesions compared to benign ones were alteration in eyelash growth, structureless pink areas, starry milia-like cysts, and perpendicular vessels. In contrast, there were no dermoscopic features that occurred significantly more frequently in malignant melanocytic lesions when compared to benign ones. Basal cell carcinoma, in comparison to hidrocystoma, more commonly presented with ulceration and structureless pink areas. The main features differentiating basal cell carcinoma from dermal nevus were the presence of ulceration, alteration in eyelash growth, structureless pink and structureless white areas, and perpendicular vessels within the tumor with each of these features observed more commonly in basal cell carcinoma. Blue nevus, hemangioma, or pigmented hidrocystoma presenting exclusively with blue structureless areas may be difficult to differentiate based on dermoscopy. The study offers additional dermoscopic clues in the assessment of eyelid margin tumors. Some observations reported previously to be typical of basal cell carcinoma (e.g., linear vessels arranged perpendicularly to the eyelid margin) were documented also within the normal eyelid margin accompanying other cases, and according to our study, cannot be useful as a pathognomonic feature. In contrast, it seems that yellow structures (half-moon sign, starry milia-like cysts) may be important dermoscopic features, though further studies are needed to confirm our observations.

KEYWORDS

dermoscopy, eyelid, eyelid margin, tumor, videodermoscopy

1 | INTRODUCTION

Conditions affecting the eyelids, including eyelid margin abnormalities, comprise an interdisciplinary problem that is of interest to doctors of various specialties, including ophthalmologists, dermatologists, and plastic surgeons. For such specialists, early recognition of malignant tumors is imperative; according to literature, 5%–10% of all skin cancers are located on the eyelid.¹ Previous studies show unanimously that the most common malignant tumor is basal cell carcinoma (BCC).^{2–4} Depending on the study methodology, as well as demographic and regional factors, among the most prevalent benign lesions in this area are reported to be chalazion, squamous cell papilloma, and dermal nevus (DN).^{2,3,5}

However, data on the epidemiology of eyelid margin tumors specifically is relatively scarce. In a recent study by Cinotti et al.⁶ analyzing 165 eyelid margin tumors, nevus was the most common diagnosis, followed by BCC. The current problem remains differential diagnosis between benign and malignant conditions involving the eyelid margin. Despite rapid growth in the significance of dermoscopy in dermatological oncology, relatively little is yet known about dermoscopic patterns in this specific anatomical location.^{7,8} The aim of the study was to analyze dermoscopic features of eyelid margin tumors as well as the association with selected clinical variables, such as age, skin phototype, anatomical location, lesion size, and duration.

2 | METHODS

This was a retrospective, single-center, consecutive study which included clinical and dermoscopic analysis of eyelid margin tumors diagnosed at the Department of Dermatology, Venereology and Allergology at the Medical University of Gdańsk from 1 June 2016 to 31 December 2020. At the first stage, an image database of 65 100 clinical and dermoscopic pictures was screened to identify tumors affecting the ocular area. At the second stage, dermoscopic features of eyelid margin tumors were analyzed. Clinical and dermoscopic pictures were made using FotoFinder videodermoscope (non-polarized dermoscopy; video camera Medicam 800HD) with ultrasound gel or normal saline solution as an immersion fluid (×20 magnification). Dermoscopic pictures were evaluated by consensus of two experienced investigators using dermoscopy and videodermoscopy in their daily practice, according to the structures described in consensus by Kittler et al.⁹ In case of discrepancy, the final score for a particular case and structure was obtained based on the decision of a third evaluator. Additionally, previously non-reported dermoscopic features have been introduced into analysis based on personal observations. Clinical data was obtained based on medical records. The intergroup differences were tested using the Mann-Whitney *U*-test for quantitative variables and Fisher's exact test in the case of categorical data. The two-tailed tests were carried out at a significance level of $p \leq 0.05$. Statistical analysis was conducted using the R statistical package (R Core Team, version 3.6.3). The study

was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Gdańsk (NKBBN/606/2018).

3 | RESULTS

3.1 | Clinical features

Image database screening of patients consulted at the dermatology department between 1 June 2016 and 31 December 2020 revealed 194 tumors in the ocular area in 188 patients, with the diagnosis confirmed histopathologically in 131 cases (the frequency of diagnoses according to the precise anatomical location is given in Table S1). Within this group there were 50 lesions (36.2%) in 46 patients located within the eyelid margin which was the subject of detailed clinical and dermoscopic analysis.

In the subgroup of eyelid margin tumors, 17 (34.0%) lesions occurred in males, and the median age was 61.5 years. All patients were of Polish origin and represented the Fitzpatrick skin phototypes I–III. Thirty-two tumors (64.0%) were diagnosed in patients with I/II skin phototype and 18 (36.0%) in patients with skin phototype III. Most lesions were nodular (28 cases, 58.3%), while the number of flat or slightly elevated lesions was 10 cases each (20.8%). In eight cases (16.0%) the lesion was clinically ulcerated, while in 15 cases (30.0%) clinically visible alteration in the eyelash growth was observed. The mean lesion size measured on a dermoscopic picture with the use of the FotoFinder measuring tool was 4.9 mm (range, 0.9–22). Of 50 eyelid margin tumors, 38 were benign and 12 malignant; the most common malignant eyelid margin tumor in the studied group was BCC ($n = 8$), and the most common benign one was DN ($n = 13$). Thirty-four lesions (68.0%) were located on the lower eyelid margin. Most BCC, squamous cell carcinoma (SCC), and hidrocystoma cases and all malignant melanocytic proliferations occurred within the lower eyelid. DN occurred with similar prevalence on the lower and upper eyelid (six vs. five cases; one case in the inner canthus). There were 26 melanocytic lesions, which comprised 52.0% of the analyzed eyelid margin lesions. In 28 cases (57.1%) the history of the lesion was unknown; in seven cases (14.3%) the lesion was present for less than 12 months; eight cases (16.3%) occurred 1–5 years before the procedure; in six cases (12.2%), more than 5 years before presentation (Table 1).

Sex, skin phototype, localization of the lesion within the eyelids, tumor morphology (i.e., flat/slightly elevated/elevated), and its history were insignificant in differential diagnosis between malignant and benign tumors. Ulceration ($p < 0.001$) and alteration in the eyelash growth ($p = 0.003$) were observed significantly more often in malignant tumors.

3.2 | Dermoscopic features

Table 1 Shows clinical and dermoscopic features of eyelid margin tumors.

From a clinical point of view, it is of great importance to identify dermoscopic features of malignancy. Dermoscopic features significantly more prevalent in malignant non-melanocytic lesions were alteration in eyelash growth ($p = 0.013$), structureless pink areas ($p = 0.009$), starry milia-like cysts ($p = 0.042$), and perpendicular vessels ($p = 0.042$).

In contrast, in the analyzed cohort, there were no dermoscopic features that occurred significantly more commonly in malignant melanocytic lesions, compared to benign ones.

Ulceration was observed only in non-melanocytic lesions (eight BCC cases, and one seborrheic keratosis) and there was a positive correlation between the presence of ulceration and BCC size ($p = 0.046$). Alteration in the eyelash growth observed in malignant non-melanocytic lesions correlated with tumor size ($p = 0.026$). Similarly, ulcerated lesions more often presented alteration in the eyelash growth ($p = 0.002$).

3.3 | Differential diagnosis of the most common malignant and benign eyelid margin tumors

Nodular BCC in this anatomical location needs to be differentiated primarily from DN and hidrocystoma (Figure 1).

According to our study, BCC, in comparison with hidrocystoma, more commonly presents with ulceration ($p = 0.033$) and structureless pink areas ($p = 0.048$).

Main features differentiating BCC from DN were the presence of ulceration ($p = 0.006$), alteration in eyelash growth ($p = 0.002$), structureless pink ($p = 0.015$), structureless white areas ($p = 0.029$), and perpendicular vessels within the tumor ($p = 0.044$). Each of these features was observed more commonly in BCC cases. In contrast, no difference between the prevalence of arborizing vessels and brown structureless areas was found between BCC and DN. However, in case of DN vessels, tended to run in a more geometrical, straight manner compared to those in BCC (Figure 1d). Additionally, two of eight BCC cases revealed the presence of starry milia-like cysts and one in eight BCC cases revealed cloudy milia-like cysts (Figure 2a-d).

In our material, we also observed linear vessels arranged perpendicularly to the eyelid margin. They were noted in BCC patients and also accompanied (were seen next to, but not within the lesions) two melanomas, three hidrocystomas, six dermal nevi, one combined nevus, two blue nevi, two hemangiomas, one solar lentigo, one ephelis cutis, one inflammatory tumor, and one verruca seborrhoica.

Dermal nevus, in contrast to hidrocystoma, tended to be more commonly located within the mucocutaneous junction ($p = 0.041$). In the latter, we additionally observed semilunar, yellowish, crescent-shaped structureless areas (Figure 1f).

In the studied group, malignant melanocytic lesions involving the eyelid margin were rare, occurring in three cases. In one case we observed pigmentation presenting as a zigzag pattern (angulated lines, rhomboid structures) (Figure 2f). Moreover, in contrast to non-melanoma skin cancer affecting the eyelid margin, malignant

melanocytic lesions in this location were not related to the madarosis (Figure 2e).

The most common melanoma mimickers were blue nevi, combined nevi, macules formed by the accumulation of melanophages, and solar lentigines. Due to the low number of cases, no quantitative statistics was performed. Based on our observations, differential diagnosis of blue nevus, hemangioma or hidrocystoma may sometimes be impossible when they present exclusively with blue structureless areas (Figure 3).

Other tumors occurred more rarely, thus were also not a subject of statistical analysis (Table 1; Figures 4 and 5).

4 | DISCUSSION

As surgical treatment in this functionally-sensitive area may significantly affect patients' quality of life, early diagnosis of eyelid margin tumors is crucial. Although dermoscopy allows for earlier and more precise early diagnosis of tumors in various anatomical locations, its role in the diagnosis of specifically eyelid margin pathology has thus far not been well established. As of beginning this study, there was only one original dermoscopic report on eyelid margin tumors, that by Cinotti et al.⁶ Though interest in this topic has recently been growing, scientific understanding of it remains limited, especially relating to the rarer tumors that may arise in this location.^{8,10}

Along with dermoscopic features, clinical assessment and careful history checking should be performed during evaluation of a patient with an eyelid margin tumor. For instance, BCC and melanoma of the eyelid margins more commonly occur on the lower eyelid, most probably due to higher ultraviolet exposure. Nevi, in contrast, develop more often within the upper eyelid.¹ Data concerning prevalence of hidrocystoma location is inconsistent; however, it is most probable that they are equally common in the upper and lower eyelid.^{1,3,11}

Other important clinical features, better visualized with dermoscopy, are disruption of the eyelashes (madarosis) and ulceration, which are frequent in malignant tumors (BCC, SCC), but rare in their benign clinical mimickers. In a dermoscopic study by Cinotti et al.,⁶ abnormal growth of the eyelashes was significantly more common in malignant eyelid tumors. In addition, Williams et al.⁸ showed that identifying abnormal growth was useful in differentiation between BCC and DN. Dermoscopy showed ulceration in six of 16 BCC cases in a study by Vaccari et al.,¹⁰ and in only two of 12 in the Williams et al.⁸ series. A relatively high proportion of ulcerated lesions was observed in our study, which could be related to a high proportion of nodular BCC. Similarly to the previous studies, ulceration was found to be an important clinical feature differentiating nodular BCC from its clinical mimickers, namely DN and hidrocystoma. Alteration in eyelash growth was a differential feature between BCC and DN, but not between BCC and hidrocystoma.

Pigmented structures observed on dermoscopy are considered important diagnostic clues for benign and malignant skin tumors. According to Cinotti et al.⁶ and Williams et al.,⁸ brown color may be helpful in dermoscopic differentiation between BCC and

TABLE 1 Clinical and dermoscopic features of eyelid margin tumors. Numbers and percentages (in brackets) for each variable have been provided

	BCC, n = 8	SCC, n = 0	Basosquamous carcinoma, n = 1	Melanoma/ melanoma in situ/SAMPUS, n = 3	Dermal nevus, n = 13	Nevus lipomatosus, n = 1	Blue nevus, n = 3	Combined nevus dermal and blue, n = 1	Epidermal nevus, n = 1	Melanophages accumulation, n = 2	Solar lentigo/ epheles cutis, n = 2
Sex											
Male	2 (25)	0	2 (66.7)	5 (38.5)	0	0	0	0	0	0	1
Female	6 (75)	1	1 (33.3)	8 (61.5)	1	3	1	1	1	2	1
Phototype											
I/II	6 (75)	1	3	6 (46.2)	1	2 (66.7)	0	0	1	0	2
III	2 (25)	0	0	7 (53.8)	0	1 (33.3)	1	1	0	2	0
Lesion history											
<1 year	2 (25)	0	0	1 (7.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	0	0
1–5 years	1 (12.5)	1	2 (66.7)	1 (7.7)	1	0	0	0	0	1 (50)	0
>5 years	1 (12.5)	0	1 (33.3)	2 (15.4)	0	0	1	0	0	0	0
Unknown	4 (50)	0	0	9 (69.2)	0	2 (66.7)	0	0	1	1 (50)	2
Eyelid margin											
Upper	7 (87.5)	0	0	4 (30.8)	1	2 (66.7)	0	0	0	0	1
Lower	1 (12.5)	1	3	9 (69.2)	0	1 (33.3)	1	1	1	2	1
Site											
Mucocutaneous junction	3 (37.5)	0	2 (66.7)	10 (76.9)	0	1 (33.3)	1	0	0	0	1
Anterior margin/ lashline	8 (100)	1	3 (100)	8 (61.5)	1	1 (33.3)	0	1	1	2	2
Morphology											
Flat	0	0	2 (66.7)	4/12 (33.3)	0	0	0	0	0	2	2
Partially/slightly elevated	1 (12.5)	0	0	3/12 (25)	0	2 (67.7)	1	1	1	0	0
Nodular	7 (87.5)	1	1 (33.3)	5/12 (41.7)	1	0	0	0	0	0	0
Alteration in the eyelash growth	7 (87.5)	1	0	1 (7.7)	1	0	0	0	0	0	0
Ulceration	6 (75)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermoscopic features											
Structureless blue	0	0	1 (33.3)	4 (30.8)	0	2 (66.7)	0	0	0	2	0
Structureless yellow	3 (37.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Structureless pink	8 (100)	0	1 (33.3)	3 (23.1)	1	0	0	0	0	0	0
Structureless gray	0	0	2 (66.7)	5 (38.5)	0	3	0	0	0	1 (50)	0
Structureless brown	0	0	2 (66.7)	4 (30.8)	0	0	1	0	0	0	2
Structureless white	5 (62.5)	0	0	4 (30.8)	1	0	0	0	0	0	0
Structureless black	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0
Dots brown	0	0	0	4 (30.8)	0	0	1	0	0	0	0
Dots blue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dots gray	0	0	1 (33.3)	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0
Dots black	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Clods/globules blue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Hidrocystoma, n = 6	Cystadenoma apocrinale et steatocystoma, n = 1	Inflammatory tumor, n = 1	Hemangioma, n = 2	Keratosis seborrhoica, n = 4	Keratoacanthoma, n = 1	Benign, n = 38	Malignant, n = 12	Melanocytic, n = 26	Non- melanocytic, n = 24
4 (66.7)	1	0	0	1 (25)	1	13 (34.2)	4 (33.3)	8 (30.8)	9 (37.5)
2 (33.3)	0	1	2	3 (75)	0	25 (65.8)	8 (66.7)	18 (69.2)	15 (62.5)
5 (83.3)	0	1	2	1 (25)	1	22 (57.9)	10 (83.3)	15 (57.7)	17 (70.8)
1 (16.7)	1	0	0	3 (75)	0	16 (42.1)	2 (16.7)	11 (42.3)	7 (29.2)
1 (16.7)	0	1	0	0	1	5/37 (13.5)	2 (16.7)	2 (7.7)	5/23 (21.7)
0	1	0	0	0	0	4/37 (10.8)	4 (33.3)	5 (19.2)	3/23 (13)
0	0	0	0	1 (25)	0	4 /37 (10.8)	2 (16.7)	4 (15.4)	2/23 (8.7)
5 (83.3)	0	0	1	3 (75)	0	24/37 (64.9)	4 (33.3)	15 (57.7)	13/23 (56.5)
2 (33.3)	0	0	0	4	1	15 (39.5)	1 (8.3)	8 (30.8)	8 (33.3)
4 (66.7)	1	1	2	0	0	23 (60.5)	11 (91.7)	18 (69.2)	16 (66.7)
1 (16.7)	0	1	0	0	0	15 (39.5)	5 (41.7)	15 (57.7)	5 (20.8)
6	1	1	2	4	1	30 (78.9)	12 (100)	18 (69.2)	24 (100)
0	0	0	0	0	0	8/36 (22.2)	2 (16.7)	10/24 (41.7)	0
1 (16.7)	0	0	1 (50)	0	0	9/36 (25)	1 (8.3)	7/24 (29.2)	3 (12.5)
5 (83.3)	1	1	1 (50)	4	1	19/36 (52.8)	9 (75)	7/24 (29.2)	21 (87.5)
2 (33.3)	0	1	1 (50)	1 (25)	0	7 (18.4)	8 (66.7)	2 (7.7)	13 (54.2)
0	0	0	0	1 (25)	0	1 (2.6)	7 (58.3)	0	8 (33.3)
2 (33.3)	0	0	1 (50)	0	0	11 (28.9)	1 (8.3)	9 (34.6)	3 (12.5)
3 (50)	0	0	0	1 (25)	1	5 (13.2)	3 (25)	0	8 (33.3)
1 (16.7)	0	1	0	1 (25)	1	8 (21.1)	9 (75)	5 (19.2)	12 (50)
2 (33.3)	0	0	2	0	0	13 (34.2)	2 (16.7)	11 (42.3)	4 (16.7)
0	0	0	0	0	0	7 (18.4)	2 (16.7)	9 (34.6)	0
4 (66.7)	0	1	0	1 (25)	1	12 (31.6)	5 (41.7)	5 (19.2)	12 (50)
0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	2 (7.7)	0
0	0	0	0	0	0	5 (13.2)	0	5 (19.2)	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (8.3)	2 (7.7)	0
0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (3.8)	0
0	1	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (4.2)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	BCC, n = 8	SCC, n = 0	Basosquamous carcinoma, n = 1	Melanoma/ melanoma in situ/SAMPUS, n = 3	Dermal nevus, n = 13	Nevus lipomatosus, n = 1	Blue nevus, n = 3	Combined nevus dermal and blue, n = 1	Epidermal nevus, n = 1	Melanophages accumulation, n = 2	Solar lentigo/ ephelis cutis, n = 2
Clods/globules white	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clods/globules brown	0		0	1 (33.3)	2 (15.4)	0	0	1	1	0	1
Clods/globules red	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clods/globules yellow	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Globules purple	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vessels - branched (arborizing)	4 (50)		0	1 (33.3)	6 (46.2)	1	0	0	0	0	0
Vessels - linear irregular	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vessels - dotted	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vessels - curved	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polymorphic (2 lub więcej typów naczyń)	4 (50)		1	0	1 (7.7)	0	0	0	1	0	0
Vessel distribution - clustered	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vessel distribution - unspecific	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vessel distribution - regular	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lines reticular and thin brown	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lines reticular thick	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)
Starry milia-like cyst	2 (25)		1	0	0	0	0	0	0	0	0
Zigzag pattern/ rhomboid structure	0		0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pigmented areas sparing meibomian glands	0		0	0	0	0	0	1	0	0	0
Cloudy milia-like cysts	1 (12.5)		0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0
Half-moon sign	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudopods	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50)
Perpendicular vessels	3 (37.5)		0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: BCC, basal cell carcinoma; SAMPUS, superficial atypical melanocytic proliferations of unknown significance; SCC, squamous cell carcinoma.

hypopigmented DN, their presence indicating towards the latter. However, our study does not confirm this observation. This could be related to the proportion of pigmented BCC in the studied population.

