

Országos Bőr-Nemikórtani Intézet (igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)¹,
Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Horváth Attila dr. egyetemi tanár)²

Alternaria fajok okozta cutan-subcutan phaeohyphomycosisok

Cutaneous-subcutaneous phaeohyphomycoses caused by Alternaria spp.

SIMON GYULA DR.¹, TÖRÖK IBOLYA DR.², HÁRSING JUDIT DR.², BÍRÓ JUDIT DR.²,
PODÁNYI BEÁTA DR.¹, SOMLAI BEÁTA DR.², HOLLÓ PÉTER DR.², KOVÁCS JÁNOS DR.²

ÖSSZEFOGLALÁS

A *phaeohyphomycosis* olyan, pigmentált fonalú penészek okozzák, melyek a szövettani készítményben nem a *chromoblastomycosis*-ra jellemző muriform sejteket és nem a valódi gombás eredetű mycetomára jellemző granulomákat hoznak létre. A leggyakoribb bőrjelenségek lokalizált cutan-subcutan abscessusok, granulomák, cysták. Az immunszupprimált betegek számának gyarapodásával a fakultatív patogén penészek köre folyamatosan bővül. Ezek közül kiemelkedő szerepe van éghajlatunkon az *Alternaria* fajoknak. Intézetünkben eddig öt esetben igazoltak általuk okozott bőrfolyamatokat. Az eseteknek számos közös vonása, ugyanakkor sok jellemző különbsége is van, mind a fertőzések eredetét, mind pedig a klinikai képet illetően. Ezért célszerű ezt a ritka kórképet részleteiben elemezni és ismereteinket a nemzetközi adatokkal összehasonlítani.

Kulcsszavak:

phaeohyphomycosis - *Alternaria* - diagnózis - kezelés

SUMMARY

Phaeohyphomycosis as clinical entity was introduced to cover all of those diseases caused by pigmented fungi that do not fit into the classic concepts of *chromoblastomycosis* and *eumycotic mycetoma* which can be characterized histopathologically by muriform cells and granules. The most common lesions of *phaeohyphomycosis* are localized cutaneous or subcutaneous abscesses, granulomas or cysts. With the increasing number of immunocompromised patients, the number of genera and species of facultative pathogenic fungi causing *phaeohyphomycosis* has been increasing. In the Hungarian climatic conditions species of *Alternaria* genus have a prominent role. So far, five cases of *phaeohyphomycosis* caused by *Alternaria* spp. have been diagnosed at the Mycological Department of our institute. These cases have numerous common characteristics as well as differences regarding the source of infection and the clinical pictures. For this reason, authors discuss this rare entity and compare the Hungarian observations to the international ones.

Key words:

phaeohyphomycosis - *Alternaria* - diagnosis - therapy

A cutan és subcutan gombás fertőzéseket az International Society for Human and Animal Mycology ajánlása szerint csoportosítjuk. Természetesen világszerte kiemelkedő szerepük van a dermatophytonoknak, de a többi gomba éghajlati, földrajzi szempontból különböző mértékben veszélyezteteti a velük kontaktusba kerülő személyeket. Ezért számít ritkaságnak Magyarországon a sporotrichosis, a *phaeohyphomycosis* és a *hyalohyphomycosis*, míg *chromoblastomycosis*, gombás eredetű mycetomát, *lobomycosis* és *rhinosporidiosis* még nem diagnosztizáltak hazánkban. Ugyanakkor kénytelenek vagyunk felkészülni ezen betegségek diagnosztizálására és kezelésére is, hi-

szen az utóbbi évtizedben jelentősen megnövekedett migráció már eddig is korábban nem látott betegségek felbukkanásához vezetett.

A sporotrichosis, a lobomycosis és a rhinosporidiosis adott kórokozókhoz köthető, szemben a többi, polietiológias mikózissal. A *chromoblastomycosis* *Cladosporium*, *Fonsecaia*, *Phialophora* és *Rhinocladiella* nemzetségre tartozó, pigmentált falú penészek okozzák. Trópusi, szubtrópusi krónikus bőrbetegség, a kórokozók a tenyésztetben sötét, szürkés, zöldes, barna vagy fekete, bársonyos felszínű telepeket alkotnak. Histopathológiai jellemzője az ún. muriform sejtek jelenléte (korábbi nevük: szklerotikus tes-

tek). A mycetomát baktériumok („sugárgombák”) és penészek is okozhatják, közös jellemzőjük a histopathológiai kép: sárgás, rózsaszínű, fehér, barna vagy fekete *granulomok* kialakulása. Szintén a meleg éghajlatú területek (India, Afrika és Ázsia trópusi területei, Közép- és Dél-Amerika) fertőzése.

