

Zusammenfassung

Infektionen der Haut und Nägel durch Schimmelpilze sind selten. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten müssen kutane Schimmelpilzinfektionen jedoch zunehmend in die Differentialdiagnose einbezogen werden. Neben *Aspergillus* spp. werden mehr und mehr weitere Schimmelpilzarten als ätiologisches Agens isoliert. Das sind neben *Fusarium* spp. vor allem Schwärzepilze, an erster Stelle *Pseudallescheria boydii* (Anamorph von *Scedosporium apiospermum*), aber auch Zygomyceten, u.a. *Mucor* oder *Rhizopus*. Auch bei Onychomykosen kann im Einzelfall ein Schimmelpilz als Ursache der Nagelveränderung isoliert werden, meist *Scopulariopsis brevicaulis*, aber auch verschiedene *Aspergillus*-Arten. Darüber hinaus spielen Schimmelpilze auch bei Otomykosen eine Rolle. Bei Immigranten aus tropischen Ländern sind Eumyzetome in die Differentialdiagnose von knotigen Veränderungen an den unteren Extremitäten einzubeziehen.

Abstract

Infections of the skin and nails due to moulds are rare. Cutaneous infections by moulds should be considered increasingly for differential diagnosis in immunocompromised patients. Besides in particular *Aspergillus* spp. a lot of other mould species might be isolated as causing agent. Among them are *Fusarium* spp. and black moulds (dematiaceous fungi) – first of all *Pseudallescheria boydii* (anamorph of *Scedosporium apiospermum*), and zygomycetes, e.g. *Mucor* or *Rhizopus*. In addition, in single cases a mould may be isolated as causing agents in onychomycoses, too, most of all *Scopulariopsis brevicaulis*, and several *Aspergillus* species. Also moulds may play a role in patients suffering from otomycoses. In immigrants from tropical countries with nodular lesions of the lower limbs a mycetoma should be considered for differential diagnosis.

Einleitung

Der kulturelle Nachweis eines Schimmelpilzes aus klinischen Materialien, u. a. Hautabstrichen, Hautschuppen, Nagelspänen oder Haaren, hat fast nie klinische Bedeutung. Nahezu immer handelt es sich um eine Kontamination durch Schimmelpilzsporen, die auf krankhaft veränderter Haut oder Hautanhangsgebilden als sog. Anflugkeim vorkommen und nach Entnahme des Materials zur mikrobiologischen Untersuchung mit auf die ent-

sprechenden Pilznährböden gelangen. Daneben ist auch an Kontaminationen im Labor oder der Praxis beim Beimpfen der Nährböden zu denken, insbesondere wenn keine Laminar-Air-Box (Sicherheitsbox) für den Ansatz der Kulturen verwendet wird [1, 2].

Daneben kann es jedoch – wenngleich insgesamt selten – zu kutanen und subkutanen Infektionen durch Schimmelpilze kommen. In der angloamerikanischen Literatur spricht man von den „emerging pathogens“ bzw. den neuen opportunistischen Erre-

Institutsangaben

Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Partnerschaft Dr. rer. nat. Jürgen Herrmann und Priv.-Doz. Dr. med. Pietro Nenoff, Mölbis

Widmung

Nach einem Vortrag, gehalten auf der 16. Tagung der Arbeitsgruppe Mykologische Laboratoriumsdiagnostik der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DmykG) am 5. November 2004 in Leipzig.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Pietro Nenoff · Laboratorium für medizinische Mikrobiologie · Straße des Friedens 8 · 04579 Mölbis · E-mail: info@mykologie-experten.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31: 371–378 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-861432 · ISSN 0340-2541

gern, die vorzugsweise, jedoch nicht nur, bei immunsupprimierten Patienten schwer zu behandelnde, gelegentlich letal endende Infektionen der Haut verursachen. Diese kutanen Mykosen können primär als sog. Inokulationsmykose auftreten, daneben ist der endogene Infektionsweg im Rahmen einer von der Lunge oder anderen Organen ausgehenden disseminierten Mykose mit sekundärer hämatogener Streuung in die Haut möglich [3].

Nicht zu vergessen sind Nagelinfektionen durch Schimmelpilze sowie Otomykosen.

Fusarium-Infektionen

Fusarium (*F.*) spp. sind ubiquitär vorkommende Schimmelpilze und gehören zur Mykoflora von z.B. Staub, Reis, Bohnen, Sojabohnen und anderen Körnern. *Fusarium* ist ein, wenn nicht sogar das wesentliche Pflanzenpathogen, nicht zuletzt aufgrund seiner Fähigkeit Mykotoxine zu bilden. Wichtige Arten sind *F. solani*, *F. verticilloides*, *F. dimerum* und *F. proliferatum* sowie *F. oxysporum*. Als „emerging pathogens“ verursachen *Fusarium* spp. kutane Infektionen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten [4–6]. Neben invasiven Mykosen innerer Organe, vor allem der Lunge, kommen prozentual häufiger lokalisierte invasive und oberflächliche Infektionen vor. Von 89 israelischen Patienten mit Fusariose, die retrospektiv untersucht wurden, hatten nur sieben eine disseminierte Mykose, 34 eine lokalisierte invasive und 48 eine superfizielle Infektion [7]. Zu letzteren zählt man auch die mit *Fusarium* spp. infizierte Verbrennungswunde und die diabetische Gangrän. Von *Fusarium*-Infektionen sind vor allem Patienten mit chronischem Nierenversagen bzw. Hämodialyse, hämatologisch-onkologischen Erkrankungen, Verbrennungen, peripheren Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus und ischämischer Herzerkrankung betroffen.

Darüber hinaus wurde über *Fusarium*-Infektionen bei HIV-positiven bzw. AIDS-Patienten berichtet. Der wesentliche Risikofaktor für disseminierte Fusariosen ist die Neutropenie.

Problematisch ist der histopathologische Nachweis im Gewebe, da die Pilzelemente von *Fusarium* spp. nicht von denen von *Aspergillus* (*A.*) spp. oder *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) zu unterscheiden sind [8]. Demzufolge ist immer die kulturelle Anzucht anzustreben, am besten aus (Haut-)Gewebe. Alternativ kann in spezialisierten Einrichtungen eine Sequenzierung der im Gewebe enthaltenen DNS zur Artbestimmung durchgeführt werden.