Besides pigmented structures, vessel morphology is one of the most important dermoscopic clues for identifying BCC. Recently, Vaccari et al.¹⁰ suggested that linear vessels arranged perpendicularly

to the eyelid margin are additional vascular pattern typical of BCC. However, according to our observations these perpendicular vessels are not a pathognomonic feature of BCC. In our material, they were observed in BCC patients, but also accompanied other benign and malignant tumors. It is possible that perpendicular vessels may represent more defined vessels that may occur as a physiological variant within the eyelid margin. Additionally, half of our BCC cases

Hidrocystoma, n = 6	Cystadenoma apocrinale et steatocystoma, n = 1	Inflammatory tumor, n = 1	Hemangioma, n = 2	Keratosis seborrhoeica, n = 4	Keratoacanthoma, n = 1	Benign, n = 38	Malignant, n = 12	Melanocytic, n = 26	Non- melanocytic, n = 24
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	1 (25)	0	6 (15.8)	1 (8.3)	6 (23.1)	1 (4.2)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	0	0	2 (50)	0	3 (7.9)	0	0	3 (12.5)
0	0	0	1 (50)	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (4.2)
5 (83.3)	0	0	0	0	1	12 (31.6)	5 (41.7)	8 (30.8)	9 (37.5)
0	1	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0	1 (4.2)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	1	0	1 (25)	0	4 (10.5)	5 (41.7)	2 (7.7)	7 (29.2)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (3.8)	0
0	0	0	0	0	0	0	3 (25)	0	3 (12.5)
0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (3.8)	0
0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (3.8)	0
0	0	0	0	1 (25)	0	2/37 (5.4)	1 (8.3)	1 (3.8)	2/23 (8.7)
1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	0	2 (8.3)
0	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (3.8)	0
0	0	0	0	0	0	0	3 (25)	0	3 (12.5)

presented with polymorphic vessels. Their presence was also noted in a study by Vaccari et al.¹⁰

In a recent study by Williams et al.,⁸ the authors compared dermoscopic features of eyelid margin BCC with DN and found out that both tumors were more commonly located on the lower eyelid. Variables that significantly differed between both groups were location on the anterior margin/ash line, skin-colored/pink lesion,

irregular surface, and eyelash disruption which favored the diagnosis of BCC. In contrast, location on the mucocutaneous junction, the presence of brown color, regular surface, and globules were significantly more common in dermal nevi. Interestingly, features typically observed in BCC in other anatomical locations – such as arborizing vessels and ulceration – did not show statistical significance. Nevertheless, the authors point out that BCC and DN differed in

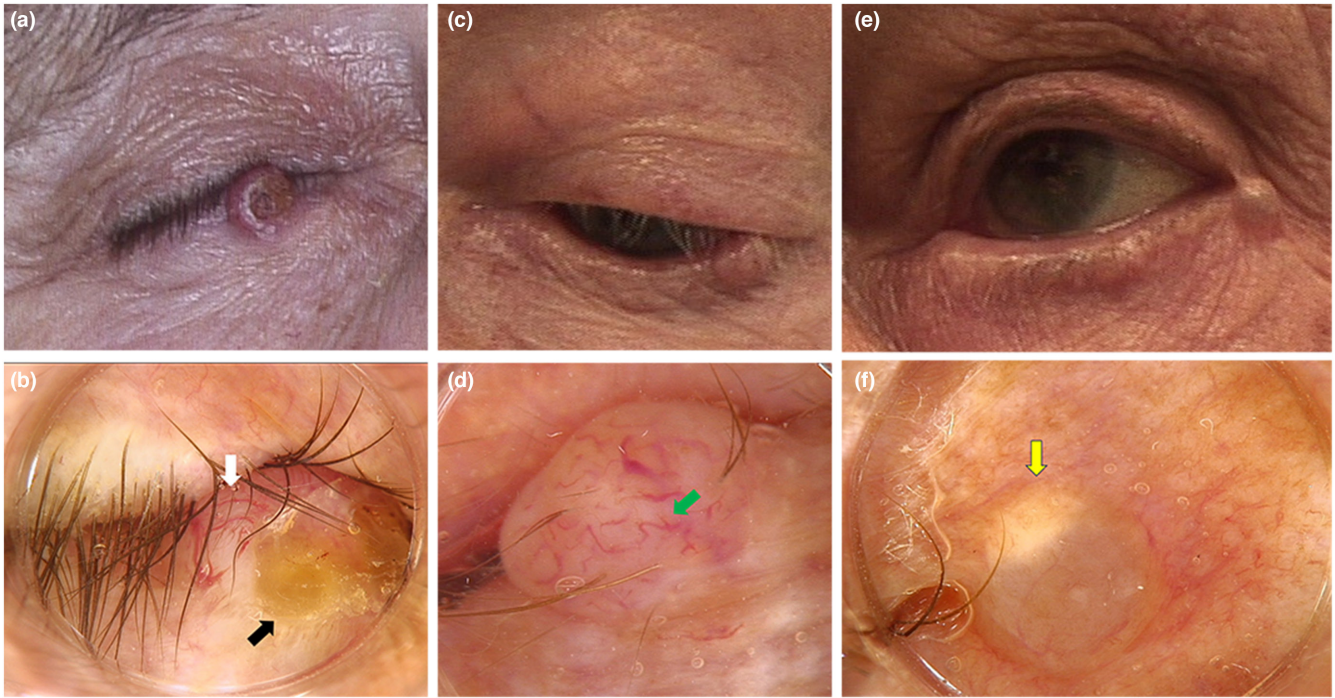


FIGURE 1 Clinical and dermoscopic features of non-pigmented eyelid margin tumors often difficult to differentiate clinically. (a,b) Non-pigmented nodular basal cell carcinoma. Dermoscopy shows arborizing vessels (branched, focused; white arrow), yellow structureless areas corresponding with ulceration (black arrow) and madarosis. (c,d) Non-pigmented dermal nevus. Dermoscopy shows branched, pinkish vessels which tend to run in a more geometrical, straight manner compared to those in basal cell carcinoma (green arrow). There is no madarosis or ulceration. (e,f) Apocrine non-pigmented hidrocystoma. Dermoscopy shows flesh-colored structureless area, subtle branched vessels and characteristic semilunar yellowish, crescent-shape structureless area: half-moon sign (yellow arrow)

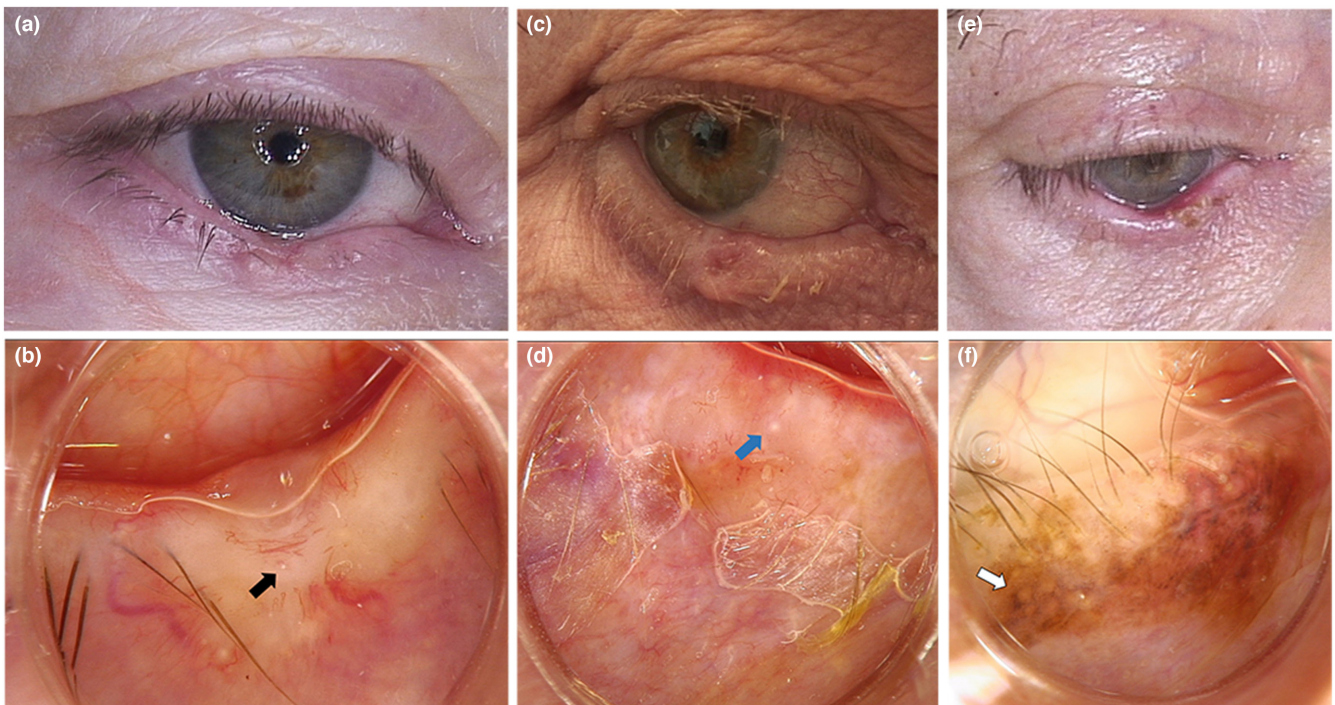


FIGURE 2 Dermoscopic aspects previously not mentioned in the context of eyelid margin tumors. (a) Clinical presentation of infiltrative basal cell carcinoma. (b) Black arrow shows starry milium-like cyst. (c) Clinical presentation of nodular basal cell carcinoma. (d) Blue arrow shows cloudy milium-like cyst. (e) Clinical presentation of melanoma in situ. (f) White arrow shows zigzag pattern/rhomboid structure

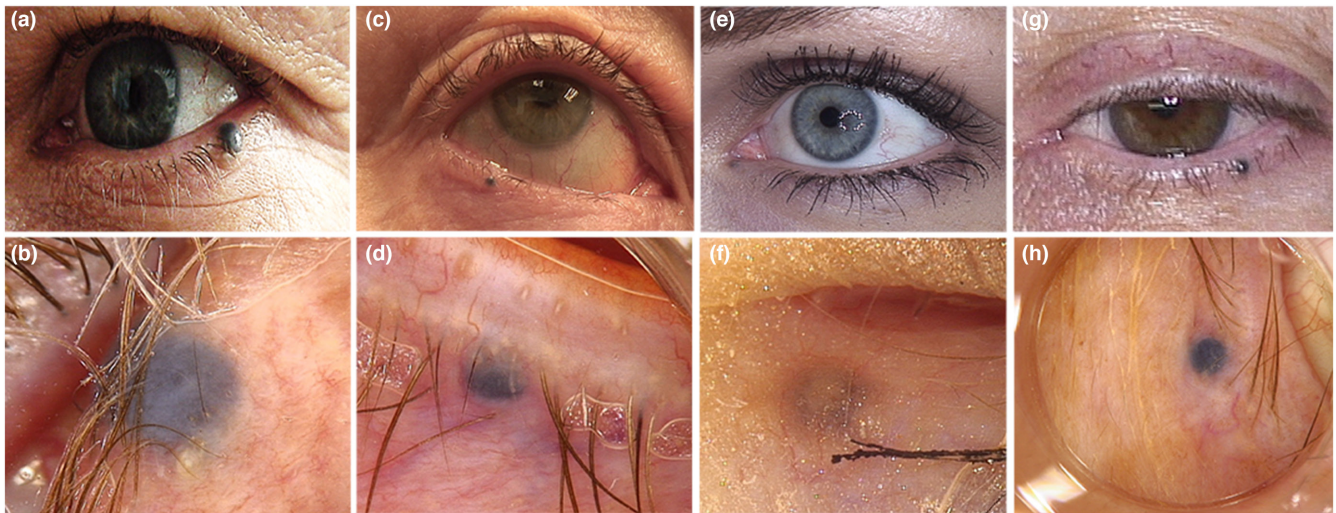


FIGURE 3 Clinical and dermoscopic features of pigmented eyelid margin tumors difficult to differentiate clinically and dermoscopically. On dermoscopy, all tumors present with blue structureless areas. (a,b) Pigmented hidrocystoma. (c,d) Hemangioma. (e,f) Blue nevus. (g,h) Accumulation of melanophages

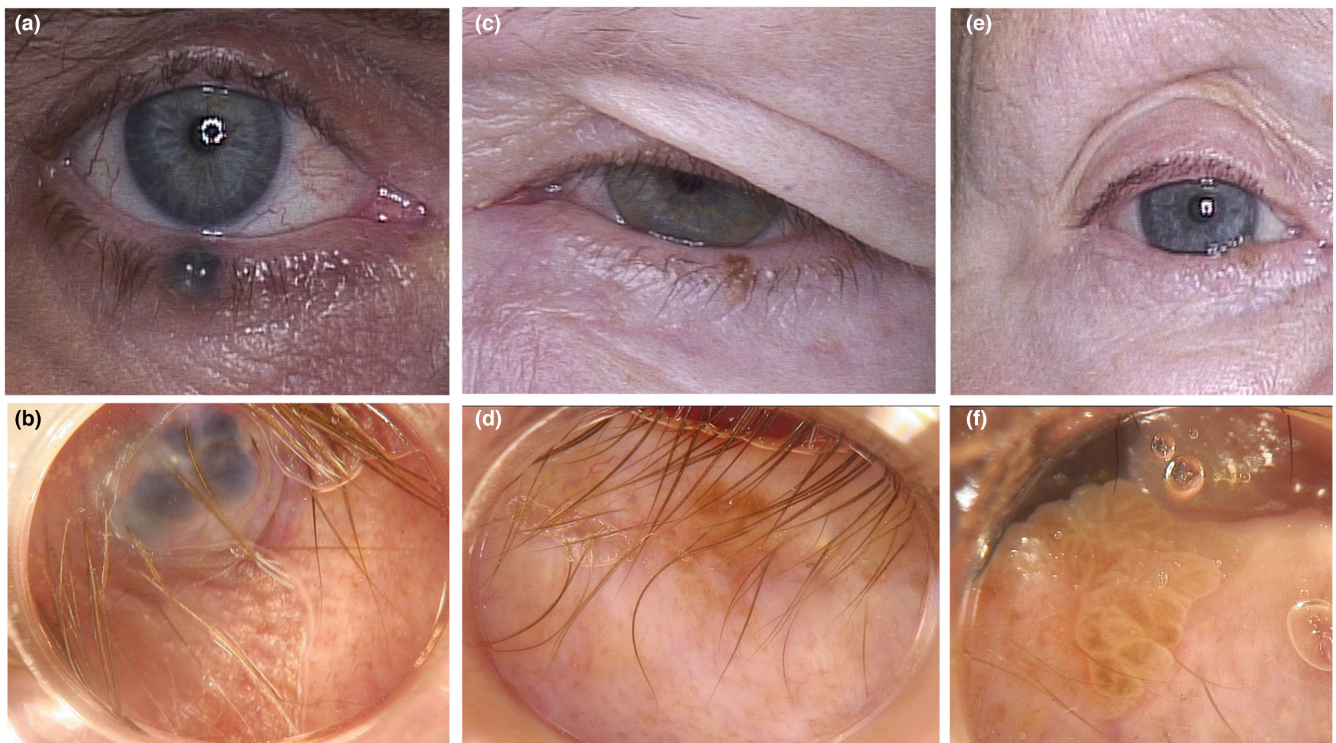


FIGURE 4 Lesions of the eyelid margin the dermoscopic image of which has not been previously published in this anatomical region. (a,b) Cystadenoma apocrinale et steatocystoma. Dermoscopy shows blue globules. (c,d) Lentigo solaris. Dermoscopy shows brown lines reticular and structureless areas. (e,f) Seborrheic keratosis. Dermoscopy shows the presence of light-brown globules

vessel morphology as those observed in DN were comparatively more blurred and pink than bright and in focus, a finding which is in line with previous studies.

Recently, there is growing interest in yellow structures observed in BCC, though they have not been previously described in eyelid margin tumors.¹² In our study, we observed the presence of starry milia-like cysts and cloudy milia-like cysts. We have not observed

multiple aggregated yellow-white globules (MAY globules), recently studied by Navarrete-Dechent et al.,¹³ which correspond with the presence of calcifications and are more commonly observed in high-risk BCC subtypes.

Another structure not previously described in dermoscopic studies are semilunar, yellowish, crescent-shaped structureless areas observed exclusively in hidrocystomas. Previously, this structure

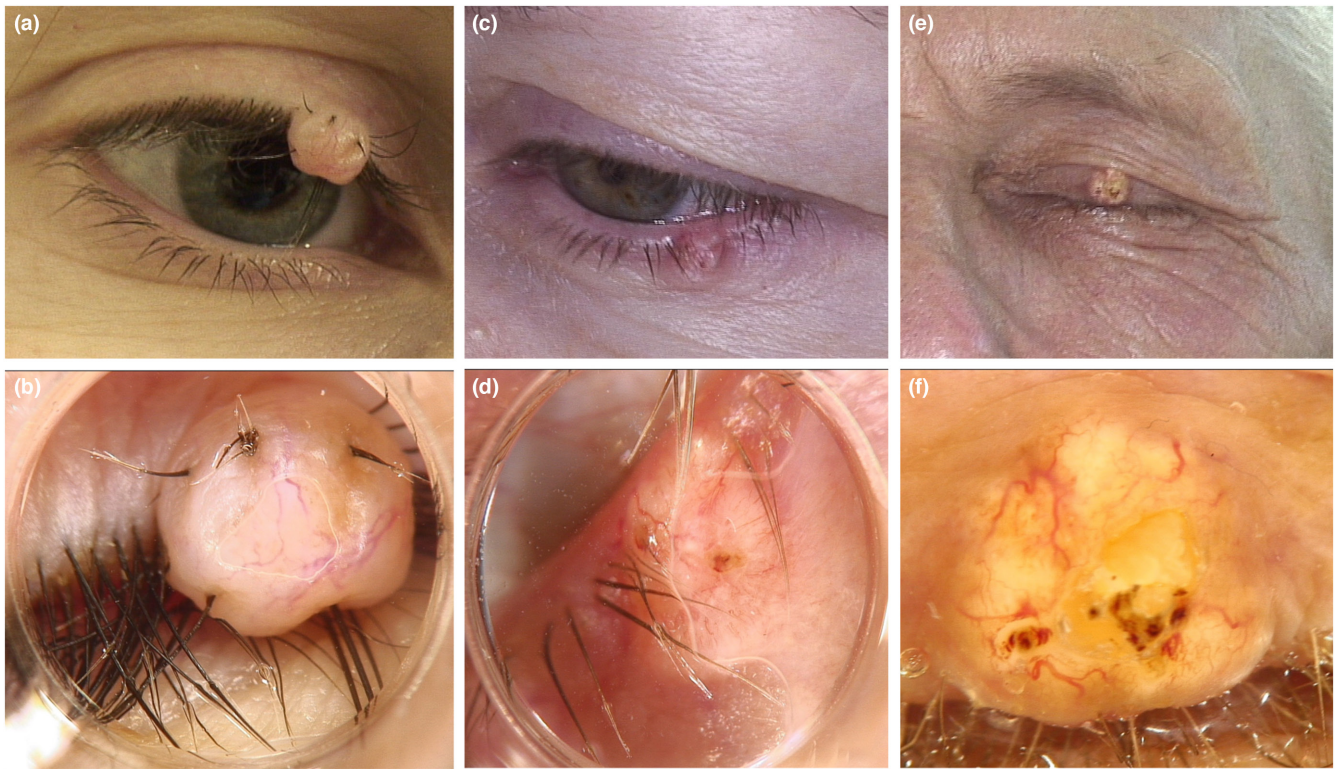


FIGURE 5 Lesions of the eyelid margin, the dermoscopic image of which has not been previously published in this anatomical region. (a,b) Naevus melanocyticus dermalis (lipomatosus). Dermoscopy shows branched vessels and pinkish background. (c,d) Basosquamous carcinoma. Dermoscopy shows polymorphic vessels, ulcerations, and starry milia-like cysts. (e,f) Keratoacanthoma. Dermoscopy shows branched vessels and yellow-white-pink structureless areas

was mentioned by Sacks et al.¹⁴ and observed with an unaided eye. According to the authors of that study, these structures may correspond with lipid-rich cellular debris produced during decapitation secretion. Similarly to the authors, we have not observed any structures in histopathological examination that could otherwise explain their presence.

