

Fusarium gombák okozta fertőzések a dermatomikológiában

Infection by Fusarium species in dermatomycology

HALMY KLÁRA DR.¹, JUHÁSZ ÁGNES DR.¹, BÁLINT ÁGNES DR.²

Synlab Debreceni Mikrobiológiai Laboratórium Hajdú-Mikológiai részleg, Debrecen,
Magyarország¹

Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Bőrgyógyászat,
Debrecen, Magyarország²

ÖSSZEFOGLALÁS

13 évet átfogó mikológiai vizsgálatok során 48 fusarium species okozott megbetegedéseket. Ezek a gombák 42 esetben onychomycosis pedisben, 6 esetben onychomycosis manusban fordultak elő. Kitenyésztésük három esetben egy talpi, egy tenyéri és egy erosio interdigitalis pedisből is sikerült. Predisponáló tényezők döntően a földmunkákkal, illetve a növénytermesztési tevékenységgel voltak kapcsolatba hozhatóak. A leggyakoribb kórokozók a *Fusarium oxysporum* és a *Fusarium solani* voltak. Esetenként azonban a *Fusarium nivale* is előfordult. Javulást a betegek állapotában a kombinált kezelés, belsőleg terbinafin vagy itraconazol, lokálisan a körömlemez karbamidos krémmel való leoldása, vagy amorolfin körömlakk együttes alkalmazása eredményezett.

Kulcsszavak:
fusarium gomba - onychomycosis - kezelés

SUMMARY

Mycological investigations carried out over a period of 13 years revealed diseases caused by 48 fusarium species. These pathogens were associated with fungal infections of the toenails and fingernails in 42 and 6 cases, respectively. They could also be cultured from erosions affecting the sole, palm and interdigital region of the foot in 3 cases. Predisposing factors basically included cultivating the soil and growing plants. *Fusarium oxysporum* and *Fusarium solani* were the most commonly found pathogen although, occasionally, *Fusarium nivale* could also be detected. The patients condition improved after applying combined treatment, i.e. terbinafin or itraconazole given orally and onycholysis using carbamide-containing cream together with an amorolfin-containing nail lacquer.

Key words:
fusarium - onychomycosis - treatment

A fusarium opportunist kórokozó penészgomba, amelynek a jelenkorban gyakoribb előfordulásáról és kórokozó szerepéről több szerző (1-9) beszámolt. A gomba által okozott kórképek kialakulásának hátterében a gyakoribb immunszuppressziót, a transzplantációkat, malignus megbetegedéseket, hosszú idejű steroid terápiát vélik elfogadhatónak (1, 3, 4, 5, 10, 12, 13, 14). Míg az immunkompetenseknél a fusarium fertőzések elsősorban a keratinizációs folyamatot gátolva onychomycosist, valamint keratoconjunctivitist okoznak, addig az immunszupprimáltaknál a disszeminált infekciók a jellemzőek, így a belső szervek, a vér- és a nyirokerek, továbbá a bőrfertőzések állnak előtérben (1, 3-6, 8, 9, 11-17, 25). Az általunk észlelt betegeknél onychomycosis állt fenn, ennek kapcsán mértük fel a körömgombás folyamatokban a fusarium fertőzések előfordulását.

Levelező szerző:

e-mail: halmyk@freemail.hu

Beteganyag és módszer

2000-2013 között 48 fusarium gomba okozta fertőzést diagnosztizáltunk. A betegek között 22 férfi és 26 nőbeteg szerepelt, átlag életkoruk 50,8 év volt. 22 beteg Debrecen városban és 26 a környéki községekben lakott. 42 betegnél onychomycosis pedis, 6-nál onychomycosis manus állt fenn. 36 betegnél az onychomycosis distolateralis subungualis, 12-nél total dystrophyás formájú volt. A lábköröm fertőzés mellett 1 betegnél talpi, 1-nél erosio interdigitalis pedis is jelentkezett. Onychomycosis manus mellett egy betegnél tenyéri folyamat is kialakult. Mint predispozíció 6 betegnél diabetes, 5-nél autoimmun betegség állott fenn. Földműveléssel, kertészkedéssel 37 beteg foglalkozott. Ezen tevékenységük alkalmával sérülést is szenvedtek.

