

Elżbieta Rup^{2†}, Tomasz Jagielski^{1*†}, Anna Macura², Jacek Bielecki¹

¹Zakład Mikrobiologii Stosowanej, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski
²Zakład Mykologii, Katedra Mikrobiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wpłynęło w styczniu 2013 r.

Spis treści: 1. Występowanie i chorobotwórczość grzybów z rodzaju *Malassezia*. 1.1. Dystrybucja grzybów z rodzaju *Malassezia*. 1.2. Chorobotwórczość grzybów *Malassezia* sp. 1.2.1. Łupież pstry (*Pityriasis versicolor*, PV). 1.2.2. Zapalenie mieszków włosowych (*Malassezia folliculitis*). 1.2.3. Łojotokowe zapalenie skóry i łupież (*Seborrhoeic dermatitis/Dandruff*, SD/D). 1.2.4. Atopowe zapalenie skóry. 1.2.5. Łuszczyca. 2. Wrażliwość na leki grzybów z rodzaju *Malassezia*. 3. Przyszłość badań nad grzybami z rodzaju *Malassezia*

Characterization of fungi of the *Malassezia* genus. II. Clinical aspects

Piśmiennictwo: Lipophilic yeasts of the genus *Malassezia* have been associated with a number of diseases affecting human skin. Clinically, pityriasis versicolor is the most important, ranking the first among all cutaneous mycoses in human population worldwide. *Malassezia* fungi may also aggravate the symptoms of other skin disorders, such as seborrheic dermatitis or exacerbate the course of psoriasis and atopic dermatitis. This review briefly outlines the epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of various skin diseases related to the *Malassezia* species.

Content: 1. Prevalence and pathogenicity of *Malassezia* fungi. 1.1. Distribution of *Malassezia* fungi. 1.2. Pathogenicity of *Malassezia* sp. 1.2.1. *Pityriasis versicolor* (PV). 1.2.2. *Malassezia folliculitis*. 1.2.3. *Seborrhoeic dermatitis/Dandruff* (SD/D). 1.2.4. Atopic dermatitis. 1.2.5. *Psoriasis*. 2. Drug susceptibility of *Malassezia* fungi. 3. Future of the research on *Malassezia* fungi

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry (AZS), grzybnice, lekowrażliwość, łupież pstry (PV), łuszczyca, *Malassezia* sp., zakażenia skóry
Key words: atopic dermatitis (AD), drug susceptibility, *Malassezia* sp., mycoses, pityriasis versicolor (PV), psoriasis, skin infections

1. Występowanie i chorobotwórczość grzybów z rodzaju *Malassezia*

1.1. Dystrybucja grzybów z rodzaju *Malassezia*

Grzyby z rodzaju *Malassezia* mogą być izolowane z całej skóry ludzkiej. Miejsca, w których występują najczęściej to okolice bogate w gruczoły łojowe takie jak: okolica mostkowa, okolica międzyłopatkowa (tzw. rynny łojotokowe przednia i tylna), skóra owłosiona głowy, czoło, policzki oraz małżowiny uszne. Największe nasilenie kolonizacji *Malassezia* sp. obserwuje się po okresie dojrzewania u młodych dorosłych. Wraz z wiekiem, prawdopodobnie w związku ze zmniejszającą się aktywnością gruczołów łojowych i zawartością lipidów w skórze, spada częstość izolacji *Malassezia* sp. Pewne różnice w występowaniu tych grzybów na skórze zaobserwowano u kobiet i mężczyzn – u mężczyzn częściej izolowano je z dolnych części tułowia i górnych części ud w porównaniu z kobietami [13, 31].

Wyniki badań dotyczących kolonizacji skóry dziecięcej przez grzyby *Malassezia* sp. są bardzo rozbieżne. Różnice w ocenie częstości występowania tych grzybów u dzieci wydają się wynikać głównie z zastosowanej metody badawczej. A b r a h a m i wsp. w badaniu

przeprowadzonym w 1987 roku w grupie 60 zdrowych dzieci w wieku od 2 miesięcy do 14 lat nie stwierdzili kolonizacji skóry dzieci przez szczepy *Malassezia* sp. [1]. Odkrycie nowych gatunków grzybów z rodzaju *Malassezia* i zastosowanie metod molekularnych w ocenie ich występowania znacznie zwiększyło czułość metod badawczych, stąd w badaniach przeprowadzonych w kolejnych latach szczepy *Malassezia* sp. izolowano ze skóry nawet u 98% badanych dzieci [5, 10, 12]. Częstość kolonizacji skóry przez *Malassezia* sp. u zdrowych dzieci wzrasta wraz z wiekiem. Opisywane przypadki funge-mii wywołanej przez *Malassezia* sp. u cewnikowanych wcześniaków spowodowały wzrost badań dotyczących częstości występowania tych grzybów u noworodków. Szczepy *Malassezia* sp. izolowano ze skóry 34–100% hospitalizowanych noworodków, w zależności od cytowanego badania. Do czynników ułatwiających kolonizację należały: wcześniactwo, niska masa urodzeniowa oraz wydłużający się okres hospitalizacji i żywienia pozajelitowego [30, 40, 62].