Regarding dermoscopic studies on pigmented eyelid tumors, our knowledge remains limited, as only five cases of melanoma in this location have been published so far.^{6,15}

Similarly to Cinotti et al.,⁶ we have not observed pigmentation organized in lines on the eyelid mucocutaneous margin. However, we observed lines present as a zigzag pattern (angulated lines, rhomboid structures) in one of our melanoma series affecting the anterior eyelid margin. These melanomas, on dermoscopy, were similar to classical facial lentigo maligna melanoma.

The study provides additional dermoscopic clues in the assessment of eyelid margin tumors. Some observations reported previously to be typical of BCC (i.e., linear vessels arranged perpendicularly to the eyelid margin) were documented also in other cases, and according to our study cannot be useful as a pathognomonic feature. In contrast, it seems that yellow structures (half-moon sign, starry milia-like cysts) may be important dermoscopic features, though further studies are needed to confirm our observations.

Due to the retrospective character of the study, some clinical data was missing. Some lesions presenting with long, stable history and

typical dermoscopic features were not excised, so the frequency of analyzed structures may not fully mirror the whole spectrum observed in daily practice. Images performed with polarized videodermoscopy were not available, so it was not possible to include structures observed in polarized mode in our study. Another limitation is the fact that some of the diagnoses were represented by single cases; therefore, dermoscopic findings could not be statistically analyzed.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was funded by the Medical University of Gdansk, Project No. 02-0066/07/253.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

ORCID

Karolina Jaworska <https://orcid.org/0000-0001-6448-468X>

Martyna Sławińska <https://orcid.org/0000-0001-8947-5675>

Adam Wyszomirski <https://orcid.org/0000-0002-6293-1439>

Joanna Lakomy <https://orcid.org/0000-0002-5265-1986>

Michał Sobjanek <https://orcid.org/0000-0002-2512-0135>

REFERENCES

1. Yu SS, Zhao Y, Zhao H, Lin JY, Tang X. A retrospective study of 2228 cases with eyelid tumors. *Int J Ophthalmol*. 2018;11:1835–41.

2. Adamski W, Maciejewski J, Adamska K, Marszałek A, Rospond-Kubiak I. The prevalence of various eyelid skin lesions in a single-center observation study. *Adv Dermatol Allergol*. 2020;38:804–7. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.95652>
3. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:256–62.
4. Gundogan FC, Yolcu U, Tas A, Sahin OF, Uzun S, Cermik H, et al. Eyelid tumors: clinical data from an eye center in Ankara, Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:4265–9.
5. Huang YY, Liang WY, Tsai CC, Kao SC, Yu WK, Kau HC, Liu CJL. Comparison of the clinical characteristics and outcome of benign and malignant eyelid tumors: an analysis of 4521 eyelid tumors in a tertiary medical center. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 453091.
6. Cinotti E, La Rocca A, Labeille B, et al. Dermoscopy for the diagnosis of eyelid margin tumours. *Br J Dermatol*. 2019;181:397–8.
7. Kozubowska K, Sławińska M, Sobjanek M. The role of dermoscopy in diagnostics of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva - a literature review. *Int J Dermatol*. 2021;60:915–24.
8. Williams NM, Navarrete-Dechent C, Marghoob AA, Abarzua-Araya Á, Salerni G, Jaimes N. Differentiating basal cell carcinoma from intradermal nevi along the eyelid margin with dermoscopy: a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:173–5.
9. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1093–106.
10. Vaccari S, Barisani A, Schiavi C, Baraldi C, Pepe F, Roda M, et al. Basal cell carcinoma of the eyelid margin: Dermoscopic clues in a case series. *Dermatol Ther*. 2021;34:e15006.
11. Singh AD, McCloskey L, Parsons MA, Slater DN. Eccrine hidrocystoma of the eyelid. *Eye*. 2005;19:77–9.
12. Bellucci C, Arginelli F, Bassoli S, Magnoni C, Seidenari S. Dermoscopic yellow structures in basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:651–4.
13. Navarrete-Dechent C, Liopyris K, Rishpon A, Marghoob NG, Cordova M, Dusza SW, et al. Association of Multiple Aggregated Yellow-White Globules with Nonpigmented Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2020;156:882–90.
14. Sacks E, Jakobiec FA, McMillan R, Fraunfelder F, Iwamoto T. Multiple bilateral apocrine cystadenomas of the lower eyelids: light and electron microscopic studies. *Ophthalmology*. 1987;94:65–71.
15. Cinotti E, Haouas M, Grivet D, Perrot JL. In vivo and ex vivo confocal microscopy for the Management of a Melanoma of the eyelid margin. *Dermatol Surg*. 2015;41:1437–40.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Jaworska K, Sławińska M, Wyszomirski A, Lakomy J, Sobjanek M. Dermoscopic features of eyelid margin tumors: A single-center retrospective study. *J Dermatol*. 2022;49:851–861. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16419>

Ophthalmic manifestations of *Demodex* spp. infection – what should a dermatologist know?

Okulistyczne manifestacje infekcji *Demodex* spp. – co powinien wiedzieć dermatolog?

Karolina Jaworska^{1,2}, Martyna Sławińska², Michał Sobjanek², Paweł Lipowski¹

¹Department of Ophthalmology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

²Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

¹Katedra i Klinika Okulistyki, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2021, 108, 485–503

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114602>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Karolina Jaworska
Katedra i Klinika Okulistyki
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk, Polska
tel.: +48 501 894 308
e-mail: kkozubowska@wp.pl

ABSTRACT

Ocular demodectosis is a disease caused by *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* mites. *Demodex folliculorum* inhabits eyelash hair follicles, while *Demodex brevis* inhabits the meibomian glands and glands of Zeiss. The pathogenic role of *Demodex* mites is still under discussion. Numerous studies indicate that they are the etiological factor of many ailments of the protective apparatus of the eye and its anterior segment (e.g., blepharitis, tear film disorders, corneal lesions). Symptoms may include: decreased visual acuity, itching around the eyes, dry eyes or tearing, foreign body sensation, impaired contact lens tolerance, recurrent styes or chalazions. Currently, the most commonly used method of diagnosis of *Demodex* infestation is microscopic examination of epilated eyelashes. There are no uniform standards for the treatment of ocular demodectosis.

Key words: *Demodex, folliculorum, brevis*, demodectosis.

STRESZCZENIE

Demodekoza oczna jest chorobą wywoływaną przez roztocza gatunku *Demodex folliculorum* i *Demodex brevis*. *Demodex folliculorum* zasiedla mieszki włosowe rzęs, natomiast *Demodex brevis* gruczoły Meiboma i Zeissa. Rola patogenetyczna roztoczek pozostaje przedmiotem dyskusji. Liczne badania wskazują, że są czynnikiem etiologicznym wielu dolegliwości aparatu ochronnego oka oraz jego przedniego odcinka (m.in. zapalenia powiek, zaburzeń filmu łzowego, zmian rogówkowych). Do objawów zgłaszanych przez pacjenta mogą należeć: pogorszenie ostrości wzroku, świąd okolicy oczu, uczucie suchości oczu bądź łzawienie, wrażenie ciała obcego, zaburzenia tolerancji soczewek kontaktowych, nawracające jęczmienie czy gradówki. Obecnie najpowszechniej stosowaną metodą diagnostyki roztocza jest badanie mikroskopowe epilowanych rzęs. Nie istnieją jednolite standardy leczenia demodekozy ocznej.

Słowa kluczowe: *Demodex, folliculorum, brevis*, demodekoza.

INTRODUCTION

Demodex is one of the most common external parasites in humans [1, 2]. Sixty-five species of *Demodex* have been described, but only two – *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* – live on the surface of the body. The nose, cheeks, forehead, temples, chin, external auditory canal, scalp, eyelids and upper chest are the most common places for their occurrence due to the greater number of sebaceous glands and increased sebum production [3]. The disease they cause is called demodecosis [4].

PATHOPHYSIOLOGY

The life cycle of *Demodex* lasts 15–21 days and takes place in a single host. The female lays about 20 eggs, from which larvae develop [5]. A larva develops into a protonymph, then into a nymph, a deutonymph and eventually an adult form [6]. Mature *Demodex folliculorum* specimens are approximately 290 µm in length and their larvae are 280–365 µm in length. Mature *Demodex brevis* specimens are approximately 190 µm in length and their larvae are 105–165 µm in length [7]. Males are smaller than the females. The body of *Demodex* is translucent, covered with a hard exoskeleton, and consists of three parts – gnathosomes, podosomes and opisthosomes. A mature specimen has 4 pairs of legs allowing rather fast movement and spreading. It is believed to be able to migrate from one hair follicle to another at a speed of 16 mm/hours. Migration likely occurs at night, although individuals have been found on the skin surface also during the day [8]. *Demodex* feeds on glandular secretions and secretory cells, blood filtration, host epithelial cells, and possibly keratin [1, 9].

Demodex is a vector for bacteria such as *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. or *Bacillus oleronius*, as well as for viruses and fungi. Bacterial antigens on the surface of mites can trigger an inflammatory response, while bacteria present in the intestine of the parasite (*Bacillus oleronius*) can stimulate proliferation of mononuclear cells in the peripheral blood of an infected person [6].

In the pathogenesis of demodecosis, the granulomatous reaction to the foreign body – the chitinous sheath, as well as mite lipases and proteases lying in the cylindrical dandruff, may also play a role [1, 4]. *Demodex* can stimulate the host's immune system and increase the secretion of pro-inflammatory cytokines [10].

Because of a possibility of demodecosis in patients without clinical symptoms, it has been postulated that they become pathogenic only in the case of intensive multiplication [11]. However, there are no studies clearly indicating the minimum number of in-

WPROWADZENIE

Nużeniec, należący do gromady pajęczaków, podgromady roztoczy, jest jednym z najczęściej występujących pasożytów zewnętrznych u ludzi [1, 2]. Opisano 65 gatunków nużeńców, jednak tylko dwa – nużeniec ludzki (*Demodex folliculorum*) i nużeniec krótki (*Demodex brevis*) – pasożytują na powierzchni skóry. Nos, policzki, czoło, skronie, podbródek, przewód słuchowy zewnętrzny, skóra owłosiona głowy, powieki i górna część klatki piersiowej są miejscami najczęstszego ich występowania z powodu dużej liczby gruczołów łojowych i zwiększonego wydzielania łoju [3]. Choroba, jaką wywołują, nazywana jest demodekozą [4].

PATOFIZJOLOGIA

Cykl życiowy nużeńca trwa 15–21 dni i odbywa się u jednego żywiciela. Samica składa około 20 jaj, z których rozwijają się larwy [5]. Larwa przekształca się w postać protonimfy, ta w nimfę, deutonimfę i w końcu w formę dorosłą [6]. Dojrzałe osobniki *Demodex folliculorum* mają około 290 µm długości, a formy larwalne 280–365 µm. Dojrzałe osobniki *Demodex brevis* mają około 190 µm długości, a formy larwalne 105–165 µm [7]. Samiec jest mniejszy od samicy. Ciało nużeńca jest półprzezroczyste, pokryte twardym egzoszkieletem, trzy części to – gnathosoma, podosoma i opisthosoma. Dojrzały osobnik ma 4 pary odnóży, które ułatwiają mu dość szybkie rozprzestrzenianie się. Uważa się, że potrafi on migrować z jednego do drugiego mieszka włosowego z prędkością 16 mm/godz. Migracja prawdopodobnie występuje w nocy, choć osobniki znajdowano na powierzchni skóry także podczas dnia [8]. Nużeńce odżywiają się wydzielinami i komórkami wydzielniczymi gruczołów, przesączem krwi, komórkami nabłonkowymi gospodarza oraz prawdopodobnie keratyną [1, 9].

Nużeńce stanowią wektor dla bakterii, takich jak *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. lub *Bacillus oleronius*, a także dla wirusów i grzybów. Antygeny bakteryjne na powierzchni roztoczy mogą wywołać reakcję zapalną, podczas gdy bakterie obecne w jelicie pasożyta (*Bacillus oleronius*) mogą stymulować proliferację komórek jednojądrzastych we krwi obwodowej osoby zarażonej [6].

W patogenezie nużycy znaczenie może odgrywać również reakcja ziarniniakowa na ciało obce – chitynową osłonkę, a także lipazy i proteazy roztoczy zalegające w cylindrycznym łupieżu [1, 4]. Nużeńce mogą stymulować układ immunologiczny gospodarza i zwiększać sekrecję cytokin prozapalnych [10].

Ze względu na możliwość występowania nużeńców u pacjentów bez objawów klinicznych postuluje się, że stają się one patogenne dopiero w przypadku

dividuals necessary to cause pathological symptoms [12]. Potential benefits of their presence, such as the control of bacterial activity, protection against other mites, or participation in the regulation of immune processes around the eye protecting against hypersensitivity reactions to environmental allergens are also pointed out [9].

EPIDEMIOLOGY

Transmission of *Demodex* spp. is the result of close or direct contact with the skin (containing larvae or adult animals), contact with dust containing mite eggs, contact with an infected person's bedding, or the use of common personal care items or cosmetics [6, 11].

Demodex infestations is found among people of all races [8]. Liu *et al.* [13] found that *Demodex* infestation affected 84% of 60-year-old patients and 100% of the population over 70 years of age. Gao *et al.* [14] found the presence of demodocosis on the skin of eyelids and nose in 4% of respondents under the age of 19, 30% in the age group 20–80 years, and 47% in people over 80 years of age. Newborns are not colonized by *Demodex*, and the infestation progresses with age through transmission from adult family members [15]. Probably, progressing maturity of sebaceous glands provides an appropriate environment for *Demodex* infestation [8]. Patel *et al.* [16] conclude that in young adult and in pediatric patients maintaining good hygiene, affected by chronic inflammation of eyelids, conjunctiva and cornea, *Demodex* as an etiological factor of these ailments should be also taken into account.

The increase in the *Demodex* population has also been associated with the occurrence of alopecia, cancer, polycystic ovary syndrome, HIV infection, chronic kidney disease, the use of immunosuppressive therapy or hemodialysis [4, 11, 17–19]. According to Keles *et al.* [20] response disorders cellular and humoral can promote development *Demodex* infestation. However, in the studies of Kosik-Bogacka *et al.* [7], no association with immunosuppression was confirmed.

Satsiê *et al.* [21] compared dissemination of *Demodex folliculorum* in eyelashes of patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers. Presence of *Demodex* mites was found in microscopic examination significantly more often in diabetic patients (27.4%) than in the control group (19.0%), regardless of gender and age. Zhmud and Drozhzhina [22] showed that the demodocosis of eyelids was twice as frequent in patients with type 2 diabetes lasting for more than 10 years, compared to patients with a shorter course of the disease.

Gonzalez-Hinojosa *et al.* [23] in their analysis showed a more frequent *Demodex* spp. eyelash infestation among patients diagnosed with rosacea com-

intensywnego namnażania [11]. Nie ma jednak badań jasno stanowiących o minimalnej liczbie osobników niezbędnych do wywołania objawów chorobowych [12]. Wskazywano również na potencjalne korzyści wynikające z ich obecności, takie jak kontrola aktywności bakterii, ochrona przed innymi roztocznymi czy udział w regulacji procesów immunologicznych okolicy oka chroniących przed reakcjami nadwrażliwości na alergeny środowiskowe [9].

EPIDEMIOLOGIA

Transmisja *Demodex* spp. jest efektem bliskiego lub bezpośredniego kontaktu ze skórą (zawierającą larwy lub dojrzałe osobniki), z kurzem zawierającym jaja roztoczy, z pościelą osoby zarażonej lub z korzystaniem ze wspólnych przedmiotów higieny osobistej lub kosmetyków [6, 11].

Nużeńce stwierdzano u ludzi wszystkich ras [8]. W pracy Liu i wsp. [13] infestacja nużeńcem dotyczyła 84% pacjentów 60-letnich i 100% populacji powyżej 70. roku życia. Gao i wsp. [14] stwierdzili obecność nużeńców na skórze powiek i nosa u 4% badanych w wieku poniżej 19 lat, u 30% w przedziale wiekowym 20–80 lat i u 47% osób powyżej 80. roku życia. Skóra noworodków nie jest skolonizowana przez nużeńce, a infestacja postępuje z wiekiem poprzez transmisję od dorosłych członków rodziny [15]. Prawdopodobnie postępująca dojrzałość gruczołów łojowych zapewnia odpowiednie środowisko dla infestacji [8]. Patel i wsp. [16] zaznaczają, aby u pacjentów w młodym wieku i pediatrycznych, o dobrym stanie higieny, u których występują przewlekłe stany zapalne powiek, spojówek i rogówki, wziąć pod uwagę także tę infestację jako czynnik etiologiczny.

Wzrost populacji nużeńców powiązано także z występowaniem łysienia, nowotworami, zespołem policystycznych jajników, zakażeniem HIV, przewlekłą chorobą nerek, stosowaniem terapii immunosupresyjnej czy hemodializ [4, 11, 17–19]. Według Keles i wsp. [20] zaburzenia odpowiedzi komórkowej i humoralnej mogą sprzyjać rozwojowi infestacji nużeńcem, jednak w badaniach Kosik-Bogackiej i wsp. [7] nie potwierdzono związku z immunosupresją.