A többi, penészek okozta cutan-subcutan mycosisokat szintén histopathológiai jellemzőjük alapján különítette el Ajello (1). Az elkülönítés – elvben – rendkívül egyszerű: a hyalin típusú, üvegszerűen áttetsző fonalakkal, szeptált hifákkal jellemezhető szövettani kép a hyalohyphomycosis, a pigmentált, sötét fonalakkal jellemezhető forma a phaeohyphomycosis elnevezést kapta. Előbbinek legfőbb kórokozói a *Pseudallescheria boydii*, számos *Fusarium* és *Acremonium* faj, utóbbinak pedig az *Exophiala jeanselmei* és a *Wangiella dermatitidis*, továbbá olyan, hazánkban is mindennapos penészek, mint pl. az *Alternaria* (A.) nemzetség egyes tagjai.

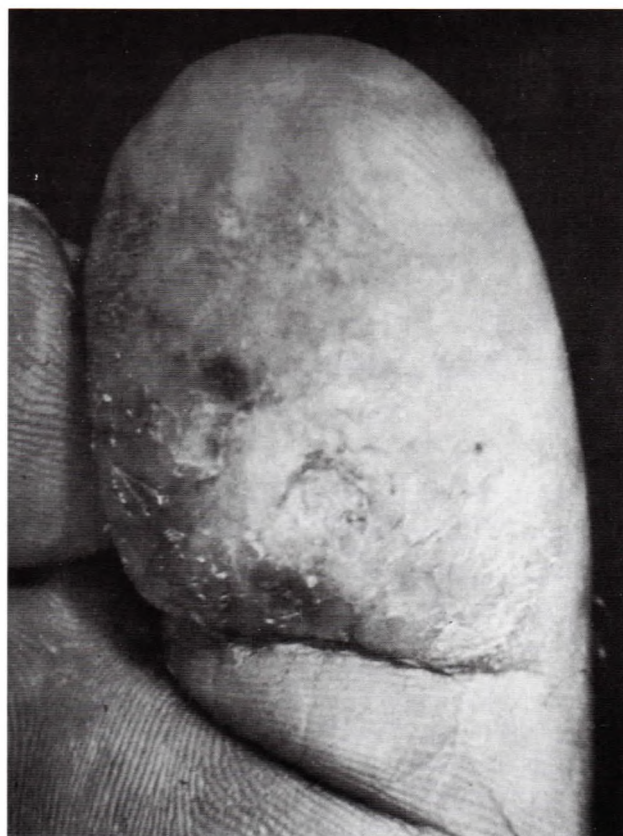
A fertőzés klasszikus módja a trópusokon a traumás inokuláció, mégpedig immunkompetens egyéneknél. Nem véletlen, hogy a mycosis főleg a végtagokra, valamint a ruhával fedetlen területekre lokalizálódott, mezőgazdasággal foglalkozó, rossz szocio-ökonómiai helyzetben lévő, higiéniai szempontból rosszul ellátott személyeknél. Napjainkban azonban a mindennaposá vált gyógyszeres immunszuppresszió, valamint egyéb okokból kialakult immundeficiencia is fontos szerepet játszik e mycosisok kialakulásában. Így magasabb rizikójú, alapjában véve beteg egyéneknél éghajlati viszonyoktól, munkavégzéstől, ruházkodási szokásoktól, társadalmi-gazdasági háttértől függetlenül bárhol felléphet e betegség, ha mikrosérülések révén a fakultatív patogén penészek inokulálódni tudnak.

A phaeohyphomycosis hazánkban valószínűleg nem volt, és nem is lesz gyakori gombás betegség. Eddig öt esetben sikerült diagnosztizálni. Kórokozója minden alkalommal *Alternaria* faj volt. Mivel az esetek egy részét csak nehezen elérhető kongresszusi összefoglalókban publikálták, röviden valamennyi esetet ismertetjük.