Badania dotyczące dystrybucji grzybów z rodzaju *Malassezia* na skórze ludzkiej opisują głównie występowanie poszczególnych gatunków *Malassezia*. W okolicy międzyłopatkowej stwierdzono głównie gatunki *M. globosa* i *M. sympodialis*, na skórze klatki piersiowej

* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii Stosowanej, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski; ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; tel.: +48 (0) 22 55-41-312; fax: +48 (0) 22 55-41-402; e-mail: t.jagielski@biol.uw.edu.pl

† Autorzy w równym stopniu przyczynili się do powstania pracy

– *M. globosa*, *M. sympodialis* oraz *M. restricta*. Skórę owłosioną głowy kolonizuje najwięcej różnych gatunków: *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta* oraz *M. slo-offiae* i *M. furfur*, natomiast na twarzy i przedramionach najczęściej stwierdza się obecność *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. furfur*. Również szczepy typowo zoofilne *M. pachydermatis* okazjonalnie są izolowane od ludzi, choć nie uznaje się ich za składnik normalnej ludzkiej flory [13, 31].

W wielu badaniach klinicznych próbowano wyodrębnić poszczególne gatunki *Malassezia* związane z różnymi chorobami dermatologicznymi. Wyniki tych badań nie przyniosły jednak konsensusu [3, 13, 31].



1.2. Chorobotwórczość grzybów *Malassezia* sp.

Grzyby z rodzaju *Malassezia* związane są z występowaniem wielu schorzeń dermatologicznych zarówno jako czynnik etiologiczny infekcji grzybiczej, jak i patogen nasilający zmiany skórne powstałe na drodze różnych mechanizmów. Do pierwszej grupy zalicza się łupież pstry oraz zapalenie mieszków włosowych, w których zmiany skórne są bezpośrednio związane ze wzrostem grzyba, natomiast do drugiej: łojotokowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry oraz łuszczycę [58]. U pacjentów z immunosupresją lub w przypadku zaistnienia szczególnych okoliczności (żywienie pozajelitowe u wcześniaków) grzyby z rodzaju *Malassezia* mogą być też przyczyną zakażeń ogólnoustrojowych [13, 31].

1.2.1. Łupież pstry (*Pityriasis versicolor*, PV)

Łupież pstry jest przewlekłą, powierzchowną grzybicą charakteryzującą się występowaniem okrągłych i owalnych plam ze złuszczeniem naskórka zlokalizowanych głównie na skórze tułowia, szyi i ramion, Rys. 1, 2. Zmiany skórne mogą być odbarwione, przebarwione, czasem nieznacznie zaczerwienione, a w zaawansowanych przypadkach wykazują tendencję do zlewania się. Rozpoznanie ułatwia żółtawo-żółta fluorescencja w świetle lampy Wooda, obserwowana w około 30% przypadków PV. Wyniki ostatnich badań sugerują, że jedynie *M. furfur*, spośród wszystkich odkrytych gatunków *Malassezia*, wytwarza związki indolowe, pochodne tryptofanu, odpowiedzialne za fluorescencję w lampie Wooda, stąd dodatni wynik badania fluorescencji jedynie w niewielkim odsetku pacjentów. Wspomniane związki indolowe (w grupie tej m.in. pityriarubiny, pityrialakton, malassezyna) wiąże się z patogenezą PV, w szczególności zaś z powstawaniem charakterystycznych zmian zabarwienia skóry. Na przykład malassezyna, reprezentująca nową klasę agonistów receptora węglowodorów arylowych (AhR) indukuje apoptozę



Rys. 1, 2. Łupież pstry

w ludzkich melanocytach, prowadząc do depigmentacji skóry [39]. Efekt depigmentujący przypisuje się również działaniu kwasu azelainowego (C9 kwas dwukarboksyłowy), który, jak wykazano, odpowiada za inhibicję kompetencyjną tyrozynazy, kluczowego enzymu w procesie melanogenezy [52].

W bezpośrednim badaniu mikroskopowym uwiadcniają się zarodniki i strzępki *Malassezia* sp. Obecnie postuluje się, że do rozwoju PV dochodzi w chwili, gdy postać drożdżowa *Malassezia* sp. przechodzi w postać mycelialną zajmującą warstwę rogową naskórka. Stąd w badaniu mikroskopowym materiałów pobranych ze zmian skórnych w PV widoczne są właśnie strzępki

grzybni. Choroba ma charakter nawrotowy. Większość pacjentów z PV nie zgłasza dolegliwości subiektywnych, rzadko zmianom skórnyom może towarzyszyć świąd [31].

Łupież pstry występuje u ludzi na całym świecie. Częściej spotykany jest na obszarach charakteryzujących się wysoką temperaturą i dużą wilgotnością powietrza (choruje tam nawet do 40% populacji). W klimacie umiarkowanym występuje rzadziej; w Szwecji dotyka 1,1% ludności, a we Włoszech – 3,7%. Dermatoza ta dotyczy głównie młodych osób dorosłych po okresie dojrzewania, u których aktywność gruczołów łojowych jest największa. Opisywano również pojedyncze przypadki PV u dzieci i noworodków [31]. Do czynników endogennych zwiększających ryzyko PV należą: niedożywienie [53], stosowanie doustnej hormonalnej antykoncepcji [14], systemowe stosowanie glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych oraz zwiększona podatność [17, 21].

Ze skóry pacjentów z PV najczęściej izolowano szczepy *M. globosa* [20, 45] i *M. sympodialis* [32, 33], rzadziej szczepy *M. slooffiae* i *M. furfur*. Różnice w częstości izolowanych gatunków mogą wynikać z warunkowań geograficznych, konieczne są jednak dalsze badania, aby potwierdzić tę hipotezę [31].