Satsiê i wsp. [21] porównali rozpowszechnienie *Demodex folliculorum* w obrębie rzęs pacjentów z proliferacyjną retinopatią cukrzycową i zdrowych ochotników. Obecność nużeńca ludzkiego stwierdzano w badaniu mikroskopowym istotnie częściej u pacjentów z cukrzycą (27,4%) niż w grupie kontrolnej (19,0%), niezależnie od płci i wieku. Zhmud i Drozhzhina [22] wykazali demodekozę powiek dwukrotnie częściej u pacjentów z cukrzycą typu 2 trwającą ponad 10 lat w porównaniu z chorymi o krótszym przebiegu schorzenia.

pared to healthy people. *Demodex* was detected more often in patients with the maculopapular form of rosacea than in those with the erythematous-telangiectatic form of the disease. The ocular form of rosacea was not diagnosed in any of the subjects. The authors found no studies in the literature assessing the frequency and severity of ocular rosacea symptoms depending on the presence of *Demodex* spp. infestation.

The following factors also affect multiplication of *Demodex* mites: type of skin (47% of people with oily skin, 26.6% of people with dry skin and 33.9% of people with combination skin), use of phototherapy, coexistence of androgenic alopecia, perioral inflammation, living conditions, humid climate, wearing glasses and insufficient level of hygiene [8, 9, 11, 17, 24–26].

The influence of body mass index (BMI) and pregnancy on the occurrence of the disease is not clear. The available data on the incidence of *Demodex* mites depending on gender are ambiguous [11, 26].

OCULAR DEMODECOSIS

Demodex folliculorum occupies eyelashes and hair follicles, while the *Demodex brevis* occupies sebaceous glands of eyelashes and meibomian glands [3]. Currently, a link is indicated between the presence of *Demodex* mites and blepharitis, pathological changes within the cornea, or tear film disturbances.

MANIFESTATIONS OF OCULAR DEMODECOSIS

Changes in eyelids

Patients presenting symptoms of blepharitis usually complain of itching of eyelids and eyebrows, a burning sensation of eyelids, increased sensitivity to light, smoke and dust, as well as a foreign body sensation under eyelids [3]. Moreover, the increased production of pro-inflammatory factors may lead to increased vascularization of the eyelid margin, which is visible as erythema and telangiectasia (fig. 1) [27]. Blepharitis results from penetration of *Demodex* mites

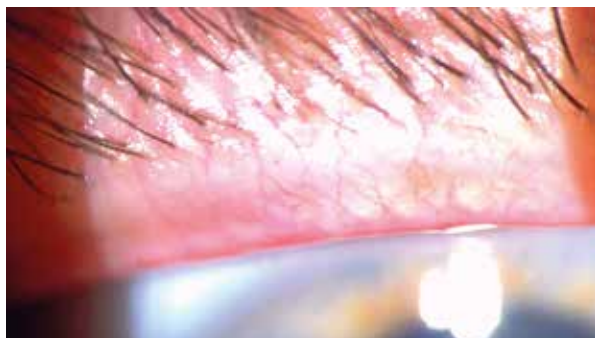


Figure 1. Redness of the eyelid margin

Rycina 1. Przekrwienie brzegu wolnego powieki

Gonzalez-Hinojosa i wsp. [23] stwierdzili częstsze występowanie infestacji rzęs *Demodex* spp. u pacjentów z rozpoznaniem trądzikiem różowatym w porównaniu z osobami zdrowymi. Nużeńce wykrywano częściej u pacjentów z postacią grudkowo-krostkową trądziku różowatego niż u tych z postacią rumieniowo-teleangiektatyczną schorzenia. U żadnej spośród badanych osób nie rozpoznano postaci ocznej trądziku różowatego. Autorzy nie odnaleźli w piśmiennictwie badań oceniających częstość występowania oraz nasilenia objawów trądziku różowatego ocznego w zależności od obecności infestacji *Demodex* spp.

Na namnażanie się nużeńców wpływ mają także: wydzielanie łju (nużeńce stwierdzano u 47% osób ze skórą tłustą, u 26,6% osób ze skórą suchą i u 33,9% z cechami mieszanymi skóry), stosowanie fototerapii, współistnienie łysienia androgenowego, zapalenia okołoustnego, styl życia, wilgotność powietrza, noszenie okularów oraz niedostateczny poziom higieny [8, 9, 11, 17, 24–26].

Wpływ wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz ciąży na występowanie schorzenia nie jest znany. Dostępne dane dotyczące częstości występowania nużeńców w zależności od płci także są niejednoznaczne [11, 26].

DEMODEKOZA OCNNA

Demodex folliculorum zajmuje rzęsy i mieszki włosowe, podczas gdy *Demodex brevis* gruczoły łojowe rzęs i gruczoły tarczowe [3]. Obecnie wskazuje się na związek występowania nużeńców z zapaleniem brzegów powiek, zmianami patologicznymi w obrębie rogówki oraz zaburzeniami filmu łzowego.

MANIFESTACJE DEMODEKOZY OCNNEJ

Zmiany w obrębie powiek

Pacjenci z objawami zapalenia powiek zazwyczaj skarżą się na świąd powiek i okolicy brwi, uczucie pieczenia powiek, zwiększoną wrażliwość na światło, dym i kurz, jak również uczucie ciała obcego pod powiekami [3]. Ponadto wskutek wzrostu produkcji czynników prozapalnych może dojść do wzmożonego unaczynienia brzegu powieki, co widoczne jest jako rumień i teleangiektazje (ryc. 1) [27]. Zapalenie powiek wynika z penetracji nużeńców w obręb mieszków włosowych rzęs i gruczołów tarczowych oraz hiperplazji nabłonka mieszków. Dodatkowymi czynnikami mogą być mechaniczna stymulacja wywierana przez osobniki oraz działanie patogennych bakterii zawleczonych przez nużeńca podczas zasiedlania lub opuszczania mieszków włosowych czy gruczołów tarczowych [3]. Związek *Demodex* spp. z zapaleniem powiek jest jednak kontrowersyjny [6].

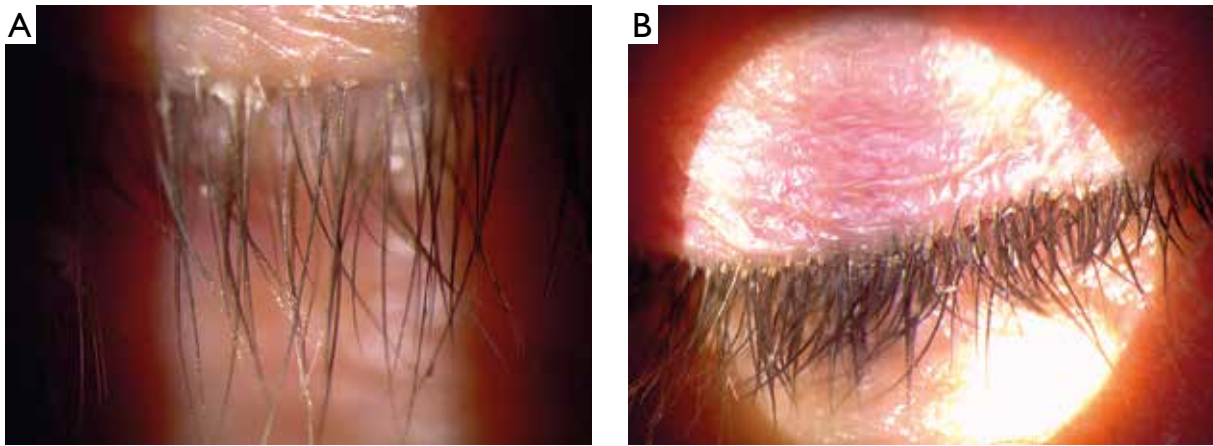


Figure 2. A, B – The “muff” symptom at the base of eyelashes is observed during the examination in a slit lamp

Rycina 2. A, B – Objaw „mufki” u podstawy rzęs obserwowany podczas badania w lampie szczelinowej

into the area of the eyelash hair follicles and meibomian glands, and from follicular epithelial hyperplasia. Mechanical stimulation exerted by individual animals and the action of pathogenic bacteria introduced by *Demodex* during the colonization or departure of hair follicles or tarsal glands may be additional factors [3]. The relationship of *Demodex* spp. with blepharitis, however, remains controversial [6].

Liang *et al.* [19] demonstrated that *Demodex* mites, especially *Demodex brevis*, was significantly more prevalent in patients (both adults and children) with a chalazion, including patients with multiple chalazions. Infestation, especially with *Demodex brevis*, favors the recurrence of chalazion after surgical treatment. Occurrence of recurrent styes is also noted in connection with the bacterial superinfections induced by *Demodex* [28].

Changes in eyelashes

The most important indicator of *Demodex* infestation around the eyes is the so-called symptom of “muff”/cylindrical dandruff visible in a slit lamp, considered to be a pathognomonic indicator of ocular demodocosis (figs. 2 A, B) [12, 27]. This symptom consists of keratin-fatty deposits on the lower part of the eyelash at its exit from the follicle, resembling dripping candle wax. Usually, eyelashes of the upper eyelid are involved, and less often also those on the lower eyelid [27, 28].

Another specific symptom appears to be follicle hypertrophy – the skin of eyelids surrounding the hair follicle protrudes above the surface of the eyelid, becomes swollen and raised, giving a local presentation of pyramids or “goosebumps”.

During the infestation with *Demodex*, we can also observe the wrong direction of eyelash growth, their thinning and twisting at the end. This may be due to

Liang i wsp. [19] wykazali, że nużeniec, szczególnie *Demodex brevis*, jest znacząco bardziej rozpowszechniony u pacjentów (zarówno dorosłych, jak i dzieci) z gradówką, w tym u pacjentów z gradówkami mnogimi. Infestacja, szczególnie nużeniem krótkim, sprzyja nawrotom gradówki po leczeniu chirurgicznym. Zaznacza się także występowanie nawracających jęczmieni w związku z indukowanymi przez nużeniec nadkażeniami bakteryjnymi [28].

Zmiany w obrębie rzęs

Najistotniejszym wskaźnikiem infestacji nużeniem okolicy oczu jest widoczny w lampie szczelinowej tzw. objaw „mufki”. Łupież cylindryczny (*cylindrical dandruff*), uważany za patognomoniczny wskaźnik demodekozy ocznej (ryc. 2 A, B) [12, 27]. Objaw ten stanowią keratynowo-tłuszczowe złoże na dolnej części rzęsy przy jej wyjściu z mieszka, przypominające ociekający wosk świecy. Zazwyczaj zajęte są rzęsy powieki górnej, rzadziej także powieki dolnej [27, 28].

Kolejnym specyficznym objawem wydaje się hipertrofia mieszków – skóra powiek otaczająca mieszek włosowy jest wysunięta powyżej powierzchni powieki, jest uniesiona, co daje obraz „piramidy” lub „gęsiej skórki”.

Podczas infestacji nużeniem można zaobserwować także nieprawidłowy kierunek wzrostu rzęs, końcowe ścieńczenie, a także skręcenie. Przyczyną może być zjadanie przez roztocza kory rzęsy. Ponadto w długo trwających infestacjach rzęsy stają się cienkie i łamliwe. Mogą ulegać depigmentacji, prawdopodobnie związanej z zakłóceniem drogi syntezy melaniny przez roztocza lub współzawodnictwem o tryptofan [9, 27]. Nużeniec zajmujące głębsze regiony mieszków włosowych powodują dyslokację podstawy włosa, co może prowadzić do nadmiernej utraty rzęs i brwi [6]. Mają tendencję do gromadzenia się w obrębie pojedynczych rzęs, pozostawiając sąsia-

mites eating the eyelash corticular layer. Moreover, in the case of long-lasting infestations, eyelashes become thin and brittle. They may become depigmented, which is possibly related to disruption of the melanin synthesis pathway by mites or by competition for tryptophan [9, 27]. *Demodex* mites in deeper regions of the hair follicle dislocate the base of the hair, which can lead to excessive loss of eyelashes and eyebrows [6]. They tend to accumulate within individual eyelashes, leaving adjacent eyelashes unoccupied [9]. Occupied follicles usually contain 2–6 individuals, although they may also be more numerous [6].

Changes in conjunctiva

Inflammation initially involving the eyelid may spread to the conjunctiva, with the appearance of irritation of the ocular conjunctiva and a papillary follicular reaction involving the tarsal conjunctiva [13].

There is also a link between *Demodex* infestation and the development of pterygium. Demodecrosis is more common in patients with recurrent pterygium compared to patients with primary pterygium [26].

Changes in cornea

Secondary to blepharitis may be corneal manifestations such as superficial punctate keratopathy, superficial corneal vascularization, marginal infiltrates, lesions resembling phlyctenule-like lesion, superficial clouding of the cornea, or nodular scar resulting from spreading of inflammation [13, 28, 29]. *Demodex brevis* is probably more often associated with corneal manifestations, but this hypothesis requires further research.

Consequences of *Demodex* infestation, such as abnormal eyelash growth, may contribute to point erosions of the corneal epithelium, or even ulceration [13]. These changes may lead to a permanent deterioration of visual acuity.

Tear film disorders and contact lens intolerance

As a result of the obstruction of meibomian glands and glands of Zeiss, through hyperplasia and keratinization of the epithelium secondary to the presence of demodecrosis, the lipid layer of the tear film is reduced (protecting against evaporation of the water layer of the tear film) and the eye becomes dry, which may be manifested by fluctuations in the quality of vision, burning, tearing, foreign body sensation, dryness and stinging [3, 30–32]. A relationship between *Demodex* and disturbances in the water layer of the tear film (responsible for keeping the corneal surface smooth, providing oxygen to it, ensuring antibacterial action, and cleaning the eye surface) is unclear [29].

Tarkowski *et al.* [33] analyzed the relationship between contact lens intolerance, manifested by discom-

dujące rzęsy wolne od osobników [9]. Zajęte mieszki zwykle zawierają 2–6 osobników, choć mogą one występować również bardziej licznie [6].

Zmiany w obrębie spojówek

Stan zapalny początkowo obejmujący powiekę może szerzyć się na spojówkę, objawiając się zadrażnieniem spojówki gałkowej oraz reakcją grudek-wodniakową obejmującą spojówkę tarczową [13].

Zaznacza się także związek pomiędzy infestacją nużeńcem a rozwojem skrzydlika. Demodekozę częściej stwierdza się u pacjentów z nawracającym skrzydlikiem w porównaniu z pacjentami ze skrzydlikiem pierwotnym [26].

Zmiany w obrębie rogówki

Wtórnymi do zapalenia powiek mogą być manifestacje rogówkowe, takie jak powierzchowna punktowata keratopatia, powierzchowna waskularyzacja rogówki, nacieki brzeżne, zmiany przypominające pryszczycowate zapalenie rogówki, powierzchowne przymglenie rogówki czy guzkowata blizna, powstające na skutek szerzenia się zapalenia [13, 28, 29]. Gatunkiem częściej związanym z manifestacjami rogówkowymi jest prawdopodobnie *Demodex brevis*, jednak kwestia ta wymaga dalszych badań.

Następstwa infestacji nużeńcem, takie jak nieprawidłowy wzrost rzęs, mogą przyczyniać się natomiast do punktowych erozji nabłonka rogówki, a nawet do powstania jej owrzodzenia [13]. Powyższe zmiany mogą prowadzić do trwałego pogorszenia ostrości wzroku.

Zaburzenia filmu łzowego i nietolerancja soczewek kontaktowych

W wyniku niedrożności gruczołów Meiboma i Zeissa, która jest wynikiem hiperplazji i keratynizacji nabłonka wtórną do obecności nużeńców, dochodzi do redukcji warstwy lipidowej filmu łzowego. Warstwa chroni przed wyparowywaniem warstwy wodnej filmu łzowego i jej redukcja powoduje wystąpienie suchości oka, która może objawiać się fluktuacjami jakości widzenia, pieczeniem, łzawieniem, uczuciem ciała obcego, suchości i kłucia [3, 30–32]. Nieznany jest jednak związek nużeńca z zaburzeniami wodnej warstwy filmu łzowego (odpowiedzialnej za utrzymywanie gładkiej powierzchni rogówki, dostarczanie do niej tlenu, działanie przeciwbakteryjne, oczyszczanie powierzchni oka) [29].

W badaniu Tarkowskiego i wsp. [33] analizowano związek nietolerancji soczewek kontaktowych, objawiający się dyskomfortem podczas ich noszenia, z infestacją nużeńcem. Roztocza stwierdzano u 92,86% osób badanych z takimi objawami. Jedynie 5,88% pacjentów, u których w badaniu mikrosko-

fort, and the infestation of *Demodex*. Mites were found in 92.86% of subjects with these symptoms. Only 5.88% of patients with presence of *Demodex* spp. demonstrated microscopically showed no contact lens intolerance. In the study group, based on the medical history, no changes in lifestyle were identified that could result in contact lens intolerance. It was found that the reported discomfort of wearing contact lenses resulted from an abnormal composition of the tear film, a chronic inflammatory reaction to chitin and *Demodex* metabolites, and lipid and protein deposits on the surface of contact lenses.

Correlation between *Demodex* mites and tumors of the eyelid area

There have also been reports of correlation between ocular demodicosis and development of tumors in the area of eyelids. It cannot be ruled out that chronic perifollicular inflammation or immunosuppression caused by *Demodex* infestation may promote the development of basal cell carcinoma in elderly, immunocompromised, genetically and environmentally predisposed patients. However, a coincidence of both conditions cannot be ruled out [25]. There are also reports of a relationship between *Demodex* infestation and cancer originating in the sebaceous glands [29].

A summary of the symptoms associated with ocular demodicosis is presented in table 1.

Ocular demodicosis – diagnostic procedures

Currently, there is no diagnostic standard for ocular demodicosis, which results in differences in incidence of demodicosis reported in various studies [25, 34]. Potential diagnostic criteria for *Demodex*-induced blepharitis include medical history, slit lamp examination, and microscopic confirmation of infestation [13].

The classic method of diagnosis of ocular demodicosis is microscopic examination of epilated eyelashes. Eyelash epilation is a method that requires the removal of the eyelash from the eyelid together with the associated deposits/cylindrical dandruff, and viewing this complex under a light microscope at a magnification of 100–400× [35, 36]. In the examination of 8–16 eyelashes, morphology of mites and their mobility are assessed [36]. *Demodex* mites are often seen as tightly attached to the hair, enclosed in a cylindrical cuff of keratin material (fig. 3) [8]. The number of mites within individual follicles may vary. For the examination, thinner eyelashes with cylindrical dandruff visible at the base should be chosen [27]. A few days before the examination, it is recommended to avoid applying cosmetic preparations to the eyelid area, including creams, ointments, makeup (especially mascara), self-tanning agents and others [35].

powym stwierdzano *Demodex* spp., nie wykazywało nietolerancji soczewek kontaktowych. W grupie badanej na podstawie przeprowadzonego wywiadu nie zidentyfikowano zmian stylu życia, które mogłyby wpłynąć na nietolerancję soczewek. Uznano, że zgłaszany dyskomfort noszenia soczewek wynika z nieprawidłowego składu filmu łzowego, przewlekłej reakcji zapalnej na chitynę i metabolity nużeńca oraz lipidowych i białkowych depozytów na powierzchni soczewek kontaktowych.