Die Behandlung von *Fusarium*-Infektionen ist problematisch, da ein Teil der Stämme gegenüber Amphotericin B nur gering oder gar nicht empfindlich ist. Entscheidend ist auch bei dieser Schimmelpilzinfektion der Grad der Neutropenie. Der Verlauf hängt ganz wesentlich vom Ansteigen der neutrophilen Granulozyten ab bzw. kann durch Applikation von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) günstig beeinflusst werden.

Durand-Joly et al. [9] behandelten einen Leukämie-Patienten mit disseminierter *Fusarium*-Infektion und Hautbeteiligung erfolgreich mit dem neuen Triazol Voriconazol kombiniert mit Amphotericin B-Lipid-Komplex. Interessant ist, dass der *Fusarium*

oxysporum-Stamm einer *In vitro*-Empfindlichkeitstestung mittels E-Test sowie Mikrodilutionsmethode entsprechend der NCCLS-Vorschrift 38-A für Fadenpilze unterzogen wurde: Die minimalen Hemmkonzentrationen von Amphotericin B lagen bei $</ = 2 \mu\text{g/ml}$ und für Voriconazol bei $1 \mu\text{g/ml}$. Diese Werte sprechen für eine ausreichende *In-vitro*-Aktivität der beiden Antimykotika gegenüber dem *Fusarium*-Stamm.

Aspergillus-Infektionen der Haut

Kutane Aspergillosen treten meist bei immunsupprimierten Patienten einerseits primär auf, neuerdings übrigens mehr bei AIDS-Patienten, selten auch bei septischer chronischer Granulomatose. Der verursachende Schimmelpilz gelangt dabei im Sinne einer Inokulationsmykose von außen auf bzw. in die ggf. vorab geschädigte Haut, nicht selten ist ein zentraler Venenkatheter die Eintrittspforte. Daneben sind sekundäre, durch hämatogene Streuung entstandene kutane Aspergillosen möglich.

Erreger ist nicht immer *A. fumigatus* (Abb. 1), wahrscheinlich sogar häufiger *A. flavus* [10,11]. Letztere Spezies ist vor allem deshalb problematisch, weil das Ansprechen *in vitro*, möglicherweise auch *in vivo*, gegenüber Amphotericin B aufgrund einer verminderten Empfindlichkeit wesentlich schlechter ist [12]. Beschrieben wurde auch die seltene *Aspergillus*-Art *A. ustus* als Erreger einer primären kutanen Aspergillose.

Kutane Aspergillosen: Häufigkeit

Bei 10% der non-HIV-Patienten mit disseminierter Aspergillose bzw. 4% der hämatologischen Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose und sekundärer hämatogener Streuung kommt es zu einer Aspergillose der Haut [13].

Primäre kutane Aspergillosen

Primäre kutane Aspergillosen entstehen als traumatische Inokulation oder Infektionen von Verbrennungswunden bzw. auch von Wunden nach chirurgischen Eingriffen. Scheinbar disponieren



Abb. 1 Subkultur von *Aspergillus fumigatus* („rauchfarbener Gießkannenschimmel“) auf Malz-Extrakt-Agar (Difco) unter Zugabe einer Spurenelementelösung (mit Zn, Mn).

Klebeverbände (u.a. Tegaderm), die man zur Fixierung von zentralen Venenkathetern, insbesondere Hickman-Kathetern, oder Flexülen verwendet, zu kutanen Aspergillosen. Eintrittspforte in die Haut sind die beim wiederholten Abreißen der Klebeverbände auftretenden Mikrotraumen.

Es mehren sich Berichte über HIV-assoziierte primär kutane Aspergillosen [14,15]. Risikofaktor ist eine verminderte CD4+-Zellzahl von $< 50/\mu\text{l}$. Eine Neutropenie, wie bei Aspergillose sonst typisch, besteht meist nicht, allenfalls eine Ganciclovir-induzierte Neutropenie. Oft ist darüber hinaus eine CMV-Infektion assoziiert.

Zur Therapie primärer kutaner Aspergillosen werden aktuell Amphotericin B-Zubereitungen sowie das neue Triazol Voriconazol empfohlen. Koss et al. [16] behandelten einen Patienten mit kutaner *A. flavus*-Infektion nach Versagen von Amphotericin B-Lipid-Komplexen erfolgreich mit dem erst kürzlich zugelassenen Caspofungin.

Unbedingt sei darauf verwiesen, dass zusätzlich zur systemischen antimykotischen Therapie ein großzügiges chirurgisches Debridement durchzuführen ist, im Einzelfall ist auch die Amputation der betroffenen Extremität nicht zu umgehen. Insbesondere bei nekrotisierender Faszitis führt ein unzureichendes Debridement zu invasiven Infektionen des subkutanen Gewebes, von Muskeln und im Einzelfall auch von inneren Organen.

Sekundäre kutane Aspergillosen

Zum einen kann es zur kontinuierlichen Ausbreitung kommen, meist von der Lunge ausgehend, in die thorakale Haut. Der wesentliche Infektionsweg ist jedoch die hämatogene Aussaat, in der Regel von einer pulmonalen Aspergillose ausgehend (Abb. 2a–c). In der Haut imponieren septische Infarzierungen in Form von schmerzlosen Knoten an Extremitäten und Stamm [17,18].

Therapie kutaner Aspergillosen

Primär kutane Aspergillosen werden am häufigsten mit Itraconazol, neuerdings mit Voriconazol behandelt. Dem gegenüber umfasst das Management der sekundär kutanen Aspergillose die intravenöse Therapie mit Amphotericin B, evtl. auch liposomal verkapseltem Amphotericin B (AmBisome®), Voriconazol oder Caspofungin. Ein konsequentes chirurgisches Debridement erhöht die schlechten Heilungschancen.

In-vitro-Empfindlichkeitstestung von *Aspergillus* spp.

Erst in den letzten Jahren ist die *In-vitro*-Empfindlichkeit auch der Schimmelpilze mehr und mehr in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. So haben Lass-Flörl et al. [19] die MHK von *Aspergillus* spp. gegenüber Amphotericin B untersucht und gefunden, dass bei MHK-Werten von $< 2 \mu\text{g/ml}$ die Patienten die Infektion überlebten, wohingegen bei Werten von $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ein letaler Ausgang wahrscheinlicher war.

Für *A. terreus* fanden sie durchgehend MHK-Werte von $> 2 \mu\text{g/ml}$, für *A. fumigatus* und *A. flavus*-Isolate dagegen Werte von < 2 bis $> 2 \mu\text{g/ml}$.

