



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS



A bőr és a bőrfüggelékek mikotikus infekciói

Dr. Szlávicz Eszter

PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Pécsi Bőrgyógyászati Továbbképző Napok (Pécs, 2023.09.21-23.)



Bőrpatogén gombák osztályozása

- **A valódi rendszertani kategóriáktól eltérő**
- Kórokozó képesség alapján: obligát/fakultatív patogén és apatogén
- Morfológiai jegyek alapján: penész/sarjadzó/dimorf
- **Dermatophytonok**: 3 formanemzetség, valójában magas keratináz aktivitású penészek



Microsporum spp.

- *M. canis* (z)
- *M. audouinii* (a)
- *M. ferrugineum* (a)

Nannizzia spp.

- *N. gypsea* (g)
- *N. fulva* (g)
- *N. nana* (g)

Epidermophyton spp.

- *E. floccosum* (a)

Trichophyton spp.

- *Tr. interdigitale* (a)
- *Tr. rubrum* (a)
- *Tr. schoenleinii* (a)
- *Tr. tonsurans* (a)
- *Tr. erinacei* (z)
- *Tr. mentagrophytes* (z)
- *Tr. verrucosum* (z)

Antropophil (a), geophil (g) zoophil (z)

Dermatophyton infekciók terjedése

1. Antropophil gombák

(emberről emberre)

- *Tr. rubrum*
- *Tr. interdigitale*
- *Tr. schönleinii*
- *Tr. tonsurans*
- *Tr. violaceum*
- *M. audouinii*
- *E. floccosum*

2. Zoophil gombák

(állatról emberre)

- *Tr. mentagrophytes*
- *Tr. erinacei*
- *Tr. quinckeanum*
- *Tr. verrucosum*
- *Tr. equinum*
- *Tr. gallinei*
- *M. canis*

3. Geophil gombák

(földről emberre)

- *N. gypsea*
- *N. fulva*
- *N. nana*

Dermatofitózisok

1. Epidermomycosis: Tinea corporis

Tinea cruris

Tinea pedis

Tinea manus

Tinea facialis

2. Onychomycosis: Tinea unguium

3. Trichomycosis: Tinea capitis, barbae

Microsporia

Kerion

Favus

Folliculitis mycotica

Candida infekcióhoz társuló manifesztációk

- Erythema intertrigo
- Pelenka dermatitis
- Interdigitális candidiasis
- Onychomycosis
- Paronychia candidomycetica
- Orális candidiasis
- Anguláris cheilitis
- Vulvovaginális candidiasis
- Balanitis
- Krónikus mucocután candidiasis

Malassezia kolonizációhoz társuló elváltozások

- Pityriasis versicolor
 - Malassezia folliculitis
 - Seborrhoeás dermatitisz
 - Korpásodás
-
- Az atópiás dermatitis “head and neck” szubtípusában is felmerül a Malassezia fajok kóroki szerepe

Mélygombás fertőzések: definíció és általános jellegzetességek

- **Definíció:** a bőr mélyebb rétegeit érintő és a szubkután szövetekre, bőrfüggelékekre is terjedő mikotikus infekciók
- **Általános tudnivalók**
- Nehéz diagnózis: atípusos/ más betegségeket utánzó klinikai kép
- Primer infekció vagy szekunder terjedés a bőrre
- Változatos elemi jelenségek: pustulák, bullák, gyulladt csomók, ulcerációk, abscessusok és tumorszerű képletek
- Bármely korosztályban előfordulhatnak
- Nem kizárólagosan immunszuprimáltakat érintő fertőzések
- A patogének spektruma jellegzetes földrajzi megoszlást mutat

Mélygombás fertőzésre utalhat...

