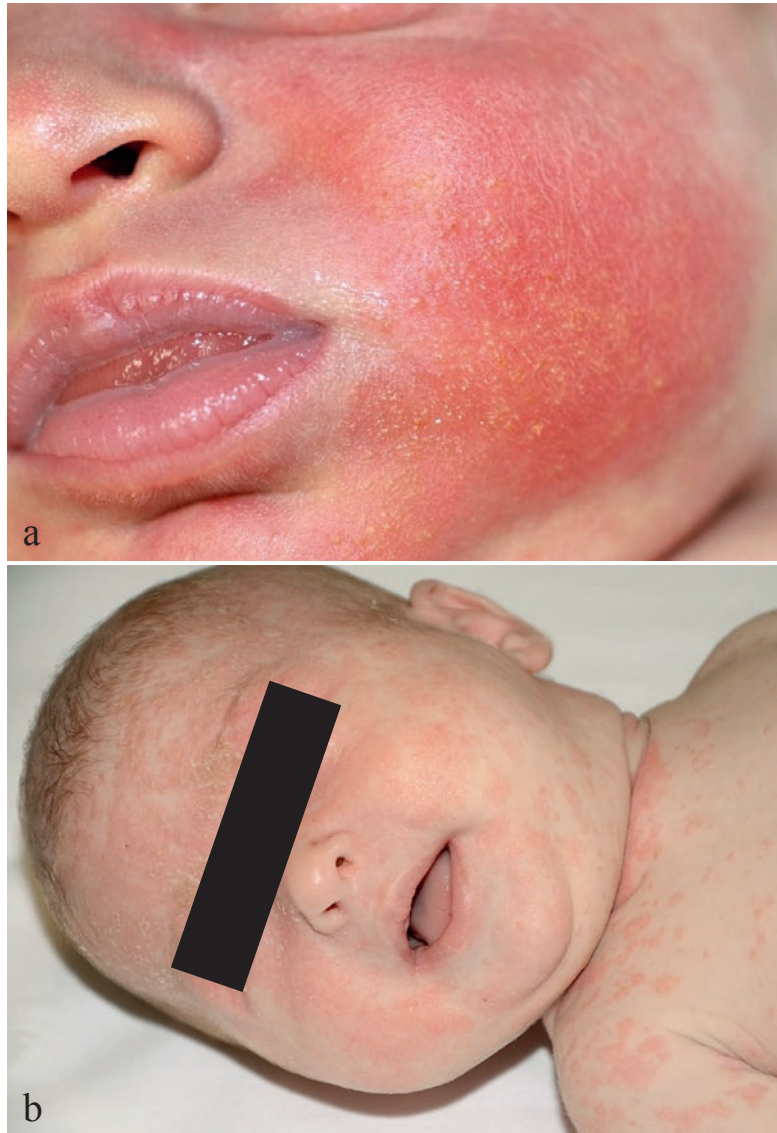


# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE



100. ÉVFOLYAM • 2024. 4. SZÁM



1. a, b ábra

a ábra: Benignus cephalicus pustulosis, b ábra: súlyos seborrhoeás dermatitis csecsemőn

SZLÁVICZ ESZTER DR., KERESZTES DOROTTYA DR., HORVÁTH SZABINA DR.,  
NÉMETH VIKTÓRIA DR., CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.,  
GYULAI ROLLAND PÉTER DR., LENGYEL ZSUZSANNA DR.

***Malassezia* fajok szerepe a bőrbetegségek patogenezisében**

## FÓKUSZBAN A MIKOLÓGIA

# BÖRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOROLOGY

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE  
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

## Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board

Kemény Lajos

## Főszerkesztő / Editor – in – chief

Temesvári Erzsébet

## Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief

Marschalkó Márta

## Szerkesztő / Editor

Pónyai Györgyi

## A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board

Baltás Eszter  
Bata-Csörgő Zsuzsanna  
Csoma Zsanett  
Daróczy Judit  
Emri Gabriella  
Friedman Cserhalmi Péter  
Gaál Magdolna  
Gáspár Krisztián  
Gyulai Rolland  
Hanyecz Anita  
Hidvégi Bernadett  
Holló Péter  
Hunyadi János  
Kárpáti Sarolta  
Kinyó Ágnes  
Lengyel Zsuzsanna  
Liszkay Gabriella  
Medvecz Márta

Nagy Gabriella  
Németh István  
Oláh Judit  
Papp Ildikó  
Remenyik Éva  
Szabó Éva  
Szakonyi József  
Szalai Zsuzsanna  
Szegedi Andrea  
Széll Márta  
Szlávicz Eszter  
Szolnoky Győző  
Tisza Tímea  
Tóth Béla  
Töröcsik Dániel  
Varga Erika  
Varjú Gábor  
Vasas Livia  
Wikonkál Norbert

## Korábbi elnök (Past President)

Dobozy Attila

## Alapító főszerkesztők / Founding Editors

Egyed Dávid és Lehner Imre

## Tiszteletbeli főszerkesztők (Honorary Editors)

1923–1948 Lehner Imre és Egyed Dávid  
1948–1950 Rajka Ödön  
1951–1965 Venkei Tibor  
1966–1967 Nékám Lajos  
1967–1979 Fülöp Éva  
1980–1989 Török Ibolya és Korossy Sándor  
1989–1993 Várkonyi Viktória

## Impresszum

A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

E-mail: [huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu)

Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin

Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:

WellCom Grafikai Stúdió • [www.wellcom.hu](http://www.wellcom.hu)

ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

**TARTALOM**  
**100. évf. 2024. 4. szám**

<i>Mihalik Noémi dr., Szlávicz Eszter dr.:</i> Ajánlás .....	157
<i>Keresztes Dorottya dr., Marx Eszter dr., Szabó Júlia dr., Hanyecz Anita dr., Gyulai Rolland Péter dr., Lengyel Zsuzsanna dr., Szlávicz Eszter dr.:</i> A bőr mikotikus infekcióinak diagnosztikája és az antimikotikus terápia alapelvei .....	158
<i>Mihalik Noémi dr.:</i> Onychomycosis .....	166
<i>Csoma Zsanett Renáta dr., Tajti Zsanett dr., Pósfai Éva dr., Hánis Csilla dr., Gyulai Rolland Péter dr.:</i> Kerion Celsi és erythema nodosum együttes előfordulása gyermekkorban .....	173
<i>Anker Pálma dr., Medvecz Márta dr., Mihalik Noémi dr., Sinkó János dr., Sax Balázs dr., Ostorházi Eszter dr., Holló Péter dr.:</i> Phaeohyphomycosis immunokompromittált betegnél .....	181
<i>Sawhney Irina dr., Gellén Emese dr.:</i> Biológiai terápia alatt jelentkező mycosisok .....	186
<i>Szlávicz Eszter dr., Keresztes Dorottya dr., Horváth Szabina dr., Németh Viktória dr., Csoma Zsanett Renáta dr., Gyulai Rolland Péter dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:</i> <i>Malassezia</i> fajok szerepe a bőrbetegségek patogenezisében .....	190

**CONTENTS**  
**Vol. 100. No.4. 2024.**

*Noémi Mihalik, Eszter Szlávicz:*

Recommendation ..... 157

*Dorottya Keresztes, Eszter Marx, Júlia Szabó, Anita Hanyecz, Rolland Péter Gyulai, Zsuzsanna Lengyel, Eszter Szlávicz:*

Diagnosis of mycotic skin infections and principles of antimycotic therapy ..... 158

*Noémi Mihalik:*

Onychomycosis ..... 166

*Zsanett Renáta Csoma, Zsanett Tajti, Éva Pósfai, Csilla Hányecz, Rolland Péter Gyulai:*

Kerion Celsi and erythema nodosum in childhood ..... 173

*Pálma Anker, Márta Medvecz, Noémi Mihalik, János Sinkó, Balázs Sax, Eszter Ostorházi, Péter Holló:*

Phaeohyphomycosis in an immunocompromised patient ..... 181

*Irina Sawhney, Emese Gellén:*

Mycoses occurring during biological therapy ..... 186

*Eszter Szlávicz, Dorottya Keresztes, Szabina Horváth, Viktória Németh, Zsanett Renáta Csoma,*

*Rolland Péter Gyulai, Zsuzsanna Lengyel:*

The role of *Malassezia* species in the pathogenesis of skin diseases ..... 190

## Fókuszban a mikológia

Az elmúlt években jelentős figyelmet kapott a humán mikrobiom, a fungális patogénekkal és a rezidens flóra részeként előforduló gombafajokkal kapcsolatos tudásunk viszont még mindig hiányos. Nemzetközi szinten is elmondható, hogy viszonylag kevés szakember foglalkozik a mikológia témakörével. Mivel a bőrgyógyászati praxisban napi szinten találkozunk mikotikus infekciókkal, ezért fontos a terület széleskörű ismerete, mind mikrobiológiai és immunológiai szempontokból, mind pedig a gyakorlati aspektusokat tekintve. Ennek elengedhetetlen része a diagnosztikai módszerek megismerése, a mikrobiológiai tudásanyag bőrgyógyászati szempontból releváns ismereteinek elsajátítása, valamint a terápia alapelveinek megértése és az adekvát kezelés megválasztása.

Szekciónk 2023-ban alakult újra. Munkánk során célul tűztük ki, hogy nagyobb figyelmet kapjon a bőrt érintő mikózisok témaköre, és a legújabb ismeretek, tapasztalatok szélesebb körben eljussanak a bőrgyógyász Kollégákhoz, illetve, hogy megerősítsük a kapcsolatot a területen dolgozó elméleti szakemberekkel és a társszakmák képviselőivel. Hangsúlyozni szeretnénk azt is, hogy a bőr- és bőrfüggelék gombás megbetegedései olyan kórképek, amelyekhez gyakran kapcsolódik stigmatizáció. Így komoly betegségteherrel járhatnak, és az életminőséget is több szempontból befolyásolják.

A különszámban részletezzük a mikotikus infekciók diagnosztikai lehetőségeit és a kezelés alapelveit; az onychomycosis és a tinea capitis kezeléséről részletesebben is olvashatnak. Kitérünk a biológiai terápiák mellett jelentkező mikotikus infekciókra, bemutatásra kerül egy mély gombás fertőzéssel kapcsolatos eset, valamint egy összefoglaló közleményben foglalkozunk a *Malassezia* speciesek és a bőrelváltozások kapcsolatával, amely során a krónikus bőrbetegségek patogenezisében betöltött szerepüket is elemezzük. A publikációk elkészítésében szeretnénk megköszönni valamennyi Kolléga elkötelezett munkáját.

Szeretettel várjuk a Szekcióhoz csatlakozni vágyókat, a hírlevélre történő feliratkozás a szlavicz.eszter@pte.hu címre küldött email formájában lehetséges.

*A Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle mikológiai tematikus számának szerkesztői:*

*Mihalik Noémi dr.  
Semmelweis Egyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika*

*Szlavicz Eszter dr.  
Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika*

## A bőr mikotikus infekcióinak diagnosztikája és az antimikotikus terápia alapelvei

### Diagnosis of mycotic skin infections and principles of antimycotic therapy

KERESZTES DOROTTYA DR.<sup>1</sup>, MARX ESZTER DR.<sup>1</sup>, SZEBÉNYI JÚLIA DR.<sup>1</sup>,  
HANYECZ ANITA DR.<sup>1</sup>, GYULAI ROLLAND DR.<sup>1,2</sup>,  
LENGYEL ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>, SZLÁVICZ ESZTER DR.<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>  
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr mikotikus infekcióinak kezelésére napjainkban számos lokális és szisztémás készítmény áll rendelkezésre. A megfelelő terápia megválasztásához megbízható mikrobiológiai diagnosztika, illetve az antimikotikumok pontos hatásmechanizmusának és mellékhatásainak ismerete szükséges. Az előny-kockázat mérlegelése meghatározó a döntéshozatal során, a páciens társbetegségeit és az erre alkalmazott gyógyszereit, valamint compliance-t is számba kell vennünk. Amennyiben körültekintően járunk el a felsoroltakkal kapcsolatban, adekvát dózisban és ideig alkalmazzuk az antimikotikumokat, az infekciók kezelése számos sikerélményt tartogat magában. Ugyanakkor kihívás elé állíthatja a szakembereket a virulencia faktorok módosulása és az egyre inkább terjedő antifungális rezisztencia.

#### Kulcsszavak:

**antimikotikumok – bőrpatogén gombák  
– virulencia faktorok – antimikotikus  
rezisztencia – előny-kockázat**

#### SUMMARY

A wide range of topical and systemic products are now available for the treatment of mycotic skin infections. The choice of an appropriate therapy requires reliable microbiological diagnostics and knowledge of the exact mechanism of action and side effects of antimycotics. Risk-benefit considerations are important in the choice of therapy, including the patient's co-morbidities and the medication used, as well as compliance. If all these issues are carefully considered, and antimicrobials are used at the correct dose and for the proper duration, infection treatment can be successful. However, the modification of virulence factors and the increasing antifungal resistance may be a challenge for the practitioner.

#### Key words:

**antimycotics – cutaneous pathogenic fungi  
– virulence factors – antimycotic resistance –  
risk-benefit**

A bőrt érintő mikózisok kezelése számos sikerélményt tartogathat, azonban a megfelelő kezelés megválasztása céljából tisztában kell lennünk a patogének típusával, kórokozó készségük alapjaival, illetve az alkalmazott antimikotikumok támadáspontjaival, hatásmechanizmusával. A szuperficiális mikózisokat okozó fajok egy- és többsejtű formában is megjelenhetnek, hangsúlyoznunk kell, hogy valódi sejtmaggal rendelkező eukarióta szervezetekről van szó, így számos közös tulajdonságuk van az emberi sejtekkel. Ahhoz, hogy elkerüljük a súlyos mellékhatásokat, olyan targeteket kell megcéloznunk a terápia során, amelyek kizárólagosan a gombaszervezetben vannak jelen. Egyike a le-

hetséges támadáspontoknak, hogy a sejtmembránban a humán sejtektől eltérően a koleszterin funkcióját az ergosterol tölti be, így az ehhez kapcsolódó enzimikus apparátus gátlása fontos tényező az infekciók kezelésében. Emellett a gombák kitartalmú sejtfallal rendelkeznek, amely szintén szerepelhet az antimikotikus terápia célpontjaként (1).

Klinikai szempontból a patogének csoportosítása nem annyira a taxonómiai alapokra épül, inkább a morfológiai jegyek és kórokozó képesség meghatározó abban. Megjelenésük alapján penész, sarjadzó és dimorf gombákat különböztethetünk meg. A penészek többsejtű szervezetek, a gombatelepek hifák szövédékekéből épülnek fel. A számos



humán megbetegedés hátterében álló dermatofitonok valójában magas keratináz aktivitással rendelkező penészek. A sarjadzó gombák viszont egysejtű organizmusok, nevüket jellegzetes reprodukciójuk, osztódásuk alapján kapták. Létrehozhatnak viszont a dermatofitonok mikroszkópos képét utánzó megnyúlt, fonalas struktúrákat (pszeudohifák) vagy akár valódi fonalakat is, amelyek egyúttal inváziókészüléküket is megteremthetik (2). A dimorf gombák pedig a testhőmérséklettől függően fonalas vagy sarjadzó formában jelennek meg (3).

Amennyiben a kórokozó képességet vesszük figyelembe a klasszifikációnál, obligát, fakultatív és opportunistá patogénekről beszélhetünk. Az obligát patogének minden esetben megtámadják az egészséges gazdaszervezetet, a fakultatívok lehetnek a normál flóra részei is, azonban bizonyos körülmények között már megbetegedéseket okozhatnak. Az opportunisták pedig azok kórokozók, amelyek kórokozó készsége immunszuppresszió talaján érvényesül (3). Több tényező- ún. virulencia faktor- is segíti a gazdaszervezet megtámadását vagy az immunrendszer védekező mechanizmusainak kikerülését: ezek közé tartozik a morfológia megváltoztatására való készség és az egyes hidrolitikus enzimek jelenléte, amelyek elősegítik a szöveti inváziót. A biofilm képződés a gombák esetében is jól ismert jelenség (4, 5). Másik oldalról, mind a veleszületett, mind pedig a szerzett immunitás meghatározó a mikotikus infekciók elleni védekezésben. A természetes immunitás elemeit tekintve a Toll-szerű (TLR, ezek közül is a TLR2 és TLR4), a retinsav-indukálható gén (RIG)-I-szerű és C-típusú lektin receptorok a legfontosabbak. A fungális struktúrák esetén az utóbbi jelentősége merül fel, ezek egyike a dektin-1, amely a gombák sejtfalában expresszá-lódó  $\beta$ -D-glükánt ismeri fel. Az adaptív immunitást tekintve a T-helper-17-es (Th17-es) sejtek funkciója a meghatározó, különösen a Candidák által okozott infekciók esetén (6).

### Legfontosabb kórokozók a hazai beteganyagban

A humán fertőzések jelentős csoportjáért a már említett dermatofitonok felelősek, amelyeket korábban három formanemzetségbe soroltak: Trichophytonok, Microsporiumok és Epidermophytonok, az utóbbiba valójában egyetlen faj, az *Epidermophyton floccosum* tartozik. A humán fertőzések nagyrészt a *Trichophyton rubrum* okozza, de más fajok, köztük a *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. tonsurans* vagy a *T. verrucosum* is kiemelt jelentőségűnek számít a hazai beteganyagban. A *Microsporium* nemzetséget tekintve változások következtek be a nomenklatúrában, amely alapján *Microsporium* és *Nannizzia* nemzetségekről beszélhetünk, a kórokozó csoport egyértelműen legelterjedtebb képviselője a *Microsporium canis*, de *Nannizzia gypsea* által okozott megbetegedések is obszerválhatóak. A dermatofiton fertőzések esetén meghatározó a fertőzés átviteli útvonala, amelynek alapján megkülönböztetünk antropofil (emberről emberre) zoophil (állatról emberre) és geophil (talajról emberre) terjedési módokat. A klini-

kumot tekintve a dermatofiton fertőzések egyik csoportját képezik az epidermomycosisok, ahol az elnevezésben az érintett anatómiai régió a meghatározó (ld. tinea corporis, tinea pedis, tinea manuum, tinea facialis, stb.). A bőr mellett azonban bőrfüggelékekre is lokalizálódhat a fertőzés: az onychomycosis, illetve a hajas fejbőrt és haját, testszőrzetet érintő infekciók sorolandók ide (3, 7).

A sarjadzók képviselői a bőr- és a bőrfüggelékek mellett nyálkahártyákat érintő fertőzéseket hoznak létre. A *Candida* és *Malassezia* nemzetség fajai a normál flóra tagjaként is megjelenhetnek, azonban bizonyos körülmények között kórokozóvá válnak. Ezt a folyamatot morfológiai változások is kísérik, erre egyik példa a *Candida parapsilosis* pszeudohifa képzése vagy akár valódi fonalas struktúrák kialakulása, amelyek a szöveti inváziót segítik elő (4). Míg régebben a *Candida albicans* számított a vezető patogénnek, az újabb kutatások már a non-albicans fajok térnyerését mutatják (8). A *Malassezia* infekciók esetében pedig elmondható, hogy a *M. furfur* mellett számos egyéb faj közreműködhet (*M. globosa*, *M. restricta*) a különböző bőrelváltozások kialakításában, és a Candidákhoz hasonlóan megjelenhet fonalas morfológia (9).

Külön figyelmet érdemelnek azok a kórokozók, amelyek a bőr mélyebb rétegeit, a szubkután szöveteket, illetve a bőrfüggelékeket érintik (mélygombás fertőzések). Amennyiben felmerül ezen fertőzések gyanúja, az anamnézis felvételénél fel kell tárnai az immunszuppresszióra utaló körülményeket, valamint tisztázni a munkavégzést és az életkörülményeket, illetve az esetleges külföldi tartózkodást is- az egzotikus utazásuk kapcsán hazánkban is egyre több példát látunk trópusi infekciókra. A hagyományos terápia mellett javulást nem mutató lágyrész folyamatok szintén utalhatnak mikotikus eredetre. Magyarországon főképpen a dimorf *Cryptococcus* fajok okoznak megbetegedéseket, de bizonyos penészek pl. *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Alternaria* vagy *Fusarium* fajok is hozzájárulhatnak mélygombás fertőzések kialakulásához. Primer, bőrön keresztüli inokuláció vagy szekunder, szóródó tünetek képződhetnek, például a tüdő fertőzéséből (3, 7, 10). A mélygombás fertőzések terápiaja során meghatározó az interdiszciplináris szemlélet, klinikai mikrobiológus, infektológus vagy szükség szerint sebész bevonása is felmerül. Nem szabad szem elől téveszteni azt sem, hogy bizonyos kórokozók szisztémás mikózisokat is okozhatnak, szepszis forrásai lehetnek, különösen igaz ez például a *Candida* fajokkal kapcsolatban. A penészfajok emellett az onychomycosis kórokozói is lehetnek, kiemelendő az *Aspergillus niger* és a *Scopulariopsis brevicaulis* jelentősége (11, 12).

### Mintavétel és diagnosztika

Triviális esetekben a mikotikus infekció diagnózisa már a klinikai kép alapján felállítható. Javasolt viszont a mintavétel, amennyiben kiterjedt vagy terápia rezisztens bőrelváltozásokat látunk, illetve akkor is, ha olyan megbetegedéssel állunk szemben, amely esetén szisztémás antimikotikus kezelés jön szóba (onychomycosis, tinea

capitis). A mintavételt megelőzően bizonyos feltételeknek teljesülnie kell, például a szisztémás kezelés befejezésétől 3 hónapig, lokális antimikotikus terápia esetén pedig 4-6 hétig kevésbé javasolt a hám- vagy körömkaparek levétele. A kiterjedt, terápia rezisztensnek tűnő folyamatok azonban kivételt jelenthetnek a szabály alól. A kontamináció elkerülése kapcsán a mintavétel előtt fertőtleníteni szükséges a felületet, a körmököt pedig meg kell tisztítani a körömlakktól, a körömvágás kerülendő közvetlenül a vizsgálat előtt. Alapszabály, hogy magát a mintát bőrelváltozások esetén a lézió szélei részéből nyerjük, mivel a növekedés kapcsán itt mutathatjuk ki legnagyobb valószínűséggel a kórokozót. Köröm esetén szintén az ép-kóros határról célszerű a mintavételt végezni (3, 7).

Amennyiben a mintavétel és a vizsgálat helye fizikailag elkülönül, gondoskodnunk kell a minta megfelelő transzportjáról. Ez történhet Petri csészében és tárgylemezek között is. A feldolgozásig a hám- és körömkaparekokat szobahőmérsékleten szükséges tartani, és 24-48 órán belül el kell juttatni az anyag feldolgozását végző laboratóriumba. Releváns klinikai információknak számít a mintavétel helye, az esetleges megelőző terápia és a korábbi vizsgálatok eredményének feltüntetése. A vizsgálati anyag feldolgozása a laborba történő beérkezést követően két útvonalon történik: a kaparekokból leoltást végzünk, illetve a lúg segítségével (leggyakrabban káliumhidroxiddal történő keratolízis) elkészített natív preparátumot mikroszkóppal is elemezzük (7, 13) (1. ábra).

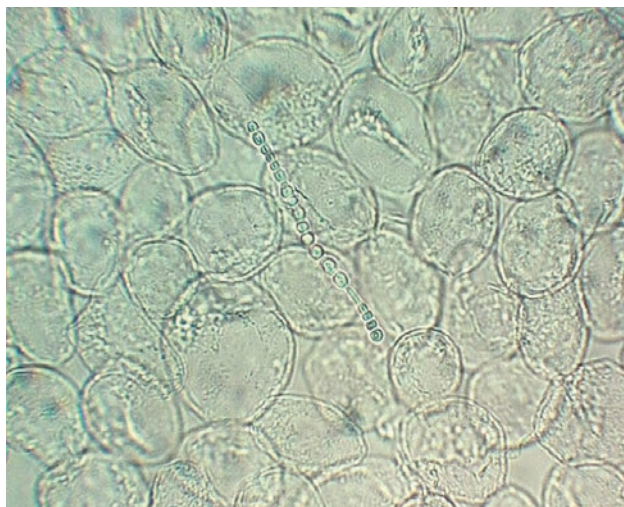
A klasszikus tenyésztési vizsgálatokhoz Sabouraud agart használunk, amely glükózt és peptont, valamint antibiotikumokat és szükség szerint a penészgátlót (pl. cycloheximid) tartalmazhat. Egyéb táptalajok alkalmazása is szóba jöhet, ezek közül az egyes *Candida* fajok identifikálására szolgáló rizsagar emelnénk ki, amellyel a *C. albicans* kettes fallal körülvett speciális struktúrája, az ún. chlamydospóra (16, 18) képződése mutatható ki (2. ábra). A *Candida* fajok identifikálása felhasználhatóak még a nitrát- és szén-

hidrát-asszimiláción alapuló táptalajok, emellett a mátrix-asszisztált lézer deszorpciós, ionizációs, repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometria (MALDI-TOF) révén is lehetséges a fajmeghatározás, amely nem csak a *Candida* fajok, hanem penész, köztük az *Aspergillus* fajok elkülönítésére is alkalmazható. A nemzetközi gyakorlatban egyre nagyobb szerepet kapnak a molekuláris diagnosztikai módszerek: a konvencionális és a Real-Time PCR (RT-PCR), valamint az új-generációs szekvenálás (ITS analízis) (14, 15). Szisztémás érintettség kizárására szerológiai vizsgálatok állnak rendelkezésre, antitest vizsgálat érhető el *Candida albicans* és *Aspergillus* fajok esetén, az antigén kimutatások között megtalálhatjuk a gombák sejtfalában levő  $\beta$ -D-glükán, az *Aspergillus*oknál a galakto-mannán detektálását szolgáló vizsgálatokat, valamint a *Cryptococcus neoformans*hoz kötődően is elérhető diagnosztikai módszer (7). A tenyésztés mellett szövettani mintavétel után a Perjódsav-Schiff (PAS)-reakcióval is kimutathatóak a mikózisok (3, 13).

