

## **Chronisch mukokutane Candidose mit hochgradiger Ösophagusstenose**

**A. Lingelbach, H. P. Seidl, E. Frimberger, Claudia Traidl-Hoffmann, J. Ring,  
Heidelore Hofmann**

### **Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:**

Lingelbach, A., H. P. Seidl, E. Frimberger, Claudia Traidl-Hoffmann, J. Ring, and Heidelore Hofmann. 2003. "Chronisch mukokutane Candidose mit hochgradiger Ösophagusstenose." *Mycoses* 46 (S1): 15–18.

<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2003.tb00031.x>.

### **Nutzungsbedingungen / Terms of use:**

**licgercopyright**

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

**Deutsches Urheberrecht**

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



# Chronisch mukokutane Candidose mit hochgradiger Ösophagusstenose

## Chronic mucocutaneous candidosis with severe esophageal stricture

A. Lingelbach<sup>1</sup>, H. P. Seidl<sup>1</sup>, E. Frimberger<sup>2</sup>, C. Traidl-Hoffmann<sup>1</sup>, J. Ring<sup>1</sup> und Heidelore Hofmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein und <sup>2</sup>Medizinische Klinik der Technischen Universität München, München, Deutschland

### Zusammenfassung

Bei der 23jährigen Patientin bestanden seit 7 Jahren eine zunehmende Dysphagie sowie *Candida*-Granulome der rechten Kopfhälfte, Nase und beider Hände. Therapien mit verschiedenen oralen Antimykotika waren ohne Erfolg. Unter hochdosiert intravenöser und oraler Fluconazoltherapie heilten die Hautveränderungen ab. Als Ursache der Dysphagie wurde eine Ösophagusstenose infolge einer chronischen *Candida*-Ösophagitis diagnostiziert und erfolgreich behandelt mit Fluconazol und Dilatation.

### Summary

Since seven years, the 23-year-old woman suffered from severe dysphagia and cutaneous *Candida*-granulomas on the right side of the head, the nose and both hands. The therapy with different oral antimycotics was ineffective. Intravenously and orally administered high-dose fluconazole has induced healing of the mucocutaneous lesions. The esophageal stenosis, most likely caused by esophageal candidosis, was found as the origin of dysphagia. It was successfully treated by fluconazole and endoscopic dilatations.

**Schlüsselwörter:** Candidose, chronisch mukokutante Infektion, Ösophagusstenose, Fluconazol

**Key words:** Candidosis, chronic mucocutaneous infection, oesophageal stricture, fluconazole

### Einleitung

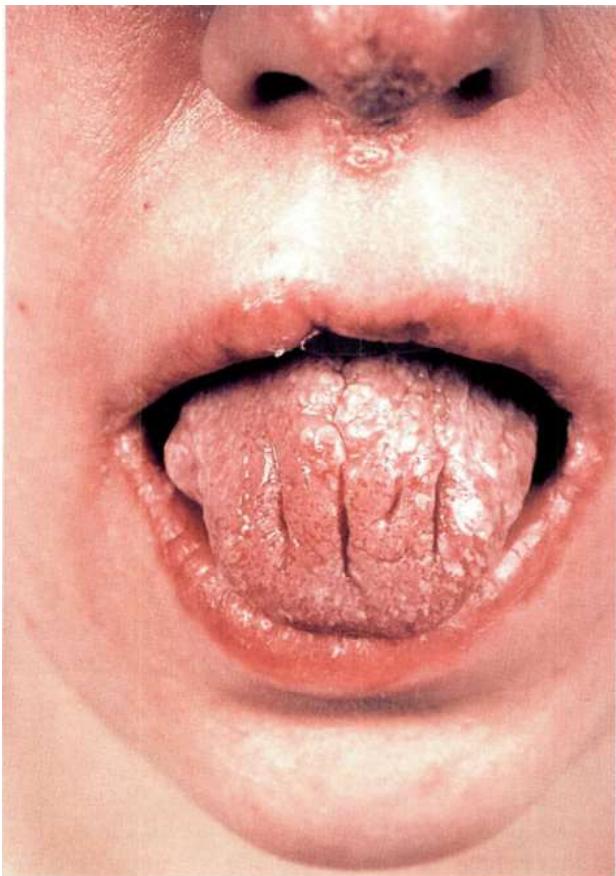
Als chronisch mukokutane Candidose (CMC) faßt man eine Gruppe seltener Syndrome zusammen, welche durch chronisch-rezidivierende und relativ therapieresistente Infektionen der Haut, Nägel und Schleimhäute durch *Candida albicans* gekennzeichnet sind. Zahlreiche Klassifikationen der CMC wurden vorgeschlagen, die nach folgenden Kriterien differenzieren: Vorhandensein oder Fehlen einer Endokrinopathie, familiäres oder sporadisches Auftreten, Beginn in den ersten Lebensjahren oder im Erwachsenenalter [1]. Als assoziierte Erkrankungen sind beschrieben: Vitiligo, Alopecia, Malabsorption, Infektionen mit anderen Pilzen, Bakterien und Viren [1, 2].

