

# Infektionskrankheiten der Haut

Grundlagen, Diagnostik, Therapiekonzepte f. Dermatologen, Internisten u Pädiater

Bearbeitet von

Wilhelm Meigel, Andreas Plettenberg, Helmut Schöfer, Dietrich Abeck, Monika Agathos, Dirk Albrecht, Christian Bogdan, Norbert H. Brockmeyer, Gerd-Dieter Burchard, Susann-Friederike Critzmann, Isaak Effendy, Marcellus Fischer, Suzanne Freund, Gerd Gross, Lutz Gürtler, Osamah Hamouda, Gundel Harms-Zwingenberger, Martin Hartmann, Ulrich R. Hengge, Peter Höger, Uta Jappe, Jürgen Knobloch, Peter Kohl, Nadja Krawtchenko, Alexander Kreuter, Anja Köhler, Stephan Lautenschlager, Hanne Martina Lilie, Thore Lorenzen, Peter Mayser, Thomas Meyer, Susanne Modrow, Pietro Nenoff, Detlef Petzoldt, Jörg M. Pönnighaus, Dieter Reinel, Michael Sabranski, Klaus Peter Schaal, Salvatore Schmidt, Jens-Michael Schröder, Adriane Skaletz-Rorowski, Angelika Stary, Georg Stary, Jörg Steinmann, Eggert Stockfleth, Albrecht Stoehr, Beate Tebbe, Erwin Tschachler, Sawko W. Wassilew, Michael Weichenthal, Philipp Zanger, Friederike von Loewenich, Andrea von Stemm

3., vollst. überarb. Aufl. 2010. Buch. 452 S. Hardcover

ISBN 978 3 13 137733 3

Format (B x L): 19,5 x 27 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Dermatologie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

  
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beek-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

## 22

# Kutane Manifestationen von Systemmykosen

Pietro Nenoff

## 22.1 Kutane Kryptokokkose

### ■ Definition

Kutane Kryptokokkosen sind entweder sekundär durch hämatogene Aussaat von einem inneren Herd oder extrem selten auch primär entstandene Sprosspilzinfektionen durch *Cryptococcus (C.) neoformans*.

### ■ Grundlagen

#### Wichtig

Der Sprosspilz *C. neoformans* ist die einzige pathogene Art innerhalb der Gattung *Cryptococcus*. Die bekapselte Hefe gehört nicht zur normalen Mikroflora des Menschen, jeder Nachweis ist ein kontrollbedürftiger Befund mit therapeutischen Konsequenzen.

Saprophytäre *Cryptococcus* -Arten außer *C. neoformans*, die von Haut und Nägeln isoliert werden, sind apathogen [1].

*C. neoformans* mit seinen beiden klinisch relevanten Varietäten *neoformans (n.)* (Kapsel-Serotypen A und D) und *gattii* (Serotypen B/C) kommt ubiquitär in der Natur vor. Kryptokokkosen in Europa werden ausschließlich durch Serotypen A/D verursacht. Beschrieben wird auch *C. n. var. grubii* als genetisch differente Varietät. *C. n. grubii* et *neoformans* befallen vorzugsweise immunsupprimierte Patienten, *C. n. var. gattii* dagegen immunkompetente Wirte [2].

Weiterhin beschrieben wurde eine lokale kutane Kryptokokkose am Capillitium bei einem Kind. Interessant ist dieser Fallbericht aus zwei Gründen: Erreger war die eigentlich als apathogen angesehene Spezies *C. albidus*. Der 14-jährige Junge wurde wegen einer therapierefraktären Psoriasis mit dem Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitor Etanercept behandelt [3]. Dieses Biologikum muss ganz sicher als disponierender Faktor für die opportunistische Pilzinfektion der Haut angesehen werden.