1.2.2. Zapalenie mieszków włosowych (*Malassezia folliculitis*)

Podobnie jak w łupieżu pстрыm, w przebiegu zapalenia mieszków włosowych zmiany skórne związane są bezpośrednio ze wzrostem grzybów *Malassezia* sp. w tkance skórnej. Zajęcie struktur mieszków włosowych przez drożdżową postać *Malassezia* sp. skutkuje powstaniem rumieniowych grudek i krost głównie na skórze tułowia i proksymalnych części ramion. W rejonach geograficznych o gorącym i wilgotnym klimacie choroba może mieć duże nasilenie i przebiegać z zajęciem twarzy. Zmianom skórnyom może towarzyszyć świąd. Obok komórek *Malassezia* sp., niektórzy badacze stwierdzali w obrębie mieszków włosowych również gronkowce oraz *Propionibacterium acne*, jednak w bezpośrednim badaniu mikroskopowym najczęściej obserwowano jedynie *Malassezia* sp. [31].

Do czynników predysponujących do wystąpienia *Malassezia folliculitis* zalicza się immunosupresję, cukrzycę oraz stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum. W badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów z eozynofilowym zapaleniem mieszków włosowych w przebiegu zakażenia HIV i AIDS zaobserwowano również wysoki odsetek kolonizacji mieszków włosowych przez grzyby *Malassezia* sp. [25, 26].

W piśmiennictwie brak jest badań dotyczących występowania poszczególnych gatunków *Malassezia* u pacjentów z *Malassezia folliculitis* [31].

1.2.3. Łojotokowe zapalenie skóry i łupież (*Seborrhoeic dermatitis/Dandruff; SD/D*)

Łojotokowe zapalenie skóry jest powszechnie występującą dermatozą. Szacuje się, że choroba dotyczy 1–3% populacji ogólnej, a w grupie osób młodych choruje na nią nawet do 5% populacji [41, 51]. Częstość występowania SD/D jest znacznie wyższa u pacjentów z immunosupresją, szczególnie z AIDS (30–33% pacjentów) [24, 26]. Choroba ma charakterystyczny obraz kliniczny. Najczęściej rozpoczyna się w okresie dojrzewania, a zmiany o największym nasileniu obserwuje się u młodych osób dorosłych. Ogniska rumieniowe pokryte tłustymi łuskami występują na owłosionej skórze głowy, w fałdach nosowo-wargowych, na policzkach, powiekach, w obrębie brwi, rzadziej zajmują małżowiny uszne, skórę klatki piersiowej i okolice międzyłopatkową. W przypadkach o dużym nasileniu może dojść do zajęcia skóry całego ciała. Choroba ma przewlekły przebieg z okresowymi zaostrzeniami, głównie w porze jesienno-zimowej. Wielu badaczy uważa, że łupież tłusty głowy to łagodna odmiana łojotokowego zapalenia skóry. Rola grzybów z rodzaju *Malassezia* w rozwoju SD/D jest badana od wielu lat. Już w 1975 roku McGeer i wsp. zaobserwowali większą kolonizację skóry przez *Malassezia* sp. u pacjentów z SD/D w porównaniu z osobami zdrowymi [44]. W wielu badaniach wykazano dodatnią korelację pomiędzy stopniem kolonizacji skóry przez grzyby *Malassezia* sp. i nasileniem objawów klinicznych w przebiegu SD/D [46] oraz znaczną poprawę stanu klinicznego po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z SD/D. Obecnie sugeruje się, że zmiany w przebiegu SD/D są związane nie tyle z nadmierną kolonizacją skóry przez grzyby *Malassezia* sp., ile z nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną komórek gospodarza na obecność komórek grzyba [11].

Podobnie jak w przypadku PV, prowadzone obecnie badania dotyczą głównie występowania poszczególnych gatunków *Malassezia* u pacjentów z SD/D. Wyniki niektórych badań są bardzo rozbieżne, jednak z dostępnych obecnie danych wydaje się, że gatunki najbardziej związane z SD/D to *M. globosa* i *M. restricta*. Rzadziej izolowano ze zmian skórnych szczepy *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa* i *M. slooffiae* [3, 31].

1.2.4. Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (*atopic dermatitis*, AD, AZS) jest przewlekłą, zapalną dermatozą świądową dotyczącą głównie wieku dziecięcego. AZS może przebiegać jako izolowane schorzenie lub stanowić manifestację ogólnoustrojowych zaburzeń o podłożu alergicznym wraz z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, astmą oskrzelową czy alergiami pokarmowymi. Częstość

Odkrycia potwierdzające udział *Malassezia* sp. w patogenezie AZS

Wnioski z badań klinicznych	Piśmiennictwo
1. Leczenie przeciwgrzybicze przyczynia się do poprawy klinicznej u pacjentów z AZS, ze zmianami na skórze głowy i szyi.	Clemmensen i Hjorth, 1983 [19]
2. Zwiększona częstość występowania nadwrażliwości typu I na antygeny <i>Malassezia</i> sp. u pacjentów z AZS.	Young i wsp., 1989 [64]
3. Pacjenci z AZS mają dodatnie testy płatkowe z ekstraktem <i>Malassezia</i> sp.	Rokugo i wsp., 1990 [49]
4. Leczenie przeciwgrzybicze przyczynia się do poprawy klinicznej u pacjentów z AZS, ze zmianami na skórze całego ciała.	Back i wsp., 1995 [6]
5. Pacjenci z AZS, ze zmianami na skórze głowy i szyi mają znacząco częściej IgE swoiste dla <i>Malassezia</i> sp. w porównaniu z IgE swoistymi dla antygenów innych grzybów.	Lindgren i wsp., 1995 [41]
6. Pacjenci z AZS mają limfocyty Th2 swoiste dla antygenów <i>Malassezia</i> sp.	Tengvall Linder i wsp., 1996 [57]
7. W surowicy pacjentów z AZS występują IgE swoiste dla antygenów różnych gatunków <i>Malassezia</i> sp.	Zargari i wsp., 2003 [65]

