

Bildatlas Mykosen

Dermatophytosen bei immunsupprimierten Patienten

Peter Mayser, Klinik für Dermatologie, UKGM, Standort Gießen

Zusammenfassung

Das Ausmaß der Entzündung bei Infektionen durch Dermatophyten hängt unter anderem von der Immunantwort des Wirtes ab. Tiefe Dermatophytosen bei Immunsupprimierten können granulomatös, abszedierend oder invasiv verlaufen. Bei der systemischen antimykotischen Therapie bei Transplantierten müssen Wechselwirkungen mit zahlreichen gleichzeitig verabreichten Medikamenten berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: Mykosen, Dermatophytosen, Immunsuppression

Abstract

The extent of the inflammation in infections by dermatophytes depends, among others, on the host's immune response. Deep dermatophytoses in immunosuppressed patients may proceed granulomatous, absceding, or invasive. In transplanted patients, interactions of the systemic antimycotical therapy with numerous drugs given concurrently must be taken into account.

Key words: mycoses, dermatophytoses, immunosuppression

Infektionen durch Dermatophyten sind an keratinhaltige Gewebe wie das Stratum corneum der Haut und an die keratinisierten Anhangsgebilde Haare und Nägel gebunden und damit meist oberflächlich lokalisiert. Sie können mit einer erheblichen Variabilität an entzündlichen Veränderungen einhergehen, welche sich subjektiv als Juckreiz, Brennen und Schmerzen darstellen und beträchtlichen Krankheitswert haben. Ausmaß und Art der Entzündung hängen ab vom Erreger, von der Immunantwort des Wirtes und von der Eintrittspforte. Anthropophile Erreger sind gut an den humanen Wirt angepasst und verursachen daher beim Immunkompetenten oft nur geringe entzündliche Veränderungen. Zoo-

phile Erreger sind an den Menschen weniger gut angepasst, deshalb verlaufen Infektionen selbst beim Immunkompetenten meist mit einer deutlich ausgeprägten entzündlichen Komponente. Beim Immunsupprimierten kann es auch durch anthropophile Erreger zu ausgedehnten und tiefer lokalisierten Erkrankungen mit hoher Erregerdichte und ungewöhnlicher Klinik kommen, was differenzialdiagnostische Probleme aufwerfen kann.

Wechselwirkungen von Antimykotika mit Immunsuppressiva

Das Spektrum tiefer Dermatophytosen bei Immunsupprimierten umfasst granulomatöse, abszedierende und selten sogar invasive Verläu-

fe. Bei der in nahezu in allen Fällen erforderlichen systemischen antimykotischen Therapie müssen aber gerade bei Transplantierten Wechselwirkungen mit den oft zahlreichen gleichzeitig verabreichten Medikamenten berücksichtigt werden. Bei der Gabe von Fluconazol und Itraconazol kommt es aufgrund einer Hemmung von Cytochrom P450 3A4 zu einem verminderten Abbau von Cyclosporin, auch ist das Risiko einer Glukokortikosteroid-bedingten Myopathie höher. Terbinafin erhöht die Plasmaclearance von Cyclosporin um 15 Prozent, sodass die Dosis entsprechend angepasst werden sollte. Wechselwirkungen von Terbinafin und Tacrolimus sind bisher nicht bekannt.

Die Lokalthherapie sollte die Entzündung und den Juckreiz schnell lindern und die durch die Entzündung bedingte ausgeprägte Gewebedestruktion reduzieren. Hier bietet sich die Kombination eines Antimykotikums mit einem entzündungshemmenden Glukokortikosteroid an. Das Breitspektrum-Antimykotikum Miconazol ist gegen Dermatophyten und pathogene Hefen sehr wirksam und erfasst auch grampositive bakterielle Erreger, die die erosiven Veränderungen sekundär besiedeln können.