A diagnosztika részét képezi továbbá az antifungális rezisztencia elemzése, az antimikotikumok minimális inhibitoros koncentrációjának (MIC) meghatározása. Ez azt a legkisebb gyógyszerkoncentrációt jelenti, amely még gátolja a patogén növekedését. Korábban korongdiffúziós módszereket és gradiens tesztet alkalmaztak, ma már elterjedőben vannak azok az assay-k, amelyek mikrodilúciós eljárásokon és kolorimetriás mérésen alapulnak (7, 15, 16).

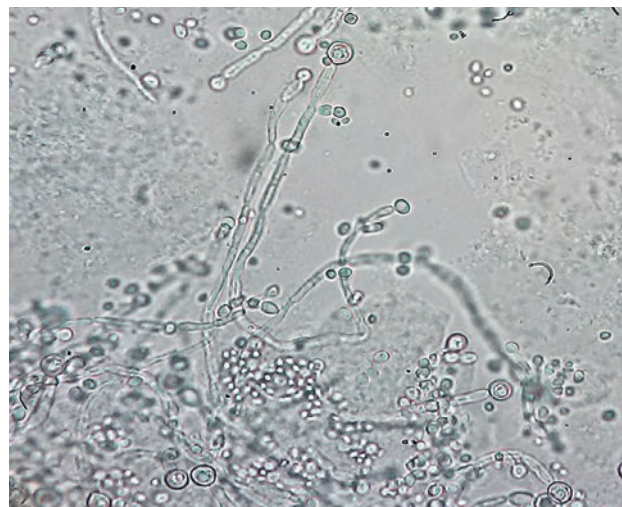
### Az antimikotikumok története és a terápiás targetek

Az antimikotikumok megjelenése az 50-es évekre datálható, elsőként a sejtfal felépülését gátló nisztatin és amfotericin B vált elérhetővé (17). A grizeofulvint 1958 óta alkalmazzák a tinea capitis kezelésére (18, 19). Ezt követően a DNS és RNS szintézist gátló flucitozin, valamint az első ergoszterol bioszintézist gátló hatóanyagok, az azolok (ekonazol, mikonazol) megjelenése. Az 1980-as évektől



1. ábra

Kálium-hidroxiddal készült natív preparátum fénymikroszkópos képe 400x-os nagyításban



2. ábra

1. Chlamydospóra képzése rizsagaron (400x-os nagyítás)



kezdve számos újabb azol származékot is fejlesztettek, a legtöbb napjainkban használt antimikotikum megjelenése -flukonazol, itrakonazol- a 80-as évek végére, 90-es évek elejére tehető. A manapság talán legszélesebb körben alkalmazott szisztémás szer, a terbinafin a 90-es évek végén vált elérhetővé (17, 18). Összességében azt a tendenciát láthatjuk, hogy az idő előrehaladtával szelektívebb, biztonságosabb szerekből választhatunk, a régi magasabb toxicitású szerek alkalmazási köre viszont beszűkül, bizonyosak el is tűnnek a terápiás szinterről. Az elmúlt évek-ből kiemelendő, hogy a grizeofulvin alkalmazása visszaszorult, és a ketokonazol kizárólag helyi kezelésként alkalmazható bőrgyógyászati indikációban, hepatotoxikus mellékhatásai kapcsán (20, 21).

Ahogy a közlemény elején is összefoglaltuk, a gombák, mint eukarióta szervezetek, számos hasonlóságot mutathatnak a humán sejtekkel, így olyan támadáspontokat kell választanunk, amelyek szelektíven a gombaszervezetre hatnak. Problémát jelenthet viszont, hogy az antimikotikumok legnagyobb része a citokróm p450 enzimrendszeren keresztül metabolizálódik, emiatt számos gyógyszerrel adódhat interakció a kezelés során (7, 18). A napjainkban alkalmazott antimikotikumokat hatásmechanizmusuk alapján az alábbi csoportokba sorolhatjuk (1. táblázat):

1. Sejtmembránra ható antimikotikumok: a legismertebb hatóanyagok a szkvalén epoxidázt gátló terbinafin, naftifin, a citokróm P450 függő 14- $\alpha$  demetilázt gátló itrakonazol, flukonazol és ketokonazol, valamint a membrán szterinjeire ható amfotericin B és nisztatin;
2. Sejtfalszintézis inhibíciója: a  $\beta$ -D-glükán szintézis gátlásán keresztül érvényesül az echinokandinok hatása, és a kitinszintézis gátlásáért felelős a nikkomycin-Z;
3. Nukleinsav- és proteinszintézis gátlása: a flucitozin pirimidin analóg, mely az RNS-be épül és a timidilát szintézis inhibitora. A tavorol pedig az ún. leucil- tRNS szintetázt gátolja, mely a fungális proteinek felépülésében kulcsfontosságú.

	Target	Hatóanyag
Sejtmembrán	szkvalén-epoxidáz	terbinafin
	citokróm P450 függő 14- $\alpha$ demetiláz	itrakonazol
		flukonazol
		ketokonazol
membrán szterinjei	amphotericin-B	
	nisztatin	
Sejtfal	$\beta$ -glikánok	echinokandinok
	kitin	nikkomycin Z
Nukleinsavak, protein szintézis	pirimidin analóg: RNS-be épül, timidilát-szintetáz gátlás	flucitozin

1. táblázat

Az antimikotikumok csoportosítása a hatásmechanizmus alapján

## Szisztémás és lokális kezelés

A továbbiakban az alkalmazási módok, készítményformák és hatóanyagok ismertetésével szeretnénk segítséget nyújtani a megfelelő terápiaválasztásban.

Általánosságban elmondható, hogy a lokális kezelés limitált kiterjedésű bőrfolyamatokban, illetve az onychomycosis kezdeti fázisában alkalmazható elsősorban, emellett szisztémás kezelés kiegészítéseként is szóba jöhet. Krém, kenőcs, paszta, ecsetelő vagy oldat formájában is elérhetőek. Ezek egy része általánosabb hatással rendelkezik, alkoholtartalmú fertőtlenítők, bórsav- és jódszármazékok, pl. a povidon-jód jelentőségét nem csak az antifungális terápiában, de a mikotikus fertőzések prevenciójában is kiaknázzhatjuk. A bórsav származékoknál kiemelendő, hogy toxikus tulajdonságuk miatt kifejezett körültekintést igényel

Hatóanyagcsoport	Hatóanyag	Készítmény
Pyridon származék	ciclopirox-olamin	krém, körömlakk, oldat
Morfolin származék	amorolfin	krém, körömlakk
Azol vegyület	klotrimazol	krém, oldat, hüvelytabletta/kapszula
	bifonazol	krém, oldatos spray
	ketokonazol	krém, sampon
	izokonazol	krém (diflukortolon-valeráttal)
Allilamin származék	terbinafin	krém, körömlakk, oldatos spray
	naftifin	krém, körömlakk
Polyén vegyület	nisztatin	tabletta, hüvelykapszula/krém (nifuratellel)

2. táblázat

Gyakran alkalmazott lokális antimikotikus készítmények

Hatóanyag	Hatásspektrum	Alkalmazási mód
<b>Terbinafin</b>	dermatofitonok, <i>C. parapsilosis</i> , penészek	orális, helyi
<b>Flukonazol</b>	Candida fajok (kivéve: <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ), dermatofitonok, penészek	orális (parenterálisan is!)
<b>Itrakonazol</b>	Candida fajok, dermatofitonok, penészek	orális

## 3. táblázat

A leggyakrabban alkalmazott szisztémás antimikotikumok, dermatológiai indikációban

használatuk, különösen gyermekeknél és nagyobb testfelületre történő alkalmazás esetén. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott, célzott hatásmechanizmusú szerek a terbinafin, naftifin, ketokonazol, izokonazol, klotrimazol és a bifonazol (2. táblázat). A terbinafin és naftifin elsősorban a dermatofiton fertőzések kezelésére szolgálnak, míg az azolok inkább sarjadzók ellen használatosak, de a dermatofitonokra is hatnak. A klotrimazol fontos szerepet tölt be a vulvovaginális candidiasis kezelésében is, a ketokonazol pedig a *Malassezia* kolonizációhoz kapcsolódó kórképekben, köztük a seborrhoeás dermatitisz terépiájában indikált. Mivel a hajás fejbőr és a fül mögötti terület a *Malassezia* kolonizáció tipikus helyei, ezért minden esetben javasolt a ketokonazol tartalmú samponnal történő hajmosás. Az egyes bőrfertőzésekhez társuló bőrpír gyors csökkenése érhető el a szteroiddal kombinált antimikotikus készítményekkel, azonban ezzel párhuzamosan megnövelhetik a rezisztencia kialakulásának esélyét (3, 7, 18, 21-22).

Bizonyos hatóanyagokat a köröm mikotikus infekcióinak terépiájában alkalmaznak, például amorolfin és ciclopirox tartalmú lakkok formájában (13, 18). A tavorol hatóanyagtartalmú ecsetelők hazánkban még nem érhetőek el, azonban egyre több országban képezik a klinikai gyakorlat részét (23). Az ecsetelők alkalmazását körömpuhítókkal lehet kombinálni, illetve a körömfelszín reszelése, vékonyítása is célravezető a jobb penetráció elősegítése kapcsán (3, 24). A jövőbeli kutatások meghatározó irányvonalát jelentheti a topikális szerek fejlesztése, amelyekre növekvő igényeket láthatunk a betegek körében.

A lokális terépiára elégtelensége esetén, vagy súlyos, kiterjedt fertőzésekben szisztémás antimikotikus kezelés javasolt. Ugyanakkor a szisztémás kezelés hatékonysága potenciórozható a párhuzamosan alkalmazott lokális antifungális szerekkel (3). A tinea capitis és az onychomycosisok esetén a megfelelő hatóanyag koncentráció eléréséhez eleve szisztémás kezelés választandó. A hajás fejbőrt érintő *M. canis* infekció 8-12 hetes szisztémás terbinafin terépiát is igényel. Onychomycosis vonatkozásában kézköröm érintettség esetében 2-3, láböröm érintettségénél 3-6 hónapos, vagy a körömnövekedés gyorsaságától függően még hosszabb terépiára válhat szükségessé a terbinafin és az itraconazol adásakor. A flukonazol jellemzően a köröm lenövéséig alkalmazzuk (3, 7, 10). Az átláthatóság érdekében a dermatológiai indikációban leggyakrabban használt hatóanyagokat (terbinafin, flukonazol és itraconazol) a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Terbinafin (allilamin származék): mind szisztémás, mind helyi alkalmazásra is kiváló, széles hatásspektru-

mú szer. Dermatofiton fertőzésekben elsőként választandó, de az *Aspergillus* fajok, dimorf gombák ellen is nagy hatékonyságú. Maga a hatóanyag a stratum corneumban, bőrfüggelékben halmozódik fel. Az étkezés nem befolyásolja a felszívódását, és a májban metabolizálódik. Mellékhatásként gasztrointesztinális panaszok, hepatitisz, szisztémás gyógyszerallergiás reakció, neuropátia jelentkezhetnek (25). A terbinafin szedése mellett szubakut kután lupus erythematosus (SCLE) is kialakulhat (26). Az adverz gyógyszerreakciók közül jellemző az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) (3. ábra), amely igen lassan gyógyul, mivel a terbinafin a keratinizált szövetekben dúsul, és ürülése onnan elhúzódó (3). Gyógyszerinterakciók a triciklusos antidepresszánsokkal, MAO-B-gátlókkal, béta-blokkolókkal és ciklosporinnal ismertek (7, 25). Visszatérő kérdés, hogy szükséges-e laborvizsgálat a terbinafin kezelés mellett, azonban az irodalmi adatok alapján ez kevésbé indokolt, kivéve, ha a betegnél ismert májbetegség (27).

Flukonazol (azol-származék, triazol): kizárólag szisztémás alkalmazás lehetséges, per os és parenterálisan is jó hatékonysággal adható, a központi idegrendszerbe jól penetrál. Beszűkülte vesefunkció esetén dóziscsökkentéssel adható. Candida infekciók esetén merülhet fel főként a használata, de dermatofitonok esetén is használható. A *C. krusei* primeren rezisztens, a *C. glabrata* esetén is gyakori a rezisztencia (7, 15). Sajnálatos tendencia, hogy a *C. albicans* esetén is egyre több flukonazol rezisztens törzs (28). A flukonazol kevésbé májkárosító, mint az itraconazol, viszont a vese funkcióját ronthatja (10, 25). Ismertebb mellékhatásai még a gyógyszerallergiás reakciók, gasztrointesztinális panaszok és fejfájás megjelenése. Interakciók a triciklusos antidepresszánsokkal, antiepileptikumokkal, ibuprofennel, fentanillal, ciklosporinnal, ciklofoszfamid, amlodipinnel, warfarinnal, teofillinnel, valamint szulfanilurea típusú orális antidiabetikumokkal ismertek. Szta-tinokkal történő együttes alkalmazás esetén rabdomiolízis előfordulhat (7, 25).

Itraconazol (azol-származék, triazol): alapvetően fungisztatikus, esetenként fungicid hatású, legszélesebb hatásspektrumú, de több mellékhatással járó antimikotikum. Candidiasis és *Aspergillus* fajok által okozott mikózisok esetén is alkalmazható, azonban a *C. glabrata* rezisztens lehet. Az *Aspergillus*oknál is egyre növekvő itraconazol rezisztencia figyelhető meg. Lökésterépiában is használható, felszívódása kedvezőbb az étkezés során. A bőrben és a genitáliák nyálkahártyájában dúsul, a központi idegrendszerbe a flukonazzal ellentétben kevésbé jut be. Metabolizációja a májban történik, mellékhatásként gaszt-



3. ábra

Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) a PTE ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika képanyagából

rointesztinális panaszok, májenzim eltérések, neuropátia, gyógyszerallergiás reakciók jelentkeznek. Interakciókat szildenafillal, sztatinokkal, buspironnal, aripiprazollal, karbamazepinnel, midazolammal, fentanillal, ciklosporinnal, everolimusszal, ivabradinnal, dabrafenibbel, apixabannal, digoxinnal, kumarin típusú antikoagulánsokkal és antivirális szerekkel írtak le (7, 10, 25).

További szisztémás kezelések: az alábbi hatóanyagok alkalmazása a rutin bőrgyógyászati praxisban ritkábban fordul elő, súlyosabb bőr- és légyszervi infekciók, mélygombás fertőzések kezelése esetén merülhet fel applikációjuk. Az azol csoportba sorolható hatóanyagok a vorikonazol, pozakonazol, és izovukonazol. Leginkább rezisztens *C. glabrata/krusei*, emellett *Aspergillus* fertőzésekben és mucormycosis esetén javasoltak. Ezeknél a szereknél gasztrointesztinális mellékhatásokkal, fotoszenzitivitással, arci és tüdőödémával számolhatunk mellékhatásként (3, 7, 25).

Az amfotericin B makrolid vázú antimikotikum, a sejtmembránba való beépülésével fejti ki hatását, jelenleg is elterjedt hatóanyagoknak számít, profilaxisban és széles spektrumú terápiákban, rezisztens infekciókban indítható (29). Candidiasis, aspergillosis, mucormycosis és cryptococcosis képezhetik az indikációs körét. Legsúlyosabb mellékhatásai a vese- és májtoxicitás, valamint szívelégtelenség és malignus ritmuszavarok előidézése. A rezisztencia elkerülése érdekében a flucitozin hatóanyagot minden esetben az amfotericin B-vel kombinációban adjuk (3, 7, 25).

Növekvő jelentőségű gyógyszercsoportnak számítanak az echinokandinok, amelyek a sejfal  $\beta$ -D-glükán komponensére hatnak. A legfontosabb hatóanyagok a kaszopofungin, mikafungin, anidulafungin, elsősorban *Aspergillus* és rezisztens *Candida* infekciók (köztük *C. glabrata*) esetén használhatóak (15, 25). Mellékhatásként láz, arcödéma, vénás gyulladások, anémia, hipokalémia, kipirulás, máj-



enzimszint emelkedés, beszűkült vesefunkciók jelentkezhetnek (7, 25).

### Antimikotikumok és terhesség, szoptatás

A terhesség egész ideje alatt javasolhatóak a lokális antifungális szerek, beleértve az azolszármazékokat is. Szisztémás antimikotikumok alkalmazását illetően az irodalom ellentmondásos adatokról számol be. Amennyiben szisztémás kezelés elkerülhetetlen, úgy a terbinafin, amfotericin B-t és lipidszármazékait tekinti a magzat szempontjából legbiztonságosabbnak (25, 30). Egyes szakértők a flukonazol alkalmazását is javasolják (31). Elsődleges szempont az előny-kockázat mérlegelése, a terhesség és szoptatás ideje alatt a szisztémás terápia bevezetése súlyos infekció esetén merülhet fel. Az onychomycosis szisztémás kezelése a terhességet és szoptatást követő időszakra halasztandó, lokális kezeléssel megakadályozható a folyamat további terjedése, a tünetek egyensúlyban tarthatóak.

### Antimikotikus rezisztencia

A rezisztencia kialakulásának veszélye nem csak az antibiotikumokhoz kapcsolódik, hanem a gombafajok esetén is egyre számottevőbb tényező, különösen a non-albicans Candidák esetén. Erre mutat rá az is, hogy manapság már dominálnak a non-albicans fajok az egyes infekciók hátterében. Évekkel ezelőtt figyelemfelkeltő volt a polirezisztens *C. auris* megjelenése, ugyanakkor a *C. albicans*-hoz mérten gyengébb virulencia faktoraik révén nem terjedt el. A helyzetet viszont megnehezíti, hogy viszonylag kevés szert hagytak jóvá a gombás fertőzések kezelésére az elmúlt tíz évben (15).

Alapvetően mikológiai és klinikai rezisztenciát különböztethetünk el. Az elsődleges rezisztencia a gyógyszerrel való érintkezéstől függetlenül fennáll, a másodlagos a gyógyszerrel való érintkezés eredményeként jön létre (15, 22). A mikrobiológiai rezisztencia mechanizmusai jellemzően a gombafajok génmutációin vagy a génexpresszió változásain alapulnak, amelyek az antimikotikumok felvételének csökkenését, illetve a gyógyszer támadáspontjaként szolgáló sejtalkotók strukturális változásait eredményezik. Ezáltal nő a hatóanyagok lebomlásának sebessége, és a fungális sejtekből az antimikotikumok kiáramlása (efflux) (32, 33). Az azol származékok rezisztenciáját például a megnövekedett efflux, az allilaminok (pl.: terbinafin) rezisztenciáját főként a szkvalén-epoxidáz gén aminosavszubsztitúciói okozzák, amelyek csökkentik a hatóanyag kötődési kapacitását. A gyógyszer lebomlásáról és az efflux transzporter expressziójának növekedéséről is van irodalmi adat (15, 34). A gombaellenes rezisztencia további mechanizmusa a poliszacharidokból vagy más polimerekből álló extracelluláris biofilm képzése, amely hatékonyan védi a patogén gombát mind a gazdaszervezet immunrendszerét, mind az antimikotikumok ellen (22).

Bizonyos esetekben a mikotikus fertőzések a megfelelő terápiás szer adekvát koncentrációban való alkalmazása

esetén is perzisztálhatnak. Ilyen esetekben beszélhetünk úgynevezett klinikai rezisztenciáról, amely a páciens szerkezete, az adott kórokozó és az alkalmazott gyógyszer között kialakuló kölcsönhatásokat eredményez (19, 22, 33, 34). A mikózisok esetében is igaz, hogy a kombinációban történő alkalmazás csökkenti a rezisztenciára való hajlamot (22, 35). Ugyanakkor az újabb antimikotikus szerek fejlesztése mindenképpen kulcsfontosságú a rezisztencia problémájával kapcsolatos versenyfutásban.

### Összefoglalás

Összegzőként elmondhatjuk, hogy a bőr mikózisainak kezelésében meghatározóak a körültekintően elvégzett mikrobiológiai vizsgálatok, a terápia választás során az előny-kockázat mérlegelése, valamint az adekvát dózis és időtartam alkalmazása. A megoldandó problémák között szerepel a diagnosztikai eljárások fejlesztése és a klinikai gyakorlatba történő bevezetésük, valamint az antifungális rezisztenciához kapcsolódó problémakörök fel-tárása. A jövőben még az új hatóanyagok elterjedésével, és a kombinációk alkalmazásával várható nagyobb terápiás siker. A terület szépségét adja, hogy szorosan összekapcsolódik az elméleti területen dolgozó szakemberek és a klinikusok munkája. A mikózisok kezelésében meghatározó az interdiszciplináris szemlélet.

### IRODALOM

1. Gow NAR., Latge JP., Munro CA.: The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. *Microbiol Spectr.* (2017) 5(3). DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016
2. Thompson DS., Carlisle PL., Kadosh D.: Coevolution of morphology and virulence in *Candida* species. *Eukaryot Cell.* (2011) 10(9), 1173-82. DOI: 10.1128/EC.05085-11.
3. Kárpáti S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó. (2019), 129-151, 330.
4. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD.: *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* (2008) 21(4), 606-25. DOI: 10.1128/CMR.00013-08.
5. Gácsér A.: Rejtőzködő gyilkosok: A candida gombák. *Természet Világa.* (2015) 146(10), 443-446.
6. Hon-Balla B., Erdős M.: Krónikus mucocutan candidiasis. *Orv Hetil.* (2022) 163(5), 171-180. DOI: 10.1556/650.2022.32409.
7. Simon Gy., Török I.: Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és terápiája. Kornétás kiadó, (1998) 21-26, 29-31, 41-44, 45-70, 71-77, 106-110.
8. Ruhnke M.: Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida albicans* yeasts. *Curr Drug Targets.* (2006) 7(4), 495-504. DOI: 10.2174/138945006776359421.
9. Hamdino M., Saady AA., El-Shahed LH., és mtsai.: Identification of *Malassezia* species isolated from some *Malassezia* associated skin diseases. *J Mycol Med.* (2022) 32(4), 101301. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101301.
10. Németh Cs., Horváth Zs., Szlávicz E. és mtsai.: *Scedosporium apiospermum* fertőzés kezelése vesetranszplantált betegen. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2020) 96(2) 98-102. DOI: 10.7188/bvsz.2020.96.2.6
11. Gupta AK., Stec N., Summerbell RC. és mtsai.: Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) 34(9), 1972-1990. DOI: 10.1111/jdv.16394.
12. Faergemann J., Baran R.: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2003) 149 Suppl 65, 1-4. DOI: 10.1046/j.1365-2133.149.s65.4.x.