### ■ Epidemiologie

Kutane Kryptokokkosen treten in erster Linie bei immunsupprimierten Patienten auf, insbesondere bei AIDS, jedoch auch bei malignen Lymphomen und anderen Tumorerkrankungen [4]. Eine *Cryptococcus*-Meningitis entwickeln 5 – 15% der HIV-Infizierten, außerdem rechnet man bei 10% aller systemischen Kryptokokkosen mit einer Hautbeteiligung [5]. Sehr selten sind primär kutane Kryptokokkosen bei immunkompetenten Patienten [6]. Beschrieben wurde eine ZNS-Kryptokokkose mit Streuung in die Haut bei einem 4-jährigen HIV-negativen Kind [7].

### ■ Übertragungswege

Im Gegensatz zu Kandidosen, die meist endogenen Ursprungs sind, entwickeln sich Kryptokokkosen *exogen*, da der Erreger immer aus der Umwelt, allenfalls der Umgebung, akquiriert wird. Vogelexkremente, hierbei insbesondere Taubenkot, aber prinzipiell auch Exkremente von Ziervögeln wie Wellensittichen enthalten hohe Erregerzahlen [8]. Risikopatienten (AIDS) sollten in Käfigen gehaltene Vögel meiden.

Die Sprosspilzzellen sind aufgrund ihrer mächtigen, aus Polysacchariden bestehenden Schleimkapsel vergleichsweise resistent gegenüber Umwelteinflüssen, auch gegen Austrocknung, und bleiben lange, d.h. Wochen oder Monate, vital und damit potenziell virulent.

Trockene, aufgewirbelte Exkremente, außerdem Bodestaub, werden eingeatmet und führen bei in der Regel immunsupprimierten Patienten zu einer meist inapparenten Kryptokokkose der Lunge. In der Folge kommt es zur hämatogenen Aussaat, vorzugsweise in das ZNS, sehr selten auch in die Haut. *Cryptococcus*-Zellen werden über die Nieren ausgeschieden. Diese sowie die Prostata bilden nach behandelter Infektion lebenslang ein Erregerreservoir.



Abb. 22.1 Braune, glänzende und schleimige Kolonien von *Cryptococcus neoformans* auf *Guizotia-abysinnica*-Agar nach Staib.

### ■ Diagnostik

**Direktnachweis.** Im Ausstrich des Direktpräparats erkennt man kleine ovale oder runde Sprosszellen, eventuell mit knospender Tochterzelle. Die Kolonien auf Sabouraud-Glukose-Nährboden sind glänzend und schleimig. Charakteristisch ist der Braunfärbereffekt auf *Guizotia-abysinnica*-Kreatinin-Agar nach Staib (Nigersaat-Agar, Abb. 22.1). Die Sprosszellanstände auf Reis-Agar sind – wegen der nicht sichtbaren Schleimkapseln – auffällig groß. *C. neoformans* bildet kein Pseudomyzel, sondern ausschließlich Blastosporen.

Eine spezielle Darstellung von *C. neoformans* ist im Burri-Präparat mit Tusche möglich, das zur Liquordiagnostik bei Verdacht auf zentralnervöse Kryptokokkose eingesetzt wird. Die Schleimkapsel zeichnet sich als Hof um die kleinen Sprosszellen deutlich ab.

#### Wichtig

**Antigennachweis.** Generell angezeigt ist die serologische Untersuchung auf *C. neoformans*-Antigen im Serum, Liquor und auch Urin mittels *Latex-Agglutinationstest* (Murex, Schweiz). Es besteht eine Korrelation des Antigentiters zur Schwere des Krankheitsbilds bzw. zum Erfolg der antimykotischen Therapie.

### ■ Klinik

Sekundär entstanden infolge hämatogener Streuung oder extrem selten primär durch Inokulation aus der Umwelt erscheinen kutane Kryptokokkosen erythematös, unregelmäßig begrenzt, livid-rot bis livid-bläulich, gegebenenfalls knotenförmig, schuppig und oft ulzeriert sowie verkrustet mit begleitender Lymphadenitis. Daneben wurden auch papulöse und plaqueförmige Kryptokokkosen beschrieben.