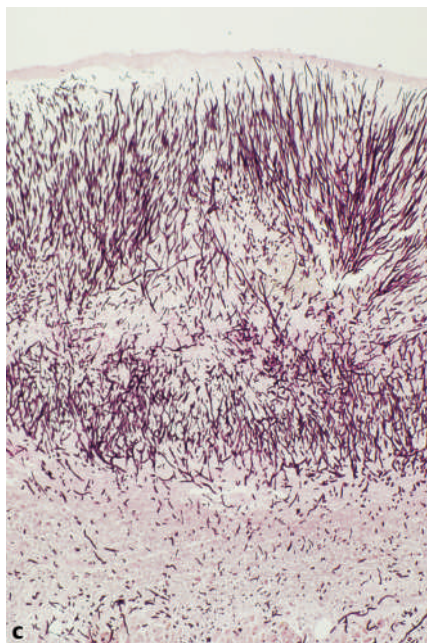
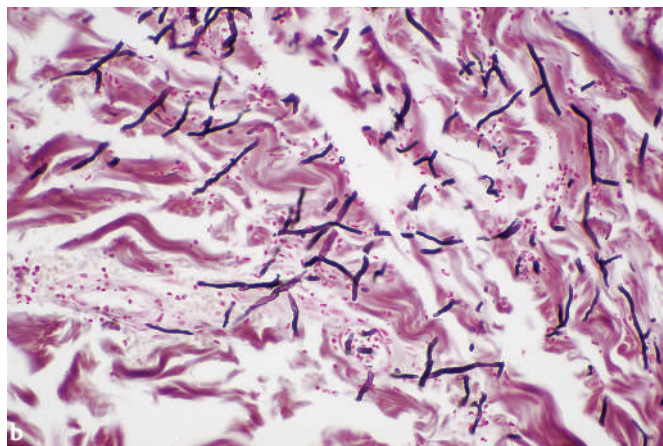
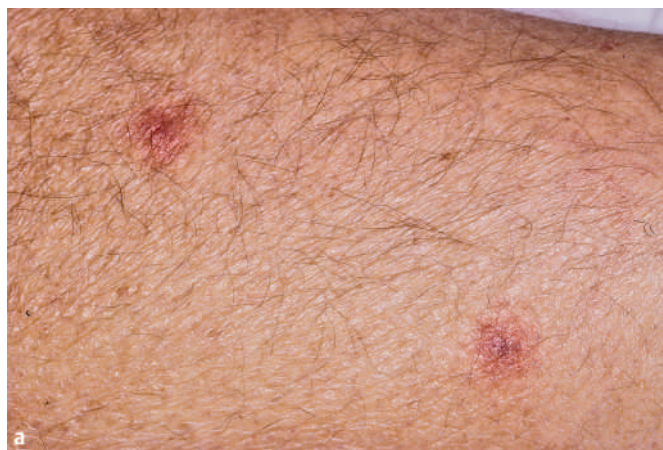


Abb. 2 Sekundäre kutane Aspergillose durch *Aspergillus flavus* bei einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie nach Stammzelltransplantation: Streuung der primären Lungeninfektion in den Herzmuskel und in die Haut. **a** knotige livid-rote Infiltration am Körperstamm, **b** Hautbiopsie und **c** Herzmuskel *post mortem*: histopathologischer Nachweis von septierten Pilzhyphen. Grocott-Gomori-Versilberungstechnik.

In einer eigenen Untersuchung wurde die *In vitro*-Wirksamkeit von Amphotericin B, AmBisome, 5-Flucytosin, Terbinafin und Itraconazol gegenüber 20 *Aspergillus*-Stämmen unterschiedli-

cher Spezies mittels Agardiffusion und Mikrodilution bestimmt. Bis auf einen waren alle Stämme gegenüber den Polyenen sensibel. Gegenüber 5-Flucytosin bestand intermediäre Empfindlichkeit. Itraconazol und Terbinafin zeigten gegenüber Nicht-„*fumigatus*“-Stämmen eine bessere Wirksamkeit als gegenüber *A. fumigatus*-Stämmen [20].

Unterdessen gibt es auch einen in den USA zugelassenen Standard für die *In-vitro*-Empfindlichkeitstestung von Fadenpilzen, das NCCLS M38-A-Dokument [21]. Alternativ wird ein kostenintensiver, jedoch quantifizierbarer E-Test als Variante eines Agardiffusionstestes angeboten. Isolate von Patienten mit invasiver Aspergillose sollten auf ihre *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Voriconazol, Amphotericin B, Caspofungin und eventuell auch Itraconazol getestet werden.

Kutane Alternariose

Prinzipiell selten, aufgrund der immer aggressiveren immunsuppressiven Therapie diverser Tumorleiden jedoch zunehmend, muss man bei Risikopatienten auch an primäre oder sekundäre Hautinfektionen durch andere Schimmelpilze außer *Aspergillus* spp. denken. Hier sind vor allem die sog. Phaeohyphomykosen (früher „dematiaceous“ oder pigmentierte Fadenpilze) zu nennen. Unter diesem Begriff fasst man verschiedene Pilze mit dunkel gefärbten Hyphen zusammen, an erster Stelle *Scedosporium prolificans* [22, 23], aber auch seltener wie *Paecilomyces lilacinus* [24]. Im Ansteigen begriffen sind jedoch auch kutane *Alternaria*-Infektionen [24–27]. Das in der Zellwand der Phaeohyphomyceeten enthaltene Melanin gilt als ein wesentlicher Virulenzfaktor dieser opportunistischen Erreger. Neben der Spezies *Alternaria alternata* wird seltener auch *Alternaria infectoria* als auslösendes Agens isoliert [28].

Primär kutane Alternariose – eine Patientenbeschreibung

Noack-Wiemers et al. [27] berichteten über einen 42-jährigen Patienten, bei dem wegen einer terminalen Niereninsuffizienz und eines seit Kindheit bestehenden Diabetes mellitus Typ I eine Pankreas- und Nierentransplantation vorgenommen wurde. Es folgte eine immunsuppressive Kombinationstherapie mit Methylprednisolon (Urbason®), Mycophenolatmofetil (CellCept®) und Ciclosporin A (Sandimmun®). Wegen einer akuten Nierenabstoßungsreaktion wurde von Ciclosporin A auf Tacrolimus (Prograf®) umgestellt.

Es entwickelten sich – wahrscheinlich ausgehend von einer Verletzung der Haut in Höhe des Knöchels – indolente Knoten an den Beinen, später auch an den Unterarmen. Ein Knoten an der rechten Ferse exulzerierte, möglicherweise wiederum infolge eines Traumas.