występowania AZS znacząco wzrosła w ostatnich dekadach. Obecnie szacuje się, że AZS dotyczy około 10–20% populacji pediatrycznej. U ponad połowy pacjentów pierwsze objawy choroby występują w okresie niemowlęcym, a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż. Wśród osób dorosłych AZS obserwuje się u 1–3% populacji [38, 61]. Przyczyny powstania AZS są nadal niejasne. Klasykne badania genetyczne wykazały związek pomiędzy AZS i innymi chorobami atopowymi. Odsetek chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku atopii wynosi 60–70%. Badania kliniczne w grupie bliźniąt dowiodły, że w przypadku bliźniąt jednojajowych zgodność zachorowania na AZS jest znacząco wyższa niż u dwujajowych (85% *versus* 30%). Istotną rolę czynników genetycznych potwierdzają również obserwacje rodzinne – stwierdzono, że ryzyko wystąpienia AZS u dziecka w przypadku, gdy oboje rodzice są chorzy wynosi 60–80%. Obecnie uważa się, że AZS jest dziedziczone wielogenowo, stwierdzono również występowanie zjawiska piętnowania genetycznego, gdzie wpływ genów matczynych przewyższa wpływ genów ojcowskich. W 2006 roku odkryto, że mutacja w obrębie genu filagryny, jednego z białek odpowiadających za tworzenie bariery naskórkowej, znacząco zwiększa ryzyko zachorowania na AZS, zwłaszcza na postać o wczesnym początku i trwałej nadwrażliwości. Odkrycie to potwierdza istotną rolę bariery skórnej, jako czynnika zapobiegającego odpowiedzi alergicznej. Obecnie uważa się, że jednym z głównych defektów u pacjentów z AZS jest upośledzone funkcjonowanie bariery skórnej, co prowadzi do nieprawidłowej, zwiększonej prezentacji antygenów komórkom układu immunologicznego [15].

Grzyby z rodzaju *Malassezia* wydają się stanowić istotny czynnik w patogenezie AZS u osób dorosłych, zwłaszcza ze zmianami skórnymi zlokalizowanymi na głowie i szyi. Już w latach 80. ub. w. zaobserwowano ustępowanie zmian skórných u pacjentów z AZS po zastosowaniu miejscowych i systemowych leków prze-

ciwgrzybiczych [19]. Istotne odkrycia potwierdzające udział grzybów *Malassezia* sp. w patogenezie AZS zestawiono w tabeli I. Częstość występowania grzybów z rodzaju *Malassezia* na skórze dorosłych pacjentów z AZS oraz w populacji zdrowej jest podobna i wynosi między 50% a 80%, w zależności od zastosowanej metody badawczej. Natomiast w przypadku pacjentów z AZS znacząco częściej obserwuje się wysokie miana swoistych przeciwciał w klasie IgE przeciwko antygenom *Malassezia* sp. w surowicy oraz pozytywne wyniki punktowych i płatkowych testów skórnych z antygenami *Malassezia* sp. w porównaniu do grup kontrolnych [6, 41, 49, 51, 64]. Stąd, obecnie uważa się, że grzyby *Malassezia* sp. stanowią raczej czynnik alergizujący niż infekcyjny w przypadku pacjentów z AZS. Zwiększona wrażliwość na antygeny *Malassezia* sp. u pacjentów z AZS jest mediowana zarówno na drodze humoralnej jak i komórkowej. Odpowiedź komórkowa wydaje się być głównie typu Th2 [57]. W surowicy pacjentów z AZS stwierdzono znacząco wyższe poziomy IL4 i IL5 w porównaniu do grup kontrolnych [56]. Cytokiny te są związane z reakcjami immunologicznymi mediowanymi przez IgE i ich wysoki poziom może stymulować nadmierną produkcję IgE [63]. Jak dotąd nie stwierdzono korelacji pomiędzy objawami klinicznymi u pacjentów z AZS a poziomem swoistych przeciwciał IgE przeciwko antygenom *Malassezia* sp. w surowicy. Sugeruje się, że obecność swoistych przeciwciał IgE na mastocytach, poprzez uwalnianie histaminy nasila świąd skóry, który prowokuje drażnienie mechaniczne, doprowadzając w ten sposób do dalszego uszkodzenia bariery skórnej i zwiększonej ekspozycji na alergeny [3].

Przedmiotem licznych badań u pacjentów z AZS są również interakcje pomiędzy komórkami *Malassezia* sp. i komórkami dendrytycznymi w skórze. Autorzy badań sugerują, że dojrzałe komórki dendrytyczne prezentujące antygeny *Malassezia* sp. limfocytom T, odporne na lizę przez komórki NK, mogą przyczyniać się do

podtrzymania reakcji zapalnej w zmianach skórnych pacjentów z AZS, co dodatkowo jest jeszcze nasilane przez produkowane przez komórki dendrytyczne cytokiny prozapalne, takie jak: IL8, IL6 czy IFN γ [16, 28]. Nasilenie zmian skórnych u pacjentów z AZS może nastąpić również na drodze aktywacji procesów zapalnych poprzez uwalnianie przez *Malassezia* sp. enzymy hydrolityczne [13, 31].