Esetismertetések

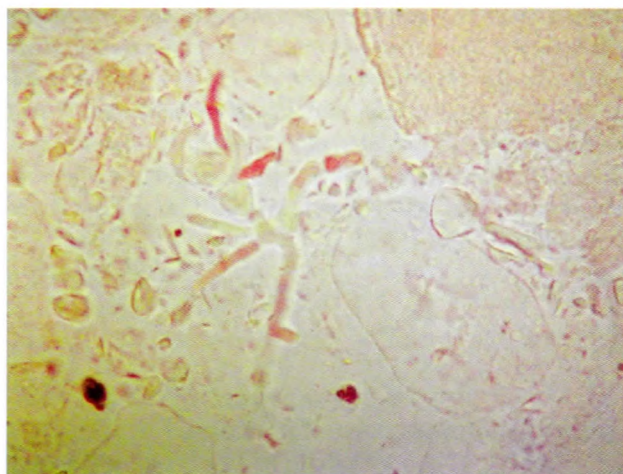
1. beteg.

Magyarországon Galgóczy és mtsai írták le az első cutan alternariosiszt (2). Az 55 éves gyógyszerész férfi jobb nagylábujjának talpi felszínén fájdalommentes, enyhén viszkető, kissé infiltrált, parakeratotikus hámlást mutató elváltozás alakult ki, mely 9 hónap alatt folyamatosan növekedett, különböző lokális antimikrobás kezelések ellenére (1. ábra). A páciensnek semmilyen egyéb ismert betegsége nem volt, laboratóriumi leletei normál értékeket adtak. Mikroszkopos vizsgálattal számos barna, szeptált, torz lefutású fonalat lehetett találni. Emellett muriform, ovoid, ellipszoid, helyenként szeptumokkal osztott conidiumokat mutatott a KOH-os preparátum (2., 3. ábra). A tenyésztés eredménye Sabouraud glucose agaron és élesztőkivonatos agaron *A. alternata* volt. Az ismételt vizsgálat 7 nap elteltével ugyanilyen eredménnyel zárult. A beteg lokális imidazol + pentachlorophenol hatására 5 hét alatt tünetmentesedett. Alaposabb kikérdezése során elmondta, hogy viszonylag nagy területen szőlészkedik, egyéb hobby-szintű mezőgazdasági munkát is végez, gyakran visel gumicsizmát, ill. nyáron zokni nélküli, nyitott sarut. Feltehetőleg mikrosérülés volt a gomba inokulációjának alapja.



1. ábra

Az 1. sz. beteg klinikai tünete



2. ábra

KOH preparátum fenti beteg hámkaparékából:
torz, szeptált hifák

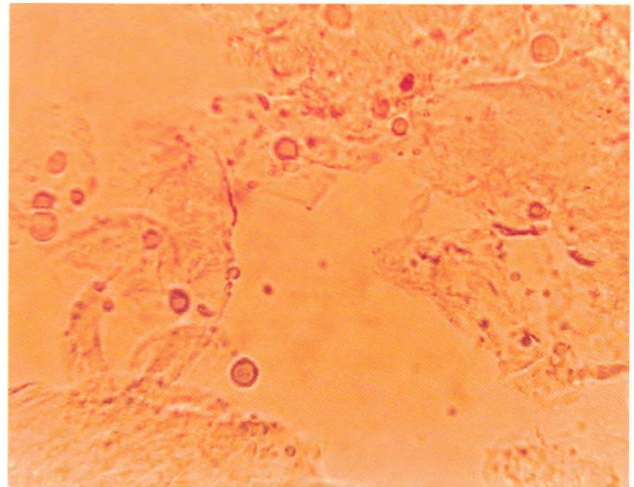
2. beteg.

A zalaegerszegi megyei kórház bőrosztályán fekvő beteghez kértek konzíliumot 1987-ben, ahol addig nem látott gombás fertőzés, chromoblastomycosis klinikai képét észlelték (3). Az 52 éves nőbeteg kórelőzményében számos betegség szerepelt, melyek közül az oportunistá gombás fertőzés szempontjából fontos volt systemás lupus erythematosus, diabetes mellitusa, phlegmasia coerulea dolense, ill. azok kezelésére kapott gyógyszerei. Napi fenntartó steroid adagja 12 mg triamcinolon volt, mellette Heparint, majd Syncumart kapott. Jobb alkarján lévő bőrelváltozása rózsaszínű szúrását követően alakult ki. A szürkésfekete, hyperkeratoticus,