Granuloma trichophyticum Kasuistik 1

Diagnose: noduläre granulomatöse Perifollikulitis (Granuloma trichophyticum) durch Trichophyton (T.) rubrum bei rheumatoider Arthritis



Abb. 1a



Abb. 1b

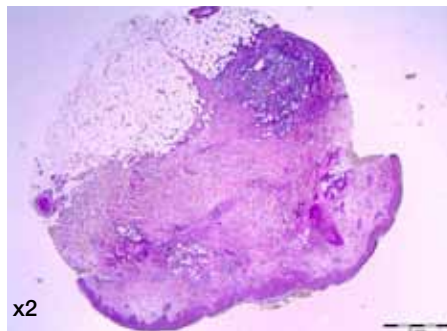
Abb. 1: Kasuistik 1. **a, b:** Ausgangsbefund: follikulär gebundene Papeln und Knoten.

Anamnese: 49-jähriger Patient mit seit einem Jahr bestehenden Papeln und Knoten an der Innenseite des linken Oberschenkels. Starker Juckreiz. Eine Vorbiopsie zeigte eine superfizielle und tiefe, teilweise periadnexielle und noduläre Dermatitis, Erreger konnten nicht nachgewiesen werden. Molekularpathologisch kein Nachweis Borrelien-spezifischer DNA. Der Patient leidet an einer rheumatoiden Arthritis, die mit Methotrexat 7,5 mg/d, Adalimumab s.c. 40 mg alle zwei Wochen sowie mit wechselnden Dosen von Prednisolon (7,5 bis 30 mg/d je nach Krankheitsaktivität) eingestellt ist.

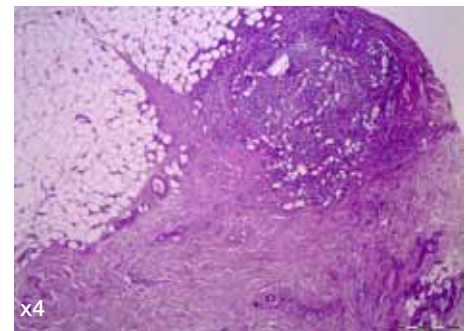
Lokalbefund: An der linken Oberschenkelinnenseite disseminiert follikulär gebundene Papeln und Knoten mit nur mäßiger, teils Collette-artiger Schuppung, insbesondere am Follikelostium. Subjektiv im Bereich der entzündlichen Veränderungen Brennen und Juckreiz (Abb. 1a, b). Schuppung auch an den Füßen.

Dermatohistopathologie (Biopsie aus der Läsion auf Abb. 1b): In der Hornschicht kein Nachweis von Hyphen (PAS), in der mittleren und tiefen Dermis periadnexiell gemischtzellige Infiltrate aus Histiozyten, reichlich neutrophilen Granulozyten sowie Lymphozyten. An der Grenze zur Subkutis innerhalb eines dichten entzündlichen Infiltrates ein freiliegender Anteil eines Haarschaftes (Abb. 1c). In der PAS-Färbung werden beim Durchfokussieren Pilzelemente dargestellt. Deutlich besser sichtbar ist dies mit der Calcofluor-white-Färbung des histologischen Präparates (Abb. 1d).

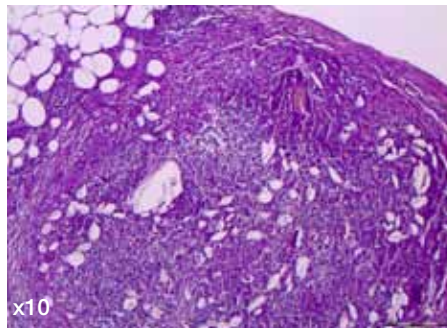
Mikrobiologie: Nativpräparat aus Schuppenmaterial von den Füßen positiv, in der Kultur nach 13 Tagen Wachstum von *T. rubrum*.