Liczne badania dotyczące występowania poszczególnych gatunków *Malassezia* u pacjentów z AZS nie przyniosły konsensusu. Ze zmian skórnych izolowano różne gatunki *Malassezia*, najczęściej: *M. globosa*, *M. restricta* [55], *M. sympodialis* [22, 33] i *M. furfur* [45].

1.2.5. Łuszczyca

Łuszczyca (*psoriasis*) jest jedną z najczęściej występujących przewlekłych zapalnych chorób skóry. Szacuje się, że około 1–5% populacji europejskiej choruje z powodu łuszczycy. Patogeneza łuszczycy nie jest do końca poznana. Istnieje wiele czynników predysponujących do wystąpienia choroby. Zalicza się do nich czynniki genetyczne (antygeny układu HLA: HLA-A2, -B13, -B17, -B27, -Bw57, -Cw2, -Cw6, DR7), immunologiczne oraz środowiskowe (uraz, światło, infekcje) [15, 37]. Zakażenia zarówno systemowe jak i miejscowe wywołane przez paciorkowce beta-hemolizujące, czy grzyby z rodzaju *Candida* stanowią znany czynnik inicjujący epizod łuszczycy wysiewnej czy zaostrzający przebieg łuszczycy plackowatej. W wielu badaniach wykazano, że stymulacja leukocytów jednojądrzastych krwi obwodowej pacjentów z łuszczycą przez superantygeny paciorkowców grupy A wiązała się ze znacznie zwiększoną odpowiedzią proliferacyjną oraz uwalnianiem cytokin prozapalnych przez leukocyty [7].

Wiele badań klinicznych i przedklinicznych potwierdza udział grzybów z rodzaju *Malassezia* w rozwoju zmian łuszczykowych, zwłaszcza w przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy oraz okolicy narządów płciowych [43, 60]. Wysiew grudek łuszczykowych w miejscach aplikacji ekstraktów zawierających komórki *Malassezia* sp. obserwowano zarówno w przypadku ludzi jak i w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach [42, 50]. W badaniach klinicznych wykazano również zmniejszenie nasilenia łuszczycy po zastosowaniu doustnych i miejscowych leków przeciwgrzybiczych (bifonazol, ketokonazol) [2, 23]. Obecnie uważa się, że grzyby z rodzaju *Malassezia* mogą zaostrzać przebieg łuszczycy poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukiny 8, dzięki aktywacji tzw. receptorów żetonowych (*Toll-like receptors*) typu II [8]. W następstwie inkubacji keratynocytów z grzybami z rodzaju *Malassezia* obserwowano również zwiększoną ekspresję TGF- β 1 oraz białek szoku cieplnego – HSP70 w keratynocytach

[9]. Do innych mechanizmów, mogących uczestniczyć w indukcji zmian skórnych należą: aktywacja układu dopełniacza, chemotaksja neutrofilów oraz zwiększona migracja innych komórek immunologicznych do skóry pod wpływem kolonizacji przez grzyby *Malassezia* sp. [3, 4, 31]. Wysoka aktywność enzymatyczna grzybów z rodzaju *Malassezia*, a w szczególności produkcja lipaz może stanowić mechanizm spustowy inicjujący proces zapalny w skórze pod wpływem aktywacji kaskady kwasu arachidonowego. Do innych istotnych w aktywacji stanu zapalnego enzymów produkowanych przez *Malassezia* sp. należą lipooksygenaza oraz lipoperoksydaza. Utlenianie wolnych i zestryfikowanych kwasów tłuszczowych błon komórkowych przez wymienione enzymy powoduje uszkodzenie komórek i rozwój procesu zapalnego [3, 4, 31].

Częstość kolonizacji skóry przez grzyby *Malassezia* sp. u pacjentów z łuszczycą waha się między 50–90%. Najczęściej izolowanym gatunkiem jest *M. globosa*, rzadziej izoluje się szczepy *M. slooffiae* i *M. restricta* [33, 47].

2. Wrażliwość na leki grzybów z rodzaju *Malassezia*

W leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Malassezia* najczęściej wykorzystywane są pochodne imidazolowe (ketokonazol, mikonazol, ekonazol), triazole (flukonazol, itrakonazol) oraz cyklopiroksolamina. Azole (pochodne imidazolowe oraz triazole) stanowią obecnie największą grupę chemioterapeutyków przeciwgrzybiczych. Główny mechanizm działania tej grupy leków polega na blokowaniu syntezy ergosterolu, koniecznego do budowy ściany komórkowej grzyba poprzez hamowanie demetylacji węgla C14 w cząsteczce lanosterolu, prekursora ergosterolu. Azole wiążą się z cytochromem P-450, wypierając z wiązania tlen, co hamuje proces demetylacji C14 [29, 34, 35]. Azole są obecnie szeroko stosowane w leczeniu zarówno grzybic powierzchownych jak i systemowych.