13. *Yadav S., Saxena AK., Capoor MR. és mtsai.*: Comparison of direct microscopic methods using potassium hydroxide, periodic acid Schiff, and calcofluor white with culture in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2013) 79(2), 242-3. DOI: 10.4103/0378-6323.107649.
14. *Trave I., Cozzani E., Canepa P. és mtsai.*: Real-life applicability of the Euroarray dermatomycosis kit in the diagnosis of onychomycosis. *Mycoses*. (2022) 65(3), 317-322. DOI: 10.1111/myc.13405.
15. *Gupta AK., Talukder M., Carviel JL. és mtsai.*: Combatting antifungal resistance: Paradigm shift in the diagnosis and management of onychomycosis and dermatomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2023) 37(9), 1706-1717. DOI: 10.1111/jdv.19217.
16. *Bila NM., Costa-Orlandi CB., Vaso CO. és mtsai.*: 2-Hydroxychalcone as a Potent Compound and Photosensitizer Against Dermatophyte Biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. (2021) 11, 679470. DOI: 10.3389/fcimb.2021.679470.
17. *Houšť J., Spížek J., Havlíček V.*: Antifungal Drugs. *Metabolites*. (2020) 10(3), 106. DOI: 10.3390/metabo10030106.
18. *Elewski, BE.*: Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management *Clin Microbiol Rev*. (1998) 11(3), 415–429. DOI: 10.1128/CMR.11.3.415.
19. *John AM., Schwartz RA., Janniger CK.*: The kerion: an angry tinea capitis. *Int J Dermatol*. (2018) 57(1), 3-9. DOI: 10.1111/ijd.13423.
20. *Maysner P., Nenoff P., Reinel D. és mtsai.*: S1 guidelines: Tinea capitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2020) 18(2), 161-179. DOI: 10.1111/ddg.14026.
21. *Greenblatt DJ., Mikus G.*: Ketoconazole and Liver Injury: A Five-Year Update. *Clin Pharmacol Drug Dev*. (2019) 8(1), 6-8. DOI: 10.1002/cpdd.652.
22. *Gupta AK., Venkataraman M.*: Antifungal resistance in superficial mycoses. *J Dermatolog Treat*. (2022) 33(4), 1888-1895. DOI: 10.1080/09546634.2021.194242.
23. *Gupta AK., Versteeg SG.*: Tavaborole – a treatment for onychomycosis of the toenails. *Expert Rev Clin Pharmacol*. (2016) 9(9), 1145-52. DOI: 10.1080/17512433.2016.1206467.
24. *Gupta AK., Hal DC.*: Diagnosing onychomycosis: A step forward? *J Cosmet Dermatol*. (2022) 21(2), 530-535. DOI: 10.1111/jocd.14681.
25. *Gyires K., Fürst Zs.*: *Farmakológia. Medicina Könyvkiadó* (2007), 869-880.
26. *Lukács P., Károlyi Zs., Barna T. és mtsai.*: Terbinafin indukálta SCLE két eset kapcsán. *Bőrgyógyászai és Venereológiai Szemle*. (2015) 91(5), 174-177. DOI 10.7188/bvsz.2015.91.5.2.
27. *Stolmeier DA., Stratman HB., McIntee TJ és mtsai.*: Utility of Laboratory Test Result Monitoring in Patients Taking Oral Terbinafine or Griseofulvin for Dermatophyte Infections. (2018) *I54(12)*, 1409-1416. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3578.
28. *Gong Y., Yin S., Sun S. és mtsai.*: Chelerythrine reverses the drug resistance of resistant *Candida albicans* and the biofilm to fluconazole. *Future Microbiol*. (2022) 17, 1325-1333. DOI: 10.2217/fmb-2021-0203.
29. *Sinkó J.*: Az amfotericin B napjaink gombainfekcióinak kezelésében: meghaladott vagy korszerű terápiás lehetőség? *Hematológia–Transzfuziológia*. (2018) 51(3), 134-140. DOI: 10.1556/2068.2018.51.3.4.
30. *Patel MA., Aliporewala VM., Patel DA.*: Common Antifungal Drugs in Pregnancy: Risks and Precautions. *J Obstet Gynaecol India*. (2021) 71(6), 577-582. DOI: 10.1007/s13224-021-01586-8.
31. *Pilmis B., Jullien V., Sobel J., és mtsai.*: Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother*. (2015) 70(1), 14-22. DOI: 10.1093/jac/dku355.
32. *Martins MP., Franceschini ACC., Jacob TR. és mtsai.*: Compensatory expression of multidrug-resistance genes encoding ABC transporters in dermatophytes. *J Med Microbiol*. (2016) 65(7), 605-610. DOI: 10.1099/jmm.0.000268.
33. *Fachin AL., Ferreira-Nozawa MS., Maccheroni W. és mtsai.*: Role of the ABC transporter TruMDR2 in terbinafine, 4-nitroquinoline N-oxide and ethidium bromide susceptibility in *Trichophyton rubrum*. *J Med Microbiol*. (2006) 55(Pt 8), 1093-1099. DOI: 10.1099/jmm.0.46522-0.
34. *Kano R.*: ATP-binding Cassette (ABC) Transporter Proteins in Highly Terbinafine-resistant Strains of *Trichophyton indotineae* (Former Species Name: *Trichophyton interdigitale*). *Med Mycol J*. (2021) 62(1), 21-25. DOI: 10.3314/mmj.20-00014.
35. *Mijaljica, D., Spada F., Harrison IP.*: Emerging Trends in the Use of Topical Antifungal-Corticosteroid Combinations. *J Fungi (Basel)*. (2022) 8(8), 812. DOI: 10.3390/jof8080812.

Érkezett: 2024.07.04.

Közlésre elfogadva: 2024.07.08.



# Onychomycosis

## Onychomycosis

MIHALIK NOÉMI DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

### ÖSSZEFOGLALÁS

Az onychomycosis hazánkban is egy gyakori, a láb- illetve a kéz körmeit érintő fertőzés, amelyet dermatofytonok, sarjadzó- illetve penészgombák okozhatnak.

A diagnózis felállítása elsősorban a klinikai kép alapján történik, melyet megerősít a kórokozó gomba mikrobiológiai kimutatása (KOH preparátumok, tenyésztés, szövettani vizsgálat, PCR vizsgálat). Kezelése történhet lokális vagy szisztémásan alkalmazott antimikotikummal.

Az onychomycosis mellett, hogy jelentősen befolyásolja az életminőséget, emeli a bakteriális fertőzések (orbánc) kockázatát, illetve a gombás fertőzés a lábhátra, talpra is tovább terjedhet.

Klinikailag elsősorban a psoriasis körömtüneteitől, traumás köröm-eltérésektől, onychogryphosistól kell elkülöníteni.

#### Kulcsszavak:

**onychomycosis – trichophyton – candida –  
terbinafin – itraconazol – flukonazol**

### SUMMARY

Onychomycosis is a common, chronic fungal nail infection affecting the toenails and fingernails. Causative agents are dermatophytes, yeasts and nondermatophyte moulds, however mixed infections can also occur. Microscopy and fungal culture are the gold standard techniques for onychomycosis diagnosis, however histology and PCR are also accurate methods.

There are several treatment options available, including oral and topical antifungal drugs, and devices. Onychomycosis may cause physical discomfort and increase the risk for bacterial infections (erysipelas, cellulitis) in immunocompromised patients.

Differential diagnosis of onychomycosis includes psoriasis, traumatic nail disorders, and onychogryphosis.

#### Key words:

**onychomycosis – trichophyton – candida –  
terbinafine – itraconazole – fluconazole**

Az onychomycosis a köröm szerkezeti egységeinek gombák (dermatofytonok, sarjadzó- és penészgombák) által okozott fertőzése, ami jellemzően a köröm elszíneződésével, onycholysissal és a körömlemez megvastagodásával jár (1). A körömlemez, a mátrix és a körömágy egyaránt érintett lehet (2). Az „onychomycosis” szakkifejezés a görög „onyx = köröm” és „mykes = gomba” szavakból ered. (3) A körömöt érintő megbetegedések 50%-ában onychomycosis diagnózisa állítható fel (2). A kezelés elkezdése előtt javasolt a klinikai kép alapján felmerülő gombás fertőzést laboratóriumi módszerekkel igazolni (4). A diagnózist a korábban alkalmazott mikroszkópos és tenyésztéses vizsgálatok mellett napjainkban már a PCR technika is segíti. A köröm gombás fertőzése jelentős pszichoszociális stresszt jelent a betegnek, rontja az életminőséget (5). Kezeletlen esetben kiindulási góca lehet a bőr egyéb gombás megbetegedéseinek (tinea pedis, tinea corporis), illetve növeli a bőr bakteriális fertőzéseinek (orbánc, cellulitis) gyakoriságát, kifejezetten immunhiány vagy cukorbetegség esetén (6).

### Epidemiológia, etiológia

Az onychomycosis a köröm eltérések több mint felében igazolódik világszerte (7). Gyakoribb felnőtt- illetve időskorban, prevalenciája magasabb a férfiaknál (8). Hajlamosító tényezők közt szerepel: bőrgyógyászati betegség (tinea pedis, psoriasis, hyperhidrosis), komorbiditás (diabetes mellitus, immunszuppresszió, krónikus vénás keringési elégtelenség, malignitás, elhízás), körmöt ért trauma, nem megfelelő körömápolási rutin, zárt, szoros, nem jól szellőző lábbeli, gyakori sportolás, nedves környezet, hal-lux valgus (9).

A köröm gombás fertőzéseinek hátterében 60-70%-ban dermatofytonok, jellemzően *Trichophyton rubrum* és *Trichophyton mentagrophytes* áll (10). Az onychomycosis etiológiájában 30-40%-ban játszanak szerepet a penészgombák, leggyakrabban az *Aspergillus*-, *Scopulariopsis*- és a *Fusarium* fajok (11), valamint 10%-ban sarjadzó gombák elsősorban a *Candida albicans* (12). A dermatop-

hytonok, penészgombák és sarjadzó gombák eltérő mértékben érintik a láb- és kéz körmeit. A dermatophytonok a lábkörmök, a sarjadzó gombák (*Candida*) a kézkörmök esetében izolálhatók gyakrabban (13).

### Klinikai kép

Az onychomycosis klinikai spektruma rendkívül változatos: járhat a köröm elszíneződésével, körömlemez alatti hyperkeratosisal, onycholysisel, splitting-gel, a körömlemez destrukciójával.

A három leggyakoribb klinikai megjelenési forma a distalis lateralis subungualis-, a fehér superficialis- és a proximalis subungualis onychomycosis. Előfordul még endonyx onychomycosis, superficialis fekete onychomycosis, totális dystrophias forma, és kevert típusú onychomycosis (14).

A distalis laterális subungualis onychomycosis a leggyakoribb klinikai forma. A köröm lemez disztális részéről induló fehér, sárgás/barnás elszíneződéssel indul, ami terjed proximál felé, subungualis hyperkeratosis és onycholysis kíséretében. Általában a hallux körmét érinti, leggyakoribb kórokozó a *Trichophyton rubrum* (1. ábra) (15).

A fehér superficialis onychomycosisban a körömlemez matt fehér foltos elszíneződése alakul ki, mely kezelés nélkül ráterjed az egész körömlemezre. Jellemző kórokozója *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* és *Candida* fajok (16).

A proximalis subungualis onychomycosis egy kevésbé gyakori forma, jellemzően a körömrödő felől indul és terjed disztál felé. Súlyos immunhiány, az AIDS indikátora lehet. *T. rubrum*, *Fusarium* fajok, *C. albicans* és *Aspergillus* fajok okozzák (14).

A totális dystrophias forma a distalis-lateralis subungualis és a proximalis subungualis onychomycosis végállapota.

Az onychomycosis járhat dermatophytomával (gombafonalak csoportosulása a körömlemez alatt) valamint melanonychiával (a melanin termelő képességgel rendelkező gombaelemek esetén) (2. ábra).

Klinikusként gyakran találkozunk az onychomycosis tinea pedis-szel, ill. krónikus paronychiával való társulásával is (17).

### Diagnózis

Az onychomycosis diagnózisa a típusos klinikai kép felismerésén (köröm elszíneződése, körömlemez alatti hyperkeratosis, onycholysis) alapul. A körömlemez dermatoszkópos vizsgálata segíti az egyéb körömbetegségek elkülönítését. Típusos dermatoszkópos képre jellemző a proximális szél szabálytalan csipkézettsége az onycholysis területén, a fehéres-sárgás hosszanti csíkozottság, a leukonychia, a chromonychia és a dermatophytoma (3. ábra) (18).

A körömkaparákból vett mintát 20%-os KOH oldatos előkezelése után fénymikroszkópban 400-600-szoros nagyításban értékelhetjük. A KOH a keratin tartalmú képleteket feloldja, de a gombaelemeket nem károsítja, így segít láthatóvá tenni ez utóbbiakat. A KOH oldatos teszt olcsó, könnyen kivitelezhető, és kiválóan alkalmas szűrőtesztként, felismerhetőek vele a gombafonalak, spórák, sarjadzó gomba sejtek, de specificitása (38-78%) függ az értékelő szakmai tapasztalásától, és fajmeghatározásra sem alkalmas (19).



1. ábra

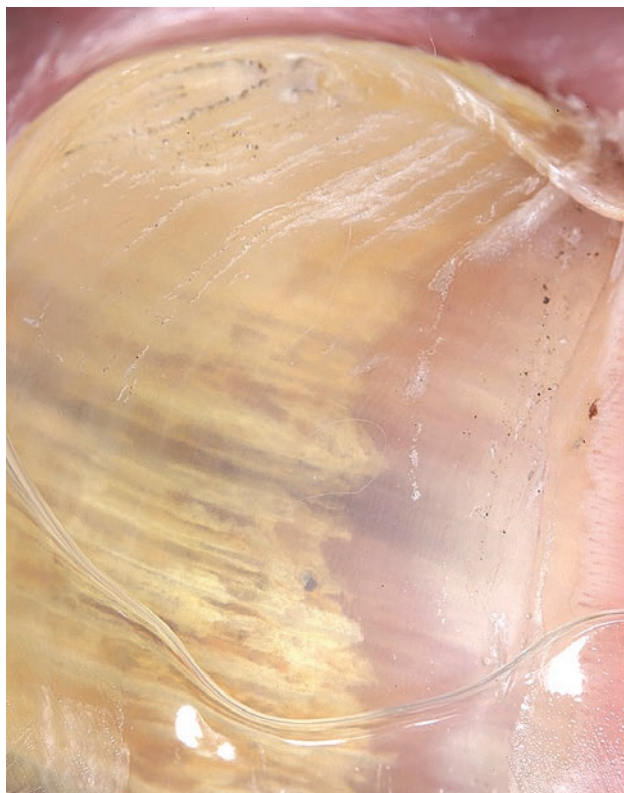
Distalis lateralis subungualis onychomycosis  
(leggyakoribb klinikai forma)



2. ábra

Melanonychia klinikai képe

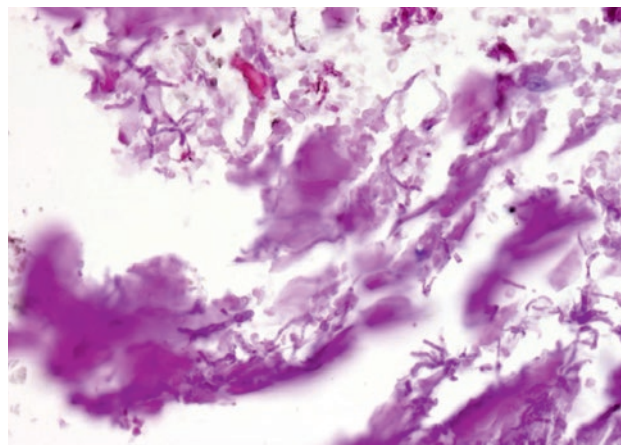




3. ábra

Onychomycosis típusos dermatoszkópos képe

A szövettani mintavétel és PAS reakció egy érzékenyebb diagnosztikai módszer, szenzitivitása 82-88% (20), viszont nagyobb laborhátteret igényel, költségesebb. A kórokozó gomba életképességéről ez sem ad felvilágosítást (4. ábra).

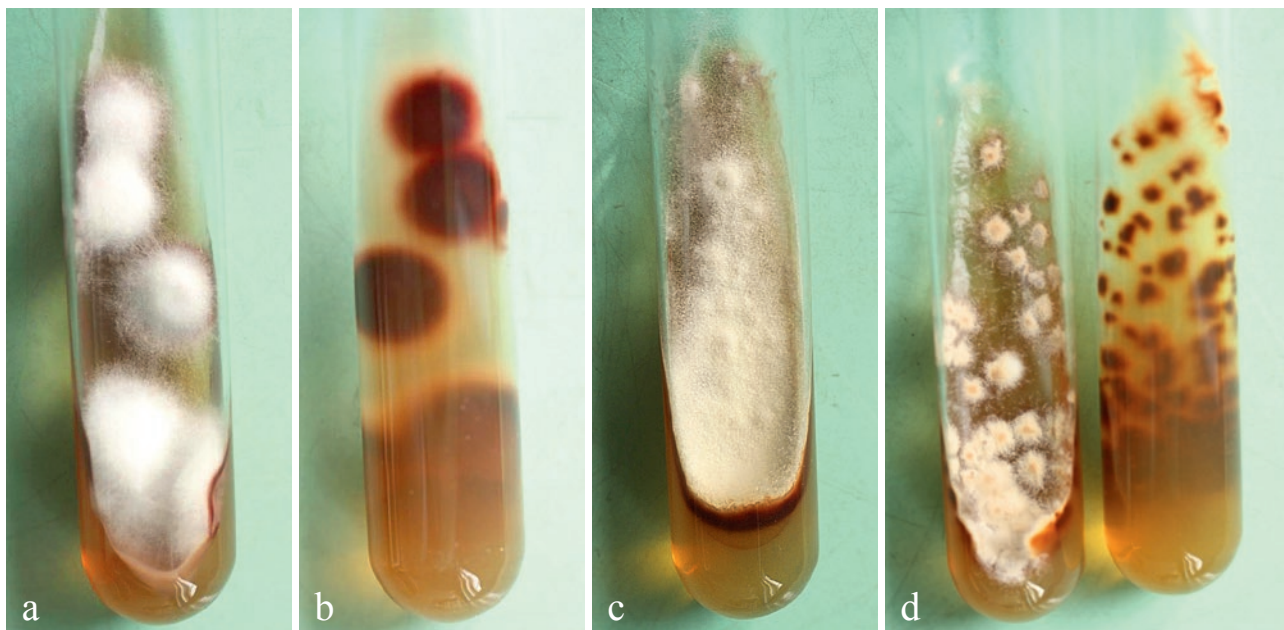


4. ábra

Szövettani vizsgálat, PAS reakció, 60x nagyítás.  
Megfigyelhetők a gomba sejtek és fonalak

Gold standard diagnosztikai módszer az onychomycosis diagnosztikában a Sabouraud chloramphenicollal és a Sabouraud cyclohexidinnel kiegészített agarokon történő tenyésztés. Specificitása magas (83-100%), de szenzitivitása kérdéses, a tenyésztés után kiadott eredmények egyharmada álnegatív (9, 21). A tenyésztés koinfekció kimutatására is alkalmas, meghatározható a kórokozó gomba faja, életképessége, és antimikotikum érzékenysége is, ami segít a hatékony terápia megválasztásában (9). Klinikai gyanú, de negatív tenyésztési eredmény esetén javasolt az ismételt mintavétel (5. a, b, c, d ábra).

Magas specificitásának és gyorsaságának köszönhetően új diagnosztikai lehetőséget jelent az onychomycosis kivizsgálásában a PCR módszer, mely a gombákra



5. a, b, c, d ábra

A körömkaparáékokban előforduló dermatophyton gombák tenyészei Sabouroud agaron.  
a, b: *T. rubrum*, c: *T. mentagrophytes*, d: *T. tonsurans*

Kórokozó és klinikai forma		Hatóanyag	Adagolás (per os)	Kezelés időtartama
Dermatophyton	enyhe-középsúlyos	terbinafin	1x250 mg/nap	kézköröm: 2-3 hónap lábköröm: 3-4 hónap
	középsúlyos-súlyos	itrakonazol	2x200 mg/nap 1 hétig, majd 3 hét szünet	
Sarjadzó-, penészgombák		flukonazol	1x300-450 mg heti egyszer	köröm lenövéséig

1. táblázat

Onychomycosisban javasolt orális antimikotikumok és adagolásuk

jellemző DNS fragmentumok detektálásával a legpontosabb fajmeghatározásra alkalmas (22). A multiplex PCR használata lehetővé teszi, hogy az egy mintában megjelenő koinfekciót okozó sarjadzó-, penész és dermatophyton gombák egyidejűleg kimutatásra kerüljenek. Elérhetősége hazánkban még korlátozott.

### Terápiás lehetőségek

A kezelés megkezdése előtt javasolt a kórokozó gomba izolálása az érintett körömből. Ezáltal a kezelés költséghatékonyabb, kevesebb a diagnosztikai tévedés és megelőzhető a felesleges gyógyszer mellékhatások, gyógyszerinterakciók (23). Hazánkban a diagnosztikai módszerek korlátozott elérhetősége miatt a klinikus gyakran rákényszerül az empirikus kezelés indítására.

*Enyhe, középsúlyos dermatophyton fertőzés* (pl. distalis lateralis subungualis onychomycosis, amikor a körömlemez kevesebb, mint fele érintett) esetén első vonalban a lokális amorolfín, ciclopirox illetve az orális terbinafin adása javasolt (23). Az amorolfín hatékonysága párhuzamosan adott orális antimikotikummal növelhető (24). A lokális terápia nagy előnye a szisztémásan adott antimikotikummal szemben, hogy nincs szisztémás mellékhatása, kevesebb a gyógyszerinterakció, viszont jóval hosszabb a kezelés időtartama.

*Súlyos dermatophyton fertőzés* (pl. körömlemez több-, mint 50%-át illetve a mátrixot, lunulát érintő onychomycosis, proximalis subungualis onychomycosis és totális dystrophia onychomycosis) esetén orálisan adott terbinafin az elsőként választandó kezelés (25). Mellékhatásként fejfájást, gastrointestinalis panaszokat okozhat, a korábban leírt hepatotoxicitás esélye 1:50-100.000, ami a terápia felfüggesztésével szűnik (3, 26). Itrakonazol alternatívaként adható a terbinafin hatástalansága esetén, illetve azoknak a pácienseknek, akik a terbinafin szedése mellett súlyos mellékhatást (hepatotoxicitás) tapasztaltak. Az itrakonazol adása kontraindikált szív elégtelen betegeknek, CYP3A4 enziminduktorként számos gyógyszerinterakciót okozhat (23, 27).

Sarjadzó- és penészgombák által okozott onychomycosisra orális itrakonazol az elsőként választandó kezelés (28). Lokális amorolfín, ciclopirox hatása csekélyebb.

Súlyosan disztrófiás, extrém fokban megvastagodott körömlemez esetén a kezelés elindítása előtt a köröm-

lemez 40%-os ureával történő előzetes puhítása javasolható.

A gombaellenes kezelés kézkörömök esetében 2-3 hónapig, lábkörömök esetében 3-4 hónapig folytatandó (23).

Alternatívaként adható heti 150-450 mg flukonazol jó választás társbetegségek miatt többféle gyógyszert szedő betegeknek, mert kevesebb a gyógyszerinterakció, de hatékonysága összességében elmarad a terbinafin ill. itrakonazol hatékonyságától és hosszabb ideig (3-6 hónap) kell alkalmazni (1. táblázat) (23, 25).

A szisztémás ketokonazol súlyos, életet veszélyeztető hepatotoxicitás, mellékvesekéreg-elégtelenség miatt kikerült a terápiás irányelvekből (29).

Onychomycosisban alkalmazott Nd:YAG, dióda és frakcionált CO<sub>2</sub> lézerek szelektív photothermolysis révén, a gombafonalakban elnyelődve direkt fungicid aktivitással bírnak, valamint célzottan irányítva megkímélik a környező bőrt a károsodástól, de önmagukban alkalmazva hatékonyságuk elmarad a lokális és a szisztémás gombaellenes szerek hatékonyságától (30).

A kezelési lehetőségek spektrumát szélesíti a fotodinámiai terápia (PDT) is, ami monoterápiában illetve antimikotikummal történő kombinációban is indítható. Az eljárás során egy fényérzékenyítő anyag (pl. 5-aminolevulinsav (5-ALA), metil-aminolevulinsav (MAL)) adása után alkalmazzuk a fény- illetve lézersugarakat. A kezelés hatására reaktív oxigén szabadgyökök (ROS) szabadulnak fel, amelyek végül a gombaelemek szelektív pusztulását eredményezik. A PDT dermatophyton és sarjadzó gomba fertőzés esetén is hatásosnak bizonyult, kedvező a mellékhatás profilja, nem alakul ki vele szemben rezisztencia és nem lép interakcióba a párhuzamosan adott egyik antimikotikummal sem (31).

A körömlemez sebészi eltávolítása csak terápia rezisztens esetekben merül fel, és ilyenkor is javasolt a beavatkozás után az antimikotikus kezelés folytatása a kiújulás megelőzése céljából (25, 32).