Związek nużeńców z nowotworami okolicy powiek

Donoszono także o zależności pomiędzy demodekozą oczną a występowaniem nowotworów okolicy powiek. Nie można wykluczyć, że przewlekłe zapalenie okołomieszkowe lub immunosupresja powodowana przez infestację nużeńcem mogą sprzyjać rozwojowi raka podstawnokomórkowego u pacjentów starszych, z już obniżoną odpornością, genetycznie i środowiskowo predysponowanych. Nie można jednak wykluczyć koincydencji obu schorzeń [25]. Istnieją także doniesienia o związku infestacji nużeńcem z rakiem wywodzącym się z gruczołów łojowych [29].

Podsumowanie objawów związanych z demodekozą oczną przedstawiono w tabeli 1.

Demodekoza oczna – postępowanie diagnostyczne

Obecnie nie ma standardu diagnostycznego demodekozy ocznej, co skutkuje różnicami w raportowanej częstości występowania nużeńców w poszczególnych badaniach [25, 34]. Potencjalnymi kryteriami diagnostycznymi zapalenia powiek wywołanymi przez nużeńce jest wywiad, badanie w lampie szczelinowej i potwierdzenie infestacji w badaniu mikroskopowym [13].

Klasyczną metodą diagnostyki demodekozy ocznej jest badanie mikroskopowe epilowanych rzęs. Epilacja rzęsy to metoda wymagająca usunięcia rzęsy z powieki razem ze związanymi złoгами/łupieżem cylindrycznym i oglądaniem tego kompleksu pod mikroskopem świetlnym w powiększeniu 100–400× [35, 36]. W badaniu, któremu podlega 8–16 rzęs, oceniana jest morfologia roztoczy i ich ruchliwość [36]. Nużeńce są często widziane jako ściśle przylegające do włosa, zamknięte w cylindrycznym mankiecie keratynowego materiału (ryc. 3) [8]. Liczba roztoczy w obrębie poszczególnych mieszków może się różnić. Do badania należy wybierać rzęsy cieńsze, z widocznym u podstawy łupieżem cylindrycznym [27]. Kilka dni przed wykonaniem badania zaleca się unikanie stosowania na okolicę powiek preparatów kosmetycznych [35]. Do epilacji rzęs wykorzystuje się najczęściej pęsetę. Metoda ta jest użyteczna

Table 1. Symptoms of ocular demodecosis

Tabela 1. Objawy demodekozy ocznej

Patient-reported symptoms that may appear in ocular demodecosis/Objawy zgłaszane przez pacjenta, które mogą występować w demodekozie ocznej
Redness of eyelid margins/Zaczerwienienie powiek [5, 10]
Eyelid pruritus/Świąd powiek [34]
Foreign body sensation under eyelids/Uczucie ciała obcego pod powiekami [3]
A feeling of heaviness in eyelids/Uczucie ciężkości powiek [11]
Burning sensation of eyelids/Pieczenie powiek [3]
Eye irritation, conjunctival hyperaemia/Zadrażnienie oczu, przekrwienie spojówek [5, 11]
Increased sensitivity to light, smoke and dust/Zwiększona wrażliwość na światło, dym i kurz [3]
Tearing/Łzawienie [22]
Feeling of dry eyes/Uczucie suchości oczu [5]
Mucinous discharge/Śluzowa wydzielina [11]
Visual disturbance, glare/Zaburzenia widzenia, olśnienia [2]
Contact lens intolerance/Nietolerancja soczewek kontaktowych [33]
Symptoms of ocular demodecosis found on physical examination/Objawy demodekozy ocznej stwierdzane w badaniu przedmiotowym
The "muff" symptom/Objaw „mufki” [3]
Redness of edges of eyelids/Przekrwienie brzegów powiek [3]
Scales on the eyelids and eyebrows/Łuski na powiekach i brwiach [3]
Eyelashes: brittle, incorrect growth direction, thinning of ends of eyelashes, twisting, thin, brittle, losing color/Rzęsy: łamliwe, nieprawidłowy kierunek ich wzrostu, końcowe ścięczenie rzęsy, jej skręcenie, cienkie, łamliwe, tracące kolor [3, 9, 27]
Follicle hypertrophy, presentation of pyramids, goosebumps/Hipertrofia mieszków, widok piramidy, gęziej skóry [9, 27]
Eye irritation, conjunctival hyperaemia/Zadrażnienie oczu, przekrwienie spojówek [11, 34]
Mucinous discharge/Śluzowa wydzielina [11]
Styes, chalazions, especially multiple and recurrent/Jęczmienie, gradówki, szczególnie gradówki mnożne i nawrotowe [19, 28]
Corneal lesions: superficial punctate keratopathy, superficial corneal vascularization, marginal infiltration, superficial haze, corneal scar, pterygium, corneal erosion, ulceration, pannus/Zmiany rogówkowe: powierzchowna punktowata keratopatia, powierzchowna waskularyzacja rogówki, naciski brzeżne, powierzchowne przymglenie, blizna rogówki, skrzydlak, erozja rogówki, owrzodzenie, łuszcza [13, 26, 29]
Disorders of the tear film/Zaburzenia filmu łzowego [3]

In the case of eyelash epilation, tweezers are most often used. This method is useful for assessing the presence of individuals adhering to eyelashes, but not colonizing the meibomian glands or other sebaceous glands of eyelids [8]. It should be remembered that eyelash epilation is likely to leave some mites in the follicle. Moreover, *Demodex* individuals embedded in the keratin material may be difficult to differentiate, and the addition of solvents during the test may result in their loss or destruction [27, 36].

Besides the classic epilation, there is also the eyelash rotation method, first described by Mastrotta. It consists in grasping the eyelash with a tool, and then gently pulling and rotating the eyelash around the follicle. After a few twists, the mite debris and opisthosomes begin to emerge from the follicle. Assessment of the local condition is possible with a slit lamp using a magnification of 25–40×, as well as by transferring impurities emerging from the follicle on

w odniesieniu do oceny obecności osobników przylegających do rzęs, jednak nie do zasiedlających gruczoły Meiboma lub inne gruczoły łojowe powiek [8]. Należy pamiętać, że podczas epilacji rzęsy występuje prawdopodobieństwo pozostawienia części roztoczy w mieszku. Zatopione w keratynowym materiale osobniki nużeńca mogą być trudne do zróznicowania, a dodanie podczas badania rozpuszczalników może spowodować ich utratę lub zniszczenie [27, 36].

Oprócz klasycznej epilacji, występuje również metoda rotacji rzęsy, po raz pierwszy opisana przez Mastrotę. Polega na uchwyceniu rzęsy narzędziem, a następnie na jednoczesnym delikatnym pociąganiu i rotacji rzęsy wokół mieszka. Po kilku skrętach, zanieczyszczenia i opisthosomy roztoczy zaczynają wyłaniać się z mieszka. Ocena stanu miejscowego możliwa jest przy lampie szczelinowej przy wykorzystaniu powiększenia rzędu 25–40×, jak również poprzez przeniesienie na szkiełko podstawowe wy-

the glass slide and assessment under a light microscope [27].

Another method of diagnosis is the pulling the "muff" /cylindrical dandruff off and then evaluate of opisthosomes of mites protruding at the edge of the eyelid using a 25–40× magnification of a slit lamp.

Another technique is to pull the eyelash cleared of cylindrical dandruff towards the temporal and nasal areas for 30 seconds, and then assessment of opisthosomes of individuals appearing in the follicles in a slit lamp with a magnification of 25–40× [36].

Murphy *et al.* [37] also proposed a method of rotating the eyelash with the tongs and counting individuals of *D. folliculorum* emerging from the bellows in a slit lamp. The study showed the advantage of this method over microscopic examination of epilated eyelashes.

Muntz *et al.* [36] compared the methods of lash epilation, rotation, lateral and medial movement of the lash, removal of cylindrical dandruff and confocal microscopy. The method of removing cylindrical dandruff has proved to be almost twice as effective as the method of rotation. The most effective method was to move the lash laterally and medially, after it had been cleaned of cylindrical dandruff.

When assessing epilated eyelashes, the application of saline to the edge of the coverslip covers the eyelash with the solution, which protects mites loosely attached to the eyelash. The use of 100% alcohol stimulates migration of *Demodex* from cylindrical dandruff, and the solution of fluorescein enables rapid dissolution of dandruff and better visualization of individuals [13, 38]. Methylene blue also improves visualization, and 10% potassium hydroxide dissolves the keratin cuff [39, 40].

The assessment of epilated eyelash using a smartphone with a 90D lens attached to the camera is also suggested [41].

In the case of intense infestation, it is possible to observe individuals directly on the edge of the eyelid or near eyelash follicles, but this is rare due to their photosensitivity [34].

High-resolution optical coherence tomography and laser confocal microscopy are methods that allow identification of *Demodex* mites *in vivo* by visualizing the opisthosome visible at the orifice of the hair follicle [8]. Randon *et al.*, using *in vivo* confocal microscopy found mite infestation in 100% of patients with anterior blepharitis (infestation of eyelashes and hair follicles), in 60% of patients with dry eye syndrome without blepharitis and in 12% of healthy patients, and in 100%, 50% and 0% of patients, respectively, in whom the diagnosis was performed using the eyelash epilation method [42].

Another method of assessing the presence of *Demodex* individuals is the observation of autofluores-

cing of the mites and assessment of their presence under a light microscope [27].

Inną metodą diagnostyki jest usunięcie za pomocą ruchu ściągającego łupieżu cylindrycznego, a następnie ocena opisthosomy nużeńców wystających na brzegu powieki przy wykorzystaniu powiększenia 25–40× lampy szczelinowej.

Kolejną techniką jest pociąganie oczyszczonej z łupieżu cylindrycznego rzęsy w stronę skroniową i nosową przez 30 sekund, a następnie ocena w lampie szczelinowej w powiększeniu 25–40× pojawiających się w mieszkach opisthosom osobników [36].

Murphy i wsp. [37] zaproponowali także metodę obrotu rzęsy za pomocą szczypiec i ocenę liczbową w lampie szczelinowej ujawniających się z mieszkami osobników *D. folliculorum*. W badaniu wskazano na przewagę wykrywania infestacji tą metodą w stosunku do badania mikroskopowego epilowanych rzęs.

Muntz i wsp. [36] porównali zastosowanie metody epilacji rzęsy, rotacji, poruszania rzęsą w kierunku bocznym i przyśrodkowym, usuwania łupieżu cylindrycznego i mikroskopii konfokalnej. Metoda usuwania łupieżu cylindrycznego okazała się niemal 2-krotnie bardziej skuteczna niż metoda rotacji. Najskuteczniejsza była metoda poruszania rzęsy w stronę boczną i przyśrodkową, po jej wcześniejszym oczyszczeniu z łupieżu cylindrycznego.

Podczas oceny epilowanych rzęs zastosowanie soli fizjologicznej na brzegu szkiełka nakrywkowego powoduje otoczenie rzęsy roztworem, co umożliwi ochronę luźno związanego z rzęsą nużeńca. Zastosowanie 100-procentowego alkoholu stymuluje natomiast migrację nużeńca z łupieżu cylindrycznego, a roztworu fluoresceiny umożliwi szybkie rozpuszczenie łupieżu i lepszą wizualizację osobników [13, 38]. Błękit metylenowy także poprawia wizualizację, a 10-procentowy roztwór wodorotlenku potasu rozpuszcza keratynowy mankiet [39, 40].

Sugeruje się także możliwość oceny epilowanej rzęsy za pomocą smartphona z przyklejonym do aparatu soczewką 90D [41].

W przypadku nasilonej infestacji możliwa jest obserwacja osobników bezpośrednio na brzegu powieki lub w pobliżu mieszków rzęs, jednak jest to sytuacja rzadka z uwagi na ich fotowrażliwość [34].

Optyczna koherentna tomografia wysokiej rozdzielczości i laserowa mikroskopia konfokalna to metody pozwalające na identyfikację nużeńców *in vivo* poprzez wizualizację opisthosomy widocznej przy ujściu mieszków włosowych [8]. W badaniu Randona i wsp. z wykorzystaniem mikroskopii konfokalnej *in vivo* infestację roztoczem stwierdzano u 100% pacjentów z przednim zapaleniem powiek (infestacja rzęs i mieszków włosowych), u 60% pacjentów z zespołem suchego oka bez cech zapalenia powiek oraz u 12% zdrowych badanych oraz u odpowiednio

cence under UV light using a blue filter or by staining with propidium iodide using a red filter and observing dead individuals [4, 43].

Diagnostic methods of cutaneous demodecosis include, inter alia, dermoscopy and videodermoscopy [44, 45]. Preliminary observations made by authors indicate usefulness of these methods also in the infestation of the eyelid area [46].

OCULAR DEMODECOSIS – TREATMENT

There is currently no standard for quantification that would assist in making a decision to initiate treatment [34]. According to Nicholls *et al.* [9], treatment should be initiated when symptoms of the disease appear and demodecosis is found on microscopic examination. Coston *et al.* [3] suggested that 6 or more mites per 16 eyelashes, especially when 4 or 5 are stuck to one eyelash, result in blepharitis. In a study by Salem *et al.* [47], the presence of 3 or more individuals at the base of an eyelash was considered an infestation. Schachter [48] proposes to use a 3-point scale, with grade I for cylindrical dandruff on less than 5 lashes, grade II for 5–9 lashes, and grade III for 10 or more lashes. According to Garcia *et al.* [4], 5 individuals per hair follicle could be considered a significant infestation. According to Randon *et al.* [42] a low infestation rate corresponds to the presence of up to 3 individuals within one eyelash or 8 within one eye, while a high level of infestation corresponds to more than 3 individuals within one eyelash or more than 8 within one eye. However, neither of these methods is widely accepted. The introduction of a validated scale would enable determination of the degree of infestation, timing of treatment



Figure 3. A microscopic image of *Demodex* mites adhering to an epilated eyelash

Rycina 3. Obraz mikroskopowy osobników nużeńca przylegających do epilowanej rzęsy

u 100%, 50% oraz 0% badanych, u których w diagnostyce wykorzystano metodę epilacji rzęs [42].

Kolejną metodą oceny obecności osobników nużeńca jest obserwacja autofluorescencji w świetle UV z zastosowaniem filtra niebieskiego lub poprzez barwienie jodkiem propidyny z zastosowaniem filtra czerwonego i obserwacja martwych osobników [4, 43].

Do metod diagnostycznych demodekozy skórnej należy między innymi badanie dermoskopowe i videodermoskopowe [44, 45]. Wstępne obserwacje autorów wskazują na użyteczność tych metod również w infestacji okolicy powiek [46].

DEMODEKOZA OCZNA – LECZENIE

Brakuje obecnie standardu oceny ilościowej pomocnego w podjęciu decyzji o wdrożeniu leczenia [34]. Według Nichollsa i wsp. [9] leczenie powinno być wdrożone, gdy pojawiają się objawy choroby, a w badaniu mikroskopowym stwierdza się nużeńce. W pracy Costona i wsp. [3] sugerowano, że 6 lub więcej osobników na 16 rzęs, szczególnie gdy 4 lub 5 przywiera do jednej rzęsy, skutkuje zapaleniem powiek. W badaniu Salem i wsp. [47] za infestację uznano obecność u podstawy rzęsy 3 lub więcej osobników. Schachter [48] proponuje zastosowanie 3-stopniowej skali, gdzie stopień I odpowiada obecności łupieżu cylindrycznego na mniej niż 5 rzęsach, stopień II na 5–9 rzęsach, a stopień III na 10 lub więcej rzęsach. Według Garcia i wsp. [4] liczba 5 osobników przypadających na mieszek włosowy mogłaby być uznana za istotną infestację. Według Randona i wsp. [42] niskiemu stopniowi infestacji odpowiada obecność do 3 osobników w obrębie jednej rzęsy lub 8 w obrębie jednego oka, natomiast wysokiemu poziomowi infestacji odpowiada powyżej 3 osobników w obrębie jednej rzęsy lub powyżej 8 w obrębie jednego oka. Żadna z tych metod nie jest jednak powszechnie przyjęta. Wprowadzenie zwalidowanej skali umożliwiłoby określenie stopnia infestacji, ustalenie momentu konieczności rozpoczęcia leczenia i jego skuteczności oraz analizę porównywalnych badań [34].

Aktualnie nie istnieją standardy leczenia demodekozy ocznej bazujące na medycynie opartej na faktach (*evidence based medicine*) czy zaaprobowane przez FDA [35]. Dostępne piśmiennictwo dostarcza najczęściej danych dotyczących miejscowego zastosowania olejku z drzewa herbacianego. W badaniu Gao i wsp. [14] równoległe do stosowania olejku z drzewa herbacianego zalecano pacjentom powstrzymanie się od makijażu oraz codzienne mycie skóry owłosionej głowy, twarzy, okolic noszdrzy, ucha zewnętrznego i szyi szamponem zawierającym tę substancję. Ponadto po pierwszym zastosowaniu olejku zalecano upranie po-

introduction and assessment of its effectiveness, and the analysis of comparable studies [34].

Currently, there are no standards for the treatment of ocular demodocosis based on evidence based medicine or approved by the FDA [35]. The available literature provides the most data on topical use of tea tree oil. Gao *et al.* [14], advised patients to refrain from makeup and to wash the scalp, face, nostrils, outer ear and neck with a tea tree oil-containing shampoo every day. Moreover, after the first application of the oil, it was recommended to wash bedsheets in hot water and dry them in a heated dryer (the procedure was repeated once a week until complete disappearance of the disease). Treatment was also initiated in spouses reporting eye irritation. The study resulted in an almost complete eradication of *Demodex* mites within the first month of treatment (with the exception of 2 patients who started treatment with a higher level of *Demodex* infestation). Therefore, it seems optimal to combine the use of *Demodex* eradication preparations with elimination of potential sources of reinfection. The key aspect of treatment effectiveness, however, is patient education and systematic compliance with medical recommendations [2].

The preparations containing tea tree oil and terpinen-4-ol as its component available in Poland are in the form of soaked wipes, lipogel or a two-phase liquid. Before using preparations containing these active substances contact lenses have to be removed.

Tea tree oil is a component of the largest number of available preparations that are used in the treatment of ocular demodocosis. Therefore, the problem of possible complications of its use is particularly important. Skin irritation, allergic contact dermatitis, systemic contact dermatitis, linear IgA dermatosis, erythema multiforme, systemic hypersensitivity reactions, pre-pubertal gynecomastia and eye irritation have been reported in the literature [2, 49].

The effectiveness of a gel with 0.1% ivermectin and 1% metronidazole, a cream with 5% permethrin, a 4% gel with pilocarpine, a mercury ointment (e.g., Ophthergine or Mercurio Ossido Giallo; currently unavailable in Poland) or metronidazole with ivermectin or oral ivermectin only was confirmed. An innovative method of treatment is the application of intense pulsating light (IPL) to the eyelid area. It should be remembered that the above methods of treatment are not registered in the treatment of ocular demodocosis, which may require the patient's written consent for the off-label treatment. Details on the treatment of ocular demodocosis are provided in table 2.

The issue of the duration of therapy and follow-up is also problematic. According to Kot *et al.* [11], based on the analysis by Czepita *et al.*, treatment should last about 2–3 months, and its completion should be determined by eradication of *Demodex* individuals.