Innym chemioterapeutykiem przeznaczonym do stosowania miejscowego jest cyklopiroksolamina. Jest to hydroksylowa pochodna pirydynonu o szerokim działaniu przeciwgrzybiczym (grzybobójcze i grzybostatyczne w odniesieniu do licznych gatunków grzybów chorobotwórczych), przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym. Mechanizm działania przeciwgrzybiczego leku polega na chelatowaniu jonów żelaza i glinu (Fe $^{3+}$ i Al $^{3+}$), co zmniejsza aktywność enzymów metalowrażliwych, głównie cytochromów, katalaz i peroksydaz i w następstwie prowadzi do utrudnienia transportu jonów przez błony cytoplazmatyczne drobnoustrojów oraz dezorganizacji ich struktur wewnątrzkomórkowych. Cyklopiroksolamina hamuje również cykl komórkowy w fazie G1/S. Przeciwzapalne działanie cyklopiroksolaminy polega na blokowaniu syntezy prostaglandyn (PGE $_2$)

i leukotrienów (LTB₄) w granulocytach wielojądrazystych (siła działania przeciwzapalnego cyklopiroksolaminy przewyższa siłę działania hydrokortyzonu). Oprócz efektu przeciwgrzybiczego i przeciwzapalnego cyklopiroksolamina wykazuje działanie przeciwbakteryjne zarówno względem bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych, w tym *Proteus* sp. i *Pseudomonas aeruginosa* [36].

Mechanizmy oporności na leki grzybów z rodzaju *Malassezia* nie zostały dotychczas dokładnie poznane. Jedynie Uchida i wsp., w pracy opublikowanej w 1994 roku opisali możliwe mechanizmy oporności *M. pachydermatis* na antybiotyki polienowe [59]. W dostępnym obecnie piśmiennictwie brak jest danych dotyczących mechanizmów oporności na leki przeciwgrzybicze z innych grup a także innych gatunków *Malassezia*. Wielu autorów opisywało natomiast mechanizmy lekooporności innych drożdży, np. grzybów z rodzaju *Candida*. Wydaje się, że mechanizmy te w przypadku grzybów z rodzaju *Malassezia* będą podobne [48].

Badania dotyczące oporności na leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych wykazały, że nabywanie oporności odbywa się stopniowo, najczęściej w wyniku ekspozycji na subterapeutyczne dawki leków. Autorzy badań sugerują, że wiele różnych mechanizmów równocześnie przyczynia się do powstania ostatecznego lekoopornego fenotypu, szczególnie w przypadku szczepów o wysokiej oporności na leki azolowe. W jednym z badań dotyczących oporności *C. albicans* wykazano, że aż w przypadku 75% badanych szczepów oporność na leki azolowe była uwarunkowana wieloczynnikowo [18]. Do możliwych opisywanych mechanizmów oporności należą:

- zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia leku, związane ze zwiększoną ekspresją genów dla wielolekowych transporterów błonowych (*upregulation multidrug efflux transporter genes*) [29],
- zmniejszenie powinowactwa do docelowego substratu: enzymu 14- α -demetylasy lanosterolu w następstwie mutacji kodującego go genu *ERG11* [27],
- zmiana składu steroli w błonie komórkowej grzyba i w następstwie zmniejszenie stężenia toksycznych związków powstałych w wyniku zahamowania aktywności 14- α -demetylasy lanosterolu [27],
- zmniejszenie przepuszczalności błony komórkowej grzyba dla leku w następstwie zmniejszenia stężenia ergosterolu oraz zmniejszenia stosunku fosfatydylocholiny do fosfatydyloetanolaminy w błonie komórkowej [27],
- zwiększenie ekspresji genu dla 14- α -demetylasy lanosterolu [29].

Oporność grzybów z rodzaju *Malassezia* oraz innych drożdży i dermatofitów na cyklopiroks występuje niezmiernie rzadko pomimo częstego stosowania cyklopiroksolaminy w leczeniu grzybic powierzchniowych.

W dostępnym piśmiennictwie brak jest badań opisujących możliwe mechanizmy oporności na cyklopiroksolaminę [54].

3. Przyszłość badań nad grzybami z rodzaju *Malassezia*

Zakażenia grzybami z rodzaju *Malassezia* są problemem klinicznym na całym świecie. Duże zróżnicowanie gatunków *Malassezia* pozwala przypuszczać, że prawdopodobnie istnieją także indywidualne różnice w patomechanizmie chorób wywołanych przez poszczególne genotypy tych grzybów. W przebiegu infekcji grzybami z rodzaju *Malassezia* istotną rolę odgrywają również predyspozycje samego gospodarza.

W 2007 roku na kongresie w Turynie, międzynarodowa grupa badaczy określiła nadrzędne cele w dalszych badaniach nad *Malassezia* sp. Należą do nich:

- standaryzacja metod pobierania materiału do badań, hodowli i identyfikacji gatunkowej *Malassezia* sp., oceniania lekowrażliwości oraz potencjalnego ryzyka zakażenia szczepami zoofilnymi *M. pachydermatis*,
- stworzenie internetowej bazy szczepów referencyjnych,
- kontynuacja badań dotyczących epidemiologii zakażeń *Malassezia* sp., z uwzględnieniem identyfikacji gatunkowej grzybów oraz ocena występowania zakażeń mieszanych na skórze osób zdrowych i chorych,
- określenie czynników warunkujących swoistość dystrybucji szczepów *Malassezia* sp. w zależności od gatunku gospodarza zwierzęcego, a także czynników wpływających na indywidualne predyspozycje do zakażeń u ludzi i zwierząt.