Az onychomycosis kezelése gyakran jelent kihívást a kezelőorvosnak, a lokális és a szisztémás kezelés esetén is gyakori a terápiás kudarc. A terápia hatástalanságának oka lehet diagnosztikai tévedés, nem megfelelő együttműködés a beteg részéről, antimikotikum rezisztencia vagy a társbetegségek miatt szedett egyéb gyógyszer-antimikotikum interakció. Kiemelt fontosságú továbbá a társuló tinea pedis intenzív kezelése, ami csökkenti a 20-50%-os recidíva esélyét (33).



## Összefoglalás

Az onychomycosis népbetegség, a körömrendelleneségek leggyakoribb oka, súlyos pszichoszociális teher és bakteriális fertőzések kialakulását segíti elő. A diagnózist legtöbbször a klinikai kép alapján fel lehet állítani, de a terápia megkezdése előtt javasolt a gomba direkt azonosítása mikrobiológiai módszerekkel (mikroszkópos vizsgálat, tenyésztés, PCR). A klinikus szakmai gyakorlata, a diagnosztikai teszt hozzáférhetősége, a vizsgálat költsége határozza meg, hogy melyik diagnosztikai módszert használjuk.

A terápia megválasztásánál mérlegelni kell a fertőzés súlyosságát és az orális antimikotikum mellékhatásait. A szisztémásan adott gomba ellenes szer gyerekek és felnőttek esetében is magasabb gyógyulási rátával jár, és a terápia időtartama is rövidebb (34, 35). Az hatékonyságot növeli a lokális- és szisztémás készítmények egyidejű alkalmazása, valamint a PDT illetve a lézeres kezelés használata.

### Köszönetnyilvánítás:

Köszönöm Dr. Kuroli Enikőnek, hogy a szövettani felvételt rendelkezésemre bocsátotta, illetve Dr. Ostorházi Eszternek a diagnosztikai módszerek lektorálását.

### IRODALOM

- Vlahovic, TC.: Onychomycosis: Evaluation, treatment options, managing recurrence, and patient outcomes. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* (2016) 33(3), 305–318. DOI: 10.1016/j.cpm.2016.02.001.
- Queller, JN., Bhatia, N.: The dermatologist's approach to onychomycosis. *J. Fungi (Basel)* (2015) 1(2), 173–184. DOI: 10.3390/jof1020173.
- Thomas, J., Peterson, GM., Christenson, JK. és mtsai.: Antifungal drug use for onychomycosis. *Am. J. Ther.*(2019) 26(3), e388–e96. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000696.
- Gupta, AK., Versteeg, SG., Shear, NH.: Confirmatory testing prior to initiating onychomycosis therapy is cost-effective. *J. Cutan. Med. Surg.* (2018) 22(2), 129–141. DOI: 10.1177/1203475417733461.
- Drake, LA., Patrick, DL., Fleckman, P. és mtsai.: The impact of onychomycosis on quality of life: development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life. *J Am Acad Dermatol* (1999) 41, 189. DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70047-2.
- Bristow, IR., Spruce, MC.: Fungal foot infection, cellulitis and diabetes: a review. *Diabet Med* (2009) 26, 548. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02722.x.
- Gupta, AK., Jain, HC., Lynde, CW. és mtsai.: Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* (2000) 43, 244. DOI: 10.1067/mjd.2000.104794.
- Sigurgeirsson, B., Baran, R.: The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2014) 28, 1480. DOI: 10.1111/jdv.12323.
- Lipner, SR., Scher, RK.: Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol* (2019) 80, 835. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.03.062.
- Joyce, A., Gupta, AK., Koenig, L. és mtsai.: Fungal diversity and onychomycosis: An analysis of 8,816 toenail samples using quantitative PCR and next-generation sequencing. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* (2019) 109(1), 57–63. DOI: 10.7547/17-070.
- Bongomin, F., Batac, CR., Richardson, MD. és mtsa.: A review of onychomycosis due to *Aspergillus* species. *Mycopathologia.* (2018) 183(3), 485–493. DOI: 10.1007/s11046-017-0222-9.
- Hoy, NY., Leung, AK., Metelitsa, AI. és mtsa.: New concepts in median nail dystrophy, onychomycosis, and hand, foot, and mouth disease nail pathology. *ISRN Dermatol.* (2012) 2012, 680163 DOI: 10.5402/2012/680163.
- Mihalik, N., Nemes-Nikodém, É., Máthé, M. és mtsai.: Onychomycosis- A kórokozók fajspektruma és terápia. *BVSz* (2013) 89(4), 95-98. DOI: 10.7188/bvsz.2013.89.4.1.
- Hay, RJ., Baran, R.: Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *J Am Acad Dermatol* (2011) 65, 1219 DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.730.
- Foster, KW., Ghannoum, MA., Elwiski, BE.: Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol* (2004) 50, 748 DOI: 10.1016/s0190-9622(03)02117-0.
- Piraccini, BM., Tosti, A.: White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol* (2004) 140, 696. DOI: 10.1001/archderm.140.6.696.
- Szepietowski, JC., Reich, A., Garlowska, E. és mtsai.: Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: a survey of 2761 patients. *Arch Dermatol* (2006) 142, 1279. DOI: 10.1001/archderm.142.10.1279.
- Yorulmaz, A., Yalcin, B.: Dermoscopy as a first step in the diagnosis of onychomycosis. *Postepy Dermatol. Alergol* (2018) 35(3), 251–258. DOI: 10.5114/ada.2018.76220.
- Karaman, BFO., Açikalin, A., Ünal İ. és mtsa.: Diagnostic values of KOH examination, histological examination, and culture for onychomycosis: A latent class analysis. *Int. J. Dermatol* (2019) 58(3), 319–324. DOI: 10.1111/ijd.14255.
- Jung, MY., Shim, JH., Lee, JH. és mtsai.: Comparison of diagnostic methods for onychomycosis and proposal of a diagnostic algorithm. *Clin Exp Dermatol* (2015) 40, 479. DOI: 10.1111/ced.12593.
- Ghannoum, M., Mukherjee, P., Isham, N. és mtsai.: Examining the importance of laboratory and diagnosing testing when treating and diagnosing onychomycosis. *Int J Dermatol* (2018) 57, 131. DOI: 10.1080/22221751.2019.1598781.
- Watanabe, S., Ishida, K.: Molecular diagnostic techniques for onychomycosis: Validity and potential application. *Am. J. Clin. Dermatol* (2017) 18(2), 281–286. DOI: 10.1007/s40257-016-0248-7.
- Lipner, S.R., Scher, R.K.: Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. *J. Am. Acad. Dermatol* (2019) 80(4), 853–867. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.05.1260.
- Baran, R., Kaoukjav, A.: Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) 19, 21 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00988.x.
- Gupta, AK., Mays, RR., Versteeg, SG. és mtsai.: Global perspectives for the management of onychomycosis. *Int. J. Dermatol.* (2019) 58(10), 1118–1129. DOI: 10.1111/ijd.14346.
- Gupta, AK., Versteeg, SG., Shear N.H.: Onychomycosis in the 21<sup>st</sup> century: An update on diagnosis, epidemiology, and treatment. *J. Cutan. Med. Surg.* (2017) 21(6), 525–539. DOI: 10.1177/1203475417716362.
- Rosen, T., Friedlander, SF., Kircik, L. és mtsai.: Onychomycosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment in a changing landscape. *J. Drugs Dermatol.* (2015) 14(3), 223–233.
- Gupta, AK., De Doncker, P., Haneke, E.: Itraconazole pulse therapy for the treatment of Candida onychomycosis. *J Eur Dermatol Venereol* (2001) 15, 112 DOI: 10.1046/j.1365-4362.1998.00360.x.
- www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safety/Information/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm502073.htm
- Francuzik, W., Fritz, K., Salavastru C.: Laser therapies for onychomycosis – Critical evaluation of methods and effectiveness. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* (2016) 30(6), 936–942. DOI: 10.1111/jdv.13593.



31. Navarro-Bielsa, A., Gracia-Cazaña, T., Robres, P. és mtsai.: Combination of Photodynamic Therapy and Oral Antifungals for the Treatment of Onychomycosis. *Pharmaceuticals* (2022) *15*(6), 722. DOI: 10.3390/ph15060722.
32. Grover, C., Bansal, S., Nanda, S. és mtsai.: Combination for surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* (2007) *157*, 364. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08014.x.
33. Christenson, JK., Peterson, GM., Naunton, M. és mtsai.: Challenges and opportunities in the management of onychomycosis. *J. Fungi* (Basel) (2018) *4*(3), pii: E87. DOI: 10.3390/jof4030087.
34. Lipner, SR.: Pharmacotherapy for onychomycosis: New and emerging treatments. *Expert Opin. Pharmacother* (2019) *20*(6), 725–735. DOI: 10.1080/14656566.2019.1571039.
35. Gupta, AK., Mays, RR., Versteeg, SG. és mtsai.: Onychomycosis in children: Safety and efficacy of antifungal agents. *Pediatr. Dermatol.* (2018) *35*(5), 552–559. DOI: 10.1111/pde.13561.

Érkezett: 2024.06.26.

Közlésre elfogadva: 2024.06.07.02.

# Kerion Celsi és erythaema nodosum együttes előfordulása gyermekkorban

## Kerion Celsi and erythaema nodosum in childhood

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.<sup>1,2</sup>, TAJTI ZSANETT DR.<sup>1,3</sup>, PÓSFAI ÉVA DR.<sup>1</sup>,  
HÁNIS CSILLA DR.<sup>1</sup>, GYULAI ROLLAND PÉTER DR.<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, Egészségtudományi és Szociális Képzési Kar, Szeged<sup>2</sup>  
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,  
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek-Egészségügyi Központ, Szeged<sup>3</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

A kerion Celsi a hajas fejbőrre lokalizálódó, mély, heves gyulladással járó és purulens váladékozással kísért mycosis. A fertőzés hátterében leggyakrabban *Microsporum* és *Trichophyton* törzsek azonosíthatók. A diagnózis felállítása általában nem jelent nehézséget az igen jellegzetes klinikai tüneteknek köszönhetően. Kezelésében a szisztémás antimycotikus kezelés korai bevezetése lényeges. Az erythaema nodosum az alsó végtagok fesztítő oldalára lokalizálódó gyulladással járó bőrbetegség, amelynek hátterében gyermekkorban leggyakrabban infekciók állnak. Tinea capitis, kerion Celsi fennállása esetén az erythaema nodosum id- vagy dermatophytid reakció következménye: a fungális antigének hatására a primer fertőzés helyétől távolabb kialakult gyulladással járó válaszreakció keletkezik. Az irodalomban mindössze néhány esetrőpport számol be az erythaema nodosum és a kerion Celsi együttes előfordulásáról gyermekkorban, a szerzők esetüket ezen ritka konstelláció prezentálása céljából tartják bemutatásra érdemesnek.

#### Kulcsszavak:

tinea capitis – kerion Celsi – erythaema nodosum – dermatophytid reakció – szisztémás antimycotikus kezelés

### SUMMARY

Kerion Celsi is a markedly inflammatory presentation of tinea capitis, usually caused by *Microsporum* and *Trichophyton* infections. Rapid introduction of aggressive systemic antifungal therapy is pivotal in the treatment. Erythema nodosum is a hypersensitivity reaction characterized by red, tender, nodular lesions usually on the pretibial surfaces; the most common etiologic causes in childhood are infections. Erythema nodosum is an "id" or dermatophytid reaction in kerion Celsi; the hypersensitivity reaction is the consequence of vast amount of fungal antigens. There are only a few case reports in the literature on the common occurrence of kerion Celsi and erythema nodosum in children, the authors find their case worthy of presentation because of this rare constellation.

#### Key words:

tinea capitis – kerion Celsi – erythema nodosum – dermatophytid reaction – systemic antifungal therapy

A kerion Celsi a hajas fejbőrre lokalizálódó, mély, heves gyulladással járó és purulens váladékozással kísért mycosis. A fertőzés hátterében leggyakrabban *Microsporum* és *Trichophyton* törzsek azonosíthatók. A diagnózis felállítása általában nem jelent nehézséget az igen jellegzetes klinikai tüneteknek köszönhetően. Kezelésében a szisztémás antimycotikus kezelés korai

bevezetése lényeges. Az erythaema nodosum az alsó végtagok fesztítő oldalára lokalizálódó gyulladással járó bőrbetegség, amelynek hátterében gyermekkorban leggyakrabban infekciók állnak; a tünetek felső légúti virális vagy bakteriális ( $\beta$ -hemolizáló *Streptococcusok*) megbetegedésekhez társulhatnak az esetek jelentős százalékában.

Az irodalomban mindössze néhány esetriport számol be a kórkép és a kerion Celsi együttes előfordulásáról, esetünket ezen ritka konstelláció prezentálása céljából tartjuk bemutatásra érdemesnek (1-5).

### Esetismertetés

A bemutatásra kerülő, 7 éves leánygyermek bőrtünetei a Gyermekbőrgyógyászati Szakrendelésünk felkeresését megelőzően másfél hete kezdődtek. Első észlelésünk alkalmával a hajas fejbőrön, a fejtető bal oldalán egy férfitenyérszerű, virágágyásszerűen

előemelkedő, élesen körülhatárolt, gennyet ürítő csomókat tartalmazó, ulcerálódott, lepedékkel fedett, igen odorosus és rendkívül fájdalmas, alopeciás plakk volt megfigyelhető (1. ábra). Mindkét lábszár elülső felszínén egy-egy kisalmányi, valamint több kisebb, ujjbegnyi méretű, haragos vörös, tömött tapintatú subcutan csomó került leírásra, felszínükön apró pustulákkal. Emellett mindkét alsó végtag elülső felszínén számos apró elemű erythemás papula és pustula alakult ki (2. a, b ábra). Korábban flutrimazole krém, povidon-jód oldat, bacitracin-neomycin kenőcs, naftifin ecsetelő, illetve szisztémás cefuroxim kezelés alkalmazására került sor a hajas fejbőrön jelentkező tünetek miatt. A gyermek családi anam-



1. ábra

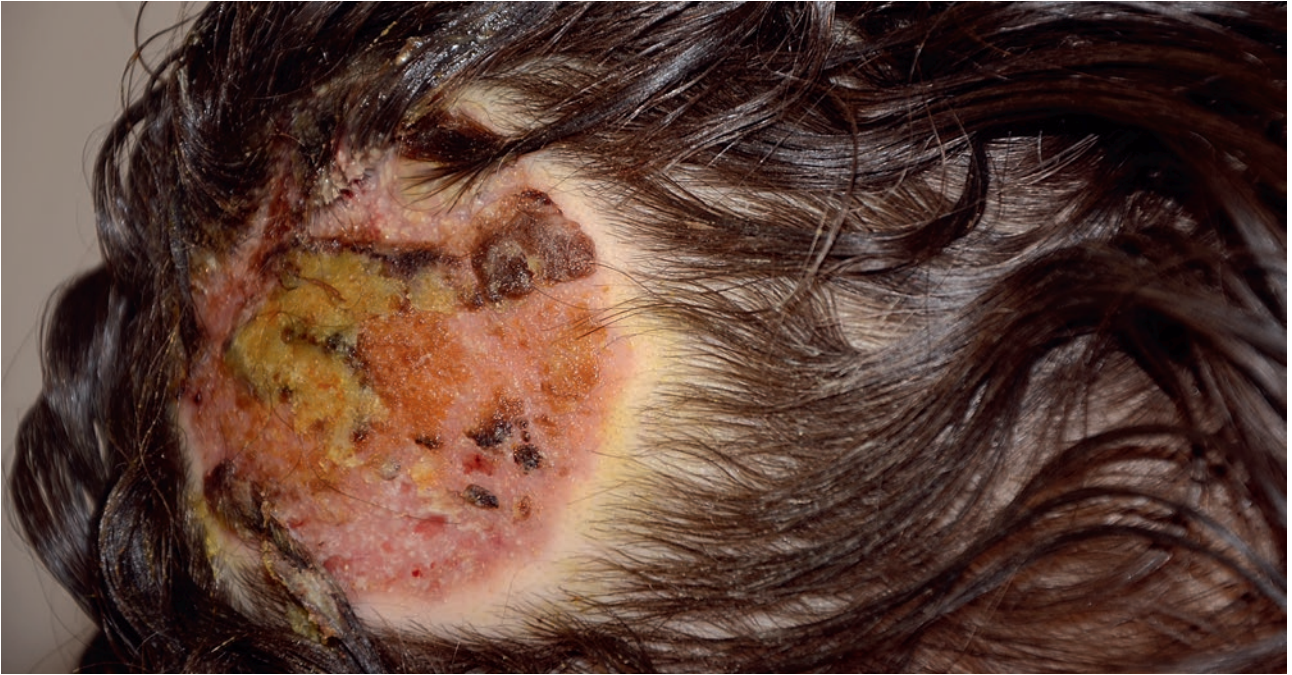
Első észlelésünk alkalmával a hajas fejbőrön, a fejtető bal oldalán egy férfitenyérszerűen előemelkedő, élesen körülhatárolt, számos gennyet ürítő csomót tartalmazó, ulcerálódott, lepedékkel fedett, vérvékeny, igen odorosus és rendkívül fájdalmas, alopeciás plakk volt megfigyelhető



2. a, b ábra

a: Mindkét lábszár elülső felszínén egy-egy kisalmányi, valamint több kisebb, ujjbegnyi méretű, haragos vörös, tömött tapintatú subcutan csomó látható, az erythema nodosum diagnózisnak megfelelően;  
b: A subcutan csomók felszínén számos apró elemű pustula észlelhető





3. ábra

10 nappal később készült kontroll fotón a gyulladássos tünetek jelentős fokú csökkenése tapasztalható, vastkos pörk borítja a fejbőrt

néziséből kiemelendő, hogy édesanyja és édesapja tinea corporis miatt helyi és szisztémás gombaellenes kezelést kapott korábban.

A klinikai kép alapján kerion Celsi és erythaema nodosum diagnózisát állítottuk fel. A mikrobiológiai vizsgálat *Trichop-*

*hyton mentagrophytes var. mentagrophytes* infekció fennállását igazolta. Szisztémás terbinafin (napi 125 mg) és prednisolon (0,5 mg/kg/nap) kezelés, valamint lokális hámosító és antiszeptikus terápia bevezetésére került sor. Laboratóriumi kivizsgálása



4. ábra

10 napos terbinafin és prednisolon terápiát követően a lábszáron lévő csomók mérete csökkent, a gyulladássos tünetek szignifikáns javulása figyelhető meg





5. ábra

3 hetes szisztémás terbinafin és prednisolon terápiát követően az erythaema nodosumnak megfelelő csomók regrediáltak, helyükön livid foltok, illetve postinflammatorikus hyperpigmentáció látható



6. ábra

A kontroll fotó egy hónappal a szisztémás terbinafin kezelés befejezését követően készült. A gyulladás megszűnt, hegképződés nem észlelhető, a hajszálak visszanövekedése megindult



során a kissé emelkedett C-reaktív protein értéken kívül egyéb kóros eltérést nem találtunk. A prednisolon terápia alkalmazását a mycotikus infekciót kísérő heves gyulladási reakció, valamint az erythema nodosum együttes fennállása indokolta. Két hét elteltével az erythema nodosumnak megfelelő csomók, illetve a papulo-pustulosus bőrtünetek regrediáltak, a hajás fejbőrön észlelhető góc kapcsán a gyulladási tünetek és a szubjektív panaszok is igen jelentősen mérséklődtek (3, 4, 5. ábra). A páciens 8 héten keresztül kapta a terbinafin kezelést, 4 héten át részesült prednisolon terápiában. A 8 hetes kontroll vizsgálaton a haj viszanövekedése megindult, hegképződés nem alakult ki (6. ábra).

## Megbeszélés

A hajás fejbőrre lokalizálódó mycotikus fertőzések igen gyakoriak gyermekkorban: a WHO adatai szerint a pyoderma után a tinea capitis a leggyakrabban előforduló bőrfertőzés ebben a populációban. A tünetek morfológiája és súlyossága igen változatos. Extrém heves gyulladási reakcióval kísért variánsa a kerion Celsi (elnevezése a görög *kerion*, lépesmész szóból származik; Celsus darázs-fészkeként is szokás emlegetni, hiszen az első leírása Celsus ókori római orvostól származik.). Leggyakrabban az antropofil *Trichophyton* (*Trichophyton tonsurans*) törzsek állnak a fertőzés hátterében, ritkábban a zoophil *Microsporum* (*Microsporum canis*) fertőzés, azonban az esetek kb. 40%-ában nem sikerül kórokozót azonosítani. A rossz higiénés és szociális-társadalmi körülmények, a zsúfoltság a súlyos fertőzés rizikófaktorai közé sorolhatóak, főleg gyermekek, férfiak esetében 3–4-szer gyakrabban alakul ki a kórkép (1, 2, 3, 4). A fertőzés leggyakrabban kisgyermekkorban és gyermekkorban fordul elő. Serdülőkorban a faggyúmirigyek működése fokozódik, ezt megelőzően a bőrön az alacsonyabb zsírsav koncentráció a bőr pH-értékének növekedését eredményezi, elősegítve a dermatophytonok kolonizációját és az infekciók manifesztálódását (2). Az esetek jelentős részében a kerion Celsi a hajás fejbőr gyulladási reakciójával nem kísért mycotikus fertőzésnek talaján alakul ki. A hosszú ideje fennálló, nem kezelt fertőzés, az immunszuppresszió, a lokális kortikoszteroid és az elhúzó antibiotikum használat jelentősen növeli a heves gyulladási reakció kialakulásának esélyét (1). A kórkép általában élesen körülhatárolt, pustulákat, suppuráló csomókat tartalmazó, virágágyásszerűen előemelkedő, kifejezetten érzékeny terime formájában manifesztálódik a hajás fejbőr területén (1, 2).

### *A kerion Celsi diagnózisa*

A tinea capitis diagnosztikájában -a jellegzetes klinikai kép mellett- a rendelői diagnosztikánk megerősítésében segítséget nyújthat a dermatoszkóp (trichoscopia), illetve a Wood-fény, amelyben a *Microsporia capitis* fertőzés által érintett terület zölden, sárgás-zölden fluoreszkál.

Tompá kék fényen fluoreszkál a *Trichophyton schoenleinii*, bizonyos *endothrix* dermatophytonok, mint a *T. tonsurans* és a *T. violaceum* egyáltalán nem fluoreszkálnak Wood-fényben. *Endothrix* fertőzés esetén, mikroszkópos

vizsgálattal a hajszál spórákkal való kitöltöttsége figyelhető meg. A hajás fejbőr mycotikus eredetű megbetegedései esetén *endothrix* fertőzést leggyakrabban a *M. audouinii*, *M. canis*, *M. ferrugineum*, *T. mentagrophytes* és *T. verrucosum* fajok okoznak, míg az *endothrix* típusú fertőzések hátterében általában a *T. tonsurans*, *T. violaceum* és a *T. soudanense* kórokozók állnak.

Az *ecto-* és *endothrix* trichomycosis esetében egyaránt a hajszálak letörése figyelhető meg. *Microsporia capitis* kapcsán jellegzetesnek mondható, hogy a hajszálak a tövüknél azonos magasságban törnek le. Kerion Celsi fennállása esetén a gyulladt szőrtüszőkből a hajszálak gyakran könnyen kiemelhetők.

Trichoscopia során a letört hajszálak mellett leggyakrabban dugóhúzó alakú hajszálakat (rövid hajszálak, amelyek dugóhúzóhoz hasonlóan feltekerednek), cikcakkos hajszálakat (rövid hajszálak, amelyekben több hajlítás van) és vonalkódszerűen (morze-szerűen) elrendeződő hajszálakat észlelhetünk; ezek mellett erythema, folliculáris keratosis, pörkképződés és finom lisztszerű hámlás (jellegzetes *Microsporum canis* fertőzésben) színezheti a dermatoszkópos képet. A *Trichophyton* nemzetség okozta tinea capitisben a dugóhúzó alakú hajszálakat jóval gyakrabban észlelhetjük, mint a *Microsporum* fertőzések esetén. Kerion Celsi fennállásakor a hajszálak törése, a klasszikus „black-dots” jel mellett pustulák uralkodnak a dermatoszkópos képen.