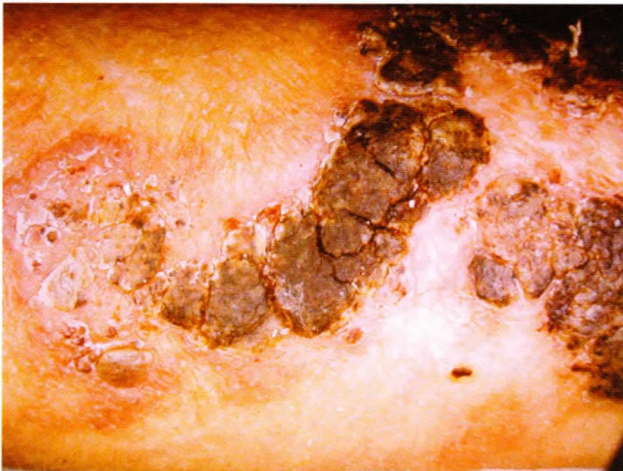
3. ábra

KOH preparátum fenti beteg hámkaparékból:
fonalak és szeptumokkal osztott conidiumok



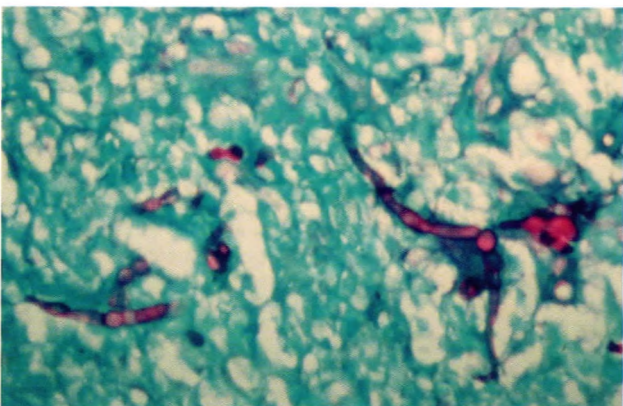
6. ábra

KOH preparátum fenti beteg hámkaparékból: helyenként pigmentált, irreguláris gombafonalak



4. ábra

A 2. sz. beteg klinikai tünetei



5. ábra

PAS preparátum: torz hifák



7. ábra

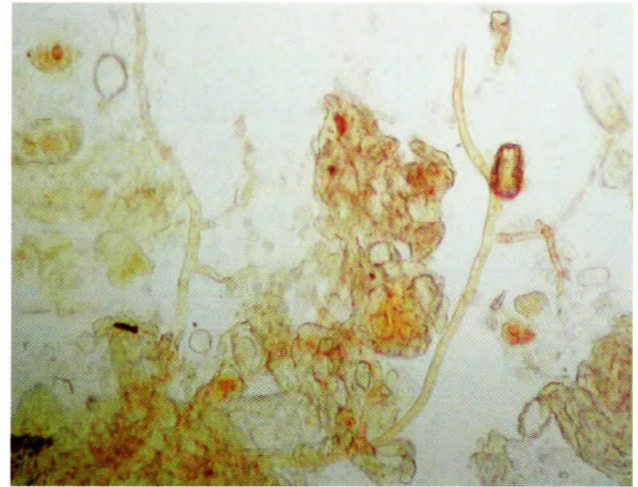
A. alternata telepe Sabouraud glucose agaron

verrucosus elváltozás mintegy 2 hónap alatt nőtt tenyérnyív. A növedék 0,5 cm magasan kiemelkedett, 1 cm széles, barnásvörös szegély vette körül (4. ábra). A szövettani preparátum a verrucosus növedék széli részéből készült. A jellemző kép a dermis töme-

ges gyulladással besűrűsödése volt, epidermalis hyperplasia mellett. PAS festéssel a granulomákban számos gombaelem volt látható (5. ábra). A KOH-os vizsgálat helyenként áttetsző, máshol pigmentált fonáltöredékeket, csírázó conidiumokat mutatott (6. ábra). Rutin táptalajokon *A. alternata* tenyésztett (7., 8. ábra). A beteg rossz általános állapota miatt – az akkor egyedül hozzáférhető ketoconazol orális kezelés mellett – lokális gombaellenes kezelésben részesült. 3 hetes kezelés után a beteg légzési és keringési elégtelenség miatt exitált. Bőrtünetei ezen rövid idő alatt nem javultak.