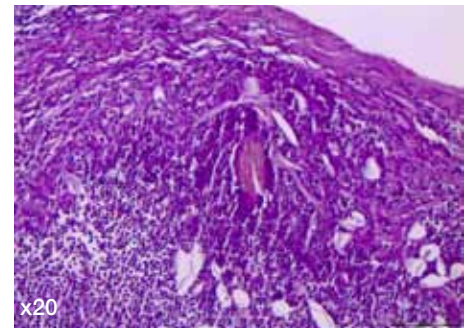
x2



x4



x10



x20

Abb. 1c: Histologischer Befund (Vergrößerung 2-, 4-, 10-, 20- und 40-fach).

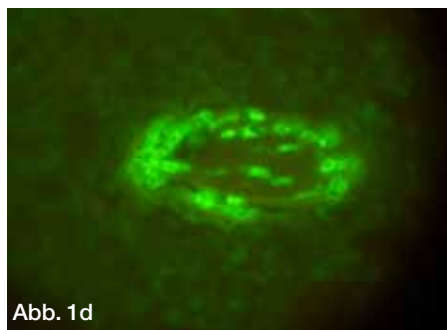


Abb. 1d

Abb. 1d: Calcofluor-white-Färbung: Hyphen im Bereich des freiliegenden Haarschaftes.



Abb. 1e

Abb. 1e: Befund nach sechs Monaten.

Therapie: Unter vierwöchigen Laborkontrollen und bei guter Verträglichkeit: Terbinafin 250 mg/d über zwölf Wochen, zusätzlich eine topische Kombination aus Flupred-

niden-21-Acetat und Miconazol (Vobaderm-Creme®) zweimal täglich über zunächst zwei Wochen, dann eine Ciclopiroxolamin-haltige Creme für weitere zwei Wochen. Wegen



Abb. 2a



Abb. 2b

eines erneut einsetzenden starken lokalen Juckreizes folgte ein zweiwöchiges Intervall mit der topischen Kombination aus Flupredniden-21-Acetat und Miconazol. Nach zwölf Wochen wurde die systemische Terbinafin-Gabe auf 250 mg einmal pro Woche umgestellt. Erst nach weiteren zwölf Wochen waren die Läsionen vollständig abgeheilt (Abb. 1e). Die immunsuppressive Behandlung der rheumatoiden Arthritis konnte wegen der starken entzündlichen Aktivität der Erkrankung nicht reduziert werden.

Kommentar: Die noduläre granulomatöse Perifollikulitis (Granuloma trichophyticum) wurde 1883 von Majocchi definiert als „intra kutane rundliche, oberflächlich abgeflachte, indolente, nur unter Fingerdruck dolente Knoten, welchen von normaler oder leicht geröteter, nicht schuppender Haut bedeckt sind“. Beim klassischen eher dermal gelegenen perifollikulitischen Typ kommt es bei Immunkompetenten mit einer chronischen Dermatophytose im Anschluss an ein Trauma (z. B. Rasieren der Unterschenkelhaare) zu einer Ruptur von Haarfollikeln mit einer granulomatösen Gewebsreaktion. Das dislozierte Keratin dient dem Erreger als Substrat. Die subkutane noduläre Form tritt vornehmlich bei Immunsupprimierten auf und ist, wie in dieser Kasuistik, durch lividrote Papeln und Knoten gekennzeichnet. Meist wird *T. rubrum* nachgewiesen. Eine protrahierte antimykotische Therapie ist erforderlich, wobei die hier mehrfach eingesetzte lokale Kombinationstherapie den Juckreiz günstig beeinflusste.

Differenzialdiagnosen: Insbesondere tiefe bakterielle Follikulitiden. Fast immer lässt sich eine bereits bestehende *Tinea pedis*, *cruris* oder *ungium* nachweisen, die die Diagnose erleichtert. Die Besonderheit des Gra-

nuloma trichophyticum besteht im Nachweis (histologisch, kulturell) des Erregers in tiefen Hautstrukturen, was als lokale oder allgemeine Schwächung der Resistenzlage differenzialdiagnostisch erfasst und in die Therapie einbezogen werden muss. Hierfür eignet sich insbesondere die Calcofluor-white-Färbung. **Weitere Differenzialdiagnosen:** granulomatöse Rosazea, Formen der kutanen Sarkoidose/Tuberkulose, kutane Leishmaniose.