Bei Patienten mit CMC und Endokrinopathie wurde 1997 ein Gendefekt auf Chromosom 21 lokalisiert (3, 4). Bei Patienten mit CMC ohne Endokrinopathie wurde noch kein Gendefekt identifiziert [1]. Assoziierte Endokrinopathien bei Patienten mit CMC treten nicht immer in der Kindheit oder Jugend auf, so daß jährliche endokrinologische Kontrollen empfohlen werden (3).

### Fallbericht

Die 23jährige Patientin litt seit ihrem dritten Lebensjahr unter rezidivierender *Candida*-Stomatitis. 1987 bis 1990 war sie wegen therapieresistenter Atemwegsinfekte, Lungen- und gastrointestinaler Tuberkulose häufig in stationärer Behandlung. 1987 wurde bereits die Diagnose einer chronisch mukokutanen Candidose gestellt. Seit 1995 bestehen Dysphagie sowie *Candida*-Granulome der rechten Kopfhälfte, der Nase und beider Hände. Die systemische Therapie mit Itraconazol und Fluconazol (jeweils 100 mg/d über zwei Monate oral) 1995 und 1996 waren sine effectu. Die Resistenztestung von *Candida albicans* zeigte eine verminderte Empfindlichkeit

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Heidelore Hofmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München, Biedersteiner Straße 29, D-80802 München, Deutschland  
Tel.: 0 89-41 40 31 81



**Abb. 1** Weißliche, schlecht abstreifbare Beläge und z. T. pflastersteinartige Hypertrophie.



**Abb. 2** Dichtstehende atrophische Narben und entzündlich-granulomatöse Areale.

gegen Triazole. Der behandelnde Hausarzt verordnete daraufhin im Juni 1999 Terbinafin (250 mg/d p.o.). Bis März 2002 kam es unter dieser Therapie zu keiner wesentlichen Besserung des Hautbefundes. Eine Endokrinopathie wurde ausgeschlossen. Familiär ist kein zellulärer Immundefekt bekannt.

Bei der erstmaligen Vorstellung in unserer Klinik im April 2002 befand sich die Patientin in einem reduzierten Allgemein- und Ernährungszustand mit einem Body Mass Index von  $17,1 \text{ kg/m}^2$  (normal  $20\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ ).

Die Dysphagie war so weit fortgeschritten, daß die Patientin beim Verzehr fester Speisen nach langem Kauen beim Schluckvorgang von außen Druck auf den Larynx ausüben mußte. Beim Schlucken trat ein retrosternales Brennen auf.

Bei der dermatologischen Untersuchung sah man im Bereich der gesamten Mundschleimhaut und der Zunge weiße, konfluierende, schlecht abstreifbare Beläge auf erythematösem Grund. Die Zungenoberfläche, Wangenschleimhaut und die Lippen waren partiell pflastersteinartig hypertrophiert. Es bestanden Mundwinkelhagaden (Abb. 1). Im Bereich des vorderen und rechten Kapillitiums und der rechten Gesichtshälfte befanden sich dichtstehende atrophische Narben mit vernarbender Alopezie sowie umschriebene entzündlich-granulomatöse Areale rechts temporal, suborbital, im Bereich der Nase und rechten Ohrmuschel (Abb. 2).