- Primer vagy szekunder immunszuppresszióhoz vezető társbetegség
- Szervtranszplantáció és iatrogén immunszuppresszió
- Terápia rezisztens bőrtünetek
- Utazás illetve hosszabb tartózkodás egzotikus országokban
- Rossz szociális és higiénés körülmények
- Tartós érintkezés állatokkal, különösen madárfélékkel (cryptococcosis, histoplasmosis)
- Erdei, kertészeti munkavégzés (sporotrichózis, zygomycosisok)

Főbb patogének (penészek és dimorf gombák)

Penészek	Dimorf gombák
Aspergillus spp.	Cryptococcus spp.
Alternaria spp.	<i>Sporothrix schenkii</i>
Mucor/Absidia/Rhizopus	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Scedosporium spp.	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
Fusarium spp.	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Trichophyton spp.	<i>Coccidioides immitis</i>

Diagnosztika, rezisztencia

Klasszikus módszerek- tenyésztés vagy szövettani eljárás:

Sabouraud agar, rizsagar, CHROM-agar, PAS-reakció, Grocott-Gömöri festés, mucikármin és alciánkék festés

Szerológiai vizsgálatok: aspergillosis, cryptococcosis, candidiasis

Tömegspektrometriás módszer: MALDI-TOF

Molekuláris diagnosztika:

- Konvencionális és Real-Time PCR
- Új-generációs szekvenálás (ITS analízis)

Rezisztencia analízis: *Candida*, *Aspergillus* fajokra főként

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

Változások az elmúlt években

Griseofulvin:

- Tinea capitis kezelésében alkalmazták
- Hatékonyabb és biztonságosabb kezelések elérhetőségére hivatkozva visszavonták a forgalomból

Ketokonazol:

- Jelenleg már csak lokális terápiában alkalmazható a bőrgyógyászati gyakorlatban
- 2013-ban FDA döntés alapján nem adható elsővonalbeli kezelésként (hepatotoxicitás, mellékvese-problémák)

Lokálisan alkalmazható antimikotikumok

1. Alkoholok, aldehidek, karbonsavak:

felületi fertőtlenítők, bórsav és származékai, (formaldehid)

2. Jód és vegyületei: kálium-jodid, povidon-jód

3. Kvaterner ammoniumvegyületek: benzalkónium-klorid

4. Kén/szeléntartalmú vegyületek:

cink-pirition, szelén-diszulfid, tolnaftát

4. Pyridon származék: ciclopirox-olamine

5. Morfolin származék: amorolfin

6. Azolvegyületek

Imidazolok: klotrimazol, bifonazol, ketokonazol, izokonazol

Triazolok: efinakonazol

7. Allilamin származék: terbinafin, naftifin

8. Polyén vegyületek: nisztatin, natamicin

9. Leucil-tRNS szintetáz inhibitor: tavaborol

Leggyakrabban alkalmazott szisztémás antimikotikumok, dermatológiai indikációban

Hatóanyag	Célpont	Alkalmazás
Terbinafin	Dermatophytonok	Orális, helyi
Flukonazol	Candida	Orális (i.v. is!)
Itrakonazol	Candida, Dermatophytonok	Orális

Terbinafin (allilamin származék)

- Szisztémás és helyi alkalmazás
- Széles hatásspektrum: dermatophytonok, Aspergillus fajok, dimorf gombák is
- Dermatophyton fertőzésekben első választás
- Májban metabolizálódó hatóanyag

Mellékhatás: gasztointesztinális panaszok, hepatitisz, szisztémás gyógyszerallergiás reakció, neuropátia

Interakciók: triciklusos antidepresszánsok, MAO-B-gátlók, béta-blokkolók, ciklosporin

Flukonazol (azolszármazék, triazol)

- Kizárólag szisztémás, de per os és parenterálisan is adható
- Központi idegrendszerbe jól penetrál
- Beszűkült vesefunkciók esetén dóziscsökkentés
- Candida infekciókban adható, de a *C. krusei* primeren rezisztens, a *C. glabrata* esetén is gyakori a rezisztencia
- *C. albicans* esetén is egyre több flukonazol rezisztens törzs

Flukonazol (azolszármazék, triazol)

Mellékhatások: allergiás bőrkiütések, gasztrointesztinális panaszok, fejfájás. Kevésbé májkárosító, mint más azolok