A kórokozó pontos azonosításához mikroszkópos és tenyésztési vizsgálat szükséges, amelyhez tinea capitis esetén hámkaparek- és hajszálmintavétel (hajhagymával együtt) javasolt. A kaparekot érdemes a lézió széli részéről venni, a fertőzött bőrfelületről steril tompa élű pengével vagy kaparókéssel. A mintavételt a kezelés megkezdése előtt, vagy négy-hat hetes kezelésmentes periódust követően javasolt elvégezni. Tinea capitis esetén a minta mikroszkópos és tenyésztési vizsgálata is szükséges, amely továbbra is arany standardnak számít az újonnan megjelenő diagnosztikai lehetőségek mellett. A mintákat leggyakrabban Sabouraud-glukóz agarra oltják, ez a standard táptalaj, amely antibiotikumot és penészgombát gátló adalékanyagot is tartalmazhat. A mintákat többnyire 26 vagy 37 Celsius fokon inkubálják, de a hőmérséklet és az inkubációs idő a gombafajtól függően eltérő lehet.

Általánosan elmondható, hogy a tenyésztési kiértékelése dermatophytonok esetén átlagosan 7–21 nap, sarjadzó gombák esetén pedig 7–10 nap múlva végezhető el. Ezért a bőr gombás fertőzéseinek gyors kimutatására, azonosítására az elmúlt évtizedben több PCR módszertanon alapuló molekuláris tesztet, illetve a fehérjeprofilokra alapozó tömegspektrum alapján differenciáló MALDI-TOF MS technológiát fejlesztettek ki. Ezen vizsgálati lehetőségek a mindennapi rutin klinikai ellátásban egyelőre nem elérhetőek (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

2023-ban *Aurore Anton és francia munkacsoportja* közleményükben bemutatták a DendrisCHIP® technológiát, amely egy új, gyors és pontos, ígéretes módszer lehet a jövőben, elsősorban a dermatophyta fertőzések rutin diagnosztizálásában (10).

A kerion Celsinek hisztológiailag az alábbi négy stádiumát különböztethetjük meg: suppuratív folliculitis, suppuratív folliculitis és dermatitis, suppuratív folliculitis és suppuratív-granulomatosis dermatitis, suppuratív-granulomatosis dermatitis és fibrotizáló dermatitis. Suppuratív folliculitisben klinikailag erythaemás plakk és pustulák megléte figyelhető meg, szövettanilag perifollicularis gyulladáshoz infiltráció (neutrophil granulocyták, lymphocyták és plazmasejtek), valamint spongiosis jellemző, a hajszálak katagén fázisban vannak. A második stádiumban klinikailag erythaemás, beszűrt plakk, papulák és pustulák észlelhetők, a plakk széli részén hámlás látható. Szövettanilag a papillaris dermis oedemája, neutrophil granulocytákban gazdag perifollicularis és perivascularis infiltráció jellemző. A harmadik stádiumban a gyulladáshoz klinikai tünetek mellett az alopecia is megfigyelhető, a hisztológiai vizsgálat során neutrophil granulocyták, lymphocyták és plazmasejtes infiltráció, valamint granulomatosis gyulladáshoz látható. A negyedik stádiumban a kiterjedt hajvesztés mellett hegesezés észlelhető; szövettanilag gyulladáshoz sejtes infiltráció, granulomaképződés, a kollagén rostok mennyiségének növekedése és hegesező alopecia látható (2, 3).

A differenciál diagnózis során a betegséget főleg a bakteriális infekciótól, a pyogén fertőzéstől, a dissecáló folliculitistól szükséges elkülöníteni.

A klinikai kép bakteriális fertőzést utánozhat, a szisztémás antibiotikummal történő kezelés és a sebészeti feltárás mellett a tünetek természetesen progrediálnak. Bakteriális szuperinfekció, nyaki nyirokcsomó duzzanat sok esetben megfigyelhető. A kórkép hegesező alopecia hátrahagyásával gyógyulhat. A súlyos gyulladáshoz reakció hátterében a

kórokozóval szembeni túlérzékenységi reakció játszik szerepet. Kezelésében alapvető az agresszív szisztémás antimycotikus terápia (terbinafin, itraconazol, flukonazol) a hegesezés megelőzése érdekében.

#### A kerion Celsi terápiaja

A tinea capitis kezelése szisztémás antifungális terápiát jelent, ugyanis a lokális szerek nem hatolnak be a hajszálak folliculusaiba. A nemzetközi irodalom alapján első vonalbeli kezelés a griseofulvin és a terbinafin, alternatív terápiás lehetőségek az itraconazol, a ketokonazol és a flukonazol (1. táblázat) (1, 11). Az ideális szisztémás antifungális kezelésnél figyelembe kell venni a hatékonyságot, a biztonságosságot, a tolerálhatóságot, a beteg compliance-ét, a hazai viszonylatban elérhető gyógyszerformákat, valamint a gyógyszerelés költségét is. A terápia indítása előtt kívánatos a kórokozó törzs mikológiai azonosítása az eredményesség növelése érdekében (12). Az 1950-es évektől fogva a griseofulvin volt a tinea capitis kezelésének arany standardja, ami hatékony a *Microsporum*, a *Trichophyton* és az *Epidermophyton* speciekkel szemben, ugyanakkor a terápia hosszú időtartama (6-12 hét) miatt a betegek compliance-e jelentősen csökkenhet (5, 12). Egyes szerzők szerint perzisztáló infekciót okoz és növeli a tünetmentes hordozók számát, beszerezhetőségével kapcsolatban is problémák merültek fel az utóbbi években (2, 5). A gyógyszernek mikrokristályos és ultramikrokristályos formája létezik, mind a tabletták, mind pedig a szirup esetében. A mikrokristályos forma dózisa gyermekeknél 20-25 mg/kg/nap, az ultramikrokristályos formának a jobb felszívódás miatt 10-15 mg/kg/nap. A griseofulvin alkal-

Hatóanyag (gyári név)	Gyermekkori adagolás	Kezelés időtartama
Terbinafin	10–20 kg: 62,5 mg/nap 20–40 kg: 125 mg/nap >40 kg: 250 mg/nap vagy 4–6 mg/kg/nap	<i>Trichophyton spp.</i> : 2–6 hét <i>Microsporum spp.</i> : 8–12 hét
Griseofulvin Mikrokristályos Ultramikrokristályos	20–25 mg/kg/day 10–15 mg/kg/day	6–12 hét, vagy ameddig a tenyésztés nem lesz negatív
Itraconazol	Kapszula: 5 mg/kg/nap  Oldat: 3 mg/kg/nap ( <i>Mo-on nem elérhető</i> )	Napi adagolás: 2–6 hét <i>Trichophyton spp.</i> : 2-4 hét <i>Microsporum spp.</i> : 4-6 hét Pulzus kezelés (1 hét kezelés, majd 2 hét szünet az első 2 ciklus között, majd 3 hét szünet a 2. és 3. ciklus között): 2-3 ciklus
Fluconazol	Napi adagolás: Oldat: 3–6 mg/kg/nap Kapszula: 6 mg/kg/nap Heti adagolás: 8 mg/kg hetente egyszer	3-6 hét  8-12 hét

1. táblázat

Tinea capitis szisztémás kezelése gyermekkorban

mazása biztonságos, kevés a mellékhatása, ezek közül a fejfájás és a gasztrointesztinális tünetek emelendők ki. Ritkán fényérzékenységet, illetve morbilliform exanthemát okozhat a gyógyszer. Nem alkalmazható porphyriában, lupus erythematosus és súlyos májlézió esetén. Mivel súlyos mellékhatás, leukopaenia és májtoxicitás ritkán fordul elő, ezért rutinszerű laborvizsgálatok nem szükségesek, csak nagy gyógyszerdózis, vagy elhúzódó terápia alkalmazása esetén. (2, 4, 12).

Hazai viszonylatban gyermekkorban a terbinafin a leggyakrabban használt gombaellenes szer, ami különösen hatékony a *Trichophyton* speciesekkel (*T. tonsurans*, *T. violaceum*) szemben, *Microsporum* törzsek okozta fertőzéseknel általában hosszabb terápia szükséges. Alkalmazása 4-6 mg/kg/nap dózisban javasolt 2-4 héten át, egyszerűsített adagolása 10-20 kg között napi 62,5 mg, 20-40 kg között napi 125 mg, 40 kg felett pedig napi 250 mg (12, 13). A *Microsporum* fertőzések kapcsán a terbinafint 8-12 hétig szükséges alkalmazni, míg *Trichophyton* fertőzések esetén elegendő lehet a 4 hetes kezelés (14). A gyógyszer felszívódását nem befolyásolja az étkezés. A terbinafin kifejezett lipofil és keratofil tulajdonságú, emiatt gyorsan megjelenik a bőrben, majd a stratum corneumban akumulálódik, magas koncentrációt ér el a hajszálak folliculusaiban és a faggyúmirigyekben gazdag bőrtüneteken. Ritkán észlelhető mellékhatásai közé tartozik a fejfájás, a szédülés, a gasztrointesztinális panaszok, a bőrtünetek, az íz- és szagérzékelési zavarok és a depresszió. A terápia alatt a vérkép és a transzaminázok vizsgálata megfontolandó (2, 4).

Az itraconazol mind a *Trichophyton*, mind a *Microsporum* speciesek esetén jó hatásfokkal alkalmazható. Gyermekgyógyászati dózisa 5 mg/kg/nap, a kapszulát étkezés közben kell bevenni. Folyamatos napi és pulzus kezelési séma alkalmazható, a folyamatos kezelési sémát követve a kezelés időtartama tinea capitisban 2-6 hét, a gyógyulási arány 85,7%, illetve 88%. Mellékhatásai közé tartozik a fejfájás, gyomor-bélrendszeri panaszok, bőrküetés és esetenként transzamináz eltérések. Kalcium-csatorna blokkolókkal együtt alkalmazva perifériás oedémáról számoltak be (2, 4, 12).

A fluconazol kiemelkedő vízdoldékonyságú, fungisztikus triazol származék, ez eredményezi kiváló orális biohasznosulását; a gyógyszer jól tolerálható, kitűnő biztonságprofíllal rendelkezik. Az egyetlen antifungális szer, amely Magyarországon szirup formájában elérhető. Adagolása gyermekkorban tinea capitis esetén 3-6 mg/ttkg/nap 3-6 hétig, illetve alternatív kezelési lehetőség a heti egyszeri 8 mg/ttkg pulzus adagolás 8-12 héten keresztül. *Trichophyton* fajok esetén a 2-4 hetes fluconazol kezelés a 6 hetes griseofulvin terápiával egyenértékű (5, 15). Leggyakrabban előforduló mellékhatások: fejfájás, gasztrointesztinális panaszok, ritkán hepatotoxicus hatás és vérkép eltérések is előfordulhatnak (4).

Egy 2018-as Cochrane vizsgálat szerint az itraconazol és a terbinafin kezelés kapcsán észlelhető a legnagyobb arányú mikológiai gyógyulás, a griseofulvin és a terbinafin kezelés mellett a legnagyobb mértékű a klinikai javulás

és a teljes gyógyulási arány. A flukonazol hatékonysága megegyezik a *Microsporum* és a *Trichophyton* törzsekkel szemben. Az itraconazol és a terbinafin hatékonyabban alkalmazhatóak a *Trichophyton*, mint a *Microsporum* fertőzésekkel szemben. A *Trichophyton* fertőzések kapcsán a terbinafin, az itraconazol és a flukonazol hatékonysága megegyezik a griseofulvin effektivitásával (14).

A helyi terápia kiegészítő kezelésként alkalmazható szelénium-szulfid, povidon-jód, ketokonazol vagy ciclopirox sampon, heti 2-3 alkalommal. A lokális készítmények használatával csökkenthető a recidiváló fertőzések gyakorisága és rövidülhet a szisztémás kezelések időtartama, a samponok elősegítik a pikkelyek leválasztását és a spórák eltávolítását. A helyi antifungális krémeket naponta egyszer javasolt alkalmazni a lézióra, a samponokat heti két-három alkalommal szükséges használni 2-4 héten keresztül (1, 2, 4, 12, 13, 14, 15).

Gyakran felmerül kérdésként a szülők, illetve az óvoda vagy az iskola részéről, hogy tinea capitis fennállása esetén a gyermek járhat-e közösségbe. A teljes gyógyulás általában hosszú heteket, akár hónapokat vesz igénybe, így nem célszerű a beteget kivenni az oktatási intézményből, azonban fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a fésűt, a hajkefét, a sapkát, a kalapot, a kapucnis ruházatot csak a beteg viselje, a fertőzés terjedésének megakadályozása érdekében (4).

A szisztémás kortikoszteroidok alkalmazása ellentmondásos kerion Celsi fennállása esetén. Egy randomizált, összehasonlító vizsgálat eredményei szerint nem volt szignifikáns különbség a griseofulvin monoterápia és a kombinált griseofulvin-prednisolon terápia hatékonyságában (16). A szisztémás szteroid terápia csökkenti a súlyos, gyulladáshoz vezető reakciót, illetve az *id* reakcióra is jótékony hatású. Klinikai gyakorlatunkban a 0,5-1 mg/kg/nap dózisban 2-4 héten át alkalmazott rövid távú szteroid (prednisolon) terápia gyermekekben jól tolerálható, hatékony kiegészítő kezelés a szisztémás antimycotikus kezelés mellett (4, 17, 18). Bakteriális szuperinfekció esetén szisztémás antibiotikum alkalmazása javasolt.

Az erythaema nodosum igen gyakori, általában az alsó végtagok feszítő felszínére lokalizálódó nodularis panniculitis. Az kórkép hátterében leggyakrabban *Streptococcus* és *Yersinia* fertőzések állnak, de egyéb fertőzések, különféle gyógyszerek, sarcoidosis, rheumatoid arthritis és gyulladáshoz vezető bélbetegségek kóroki szerepe is feltételezhető. A dermatophyton infekciók és az erythaema nodosum kapcsolata ritka entitás: az angol nyelvű szakirodalomban a II. világháború óta 18 esetiport került közlésre az erythaema nodosum és a kerion Celsi együttes előfordulásáról gyermekkorban. Az esetek túlnyomó többségében *T. mentagrophytes* kóroki szerepe igazolódott a kerion Celsi hátterében, emellett egy-egy kázusban *T. verrucosum*, *T. sulfureum*, *T. gypseum*, *T. rubrum*, *Epidermphyton floccosum* és *Microsporum canis* identifikálására került sor. Az esetek többségében az erythaema nodosum az antifungális terápia bevezetését követően manifesztálódott (17, 19, 20, 21, 22).

Az erythaema nodosum patomechanizmusában a kiserek falában bekövetkező immunkomplex lerakódás, il-



letve késői típusú túlérzékenységi reakció egyaránt szerepet játszhat. A *T. mentagrophytes* infekció robosztus celluláris immunválaszt indukál *in vivo* és *in vitro* körülmények között egyaránt (17). A fenti esetekben az erythema nodosum *id-* vagy dermatophytid reakció következménye: a fungális antigének hatására a primer fertőzés helyétől távolabb kialakult gyulladásos válaszreakció keletkezik. A reakció az alsó végtagok erysipelas-szerű dermatitise, urticaria, vesicularis és papulopustulosus erupció, scarlatiniform exanthema, erythema multiforme, erythema annulare centrifugum és erythema nodosum formájában manifesztálódhat (a *Dermatophyton* fertőzések kapcsán az esetek 17%-ában jelentkeznek) (17, 19, 20, 21). A IV. típusú túlérzékenységi reakció hátterében az antifungális kezelés hatására nagy mennyiségben felszabaduló antigének is szerepet játszhatnak (17, 19, 20, 21). Kerion Celsi fennállása esetén viszonylag gyakori a dermatophytid reakció jelentkezése (23). Az *id*-reakciót igen lényeges elkülöníteni az antifungális gyógyszerek által előidézett allergiás reakcióktól, hiszen ez utóbbi miatt tévesen leállításra kerülhetnek a gyógyszerek (19, 20, 21). Esetünkben az erythema nodosum a hajás fejbőr súlyos, mycoticus gyulladásos tünetét követően néhány nappal alakult ki.

## IRODALOM

- Chiriac A., Diaconeasa A., Voicu C., és mtsai.: Kerion Celsi in infants and children – A narrative review 2010-2023. *Mycoses*. (2024) 67(1), e13675. DOI: 10.1111/myc.13675
- John AM., Schwartz RA., Janniger CK.: The kerion: an angry tinea capitis. *Int J Dermatol*. (2018) 57(1), 3-9. DOI: 10.1111/ijd.13423
- Isa-Isa R., Arenas R., Isa M.: Inflammatory tinea capitis: kerion, dermatophytic granuloma, and mycetoma. *Clin Dermatol*. (2010) 28(2), 133-136. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.013.
- Paller AS., Mancini AJ.: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. Elsevier 4th ed. (2011)
- Gupta A., Friedlander SF., Simkovich AJ.: Tinea capitis: An update. *Pediatr Dermatol*. (2022) 39(2), 167-172. DOI: 10.1111/pde.14925.
- Panigrahi A., Sil A., Biswas SK.: Tinea Capitis: Bedside Diagnosis by Dermoscopy. *J Pediatr*. (2020) 222, 248. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.034.
- Nagy E., Ábrók M., Bartha N., és mtsai.: Special application of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical microbiological diagnostics. *Orv Hetil*. (2014) 155(38), 1495-1503. DOI: 10.1556/oh.2014.29985
- da Cunha KC., Riat A., Normand AC., és mtsai.: Fast identification of dermatophytes by MALDI-TOF/MS using direct transfer of fungal cells on ground steel target plates. *Mycoses*. (2018) 61(9), 691-697. DOI: 10.1111/myc.12793.
- Paugam A., L'ollivier C., Viguié C., és mtsai.: Comparison of real-time PCR with conventional methods to detect dermatophytes in samples from patients with suspected dermatophytosis. *J Microbiol Methods*. (2013) 95(2), 218-22. DOI: 10.1016/j.mimet.2013.08.015.
- Anton A., Plinet M., Peyret T., és mtsai.: Rapid and Accurate Diagnosis of Dermatophyte Infections Using the DendrisCHIP® Technology. *Diagnostics (Basel)*. (2023) 13(22), 3430. DOI: 10.3390/diagnostics13223430.
- Chen X., Jiang X., Yang M., és mtsai.: Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children: An abridged cochrane review. *J Am Acad Dermatol*. (2017) 76(2), 368-374. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.08.061
- Bennassar A., Grimalt R.: Management of tinea capitis in childhood. *Clin, Cosmet Invest Dermatol*. (2010) 3, 89-98.
- Hay R.: Therapy of skin, hair and nail fungal infections. *J Fungi*. (2018) 4(3), 99. DOI: 10.3390/jof4030099.
- Gupta AK., Mays RR., Versteeg SG., és mtsai.: Tinea capitis in children: a systematic review of management. *J EADV*. (2018) 32(12), 2264-2274. DOI: 10.1111/jdv.15088.
- Gonzalez U., Seaton T., Bergus G., és mtsai.: Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Sys Rev*. (2007) 17(4), CD004685. DOI: 10.1002/14651858.CD004685.pub2
- Hussain I., Muzaffar F., Rashid T., és mtsai.: A randomized, comparative trial of treatment of kerion celsi with griseofulvin plus oral prednisolone vs griseofulvine alone. *Med Mycol*. (1999) 37(2), 97-99.
- Castriota M., Ricci F., Paradisi A., és mtsai.: Erythema nodosum induced by kerion celsi of the scalp in a child: a case report and mini-review of literature. *Mycoses*. (2013) 56, 200-203. DOI: 10.1111/myc.12020
- Proudfoot LE., Higgins EM., Morris-Jones R.: A retrospective study of the management of pediatric kerion in trichophyton tonsurans infection. *Pediatr Dermatol*. (2011) 28(6), 655-657. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01645.x
- Zaraa I., Trojjet S., Guellali N., és mtsai.: Childhood erythema nodosum associated with kerion celsi: a case report and review of literature. *Pediatr Dermatol*. (2012) 29(4), 479-482. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01523.x
- Romano C., Gaviria EM., Feci L., és mtsai.: Erythema nodosum complicating kerion of the scalp caused by trichophyton mentagrophytes. *J EADV*. (2016) 30(2), 357-359. DOI: 10.1111/jdv.12775
- Bassi N., Kersey P.: Erythema nodosum complicating a case of kerion celsi of the scalp due to Trichophyton mentagrophytes. *Clin Exper Dermatol*. (2009) 34, 621-638. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2008.02995.x
- Herzum A., Garibeh E., Gariazzo L., és mtsai.: Erythema nodosum triggered by kerion celsi in pediatrics: literature review and case report. *An Bras Dermatol*. (2024) 99(2), 312-315. DOI: 10.1016/j.abd.2023.02.009
- Topaloglu DF., Karadag AS.: Are dermatophytid reactions in patients with kerion celsi much more common than previously thought? A prospective study. *Pediatr Dermatol*. (2015) 32(5), 635-640. DOI: 10.1111/pde.12515

Érkezett: 2024.07.02.

Közlésre elfogadva: 2024.07. 08.



## Phaeohyphomycosis immunokompromittált betegben

### Phaeohyphomycosis in an immunocompromised patient

ANKER PÁLMA DR.<sup>1\*</sup>, MEDVECZ MÁRTA DR.<sup>1\*</sup>, MIHALIK NOÉMI DR.<sup>1</sup>,  
SINKÓ JÁNOS DR.<sup>2</sup>, SAX BALÁZS DR.<sup>3</sup>, OSTORHÁZI ESZTER DR.<sup>1,4</sup>, HOLLÓ PÉTER DR.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>

Dél-Pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest<sup>3</sup>

Semmelweis Egyetem, Mikrobiológiai Intézet, Budapest<sup>4</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A phaeohyphomycosisok gombás fertőzések ritka csoportja, melyet pigmentált fonalú penészgombák okoznak. Hátterében számos gombafaj állhat, a subcután fertőzések gyakori klinikai manifesztációja a subcután nodus, abscessus, cysta. A szerzők egy 52 éves, szívtranszplantáció miatt immunosupprimált beteg esetét mutatják be, akinél mindkét lábon subcután erythemás, livid nodusok jelentkeztek. Szövetteni vizsgálat során kiterjedt dermális lobos beszűrődés mellett PAS reakcióval pozitív szeptált gombaelemek voltak láthatóak, ismételt szövetteni mintavétel és tenyésztés során *Curvularia* sp. infekció igazolódott, a biopátumban észlelt növényi tüske a traumás inokuláció tényét támogatta. A beteg bőrtünetei 4 hónapig tartó voriconazol terápia mellett szűntek.

#### Kulcsszavak:

**phaeohyphomycosis – *Curvularia* sp. – immunosuppresszió – szervtranszplantáció – voriconazol**

#### SUMMARY

Phaeohyphomycosis comprises a rare group of fungal infections caused by pigmented filamentous (mold) fungi, caused by various species. The most common manifestations of subcutaneous infection include subcutaneous nodules, abscesses, and cysts. The authors present the case of a 52-year-old patient, immunosuppressed due to heart transplantation, who developed subcutaneous erythematous, livid nodules on both legs. During histological examination, in addition to extensive dermal lobular infiltration, PAS reaction-positive septated fungal elements were visible. During repeated histological sampling and culture *Curvularia* infection was confirmed. The plant spike detected in the second biopsy supported the fact of traumatic inoculation. The skin signs resolved after 4 months of voriconazole therapy.