8. ábra
A. alternata jellegzetes conidiumai



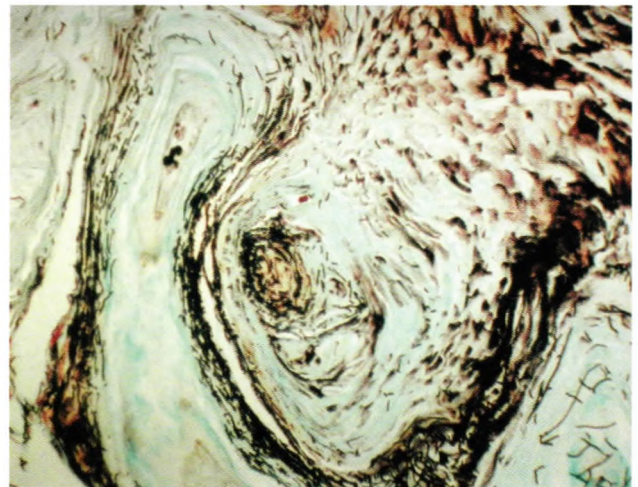
10. ábra
KOH preparátum fenti beteg hámkaparékból:
torz, szeptált hifák

3. beteg.

A 65 éves férfibeteg bal sarkán 1956 októberében sérült meg repeszszilánktól. A sebészi beavatkozás során calcaneus eltávolítás történt, nem steril körülmények között. A seb rossz gyógyhajlamot mutatott, fistulaképződés mellett folyamatosan váladékozott. 1969 és 1973 között sarkát 3 esetben ismételten megműtötték, váltott antibiotikumokkal történt kiegészítő kezelés mellett. Tünetei azonban nem javultak, fokozatosan alakult ki granulomatosus, gyulladt szegéllyel övezett elváltozása, melynek központi részén necrotizáló, fistulákon át gennyet ürítő terület volt látható (9. ábra). 1992-ben bőrgyógyászati járóbeteg-rendelésen merült fel gombás fertőzés lehetősége (4). Az intézetünkben elvégzett bakteriológiai vizsgálat *Staphylococcus aureus* mutatott



9. ábra
A 3. sz. beteg klinikai tünetei



11. ábra
Gömöri-Grocott festés: szabálytalan lefutású
gombaelemek a granulomában

ki, a KOH-os vizsgálat pedig barnán pigmentált szabálytalan gombafonalakat igazolt (10. ábra). A histopathológiai vizsgálat PAS és Gömöri-Grocott festéssel a dermisben, a subcutisban torz, sűrűn szeptált, többszörösen elágazó, helyenként erősen megvastagodott falú fonáltördekeket, valamint – a metszési síknak megfelelően – kerekded-ovális gombaelemeket mutatott (11. ábra). Mind a granulomatosus területről nyert felszíni hámkaparékból, mind pedig a biopsziás anyagból *A. alternata* tenyésztett ki. További két mintavétel során ugyanez az ágens volt kimutatható. A beteg bőrfolyamata intrafocális amphotericin B steril injekció-kúra és 6 hónapig tartó, napi 200 mg itraconazol kezelés hatására lényegesen javult, a granulomatosus gyulladás és váladékozás megszűnt, a fistulák záródtak.

4. beteg.

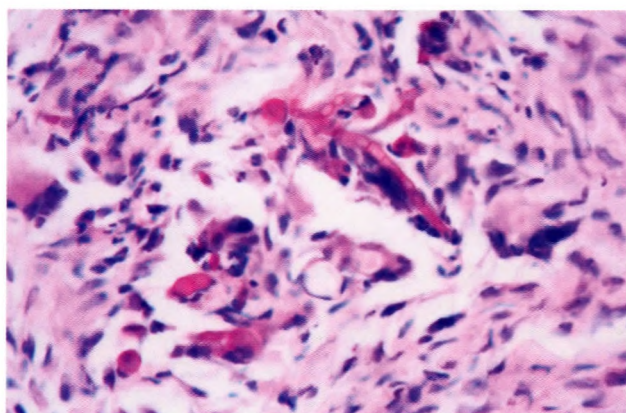
A 60 éves nőbeteg cadaver vesetranszplantáción esett át 2001. novemberében. Napi 4 mg Medrol, 125 mg Sandimmun és 2 g Cellsept kezelés mellett 2002 áprilisában alakult ki bőrelváltozása, mellyel intézetünkben jelentkezett (5). Jobb alkarja feszítő felszínén jelentek meg livid, enyhén infiltrált 3 mm átmérőjű papulái és kislémű plakkjai, melyeket a nefrológus Kaposi-sarcomának feltételezett (12. ábra). A féloldali megjelenés és a klinikai tünetek ezt a diagnózist kétségessé tették. A bőrbíopszia PAS-festéssel torz, helyenként szeptált hifákat, kerekded gombaelemeket mutatott ki a granulomán belül (13. ábra). A tenyésztés Sabouraud dextrose aga-