Histologisch imponierte eine granulomatöse Dermatitis mit suppurativen epitheloidzelligen Granulomen. In der PAS-Färbung ließen sich sowohl innerhalb der Makrophagen und Riesenzellen als auch frei im Gewebe liegende septierte Pilzhyphen nachweisen, die zum Teil kolbige Auftreibungen zeigten.

Aus Gewebe und Schuppen von allen Läsionen sowie einem Abstrich vom Ulkus wuchsen auf Sabouraud 4% Glukose-Agar in-

nerhalb von wenigen Tagen bei 26°C zunächst flaumig weiße, dann dunkelgrüne bis schwärzliche Kolonien mit braun-schwarzer Unterseite. Die Differenzierung ergab den Schwärzeschimmelpilz *Alternaria alternata*. Da eine systemische Beteiligung ausgeschlossen werden konnte, musste von einer primären kutanen Alternariose ausgegangen werden, welche zunächst mit liposomal verkapseltem Amphotericin B (AmBisome®) intravenös und danach mit Itraconazol *per os* über Monate erfolgreich behandelt wurde.

Lo Cascio et al. [29] berichteten kürzlich über die schnelle molekularbiologische Differenzierung des auf Sabouraud-Agar gezüchteten Schimmelpilzes durch PCR-Amplifizierung der *Alternaria*-DNS bei einer kutanen *Alternaria infectoria*-Infektion nach Herztransplantation. Auch dieser Patient wurde erfolgreich mit Amphotericin B sowie Itraconazol behandelt.

Zygomycosen

Zygomyceten werden immer wieder als Kontaminationen aus Hautschuppen, Nagelmaterial und Haaren isoliert. Die Bewertung eines solchen Befundes ist einfach.

Problematisch jedoch ist der Nachweis von *Mucor* spp. bei Patienten mit disponierenden Grunderkrankungen, u.a. auch bei intensivtherapeutisch betreuten Patienten. So erfolgte bei einem 17-jährigen Mädchen, welches im November 2004 im St. Georg-Krankenhaus in Leipzig wegen eines Polytraumas nach Verkehrsunfall behandelt wurde, wegen einer Fraktur des Sprunggelenkes ein chirurgischer Eingriff. Postoperativ trat eine Wundinfektion auf, es wurde der Verdacht auf Befall durch Pilze geäußert. Aus einem Abstrich ließ sich *Mucor* spp. isolieren (Abb. 3).

Da nicht klar war, ob dieser Schimmelpilz in ursächlichem Zusammenhang mit der Wundinfektion stand, musste zunächst die *In-vitro*-Empfindlichkeit des Isolates bestimmt werden. Mittels ATB-Fungus 2-System (bioMérieux SA, France) bzw. dem

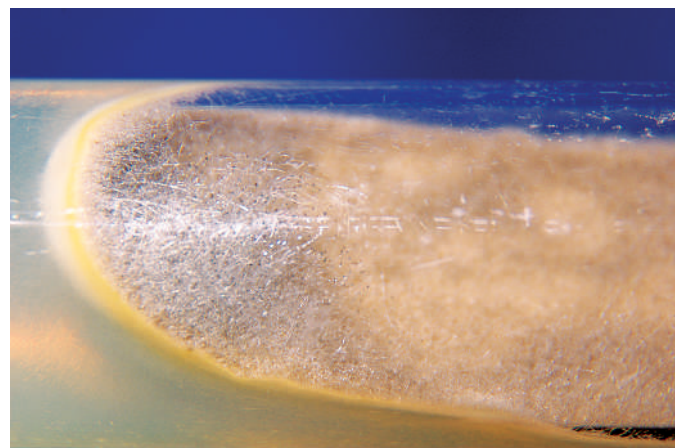


Abb. 3 *Mucor* spp.: Isolat aus einem Wundabstrich. 17-jährige Patientin nach Polytrauma und Fraktur des Sprunggelenkes, Infektion des Mash graft-Transplantates. Retrospektiv wurde das Isolat als Kontamination eingeordnet, für eine invasive *Mucor*-Mykose gab es keinen Anhalt. Typische, schnell wachsende, braun gefärbte Kolonien auf Sabouraud 4%-Glukose-Agar.

E-Test wurden folgende Werte der minimalen Hemmkonzentration gemessen:

Amphotericin B: $< 0,5 \mu\text{g ml}^{-1}$
5-Flucytosin: $> 64 \mu\text{g ml}^{-1}$
Fluconazol: $> 128 \mu\text{g ml}^{-1}$
Itraconazol: $1 \mu\text{g ml}^{-1}$
Voriconazol: resistent (E-Test)

Um nicht auf die im Einzelfall langwierige Empfindlichkeitstestung angewiesen zu sein, kann auf die empfehlenswerte aktuelle Literaturzusammenstellung von Pfaller & Diekema [12] über die *In-vitro*-Empfindlichkeit diverser opportunistischer Pilze zurückgegriffen werden. Für *Mucor* spp. ergab sich beispielsweise eine sehr gute Übereinstimmung mit den selbst gemessenen Werten der minimalen Hemmkonzentrationen. Pfaller & Diekema geben folgende Konzentrationen an:

Amphotericin B: $0,5 - 1 \mu\text{g ml}^{-1}$
Itraconazol: $0,5 - 16 \mu\text{g ml}^{-1}$
Posaconazol: $0,5 - 2 \mu\text{g ml}^{-1}$
Voriconazol: $16 - 16 \mu\text{g ml}^{-1}$
Caspofungin: $> 8 \mu\text{g ml}^{-1}$

Letztlich war für diese Patientin eine spezifische antimykotische Behandlung jedoch nicht erforderlich, da spontan eine Besserung eintrat, es also für eine kutane Zygomycose keinen Anhalt mehr gab.

Mucor- oder Zygomycosen durch schnell wachsende Schimmelpilze der Klasse der Zygomyceten betreffen nahezu immer immunsupprimierte Patienten. Neuerdings muss nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen mehr und mehr mit diesen oft fatal verlaufenden Infektionen gerechnet werden. Erreger sind *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* und *Rhizopus* (Abb. 4) [30, 31]. Neben der Lunge und den Nasennebenhöhlen bzw. dem Zentralnervensystem wird auch über Befall des Gastrointestinaltraktes sowie der Haut berichtet.

Apophysomyces elegans zählt zu den sog. emerging pathogens und kann primäre invasive kutane Zygomycosen auch bei gesunden Menschen verursachen, oft posttraumatisch, aber auch nach Insektenstichen [32]. Eine Immunsuppression im klassischen Sinne als disponierender Faktor muss also nicht bestehen.

