

# Mykologie – State of the Art

Prof. Dr. Pietro Nenoff, Mölbis

*Malassezia (M.)* zählt als obligat lipophiler Sprosspilz zur physiologischen Flora der Haut und verursacht als Opportunist *Pityriasis versicolor (PV)*, das seborrhoische Ekzem (und *Pityriasis capillitii*), *Malassezia-Follikulitis* und sogar *Onychomykosen*.

Außerdem gibt es wahrscheinlich eine Assoziation mit dem atopischen Ekzem (1–3). In den letzten Jahren sind neben *M. furfur* und *M. pachydermatis* (nicht lipophil, vom Hund stammend) eine große Anzahl neuer Spezies beschrieben worden: *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. nana* (stammt von Katze und Kuh) sowie ganz aktuell *M. cuniculi sp. nov.* von Kaninchenhaut (4, 5).

## ■ Pityriasis versicolor

Bei PV findet man vor allem *M. globosa*. Es gibt eine Reihe aktueller Studien zur Prävalenz der *Malassezia*-Arten bei PV. So wiesen Chaudhary et al. *M. globosa* als häufigste Spezies in Indien nach, gefolgt von *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. obtusa* und *M. restricta* (6). In Argentinien waren *M. sympodialis* und *M. globosa* die häufigsten Spezies bei PV, es folgte *M. furfur* an 3. Stelle (7). Für die Pathogenität von *M. globosa* bei PV spricht eine aktuelle molekularbiologische Studie aus Gießen von Lang et al. zum Vergleich der unterschiedlichen Genexpression der tryptophanabhängigen Pigmentsynthese in *M. furfur* mit den Gensequenzen von *M. globosa* (8). Dabei stellte sich heraus, dass *M. globosa* tatsächlich Homologien zu den meisten der Gene, die während der Pigmentsynthese in *M. furfur* exprimiert werden, besitzt, was für die pathogenetische Bedeutung von *M. globosa* spricht.

## ■ Papillomatosis confluens et reticularis [Gougerot-Carteaud]

Auch die *Papillomatosis confluens et reticularis* [Gougerot-Carteaud] (PCR), eine mit persistierenden Hyperpigmentierungen und verrukösen Keratosen imponierende Dermatose, wird vielfach als klinische Variante der PV angesehen. Pham-Ledard et al. sehen Übereinstimmungen zwischen PCR im Gesicht und der sogenannten hyperkeratotischen *Malassezia*-Dermatitis des Gesichts und des Nackens (Hyperkeratotic Head and Neck *Malassezia* Dermatitis) (9). Die PCR mit den braunen, hyperkeratotischen Makulä und Plaques mit konfluierendem und retikulärem Muster ist eine oft nicht erkannte Dermatose. Brust und Nacken sind in der Regel betroffen, das Gesicht ist ein ungewöhnlicher Manifestationsort. *Malassezia sp.* wurden nahezu immer nachgewiesen, es kann sich dabei jedoch auch um ein saprophytäres Wachstum handeln (Triggerfaktor?). Zumal

die PCR nicht mit Antimykotika, sondern mit Minocyclin über 4–6 Wochen in der Regel erfolgreich behandelt wird.

#### **Areoläre PV als seltene morphologische Variante der Malassezia-Mykose**

Ein Patient mit areolärer und periareolärer PV als extrem seltene Manifestation dieser Malassezia-Mykose stellte sich kürzlich in der Hautklinik der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität vor. Die hellbraunen Makulä an beiden Mamillen des 16-jährigen Jungen wurden zuvor als seborrhische Keratosen angesehen, differenzialdiagnostisch ist des Weiteren an PCR, seborrhisches Ekzem und Artefakte zu denken. Mikroskopisch fand sich das typische Bild der PV mit Hefezellen und Myzelien. Die Behandlung mit Ciclopiroxolamin-Creme war erfolgreich (10).

#### **Therapie der PV**

Lokal kommt bevorzugt Ketocanazol, z.B. als Creme, zur Anwendung, da dieses Azolantimykotikum zumindest in vitro die höchste Wirksamkeit gegenüber Malassezia sp. hat. Eine Kombination mit einem 2. topischen Antimykotikum, z.B. Terbinafin-Creme, ist möglich. Weitere Alternativen sind Econazol, Miconazol, Bifonazol und natürlich Ciclopiroxolamin. Zudem wirken Pyrithion-Zink, Salicylsäure sowie Selendisulfid, alle auch in Fertigpräparaten verfügbar, wenn man sie zur Lokaltherapie der PV einsetzt.