Kasuistik 2

Granuloma trichophyticum Majocchi (subkutan-noduläre Form) bei einem herztransplantierten Patienten

Anamnese: 16-jähriger Patient mit folliculär gebundenen entzündlichen Papeln am linken Unterschenkel, an zwei Stellen knotige Infiltration und Ulzeration. Unter der Verdachtsdiagnose Staphylokokkenfollikulitis/-abszess gegebene systemische Antibiotika sowie antimykotische Lokalthérapien waren erfolglos. Zustand nach Herztransplantation vor drei Jahren, systemische Immunsuppression mit Tacrolimus und Glukokortikosteroiden.

Lokalbefund: Am linken Unterschenkel folliculär gebundene Pusteln und Infiltrate auf teils gerötetem Grund. Daneben zwei bis zu 3 cm durchmessende große Nodi mit zentraler Ulzeration, auf Druck trat kein Eiter aus (Abb. 2a). Starker Juckreiz, weswegen die Veränderungen mit einem Pflaster abgedeckt wurden.

Labor: leichte Erhöhung des CRP, übrige Routineparameter im Normbereich.

Mikrobiologie: Im Abstrich: *S. aureus*. Epilierte Haare zeigten im Nativpräparat eine Manschette aus Sporen und Hyphen. In der Kultur: *T. rubrum*.

Abb. 2: Kasuistik 2. **a:** Linker Unterschenkel, folliculär gebundene Pusteln und Infiltrate auf teils gerötetem Grund. Zwei bis zu 3 cm durchmessende große Nodi mit zentraler Ulzeration. **b:** Nach sechs Wochen deutlich rückläufiger Befund.

Therapie: Terbinafin-Tabletten 250 mg einmal täglich abends über sechs Wochen. Lokalbehandlung mit topischem Kortikoid Klasse 2 + Miconazol zweimal täglich über zehn Tage. Hierunter besserten sich Juckreiz, Entzündung und die durch das Pflaster verursachte Mazeration der Haut sehr rasch. Im Folgenden: Übergang auf Ciclopiroxolaminhaltige Creme. Nach sechs Wochen deutlich rückläufiger Befund (Abb. 2b).

Kommentar: Dieses zweite Beispiel eines durch *T. rubrum* bedingten Granuloma trichophyticum zeigt die große klinische Bandbreite auf, mit der sich diese Erkrankung in Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression darstellen kann. Trotz des tiefreichenden Infiltrates ist eine Abszedierung wie bei einem Furunkel nicht typisch, auf Druck entleert sich kein Eiter. Unter systemischer antimykotischer Therapie führt die initiale Kombinationstherapie (Glukokortikosteroid + Antimykotikum) zu einer raschen Besserung der Beschwerden und der Gewebedestruktion.

Differenzialdiagnosen: bakterielle Follikulitiden wie die staphylogene und gramnegative Follikulitis, (atypische) Mykobakteriose, (B-Zell)-Lymphome.

Erosive und nekrotisierende Dermatophyten

Kasuistik 3

Superinfizierte erosive *Tinea corporis* bei einer nierentransplantierten Patientin

Anamnese: 45-jährige Patientin, vor sechs Monaten wegen präterminaler Niereninsuffizienz nierentransplantiert. Psoriasis vulgaris seit 20 Jahren. Zunächst Besserung des Hautbefundes unter immunsuppressiver Medikation (Prednisolon, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus), dann massive Verschlechterung:



Abb. 3a

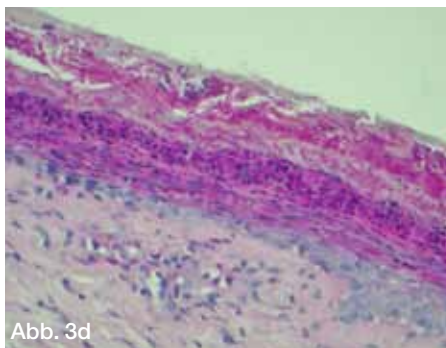


Abb. 3d

Abb. 3d: (PAS, Vergrößerung 400-fach). Hornschicht und die oberen Teile der vitalen Epidermis durchsetzt von Myzel. Bis an die Basalschicht heranreichende Nekrose der Epidermis mit zahlreichen neutrophilen Granulozyten.