12. ábra
A 4. sz. beteg klinikai tünetei



15. ábra
A. chlamydospora conidiumai



13. ábra
PAS preparátum: torz hifák

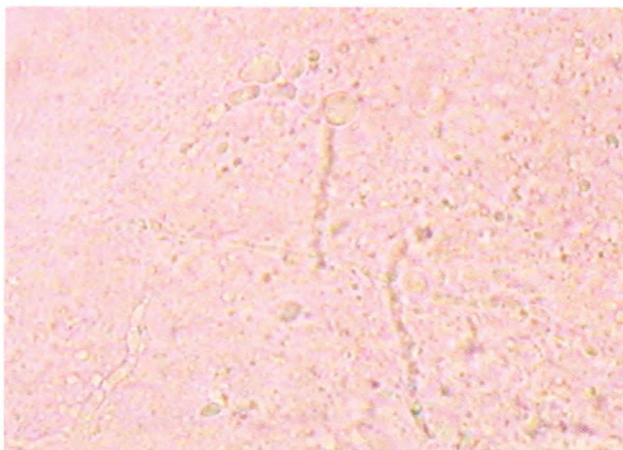


14. ábra
A. chlamydospora telepe Sabouraud glucose agaron

5. beteg.
A 71 éves férfi beteg paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában és egyéb belgyógyászati betegségekben szenvedett, bőrtünetei kerti munkát követően alakultak ki jobb alkarján. 2 db, 1,5 – 2,5 cm átmérőjű, hyperkeratotikus, enyhén infiltrált plakkjai enyhén viszkettek (16. ábra). A KOH készítményben számos szabálytalan, részben osztott, csíratömlőre emlékeztető, hyalinszerű képletet produkáló gombaelem volt látható (17. ábra). A histopathológiai kép szintén

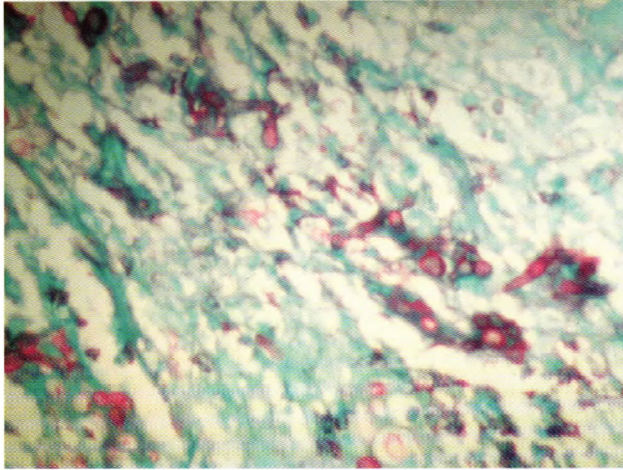


16. ábra
Az 5. sz. beteg klinikai tünetei



17. ábra
Hyalin jellegű, morfológiájukban a korábbi KOH-os preparátumokra emlékeztető gombaelemek

ron és élesztőkivonatós táptalajon olivzöld-feketés, gyors növekedésű, enyhén bolyhos telepeket eredményezett szintenyészetben (14. ábra). A mikromorfológiai kép 3-6 μm átmérőjű halványbarna, kezdetben piriform-tojásdad, soksejtű conidiumokat mutatott, gyakran láncokba rendeződve. Ezek a conidiumok idővel rendkívül szabálytalan alakúvá váltak, hossz- és harántseptumokkal sűrűn szabdálva, és rekeszei chlamydospora-szerűvé formálódtak (15. ábra). A mikromorfológiai jegyek alapján a gombát *A. chlamydospora*ként azonosítottuk. Identifikálásunkat a Centraalbureau voor Schimmelcultures megerősítette. A beteg 3 hónapon át napi 200 mg orális itraconazol terápiában részesült, melynek eredményeként klinikai tünetei szinte teljesen megszűntek.



18. ábra

Jellegetes gombaelemek PAS preparátumban

torz, helyenként kerekded gombatöredékeket mutatott, granulomatosus környezetben (18. ábra). A felszínről ismételt, a biopsziás anyagból egyszer elvégzett tenyésztés *A. alternata* fertőzést igazolt. Itraconazol pulzus terápia mellett részleges regressziót tapasztaltunk, de betegünk állapota acut myelosisba fordult és a cytostaticus kezelés ellenére exitált.