Für die systemische Behandlung bei ausgeprägtem Krankheitsbild ist an erster Stelle Itraconazol, 2×100 mg über 7 Tage, einzusetzen, alternativ Fluconazol, 1×50 mg für 14 Tage. Terbinafin systemisch wirkt nicht.

#### **Fluconazol als Einmalgabe effektiver als Clotrimazol topisch**

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie bei PV verglichen die Autoren die Einmalgabe von 400 mg Fluconazol mit der topischen Behandlung

mit Clotrimazol-Creme 2× täglich über 2 Wochen (11). Zum Kontrollzeitpunkt 4 Wochen nach Therapie waren 81,2% der Patienten mit Fluconazol und 94,9% der Clotrimazol-Gruppe komplett geheilt. Nach 12 Wochen waren 92% in der mit Fluconazol behandelten Gruppe komplett geheilt, dagegen nur 81,8% der mit Clotrimazol behandelten Patienten. Die Rückfallrate betrug 6 bzw. 18,2% unter Fluconazol bzw. Clotrimazol.

#### **Prophylaxe bei therapieresistenter PV**

Zur Prophylaxe bei chronisch rezidivierender bzw. therapieresistenter PV wird entweder 1× monatlich 400 mg Fluconazol oder 1× 400 mg Itraconazol pro Monat empfohlen (12).

#### **PV in der Schwangerschaft**

Nach wie vor problematisch ist die Behandlung in der Schwangerschaft, die per se einen disponierenden Faktor für die PV darstellt. Letztlich bleibt nur das in Schwangerschaft und Stillzeit zugelassene Polyen-Antimykotikum Nystatin, auch wenn diese Substanz nur eingeschränkt geeignet und wenig wirksam gegenüber Malassezia ist. Clotrimazol sollte nicht in der Frühschwangerschaft angewendet werden. Da bisher nach topischer Clotrimazol-Anwendung keinerlei Hinweise auf embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen bekanntgeworden sind, kann dieses Azol zumindest nach dem ersten Trimenon zur Lokaltherapie der PV eingesetzt werden.

#### **Onychomykose durch Schimmelpilze**

Es wird zunehmend über Schimmelpilze (Nondermatophyte moulds: NDM) als Erreger der Onychomykose (OM) berichtet. Neben bekannten Pilzen, wie Scopulariopsis brevicaulis, finden sich zunehmend Fusarium-Arten und seltene Schimmelpilze, z.B. Aspergillus ochraceopetalifor-

mis, als Ursache der OM (13, 14). Darüber hinaus können Schimmelpilze lediglich Kontaminationen sein bzw. saprophytär auf pathologisch veränderten Nägeln wachsen.

#### **Mykologische Diagnostik**

Folgende Kriterien sollten deshalb für die Entscheidung der Diagnosestellung einer durch Schimmelpilze verursachten OM zugrunde gelegt werden:

- positives Kaliumhydroxid- oder Calcofluor-Präparat,
- 3-malige konsekutive kulturelle Isolierung desselben Schimmelpilzes und
- fehlender Nachweis eines Dermatophyten (15).

Shemer et al. (16) schlugen neue Kriterien für die Diagnosestellung einer Nagelinfektion durch NDM vor. Wenn ein Schimmelpilz nachgewiesen wird, sollte eine weitere Untersuchung von 3 separaten Nagelproben, die gleichzeitig zu entnehmen sind, erfolgen. Wenn sich der Erreger in allen Kulturen erneut nachweisen lässt, ist die Infektion bestätigt, und es kann gezielt behandelt werden.

#### **Behandlung**

OM durch Schimmelpilze sprechen nicht auf eine systemische antimykotische Therapie an (17). Eine Ausnahme bilden OM durch Aspergillus sp., bei denen Terbinafin im Einzelfall wirksam ist. OM durch Schimmelpilze sind vorzugsweise topisch mit Ciclopirox oder Amorolfen zu behandeln.