#### Key words:

**phaeohyphomycosis – *Curvularia* sp. – immunosuppression – organ transplantation – voriconazole**

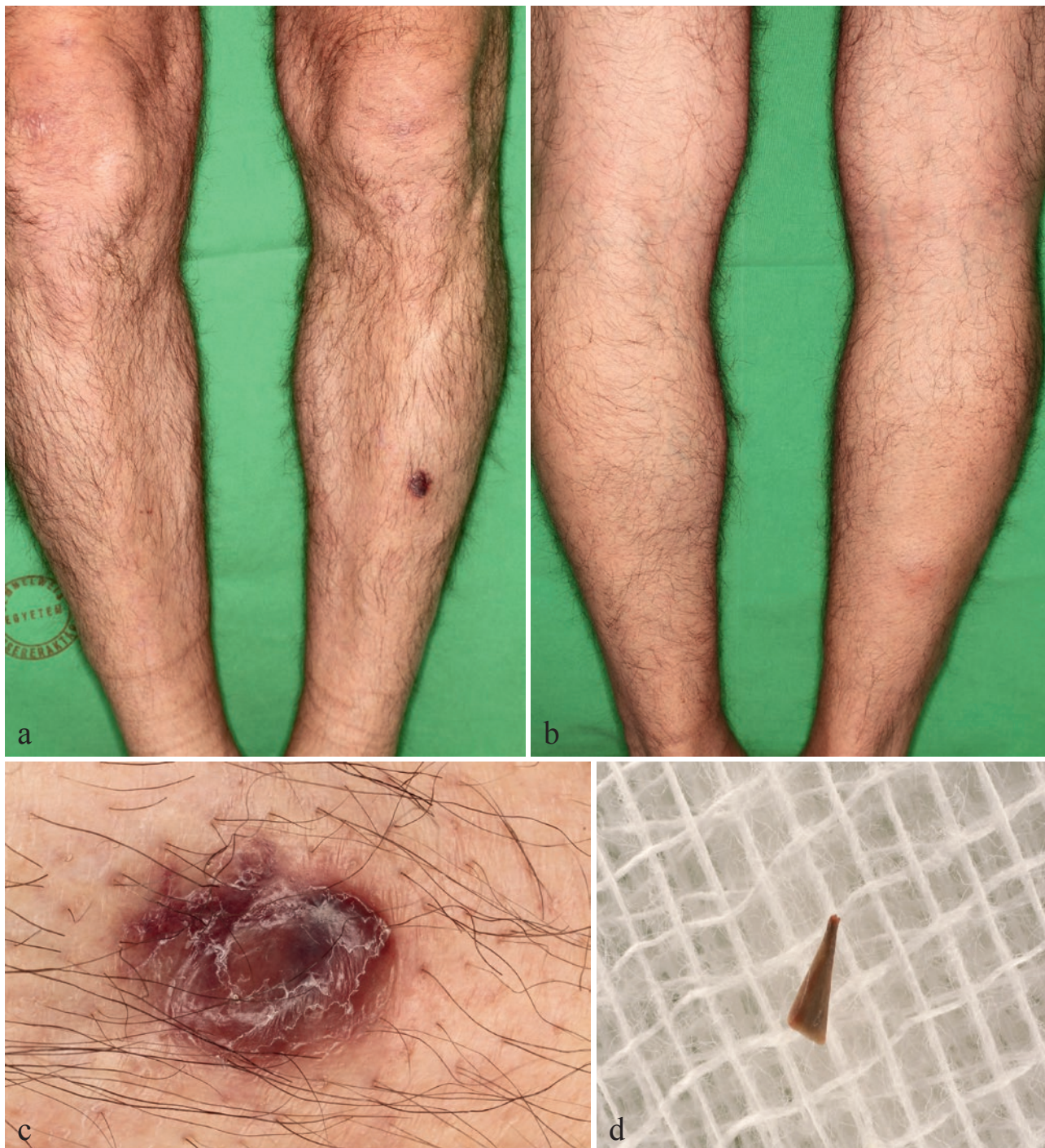
A phaeohyphomycosisok gombás fertőzések ritka csoportja, melyet pigmentált fonalú penészgombák okoznak. Hátterében számos gombafaj állhat, a subcután fertőzések gyakori klinikai manifesztációja a subcután nodus, abscessus, cysta, mely a fertőződés mechanizmusa alapján elsősorban a végtagokon jelentkezik (1). A phaeohyphomycosist, mint külön fogalmat, először 1974-ben Ajello különítette el szövetteni jellemzők alapján (2). A pigmentált fonalú penészgombák által okozott phaeohyphomycosisok szövetteni preparátumon sötét, szeptált mycelium formájában láthatóak, nem mutatják a chromoblastomycosisra jellemző ún. muriform, hosszanti és keresztirányú septumokkal elválasztott sejteket ill. a gombás mycetomára jellemző granulomákat.

A pigmenttermelés következményeként a tenyészetek sötét vagy fekete megjelenésűek, szövetteni vizsgálat során hasonlóan sötét mycelium látható. A pigmenttermelés a phagocytosis akadályozása révén fontos virulanciafaktor is (3, 4). A phaeohyphomycosis felszínes vagy lokálisan invazív subcután, ocularis, ill. paranasalis sinusokat érintő mély és idegrendszeret érintő disszeminált fertőzésekhez vezethet (3). Számos, a talajban, bomló növényeken előforduló szaprofita gomba okozhatja. A leggyakoribb patogének éghajlat függvényében eltérőek, hazánkban elsősorban az *Alternaria* nemzetség egyes tagjai gyakoriak. A phaeohyphomycosisok elsősorban a trópusi és szubtrópusi éghajlaton gyakoriak, azonban a népvándorlás, a turizmus és az immunosuppresszió el-

terjedésével világszerte előfordulhatnak (5). Az infekció rendszerint traumás inokuláció révén történik. Az esetek 78%-ában immunszuppresszióhoz köthető, különösen veszélyeztetettek a szolid szerv transzplantáción átesett betegek (6). Immunkompetens egyéneknél ritkán okoz fertőzést, rizikócsoportba tartoznak a mezőgazdaságban dolgozók, rossz szocio-ökonómiai státuszban élő személyek (7).

## Esetismertetés

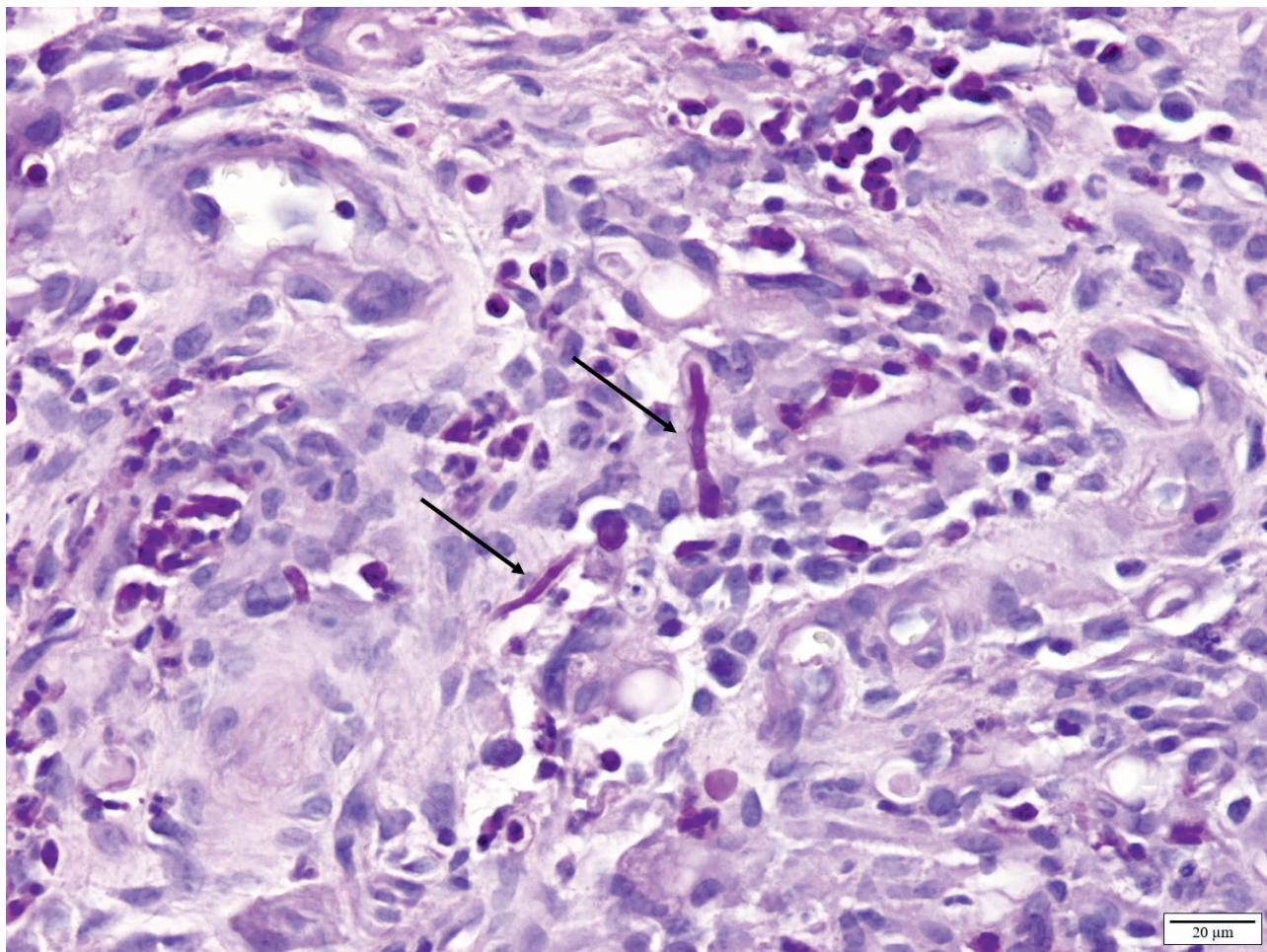
A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika ambulanciáján 2014-ben diagnosztizált cutan phaeohyphomycosis esetét ismertetjük. Az akkor 52 éves, élsportoló férfibeteg anamnesisében dilatatív cardiomyopathia miatt orthotopicus szívtranszplantáció, ennek kapcsán immunszuppresszió, valamint szívizombiopszia után kialakult jobb oldali vena jugula-



1. a, b, c, d ábra

A phaeohyphomycosis bőrtünetei immunszupprimált betegünk esetében. Az alsó végtagokon több subcután csomó (a, b), a bal pretibialis régióban egy 2 cm-es livid nodus (a, c) Bőrbíopszia során a bioplátumból eltávolított idegentest (növényi tűske), mely megerősítette a traumás inokuláció tényét (d)





2. ábra

Bőrszöveti vizsgálat. A reticularis dermis mélyebb területein diffúz, acut és chronicus lobsejtes beszűrődés és bevérzés mellett, gombafonalak, szeptált hifák (nyíl) és spórák figyelhetők meg. PAS preparátum, 60x nagyítás

ris internát, v. brachiocephalicát és v. subclaviát érintő thrombus miatt antikoaguláció szerepelt. A 4 hónapja transzplantált férfi lábszárain kb. 2 hónapja észlelt bőrtünetek miatt kértek bőrgyógyászati konziliumot. Státuszából kiemelendő a multiplex, mindkét oldali lábszáron észlelt 1 cm-es halvány erythemas, subcután csomó ill. a bal pretibialis régióban észlelt 2 cm átmérőjű, subcután, a bőrfelszínből előemelkedő livid csomó (1. a., b., c., d. ábra). Korábban furunculus iránydiagnózissal helyi antibiotikum kezelésben részesült eredménytelenül. Dermatológiai vizsgálatakor a terápiareszisztens, bilaterális, multiplex csomók esetében az infekció mellett a vasculitis diagnózisának lehetősége is felmerült, ezért a bal pretibialis régióban észlelt nodus diagnosztikus excisiója történt. Fénymikroszkópos szövettani vizsgálat során kiterjedt dermalis lobos beszűrődés volt megfigyelhető, amelyben néhány szeptált, PAS reakcióval pozitív fonalas gombaelem, ill. spóra ábrázolódott (2. ábra). Direkt immunfluoreszcens vizsgálata néhány dermalis C3 pozitív érfestődés mellett kórjelző IgM, IgG, IgA fluoreszcenciát nem jelzett. Immunszerológiai vizsgálata negatív volt. Mikológiai és bakteriológiai vizsgálat céljából a sebkörnyék felületéről végzett leoltásból kórokozó nem tenyésztett ki, az *Aspergillus* szerológiai vizsgálat és hemokultúra negatív volt. Ismételt bőrbioopszia történt szövettani vizsgálat és a mély szövetmintából indított mikológiai verifikáció,

tenyésztés céljából. A műtéti anyagban idegen testet, egy 3 mm-es fekete színű növényi tüskét észleltek (1. d. ábra). A beteg a célzott anamnézifelvételkor megerősítette a kerti munkavégzés során a növényi részek, tüskék okozta sérülést. A bőr hisztológiai vizsgálata újból megerősítette a phaeohyphomycosis diagnózisát és ezzel összhangban a szövetmintából tenyésztés során *Curvularia* fertőzés igazolódott, ezért kontamináció nem merült fel. Koponya, mellkas és has CT vizsgálat során disszeminációra utaló eltérés nem ábrázolódott. Infektológiai konzilium történt, ahol per os 2x200 mg voriconazol kezelést javasoltak, melyet hospitalizáció során állítottak be, az interakciók miatt a beteg által szedett warfarin és tacrolimus dózist csökkentették. A bőrtünetek az alkalmazott célzott terápia hatására 4 hónapon belül regrediáltak, a voriconazol kezelés leállíthatóvá vált. További bőrgyógyászati kontroll vizsgálatok során a korábbi fertőzések helyén hegképződés volt észlelhető.

## Megbeszélés

A phaeohyphomycosisok által leginkább veszélyeztetettek a szervátültetés miatt hosszasan immunszupprimált betegek (6), azonban nem elhanyagolhatóak az egyéb immunszuppressziót okozó betegségek (HIV, daganatos



betegségek, autoimmun betegségek) sem (8). A phaeohyphomycosisok gyakoriságát pontosan megítélni a betegség ritkasága miatt nehéz, az irodalmi adatok, egyre gyakoribb esetközlések arra engednek következtetni, hogy előfordulása növekszik. A fertőzés raritására és a széles klinikai spektrumra való tekintettel standard kezelési séma nincs. A soliter subcután nodulusok sebészi excíziója gyakran eredményes akár antifungális kezelés nélkül is. Multiplex csomók esetén, ill. immunkompromittált betegekben további kezelésként a szisztémás antifungális szereknek fontos szerepe van. A 2014-es ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) guideline választandó szerként itraconazol vagy voriconazol adását javasolja (1). A szervtranszplantáció miatt immunszuppresszóban részesülő betegeknél kiemelten fontos a gyógyszerinterakciók vizsgálata. Az antifungális terápiában alkalmazott azolok azonnali hatásként gátolják a CYP450 enzimrendszert, így a tacrolimus metabolizmusát, mely emelkedett szérumszinthez, toxicitáshoz vezethet. Emellett, az azolok a K-vitamin antagonisták szérumszintjét is emelhetik, ez által fokozottabbá válik szövödményként a vérzés rizikója (8). A fenti példák szemléltetik a multidiszciplináris betegellátás jelentőségét, és azt, hogy ezen betegcsoport szoros monitorozása és nyomon követése elengedhetetlen a ritka mycoticus infekciók megszüntetése és a megfelelő immunszuppresszió közötti egyensúly eléréséhez, valamint a veszélyes gyógyszerinterakciók elkerüléséhez.

#### Köszönetnyilvánítás:

Köszönjük Dr. Hársing Juditnak és Dr. Kuroli Enikőnek, hogy a szövettani felvételeket rendelkezésünkre bocsátotta.

#### IRODALOM

1. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J és mtsai.: ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clinical Microbiology and Infection*. (2014) 20, 47-75. doi:10.1111/1469-0691.12515
2. Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT és mtsai.: A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia*. (1974) 66(3), 490-498.
3. Thomas E, Bertolotti A, Barreau A és mtsai.: From phaeohyphomycosis to disseminated chromoblastomycosis: A retrospective study of infections caused by dematiaceous fungi. *Med Mal Infect*. (2018) 48(4), 278-285. doi:10.1016/j.medmal.2017.09.011
4. Sood A, Sinha A, Raman DK és mtsai.: Cutaneous Phaeohyphomycosis Presenting as a Progressive Disfiguring Lesion of the Face in an Immunocompetent Individual; A Rare Occurrence. *Indian Dermatol Online J*. (2020) 11(6), 975-978. doi:10.4103/idoj.IDOJ\_220\_20
5. Sánchez-Cárdenas CD, Isa-Pimentel M, Arenas R.: Phaeohyphomycosis: A Review. *Microbiology Research*. (2023) 14(4), 1751-1763. doi:10.3390/microbiolres14040120
6. Lo Porto D, Cona A, Todaro F és mtsai.: Phaeohyphomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series and Narrative Review of the Literature. *J Fungi (Basel)*. (2023) 9(3), doi:10.3390/jof9030283
7. Simon G, Török I, Hársing J és mtsai.: *Alternaria* fajok okozta cutan-subcutan phaeohyphomycosisok. *BVSZ* (2004) 80(4), 209-215.
8. Oberlin KE, Nichols AJ, Rosa R és mtsai.: Phaeohyphomycosis due to *Exophiala* infections in solid organ transplant recipients: Case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. (2017) 19(4). doi:10.1111/tid.12723

Érkezett: 2024.06.26.

Közlésre elfogadva: 2024.07.06.

# Biológiai terápia alatt jelentkező mycosisok

## Mycoses occurring during biological therapy

SAWHNEY IRINA DR., GELLÉN EMESE DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék,  
MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen

### ÖSSZEFOGLALÁS

A célzott biológiai terápiák fejlesztése jelentős előrelépéshez vezetett számos immunmediált gyulladásos betegség kezelésében, mint például a pikkelysömör (PsO), arthritis psoriatica (PsA), gyulladásos bélbetegség (IBD), rheumatoid arthritis (RA), spondylitis ankylopoetika (AS). A kezelt betegség patogenezisében kulcsszerepet játszó citokinek megcélzásával a szervezet veleszületett és adaptív immunválasza megváltozik, ami a fertőzések, különösen a gombás fertőzések fokozott kockázatához és fogékonyságához vezet. A felületes gombás fertőzések és a mucocutan candidiasis a leggyakoribb állapotok, amelyek biológiai szerekkel, különösen az IL-17 inhibitorokkal vannak összefüggésben. Az egészségügyi szolgáltatóknak tudniuk kell, hogy a biológiai szerek képesek megváltoztatni a gombás fertőzések tipikus megjelenését, így az időben felismert és kezelt fertőzések csökkentik a betegek morbiditását és mortalitását.

#### Kulcsszavak:

psoriasis – candidiasis – gombás fertőzés –  
biológiai terápia

### SUMMARY

The development of targeted biologic therapies has led to significant advances in the treatment of several immune-mediated inflammatory diseases like psoriasis (PsO), psoriatic arthritis (PsA), inflammatory bowel disease (IBD), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS). By targeting the cytokines which play crucial role in the pathogenesis of treated disease, there is disruption of hosts innate and adaptive immune response, leading to the increased risk and susceptibility to infections, especially fungal infections. Superficial fungal infections and mucocutaneous candidiasis are the most common and frequent conditions that associate with biologics, especially IL-17 inhibitors. Healthcare providers should know that biologics have an ability to alter typical presentation of fungal infections, so timely recognized and treated infection can reduce patients' morbidity and mortality.

#### Key words:

psoriasis – candidiasis – fungal infection –  
biological therapy

A biológiai terápia, mint célzott terápia megjelenésével, az elmúlt évtizedben jelentős változások történtek az immunmediált gyulladásos betegségek, mint a psoriasis (PsO), arthritis psoriatica (PsA), rheumatoid arthritis (RA), gyulladásos bélbetegség (IBD) kezelésében. A biológiai terápiák, a betegség pathomechanizmusában szerepet játszó citokin(ek)re hatva az immunrendszer modulációjához vezetnek. Azonban a hatásmechanizmusukból adódóan a szervezet kórokozókkal szembeni immunválaszát is akadályozhatják, ezáltal a bakteriális, virális, gombás fertőzések kockázatát fokozhatják.

Sok biológiai terápiában részesülő beteg esetén fennáll az immunrendszer szabályozási zavara, amely már eleve hajlamosítja őket gombás fertőzésekre. A biológiai terápiás szerek más immunszuppresszív gyógyszerekkel pl. kortikoszteroidokkal, nem biológiai betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (DMARD) kombinálva szintén hozzájárulnak a gombás fertőzések kockázatának növekedéséhez.

A gombás fertőzések, különösen az invazív gombás fertőzések, viszonylag ritkák, és a súlyos fertőzések kis részét teszik ki. Azonban a ritkaságuk ellenére előfordulhatnak biológiai terápiában részesülő betegek körében, jelentős morbiditást és mortalitást okozva, ezért fontos felismerni, kezelni és lehetőség szerint megelőzni kialakulásukat (1).

Jelen munkában a szerzők a gombás fertőzések és a psoriasis kezelésében jelenleg elérhető biológiai terápiás szerek kapcsolatát szeretnék áttekinteni.

### Mycosisok és az immunrendszer kapcsolata

A gombás fertőzések gyakorisága földrajzi régióként és a társadalmi, gazdasági helyzettől függően eltérő lehet, azonban a becsült előfordulása világszerte 20-25%.

Superficialis gombás fertőzést okoz a *Malassezia*, dermatophytonok, pl. *Micropsorium*, *Trichophyton* és a *Can-*

*didá*, melyek hypo- és hyperpigmentált, erythemás, hámló foltok, plakkok megjelenését eredményezik (2). Míg chromoblastomycosis, mycetoma és sporotrichosis esetén a gomba traumás inokulációja vezet subcutan mycosis kialakulásához, melyek közül a leggyakoribb a sporotrichosis. Immunszupprimált betegek esetén invazív fertőzést okozhatnak többek között a *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida*, *Histoplasma* és *Coccidioides* speciestek (3, 4).

A *Candida albicans* egy kommenzális élesztőgomba, amely gyakran megtelepedik az egészséges egyének szájában, a vastagbélben vagy a hüvelyben. Az immunrendszer károsodása vagy a *C. albicans* patogenitásának növekedése miatt a *C. albicans* kórokozóvá válhat (5).

A gombák elleni védekezésben az innate és adaptív immunrendszer is szerepet vállal. Az innate immunrendszer részéről a neutrophilek, monocyták, makrofágok és dendritikus sejtek a mintázatfelismerő receptorok (Toll-like, Nod-like, C-típusú lektin, retinsav-indukált gén-1) révén ismerik fel a gombák sejtfalának különböző részeit (pl.  $\beta$ -1,3-glükán,  $\beta$ -1,6-glükán, kitin, mannoproteinek), mely révén aktiválódik az NF- $\kappa$ B, MAPK és a calcineurin-NFAT útvonalak. Mindezek reaktív szabadgyökök (ROS), IL-1 $\beta$  és IL-18 citokinek felszabadulásához, inflammasoma aktivációhoz, NETosishoz, komplement aktivációhoz és az adaptív immunrendszer részéről a Th1, Th17 és CD8+ T sejtek aktivációjához vezetnek (6). A Th1 sejtek IFN- $\gamma$ -t és TNF- $\alpha$ -t szekretálnak; IFN- $\gamma$  hatására fokozódik az MHC I expresszió, antigén bemutatás, phagocytosis és az innate lymphoid sejtek szuperoxid termelése. A TNF- $\alpha$  a ROS felszabadulást, az immun sejtek infiltrációját és a regulatorikus T sejtek szuppresszióját eredményezi (4).

A Th17 sejtek fontos szerepet játszanak a mucocutan gombás fertőzések elleni védekezésben. Az IL-17 citokin családnak a neutrophil granulopoesisben, kemotaxisban, antimikrobiális peptidok expressziójában és a makrofágok aktiválásában is jelentős szerepe van. Az IL-17 citokin családon belül az IL-17A és IL-17F citokinek fontos szerepet játszanak az adaptív immunválaszban, különösen a bakteriális és gombás fertőzések ellen, míg az IL-17B, IL-17C és IL-17D funkciója kevésbé ismert. Az IL-17 fő funkciója a kemokinek és más citokinek (például a TNF- $\alpha$ ) termelődésének elősegítése, melyek neutrofileket és monocitákat toboroznak a T-sejt aktiváció helyére. Továbbá az IL-17 a bőr és a nyálkahártya szöveteinek *Candida* elleni immunitásának kulcsfontosságú citokinje (7). Emellett a Th17 sejtek elősegítik az intestinalis immunglobulin A termelést, mely a nyálkahártyák védelmét biztosítja a gombákkal szemben (3, 4, 8, 9).

Az IL-17-et a CD4+ Th17 lymphocyták, valamint a CD8+ T-sejtek és az innate immunitás sejtjei is szekretálják, beleértve a NK sejteket, a limfoidszövet-induktor sejteket is. A Th17 sejtek erős védelmet nyújtanak az extracelluláris kórokozókkal szemben, és részt vesznek az intracelluláris baktériumok és bizonyos vírusok elleni immunitás kialakításában, különösen a nyálkahártya felszínén.

Huppler és munkatársai kimutatták, hogy egerekben az IL-23/IL-17 immunitás tengely kritikus fontosságú a

*Candida* elleni immunitás szempontjából a szájgaratban olyan egerek esetében, amelyeknél hiányzott az IL-23 vagy valamelyik IL-17 receptor alegység (IL-17RA és IL-17RC). Humán egyéneknél a *Candida*-specifikus memória T-sejtek többsége IL-17-et és CCR6-ot (Th17 markert) expresszál, mely egyértelműen utal az IL-17 útvonal és a gombaellenes immunitás kapcsolatára. Genetikai eltérések vagy immunhiányos állapotok esetén a betegek hajlamosak mycotikus fertőzésekre és a betegség gyakran elhúzódó és krónikus. A fertőzésre hajlamos egyének esetén ismétlődő dermatophyton fertőzések is kialakulhatnak (10). Az IL-17 útvonal genetikai hibáival rendelkező betegek krónikus mucocutan candidiasisban (CMC) szenvednek. Emellett az IL-17 termelés vagy annak receptorához való kötődőképességében lévő mutációkat azonosítottak a STAT1 gén defektusával rendelkező krónikus mucocutan candidiasis családi formájában szenvedő betegeknél (7).