Megbeszélés

A phaeohyphomycosis olyan *klinikai* entitás, melynek *mikrobiológiai* ágensét *szövetteni* jellemzői alapján igazoljuk. Ezt a látszólagos ellentmondást a fakultatív patogén penészek sajátosságai okozzák. Jól ismert tény, hogy a gombák melanin-termelése egyik patogenitási faktoruk. E melanin-termelő gombák egyik legnagyobb csoportja az *Alternaria* nemzetség. A szövetteni preparátumban sötét pigmentált fonáltöredékek, vagy sarjadzósejtekre emlékeztető képletek jelenléte perdöntő. Ugyanakkor az is ismert, hogy a melanin-termelés, főként a fiatal, szaporodásuk kezdeti szakaszában lévő gombaképletekben hiányozhat, vagy csak szintelen prekursorok van jelen, mely KOH-os preparátumban hyalin fonálként diagnosztizálható. Ez a mi eseteink egy részénél is megfigyelhető volt. A Masson-Fontana festés a szövetteni preparátumban igazolja a melanin látens jelenlétét (6). Noha több esetben láttunk haránt- és hosszirányú septumokkal osztott gombaképleteket, azok alakja, mérete, csírázó jellege stb. élesen elkülönítette a chromoblastomycosisra jellemző ún. muriform sejtektől.

Klinikai szempontból a phaeohyphomycosis többékevésbé megegyezik a hyalohyphomycosis képével. Az invazív fertőzés ritka, cutan és subcutan folyamatok azonban gyakrabban figyelhetők meg. A legtipusosabb elváltozások a hyperkeratoticus, verrucosus plakkok, de subcutan, granulomatosus léziók, fistulaképződés, sőt lymphocutan terjedés is előfordul időnként. A soliter léziók megjelenése tipikus, de gyakori a multiplex tünetek megjelenése is. *Fader és McGinnis* alapvetően négy csoportot állított fel: superficialis cutan, subcutan, cornealis és szisztémás (7).

A kórokozók mikrobiológiai megítélése fakultatív parazita jellegükénél fogva sokáig kérdéses volt. Tekintve, hogy ismételt tenyésztés és mikroszkópos igazolásra van szükség e penészek esetében, *McGinnis* az 1981-ben *Chevront-Breton és mtsai* által elemzett 18 korábbi esetből mindössze kettőt talált bizonyítottnak (8,9). *Male és mtsa* 1985-ben megjelent kritikai cikke szintén kétségbe vonta az addig közölt esetek többségének valódi mycosis jellegét (10). Ma már egyértelműen kijelenthető, hogy az *Alternaria* fajok okozta phaeohyphomycosis esetek száma gyarapodik, elsősorban a szervtranszplantációhoz társuló immunszuppresszió, neutropenia, krónikus granulomatosus betegségek következtében (11). Általában nem szokták említeni az onychomycosist mint a phaeohyphomycosis speciális formáját, pedig az *Alternaria* fajok onychomycosisban is lehetnek kórokozók, sőt az onychomycosis és a cutan folyamat közötti kapcsolat is igazolt (12).

Az *Alternaria* nemzetség egyes más tagjai is okozhatnak phaeohyphomycosist, elsősorban az *A. chlamydospora*, *A. infectoria*, *A. longipes* (13-16). *A. chlamydospora* által okozott folyamatot Magyarországon is sikerült igazolnunk.

A cutan-subcutan alternariosis kezelése napjainkban is ellentmondásos. Kis kiterjedésű, soliter folyamatokban a sebészi eltávolítás ajánlott, egyéb esetekben a gyógyszeres kezelés gyakran nem ad kielégítő eredményt. A leggyakrabban használt készítmények az Amphotericin B, 5-fluorocytosin és ketoconazol. Az itraconazollal kezelt esetek száma még ma is alacsony, tényleges összehasonlításra a kis esetszám miatt nincs lehetőség. A dozírozás individuális, 100 – 400 mg/nap. Az azonban biztos, hogy több hónapos folyamatos kezelésre van szükség (17). A széles penészgomba-ellenes hatással rendelkező voriconazol és micafungin reményteltető készítmények, de gyakorlati tapasztalat még nem áll rendelkezésünkre.