Abb. 3b



Abb. 3e



Abb. 3f



Abb. 3c

Abb. 3: Kasuistik 3. **a-c:** Am Oberkörper, an den Armen und im Gesicht anuläre, relativ scharf begrenzte Erytheme (Durchmesser 4-20 cm) mit gelblicher, teils exfoliativer Schuppung und Erosionen.

Ausbreitung der Läsionen auf den gesamten Oberkörper und das Gesicht, starker Juckreiz. Dies wurde zunächst als Verschlechterung der bekannten Psoriasis gedeutet und mit topischen Vitamin-D3 Analoga behandelt. Die

Abb. 3e: Nach fünf Tagen topischer Kombinationstherapie. Linderung des Juckreizes und der entzündlichen Veränderungen, die zu Erosionen geführt hatten.

Patientin berichtete, dass ihr Ehemann neuerdings eine münzgroße Hautveränderung am linken Unterarm habe. Im gemeinsamen Haushalt leben elf Meerschweinchen, drei Hasen, eine Katze und zwei Hunde. Einige der Haustiere litten an Haarausfall, Hautläsionen und Juckreiz. Veterinärmedizinisch wurde bei diesen Tieren ein Milbenbefall diagnostiziert.

Lokalbefund: Am Oberkörper, an den Armen und im Gesicht anuläre, relativ scharf begrenzte Erytheme (Durchmesser 4-20 cm) mit gelblicher, teils exfoliativer Schuppung und Erosionen (Abb. 3a-c). Bis auf einen starken Juckreiz war der Allgemeinzustand der Patientin gut.

Abb. 3f: Nach 14 Tagen topischer Kombinationstherapie.

Labor: CRP 265,1 mg/dl, keine Leukozytose, Kreatinin 1,4 mg/dl, unauffällige Werte für Harnstoff und Harnsäure.

Dermatohistopathologie (PAS, Vergrößerung 400-fach, Abb. 3d): Hornschicht und die oberen Teile der vitalen Epidermis durchsetzt von Myzel. Bis an die Basalschicht heranreichende Nekrose der Epidermis mit zahlreichen neutrophilen Granulozyten.

Mikrobiologie: Abstrich der Haut: massenhaft *S. aureus*. Schuppen vom Rücken: Nativpräparat dreifach positiv. Kultur: Trichophyton anamorph (= asexuelle Form; sexuelle Form = teleomorph) von *Arthroderma benhamiae*, bestätigt durch Sequenzierung von ITS1 und ITS2 (internal transcribed spacer der ribosomalen RNA zur mole-

kulargenetischen Differenzierung von Pilzen). Gleiches Kulturergebnis beim Ehemann (Schuppen vom Unterarm) sowie bei drei Meerschweinchen, einem Hund und bei allen drei Hasen (Bürstenkultur).

Therapie: Zunächst Fluconazol oral, dann (wegen besserer Wirksamkeit gegen Dermatophyten und weniger Arzneimittelwechselwirkungen): Terbinafin-Tabletten 250 mg täglich, zunächst über drei Tage, im Anschluss Reduktion auf 125 mg täglich (wegen eingeschränkter Nierenfunktion; Halbierung der Dosis bei einer Kreatininclearance von weniger als 50 ml/min bzw. Serumkreatinin höher als 3 mg/dl) über sechs Wochen. Topische Kombinationstherapie über 14 Tage, darunter rasche Linderung des Juckreizes und der entzündlichen Veränderungen, die zu Erosionen geführt hatten (Abb. 3e nach fünf Tagen Therapie, Abb. 3f nach 14 Tagen Therapie). Weiterbehandlung mit Ciclopiroxolamin-haltiger Creme.