Módszerek

A gombák azonosítására mikro- és makromorfológiai módszereket alkalmaztunk. A körömből illetve a bőrből készült mikroszkópos preparátumokhoz 20%-os KOH-t használtunk. A tenyésztéseket Sabouraud és Mycosel (actidion+chloramphenicol agar) táptalajokon 25 °C-on 30 napig végeztük. A kitenyésztett gombák-

Fajok	Fajcsoport	Morfológia	Macroconídium	Microkonídium
<i>F. oxysporum</i>	<i>elegans</i>	mycelum lilas-rózsaszín alap: vörös	sarló alakú vékonyfalú 3-5 rekeszes	ovális vese alak
<i>F. solani</i>	<i>mortiella</i>	szürkés-fehér alap: kékes	sarló alakú vastagfalú 3-4 rekeszes	gömbölyű
<i>F. nivale</i>	<i>arachnites</i>	sárgás-fehér alap: narancsos	hengeres, kicsi 3 rekeszes	ovális

1. táblázat

Fusarium fajok macro- és mikroszkópikus jellemzői

kat makro- és mikromorfológiai jegyek alapján különítettük el. A tenyészetekből kivett teleprészt agar-blokkra oltottuk, festésükhöz Laktofenol-gyapotkék festéket használtunk. A gombák meghatározása határozókulcs alapján történt (26). A gombatenyésztéseket megismételtük (18).

Betegbemutató

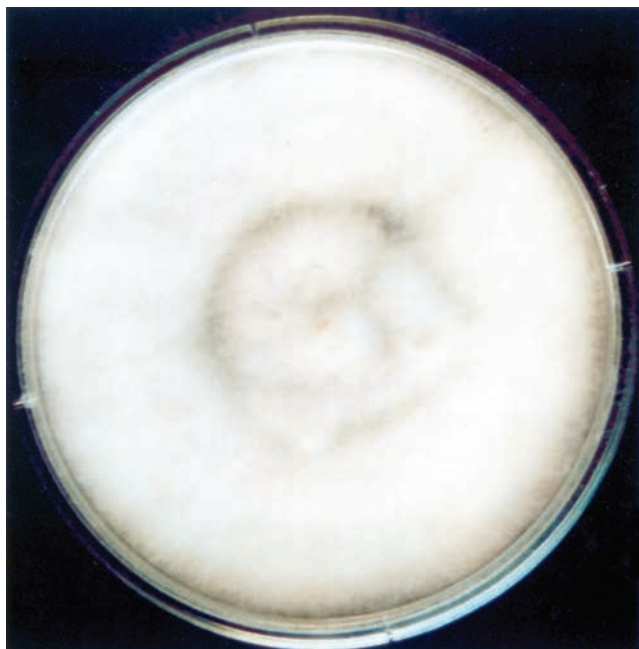
31 éves férfibeteg jobb kezének I ujjkormén és valamennyi lábujjkormén jelentős megvastagodás, zöldes elszíneződés, töredezettség mutatkozott (5. ábra). Mikroszkópos vizsgálattal hosszú kontinuális fonalak, kerek spórák voltak láthatók. SGA és Myko-sel agaron ismételt tenyésztéssel 4 hét múlva halvány rózsaszín, bolyhos telep alakult ki, szabálytalanul elhelyezkedő légmicéliumokkal. A kultúra alapja narancssárga volt. Mikrokultúrában keskeny, elágazódó kontinuális micéliumok, számos sarló alakú, vékonyfalú, 3-6 rekeszes makrokonídium és gömb alakú mikrokonídium volt látható. Ezen tulajdonságok alapján a gomba *Fusarium oxysporum*-nak felelt meg (1. és 2. ábra). A beteg 4 hónapon keresztül intermittáló itraconazol terápiát kapott a körmök 30%-os karbamidos krémmel való leoldásával kombinálva. A kezelés befejezése után a beteg gombamentes lett és klinikailag javult állapotba került.

Eredmények

A mikroszkópos vizsgálatok valamennyi betegünkönél pozitívak voltak. A kenetben kontinuális fonalak, lekerekített spórák mutatkoztak. A tenyésztések során az alábbi *Fusarium* fajokat diagnosztizáltuk: *Fusarium oxysporum* (23 eset, 1-2. ábra), *Fusarium solani* (19 eset, 3. ábra), *Fusarium nivale* (6 eset, 4. ábra). A *Fusarium* fajok fontosabb tulajdonságait az 1. táblázat tartalmazza.