Interakciók: triciklusos antidepresszánsok, sztatinok (rabdomiolízis) antiepileptikumok, ibuprofén, fentanil, ciklosporin, ciklofoszfamid, amlodipin, warfarin, teofillin, szulfanilurea típusú orális antidiabetikumok

Itrakonazol (azolszármazék, triazol)

- Széles hatásspektrum, beleértve az *Aspergillus* fajokat is, azonban a *C. glabrata* rezisztens lehet
- *Aspergillus*ok esetén növekvő itrakonazol rezisztencia
- A bőrben és a genitália nyálkahártyában dúsul
- Központi idegrendszerbe kevésbé penetrál
- Májban metabolizálódik

Itrakonazol (azolszármazék, triazol)

Mellékhatások: gasztrointesztinális panaszok, májenzim eltérések, neuropátia, gyógyszerallergiás reakciók

Interakciók: szildenafil, sztatinok, buspiron, aripiprazol, karbamazepin, midazolam, fentanil, ciklosporin, everolimusz, ivabradin, dabrafenib, apixaban, digoxin, kumarin típusú antikoagulánsok, antivirális szerek

Onychomycosis terápiája

láb: Trichophyton fajok 3-4 hónapig napi 1x250mg terbinafin

Candida fajok 3-4 hónapig itrakonazol lökésterápia:

napi 2x200mg 1 hétig, majd 3 hét szünet

vagy flukonazol (heti 1x150mg, körömlenövésig)

kéz: Trichophyton fajok 2-3 hónapig napi 1x250mg terbinafin

Candida fajok: 2-3 hónapig itrakonazol lökésterápia vagy

flukonazol körömlenövésig

Hatóanyag	Célpont	Adagolás
terbinafin	dermatophytonok	napi 1x250mg (láb: 3-6 hó, kéz: 2-3 hó)
flukonazol	Candida fajok	heti 1x150mg körömlenövésig
itrakonazol	dermatophytonok és Candida fajok	lökésterápia: napi 2x200mg 1 hétig, majd 3 hét szünet (láb: 3-6 hó, kéz: 2-3 hó)

A bőr és hajas fejbőr mikózisai

- **Pityriasis versicolor:** lokális ketokonazol (sampon is!)

Kiterjedt kórforma: szisztémás flukonazol/itrakonazol

- **Mycosis corporis:**

kevésbé kiterjedt esetekben lokális terbinafin, izokonazol, naftifin

kiterjedt esetekben: napi 1x250mg terbinafin 4 héten keresztül

Terápia rezisztencia esetén itrakonazol vagy flukonazol

- **Mycosis capitis:** MINDIG SZISZTÉMÁS KEZELÉS!!!

Jelenleg elérhető kezelés: terbinafin (T. Terbisil KID 20kg alatt fél,

felette 1 tableta 4-12 héten keresztül (*Microsporum* spp.: 8-12 hét)

További szisztémás kezelések

- 1. Azolszármazékok:** vorikonazol, pozakonazol, izovukonazol
 - *C. glabrata/krusei*, Aspergillus, Fusarium, mucormycosis
 - GI mellékhatások, fotoszenzitivitás, arci és tüdőödéma
- 2. Amphotericin B:** makrolid, beépül a sejtmembránba
 - Candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, cryptococcosis
 - Vese- és májtoxikus, hidegrázás, láz, fejfájás
- 3. Flucitozin:** amphotericin B-vel kombinációban (rezisztencia)
- 4. Echinokandinok:** kaszopofungin, mikafungin, anidulafungin
 - Aspergillus, Candida infekciók (köztük *C. glabrata*)
 - Láz, arcödéma, phlebitis, anaemia, hypokalémia, kipirulás, májenzimszint emelkedés, beszűkült vesefunkciók

Összefoglalás

- Körültekintő anamnézis felvétel, illetve helyesen végzett diagnosztika és terápiabeállítás mellett számos sikerélményt tartogató terület
- A terápia indításakor különösen ügyeljünk a beteg által szedett gyógyszerekre, társbetegségekre-előny/kockázat mérlegelése
- Konzultáció: klinikai mikrobiológus, infektológus