Der Ehemann (identischer Erregernachweis aus dem Herd vom linken Unterarm) wurde mit Terbinafin-Tabletten 250 mg täglich über vier Wochen und zeitgleich an den betroffenen Stellen mit Ciclopiroxolamin-Creme zweimal täglich behandelt.

Zur Aufdeckung der Infektionsquelle bürstete der Ehemann die Felle der Tiere einzeln mit sterilen Kunststoffbürsten ab und verimpfte die Bürsten anschließend auf Selektivagar für pathogene Pilze (Merck). Die Bürstenkultur war positiv für *Trichophyton anamorph* von *A. benhamiae* bei den drei symptomatischen Meerschweinchen, bei allen drei asymptomatischen Hasen und bei einem asymptomatischen Hund. Alle Tiere des Ehepaars wurden veterinärmedizinisch mit Griseofulvin und einem Ketoconazol-haltigem Shampoo behandelt, die Umgebung

wurde saniert (Waschen mit Temperaturen über 60°C unter Zusatz von Benzalkoniumchlorid-haltigen Wäschehygienspülern; Desinfektion der Käfige etc. mit gegenüber Pilzen wirksamen Desinfizienzien).

Kommentar: Manifestation und Ausprägung einer Dermatophytose sind abhängig von verschiedenen geografischen, klimatischen, sozioökonomischen und hygienischen Bedingungen sowie von der Dauer einer Immunsuppression. Selbst beim Immunkompetenten verlaufen Infektionen durch zoophile Erreger meist mit einer deutlich ausgeprägten entzündlichen Komponente. Bei Immunsupprimierten kann es zu einer erosiv verlaufenden Erkrankung mit hoher Erregerdichte kommen, was die Differenzialdiagnose erschweren kann.

Die Terbinafin-Dosis wurde an die Nierenfunktion der Patientin angepasst. Dennoch konnte zusammen mit der initialen topischen Kombinationstherapie – neben einem raschen Abklingen des Juckreizes – eine eindrucksvolle Reduktion der ausgeprägten destruierenden und nekrotisierenden Entzündung erzielt werden.

In der Literatur wird transplantierten Patienten empfohlen, den Kontakt mit Tieren zu reduzieren oder einzustellen. Unsere Patientin konnte das nicht, da sie auch durch ihre Erkrankung eine hohe emotionale Bindung zu ihren Tieren entwickelt hatte. In diesem Fall sollten die Haustiere regelmäßig tierärztlich kontrolliert werden, wobei – wie dieser Fall zeigt – auch die asymptomatischen Tiere untersucht werden sollten.

Differenzialdiagnosen: Impetigo contagiosa, Arzneimittelreaktionen, Pempfigus foliaceus, nekrolytisch-migratorisches Erythem.



Abb. 4a



Abb. 4b

Abb. 4: Kasuistik 4. **a, b:** Die scharfe Begrenzung der Läsionen und die lokal erkennbare Randbetonung weisen auf eine Mykose hin.

Ausgedehnte Dermatophyosen bei Immunsuppression

Kasuistik 4

Ausgedehnte Tinea corporis durch *T. rubrum* bei CLL

Anamnese: 76-jähriger, alleinstehender Patient mit seit mehreren Wochen bestehenden scharf begrenzten Erythemen, insbesondere am Körperstamm. Starker Juckreiz. Die Veränderungen wurden als Ekzeme gedeutet, konnten aber durch ambulante Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden nicht mehr beherrscht werden. In den letzten Wochen Gewichtsverlust. Generell keine regelmäßige Medikamenteneinnahme.