**Abb. 3** Granulomatöse, hyperkeratotische, z.T. mazerierte Beläge.

Die Finger II–IV links und der rechte Daumen waren ab der Grundphalanx mit granulomatösen, hyperkeratotischen, teilweise mazerierten Belägen bedeckt, die den Fingerumfang verdoppelten. Es bestand partiell eine Onychomadese (Abb. 3). Vaginal waren weiße, abstreifbare Beläge sichtbar.

Wir haben folgende Laborbefunde erhoben: Mikrozytäre hypochrome Eisenmangelanämie, erniedrigter Zinkspiegel, CRP leicht erhöht mit 0,6 mg/dl. Die Intra- kutanreaktion gegen Recall-Antigene, incl. *Candida albicans*, war negativ.

Die quantitative Analyse der peripheren Lymphozytenpopulation ergab einen Normalbefund. Funktionelle Untersuchungen der CD4+- und CD8+-T-Zellen ergaben eine normale Reaktion im Sinne der Proliferation (Einbau von BrdU) und Zytokinproduktion (IL4, IL10, IFN $\gamma$ ) auf den unspezifischen Stimulus Phyhmaggglutinin. In der Reaktion auf *Candida*-Antigen zeigten CD4+-T-Zellen eine reduzierte Regulation von Stimulationsmarkern (CD25, CD69). Die Granulozytenfunktion, die in der gerichteten Migration auf LTB<sub>4</sub> getestet wurde, erwies sich als normal im Vergleich zur gesunden Normalperson. Aus Monozyten generierte dendritische Zellen (IL4, GM-CSF) zeigten eine normale Maturation auf LPS und eine normale antigenpräsentierende Aktivität in der gemischten Leukozyten Reaktion. Die IgG4-Subklasse war erniedrigt.

*Candida albicans* wurde in Mundspülwasser, Vaginal-, Zungen- und Fingerabstrich nachgewiesen.

Die Resistenztestung ergab im Fungitest erhöhte minimale Hemmkonzentrationen (MHK) auf Azolantimykotika.

Der MHK-Mikrodilutionstest nach NCCLS M 27 A (PD Dr. W. Fegeler, Inst. für Med. Mikrobiologie, Univ. Münster) ergab eine Resistenz auf Itraconazol, eine ver-

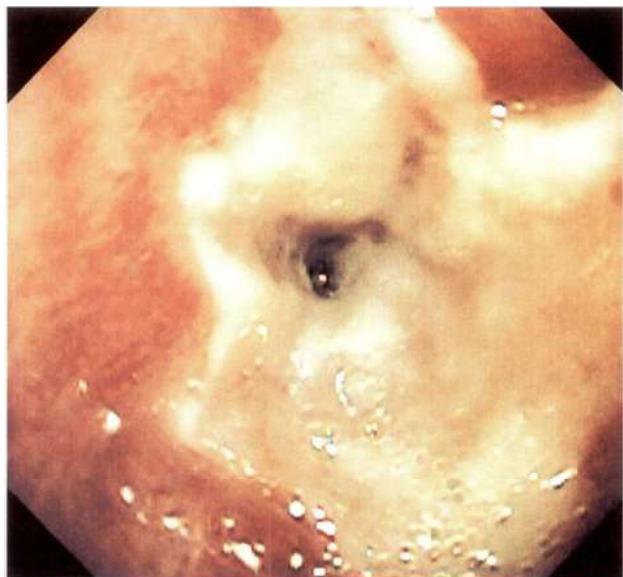


Abb. 4 Endoskopie-Bild der Ösophagusstenose mit weißen Plaques und Ulceration.

minderte Sensibilität auf Fluconazol und eine Sensibilität auf Voriconazol (Tab. 1).