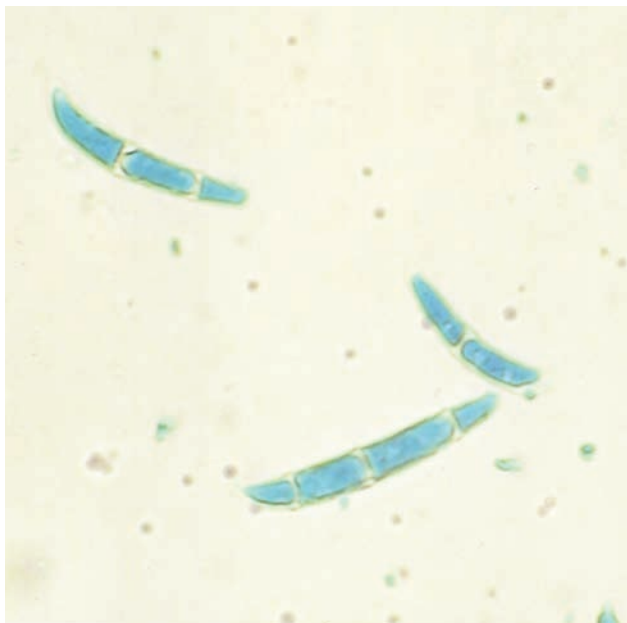
Megbeszélés

A *Fusarium* gombák a tuberculariaceae családja, a *Fusarium* nemzetséghez tartoznak. Booth (19) szerint 12 fajcsoportot és mintegy 40 fajt ölelnek fel. Ezek a gombák eredetileg szaprofiták, vízben, levegőben és a talajban is megtalálhatók (2, 3, 10, 20). A növények közül a gabonaféléket, cukorrépát, borsót, hagymát, almát, pa-



1. ábra

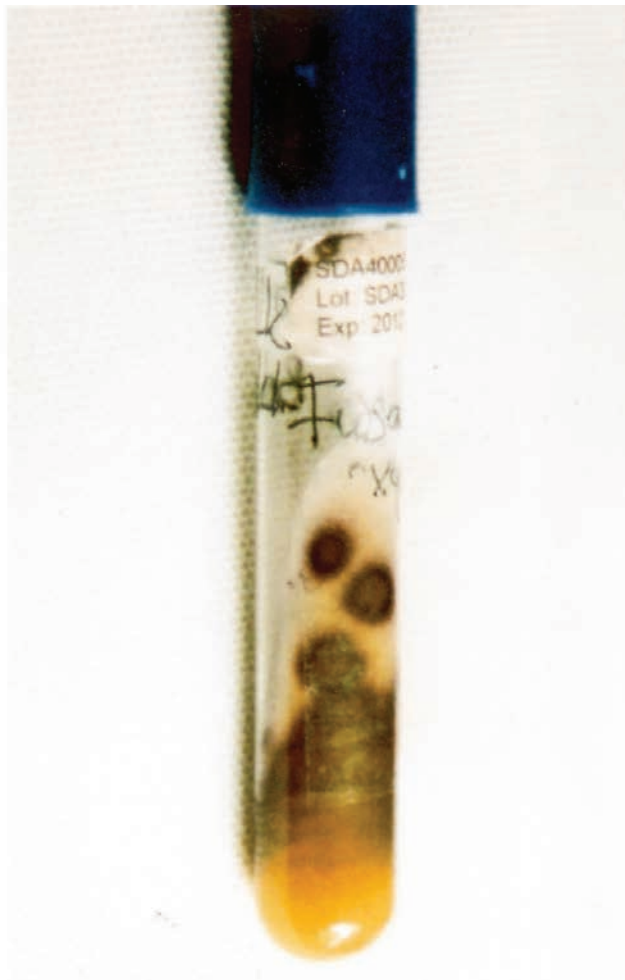
Fusarium oxysporum telepmorfológiája (fellap, hátlap)



2. ábra
Fusarium oxysporum mikromorfológiája
Makrokonídiumok, Laktófenol-gyapotkék festés,
nagyítás 200x

radicsomot, kukoricát, burgonyát betegítik meg (14). Adott körülmények között, így sérülések és predisponáló betegségek elősegítik az emberi és állati patogenitás kialakulását. Toxintermelő képességük – így a mikotoxinok (trichotecén, zeralenon) képzése révén – a protein szintézist gátolják (12, 16, 21). A humán szervezetre leginkább patogén fajok a *Fusarium oxysporum* és a *Fusarium solani* (1, 2, 8). Ezek a kórokozók az immunkompetens betegeknél elsősorban a körmöket, főleg a lábkörmöket, betegítik meg (3, 5, 6, 9, 12, 13, 22). Ehhez hozzájárulnak a földmunka, kertészkedés kapcsán kialakult sérülések. Szemsérülések esetén, valamint contact lencse viselőknél a fusariumok a szemén keratoconjunctivitist okoznak (5, 14).