Lokalbefund: scharf begrenztes, randlich etwas stärker infiltrierte Erythem mit vielen Kratzexkoriationen, Ausdehnung über nahezu den gesamten mittleren und unteren Rücken und das Gesäß (Abb. 4a, b), Veränderungen auch im Bereich der Leisten mit Ausdehnung auf die Oberschenkel. Lymphknoten an mehreren Stationen vergrößert.

Labor: HB 9,6 g/dl. Differenzialblutbild: Lymphozyten 11.000/μl, weitere Diagnostik erbrachte den Nachweis einer chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) (Stadium CIII nach Binet).

Mikrobiologie: Im Schuppenmaterial aus dem Randbereich der Läsionen waren reichlich Hyphen nachweisbar, in der Kultur *T. rubrum*.

Therapie: Terbinafin-Tabletten 250 mg einmal täglich abends über sechs Wochen. Lokalbehandlung mit topischem Kortikoid Klasse 2 + Miconazol zweimal täglich über 20 Tage, darunter rasche Besserung des extremen Juckreizes. Dann Übergang auf Ciclopiroxolamin-haltige Creme. Chemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR).

Kommentar: Die Erkrankung wurde zunächst als Ekzem verkannt. Die scharfe Begrenzung der Läsionen und die fokal erkennbare Randbetonung (Abb. 4b) weisen allerdings auf eine Mykose hin. Eine ausgedehnte Tinea bei älteren Menschen sollte an eine mögliche hämatologische Grunderkrankung denken lassen. Der durch die CLL, aber auch durch die Mykose verursachte Juckreiz sprach sehr gut auf die initiale Kombinationstherapie mit topischem Kortikoid Klasse 2 + Miconazol an. Aufgrund des ausgedehnten Befalls wurde auch systemisch antimykotisch behandelt.

Differenzialdiagnosen: Ekzeme, Mycosis fungoides.

Fazit

Opportunistische Infektionen, zum Beispiel durch *Aspergillus*- und *Candida*-Spezies, stellen bei Immunsupprimierten – abhängig vom Grad der Immunsuppression – durch Gewebeanvasion und septische Komplikationen oft ein lebensbedrohliches Risiko dar.

Infektionen durch Dermatophyten sind hingegen an keratinhaltige Gewebe (Haare, Nägel, Stratum corneum der Haut) gebunden und damit meist oberflächlich lokalisiert. Bei immunsupprimierten Patienten können jedoch durch Keratindislokation sowie durch Ausmaß oder Manifestation der Erkrankung Krankheitsbilder entstehen, die die typischen Charakteristika einer „Tinea der freien Haut“ zunächst in den Hintergrund treten lassen.

Eine Vielzahl klinischer Differenzialdiagnosen erscheint möglich, und oft ist erst die dermatohistopathologische Untersuchung einer Gewebebiopsie zielführend. Hierbei sei auf die hohe Sensitivität der Calcofluor-white-Färbung verwiesen, die der PAS-Färbung

insbesondere bei granulomatösen Veränderungen überlegen ist.

In nahezu allen Fällen ist eine systemische antimykotische Therapie erforderlich, bevorzugt mit Terbinafin. Die zusätzliche Lokalthherapie soll die Entzündung und den Juckreiz schnell lindern und die Gewebedesstruktion aufhalten. Hier bietet sich die Kombination eines Antimykotikums mit einem entzündungshemmenden Glukokortikosteroid an, zum Beispiel Fluprednidon-21-Acetat mit Miconazol.

Abrechnungstipp

Die entzündliche Komponente sollte sich auch in der Codierung widerspiegeln. Geeignet wäre die ICD L30.3, welche eine ekzematoide Dermatitis inklusive infektiöser Dermatitis und superinfiziertem Ekzem umfasst.

Literatur beim Autor.

Korrespondenzadresse

Prof. Peter Mayser
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
UKGM, Standort Gießen
Gaffkystr. 14, 35385 Gießen
E-Mail:
Peter.Mayser@derma.med.uni-giessen.de