Zur Abklärung der Dysphagie wurde eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt. Es wurde eine hochgradige proximale Ösophagusstenose bei 21 cm ab Zahnreihe diagnostiziert (Abb. 4) mit folgender Histopathologie: Granulationsgewebspolyp mit ausge-

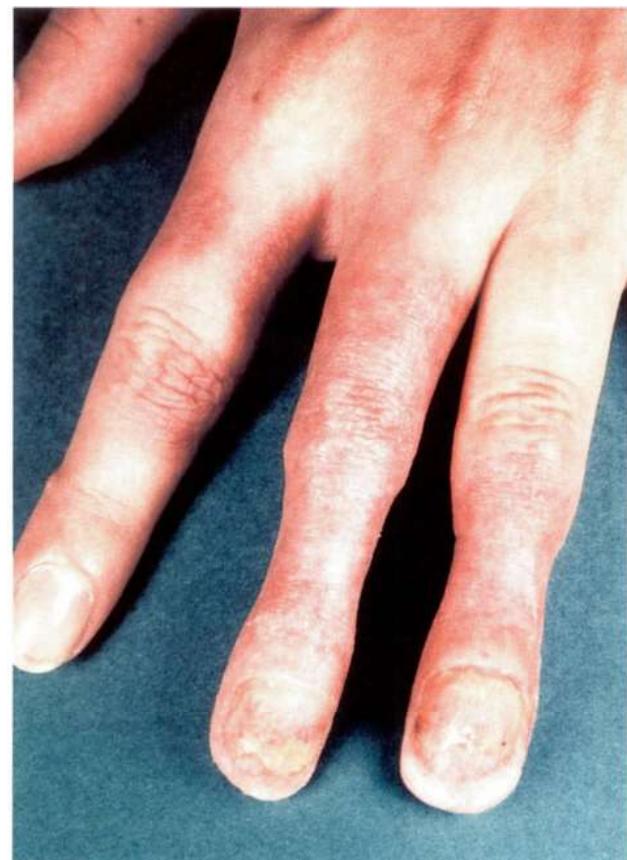


Abb. 6 Hautbefund nach dreimonatiger Fluconazoltherapie.

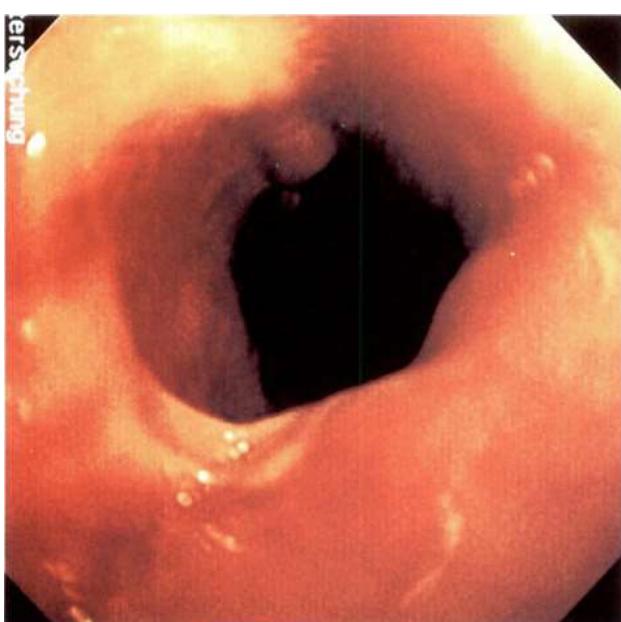


Abb. 5 Endoskopie-Bild nach Dilatation der Ösophagusstenose.

**Tabelle 1** MHK-Mikrodilutionstest in Anlehnung an NCCLS M 27 A

C. albicans	Isolat 1			Isolat 2		
		mg/L		mg/L		
Fluconazol	16	T	mäßig sensibel	16	T	mäßig sensibel
Itraconazol	2	T	resistent	2	T	resistent
Voriconazol	0,5		sensibel*	0,25		sensibel*

\* Grenzen der Empfindlichkeitsklassen noch in der Diskussion

prägter leukozytärer Infiltration, Ulcusanteile, unverdächtiges Plattenepithel; gutartig; keine Mykose beweisbar (nach hochdosierter 11tägiger Fluconazoltherapie).

Eine peptische Stenose wurde ausgeschlossen. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um eine Stenose auf dem Boden einer chronisch-granulomatösen *Candida*-Ösophagitis.