Saját tapasztalataink alátámasztják a fentieket: a látott klinikai képek rendkívül változatosak, minden fő típus előfordult. Hajlamosító tényezőként mind az immunkompetens betegek traumás inokulációját, mind pedig a szervtranszplantációhoz kötött, ill. attól független immunszuppressziót tapasztaltuk. A diagnosztika során mind melanintartalmú, mind hyalin típusú gombaelemeket láttunk. A tenyésztés az *A. alternata* domináns szerepe mellett egyéb faj kóroki szerepét is igazolta. Végezetül pedig, terápiás eredményeink is megoszolóak: sikeres gyógyulás mellett terápiás kudarcot is tapasztaltunk, bár az okok elsősorban a betegek súlyos alapbetegségére vezethetők vissza. A betegek valamilyen formában korhadó növényi részekről, vagy talajból, környezeti szennyeződésből akvirálták a kórokozót, mely elsősorban növénypatogénként ismert.

Végül ki kell jelentenünk: a ritka kórokozók és ritka kórképek előfordulására egyre gyakrabban kell számítanunk, és mind a klinikusok, mind pedig a histopathologus és mikológus szakemberek együttműködése szükséges e probléma kezeléséhez.

IRODALOM

1. Ajello L., Georg L. K., Steigeigel R. T., Wang C. J. K.: Phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. *Mycologia* (1974) 66, 490-498.
2. Galgóczy J., Simon G., Vályi-Nagy T.: Case report: human cutaneous alternariosis. *Mycopathologia* (1985) 92, 77-80.
3. Simon G., Galgóczy J., Hodosi L. et al.: Feoifomicosi sottocutanea da *Alternaria alternata*: Descrizione del primo caso osservato in Ungheria. *Micologia Dermatologica* (1990) 4, 219-227.
4. Simon G., Hodosi L., Molnár L.: *Alternaria alternata* által okozott subcutan phaeohyphomycosis esetek Magyarországon. *Bőrgyógy Vener. Szle.* (1994) 70, 19-23.
5. Somlai B., Rempert Á., Hársing J., Simon G.: Phaeohyphomycosis caused by *Alternaria chlamydospora*. *Mycoses* (2002) 45, Suppl. 2, 60.
6. Matsumoto T., Padhye A. A., Ajello L.: Medical significance of so-called black yeasts. *Eur. J. Epid.* (1987) 3, 87-95.
7. Fader R. C., McGinnis M. R.: Infections caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. *Infect Dis. Clin. North. Am.* (1988) 2, 925.
8. Chevrant-Breton J., Buissie-Lebreuil M., Freour E., Guiguen B. et al.: Les alternarioses cutanées humaines. A propos de 3 cas. *Revue de la littérature. Ann. Dermat. Vénér.* (1981) 108, 653-662.
9. McGinnis M. R.: *Laboratory handbook of medical mycology*. Academic Press, New York, London (1980).
10. Male O., Pehamberger H.: Die kutane Alternariose. *Fallberichte und Literaturübersicht. Mykosen* (1985) 28, 278-305.
11. Mackenzie D. W. R.: Pathogenesis of fungal diseases. In: *Principles and practice of clinical mycology*. Ed. Kibbler CC, Mackenzie DWR, Odds F, 1996, John Wiley and Sons Ltd, Chichester (1996).
12. Baykal C., Kazancıoğlu R., Büyükbabani N. et al.: Simultaneous cutaneous and unguinal alternariosis in a renal transplant recipient. *Br. J. Derm.* (2000) 143, 911-912.
13. deHoog G. S., Guarro J., Gené J., Figueras M. J.: *Atlas of clinical fungi*. 2nd ed. CBS, Utrecht (2000).
14. Gené J., Masoliver A., Guarro J. et al.: Cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria longipes* in an immunosuppressed patient. *J. Clin. Microbiol.* (1995) 33, 2774-2776.
15. Halaby T., Boots H., Vermeulen A. et al.: Phaeohyphomycosis caused by *Alternaria infectoria* in a renal transplant recipient. *J Clin Microbiol.* (2001) 39, 1952-1955.
16. Singh S. M., Naidu J., Pouranik M.: Ungual and cutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria alternata* and *Alternaria chlamydospora*. *J. Med. Vet. Mycol.* (1990) 28, 275-278.
17. Sanche S. E., Sutton D. A., Rinaldi M. G.: Dematiaceous fungi. In: *Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): Clinical mycology*. Churchill Livingstone, New York (2003).