ścieli w gorącej wodzie i suszenie w podgrzewanej suszarce (procedurę powtarzano raz w tygodniu do czasu wyleczenia). Leczenie wdrażano także u małżonków zgłaszających podrażnienie oczu. W badaniu uzyskano niemal całkowitą eradykację nużeńca w czasie pierwszego miesiąca leczenia (z wyjątkiem 2 osób, u których terapię rozpoczynano z wyższym poziomem infestacji nużeńcem). Optymalne wydaje się połączenie zastosowania preparatów eradykujących nużeńce z wyeliminowaniem potencjalnych źródeł ponownej infekcji. Kluczowym zagadnieniem dotyczącym skuteczności leczenia jest jednak edukacja pacjenta i systematyczne stosowanie się przez niego do zaleceń lekarskich [2].

Dostępne w Polsce preparaty zawierające olejek z drzewa herbacianego i terpinen-4-ol będący jego składnikiem występują w postaci nasączonych chusteczek, lipożelu i płynu dwufazowego. Przed zastosowaniem preparatów zawierających wymienione substancje czynne należy pamiętać o zdjęciu soczewek kontaktowych.

Olejek z drzewa herbacianego stanowi składnik największej ilości dostępnych preparatów mających zastosowanie w leczeniu demodekozy ocznej. W związku z tym szczególnie istotne są możliwe powikłania jego stosowania. W piśmiennictwie opisywano podrażnienie skóry, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, układowe kontaktowe zapalenie skóry, liniijną IgA dermatozę, rumień wielopostaciowy, ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości, ginekomiastię przedpokwitaniową oraz podrażnienie gałki ocznej [2, 49].

W ograniczaniu infestacji potwierdzono także skuteczność żelu z 0,1% iwermektyną i 1% metronidazolem, kremu z 5% permetryną, 4% żelu z pilokarpiną, maści rtęciowej (np. Ophthergine lub Mercurio Ossido Giallo; obecnie niedostępne w Polsce) lub metronidazolu z iwermektyną lub jedynie iwermektyny w postaci doustnej. Innowacyjną metodą leczenia jest zastosowanie intensywnego pulsującego światła (*intense pulsating light* - IPL) na okolicę powiekową. Należy pamiętać o braku rejestracji powyższych metod leczenia w leczeniu demodekozy ocznej, co może wymagać uzyskania pisemnej zgody pacjenta na leczenie *off-label*. Szczegółowe informacje na temat leczenia demodekozy ocznej przedstawiono w tabeli 2.

Problematyczny jest czas trwania terapii i kontroli po zakończonym leczeniu. Według Kot i wsp. [11], opierając się na analizie Czepity i wsp., leczenie powinno trwać około 2–3 miesięcy, a o jego zakończeniu powinna decydować eradykacja osobników nużeńca. Jeśli są one nadal wykrywane, wówczas 2–3-miesięczny cykl leczenia należy powtórzyć. Według Fulka i wsp. [50] terapia powinna trwać co najmniej 2–3 tygodnie, nawet jeżeli objawy ustąpią wcześniej. Nicholls i wsp. [9] zaznaczają, że celem leczenia po-

Table 2. Treatment of ocular demodicosis

Tabela 2. Leczenie demodekozy ocznej

Active substance/ Substancja czynna	Analysis of studies/Analiza badań				Products available in Poland/ Preparaty dostępne w Polsce	
	Dosage and administration route/Dawkowanie i droga podania	Duration of treatment/ Czas leczenia	Observed effects/ Obserwowane efekty leczenia	Adverse effects/Objawy uboczne	Trade name, formula/ Nazwa handlowa, formuła	Product registered for use in eyelids/ Produkt zarejestrowany do stosowania w obrębie powiek
Topical use products/Preparaty do stosowania miejscowego						
Tea tree oil/Olejek z drzewa herbacianego (TTO) [2, 9, 14, 26]	At the doctor's office: local anesthesia with a drop of 0.5% proparacaine, peeling of the edges of the eyelids and the base of eyelashes with a cotton stick soaked in 50% TTO, repeated 3 times in 10-minute intervals/W gabinecie lekarskim: znieczulenie miejscowe kroplą 0,5% proparakainy, peeling brzegów powiek i podstawy rzęs bawełnianym patyczkiem nasączonym 50% TTO powtórzony 3 razy z 10-minutowymi przerwami Continuation of treatment at home by the patient himself: 2× a day massage of the eyelids (with eyes closed) for 3–5 minutes with a cotton stick soaked in 10% TTO. After the massage, wash the skin with clean water and dry it with a towel/Kontynuacja leczenia w warunkach domowych samodzielnie przez pacjenta: 2× dziennie masaż powiek (przy zamkniętych oczach) przez 3–5 minut bawełnianym patyczkiem nasączonym 10% TTO. Po masażu umycie skóry czystą wodą i osuszenie ręcznikiem [2]	4 weeks / 4 tygodnie [2]	Reduction of ophthalmic symptoms, eradication of <i>Demodex</i> mites in 37.5% of well-cooperating patients, 18.9% of average and 10% of poorly cooperating patients. Based on the results of the study, the authors recommend eyelid peeling at least 5 times a week / Redukcja dolegliwości okulistycznych, eradykacja nużeńca u 37,5% pacjentów dobrze współpracujących, 18,9% średnio i 10% słabo współpracujących. Na podstawie wyników badania autorzy rekomendują wykonywanie peelingu powiek przynajmniej 5× w tygodniu [2]	Contact dermatitis, allergic reactions, eye irritation (most of the side effects are due to incorrect wiping of eyelids)/ Kontaktowe zapalenie skóry, reakcje alergiczne, podrażnienie oka (większość objawów ubocznych wynika z nieprawidłowego wykonywania przecierania powiek) [2]	Products available in Poland that contain tea tree oil or its ingredients are presented below. In most preparations, the manufacturer does not state the concentration of active substances they contain/ Ponizej przedstawiono produkty dostępne w Polsce zawierające olejek z drzewa herbacianego lub jego składniki. W większości preparatów producent nie podaje zawartości substancji aktywnych	Yes/Tak
	5% tea tree ointment applied to the edges of the eyelids after the evening cleaning of eyelids/5% maść z drzewa herbacianego aplikowana na brzegi powiek po wieczornej toalecie powiek [9]	3 months/ 3 miesiące [9]	Reduction of symptoms of infestation/ Zmniejszenie objawów infestacji [9]	Hypersensitivity reactions/ Reakcje nadwrażliwości [9]	Blephademox – wipes (they contain 2.5% terpinen-4-ol which is a component of the oil); recommendations for use: 1–2 times a day depending on the severity of symptoms for 4 weeks/ Blephademox – chusteczki (zawierają 2,5% terpinen-4-ol będący składnikiem olejku); zalecenia stosowania: 1–2× dziennie w zależności od nasilenia objawów przez 4 tygodnie	Yes/Tak
	In the doctor's office: after applying a drop of 0.5% proparacaine, peeling the base of the eyelashes 6 times on each eyelid was performed with a cotton stick soaked in 50% TTO. The excess TTO was then removed from the rim of the eyelid with a cotton swab. After 5 minutes, cylindrical dandruff was removed. After another 5 and 10 minutes, the process was repeated. At the patient's home: 0.5 ml of shampoo containing TTO was mixed with tap water, then, with eyes closed, the eyelids were massaged with moderate compression for 3–5 minutes. The skin was then washed with clean water and towel dried. In addition, they were instructed to refrain from makeup and wash the hair of the face, nostrils, outer ear, and neck with tea oil shampoo daily.	In-office process repeated weekly until the number of <i>Demodex</i> mites reached 0 on 2 consecutive visits. Home process repeated 2× daily for 1. month/ Proces w gabinecie powtarzany co tydzień, aż liczba nużeńców osiągnęła 0 na 2 kolejnych wizytach. Domowy proces powtarzany 2× dziennie przez 1 miesiąc [14]	<i>Demodex</i> infestation reached 0 within 1 month, no relapse in 7 of 9 patients, treatment relieved symptoms, eyelid irritation subsided, tear lipid film stability improved. Two people who failed treatment were elderly people who started treatment with a higher rate of infestation/ Infestacja nużeńcem osiągnęła 0 w ciągu 1. miesiąca, bez nawrotów u 7 z 9 pacjentów, leczenie uśmierzyło objawy, ustąpiło podrażnienie powieki, stabilność lipidowego filmu łzowego poprawiła się. Dwie osoby, u których leczenie zawiodło, były osobami starszymi, rozpoczynającymi leczenie z wyższym stopniem infestacji [14]	Some patients have varying degrees of irritation after eyelid peeling with 50% TTO. They can be reduced by ensuring that the preparation does not get into the eye/U niektórych pacjentów różne stopnie podrażnienia po peelingu powieki 50% TTO. Można je zmniejszyć, zwracając uwagę, aby preparat nie dostał się do oka [14]	Demoxoft plus Clean – wipes (containing terpinen-4-ol which is a component of the oil); Recommendation for use: twice a day, the manufacturer does not provide information on the duration of treatment/ Demoxoft plus Clean – chusteczki (zawierają terpinen-4-ol będący składnikiem olejku); zalecenia stosowania: 2× dziennie, producent nie podaje informacji odnośnie do długości trwania leczenia	Yes/Tak

Table 2. Cont.

Tabela 2. Cd.

Active substance/ Substancja czynna	Analysis of studies/Analiza badań				Products available in Poland/ Preparaty dostępne w Polsce	
	Dosage and administration route/Dawkowanie i droga podania	Duration of treatment/Czas leczenia	Observed effects/ Obserwowane efekty leczenia	Adverse effects/Objawy uboczne	Trade name, formula/ Nazwa handlowa, formuła	Product registered for use in eyelids/ Produkt zarejestrowany do stosowania w obrębie powiek
<p>The linen and pillowcases were washed in hot water and dried in a heated dryer immediately after the first peeling in the office and then once a week. If spouse reported similar eye irritation, the same home-made eyelid scrub was used/W gabinecie lekarskim: po aplikacji kropli 0,5% proparakainy, bawełnianym patyczkiem nasączonym 50% TTO wykonywano peeling podstawy rzęs jednym ruchem 6-krotnie na każdej powiece. Następnie bawełnianym patyczkiem usuwano nadmiar TTO z brzoju powieki. Po 5 minutach usuwano łupież cylindryczny. Po kolejnych 5 i 10 minutach powtarzano proces. W domu pacjenta: mieszano 0,5 ml szamponu zawierającego TTO wodą z kranu, następnie przy zamkniętych oczach masowano powieki z umiarkowanym napięciem przez 3–5 minut. Następnie skóra była przemywana czystą wodą i osuszana ręcznikiem. Poza tym polecono powstrzymanie się od makijażu, mycie włosów twarzy, nozdrzy, ucha zewnętrznego i szyi szamponem z olejkami herbacianymi codziennie. Pościel i poszewki na poduszki wyprano w gorącej wodzie i wysuszono w ogrzewanej suszarce bezpośrednio po pierwszym peelingu w gabinecie i następnie raz w tygodniu. Jeśli małżonek zgłaszał podobne podrażnienie oczu, stosowano ten sam domowy peeling powieki [14]</p>					Titioil 4Demodex – wipes (contain tea tree essential oil); Recommendation for use: 1 × daily, the manufacturer does not provide information on the duration of treatment/ Titioil 4Demodex – chusteczki (zawierają olejek eteryczny z drzewa herbacianego); zalecenia stosowania: 1 × dziennie, producent nie podaje informacji odnośnie do długości trwania leczenia	Yes/Tak
					Demoxoft plus-lipogel (contains terpinene-4-ol); recommendations for use: at night for 6 weeks/ Demoxoft plus – lipożel (zawiera terpinen-4-ol); zalecenia stosowania: na noc przez 6 tygodni	Yes/Tak
					Prodex Normal- two-phase fluid (contains terpinene-4-ol); recommendations for use: twice a day for a period of 3 weeks – 2 months/Prodex Normal – płyn dwufazowy (zawiera terpinen-4-ol); zalecenia stosowania: 2 × dziennie przez 3 tygodni – 2 miesiące	Yes/Tak
Eyelid massage with 5% TTO for 15 minutes a day/Masaż powiek 5% TTO przez 15 minut dziennie [26]	90 days/90 dni [26]	75% reduction in infestation/Redukcja infestacji o 75% [26]	Not given/Nie podano [26]		Prodex Sensitive – two-phase liquid (contains tea tree oil and macadamia nut oil); recommendations for use: twice a day for a period of 3 weeks– 2 months/Prodex Sensitive – płyn dwufazowy (zawiera olejek z drzewa herbacianego i olejek z orzechów makadamia); zalecenia stosowania: 2 × dziennie przez 3 tygodni–2 miesiące	Yes/Tak

Table 2. Cont.

Tabela 2. Cd.

Active substance/ Substancja czynna	Analysis of studies/Analiza badań				Products available in Poland/ Preparaty dostępne w Polsce	
	Dosage and administration route/Dawkowanie i droga podania	Duration of treatment/ Czas leczenia	Observed effects/ Obserwowane efekty leczenia	Adverse effects/Objawy uboczne	Trade name, formula/ Nazwa handlowa, formuła	Product registered for use in eyelids/ Produkt zarejestrowany do stosowania w obrębie powiek
0.1% ivermectin with 1% metronidazole in the form of gel/0,1% iwermektyna z 1% metronidazolem w postaci żelu [51]	Application of the gel to edges of eyelids, repeated 15 days later, another application on the 30 th day/ Aplikacja żelu na brzoży powiek, powtórzona w 15. dniu, ponowna aplikacja w dniu 30. [51]	1 month/ 1 miesiąc [51]	Reduction of symptoms, complete remission of infestations in 96,67% of the subjects/ Zmniejszenie objawów, całkowita remisja infestacji u 96,67% badanych [51]	None found/Nie stwierdzono [51]	None/Brak	No/Nie
5% permethrin in the form of cream/5% permetryna w postaci kremu [52]	5% permethrin cream applied once a day to eyelashes, eyelids and eyebrows. The eyes were kept closed for 30 seconds after application/Krem 5% permetryny aplikowany 1 × dziennie na rzęsy, powieki i brwi. Oczy utrzymywano zamknięte przez 30 sekund po aplikacji [52]	6 months/ 6 miesięcy [52]	Reduction of infestation, reduction of symptoms (except for the feeling of heaviness and swelling of eyelids, which has increased). There was no reduction in symptoms associated with dry eye (as per OSDI)/Redukcja infestacji, zmniejszenie dolegliwości (poza uczuciem ciężkości i obrzęku powiek, które nasiliły się). Nie stwierdzono zmniejszenia objawów związanych z zespołem suchego oka (wg kwestionariusza OSDI) [52]	None found/Nie stwierdzono [52]	Infectoscab 5% – cream/ Infectoscab 5% – krem	No. Infectoscab 5% is approved for use on the skin, be careful not to get into the eyes/ Infectoscab 5% jest zarejestrowany do stosowania na skórę, należy uważać, aby nie dostał się do oczu
4% pilocarpine in the form of gel/4% pilokarpina w postaci żelu [50]	4% pilocarpine gel applied with a finger along the base of the upper and lower eyelashes every evening. In the morning, the ointment was removed using a warm, damp tissue/4% żel pilokarpinowy nakładany palcem wzdłuż podstawy górnych i dolnych rzęs każdego dnia wieczorem. Rano usuwano maść przy użyciu ciepłej, wilgotnej chusteczki [50]	2 weeks/ 2 tygodnie [50]	Reduction of infestation and the feeling of itching/ Redukcja infestacji i uczucia świądu [50]	None found/Nie stwierdzono [50]	None/Brak	No/Nie
Oral products/Preparaty doustne						
Metronidazole with ivermectin/Metronidazol z iwermektyną [47]	Metronidazole 250 mg orally 3 times a day for 2 weeks, ivermectin 2 doses of 200 µg/kg with a weekly interval/Metronidazol 250 mg doustnie 3 × dziennie przez 2 tygodnie, iwermektyna 2 dawki 200 µg/kg w odstępie tygodniowym [47]	2 weeks/ 2 tygodnie [47]	Infestation reduction (greater than with ivermectin only therapy)/Redukcja infestacji (większa niż w przypadku terapii jedynie iwermektyną) [47]	Non reported/Nie podano [47]	Metronidazol Polpharma – tablets (250 g)/ Metronidazol Polpharma – tabletki (250 g) Oral ivermectin – none/ Iwermektyna w postaci doustnej – brak	–

Table 2. Cont.
Tabela 2. Cd.

Active substance/ Substancja czynna	Analysis of studies/Analiza badań				Products available in Poland/ Preparaty dostępne w Polsce	
	Dosage and administration route/Dawkowanie i droga podania	Duration of treatment/Czas leczenia	Observed effects/ Obserwowane efekty leczenia	Adverse effects/Objawy uboczne	Trade name, formula/ Nazwa handlowa, formuła	Product registered for use in eyelids/ Produkt zarejestrowany do stosowania w obrębie powiek
Ivermectin/ Iwermektyna [47, 53, 54]	200 µg/kg (tablets of 6 mg); 1 dose on the first day, repeated after 7 days/200 µg/kg (tabletki po 6 mg); 1 dawka pierwszego dnia, powtórzona po 7 dniach [53]	1 week/1 tydzień [53]	Reduction of reported symptoms, reduction of the number of mites, improvement of the tear film break test and Schirmer's test I/Zmniejszenie zgłaszanych objawów, redukcja liczby roztoczy, poprawa wyniku testu przerwania filmu łzowego i testu Schimera I [53]	Possible symptoms include diarrhea, nausea, dizziness, allergic reactions, eye pain, swelling, fainting, increased heart rate, fever, joint pain, visual disturbances, yellowing of the eyes and skin, but in the study by Holzchuh et al. patients did not report any side effects/ Możliwe objawy to biegunka, nudności, zawroty głowy, reakcje alergiczne, ból oka, opuchlizna, omdlenia, przyspieszona akcja serca, gorączka, bóle stawów, zaburzenia widzenia, zażółcenie oczu i skóry; jednak w badaniu Holzchuh i wsp. pacjenci nie zgłaszali objawów ubocznych [53]	None/Brak	–
	200 µg/kg; 2 doses a week apart/200 µg/kg; 2 dawki w odstępie tygodniowym [47]	1 week/1 tydzień [47]	Infestation reduction; no total eradication/ Redukcja infestacji; brak całkowitej eradykacji [47]	Not given/ Nie podano [47]		
	Dose of 6 mg twice a day on the first day, repeated after 14 days/Dawka 6 mg 2× dziennie w pierwszym dniu, powtórzona po 14 dniach [54]	2 weeks/ 2 tygodnie [54]	Reduction of the number of mites, reduction of symptoms in 84.3% of patients/Redukcja liczby roztoczy, zmniejszenie objawów u 84,3% pacjentów [54]	There was no drug intolerance or hepatic toxicity/ Nie stwierdzono nietolerancji leku, toksyczności wątrobowej [54]		
Other/Inne						
Microblepharox-foliation/ Mikroblepharox-foliacja [4]	A rotating sponge dipped in a liquid that cleans the hair follicles from the eggs of the parasite/Obracająca się gąbka zanurzona w płynie oczyszczającym mieszki włosowe rzęs z jaj pasożyta [4]	Sessions repeated every 3–6 months/Sesje powtarzane co 3–6 miesięcy [4]	None reported/Nie podano [4]	None reported/ Nie podano [4]	BlephEx instrument/ Urządzenie BlephEx	Yes/Tak

Table 2. Cont.