Ausgehend von einem Verkehrsunfall mit Polytrauma, u. a. Fraktur der Halswirbelsäule, entwickelte sich bei einem 24-jährigen Mann eine nekrotisierende Faszitis durch den Zygomyceten *Apophysomyces elegans* im Kopf- und Nackenbereich. Mehrfaches entschlossenes Debridement sowie hoch dosierte intravenöse Behandlung mit liposomal verkapseltem Amphotericin B waren erfolgreich, der Patient überlebte die Infektion, wahrscheinlich nicht zuletzt auch wegen des intakten Immunsystems [33].

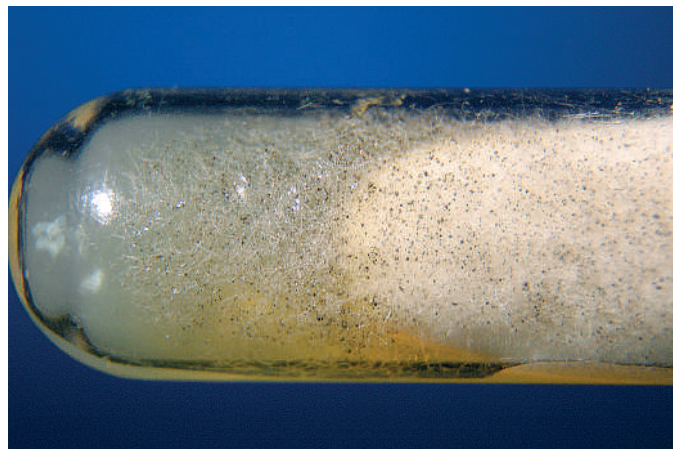


Abb. 4 *Rhizopus* spp. auf Sabouraud 4%-Glukose in einem Schrägagarröhrchen. Charakteristischer grau-brauner Thallus mit bereits makroskopisch erkennbaren schwärzlichen Konidienköpfchen. Das Isolat stammt aus Hautschuppen, ohne dass dem Krankheitswert zukam, d. h. es war eine Schimmelpilzkontamination, welche aus dem Material stammte, ggf. auch im Labor auf den Nährboden gelangt sein konnte.

Schimmelpilze als Ursache von Onychomykosen

Epidemiologie

Onychomykosen werden nicht nur durch Dermatophyten oder gelegentlich durch Hefen bzw. Sprosspilze hervorgerufen. Bei 1–4% der Patienten liegt ein Schimmelpilz zugrunde. Eine sorgfältige, 4000 Patienten mit Onychomykose, Tinea pedis et manuum umfassende epidemiologische Untersuchung von Summerbell et al. [34] aus Kanada erbrachte, dass Nicht-Dermatophyten 2,3% der Erreger aller Infektionen und 3,3% der Erreger von Onychomykosen ausmachten. Die Zahlen aus Deutschland besagen, dass Schimmel nur zu 1,1% zum Spektrum der verursachenden Pilze bei Onychomykosen beitragen, wie es Abeck et al. [35] am Beispiel der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf in den Jahren 1990 bis 1994 zeigten. Ähnliche Zahlen fanden Mayer et al. [36] für Gießen mit 2,4%. Laut der prospektiv 1997 bis 1998 in Deutschland durchgeführten sog. Foot-Check-Studie wurden 6,2% Schimmelpilze als Onychomykose-Erreger isoliert [37].

Gerade erschien eine retrospektive Studie aus Italien zum Erregerspektrum der Onychomykosen der Zehen- sowie Fingernägel im Zeitraum 1985–2000. Dermatophyten waren bei 71% der Onychomykosen ursächlicher Erreger, *Candida*-Arten bei 16% und Schimmelpilze immerhin bei 13% der Patienten [38].

In einer eigenen retrospektiven Untersuchung wurden 5077 Nagelproben von 4177 Patienten – 2240 Frauen und 1937 Männer –, die von 1990 bis 2001 ambulant oder stationär in der Universitätsklinik und anderen Kliniken des Universitätsklinikums Leipzig wegen Nagelveränderungen und Verdacht auf Onychomykose behandelt wurden, untersucht. 75% des Nagelmateriale entfiel auf Zehennägel und 23% auf Fingernägel. In 2% der Fälle wurden sowohl Proben von Fingernägeln als auch Zehennägeln eines Patienten gewonnen. Bei 54% aller Nagelmateriale gelang der mikroskopische und/oder kulturelle Nachweis von Pilzen (Dermatophyten, Spross- und Schimmelpilze). Von dem Nagelmateriale mit positiven Kulturen entfielen 68% auf die Dermatophyten, 29% auf Sprosspilze und 3% auf Schimmelpilze [39].

Diagnostik

Beweisend für einen Schimmelpilz als Ursache der Onychomykose ist ein positives Kalilaugenpräparat zusammen mit der mindestens zweimaligen kulturellen Isolierung derselben Schimmelpilzspezies; vorausgesetzt, es wird kein Dermatophyt nachgewiesen. Manche Untersucher fordern, dass der Schimmel drei Mal angezüchtet werden sollte, um eine Kontamination bzw. saprophytäres Wachstum auszuschließen [40].

Erregerspektrum

Die in Frage kommenden Erreger sind wiederum *Aspergillus*-Arten, daneben vor allem der *Penicillium*-ähnliche Schimmel *Scopulariopsis brevicaulis* (Abb. 5) [41,42], aber auch *Cephalosporium acremonium*, *Chrysosporium pannorum* und *Microascus desmosporus* [40,43]. Unter den *Aspergillus*-Arten wurden als Erreger von Nagelpilzinfektionen u. a. *A. candidus*, *A. restrictus*, *A. sydowi*, *A. terreus*, *A. unguis* und *A. versicolor* beschrieben.

Torres-Rodríguez et al. [44] wiesen auf die steigende Prävalenz von *A. versicolor* als Erreger der Onychomykose hin (Abb. 6). Mit 5,8% aller Erreger war die Isolierungshäufigkeit dieser *Aspergillus*-Art in dieser Untersuchung aus Spanien erstaunlich hoch. Möglicherweise ist die Häufigkeit von Schimmeln als Onychomykose-Erreger auch abhängig von der geographischen Region. So fanden Ramani et al. [45] aus Indien, dass unter 100 Patienten bei erstaunlichen 22% Schimmel als Ursache der Onychomykose nachgewiesen wurden. Das waren *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus* sowie *Fusarium oxysporum*, *Curvularia species* und *Penicillium species*.