#### **Zoophile Dermatophyten-Infektionen im Aufwind**

Zoophile Dermatophyten-Infektionen werden immer häufiger diagnostiziert, meist bei Kindern und Jugendlichen, manchmal auch bei Erwachsenen, dann meist innerhalb der betroffenen Familien. Während bis vor einigen Jahren vorzugsweise Microsporum canis mit der bekanntesten Infektionsquelle Katze in Mittelmeeranrainerländern vorkam, sind es heute zoophile Stämme von Tri-



Bild: © P. Nenoff

**Abb. 1** *Trichophyton thuringiense*: Subkultur auf Sabouraud-4%-Glucose-Agar, auf dem der Thallus des zoophilen Dermatophyten weißlich bis violett erscheint, die Oberfläche ist granulär und peripher ausstrahlend, die Rückseite der Kolonien stark pigmentiert, purpurrot bis braunrot.

chophyton (*T.*) interdigitale (früher *T. mentagrophytes*) und *Arthroderma benhamiae* als teleomorphe Art von *T. species*. Infektionen durch *T. verrucosum* nach Kontakt zu Kälbern sind nach wie vor selten.

Wie aus Gießen berichtet, kommt es neuerdings zu Dermatophytosen durch als Haustier gehaltene exotische Igel-Arten, z.B. ägyptische Langohr- sowie afrikanische Weißbauchigel. Erreger ist der sogenannte Igelpilz, die zoophile Spezies *T. erinacei* [18].

#### **Trichophyton interdigitale und Arthroderma benhamiae**

*T. interdigitale* und *Arthroderma benhamiae* haben identische Infektionsquellen: kleine Nagetiere, an erster Stelle Meerschweinchen, aber auch als Haustier gehaltene Mäuse, Ratten, Zwergkaninchen und Frettchen. Die hochentzündliche *Tinea corporis* oder *Tinea capitis* bei Kindern erfordert neben der topischen

Antimykotika-Behandlung oft auch eine systemische Therapie mit Terbinafin. Erschreckend ist, dass in den Zoohandlungen in aller Regel bekannt ist, dass die Tiere an einer Dermatophytose leiden bzw. Carrier sind. Trotzdem verkauft man die kleinen Nagetiere, mit dem Wissen um die Gefahren für die zukünftigen Tierhalter, also vorzugsweise Kinder. Rechtliche Handhabe oder veterinärmedizinische Kontrollen scheint es dabei nicht zu geben.

#### **Trichophyton thuringiense – ein seltener Dermatophyt als diagnostische Herausforderung**

Kürzlich fand sich in der dermatomykologischen Routinediagnostik des Labors Mölbis der seltene geophile Dermatophyt *Trichophyton thuringiense* (Abb. 1). Isoliert wurde dieser, im Jahr 1967 zuerst bei Mäusen beschriebene, als apathogen angesehene Hautpilz jetzt aus Nagelmaterial eines Patienten mit Verdacht

auf Onychomykose. Die Diagnose basierte auf der von anderen Dermatophyten differierenden Makro- und Mikromorphologie. Das Konsiliarlaboratorium für Dermatophyten an der Charité Berlin (PD Dr. Yvonne Gräser) bestätigte die Spezies-Identifizierung dankenswerterweise mittels Sequenzierung. Bemerkenswert ist, dass *T. thuringiense* hier weltweit erst das 2. Mal isoliert wurde – und das nicht nur bei Mäusen, wie in der Erstbeschreibung, sondern vom Menschen (19–21).

#### **Tinea capitis – europäische Leitlinie erschienen**

Die gerade veröffentlichten Leitlinien der European Society for Pediatric Dermatology zur Behandlung der *Tinea capitis* (TC) sind eine wichtige Hilfe, um über die gezielte Therapie bei diesen problematischen mykotischen Infektionen der Kopfhaut zu entscheiden (22).

Die Antimykotika Terbinafin, Itraconazol und Fluconazol (Empfehlungsgrad A; Evidenzgrad 1a) sind ebenso wirksam und haben vergleichbare Nebenwirkungsraten wie Griseofulvin bei TC durch *Trichophyton species* bei Kindern, allerdings ist die Therapiedauer deutlich kürzer. Griseofulvin ist jedoch das Mittel der Wahl für TC durch *Microsporum*-Arten. Es ist dabei wirksamer als Terbinafin (Empfehlungsgrad A; Evidenzgrad 1b). Fluconazol (Empfehlungsgrad A; Evidenzgrad 1b) und Itraconazol (Empfehlungsgrad A; Evidenzgrad 1b) haben dieselbe Wirksamkeit und Therapiedauer wie Griseofulvin, Letzteres ist jedoch billiger.