Wir führten sechs Wochen lang täglich eine hochdosierte intravenöse Therapie mit Fluconazol (400 mg/d) durch. Zur Lokaltherapie wurden Povidonjod-haltige Externa, an den Fingern zusätzlich 40%ige Harnstoffsalbe okklusiv angewendet. Die Patientin erhielt außerdem Lösferro-Brause- und Zinktabletten. Unter dieser Therapie kam es bereits nach einer Woche zu einer deutlichen Besserung der entzündlichen Läsionen im Bereich des Gesichtes, des Ohres und der Finger. Die Ösophagusstenose wurde erfolgreich dilatiert (Abb. 5).

Seit elf Monaten nimmt die Patientin täglich 400 mg Fluconazol oral ein. Der Hautbefund hat sich kontinuierlich verbessert. Die Ösophagusstenose ist beseitigt und die Nahrungsaufnahme ungestört (Abb. 6).

## Diskussion

Als Ursache der CMC wird ein Defekt der zellvermittelten Immunität vermutet, der jedoch noch nicht identifiziert werden konnte. Die meisten Patienten mit CMC haben normale Konzentrationen von Serum-Immunglobulinen, hohe Antikörper-Titer gegen *Candida albicans*, eine negative Reaktion auf *Candida*-Antigen im Intrakutantest sowie normale Lymphozytenfunktionen [2, 5, 6].

Folgende abnorme Immunreaktionen wurden bisher unter anderem noch beobachtet: Erniedrigte IL-2 Produktion [1, 2], erniedrige Lymphozytenproliferation auf *Candida*-Antigen [2], erniedrigtes IgG2 und IgG4 [2,

5], selektiver IgA-Mangel, Phagozytosedefekte, Granulozytenchemotaxisdefekte [2, 7]. Etwa 30 % der Patienten haben normale Immunparameter (7).

Zur Therapie der CMC ist eine systemische Langzeittherapie mit Azol-Antimykotika erforderlich. Topische Antimykotika erzielen selten Behandlungserfolge. In vielerlei Hinsicht entspricht die Behandlung von Patienten mit CMC derjenigen bei AIDS-assoziierten *Candida*-Infektionen (höhere Dosis der Medikation). Dies gilt auch für Komplikationen, wie dem Auftreten von Resistzenzen gegen Antimykotika [8].

Das schlechte Ansprechen unserer Patientin auf Itraconazol- und Fluconazoltherapie vor 6 Jahren ist wahrscheinlich auf die zu niedrige Dosierung und die gastrointestinalen Veränderungen zurückzuführen.

Die intravenöse Therapie mit Fluconazol hat zu einer schnellen und hervorragenden Verbesserung der mucocutanen Läsionen geführt. Dies spricht gegen eine vollständige Fluconazol-Resistenz des Erregers. Sollte eine klinische Resistenz gegen Fluconazol auftreten, kann alternativ mit Voriconazol behandelt werden.

## Literatur

1. Lilic, D., Gravenor, I. (2001) Immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Clin. Pathol.* **54**, 81–83.
2. Kirkpatrick, C. H. (2001) Chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **20**, 197–206.
3. Finnish-German APECED Consortium (1997) An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger mutations. *Nat. Genet.* **17**, 399–403.
4. Nagamine, K., Peterson, P., Scott, H. S. et al. (1997) Positional cloning of the APECED gene. *Nat. Genet.* **17**, 393–398.
5. De Moraes-Vasconcelos, D., Orii, N. M., Romano, C. C., Iqueoka, R. Y., Da S. Duarte, A. J. (2001) Characterization of the cellular immune function of patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clinical & Experimental Immunology* **123**, 247–253.
6. Palma-Carlos, A. G., Palma-Carlos, M. L. (2001) Chronic mucocutaneous candidiasis revisited. *Allerg. Immunol.* **33**, 229–232.
7. Jorizzo, J. L. (1982) Chronic mucocutaneous candidiasis: an update. *Arch. Dermatol.* **118**, 963.
8. Hay, R. J. (1999) The management of superficial candidiasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **40**, 35–42.