Neuerdings muss zunehmend mit *Hendersonula toruloidea* und *Scytalidium hyalinum* bzw. *Scytalidium dimidiatum* als potenzielle Pathogene bei Onychomykosen gerechnet werden [46], insbesondere dann, wenn die Nägel braun-schwarz verfärbt sind [47].

Ein „emerging pathogen“ bei Onychomykosen ist der langsam wachsende Schimmelpilz *Onychocola canadensis*, der bei Patienten vorzugsweise aus dem nordamerikanischen Raum, speziell aus Kanada, gefunden wurde [48].

Infektionen des äußeren Gehörganges durch Schimmel

Bekannt ist, dass eine Otitis externa mit einer starken Besiedlung durch *Aspergillus niger*, manchmal auch *A. flavus* vergesellschaftet sein kann. Obwohl es sich eher nicht um eine klassische Infektion durch einen Schimmelpilz handelt, sondern wahrscheinlich nur um saprophytäres Wachstum auf ekzematös veränderter Haut bzw. dem Zerumen als Nährsubstrat, ist eine antimykotische Lokalthherapie oft sehr hilfreich [49].

Am Rande erwähnt seien Schimmelpilz-Sinusitiden. Man unterscheidet vier Formen der Pilzinfektion der paranasalen Sinus: akut-invasive sowie chronisch-invasive Pilzinfektion, den sog. Pilzball und die pilzbedingte allergische Rhinitis [50].

Ursache sind an erster Stelle *Aspergillus*-Arten, hierbei insbesondere *A. fumigatus*, selten findet man auch Vertreter der *Mucorales*, d. h. Zygomyceten, wie *Mucor*, *Absidia*, *Rhizomucor* oder *Rhizopus*.



Abb. 5 *Scopulariopsis brevicaulis*: Isolat aus Nagelspänen bei Onychomykose, zimtbraune Kolonien auf Sabouraud 4%-Glukose-Agar.

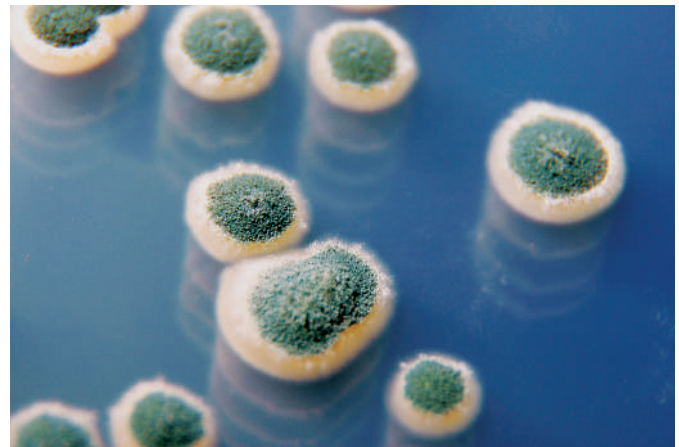


Abb. 6 Subkultur von *Aspergillus versicolor* auf Malz-Extrakt-Agar (Difco) unter Zugabe einer Spurenelementelösung (mit Zn, Mn).

Für die These, dass Pilze die Ursache der Polyposis nasi et sinuum oder gar der chronischen Sinusitis seien, gibt es derzeit keinen Beweis [51].

Beim Vorliegen von Risikofaktoren, z. B. Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen oder bei Patienten nach Knochenmarktransplantation [52], kommt es zur fodyoyant verlaufenden Infektion im Sinne einer rhino-orbito-zerebralen *Mucor*- oder *Zygomycose*, die fast immer fatal endet.

Eumyzetome

Myzetome, allgemein auch als „Madura-Fuß“ (Madura: Provinz in Indien) bezeichnet, sind langsam progrediente, histologisch granulomatös erscheinende, chronische, meist schmerzlose Infektionen des subkutanen Gewebes infolge einer Inokulation durch Schimmelpilze. Diese Verletzungsmykosen finden sich fast ausschließlich in subtropischen und tropischen Regionen der Erde („Myzetomgürtel“ in Äquatornähe), sehr selten auch in den süd (ost-) europäischen Ländern. Ätiologisch müssen neben Strahlenbakterien (*Actinomycetales*) verschiedene Schimmelpilze in Betracht gezogen werden [53,54].

Die Diagnose ist – trotz des typischen klinischen Bildes – nicht einfach. Zum einen gibt es differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende Dermatosen, z.B. das Kaposi-Sarkom bei AIDS, außerdem die Tuberculosis cutis colliquativa sowie atypische Mykobakteriosen. Zu denken ist auch an die klinisch ähnlich imponierenden Chromomykosen durch z.B. *Fonsecaea pedrosoi* oder *Cladosporium herbarum* [55]. Zum anderen ist der Erregernachweis mittels Abstrich von der Oberfläche kaum erfolgreich. Eher noch kann versucht werden, Drusen („Mikrokolonien“, engl. Grain) zu exprimieren und diese zur mykologischen Untersuchung zu bringen. In der Regel kommt man nicht umhin, mittels tiefer Biopsie Material aus der Tiefe zu entnehmen. Dieses Gewebe sollte histologisch untersucht werden. Zum Einsatz kommen neben der Haematoxylin/Eosin-Färbung noch die PAS (Periodsäure-Schiff)-Färbung und die Methenamin-Versilberungstechnik nach Grocott-Gomori. Entscheidend ist jedoch die mykologische Untersuchung des Gewebes zur Kultivierung des verursachenden Schimmelpilzes. Röntgenaufnahmen der betroffenen Extremität und ggf. eine MRT-Aufnahme komplettieren – zumindest in Europa – die Diagnostik.

Eumyzetome werden immer durch Schimmel verursacht; dazu zählen u.a. *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Neotestudina rosatii*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Acremonium* spp. (*Acremonium kiliense*, *Acremonium falciparum*), *Cylindrocarpon* spp., die Schwärzeschimmelpilze *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) und *Exophiala jeanselmei* sowie *Aspergillus* spp. [56–59]. Letztlich kommt auch *Fusarium* als Ursache dieser Verletzungsmykose in Betracht, wie eine kürzlich veröffentlichte Beschreibung eines Myzetoms am Fuß eines 51-jährigen Truck-Fahrers von Mauritius, verursacht durch *Fusarium solani*, verdeutlicht. Die Diagnose erfolgte – nachdem die Kultur frustriert war – mittels Amplifizierung sowie DNS-Sequenzierung der Erregers aus dem Gewebe [60].