### ■ Differenzialdiagnosen

Ein ähnliches klinisches Bild bietet sich bei atypischen Mykobakteriosen, Hauttuberkulose und kutaner sowie lymphangitischer Sporotrichose, außerdem gelegentlich bei *Molluscum contagiosum*.

### ■ Therapie

**Kombinationstherapie.** Systemische Kryptokokkosen werden nach wie vor intravenös mit der Kombination *Amphotericin B* (0,5 – 0,7 mg/kgKG/Tag) und *5-Fluorcytosin* (100 – 150 mg/kgKG/Tag) behandelt. Diese Therapie wird in der Regel bei den häufigeren sekundären, d.h. septisch gestreuten kutanen Kryptokokkosen zutreffen.

Für die Kombination von *5-Fluorcytosin* mit *Fluconazol* besteht ein synergistischer Effekt bei Kryptokokkosen.

**Fluconazol, Itraconazol.** Für primär kutane Kryptokokkosen gibt es keine verbindliche Therapie, die meisten Erfahrungen existieren mit Fluconazol mit Dosierungen von 200 mg pro Tag, besser jedoch 400 mg pro Tag.

Bei isolierten primären kutanen *Cryptococcus*-Infektionen ist auch eine Monotherapie mit Itraconazol (600 mg/Tag für 3 – 4 Tage, danach 400 mg/Tag) möglich.

Auf die insbesondere bei AIDS-Patienten notwendige lebenslange antimykotische Suppressionsbehandlung, meist mit Fluconazol, wurde bereits verwiesen.

### ■ Literatur

- Schönborn C. Über die Häufigkeit pathogener Kryptokokkus-Stämme im mykologischen Untersuchungsmaterial. *Dermatol Monatsschr* 1967; 153: 829–843
- Ellis D, Marriott D, Hajjeh RA et al. Epidemiology: surveillance of fungal infections. *Med Mycol* 2000; 38 (Suppl. 1): 173–182
- Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albido* infection in a 14-year-old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 285–288
- Romano C, Taddeucci P, Donati D et al. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* in a woman with non-Hodgkins lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 220–221
- Seidl S, Krätzer A, Oethinger M. Die Kryptokokkose. Eine an Bedeutung zunehmende Pilzinfektion. *Münch Med Wochenschr* 1995; 137: 27–30
- Bellosta M, Gaviglio MR, Mosconi M et al. Primary cutaneous cryptococcosis in an HIV-negative patient. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 224–226
- Swe Swe K, Bekker A, Greeff S, Perkins D. *Cryptococcus meningitis and skin lesions in a HIV negative child*. *J Clin Pathol* 2008 Jul 19 [Epub ahead of print]
- Schönborn C, Schütze B, Pöhler H. Sproßpilze im Kot von Zoo-Vögeln, freilebenden einheimischen Vögeln und verwilderten Tauben (Untersuchungen zum Vorkommen von *Cryptococcus neoformans* bei Vögeln). *Mykosen* 1969; 12: 471

## 22.2 Sonstige kutane Systemmykosen

### ■ Definition

Systemische Pilzinfektionen können durch septische Streuung von Pilzelementen – insbesondere Sprosszellen, aber auch zerfallende Hyphenstücke – Absiedlungen in der Haut hervorrufen.

### ■ Grundlagen

Kutane Manifestationen einer Systemmykose betreffen am häufigsten invasive Kandidosen, außerdem sekundäre kutane Kryptokokkosen. Relevant sind darüber hinaus kutane Schimmelpilzinfektionen, an erster Stelle sekundäre kutane Aspergillosen durch hämatogene Streuung. Weitere wesentliche Pilze mit möglicher septischer Streuung in die Haut sind – in abfallender Häufigkeit – *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus*, *Fusarium* und *Alternaria*.