Az irodalmi adatok szerint a fusariumok okozta onychomycosisok incidenciája 3-6%-os (5, 6, 8, 9, 12, 15, 17, 22). A 2000-2011. közötti vizsgálatainkban a nemdermatophyton penészek között a fusarium speciesek 5,9%-ban fordultak elő (23). Az utóbbi időben azonban a fusarium okozta onychomycosisok előfordulási gyakorisága emelkedett (2, 5-9). Tapasztalataink hasonlóak, mert amíg a korábbi években évente 2-4, addig 2012 és 2013-ban már 10, illetve 13 ilyen esetet regisztráltunk. A körömben előforduló *F. solani* és *F. oxysporum*



3. ábra
Fusarium solani telepmorfológiája (fellap, hátlap)



4. ábra

Fusarium nivale telepmorfológiája (fellap, hátlap)

mellett ritkábban az *F. moniliforme* (16), *F. verticilloides* (2), *F. proliferans* (13) és *F. incarnatum* (6) is kitenyésztek.

A vizsgálatainkban leggyakoribb fajok az *F. solani* és *oxysporum* voltak (23). A körmökben előforduló kórokozók a bőrt is megtámadhatják és felszínes gombás fertőzéseket okozhatnak. Az ilyen jelenség három betegnél szintén előfordult.



5. ábra

Fusarium oxysporum okozta lábköröm fertőzés

A fusarium okozta onychomycosisok terápiája problémásabb, mint akár a dermatophytonok, akár a sarjadzógombák által okozott fertőzéseké.

A fusarium gombák egyes azol típusú antimycotikumra (fluconazol, itraconazol, voriconazol) rezisztenciát mutatnak az in vitro vizsgálatokban (1, 2, 16, 24). Ezen túlmenően echinocandinra való rezisztenciát is észleltek (24). Tekintettel arra, hogy az in vitro rezisztencia nem jár minden esetben együtt az in vivo rezisztenciával, valamint a non-dermatophyton onychomycosis belső kezelésére jelenleg a terbinafin és az itraconazol áll rendelkezésre, ezért ezeket a szereket lehet alkalmazni. Ennél hatásosabb a kombinált kezelés, amikor a terbinafinnal vagy itraconazzal együtt alkalmazzák a lokális antimycoticus körömlakkot vagy a körömlemez karbamidos krém-mel való leoldását (13, 17).

A fusarium gombák legveszélyesebbek az immunszupprimált betegekre. A belszervek közül elsősorban a tüdőt támadják meg, de angiotropikus és angioinvaszív tulajdonságaik révén a vér és a nyirokkeringést is károsítják.

A szisztémás fusarium fertőzésekben a bőrön erythémák, nodusok, ulcerációk és necrosisok jelentkeznek. Az ilyen fertőzések szinte kivédhetetlenek. A mortalitás eléri a 70-100%-ot. In vitro vizsgálatokban a fusariumok általában az amphotericin B-re érzékenyek. Ez a szer önmagában alkalmazva nem hatásos, ezért voriconazzal vagy posaconazzal kombinálják (13, 14, 24).

Ezekkel az irodalmi, valamint a saját adatainkkal szeretnénk felhívni a figyelmet az egyre szaporodó fusarium fertőzésekre, a kórokozó gombák mielőbbi diagnosztizálására, a kezelés nehézségeire és fontosságára.

IRODALOM

1. Petroche H., Csalmanga L., Mangold E. és mtsai.: Case report. Pathohistological findings in a clinical case of disseminated infection with *Fusarium oxysporum*. Mycoses (2000) 43, 367-372.