#### **Literatur unter**

[www.thieme.de/specials/kompderma11/mykologie.pdf](http://www.thieme.de/specials/kompderma11/mykologie.pdf)

## Mykologie – State of the Art

### Literatur

1. Nenoff P, Reinl P, Hausteil UF. Malassezia: Erreger, Pathogenese und Therapie. Hautarzt 2001; 52: 73–86
2. Zhao Y, Li L, Wang JJ et al. Cutaneous malasseziasis: four case reports of atypical dermatitis and onychomycosis caused by Malassezia. Int J Dermatol 2010; 49: 141–145
3. Yim SM, Kim JY, Ko JH et al. Molecular analysis of Malassezia microflora on the skin of the patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol 2010; 22: 41–47
4. Cabañes FJ, Vega S, Castellá G. Malassezia cuniculi sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. Med Mycol [in press]
5. Castellá G, De Bellis F, Bond R et al. Molecular characterization of Malassezia nana isolates from cats. Vet Microbiol [in press]
6. Chaudhary R, Singh S, Banerjee T et al. Prevalence of different Malassezia species in pityriasis versicolor in central India. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76: 159–164
7. Giusiano G, Sosa Mde L, Rojas F et al. Prevalence of Malassezia species in pityriasis versicolor lesions in northeast Argentina. Rev Iberoam Micol. 2010; 27: 71–74
8. Lang SK, Hort W, Mayser P. Differentially expressed genes associated with tryptophan-dependent pigment synthesis in Malassezia furfur - a comparison with the recently published genome of Malassezia globosa. Mycoses [in press]
9. Pham-Ledard A, Ezzedine K, Couprie B et al. Facial confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome) or hyperkeratotic head and neck Malassezia dermatitis? Ann Dermatol Venereol 2010; 137: 451–454
10. Sárdy M, Korting HC, Ruzicka T et al. Bilateral areolar and periareolar pityriasis versicolor. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: 617–618
11. Dehghan M, Akbari N, Alborzi N et al. Single-dose oral fluconazole versus topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor: A double-blind randomized controlled trial. J Dermatol 2010; 37: 699–702
12. Mayser PA. Hauterkrankungen durch Malassezia-Hefen. Pharmazeutische Zeitung online 2008; 16. Im Internet: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5504>; Stand: 3.12.2010
13. Brasch J, Varga J, Jensen JM et al. Nail infection by Aspergillus ochraceopetaliformis. Med Mycol 2009; 47: 658–662
14. Brasch J, Köppl G. Persisting onychomycosis caused by Fusarium solani in an immunocompetent patient. Mycoses 2009; 52: 285–286
15. Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M et al. Aspergillus versicolor as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing to antifungal drugs. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998; 11: 25–31
16. Shemer A, Davidovici B, Grunwald MH et al. New criteria for the laboratory diagnosis of nondermatophyte moulds in onychomycosis. Br J Dermatol 2009; 160: 37–39
17. Iorizzo M, Piraccini BM, Tosti A. Today's treatments options for onychomycosis. J Dtsch Dermatol Ges [in press]
18. Mayser P. Achtung Stacheliebhaber: Igelpilz liebt Menschen. Kongressbericht Dermatologie Update. Med Tribune 2010; 45: 4
19. Kolipp D, Hoffmann R. Die Bedeutung von Mäusen und anderen Kleinsäugern für die Verbreitung von Dermatophyten und anderen keratinophilen Pilzen. Ein Beitrag zur Epidemiologie der Dermatomykosen [Dissertation]. Hautklinik der Medizinischen Akademie Erfurt; 1969
20. Koch HA. Trichophyton thuringiense spec. nov. Mykosen 1969; 12: 287–290
21. De Hoog GS, Guarro J, Gené J et al. Atlas of clinical fungi. 2nd ed. Washington: ASM Press; 2000
22. Kakourou T, Uksal U; European Society for Pediatric Dermatology. Guidelines for the management of tinea capitis in children. Pediatr Dermatol 2010; 27: 226–228