Sehr selten fand sich auch überraschend ein Dermatophyt, u.a. *Trichophyton tonsurans*, als Erreger eines Eumyzetoms [61]. Für die Therapie wird zunehmend Itraconazol eingesetzt, trotzdem ist im Einzelfall ein chirurgisches Vorgehen, sprich die Amputation der betroffenen Gliedmaße, nicht zu umgehen.

Fazit für die Praxis

Infektionen der Haut, der Schleimhaut sowie Nägel durch Schimmelpilze sind insgesamt selten. Im Einzelfall muss jedoch – insbesondere bei immunsupprimierten Patienten – mit kutanen Mykosen durch Schimmelpilze gerechnet und diese müssen in die Differenzialdiagnose einbezogen werden. Die Diagnostik erfordert neben Abstrichen meist die Entnahme von nativem Gewebe mittels Biopsie, so dass durch histopathologischen Nachweis und kulturelle Anzucht des Erregers die Diagnose gestellt werden kann. Die Differenzierung und ggf. Empfindlichkeitstestung des Schimmelpilzisolates stellt einen hohen Anspruch an den Dermatomykologen oder einen entsprechend spezialisierten Mikrobiologen.

Die Therapie kutaner und subkutaner Schimmelpilzinfektionen umfasst lokale antimykotische und antiseptische Maßnahmen bis hin zum chirurgischen Debridement. Eine systemische Be-

handlung der meist immunsupprimierten Patienten unter Einbeziehung neuer Antimykotika wie Voriconazol und Caspofungin ist in der Regel unumgänglich.

Danksagung

Für die hervorragenden fotografischen Aufnahmen der Pilzkulturen danken wir Herrn Uwe Schoßig, Fotograf aus Leipzig.

Literatur

- 1 Nenoff P, Haustein UF. Schimmelpilze als Krankheitserreger. *Haut* 2000; 11: 258–265
- 2 Nenoff P, Mügge C, Haustein UF. Schimmelpilze: Saprophyten & Pathogene. Allgemeine Aspekte der Diagnostik sowie Differenzierung von *Penicillium* spp. und wichtiger *Aspergillus*-Arten. *Haut* 2004; 15: 165–168
- 3 Perfect JR, Schell WA. The new fungal opportunists are coming. *Clin Inf Dis* 1996; 22 (Suppl 2): S112–118
- 4 Caux F, Aractingi S, Baurmann H, Reygagne P, Dombret H, Romand S, Dubertret L. *Fusarium solani* cutaneous infection in a neutropenic patient. *Dermatology* 1993; 186: 232–235
- 5 Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. *Fusarium* infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 121–128
- 6 Cocuroccia B, Gaido J, Gubinelli E, Annessi G, Girolomoni G. Localized cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Fusarium* species infection in a renal transplant patient. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 905–907
- 7 Nir-Paz R, Strahilevitz J, Shapiro M, Keller N, Goldschmied-Reouven A, Yarden O, Block C, Polachek I. Clinical and epidemiological aspects of infections caused by *Fusarium* species: a collaborative study from Israel. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3456–3461
- 8 Branscomb R. Three fungal opportunists. *Lab Med* 34 (5) 2003; : 368–373
- 9 Durand-Joly I, Alfandary S, Benchikh Z, Rodrigue M, Espinel-Ingroff A, Cateau B, Cordevant C, Camus D, Die-Cas E, Bauters F, Delhaes L, De Botton S. Successful outcome of disseminated *Fusarium* infection with skin localization treated with voriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4998–4999
- 10 Nenoff P, Kliem C, Mittag M, Horn LC, Niederwieser D, Haustein UF. Secondary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus flavus* in an acute myeloid leukaemia patient following stem cell transplantation. *Eur J Dermatol* 2002; 12 : 93–98
- 11 Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44–69
- 12 Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 4419–4431
- 13 D'Antonio D, Pagano L, Girmenia C, Parruti G, Mele L, Candoni A, Ricci P, Martino P. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19 : 362–365
- 14 Murakawa GJ, Harvell JD, Lubitz P, Schnoll S, Lee S, Berger T. Cutaneous aspergillosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 365–369
- 15 Roilides E. Human immunodeficiency virus infection and cutaneous aspergillosis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 412–414
- 16 Koss T, Bagheri B, Zeana C, Romagnoli MF, Grossman ME. Amphotericin B-resistant *Aspergillus flavus* infection successfully treated with caspofungin, a novel antifungal agent. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 945–947
- 17 van Burik J-AH, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3115–3121
- 18 Brasch J. Schmerzlose kutane Knoten bei einem 61-jährigen stammzelltransplantierten Patienten: septische kutane Aspergillose. *Hautarzt* 2004; 55: 1154–1157
- 19 Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G, Hermans J, Kreczy A, Dierich MP, Niederwieser D. In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis. *J Antimicrobial Chemother* 1998; 42: 497–502