Die in Europa nicht oder kaum vorkommenden, jedoch in tropischen und subtropischen Ländern endemischen Systemmykosen durch dimorphe Pilze gehen ebenfalls nur selten mit einer kutanen Absiedelung und Hautinfektion einher. Konkret handelt es sich um die südamerikanische Blastomykose durch *Paracoccidioides brasiliensis*, die nordamerikanische Blastomykose durch *Blastomyces dermatitidis* und die Kokzidioidomykose durch *Coccidioides immitis* oder die neu beschriebene Spezies *Coccidioides posadasii* sowie die durch *Histoplasma capsulatum* hervorgerufene Histoplasmose.

### ■ Epidemiologie

In der Literatur finden sich Angaben zu etwa 50 Patienten mit soliden Malignomen, bei denen eine primäre bzw. sekundäre Aspergillose der Haut aufgetreten war. Bei 10% der Nicht-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 [1]. Beschrieben wurde *Aspergillus ustus* als „Emerging Pathogen“ bei sekundären kutanen Aspergillosen, aufgetreten in diesem Fall bei einem immunsupprimierten Patienten nach Lungentransplantation [2].

### ■ Übertragungswege

Ausgehend von einer meist pulmonalen Mykose, kommt es infolge *hämatogener Streuung* zur septischen Ausbreitung und Absiedelung der Erreger in andere Organe, beispielsweise ZNS, aber auch Nieren, Schilddrüse, Leber und selten auch in die Haut.

### ■ Diagnostik

Direkter Erregernachweis mittels Mikroskopie und kultureller Anzucht aus Abstrichen, Hautschuppen, Gewebeproben, jeweils auch mit Blick auf die zugrunde liegende systemische (pulmonale) Mykose. Teilweise existieren serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern und gegebenenfalls auch Antigenen. Mit Immundiffusion, Komplementbindungsreaktion und Western Blot werden unter anderem Anti-*Histoplasma-capsulatum*-Antikörper nachgewiesen.

Probeexzision und Histologie ergeben mit der PAS- sowie Grocott-Gomori-Färbung Konglomerate septierter, gegebenenfalls dichotom verzweigter Hyphen in Corium und Subkutis.

### ■ Klinik

Prinzipiell wird zwischen zwei verschiedenen Mechanismen der Entstehung von sekundären kutanen Aspergillosen unterschieden:

- Einmal kann es zur kontinuierlichen Ausbreitung kommen, meist von der Lunge ausgehend in die thorakale Haut.
- Zum anderen gibt es – und das ist der wesentliche Infektionsweg – die hämatogene Aussaat, in der Regel auch von einer pulmonalen Aspergillose ausgehend und als septische Infarzierungen der Haut imponierend [3, 4].

Klinisch erscheinen livid-rote Infiltrationen, teils nodulär, teils hämorrhagisch infarziert (Abb. 22.2–Abb. 22.4).



Abb. 22.2 Sekundäre kutane *Aspergillus-flavus*-Infektion bei invasiver pulmonaler und disseminierter Aspergillose bei einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Hämorrhagisch-infarzierter und erythematöser Herd am Körperstamm.

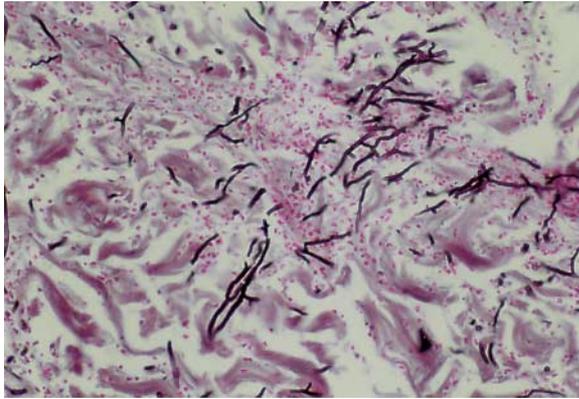


Abb. 22.3 Sekundäre kutane *Aspergillus-flavus*-Infektion bei invasiver pulmonaler und disseminierter Aspergillose bei einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Septierte Pilzhypen im Corium (Grocott-Gomori-Färbung).