A fentiek tükrében, az IL 17 gátló biológiai terápiás szerek esetében aggodalmak merültek fel a bőr és a nyálkahártya candidiasisának megnövekedett kockázata miatt (11).

Az IL17 gátlók gyorsan fontos terápiás eszközökké váltak az immunmediált gyulladásos állapotok kezelésében, és jelenleg előrehaladott fejlesztési stádiumban vannak (5).

## Biológiai terápiák és gombás fertőzések

A psoriasis kezelésében jelenleg elfogadott biológiai terápiákat az 1. táblázat tartalmazza.

Az immunrendszer működésében szerepet játszó citokin útvonalak gátlása miatt a biológiai terápiák növelhetik a fertőzések, többek között a gombák által okozott infekciók lehetőségét, ami a beállított biológiai terápia abbahagyásához is vezethet (12).

TNF- $\alpha$ gátlók	adalimumab
	infliximab
	etanercept
	certolizumab pegol
IL12/23 gátló	ustekinumab
IL-17 A gátlók	ixekizumab
	secukinumab
IL-17 A/F gátló	bimekizumab
IL-17 R gátló	brodalumab
IL-23 gátlók	guselkumab
	risankizumab

### 1. táblázat

Psoriasis kezelésében jelenleg alkalmazható biológiai terápiák



### I. TNF- $\alpha$ Inhibitorok

Legelőször a TNF- $\alpha$  gátlók kaptak FDA engedélyt a psoriasis kezelésére (2004-ben az etanercept, 2006-ban az infliximab, 2008-ban az adalimumab és 2018-ban a certolizumab pegol). 2008-ban az FDA black box figyelmeztetést adott ki, amely felhívta a figyelmet a hisztoplazmózis kockázatára. Az irodalomban 240, feltételezetten *Histoplasma* által okozott fertőzést publikáltak, a legtöbb esetben olyan területről, ahol a *H. capsulatum* endemikus volt (13).

A TNF- $\alpha$  döntő szerepet játszik a kórokozókval szembeni immunválaszban, a gyulladáshoz vezető sejtek fertőzés helyére való toborzásában, granuloma kialakulásában és fenntartásában, amely révén megakadályozza a fertőzés további terjedését és disszeminációját. Az irodalmi adatok és a mindennapi klinikai gyakorlat alapján a TNF- $\alpha$ -gátlók kis mértékben, de szignifikánsan növelték a súlyos fertőzések kockázatát beleértve a vírusos és nem vírusos oportunist fertőzéseket. Mivel a TNF- $\alpha$  gátlók szerepet játszanak a bőrsejtek citokin-kaszkádjában és a felületes gombás fertőzésekkel szembeni védekezésben, a TNF- $\alpha$  gátlása révén Trichophytonok okozta felületes gombás fertőzések is gyakrabban előfordulhatnak (1).

### II. IL12/23-gátló

Az ustekinumab 2009-ben kapott engedélyt plakkos psoriasis, majd arthritis psoriatica, Crohn betegség kezelésére. Az eddig rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján az ustekinumabbal kezelt pikkelysömörben szenvedő betegeknél ritkábban fordultak elő súlyos fertőzések, mint az infliximabbal és más biológiai szerekekkel végzett kezelésnél. Az irodalom alapján nem bőrgyógyászati indikációban alkalmazott kezelések során, pl. Crohn betegség, spondylitis ankylopoetica, gombás fertőzések előfordulása nem volt megfigyelhető (1). ACCEPT és PHOENIX vizsgálat során 5437 beteg részesült ustekinumab kezelésben, azonban nem fordult elő invazív gombás megbetegedés, a legtöbb esetben bakteriális vagy vírusfertőzések voltak megfigyelhetőek (14).

### III. IL-23 gátlók

Legutóbb a guselkumab (2017) és a rizankizumab (2019) kapott FDA engedélyt plakkos psoriasis kezelésére. Számos klinikai vizsgálatban, több száz beteg bevonásával értékelték az IL-23 gátlók esetén a gombás fertőzések kialakulásának kockázatát. Egyik vizsgálat során sem volt megfigyelhető mély gombás betegséggel járó súlyos fertőzés és csak a betegek kis százalékánál alakult ki felületes gombás fertőzés és szájüregi candidiasis (14).

### IV. IL-17 gátlók

Az IL-17 fontos szerepet játszik számos immunológiai és gyulladáshoz vezető etiopathogenezisében, beleértve a psoriasist, arthritis psoriaticat, és spondylitis ankylopoetikát (AS). A humán interleukin 17 egy 155 amino-

savat tartalmazó, körülbelül 20 kDa tömegű glikoprotein, amelynek családja jelenleg hat ligandumot tartalmaz az IL-17A-tól az IL-17F-ig, és öt receptort az IL-17RA-tól az IL-17RE-ig. A gyulladást elősegítő tulajdonságain kívül az IL-17 felelős a neutrofilek aktiválásáért és migrációjáért, valamint részt vesz az angiogenezisben és a daganatos folyamatokban. A pikkelysömör etiopathogenezise főként az IL-17A, IL-17F és IL-17A/F altípusokat érinti, melyek a keratinocitákra hatnak (15).

A secukinumab, ixekizumab anti-IL-17A, a bimekizumab anti-IL17A/F monoklonális antitestek, míg a brodalumab egy anti-IL-17 receptor antitest, melyek 2015-ben, 2016-ban, 2023-ban és 2017-ben kaptak FDA engedélyt a plakkos psoriasis kezelésére.

A placebo és anti-IL-17 ágenseket tartalmazó 11 randomizált kontrollált tanulmány (RCT) összevont elemzése azt mutatta, hogy az anti-IL-17 szerek szignifikánsan növelték a *Candida* fertőzés kockázatát a placeboval összehasonlítva, jelentős heterogenitás nélkül. Ezenkívül azt is megfigyelték, hogy az IL-17 gátlók szignifikánsan növelték a *Candida* fertőzés kockázatát, szemben az IL-12/23 gátlóval (12).

Az ixekizumab esetén, az UNCOVER-1, UNCOVER-2 és UNCOVER-3 vizsgálatokban összesen 2334 beteget kezeltek ixekizumabbal. Az adatok elemzése során gyakoribb volt a szájüregi candidiasis előfordulása az ixekizumabbal kezelt psoriasisos betegek körében (12,15).

Több prospektív vizsgálatban és esettanulmányban is beszámoltak a secukinumab terápia alatt jelentkező orális és gastrointestinális candidiasisról (16). Több szerző, mint pl. Komori és munkatársai, Mease és munkatársai is beszámoltak candidiasis, illetve mucocutan gombás fertőzések előfordulásáról secukinumab kezelés alatt. A *Candida* fertőzések az alkalmazott secukinumab dózisének függőek voltak, így a magasabb dózisé secukinumab alkalmazásánál a fertőzések gyakrabban voltak megfigyelhetőek, azonban a secukinumab kezelést nem kellett abbahagyni. A szerzők leírták, hogy bizonyos esetekben nem volt szükség antifungális kezelésre (17).

Davidson és munkatársai arról számoltak be, hogy a brodalumabbal kezelt betegek 6,5%-ánál, a secukinumabbal kezelt betegek 4,7%-ánál és az ixekizumabbal kezelt betegek 3,6%-ánál jelentkezett *Candida* fertőzés. A legutóbbi vizsgálatokban, a legújabb IL 17 gátló bimekizumab alkalmazása esetén a betegek 15%-ánál figyelték meg oropharyngeális candidiasis előfordulását (18).

Az IL-17 és IL-23 gátlók rövid és hosszú távú biztonsági profiljának szisztematikus áttekintése és meta-analízise során felmérték a fertőzések rövid távú kockázatát és hosszú távú előfordulási arányát, a súlyos fertőzések, rosszindulatú daganatok, nasopharyngitis, felső légúti fertőzés, *Candida* fertőzés, tuberkulózis, hepatitis és herpes zoster fertőzés előfordulását az IL-17 és IL-23 gátló kezelésben részesülő psoriasisban vagy arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegek esetén. Az IL-17 vagy IL-23 gátlók esetén nasopharyngitis és felső légúti fertőzés volt a leggyakoribb mellékhatás, azonban oportunist fertőzésként tuberculosis, herpes zoster és *Candida* fertőzés is előfordult.

Kimutatták, hogy az ixekizumab növelheti a *Candida* fertőzés rövid távú kockázatát; a secukinumab növelheti a nasopharyngitis és a felső légúti fertőzések rövid távú kockázatát; a bimekizumab növelheti a nasopharyngitis és a *Candida* fertőzés rövid távú kockázatát. A guselkumab, a risankizumab és a tildrakizumab egyike sem volt képes növelni a nasopharyngitis vagy a felső légúti fertőzések rövid távú kockázatát. A *Candida* fertőzés rövid távú kockázata körülbelül 3-szor magasabb volt IL-17 antagonisták alkalmazásakor, mint a placebo csoportban. Érdeemes megjegyezni, hogy bimekizumab alkalmazása esetén a *Candida* fertőzés kockázata csaknem hatszor nagyobb volt más IL-17 gátlókkal összehasonlítva (19).

## Összefoglalás

A biológiai terápiák az immun mediált gyulladással betegségek kezelésének fontos részét képezik, mivel nagymértékben tudják javítani az adott betegségben szenvedő betegek kezelési eredményeit és életminőségét. A kezelések során ritkán, de előfordulhatnak súlyos és invazív gombás fertőzések, emiatt a mellékhatások időbeni felismerése és kezelése, vagy időnként a beállított terápia váltása fontos szerepet játszik az adott betegség kezelésében.

A legtöbb kutató egyetért abban, hogy a gombaellenes profilaktikus terápia hasznos lehet azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében visszatérő candidiasis szerepel, vagy akiknél hajlamosító tényezők (co-morbiditások) vannak, mint pl. a cukorbetegség vagy az immunszuppresszió (17).

## IRODALOM

1. Vallabhaneni S., Chiller TM.: Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep.* (2016) 18(5), 29. DOI: 10.1007/s11926-016-0572-1.
2. Burstein VL., Beccacece I., Guasconi L. és mtsai.: Skin Immunity to Dermatophytes: From Experimental Infection Models to Human Disease. *Front Immunol.* (2020) 11:605644. DOI: 10.3389/fimmu.2020.605644.
3. Bombassaro A., Figueiredo JM., Tabora CP. és mtsai.: Skin innate immune response against fungal infections and the potential role of trained immunity. *Mycoses.* (2024) 67(1). DOI: 10.1111/myc.13682.
4. Loh JT., Lam KP.: Fungal infections: Immune defense, immunotherapies and vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* (2023) 196, 114775. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114775.
5. Isailovic N., Daigo K., Mantovani A. és mtsai.: Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun.* (2015) 60, 1-11. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.04.006.
6. Plato A., Hardison SE., Brown GD.: Pattern recognition receptors in antifungal immunity. *Semin Immunopathol.* (2015) 37(2), 97-106. DOI: 10.1007/s00281-014-0462-4.
7. Hay RJ.: Candida infections and interleukin-17 inhibitors used in dermatology. *Br J Dermatol.* (2017) 177(1), 10-11. DOI: 10.1111/bjd.15414.
8. Hernández-Santos N., Huppler AR., Peterson AC. és mtsai.: Th17 cells confer long-term adaptive immunity to oral mucosal *Candida albicans* infections. *Mucosal Immunol.* (2013) 6(5), 900-10. DOI: 10.1038/mi.2012.128.
9. Gaffen SL.: Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* (2011) 23(5), 613-9. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.006.
10. Huppler AR., Bishu S., Gaffen SL.: Mucocutaneous candidiasis: the IL-17 pathway and implications for targeted immunotherapy. *Arthritis Res Ther.* (2012) 14(4), 217. DOI: 10.1186/ar3893.
11. Bruno M., Davidson L., Koenen HJPM és mtsai.: Immunological Effects of Anti-IL-17/12/23 Therapy in Patients with Psoriasis Complicated by Candida Infections. *J Invest Dermatol.* (2022) 142(11), 2929-2939.e8. DOI: 10.1016/j.jid.2022.05.1083.
12. Feng Y., Zhou B., Wang Z. és mtsai.: Risk of Candida Infection and Serious Infections in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis Receiving Biologics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Clin Pract.* (2022) 2022:2442603. DOI: 10.1155/2022/2442603.
13. Cipolat MM., Rodrigues DRR., Brenol CV. és mtsai.: Incidence of histoplasmosis in patients receiving TNF-alpha inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* (2023) 102(49), 36450. DOI: 10.1097/MD.00000000000036450.
14. Lee MP., Wu KK., Lee EB. és mtsai.: Risk for deep fungal infections during IL-17 and IL-23 inhibitor therapy for psoriasis. *Cutis.* (2020) 106(4), 199-205. DOI: 10.12788/cutis.0088.
15. Wcislo-Dziadecka D., Kazmierczak A., Grabarek B. és mtsai.: Are new variants of psoriasis therapy (IL-17 inhibitors) safe? *Int J Dermatol.* (2019) 58(12), 1360-1365. DOI: 10.1111/ijd.14509.
16. Eshwar V., Kamath A., Shastry R. és mtsai.: A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab. *Pharmaceuticals (Basel).* (2022) 15(11), 1365. DOI: 10.3390/ph15111365.
17. Rodriguez-Cerdeira C., González-Cespón JL., Martínez-Herrera E. és mtsai.: Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Ital J Dermatol Venerol.* (2021) 156(5), 545-557. DOI: 10.23736/S2784-8671.20.06580-3.
18. Davidson L., van den Reek JMPA., Bruno M. és mtsai.: Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur.* (2021) 13:100266. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100266.
19. Wu S., Xu Y., Yang L. és mtsai.: Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* (2023) 14:1294416. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1294416.

Érkezett: 2024.06.28.

Közlésre elfogadva: 2024.07.06.

## *Malassezia* fajok szerepe a bőrbetegségek patogenezisében

### The role of *Malassezia* species in the pathogenesis of skin diseases

SZLÁVICZ ESZTER DR.<sup>1</sup>, KERESZTES DOROTTYA DR.<sup>1</sup>,  
HORVÁTH SZABINA DR.<sup>1</sup>, NÉMETH VIKTÓRIA DR.<sup>1</sup>, CSOMA ZSANETT DR.<sup>2</sup>,  
GYULAI ROLLAND DR.<sup>1,2</sup>, LENGYEL ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>,  
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A *Malassezia* nemzetség tagjai lipofil gombák, amelyek szorosan alkalmazkodtak a faggyúmirigyekben gazdag bőrterületek milieu-jéhez. A felnőtt bőr mikrobiomjának legfontosabb fungális elemei, amelyek kolonizációja közvetlenül a születést követően megindul. Az elmúlt években számos bőrbetegség patogenezisében felvetették szerepüket, azonban ellentmondásosak az adatok azzal kapcsolatban, hogy ténylegesen mi lehet a funkciójuk az egyes kórképek etiológiájában. Közleményünkben szeretnénk bemutatni a *Malassezia* fajok kolonizációjával összefüggésbe hozott komplex immunológiai mechanizmusokat, valamint a bőr barrier integritásához kötődő aspektusokat. A jól ismert, gyakori bőrelváltozások (pityriasis versicolor, *Malassezia* folliculitis, benignus cephalicus pustulosis) mellett részletesen kitérünk a *Malassezia* speciesek krónikus gyulladásos kórképekben való közreműködésére, kiemelt figyelmet szentelve a seborrhoeás dermatitis patogenezisének.

#### Kulcsszavak:

***Malassezia* nemzetség – mikrobiom – bőr barrier – gyulladás – seborrhoeás dermatitis**

#### SUMMARY

Members of the *Malassezia* genus are lipophilic fungi that are closely adapted to the milieu of skin areas rich in sebaceous glands. They are the most important fungal elements of the adult skin microbiome, with colonization starting immediately after birth. In recent years, their role in the pathogenesis of many skin diseases has been suggested, however, data regarding their actual function in etiology of each disease are contradictory. In our report, we would like to present the complex immunological mechanisms associated with colonization of *Malassezia* species, as well as aspects related to integrity of skin barrier. In addition to the common skin lesions (pityriasis versicolor, *Malassezia* folliculitis, benign cephalic pustulosis), we cover in detail the roles of *Malassezia* species in chronic inflammatory skin diseases, paying special attention to the pathogenesis of seborrheic dermatitis.

#### Key words:

***Malassezia* genus – microbiome – skin barrier – inflammation – seborrheic dermatitis**

A humán mikrobiommal kapcsolatos kutatások meghatározóak voltak az elmúlt években. A kutatási terület népszerűsége ellenére kevesebb figyelmet kaptak a rezidens flóra részeként előforduló gombafajok. Jelen tudásunk alapján ezek spektruma kevésbé széles a baktériumokkal szemben, és túlnyomó többségük a lipofil *Malassezia* (korábban *Pityrosporum*) nemzetséghez tartozik. Megtalálhatóak még az egyes *Candida* fajok, illetve kisebb számban penész- és dimorf gombák is (köztük *Aspergillus*, *Rhodotorula* és *Cryptococcus* fajok), azonban sokszor csak átmenetileg, a talpi régióban vannak jelen (1, 2).

A normál flóra mikroorganizmusait egy komplex rendszer tartja kontroll alatt. Az ún. homeosztatikussá antifungális immunitás jelentős részéért a szervezet IL-17 útvonala

felelős, de nem szabad megfeledkeznünk a bőr barrier integritásáról sem (1). A leirtakból következtethetünk arra, hogy a *Malassezia* speciesek fontos tényezők lehetnek azokban a kórképekben, ahol a barrier sérülésével állunk szemben vagy az immunstátusz gyengülése, átalakulása következik be. Az egyes *Malassezia* fajok miatt válhatnak a humán bőr legfontosabb mikrobiális komponenseivé, mert alkalmazkodtak a bőr lipidgazdag környezetéhez: bár többségük nem képes a lipidek önálló szintézisére, más gombákkal összehasonlítva magasabb százalékban találhatóak meg lipáz gének a genomjukban (kivételt képez azonban a *M. pachydermatis*, amely növekedése nem igényel lipofil környezet) (1, 3-5). Közleményünkben szeretnénk bemutatni a *Malassezia* nemzetség tagjaival kap-



csołatos mikrobiológiai ismereteket, valamint azokat a bőrgyógyászati megbetegedéseket, ahol felvetették kóroki szerepüket.

### **Malassezia nemzetség**

Manapság több mint 20 *Malassezia* fajt különítenek el. A *M. pachydermatis* (akkor még *Pityrosporium pachydermatis* néven) került elsőként izolálásra 1925-ben. Egészen a hetvenes évekig összesen három fajt regisztráltak (*P. pachydermatis*, *P. ovale* és *P. orbiculare*), egy évtizeddel később azonban morfológiai és immunológiai sajátosságok szempontjából revidálták az addigi taxonómiai ismereteket. Ebben az időszakban terjedt el a *Malassezia* nemzetség név használata, új fajként azonosították a *M. sympodialis*-t. A *P. ovale* és *P. orbiculare* néven ismert mikroorganizmusokat ugyanazon faj két morfológiai variánsának tekintve *M. furfur*-ként nevezték el. 1996-ban már hét fajt különítettek el, a már ismert *M. furfur*, *M. pachydermatis* és *M. sympodialis* mellett a *M. restricta*, *M. globosa*, *M. obtusa* és a *M. slooffiae* került leírásra. A biokémiai tulajdonságok profilját elemezve és a molekuláris technikák terjedésével tovább bővült a *Malassezia* fajok palettája (pl. *M. nana*, *M. japonica*, *M. dermatis*, stb.), és az egyes fajokon belül is több variáns leírásra került (4).

Lipid-dependenciájuk kapcsán nem mutatnak növekedést a rutinszerűen használt médiumokon, emiatt specifikus táptalajok használata szükséges, mint például a Dixon és a Leeming-Notmann agar, és ezek módosított formái. Elérhetőek még egyéb vizsgálatok is, köztük kromogén agar (CHROMagar *Malassezia*<sup>TM</sup>), és egy újabb táptalaj, az ún. FastFung médium. Ugyanakkor számos esetben nem tenyésztéses vizsgálatokat használnak, hanem molekuláris identifikáció történik (PCR alapú metódusok, szekvenálás) (6, 7).

A *Malassezia* fajok esetén az egyik legfontosabb virulencia faktor a fokozott lipáz aktivitás, foszfolipázok szintézise, amelyet neuroendokrin tényezők is stimulálhatnak. Ezek működése az epidermális lipideket károsítja, és ezáltal a bőr barrier sérüléséhez vezet, mindemellett a lipidek lebontása során proinflammatoros hatású metabolitok is keletkeznek (4, 8). Hatásuk feltűnő lehet azokban a kórképekben, amelyek egyébként is barrier defektusával járnak. A *Malassezia* fajok további virulencia faktorai az indol és melanin produkció. Az indolok triptofán származékok, amelyek például a dendritikus sejtek érését gátolják, valamint az aril-hidrokarbon (AhR) receptor ligandjaiként is szolgálnak, így gyulladáskeltő sajátosságuk van. Ezeknek köszönhetően tehát kikerülnek az immunrendszer ellenőrzése alól, és inflammatorikus választ is generálnak (4). Egy másik metabolit, a malassezin indolszármazékká alakul, és az AhR agonista hatása mellett a festéksejtek apoptózisát okozza (4, 9). A melanin egyaránt védi a patogént a környezeti hatásoktól, valamint részt vesz az antifungális rezisztencia kialakulásában (10). A *Malassezia* sarjadzó sejtjeinek fonalas jellegű struktúrává történő átalakulása szintén fontos virulencia faktor, és a szöveti invázióban

játszik szerepet (11). Emellett a *Malassezia* nemzetség tagjai biofilm létrehozására is képesek (12).

Az immunvédekezésben a természetes és a szerzett immunitás tényezői is meghatározóak. A *Malassezia* elleni immunválaszban a C-típusú lektin és a NOD-like receptorok vesznek részt, valamint a Toll-like receptor 2 játszik szerepet a kórokozó felismerésében és a gyulladáshoz vezető válasz elindításában. Az NLRP3-mediált inflammaszóma indukcióját is leírták a *M. furfur*-ra adott gyulladáshoz vezető reakcióban. Az adaptív immunitásban fontos a T-sejtek szerepe, ez magyarázza, hogy immunhiányos állapotokban miért alakulhatnak ki súlyosabb bőr- vagy ritkán szisztémás manifesztációk. A *Candida* fajokhoz hasonlóan a Th17-es immunitás szerepéről kell említést tennünk, amely a szervezet protektív immunitásában vesz részt, és szorosan kapcsolódik a bőr barrier integritásával. A T-sejtek közül a CD4 és CD8 pozitív sejtek, illetve a dermális  $\gamma\delta$  T-sejtek a gombák elleni adaptív védekezés fontos elemei, az utóbbiak a hosszabb távú védekezésben és az immunmemóriában is részt vesznek a rezidens memória sejtek mellett (2).

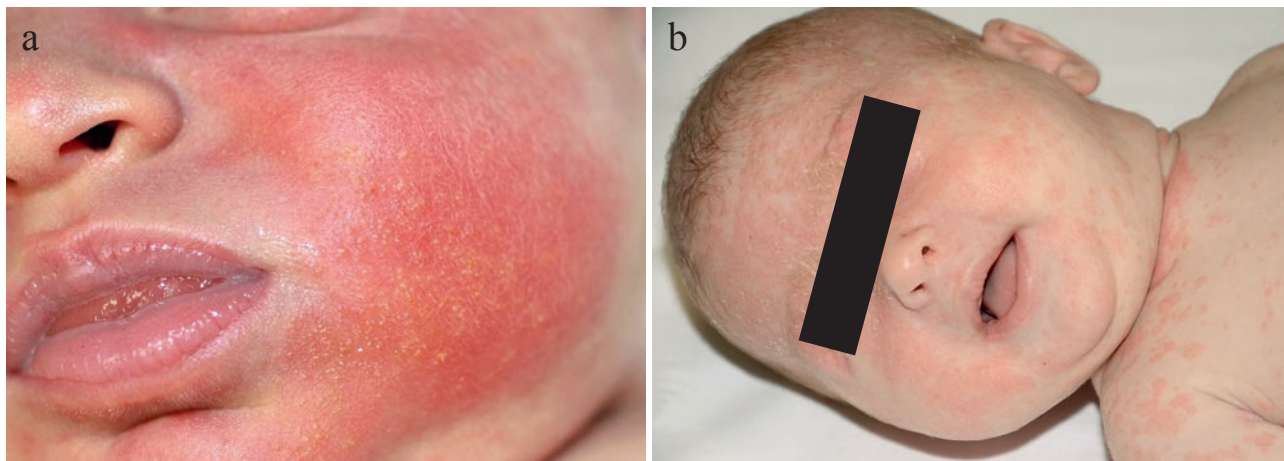
A humán mikrobiom részeként előforduló *Malassezia* fajok jellegzetes megoszlást mutatnak a bőrön. A *Malassezia* kolonizáció azonnal megkezdődik a születés után, az egészséges bőr legmeghatározóbb fajai *M. restricta* és a *M. globosa*, amelyet a *M. sympodialis*, *M. dermatis* és a *M. furfur* követnek. Míg a *M. restricta* a hajas fejbőrön, a retroauricularis régióban és a külső hallójáratban fordul elő, a *M. globosa* mellkas és a felső végtag bőrét kolonizálja. Az egyes bőrelváltozások mellett általában több faj jelenléte is kimutatható (13, 14).