2. Lopez N. C., Casas C., Sopo L. és mtsai.: Fusarium species detected in onychomycosis in Colombia. *Mycoses* (2009) 52, 350-356.
 3. Yang Y. S., Ahn J. J., Shin M. K., and Lee M. H.: Fusarium solani onychomycosis of the thumbnail coinfecting with Pseudomonas aeruginosa: report of two-cases. *Mycoses* (2009) 54, 168-171.
 4. Jensen H. E., Aalbaek B., Jungersen G. és mtsai.: Immunohistochemical diagnosis of fusariosis with monoclonal antibodies. *Mycoses* (2011) 54 (Suppl 2), 54-55.
 5. Bock M.: Murin infection models and therapy monitoring of invasive fusariosis by bioluminescence imaging. *Mycoses* (2011) 54, 372-419.
 6. van Diepeningen A. D., Feng P., Ahmed S. és mtsai.: Dermatologic infections by fusarium species in a tropical clinic. *Mycoses* (2012) 55 (Suppl 4), 80.
 7. Resende M. A., Stoianoff D. L., da Silva E. L. S. és mtsai.: Activity of aldimines against Fusarium solani isolated from bat guano in a neo-tropical touristic cave. *Mycoses* (2012) 55 (Suppl 4), 102-103.
 8. Munoz A., Guevara M., Amado Y. és mtsai.: Fusarium species associated with onychomycosis in Colombia. *Mycoses* (2012) 55 (Suppl 4), 240.
 9. Deplano M., Fadda M. E., Pisano M. B. és mtsai.: Detection and identification of non-dermatophyte filamentous fungi in onychomycosis : conventional and PCR methods. *Mycoses* (2012) 55 (Suppl 4), 272.
 10. Mansur A. T., Artunkal S. and Ener B.: Fusarium oxysporum infection of stasis ulcer: eradication with measures aimed to improve stasis. *Mycoses* (2011) 54, 205-207.
 11. Jensen J. M., Gramatzki M., Houghton K. and Brasch J.: Case report: Fatal Fusarium oxysporum infection in a patient suffering from aplastic anemia. *Mycoses* (2011) 54, 372-419.
 12. Vansan A., Marangou T. I., Svidzinski E. és mtsai.: Metabolic extract of Fusarium oxysporum induces histopathologic alterations and apoptosis in the skin of wistar rats. *Int. J. Dermatol.* (2009) 48, 697-703.
 13. Brasch J. and Köppi G.: Persisting onychomycosis caused by Fusarium solani in an immunocompetent patient. *Mycoses* (2009) 52, 285-286.
 14. Seyfarth F. und Hipler U. C.: Fusarium als Verursacher dermatologischer Krankheitsbilder. *Mycoses* (2010) 53 (Suppl 1), 5-13.
 15. Panackal A. A., Halpern F. E. F. and Watson A. J.: Cutaneous fungal infections in the United States: Analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey INHAMCS) 1995-2004. *Int. J. Dermatol.* (2009) 48, 704-712.
 16. Ching Chi-Chi M. M. S. and Shu-Hui Wang M. S.: Disseminated cutaneous Fusarium moniliforme infections in leukaemic child. *Int. J. Dermatol.* (2007) 46, 487-489.
 17. Gianni C., Cerri A. and Crosti C.: Non dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. *Mycoses* (2000) 43, 29-33.
 18. English M. P.: Nails and Fungi Br. J. Dermatol. (1976) 94, 697-701.
 19. Booth C.: Studies of Pyrenomycetes: V. Nomenclature of some Fusaria in relation to their nectrioid states. *Mycol. Papers.* (1960) 74, CMI, Kew.
 20. Ahmad S., Khan Z. U. and Theyyathel A. M.: Development of a nested PCR assay for the detection of Fusarium solani. DNA and its evaluation in the diagnosis of invasive fusariosis using an experimental mouse model. *Mycoses* (2010) 53, 40-47.
 21. Ehrlich K. C.: Health consequences of chronic exposure to mycotoxins and allergenic fungi. *Mycoses* (2012) 55 (Suppl 4), 40.
 22. Brasch J. and Shimanovich I.: Persistent fingernail onychomycosis caused by Fusarium proliferatum in a healthy woman. *Mycoses* (2011) 55, 86-89.
 23. Halmy K., Juhász Á. és Bálint Á.: Népbetegség-e az onychomycosis? Felmérő vizsgálatok 2000-2011. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2013) 3, 75-80.
 24. Spader T. B., Venturini T. P., Cowalheiro A. S. és mtsai.: In vitro interactions between amphotericinB and other antifungal agents and rifampin against Fusarium spp. *Mycoses* (2011) 54, 131-136.
 25. do-Carmo M., Nunes P., Lima F. B. és mtsai.: Fatal right sided endocarditis caused by Fusarium in an immunocompromised patient : a case report. *Mycoses* (2010) 54, 460-462.
 26. Fassatova O.: Penészek és fonalas gombák az alkalmazott mikrobiológiában. Mezőgazdasági Kiadó Budapest (1984) 203-205.
- Érkezett: 2014. 07. 18.
Közlésre elfogadva: 2014. 10. 10.