- ²⁰ Müller U, Nenoff P, Winkler J, Seyfarth HJ, Hausteil UF, Schauer J. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Aspergillus* species against amphotericin B, ambisome®, itraconazole, 5-fluocytosine and terbinafine: the influence of changing of physicochemical properties on in vitro activity. *Mycopathologia* 2004; submitted for publication
- ²¹ Espinel-Ingroff A. Evaluation of broth microdilution testing parameters and agar diffusion Etest procedure for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp. to caspofungin acetate (MK-0991). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 403–409
- ²² Nenoff P, Gütz U, Tintelnot K, Bosse-Henck A, Mierzwa A, Hofmann J, Horn L-C, Hausteil U-F. Lethal disseminated invasive mycosis caused by *Scedosporium prolificans* in an AIDS patient with Burkitt lymphoma. *Mycoses* 1996; 39: 461–465
- ²³ Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, Pullen R, Rinaldi MG. Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Inf Dis* 2002; 34: 467–476
- ²⁴ Blackwell V, Ahmed K, O'Docherty CO, Hay RJ. Cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient. *Br J Dermatol* 2000; 143: 873–875
- ²⁵ Gerdson R, Uerlich M, De Hoog GS, Bieber T, Horré R. Sporotrichoid phaeohyphomycosis due to *Alternaria infectoria*. *Br J Dermatol* 2001; 145: 484–486
- ²⁶ Mayer P, Nilles M, De Hoog GS. Case report. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Alternaria alternata*. *Mycoses* 2002; 45: 338–340
- ²⁷ Noack-Wiemers F, Mittag M, Heinemann K, Hartwig T, Hausteil U-F, Nenoff P. Indolente erythematöse kutan-subkutane Knoten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation. *Hautarzt* 2003; 54 (4): 354–357
- ²⁸ Mayer P, Thoma W, Seibold M, Tintelnot K, Wiedemeyer K, De Hoog GS. Kutane Alternariose. Diagnostik, Klinik und Therapie. *Hautarzt* 2004; 55: 1137–1142
- ²⁹ Lo Cascio G, Ligozzi M, Maccacaro L, Fontana R. Utility of molecular identification in opportunistic mycotic infections: a case of cutaneous *Alternaria infectoria* infection in a cardiac transplant recipient. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5334–5336
- ³⁰ Maertens J. Mucormycosis in allogenic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 307–312
- ³¹ Fazii P, Farina C, Castellaneta E, Angelone A, Zara L, Parruti G, Riaro Sforza G. Post-traumatic soft tissue infection due to *Absidia corymbifera*. *J Mycol Méd* 1999; 9: 61–64
- ³² Kimura M, Smith MB, McGinnis R. Zygomycosis due to *Apophysomyces elegans*. Report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 386–390
- ³³ Salinas J, Trevino S, Davis SW. Necrotizing fasciitis in an adult male. *Lab Med* 2004; 35: 154–157
- ³⁴ Summerbell RC, Kane J, Kraiden S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989; 32: 609–619
- ³⁵ Abeck D, Gruseck E, Korting HC, Ring J. Onychomykose: Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Mikrobiologie und Therapie. *Dt Ärztebl* 1996; 93: A 2027–2032
- ³⁶ Mayer P, Gründer K. Das Erregerspektrum der Onychomykosen in der Universitäts-Hautklinik Giessen 1987–1992 und dessen potentielle Bedeutung für eine antimykotische Therapie. *Z Hautkr* 1993; 68: 716–721
- ³⁷ Abeck D, Haneke E, Nolting S, Reinelt D, Seebacher C. Onychomykose. Aktuelle Daten zu Epidemiologie, Erregerspektrum, Risikofaktoren sowie Beeinflussung der Lebensqualität. *Dt Ärztebl* 2000; 97: A 1984–1986
- ³⁸ Romano C, Gianni C, Difonzo EM. Retrospective study of onychomycosis in Italy: 1985–2000. *Mycoses* 2005; 48: 42–44
- ³⁹ Mügge C, Nenoff P, Hausteil U-F. Onychomykose – eine retrospektive Untersuchung zur Häufigkeit bei Nagelveränderungen sowie zum Erregerspektrum. Poster-Abstract, 43. Tagung der DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft). Dresden: 20.–23. 4. 2005
- ⁴⁰ Schönborn C, Schmoranz H. Untersuchungen über Schimmelpilzinfektionen der Zehennägel. *Mykosen* 1970; 13: 253–272
- ⁴¹ Seeliger HRP, Heymer T. Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. Lehrbuch und Atlas. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 1981
- ⁴² Tietz HJ, Ulbricht H. Humanpathogene Pilze der Haut und Schleimhaut. Entnahme, Anzucht und Differenzierung. 1. Auflage. Hannover: Schlütersche Verlag und Druckerei GmbH, 1999
- ⁴³ St. Germain BS, Summerbell R. Identifying filamentous fungi. A clinical handbook. Belmont, California, USA: Star Publishing Company, 1996
- ⁴⁴ Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M, López-Jodra O, Jimenez T. *Aspergillus versicolor* as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing of antifungal drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 25–31
- ⁴⁵ Ramani R, Srinivas CR, Ramani A, Kumari TGR, Shivananda PG. Molds in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1993; 32: 877–878
- ⁴⁶ Meisel CW, Quadripur S-A. Onychomykose durch *Hendersonula toruloidea*. Poster-Abstract, Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. Graz, Österreich: 1992
- ⁴⁷ Campbell CK, Kurwa A, Abdel-Aziz A-HM, Hodgson C. Fungal infection of skin and nails by *Hendersonula toruloidea*. *Br J Dermatol* 1973; 89: 45–52
- ⁴⁸ Sigler L, Abbott SP, Woodgyer AJ. New records of nail and skin infection due to *Onychocella canadensis* and description of its teleomorph *Arachnomyces nodosetosus* sp. nov. *J Med Vet Mycol* 1994; 32: 275–285
- ⁴⁹ Ulbricht H, Leithäuser D. Otomykosen. Klinisches Bild – Therapeutische Möglichkeiten. 1. Auflage. München: Urban & Vogel, 2001
- ⁵⁰ Vennewald I, Henker M, Klemm E, Seebacher C. Fungal colonization of the paranasal sinuses. *Mycoses* 1999; 42 (Suppl 2): 33–36
- ⁵¹ Riechelmann H. Pilze und Polypen – Fakten und Mythen. *Laryno-Rhino-Otol* 2003; 82: 766–768
- ⁵² Nenoff P, Kellermann S, Schober R, Nenning H, Winkler J, Hausteil U-F. Rhinocerebral zygomycosis following bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukaemia. Report of a case and review of the literature. *Mycoses* 1998; 41: 365–372
- ⁵³ Fegeler W. Subkutane Mykosen. *Pilzdialog* 1997; 1: 11–12
- ⁵⁴ Branscomb R. Mycetoma: an overview. *Lab Med* 2003; 34 (11): 803–808
- ⁵⁵ Boudghène-Stambouli O, Mérad-Boudia A. Chromomycose: 2 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: 37–39
- ⁵⁶ De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2nd edition. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands & Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain, 2000
- ⁵⁷ Mittag H, Niedecken HW, Montag H, Bauer R. Mykotisches Myzetom (Eumyzetom) durch *Madurella mycetomi*. *Hautarzt* 1985; 36: 287–290
- ⁵⁸ Hemshettar BM, Siddaramappa B, Padhye AA, Sigler L, Chandler FW. White grain mycetoma caused by a *Cylindrocarpon* sp. in India. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4288–4291
- ⁵⁹ Ahmed A, Van de Sande M, Verbrugh H, Fahal A, Van Belkum A. *Madurella mycetomatis* strain from mycetoma lesions in Sudanese patients are clonal. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4537–4541
- ⁶⁰ Yera H, Bournoux ME, Jeanrot C, Baixench MT, De Pinieux G, Dupouy-Camet J. Mycetoma of the foot caused by *Fusarium solani*: identification of the etiologic agent by DNA sequencing. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1805–1808
- ⁶¹ Manz B, Nenoff P, Mittag M, Rytter M, Hausteil UF. Eumyzetom (Madurafuß) durch *Trichophyton tonsurans*. *Hautarzt* 2001; 52: 672–676