### **Malassezia-asszociált bőrelváltozások újszülött és csecsemőkorban**

Az újszülöttek bőrén a *Malassezia* fajok általi kolonizáció mértéke az első héten 5%, majd 2-4 hét múlva már körülbelül 30% (13). Ez egészen a 6-12 hónapos korig emelkedik, de viszonylag alacsony marad a pubertásig (14). A serdülőkorig egyébként a fungális diverzitás nagyobb fokú, majd a szébum fokozott termelődése a lipofil *Malassezia* fajok dominanciáját eredményezi (2).

Tradicionálisan a benignus neonatális pustulosist hozták összefüggésbe a *Malassezia* kolonizációval, amely esetén az arcon és a hajas fejbőrön is számos comedo, papula és pustula alakul ki. Egyhónapos kor előtt spontán megszűnhet, de a helyileg alkalmazott dezinficiensek felgyorsíthatják a gyógyulás folyamatát (15). A *Malassezia* speciestek és a benignus neonatális pustulosis kapcsolatával kapcsolatban azonban ellentmondásosak az irodalmi adatok: léteznek olyan tanulmányok is, amelyek nem találtak összefüggést a bőrelváltozás kialakulása és a *Malassezia* kolonizáció között (16).

A seborrhoeás dermatitis csecsemőkorban is kifejezett tünetekkel járhat, 2-10 hetes korban fejlődik ki a hajas fejbőrre lokalizált hámló bőrpír (koszmó) illetve később az arcon, a hajlatokban, a pelenkával fedett régióban és mellkas felső részén is kialakulhatnak sárgásbarna, diszkrét hámló plakkok, amelyek helyenként pörkkel fedet-



1. a, b ábra

a: Benignus cephalicus pustulosis; b: súlyos seborrhoeás dermatitis csecsemőn

tek (1. a, b ábra). A kórkép átfedést mutathat az atópiás dermatitisszel, és differenciáldiagnosztikai aspektusból felmerül a Langerhans-sejtes histiocytosistól való elkülönítése, illetve egyes immundefektusok kizárása (15).

### Pityriasis versicolor és *Malassezia folliculitis*

A *Malassezia* kolonizációhoz kötődő kórképek között a legismertebb a pityriasis versicolor. Ez egyben az egyetlen

olyan bőrelváltozás, ahol egyértelműen bizonyított az ok-okozati kapcsolat a mikroorganizmus jelenléte és a bőrtünetek kifejlődése között. Ugyanakkor nem kötődik egyetlen fajhoz, leírják a *M. globosa*, *M. sympodialis* és a *M. furfur* jelenlétét is (13). A finom hámlásról, illetve a vörösesbarna színből hipopigmentációba váltó tünetekről kapta a nevét (2. ábra). Gyakorlatilag valamennyi életkorban megjelenhet négy hónapos kortól, azonban a 3-4. évtizedben fordul elő a leggyakrabban, a hát, a mellkas és



2. ábra

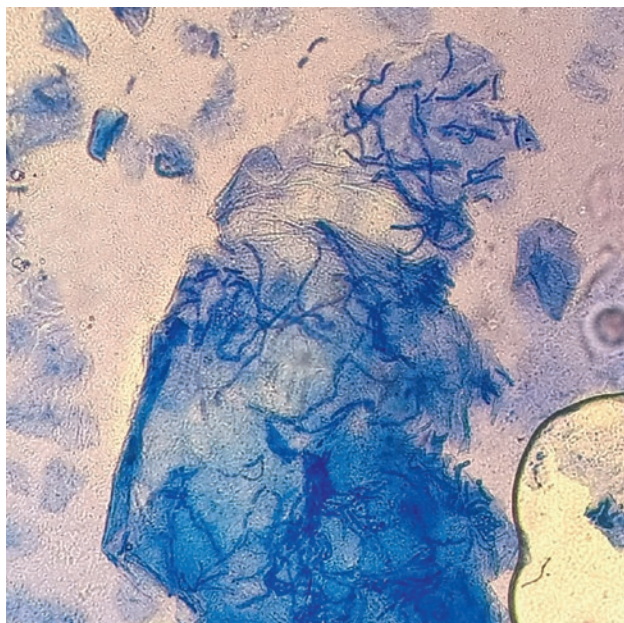
Pityriasis versicolor vörösesbarna, finoman hámló papulái és plakkjai



a nyak zsírosabb bőrterületeire lokalizálódva. Szezonáltságot is mutatnak a tünetek, leginkább ősszel és tavasszal fordulnak elő. Nem tekintjük fertőző betegségnek, mivel valójában a normál flórába tartozó mikroorganizmusok túlnövése van szó, amelyet hőmérsékleti viszonyok változása és párás környezet segíthet elő. A hajas fejbőrt és a retroauriculáris régiót kolonizáló *Malasseziák* szolgálnak a fertőzés rezervoárjaként (4-5). Hipopigmentált léziói kapcsán hasonlóságot mutathat a vitiligoval vagy az atópiás dermatitist kísérő pityriasis albával. Bizonyos földrajzi régiókban a lepra hipopigmentált tüneteitől is szükséges elkülöníteni, így betegség pszichoszociális vonatkozásairól, stigmatizációról is említést kell tennünk (4). A differenciáldiagnózist tekintve a Wood lámpa használata lehet segítségünkre: a pityriasis versicolor léziói zöldessárgán vagy vörösen fluoreszkálnak (4, 5).

A kórkép klinikai prezentációjában kulcsfontosságú szerepet tölt be a fonalas struktúrák kialakulása, amely a hámba történő terjeszkedést szolgálja (3. ábra). Emellett az indolszarmazékok kóroki szerepét szükséges kiemelni. A pityriarubinek és az indirubin tartoznak ide, amelyek a neutrofil funkcióra és a dendritikus sejtekérésére vannak hatással, de a festéksejtekre ható malassezin is ebbe a csoportba sorolódik (4). Ezek a metabolitok egyben az inflammatorikus válasz modulátorai is: a pityriasis versicolorban nem vagy alig észlelhető gyulladás (4, 13). A kórkép tüneteinek kialakulásában felmerülhetne a *Malasseziák* által termelt melanin és azaleinsav szerepe is, de ez a gyakorlatban nem nyert bizonyítást (4).

A kezelést tekintve a kén, szelén és cink-pirition tartalmú externák, valamint a ketokonazol jöhet szóba. Kiterjedt esetekben szisztémás itraconazol vagy flukonazol kezelés is mérlegelendő. Emellett a hajas fejbőrre ketokonazol tartalmú sampon alkalmazása javasolt (ld. hajas fej-



3. ábra

Fonalias struktúrák pityriasis versicolorban  
(metilénkék festés, 400x-os nagyítás)

bőr, mint rezervoár), amelynek a kórkép megelőzésében is funkciója lehet (5).

A *Malassezia* folliculitis -szemben a pityriasis versicolorral- kifejezett gyulladással járó kórkép, ahol a mellkason, háton és a felkaron alakulnak ki viszkető, folliculáris elrendeződésű papulák és pustulák. A rosszul szellőző ruházat és az izzadás rizikótényezőként szolgálhat, de az előzetes antibiotikum használatról, illetve cukorbetegségről és az egyéb okból eredő immunszuppresszióról sem szabad megfeledkeznünk (5, 13). A krónikus gyulladással járó betegségek és az onkológiai kezelések során alkalmazott biológiai terápiás szerek, mint például az infliximab, cetuximab és az EGFR-gátlók szintén okozhatnak acneiform léziókat, *Malassezia folliculitist* (4, 17-19). Egyes szerzők leírják a *Malassezia* fajok szőrtüszőben történő megtelepedését, azonban ennek a patogenezisben betöltött szerepe kevésbé egyértelmű, a hámba hatoló fonalas struktúrák sem azonosíthatók (13). Egy régebbi közlemény a ketokonazol hatásosságát sem az antifungális hatásnak, hanem a folliculáris okklúzió megszüntetésének tulajdonítja (4, 20).

### **Krónikus gyulladással járó bőrbetegségek: seborrhoeás dermatitis, psoriasis, atópiás dermatitis**

A seborrhoeás dermatitis etiológiájában régóta felvetik a *Malassezia* nemzetség részvételét. A jól ismert gyulladással járó bőrbetegség a szemöldökre, a nasolabiális redőre, a szakálltájékra, a mellkasra és a hajas fejbőrre lokalizálódik, és jellegzetes sárga, lemezes hámlás kíséri. Minor variánsának tekintik a hajas fejbőr korpásodását. Már csecsemőkortól megjelenhet, makacsan visszatérő, de általában enyhe tünetekkel jár – részben ennek tudható be, hogy a kórképet kutatási szempontból idáig kevesebb figyelem övezte (5, 15, 21). Ritkán a seborrhoeás dermatitis exfoliatív erythrodermiába progresszívul, súlyos tünetek kapcsán felmerülhet szerzett immunhiányos állapotok, például HIV fertőzés/AIDS kizárása. Az utóbbi esetben a CD4+ T-sejt szám csökkenésével fokozódik a seborrhoeás dermatitis súlyossága (4, 5, 21).

A *Malassezia* fajok kóroki szerepét támogató érvek egyike, hogy a kolonizáció mértéke korrelálhat a betegség súlyosságával (21). Leírták emellett a NLRP3 inflammaszóma *Malasseziák* általi aktivációját, a humán szébum trigliceridjeinek metabolizálása során arachidonsav-szarmazékok képződését, valamint az indol-metabolitok által az AhR-receptorok aktivációját (4, 13, 14). Újabb tanulmányok felvetik annak a lehetőségét, hogy a seborrhoeás dermatitis patogenezisében nem annyira a *Malassezia* kolonizáció a meghatározó, a bőr barrier defektusainak jelentősebb funkciója lehet. A betegség klinikai megjelenését tekintve is szembeötlő, hogy a fokozott szébumprodukciónak ellenére bőrszárazság áll fenn (21).

Egy ZNF750 (zinc finger transcription factor 750) mutációval foglalkozó tanulmány az epidermális differenciáció zavarát veti fel elsődleges eredetként. Ez a transzkripció faktor regulálja többek között a filaggrin,



lorikrin, SPINK5 (Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 5) expresszióját, frame-shift mutációja esetén seborrheás dermatitis jellegű és psoriasiform elváltozások jönnek létre (22, 23). Ehhez járul még hozzá a proinflammatoros citokin milieu, több olyan génmutáció is leírásra került a seborrheás dermatitis patogenezisében, amely az immunfunkcióra hat (4, 13, 21). Ezek közül az ACT1 gén terméke az IL17 receptorokhoz kötődik, illetve az NF $\kappa$ B út vonal és komplement rendszer komponenseit kódoló gének mutációit is leírták. Az IL-17 pozitív  $\gamma\delta$  T sejteknek is jelentősebb funkciója lehet az eddigi ismeretekkel szemben (21). Vitattott a faggyútermelés hozzájárulása a kórkép kialakulásához. A seborrheoa nem ekvivalens a seborrheás dermatitissel: súlyos SD alakulhat ki normál szébumprodukción mellett, és kifejezett seborrheoa ellenére sem feltétlenül alakul ki seborrheás dermatitis. A betegség kezelésére átmenetileg alkalmazott lokális kortikoszteroidok viszont nem csak a gyulladást csökkentik, hanem a faggyútermelését is (21, 24).

Az immunológiai eltérésekkel szorosan kapcsolódnak a neuroendokrin változások. Egyes *Malassezia* fajok foszfolipáz aktivitása fokozódhat a  $\beta$ -endorfin hatására (4). A seborrheás dermatitis – a bullosus pemphigoid mellett – egyike a legfontosabb bőrgyógyászati diagnózisoknak, amelyek a központi idegrendszeri betegségekhez kapcsolódnak (21, 25). Gyakran asszociálódik neuropszichiátriai kórképekkel: ezek közül a legismertebb a Par-

kinson-kór, de demenciákhoz is csatlakozhat seborrheás dermatitis (4. ábra). Hangulatzavarokhoz, pszichés megterheléshez és étkezési zavarokhoz is társulhat (21, 24). Egyes közlemények alapján akár 52-59% lehet a seborrheás dermatitis incidenciája Parkinson-kórban, és a dopaminerg transzmisszió zavarai vélhetően felelőssé tehetőek kifejlődéséért. Erre utalhat, hogy az L-DOPA kezelés egyes betegnél enyhített a seborrheás dermatitis tüneteinek is (21, 25). Másik oldalról viszont a *Malassezia* nemzetség nem járul hozzá a Parkinson-kór kialakulásához, inkább komorbiditásnak tekintendő (26).

Összegezve a *Malassezia* fajok és a seborrheás dermatitis viszonyát, nem annyira a mikrobiális kolonizáció, hanem a *Malassezia* fajok és a gazdaszervezet kölcsönhatásai játszanak szerepet (21). A jövő kutatásainak fontos irányvonala lehet a kórkép komplex, pszichoneuroimmunológiai hátterének feltárása, amelynek részét képezi a rezidens flóra vizsgálata is. Ehhez szorosan kapcsolódik, hogy a jelenleg elérhető antifungális és gyulladáscsökkentő kezelések (kortikoszteroidok, calcineurin-inhibitorok) mérséklék a tüneteket, de azok gyakran visszatérnek. Az ismeretek bővülése magával hozhatja a terápiás arzenál fejlődését is, a bőr barrier megerősítése viszont a seborrheás dermatitis esetén is kulcsfontosságú (24).

Szintén figyelemre méltó terület a seborrheás dermatitis és psoriasis kapcsolata: a két bőrgyógyászati megbetegedés együttesen is megjelenhet, ilyenkor sebopsoria-



4. ábra

Seborrheás dermatitis Alzheimer demenciában szenvedő beteg bőrén



5. ábra

Atópiás dermatitis variáns (head and neck dermatitis)

siról beszélünk. Egyes szerzők úgy vélik, a két betegség egymással spektrumot képezhet (21, 24). A psoriasisban is felmerültek a *Malassezia* speciesek kóroki tényezőként (különösen a hajas fejbőrre lokalizált plakkoknál), de szerepüket sosem tartották annyira meghatározónak, mint a seborrhoeás dermatitis esetében. A pikkelysömörös léziós és a tünetmentesnek látszó bőrben csökkent *Malassezia* számot írtak le (27). Napvilágot láttak azonban olyan tanulmányok is, amelyek a *Malassezia* fajok jelenlétét a tünetek exacerbációjához társították, méghozzá a katelicidin útvonalon keresztül (4, 28). Összeségében viszont a *Malassezia* nemzetség részvételét a psoriasis patogenezisében inkább másodlagos tényezőnek tartják (4, 13).

Közleményünkben részletesen írtunk a *Malasseziák* és az epidermális barrier defektusainak viszonyáról. Az utóbbi zavarai a homeosztatiszikus fungális immunitásra is hatással lehetnek, és megteremtik a gyulladás előfeltételeit. Az atópiás dermatitis esetében is felmerült, hogy a fellángolások provokáló tényezői lehetnek, és elsősorban a fej-nyaki régióra lokalizált speciális variánsnál, a „head and neck” dermatitissnél működnek közre (5. ábra) (13, 14). Ezt igazolja, hogy *Malassezia* extraktumokra a betegségben szenvedők erőteljesebben reagálnak, mint az egészséges egyének (29). Ebben az esetben a kórokozónak nem annyira a fertőző, hanem a mikrobiális szenzibilizációs hatása érvényesül. Magukban a léziókban viszont alacsonyabb számban azonosították a *Malassezia* specie-

ket, összehasonlítva például a pityriasis versicolorral és a seborrhoeás dermatitissel (30, 31). A publikációkban bemutatott kórképek mellett az acne kialakulásával is összefüggésbe hozták a *Malassezia* kolonizációt, illetve a confluens és reticuláris papillomatosisnál, valamint onychomycosisban is leírták a *Malassezia* speciesek részvételét (13).

## Összefoglalás

A *Malassezia* speciesek meghatározó szerepet tölthetnek be bizonyos bőrbetegségek patogenezisében, azonban közvetlen kóroki szerepük egyedül a pityriasis versicolorban igazolódott. A közleményünkben bemutatott további kórképekben inkább egy komplex rendszer részeinek tekinthetőek, amelyben meghatározóak a mikroorganizmus és a gazdaszervezet kölcsönhatásai, az epidermális barrier integritása és a neuro-immun szabályozás. A seborrhoeás dermatitis a metszetét képviseli ezeknek a területeknek, viszonylag enyhe tünetei ellenére is izgalmas eredményeket hozhat a kórkép hátterének feltárása. Szintén további vizsgálatok szükségesek a *Malassezia* fajok és a bőrbetegségek kapcsolatának részletesebb megismeréséhez. Jelen tudásunk szerint viszont alig ismertünk olyan mikroorganizmust, amelynél ennyire szerteágazóan kapcsolódnak a mikrobiológiai, allergo-immunológiai és neuroendokrin ismeretek.



**Köszönetnyilvánítás:**

A szerzők köszönetet szeretnének mondani *Szegfűné Ózdi Melinda* laborasszisztens kolléganőnek a mikológiai vizsgálatok háttér-munkái során végzett elkötelezett, lelkiismeretes munkájáért.

**IRODALOM**

1. Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A.: The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* (2018) *16*(3), 143–155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157
2. Ruchti F., LeibundGut-Landmann S.: New insights into immunity to skin fungi shape our understanding of health and disease. *Parasite Immunol.* (2023) *45*(2), e12948. DOI: 10.1111/pim.12948
3. Wu G., Zhao H., Li C. és mtsai.: Genus-Wide Comparative Genomics of *Malassezia* Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. *PLoS Genet.* (2015) *11*(11), e1005614. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005614.
4. Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M. és mtsai.: The *Malassezia* Genus in Skin and Systemic Diseases. *Clin Microbiol Rev.* (2012) *25*(1), 106–141. DOI: 10.1128/CMR.00021-11
5. Kárpáti S., Gyulai R., Kemény L. és mtsai.: Bőrgyógyászat és Venerológia. *Medicina* (2020) *81*, 131, 134–135, 200, 300, 511, 520, 643.
6. Abdillah A., Khelaifia S., Rault D. és mtsai.: Comparison of Three Skin Sampling Methods and Two Media for Culturing *Malassezia* Yeast. *J Fungi (Basel).* (2020) *6*(4), 350. DOI: 10.3390/jof6040350
7. Bittar F., Gouriet F., Khelaifia S. és mtsai.: FastFung: A novel medium for the culture and isolation of fastidious fungal species from clinical samples. *J Microbiol Methods.* (2021) *180*, 106108. DOI: 10.1016/j.mimet.2020.106108
8. Park M., Park J., Jung W. H.: Skin Commensal Fungus *Malassezia* and Its Lipases. *J Microbiol Biotechnol.* (2021) *31*(5), 637–644. DOI: 10.4014/jmb.2012.12048
9. Krämer H. J., Podobinska J., Bartsch A. és mtsai.: 2005. *Malassezia*, a novel agonist of the aryl hydrocarbon receptor from the yeast *Malassezia furfur*, induces apoptosis in primary human melanocytes. *Chembiochem.* (2005) *6*(5), 860–5. DOI: 10.1002/cbic.200400247
10. Youngchim S., Nosanchuk J. D., Pornsuwan S. és mtsai.: The Role of L-DOPA on Melanization and Mycelial Production in *Malassezia Furfur*. (2013) *8*(6), e63764. DOI: 10.1371/journal.pone.0063764
11. Gupta A. K., Batra R., Bluhm R. és mtsai.: Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2004) *51*, 785–798. DOI: 10.1016/j.jaad.2003.12.034
12. Angiolella L., Leone C., Rojas F. és mtsai.: Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in *Malassezia furfur*. (2018) *56*(1), 110–116. DOI: 10.1093/mmy/myx014
13. Prohic A., Sadikovic T. J., Krupalija-Fazlic M. és mtsai.: *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *International Journal of Dermatology* (2016) *55*, 494–504. DOI: 10.1111/ijd.13116.
14. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G. és mtsai.: *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Medical Mycology* (2018) *56*, S10–S25. DOI: 10.1093/mmy/myx134
15. Szalai Zs.: Gyermekbőrgyógyászat. *Medicina* (2020) *74*, 181.
16. Ayhan M., Sancak B., Karaduman A. és mtsai.: Colonization of neonate skin by *Malassezia* species: relationship with neonatal cephalic pustulosis. *J Am Acad Dermatol.* (2007) *57*(6), 1012–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.02.030
17. Cholongitas E., Pipili C., Ioannidou D.: *Malassezia* folliculitis presented as acneiform eruption after cetuximab administration. *J. Drugs Dermatol.* (2009) *8*, 274–275.
18. Cuertara M. S., Aguilar A., Martin L. és mtsai.: Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and *Malassezia sympodialis*. *Br. J. Dermatol.* (2006) *155*, 477–479. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07321.x
19. Nasir A., El Bahesh E., Whitten C. és mtsai.: *Pityrosporum* folliculitis in a Crohn's disease patient receiving infliximab. *Inflamm. Bowel Dis.* (2010) *16*, 7–8. DOI: 10.1002/ibd.20928
20. Hill M. K., Goodfield M. J., Rodgers F. G. és mtsai.: Skin surface electron microscopy in *Pityrosporum* folliculitis. The role of follicular occlusion in disease and the response to oral ketoconazole (1990) *Arch. Dermatol.* *126*, 1071–1074. DOI: 10.1001/archderm.126.8.1071
21. Wikramanayake T. C., Borda L. J., Miteva M.: Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia*. *Exp Dermatol* (2019) *28*(9), 991–1001. DOI: 10.1111/exd.14006
22. Cohen I., Birnbaum R. Y., Leibson K. és mtsai.: ZNF750 is expressed in differentiated keratinocytes and regulates epidermal late differentiation genes. *PLoS One* (2012) *7*(8), e42628. DOI: 10.1371/journal.pone.0042628
23. Boxer L. D., Barajas B., Tao S. és mtsai.: ZNF750 interacts with KLF4 and RCOR1, KDM1A, and CTBP1/2 chromatin regulators to repress epidermal progenitor genes and induce differentiation genes. *Genes Dev.* (2014) *28*(18), 2013–26. DOI: 10.1101/gad.246579.114
24. Dessinioti C., Katsambas A.: Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol* (2013) *31*(4), 343–351. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.001
25. Ravn A. H., Thyssen J. P., Egeberg A.: Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2017) *10*, 87–92. DOI: 10.2147/CCID.S130319
26. Shannon K. M.: Infections and Changes in Commensal Bacteria and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease* (2022) *12*(Suppl 1), S45–S51 DOI: 10.3233/JPD-223271
27. Paulino L. C., Tseng C. H., Strober B. E. és mtsai.: Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol* (2006) *44*(8), 2933–41. DOI: 10.1128/JCM.00785-06
28. Baroni A., Orlando M., Donnarumma M. és mtsai.: Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res.* (2006) *297*(7), 280–8. DOI: 10.1007/s00403-005-0594-4
29. Sonesson A., Bartosik J., Christiansen J. és mtsai.: Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm Venereol.* (2013), *93*, 340–345. DOI: 10.2340/00015555-1465
30. Sugita T., Suto H., Unno T. és mtsai.: Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of the patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol.* (2001) *39*(10), 3486–3490. DOI: 10.1128/JCM.39.10.3486-3490.2001
31. Yim S. M., Kim J. Y., Ko J. H. és mtsai.: Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of the patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* (2010) *22*, 41–47. DOI: 10.5021/ad.2010.22.1.41

Érkezett: 2024.07.02.

Közlésre elfogadva: 2024.07.09.