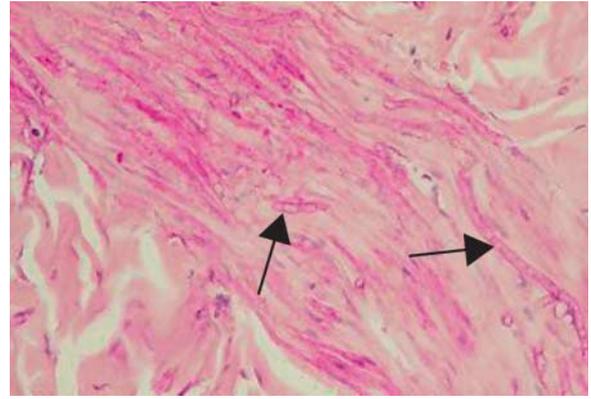


Abb. 22.4 Gleicher Patient wie in Abb. 22.3. Septierte Pilzhypen in einem Haarbalgmuskel im Corium (PAS-Färbung).

Die weiteren genannten Systemmykosen oder dimorphen Pilze verursachen erythematöse, unregelmäßig begrenzte, livid-rote bis livid-bläuliche, oft knotenförmige, schuppige und im Verlauf ulzerierende sowie verkrustete Läsionen [5].

Haut- und Schleimhautbefall sind bei der Parakokzidioidose häufig, meist treten sie im Rahmen der mukokutanen lymphangitischen Form im Bereich der Nase oder Lippen auf, weiterhin werden disseminierte Hauterode als Ausdruck einer lymphogenen oder hämatogenen Streuung beschrieben [6]. Die in den südlichen Bundesstaaten der USA endemische Kokzidioidose verursacht bei septischer Streuung in die Haut vorzugsweise im Gesicht rosa-zeaähnliche Hauterscheinungen [7].

### ■ Differenzialdiagnosen

Bei Risikopatienten ist – zwar selten – auch an die genannten sowie viele weitere opportunistische Schimmel- und Hefepilze zu denken, dazu an andere Erreger aus dem bakteriologischen Formenkreis, unter anderem die langsam wachsenden typischen und atypischen Mykobakterien, jedoch auch Strahlenbakterien wie Aktinomyzeten und Nokardien.

### ■ Therapie

**Aspergillose.** Das Management der sekundär kutanen Aspergillose umfasst die intravenöse antimykotische Therapie mit Voriconazol. Ein chirurgisches Debridement kann die Heilungschancen erhöhen [2]. Konventionelles Amphotericin B wird immer seltener eingesetzt, besser verträglich und dementsprechend auch höher zu dosieren ist liposomales Amphotericin B oder Amphotericin-B-Lipid-Komplex.

Prinzipiell ist auch Itraconazol zur Behandlung der Aspergillosen zugelassen und kann eventuell auch im Intervall eingesetzt werden. Echinocandine, insbesondere Caspofungin, haben ebenfalls die Zulassung zur Behandlung invasiver Aspergillosen.

**Blastomykose.** Bei nordamerikanischer Blastomykose durch *B. dermatitidis* ist Itraconazol (200–400 mg/Tag) effektiv, wenn Zerebrum und Meningen nicht betroffen sind. Bei ZNS-Beteiligung ist nach wie vor Amphotericin B einzusetzen. Es gibt auch Berichte über den Einsatz neuerer Azole, vor allem von Voriconazol und Posaconazol.

Itraconazol ist das Antimykotikum der Wahl bei der südamerikanischen Blastomykose durch *P. brasiliensis*, die endemisch ausschließlich in Brasilien, Mittelamerika und Mexiko vorkommt [8]. Neu ist auch der Langzeiteinsatz von Voriconazol bei Parakokzidioidomykose [9].