Tabela 2. Cd.

Active substance/ Substancja czynna	Analysis of studies/Analiza badań				Products available in Poland/ Preparaty dostępne w Polsce	
	Dosage and administration route/Dawkowanie i droga podania	Duration of treatment/ Czas leczenia	Observed effects/ Obserwowane efekty leczenia	Adverse effects/Objawy uboczne	Trade name, formula/ Nazwa handlowa, formuła	Product registered for use in eyelids/ Produkt zarejestrowany do stosowania w obrębie powiek
Intense pulsed light (IPL)/ Intensywne pulsujące światło (IPL) [55]	The gel was applied to the skin, covering the area between the ears and nose. A cover is put on the eyes (despite the use of an eye cover, the laser energy applied to the area of the lower eyelid affects the eyelid glands. The laser must not be applied directly to the area of the eyeball – author’s note). An intense pulsating light was applied to the area covered with the gel/Żelem pokryto skórę, obejmując obszar między uszami i nos. Na oczy założono osłonę (pomimo stosowania osłony oczu, energia lasera aplikowana w okolicę powieki dolnej wpływa na gruczoły powiekowe. Nie wolno aplikować lasera bezpośrednio na obszar gałki ocznej – przyp. aut.). Na pokryty żelem obszar zastosowano intensywne pulsujące światło [55]	3 sessions in monthly intervals/3 sesje w odstępach 1-miesięcznych [55]	Reduction of ophthalmic ailments, 100% eradication of <i>Demodex</i> mites/ Redukcja dolegliwości okulistycznych, 100% eradykacji nużeńca [55]	None reported/ Nie podano [55]	Eye-light instrument/ Urządzenie Eye-light E-Eye instrument/ Urządzenie E-Eye	Yes/Tak Yes/Tak
Complementary measures/Postępowanie uzupełniające						
Eradication of <i>Demodex</i> from potential sources of reinfestation/ Eradykacja nużeńców z potencjalnych źródeł ponownej infekcji	Washing clothes in hot water, drying bedding in a dryer using the high parameters of the device/Pranie ubrań w gorącej wodzie, suszenie pościeli w suszarce, wykorzystując wysokie parametry urządzenia [29] Treatment of symptomatic household members/Leczenie domowników z objawami Disposal of non-sterile cosmetics/ Utylizacja niesterylnych kosmetyków Disposal of contact lenses and their storage containers/ Utylizacja soczewek kontaktowych i pojemników do ich przechowywania Refraining from makeup in the eyelid area/Powstrzymanie się od makijażu okolicy powiek	–	–	–	–	–
Eyelid margin hygiene/ Higiena brzegów powiek	Warm compresses applied to the eyelids, followed by massage of the eyelids around the eyelashes (circular movements, movements from top to bottom in the upper eyelid and from bottom to top in the lower eyelid). Then cleaning eyelid margins with specially designed wipes or liquids/Ciepłe kompresy stosowane na powieki, a następnie masaż powiek w okolicy rzęs (ruchy okrężne, ruchy od góry ku dołowi w obrębie powieki górnej i od dołu ku górze w obrębie powieki dolnej). Następnie oczyszczanie brzegów powiek przeznaczonymi do tego chusteczkami lub płynami	–	–	–	–	–

If they are still detected, then the 2–3-month treatment cycle should be repeated. According to Fulk *et al.* [50] treatment should last at least 2–3 weeks, even if the symptoms disappear earlier. Nicholls *et al.* [9] emphasize that the goal of treatment should be not so much to completely eradicate *Demodex* mites, as to restore homeostasis around the eyes. Determining the approach to asymptomatic patients is also a challenge [34].

In addition, the role of prophylaxis against *Demodex* infestation is emphasized. These include improving personal hygiene, including eyelid hygiene, and avoiding sharing towels and cosmetics with others [11].

Considering the spectrum of ailments caused by *Demodex* mites, patients with ocular demodocosis require ophthalmological evaluation, and in the case of facial skin infestations, also dermatological evaluation [22]. An interdisciplinary approach to treatment reduces the possibility of recurrence of ophthalmic symptoms, which may be related to migration of mites from the surrounding skin. Symptoms reported by the patient, which should prompt a dermatologist to consult an ophthalmologist, are: deterioration of visual acuity, itching around the eyes, a feeling of dry eyes or tearing, a sensation of a foreign body, impaired tolerance of contact lenses, recurrent styes or chalazions. In the event of ocular infestation, it seems advisable to apply preparations to the skin of the entire face, due to the possibility of reinfection related to migration of *Demodex* mites from the smooth skin, although there is no algorithm for this type of cases.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

winno być nie tyle dążenie do całkowitej eradykacji nużeńców co odbudowa homeostazy okolicy oczu. Wyzwaniem jest także ustalenie podejścia do pacjentów asymptomatycznych [34].

Ponadto zaznacza się rolę profilaktyki przed infestacją nużeńcem. Należy do niej poprawa higieny osobistej, w tym higieny powiek i unikanie współdzielenia ręczników oraz kosmetyków z innymi osobami [11].

Ze względu na spektrum wywoływanych przez nużeńce dolegliwości pacjenci z demodekozą oczną wymagają oceny okulistycznej, natomiast w przypadku infestacji skóry twarzy także dermatologicznej [22]. Interdyscyplinarne podejście do leczenia zmniejsza możliwość nawrotu objawów okulistycznych, które mogą być związane z migracją roztoczy z otaczającej skóry. Objawami zgłaszanymi przez pacjenta, które powinny skłonić dermatologa do konsultacji okulistycznej, są: pogorszenie ostrości wzroku, świąd okolicy oczu, uczucie suchości oczu bądź łzawienie, wrażenie ciała obcego, zaburzenia tolerancji soczewek kontaktowych, nawracające jęczmienie i gradówki. W przypadku stwierdzenia infestacji ocznej celowe wydaje się zastosowanie preparatów na skórę całej twarzy, ze względu na możliwość ponownej infekcji związanej z migracją nużeńców ze skóry gładkiej, choć brakuje algorytmu postępowania w podobnych przypadkach.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References **Piśmiennictwo**

1. Kubiak M., Kaczmarczyk D., Kubiak R., Morawiec-Sztandera A.: Nużycza jako podejrzenie zmiany nowotworowej skóry twarzy – opis przypadku. *Otarynolaryngologia* 2014, 13, 226-228.
2. Koo H., Kim T.H., Kim K.W., Wee S.W., Chun Y.S., Kim J.C.: Ocular surface discomfort and demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in demodex blepharitis. *J Korean Med Sci* 2012, 27, 1574-1579.
3. Zhao Y.E., Wu L.P., Hu L., Xu J.R.: Association of blepharitis with Demodex: a meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2012, 19, 95-102.
4. García V.M., Valenzuela Vargas G., Marín Cornuy M., Aguila Torres P.: Ocular demodocosis: a review. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2019, 94, 316-322.
5. Marcinowska Z., Kosik-Bogacka D., Łanocha-Arendarczyk N., Czepita D., Łanocha A.: Demodex folliculorum and demodex brevis. *Pomeranian J Life Sci* 2015, 61, 108-114.
6. Wesolowska M., Knysz B., Reich A., Blazejewska D., Czarnecki M., Gladysz A., et al.: Prevalence of Demodex spp. in eyelash follicles in different populations. *Arch Med Sci* 2014, 10, 319-324.
7. Kosik-Bogacka D.I., Łanocha N., Łanocha A., Czepita D., Grobelny A., Zdziarska B., et al.: Demodex folliculorum and Demodex brevis in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol* 2013, 20, 159-163.
8. Lacey N., Russell-Hallinan A., Powell F.C.: Study of Demodex mites: challenges and solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 764-775.
9. Nicholls S.G., Oakley C.L., Tan A., Vote B.J.: Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects. *Int Ophthalmol* 2017, 37, 303-312.

10. Biernat M.M., Rusiecka-Ziółkowska J., Piątkowska E., Helemejko I., Biernat P., Gościński G.: Occurrence of Demodex species in patients with blepharitis and in healthy individuals: a 10-year observational study. *Jpn J Ophthalmol* 2018, 62, 628-633.
11. Kot K., Czepita M., Kosik-Bogacka D., Łanocha-Arendarczyk N., Czepita D.: Blepharitis and Demodex spp. infection. *Ophthalmol J* 2017, 2, 22-27.
12. Gao Y.Y., Di Pascuale M.A., Li W., Liu D.T.S., Baradaran-Rafii A., Elizondo A., et al.: High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46, 3089-3094.
13. Liu J., Sheha H., Tseng S.C.: Pathogenic role of Demodex mites in blepharitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, 10, 505-510.
14. Gao Y.Y., Di Pascuale M.A., Li W., Baradaran-Rafii A., Elizondo A., Kuo C.L., et al.: In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. *Br J Ophthalmol* 2005, 89, 1468-1473.
15. Horváth A., Neubrandt D., Ghidán Á., Nagy K.: Risk factors and prevalence of Demodex mites in young adults. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2011, 58, 145-155.
16. Patel N.V., Mathur U., Gandhi A., Singh M.: Demodex blepharokeratoconjunctivitis affecting young patients: a case series. *Indian J Ophthalmol* 2020, 68, 745-749.
17. Elston D.M.: Demodex mites: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 502-504.
18. Moran E.M., Foley R., Powell F.C.: Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol* 2017, 35, 195-200.
19. Liang L., Ding X., Tseng S.C.G.: High prevalence of demodex brevis infestation in chalazia. *Am J Ophthalmol* 2014, 157, 342-348.
20. Keles H., Yuksel E.P., Aydin F., Senturk N.: Pre-treatment and post-treatment demodex densities in patients under immunosuppressive treatments. *Medicina* 2020, 56, 107.
21. Satsiè L., De Freitas Yamashita F., Cariello A.J., Mohamed N., Geha A., Cecilia M., et al.: Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol* 2011, 74, 422-426.
22. Zhmud T.M., Drozhzhina G.I.: Meibomian gland dysfunction accompanied by palpebral demodicosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol* 2019, 6, 23-28.
23. Gonzalez-Hinojosa D., Jaime-Villalonga A., Aguilar-Montes G., Lammoglia-Ordiales L.: Demodex and rosacea: is there a relationship? *Indian J Ophthalmol* 2018, 66, 36-38.
24. Kulac M., Ciftci I.H., Karaca S., Cetinkaya Z.: Clinical importance of Demodex folliculorum in patients receiving phototherapy. *Int J Dermatol* 2008, 47, 72-77.
25. Erbagci Z., Erbagci I., Erkilic S.: High incidence of demodicosis in eyelid basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2003, 42, 567-571.
26. Zhang A.C., Muntz A., Wang M.T.M., Craig J.P., Downie L.E.: Ocular Demodex: a systematic review of the clinical literature. *Ophthalmol Physiol Opt* 2020, 40, 389-432.
27. Hauswirth S.: Diagnosing Demodex. *Optom Time* 2013, 5, 18-20.
28. Schmidt P.K., Kocięcki J., Dalz M., Skořuda A.: Nowe spojrzenie na terapię zapalenia brzegów powiek wywołanego rozroczem z rodzaju Demodex. *Farm Współcz* 2010, 3, 210-213.
29. Fromstein S.R., Harthan J.S., Patel J., Opitz D.L.: Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clin Optom* 2018, 10, 57-63.
30. Bowling B.: Suche oko. [In:] *Kanski Okulistyka Kliniczna*. Edra Urban&Partner, Wrocław, 2017, 120-121.
31. Foulks G.N.: The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2007, 52, 369-374.
32. Gayton J.L.: Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2009, 3, 405-412.
33. Tarkowski W., Moneta-Wielgoś J., Młocicki D.: Demodex sp. as a potential cause of the abandonment of soft contact lenses by their existing users. *Biomed Res Int* 2015, 2015, 259109.
34. Bitton E., Aumond S.: Demodex and eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2021, 104, 285-294.
35. Udziela M., Olek-Hrab K., Kleina-Schmidt P.: Postępowanie w demodekozie ocznej. *Polskie Towarzystwo Okulistyczne* 2014, 1-6.
36. Muntz A., Purslow C., Wolffsohn J.S., Craig J.P.: Improved Demodex diagnosis in the clinical setting using a novel in situ technique. *Contact Lens Anterior Eye* 2020, 43, 345-349.
37. Murphy O., O'Dwyer V., Lloyd-McKernan A.: The clinical use of eyelash manipulation in the diagnosis of Demodex folliculorum blepharitis. *Eye Contact Lens* 2020, 46, 33-38.
38. Kheirkhah A., Blanco G., Casas V., Tseng S.C.G.: Fluorescein dye improves microscopic evaluation and counting of Demodex in blepharitis with cylindrical dandruff. *Cornea* 2007, 26, 697-700.
39. Kiuchi K.: Better detection of Demodex mites by Löffler's alkaline methylene blue staining in patients with blepharitis. *Clin Ophthalmol* 2018, 12, 727-731.
40. Tsai T.Y., Lee C.N., Tseng S.H., Hung J.H.: Potassium hydroxide as a microscopic evaluation tool for ocular Demodex infestation. *Can J Ophthalmol* 2018, 53, e216-e218.
41. Kaya A., Gürdal C.: Office-based diagnosis of demodex using smartphone. *Eye Contact Lens* 2018, 44, e25-e26.
42. Randon M., Liang H., El Hamdaoui M., Tahiri R., Batellier L., Denoyer A., et al.: In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. *Br J Ophthalmol* 2015, 99, 336-341.
43. Clanner-Engelshofen B.M., Ruzicka T., Reinholz M.: Efficient isolation and observation of the most complex human commensal, Demodex spp. *Exp Appl Acarol* 2018, 76, 71-80.
44. Segal R., Mimouni D., Feuerman H., Pagovitz O., David M.: Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicosis. *Int J Dermatol* 2010, 49, 1018-1023.
45. Karadağ Köse Ö., Borlu M.: Definition of videodermoscopic features of demodicosis. *Int J Dermatol* 2019, 58, 1153-1159.
46. Kozubowska K., Sławińska M., Sobjanek M.: The role of dermoscopy in diagnostics of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva – a literature review. *Int J Dermatol* 2021, 60, 915-924.
47. Salem D.A.B., El-shazly A., Nabih N., El-Bayoumy Y., Saleh S.: Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *Int J Infect Dis* 2013, 17, e343-e347.

48. **Schachter S.**: A different approach to treating demodex blepharitis. *Optometry Times* 2014, 14-15.
49. **Pazyar N., Yaghoobi R., Bagherani N., Kazerouni A.**: A review of applications of tea tree oil in dermatology. *Int J Dermatol* 2013, 52, 784-790.
50. **Fulk G.W., Murphy B., Robins M.D.**: Pilocarpine gel for the treatment of demodicosis – a case series. *Optometry Vision Sci* 1996, 73, 742-75.
51. **Ávila M.Y., Martínez-Pulgarín D.F., Rizo Madrid C.**: Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp.: a randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye* 2021, 44, 101326.
52. **Hecht I., Melzer-Golik A., Sadi Szyper N., Kaiserman I.**: Permethrin cream for the treatment of demodex blepharitis. *Cornea* 2019, 38, 1513-1518.
53. **Holzchuh F.G., Hida R.Y., Moscovici B.K., Villa Albers M.B., Santo R.M., Kara-José N., et al.**: Clinical treatment of ocular *Demodex folliculorum* by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011, 151, 1030-1034.
54. **Filho P.A., Hazarbassanov R.M., Grisolia A.B., Pazos H.B., Kaiserman I., Gomes J.Á.**: The efficacy of oral ivermectin for the treatment of chronic blepharitis in patients tested positive for *Demodex* spp. *Br J Ophthalmol* 2011, 95, 893-895.
55. **Zhang X., Song N., Gong L.**: Therapeutic effect of intense pulsed light on ocular demodicosis. *Curr Eye Res* 2019, 44, 250-256.

Received: 13.09.2021

Accepted: 15.01.2022

Otrzymano: 13.09.2021 r.

Zaakceptowano: 15.01.2022 r.

How to cite this article

Jaworska K., Sławińska M., Sobjanek M., Lipowski P.: Ophthalmic manifestations of *Demodex* spp. infection – what should a dermatologist know? *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2021, 108, 485-503. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2021.114602>.

Videodermoscopy in the Assessment of Patients With Ocular Demodicosis

Martyna Sławińska¹, Karolina Jaworska^{1,2}, Adam Wyszomirski³, Katarzyna Rychlik¹, Roman Janusz Nowicki¹, Michał Sobjanek¹

1 Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

2 Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

3 Department of Adult Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Key words: dermoscopy, videodermoscopy, demodicosis, eye

Citation: Sławińska M, Jaworska K, Wyszomirski A, Rychlik K, Nowicki RJ, Sobjanek M. Videodermoscopy in the assessment of patients with ocular demodicosis. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(2):e2023109. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1302a109>

Accepted: October 24, 2022; **Published:** April 2023

Copyright: ©2023 Sławińska et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (BY-NC-4.0), <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>, which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are credited.

Funding: None.

Competing interests: None.

Authorship: All authors have contributed significantly to this publication.

Corresponding author: Martyna Sławińska, MD, PhD, Mariana Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk. Phone number: +48 58 584 40 14; fax number: +48 58 584 40 10 E-mail address: m.slawinska@gumed.edu.pl

ABSTRACT Introduction: There is growing evidence of the potential uses of dermoscopy in diagnostics of demodicosis. No previous studies have analyzed dermoscopic features in patients with ocular demodicosis.

Objectives: To evaluate the potential usefulness of videodermoscopy in diagnostics of ocular demodicosis.

Methods: It was a single-center prospective observational study in which results of videodermoscopic examination of the eyelids were compared to the results of classic microscopic examination in patients with suspected ocular demodicosis and healthy volunteers.

Results: Study group included 16 women and 15 men. In fifteen (48.4%) patients, microbiological examination of epilated eyelashes was positive. The results of forms filled by the patients concerning known subjective clinical symptoms of ocular demodicosis revealed no significant differences between the group with positive and negative results of microscopic examination. The presence of Demodex tails and madarosis observed during dermoscopic assessment correlated positively with positive results of microscopic examination. At least one Demodex tail was found in 86.7% (13/15) cases with positive results of microscopic examination. In the two remaining cases microscopic evaluation showed the presence of Demodex brevis. In 37.5% (6/16) of patients with negative results of microscopic examination, videodermoscopy showed the presence of Demodex tails.

Conclusions: Videodermoscopy may facilitate the diagnostics of ocular demodicosis. Patients reporting clinical symptoms suggesting ocular demodicosis but negative results of videodermoscopic examination should be referred to classical microscopic examination to exclude the presence of *Demodex brevis*. In patients with negative microscopic examination results and symptoms suggesting ocular demodicosis, dermoscopy-guided microscopic re-evaluation could be considered.