Piśmiennictwo

1. Abraham Z., Berderly A., Lefler E.: *Pityrosporum orbiculare* in children. *Mykosen*, **30**, 581–583 (1987)
2. Alford R.H., Vice C.G., Cartwright B.B., King L.E.: Ketoconazole's inhibition of fungal antigen-induced thymidine uptake by lymphocytes from patients with psoriasis. *Am. J. Med. Sci.* **291**, 75 (1986)
3. Ashbee H.R.: Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **47**, 14–23 (2006)
4. Ashbee H.R., Evans V.: Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 21–57 (2002)
5. Ashbee H.R., Leck A.K., Puntis J.W., Parsons W.J., Evans E.G.: Skin colonization by *Malassezia* in neonates and infants. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **23**, 212–216 (2002)
6. Back O., Scheynius A., Johansson S.G.: Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch. Dermatol. Res.* **287**, 448–451 (1995)
7. Baker B.S., Bokth S., Powles A., Garioch J.J., Lewis H., Valdimarsson H., Fry L.: Group A streptococcal antigen – specific T lymphocytes in guttae psoriatics lesion. *Br. J. Dermatol.* **128**, 493–499 (1993)

8. Baroni A., Orlando M., Donnarumma G. i wsp.: Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signaling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch. Dermatol. Res.* **297**, 280 (2006)
9. Baroni A., Paoletti I., Ruocco E., Agozzino M., Tufano M.A., Donnarumma G.: Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J. Cutan. Pathol.* **31**, 35–42 (2004)
10. Bergbrant I.M., Broberg A.: *Pityrosporum ovale* culture from the forehead of healthy children. *Acta Dermatol. Venereol.* **74**, 260–261 (1994)
11. Bergbrant I.M., Faergemann J.: Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta Dermatol. Venereol.* **69**, 332–335 (1989)
12. Bernier V., Weill F.X., Hirigoyen V., Elleau C., Feyler A., Labrèze C., Sarlangue J., Chène G., Couprie B., Taïeb A.: Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch. Dermatol.* **138**, 215–228 (2002)
13. Boekhout T., Guého-Kellermann E., Mayser P., Velegriki A. (red.). *Malassezia* and the Skin: Science and Clinical Practice, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2010, s. 1–319.
14. Borelli D., Jacobs P.H., Nall L.: Tinea versicolor: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *J. Am. Acad. Dermatol.* **25**, 300–305 (1991)
15. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf W.: Erythematopapulo-squamous diseases. [w:] *Dermatology*. Springer Verlag, Berlin, 2000, s. 585–608.
16. Buentke E., Heffler L.C., Wilson J.L., Wallin R.P., Löfman C., Chambers B.J., Ljunggren H.G., Scheynius A.: Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin – *Malassezia*-influenced cell interaction. *J. Invest. Dermatol.* **119**, 850–857 (2002)
17. Burke R.C.: Tinea versicolor: susceptibility factors and experimental infection in human beings. *J. Invest. Dermatol.* **36**, 389–402 (1961)
18. Canuto M.M., Rodero F.G.: Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect. Dis.* **2**, 550–563 (2002)
19. Clemmensen O., Hjorth N.: Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Sem. Dermatol.* **2**, 26–29 (1983)
20. Crespo E.V., Ojeda M.A., Vera C.A., Crespo E.A., Sanchez F.F.: *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br. J. Dermatol.* **143**, 799–803 (2000)
21. Faergemann J., Bernander S.: Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: a mycological investigation. *Sabouraudia*, **17**, 171–179 (1979)
22. Faergemann J.: Atopic dermatitis and fungi. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 545–563 (2002)
23. Farr P.M., Krause L.B., Marks J.M., Shuster S.: Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet*, **2**, 921 (1985)
24. Farthing C.F., Staughton R.C., Rowland Payne C.M.: Skin disease in homosexual patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and lesser forms of human T cell leukaemia virus (HTLV III) disease. *Clin. Exp. Dermatol.* **10**, 3–12 (1985)
25. Fearfield L.A., Rowe A., Francis N., Bunker C.B., Staughton R.C.: Itchy folliculitis and human immunodeficiency virus infection: clinicopathological and immunological features, pathogenesis and treatment. *Br. J. Dermatol.* **141**, 3–11 (1999)
26. Ferrándiz C., Ribera M., Barranco J.C., Clotet B., Lorenzo J.C.: Eosinophilic pustular folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int. J. Dermatol.* **31**, 193–195 (1992)
27. Francois I.E.G.A., Aerts A.M., Commue B.P.A., Thevissen K.: Currently used antimycotics: spectrum, mode of action and resistance occurrence. *Current Drug Targets*, **6**, 895–907 (2005)
28. Gabriëlsson S., Buentke E., Liedén A., Schmidt M., D'Amato M., Tengvall-Linder M., Scheynius A.: *Malassezia sympodialis* stimulation differently affects gene expression in dendritic cells from atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Acta Dermatol. Venerol.* **84**, 339–345 (2004)
29. Ghannoum M.A., Rice L.B.: Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **12**, 501–517 (1999)
30. Gueho E., Simmons R.B., Pruitt W.R., Meyer S.A., Ahearn D.G.: Association of *Malassezia pachydermatis* with systemic infections of humans. *J. Clin. Microbiol.* **25**, 1789–1790 (1987)
31. Gupta A.K., Batra R., Bluhm R., Boekhout T., Dawson T.L. Jr: Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**, 785–798 (2004)
32. Gupta A.K., Kohli Y., Faergemann J.: Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med. Mycol.* **39**, 199–206 (2001)
33. Gupta A.K., Kohli Y., Summerbell R.C., Faergemann J.: Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med. Mycol.* **39**, 243–251 (2001)
34. Hitchcock C., Whittle P.T.: Chemistry and mode of action of fluconazole. [w:] Rippon J.W., Fromtling R.A. (red.) *Cutaneous antifungal agents: selected compounds in clinical practice and development*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1993, s. 183–197.
35. Holt R.J.: The imidazoles. [w:] Speller DCE (red), *Antifungal chemotherapy*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, England, 1980, s. 107–148.
36. <http://www.drugs.com/monograph/ciclopirox-olamine.html>
37. Jabłońska S., Majewski S.: *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, s. 1–528.
38. Katsarou A., Armenaka M.C.: Atopic dermatitis in older patients: particular points. *JEADV*, **25**, 12–18 (2011)
39. Krämer, H.J., Podobinska M., Bartsch A., Battmann A., Thoma W., Bernd A., Kummer W., Irlinger B., Steglich W., Mayser P.: Malassezin, a novel agonist of the aryl hydrocarbon receptor from the yeast *Malassezia furfur*, induces apoptosis in primary human melanocytes. *Chembiochem*, **6**, 860–865 (2005)
40. Larocco M., Dorenbaum A., Robinson A., Pickering L.K.: Recovery of *Malassezia pachydermatis* from eight infants in a neonatal intensive care nursery: clinical and laboratory features. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **7**, 398–401 (1988)
41. Lindgren L., Wahlgren C.F., Johansson S.G., Wiklund I., Nordvall S.L.: Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* **75**, 300–304 (1995)
42. Lober C.W., Belew P.W., Rosenberg E.W., Bale G.: Patch test with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol.* **118**, 322 (1982)
43. Mayser P., Schutz M., Schuppe H.C., Jung A., Schill W.B.: Frequency and spectrum of *Malassezia* yeasts in the area of prepuce and glans penis. *BJU Int.* **88**, 554–558 (2001)
44. McGinley K.J., Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M.: Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* **64**, 401–405 (1975)
45. Nakabayashi A., Sei Y., Guillot J.: Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med. Mycol.* **38**, 337–341 (2000)