**Histoplasmose.** Das Gleiche trifft auf die nicht meningeale, nicht lebensbedrohliche Histoplasmose zu, einschließlich der pulmonalen und disseminierten Form der Mykose, die mit Itraconazol behandelt werden kann. Daneben lässt sich dieses Triazol auch zur Prophylaxe eines Rezidivs der disseminierten Histoplasmose bei AIDS einsetzen. Die meisten Erfahrungen gibt es naturgemäß jedoch mit Amphotericin B bei Histoplasmose.

Eine weitere Alternative ist Fluconazol, das unter anderem erfolgreich bei primärer kutaner Histoplasmose Verwendung fand. Es besteht kein Mangel an Berichten zum erfolgreichen Einsatz von Fluconazol, unter anderem bei pulmonaler Histoplasmose, mediastinalen Granulomen durch *H. capsulatum* und afrikanischer Histoplasmose durch *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Zur Langzeit-Suppressionstherapie (Dauertherapie) werden Itraconazol (1–2×200 mg/Tag, Amphotericin B (1×50 mg i.v./Woche) oder Fluconazol (400–800 mg/

Tag) eingesetzt. Beschrieben ist auch der Einsatz des Azols Posaconazol zur Behandlung der disseminierten Histoplasmose [10]. Für Voriconazol ist – wie auch für das ältere Fluconazol – zu beachten, dass bei langzeitiger Anwendung *Histoplasma-capsulatum*-Isolate mit geringerer Azolempfindlichkeit selektionieren können [11].

**Kokzidioidomykose.** Die bei 1% der *C.-immitis*-Infektionen vorkommende disseminierte Kokzidioidomykose („Valley fever“ oder „California disease“) wurde vor Einführung der Azole mit Amphotericin B behandelt. Fluconazol ist ebenso effektiv wie andere Azole bei meningealer und disseminierter nicht meningealer Kokzidioidomykose.

Neuere Breitspektrumazole (z.B. Voriconazol) lösen möglicherweise die bisher verwendeten Antimykotika wie Amphotericin B, Itraconazol und Fluconazol ab [12]. Geringe Erfahrungen gibt es mittlerweile auch mit Posaconazol bei Kokzidioidomykose [13].

## ■ Literatur

1. D'Antonio D, Pagano L, Girmenia C et al. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 362–365
2. Vagefi PA, Cosimi AB, Ginns LC et al. Cutaneous *Aspergillus ustus* in a lung transplant recipient: emergence of a new opportunistic fungal pathogen. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 131–134
3. Van Burik JAH, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3115–3121
4. Nenoff P, Kliem C, Mittag M et al. Secondary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus flavus* in an acute myeloid leukaemia patient following stem cell transplantation. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 93–98
5. Kaben U, Westphal HJ, Uhlmann H et al. Nordamerikanische Blastomykose. *Hautarzt* 1985; 36: 421–422
6. Bräuninger W, Hastra K, Rubin R. Parakokzidioidomykose, eine importierte Tropenkrankheit. *Hautarzt* 1985; 36: 408–411
7. Vennewald I, Hansel G, Schönlebe J et al. Kutane Kokzidioidomykose bei einer immunsupprimierten Patientin mit Sarkoidose. Mykologische Diagnostik unter Berücksichtigung der Arbeitssicherheit beim Umgang mit Krankheitserregern der Risikogruppe 3. *Akt Dermatol* 2008; 34: 35–37
8. Dietze R, Fowler VG, Steiner TS et al. Failure of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 837–839
9. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1462–1469
10. Clark B, Foster R, Tunbridge A et al. A case of disseminated histoplasmosis successfully treated with the investigational drug posaconazole. *Infect* 2005; 51: e177–180
11. Wheat LJ, Connolly P, Smedema M et al. Activity of newer triazoles against *Histoplasma capsulatum* from patients with AIDS who failed fluconazole. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1235–1239
12. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 621–643
13. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1610–1617