Introduction

There is growing evidence on the potential role of dermoscopy in diagnosis of demodicosis [1-6]. Dermoscopy proved to be an effective diagnostic tool and to correlate with standard skin surface biopsy results in cases of facial, scalp and truncal disease [4,7,8]. *Demodex* tails and *Demodex* follicular openings visualized in dermoscopy have been found to be highly specific diagnostic features. Some reports also showed the utility of dermoscopy in the treatment monitoring [9]. Although ocular demodicosis may affect patients with facial demodicosis, no previous studies have analyzed dermoscopic features in this group of patients. Standardized skin surface biopsy, which is currently a gold diagnostic standard of facial demodicosis, cannot be used to examine the eyelid margin and currently there is no diagnostic standard for ocular demodicosis [2,10].

Objectives

The aim of the study was to evaluate clinical and dermoscopic features of patients with ocular demodicosis and compare these findings with results of classical microscopic evaluation.

Methods

This was a single-center, prospective study performed in the Department of Dermatology and Dermatology Outpatient Clinic, Medical University of Gdańsk (Poland) which concerned patients referred to a dermatology outpatient clinic with suspected ocular demodicosis. Before classical microscopic assessment, videodermoscopic examination was performed. The same assessment was performed in generally healthy volunteers who presented to the dermatology outpatient clinic for dermoscopic evaluation of nevi, with no previous history/clinical signs of demodicosis. All study participants filled in a previously prepared form concerning clinical symptoms and were assessed clinically and dermoscopically by the same dermatologist. In the second step classical microscopic evaluation of the eyelashes was performed by the same laboratory assistant. Only patients who did not wash their face and eyelid area for the previous 12 hours

and did not wear make-up at the time of examination were included. Current or previous (within 6 months) history of demodicosis/rosacea treatment and age under 18 were exclusion criteria.

Clinical and dermoscopic pictures were made using FotoFinder videodermoscope (non-polarized dermoscopy; video camera Medicam 800HD) with no immersion fluid (x20 magnification; open front cap). Two dermoscopic pictures of the upper eyelid margin were performed with a closed eye to include the whole eyelid margin; in each studied person, both eyelids were evaluated.

Classical microscopic examination was performed with an MB-100 microscope equipped with a camera. Six upper eyelid eyelashes and six lower eyelid eyelashes were collected from each patient (after clinical assessment from the areas with visible erythema/scaling or randomly when no such symptoms were observed). Eyelashes were placed on a coverslip with a mixture of dimethyl sulfoxide and 20% potassium hydroxide. A criterion for positive result was at least one *Demodex* mite visible under the microscope (x100 magnification).

Clinical and dermoscopic pictures were evaluated by consensus of two experienced dermoscopists, blinded to the results of the classical microscopic evaluation, for predefined criteria (Table 1). In case of discrepancy, the final score for a particular case and structure was obtained based on the decision of the third evaluator. The Mann-Whitney U test for comparison of the age distribution between unpaired two groups was applied, and the chi-square test was applied to compare categorical data. The two-tailed tests were carried out at a significance level of $P \leq 0.05$. All statistical analyses were performed using the R statistical package (version 3.6.3; <https://www.r-project.org/>). The study was approved by the Ethics Committee, Medical University of Gdańsk (NKBBN/606/2018; NKBBN/606-675/2020) and all study participants gave informed consent before participation in the study.

Results

Study group included 16 women and 15 men. In fifteen patients (48.4%), microscopic examination of epilated eyelashes was positive (10 male, 5 female). Mean age was

Table 1. Clinical and dermoscopic features in patients with positive and negative result of microscopic evaluation.

	Patients with a positive result of microscopic evaluation	Patients with a negative result of microscopic evaluation	P
Data obtained from patients history			
Gender, N (%)	female versus males 5 (33.3%) versus 10 (66.7%)	female versus males 11 (68.8%) versus 5 (31.2%)	0.049
Age (mean/median), years	64.5/68.0	49.5/53.5	0.009
Feeling of dry eyes/gritty sensation, N (%)	7 (50.0%)	6 (37.5%)	0.491
Burning/itching within the eyes, N (%)	9 (60.0%)	5 (31.2%)	0.108
Epiphora, N (%)	4 (26.7%)	6 (37.5%)	0.519
Conjunctivitis treatment in the previous 6 months, N (%)	14 (93.3%)	16 (100.0%)	0.294
Eye disease, N (%)	6 (40.0%) ^a	3 (18.8%) ^b	0.193
History of skin disease, N (%)	6 (40.0%) ^c	9 (56.2%) ^d	0.366
Tendency to blush easily, especially after eating, under the influence of temperature, or drinking alcohol, N (%)	2 (13.3%)	3 (18.8%)	0.682
Diabetes, N (%)	4 (26.7%)	1 (6.2%)	0.122
Dermoscopic features			
Demodex tails (at least 1), N (%)	13 (86.7%)	6 (37.5%)	0.005
Demodex tails (median/mean)	6/12.8	0/2.750	0.002
Demodex follicular openings (gray dots), N (%)	3 (20.0%)	1 (6.2%)	0.254
Follicular hypertrophy, N (%)	11 (73.3%)	7 (43.8%)	0.095
Follicular annular pigmentation, N (%)	0	0	-
Yellow dots, N (%)	0	0	-
Red dots, N (%)	0	0	-
Scale, N (%)	13 (86.7%)	9 (56.2%)	0.062
Pustules, N (%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0.294
Madarosis, N (%)	6 (40.0%)	1 (6.2%)	0.025
Poliosis, N (%)	0	0	-

^a [cataract, epiretinal membrane, floaters suspected, macular degeneration, myopia, retinal cyst]; ^b [glaucoma] ^c [acne, atopic dermatitis, chronic eczema, previous history of BCC, previous history of melanoma]; ^d [acne, atopic dermatitis, psoriasis, previous history of BCC, previous history of melanoma].

significantly higher in the group with positive microscopic examination results (64.5 versus 49.5 years, $P = 0.009$). The results of forms filled in by the patients concerning known subjective clinical symptoms of ocular demodicosis, revealed no significant differences between the group with positive and negative results of microscopic evaluation. Previously diagnosed eye disease, skin disease and diabetes also did not correspond with microscopic diagnosis of ocular demodicosis. Table 1 presents details of the evaluated variables in patients with positive and negative results of microscopic evaluation and Figure 1 depicts details of videodermoscopic assessment.

The presence of Demodex tails and madarosis observed during dermoscopic assessment correlated positively with positive results of microscopic examination ($P = 0.042$ and

$P = 0.025$), respectively). At least one Demodex tail was found in 86.7% (13/15) of cases with positive results from the microscopic examination. In the two remaining cases, microscopic evaluation showed the presence of Demodex brevis (*D. brevis*). These two patients reported symptoms such as burning/itching within the eyes as well as a feeling of dry eyes/gritty sensation.

In 37.5% (6/16) of patients with negative results of microscopic examination, videodermoscopy showed the presence of Demodex tails. In these patients, the most common clinical symptom was epiphora (present in 3/6 patients), followed by burning/itching within the eyes (1 patient) as well as a feeling of dry eyes/gritty sensation (1 patient).

No significant correlation was found for other analyzed dermoscopic features (Demodex follicular openings,

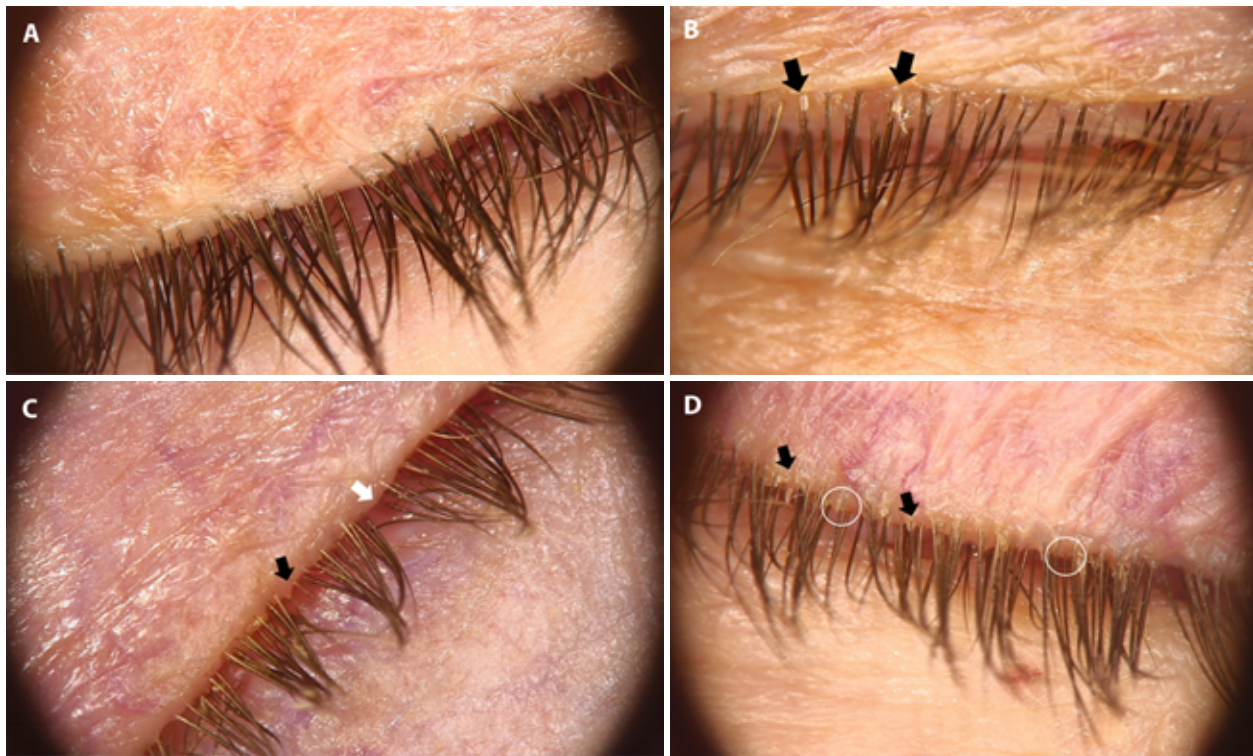


Figure 1. Dermoscopic assessment of the upper eyelid region may facilitate the assessment of a patient with clinical suspicion of ocular demodicosis. (A) Dermoscopic presentation in a healthy person – no signs of the presence of *Demodex spp.* (B) Dermoscopy shows two Demodex tails (black arrows) and mild madarosis. (C) Dermoscopy shows areas of madarosis (white arrow) as well as the presence of Demodex tails. (D) Dermoscopy shows the presence of multiple Demodex tails (black arrows), mild madarosis and follicular hypertrophy (white circles) (all pictures made with FotoFinder, Medicam 800HD, x20 magnification, no immersion fluid).

follicular hypertrophy, follicular annular pigmentation, scales, pustules, poliosis).

Conclusions

Patients with suspected/confirmed facial demodicosis should be assessed for ocular demodicosis. Clinical symptoms that may indicate involvement of the ocular region include eyelid erythema, eyelid itching, eyelid burning sensation, ocular foreign body sensation, conjunctival injection, epiphora, dry eye sensation, increased sensitivity to light, smoke and dust, mucus discharge and contact lens intolerance [1,11].

Most patients in the studied group reported at least one symptom and the frequency of the reported symptoms did not differ between groups of patients with positive and negative results of microscopic examination. Therefore, the decision to refer to microscopic examination based only on clinical symptoms may be difficult. The authors hypothesized that videodermoscopy could be helpful in initial evaluation of patients and in some cases could be an alternative method used to confirm the diagnosis of ocular demodicosis.

Evaluation of the eyelid margin with a classical dermoscope is possible, unless the front cap is too wide. Videodermoscopic

assessment with an open front cap provides precise and non-contact evaluation of the eyelid region [13].

We have found two dermoscopic features that have been observed significantly more often in patients with positive microscopy, namely Demodex tails and madarosis.

Demodex tail is defined as a gelatinous, whitish, creamy thread, 1–3 mm in length, indicating a mite protruding from the follicular orifice [14]. It has been previously identified as a feature typical of demodicosis on the face, scalp and trunk and found in 20-100% of patients with a positive result of microscopic examination [2,4,6,9,14,15].

As mentioned previously, in two patients from our study in whom dermoscopic assessment did not show the presence of Demodex tails, *D. brevis* could be found in microscopic evaluation. According to the literature, this species is smaller in size (about 190 micrometers), compared to *D. folliculorum* (about 290 micrometers) [16]. Therefore, when present in deep parts of the sebaceous glands, can potentially be invisible on the body surface and therefore beyond the scope of videodermoscopic assessment. Both species can be present in the same patient. None of the previous studies assessed the correlation between dermoscopic presentation and *D. brevis*. In microscopic studies, *D. brevis* was found to be the only species in 0.7%–31.7% of patients [17,18].

Based on that, it can be concluded that the patients reporting clinical symptoms suggesting ocular demodicosis with negative result of videodermoscopic examination should be referred to classical microscopic examination to exclude the presence of *D. brevis*.

Importantly, a relatively high percentage of patients with negative results of microscopic examination upon videodermoscopic examination showed the presence of Demodex tails. This could be explained by the fact that classical microscopic examination allows for the assessment of a limited number of eyelashes only. In these patients, videodermoscopy-guided microscopic re-evaluation could be considered, especially in case of persisting clinical symptoms. An ideal scenario would be videodermoscopy-assisted microscopic examination, that could potentially help to detect these patients, especially in cases clinically symptomatic but with negative results of classical microscopic examination.

Madarosis is defined as a loss of eyelashes and/or eyebrow hair. It was also significantly more common in patients with ocular demodicosis, however it is a non-specific symptom that may be also a result of numerous skin diseases, infectious diseases, endocrine disorders, drugs, trauma, tumors, congenital diseases (eg lamellar ichthyosis, monilethrix, Ehlers-Danlos syndrome), contact allergy, alopecia areata or trichotillomania [19,20].

A limitation of the study is the lack of evaluation of the lower eyelid margin. Nevertheless, the aim was to develop a quick, non-invasive and non-contact evaluation of the eyelid area. Another limitation is lack of evaluation with polarized light, which could allow for vessel morphology assessment. Finally, a relatively low number of patients were studied.

To sum up, based on our experience, videodermoscopy may facilitate the diagnosis of ocular demodicosis. Patients reporting symptoms suggesting ocular demodicosis with negative results of videodermoscopic examination should be referred to classical microscopic examination to exclude the presence of *D. brevis*. In patients with negative microscopic examination and symptoms suggesting ocular demodicosis, videodermoscopy-guided microscopic re-evaluation could be considered.

Acknowledgements

The patients in this manuscript have given written informed consent to the publication of their case details.

References

1. Kara YA, Özden HK. Dermoscopic Findings of Rosacea and Demodicosis. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2):165-168. DOI:10.4103/ijid.IJD_290_18. PMID: 34188272. PMCID: PMC8208267.

2. Karadağ Köse Ö, Borlu M. Definition of videodermoscopic features of demodicosis. *Int J Dermatol*. 2019;58(10):1153-1159. DOI:10.1111/ijd.14547. PMID: 31198996.
3. González HP, Santas MD, Domper LF, Agud de Dios M, Boixeda P. Ex vivo dermoscopy in demodicosis *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(3):e127-e128. DOI:10.1016/j.jaad.2021.07.031. PMID: 34329644.
4. Serarslan G, Makbule Kaya Ö, Dirican E. Scale and Pustule on Dermoscopy of Rosacea: A Diagnostic Clue for Demodex Species. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(1):e2021139. DOI:10.5826/dpc.1101a139. PMID: 33614217. PMCID: PMC7875658.
5. Sonthalia S, Agrawal M, Bhatia J, et al. Entodermoscopy Update: A Contemporary Review on Dermoscopy of Cutaneous Infections and Infestations. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(2):220-236. DOI:10.4103/idoj.IDOJ_559_20. PMID: 33959518. PMCID: PMC8088165.
6. Trave I, Micalizzi C, Gasparini G, Cozzani E, Parodi A. Dermoscopy of papulopustular rosacea and comparison of dermoscopic features in patients with or without concomitant Demodex folliculorum. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(8):1434-1440. DOI:10.1111/ced.14731. PMID: 33987859.
7. Durdu M, Errichetti E, Eskioçak AH, Ilkit M. High accuracy of recognition of common forms of folliculitis by dermoscopy: An observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):463-471. DOI:10.1016/j.jaad.2019.03.054. PMID: 30914342.
8. Tatu AL, Cristea VC. Pityriasis Folliculorum of the Back Thoracic Area: Pityrosporum, Keratin Plugs, or Demodex Involved?. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(5):441. DOI:10.1177/120347541711114. PMID: 28920478.
9. Friedman P, Sabban EC, Cabo H. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicidosis. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(1):35-38. DOI:10.5826/dpc.0701a06. PMID: 28243492. PMCID: PMC5315038.
10. Zhang AC, Muntz A, Wang MTM, Craig JP, Downie LE. Ocular Demodex: a systematic review of the clinical literature. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2020;40(4):389-432. DOI:10.1111/opo.12691. PMID: 32691894.
11. Bitton E, Aumond S. Demodex and eye disease: a review. *Clin Exp Optom*. 2021;104(3):285-294. DOI:10.1111/cxo.13123. PMID: 32885484.
12. Jaworska K, Sławińska M, Sobjanek M, Lipowski P. Ophthalmic manifestations of Demodex spp. infection – what should a dermatologist know? *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2021;108(6):485-503.
13. Kozubowska K, Sławińska M, Sobjanek M. The role of dermoscopy in diagnostics of dermatological conditions of the eyelid, eyelashes, and conjunctiva - a literature review. *Int J Dermatol*. 2021;60(8):915-924. DOI:10.1111/ijd.15315. PMID: 33226125.
14. Segal R, Mimouni D, Feuerman H, Pagovitz O, David M. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicidosis. *Int J Dermatol*. 2010;49(9):1018-1023. DOI:10.1111/j.1365-4632.2010.04495.x. PMID: 20931672.
15. Sławińska M, Rogowska P, Nowicki RJ, Sobjanek M. An unexpected cause of an itchy tattoo revealed in videodermoscopic examination. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(2):355-356. DOI:10.1111/ced.14375.
16. Kosik-Bogacka DI, Łanocha N, Łanocha A, et al. Demodex folliculorum and Demodex brevis in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20(3):159-163. DOI:10.3109/09286586.2013.789532. PMID: 23713917.

17. Zeytun E, Karakurt Y. Prevalence and Load of Demodex folliculorum and Demodex brevis (Acari: Demodicidae) in Patients With Chronic Blepharitis in the Province of Erzincan, Turkey. *J Med Entomol.* 2019;56(1):2-9. DOI:10.1093/jme/tjy143. PMID: 30137440.
18. Zhong J, Tan Y, Li S, et al. The Prevalence of Demodex folliculorum and Demodex brevis in Cylindrical Dandruff Patients. *J Ophthalmol.* 2019;2019:8949683. DOI:10.1155/2019/8949683. PMID: 31073414. PMCID: PMC6470415.
19. Khong JJ, Casson RJ, Huilgol SC, Selva D. Madarosis. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(6):550-560. DOI:10.1016/j.survophthal.2006.08.004. PMID: 17134645.
20. Sachdeva S, Prasher P. Madarosis: a dermatological marker. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(1):74-76. DOI:10.4103/0378-6323.38426. PMID: 18187839.