46. Pierard G.E., Arrese J.E., Pierard-Franchimont C., Doncker P.: Prolonged effects of antidandruff shampoos – time to recurrence of *Malassezia ovalis* colonization of skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* **19**, 111–117 (1997)
47. Prohic A.: Identification of *Malassezia* species from scalp skin of patients with psoriasis and healthy subjects. *Acta Dermatol. venerol. Croat.* **11**, 10–16 (2003)
48. Robson D. *Malassezia*: Mechanisms of possible drug resistance. Australia College of Veterinary Scientists Dermatology Chapter Science Week Proceedings, Gold Coast, 6–7th July 2007, s. 63–67 (<http://dermatology.acvsc.org.au>).
49. Rokugo M., Tagami H., Usuba Y., Tomita Y.: Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* **126**, 627–632 (1990)
50. Rosenberg E.W., Belew P.W., Bale G.: Effect of topical applications of heavy suspensions of killed *Malassezia ovalis* on rabbit skin. *Mycopathologia*, **72**, 147 (1980)
51. Savolainen J., Lintu P., Kosonen J., Kortekangas-Savolainen O., Viander M., Pène J., Kalimo K., Terho E.O., Bousquet J.: *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin. Exp. Allergy*, **31**, 125–134 (2001)
52. Schallreuter K.U., Wood J.W.: A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. *Arch. Dermatol. Res.*, **282**, 168–171 (1990)
53. Stein D.H.: Superficial fungal infections. *Pediatr. Clin. North Am.* **30**, 545–561 (1983)
54. Subissi A., Monti D., Togni G., Mailland F.: Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs*, **70**, 2133–2152 (2010)
55. Sugita T., Suto H., Unno T., Tsuboi R., Ogawa H., Shinoda T., Nishikawa A. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 3486–90 (2001)
56. Tengvall Linder M., Johansson C., Bengtsson A., Holm L., Härfäst B., Scheynius A.: *Pityrosporum orbiculare*-reactive T-cell lines in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Scand. J. Immunol.* **47**, 152–158 (1998)
57. Tengvall Linder M., Johansson C., Zargari A., Bengtsson A., van der Ploeg I., Jones I., Harfäst B., Scheynius A.: Detection of *Pityrosporum orbiculare* reactive T cells from skin and blood in atopic dermatitis and characterization of their cytokine profiles. *Clin. Exp. Allergy*, **26**, 1286–1297 (1996)
58. Terui T., Kudo K., Tagami H.: Cutaneous immune and inflammatory reactions to *Malassezia furfur*. *Nippon Ishinkin Gakkai*, **40**, 63–71 (1999)
59. Uchida Y., Onodera S., Nakade T., Otomo K.: Sterol composition in polyene antibiotic – sensitive and resistant strains of *Malassezia pachydermatis*. *Vet. Res. Commun.* **18**, 183–187 (1994)
60. Van de Kerkhof P.C., Franssen M.E.: Psoriasis of the scalp: diagnosis and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2**, 159–165 (2001)
61. Wanat-Krzak M., Kurzawa R.: Atopowe zapalenie skóry – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Alergologia i pulmonologia wieku dziecięcego. Klin. Pediatr.* **10**, 237–244 (2002)
62. Welbel S.F., McNeil M.M., Pramanik A., Silberman R., Oberle A.D., Midgley G., Crow S., Jarvis W.R.: Nosocomial *Malassezia pachydermatis* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **13**, 104–108 (1994)
63. Wollenberg A., Bieber T.: Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy*, **55**, 205–213 (2000)
64. Young E., Koers W.J., Berrens L.: Intracutaneous tests with pityrosporon extract in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* **144**, 122–124 (1989)
65. Zargari A., Midgley G., Bäck O., Johansson S.G., Scheynius A.: IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy*, **58**, 306–311 (2003)