

„Pilze suchen – was hilft?“*

Moderne Bildgebungsverfahren als sinnvolle Ergänzung zur Routine

“Looking for Fungi – What is Useful?”

Modern Imaging Techniques as a Useful Addition to the Routine

Autoren

S. Schuh¹, C. Drechsel², J. Welzel¹

Institute

1 Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Augsburg

2 Almirall Hermal GmbH, Reinbek

Korrespondenzadresse

Dr. med. Sandra Schuh, Klinik für Dermatologie,
Universitätsklinikum Augsburg, Sauerbruchstr. 6,
86179 Augsburg
sandra.schuh@uk-augsburg.de

Einführung

Pilze suchen – was hilft? Bisher sind die etablierten Methoden in der Diagnostik von Pilzen die Mikroskopie des Präparats, die Pilzkultur, PCR oder Histologie mit der PAS-Färbung [1,2]. Alle diese Techniken haben gemeinsam, dass ein großer Aufwand sowie zum Teil hohe Kosten nötig sind und v. a. bis zur endgültigen Diagnose viel Zeit vergeht. Aus diesem Grund sind nicht-invasive Geräte zur Diagnostik in Echtzeit und in vivo wie die konfokale Lasermikroskopie (KLM) und die (dynamische) optische Kohärenztomografie ([D]-OCT), die bereits routinemäßig zur Diagnostik von melanozytärem und nichtmelanozytärem Hautkrebs eingesetzt werden, eine große Hilfe bei der Detektion der Pilze und der mit ihnen einhergehenden Entzündung

ZUSAMMENFASSUNG

Pilzinfektionen verursachen häufig eine Entzündung der Haut, die je nach Erreger und Lokalisation unterschiedlich stark ist. Diese Beobachtung kann bei der Auswahl der antimykotischen Therapie eine Hilfe sein.

Durch den Einsatz nichtinvasiver Geräte wie der Dermatoskopie, konfokalen Lasermikroskopie (KLM), optischen Kohärenztomografie (OCT) und dynamischen optischen Kohärenztomografie (D-OCT) gelingt eine Darstellung der Haut und auch ihrer Veränderungen bei entzündlichen Mykosen.

ABSTRACT

Fungi infections often cause an inflammation of the skin which is diversely pronounced depending on the pathogen and location. This observation can be helpful for the choice of the antimycotic therapy. Through the use of noninvasive devices like dermoscopy, reflectance confocal microscopy (RCM), optical coherence tomography (OCT) and dynamic optical coherence tomography (D-OCT) the visualization of the skin and its changes in inflammatory mycoses is possible.

[3,4]. Markus et al. war der Erste, der die typischen Merkmale der Tinea in der KLM beschrieben hat [5]. Es gibt ein paar wenige Studien, die bereits verschiedene Mykosen mit der OCT und/oder KLM untersuchten, und manche von ihnen konnten auch Entzündungsinfiltrate nachweisen [6–8].

Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war die nichtinvasive Demonstration der durch die verschiedenen Pilze hervorgerufenen Entzündung in vivo mittels Dermatoskopie, konfokaler Lasermikroskopie, optischer Kohärenztomografie und dynamischer optischer Kohärenztomografie und – wenn möglich – auch die Darstellung ihrer Erreger.

* Teile des Inhalts der Arbeit wurden bereits als Poster mit dem Titel „Neue bildgebende Verfahren – KLM, OCT und D-OCT bei entzündlichen Mykosen“ auf der 50. DDG-Tagung, 1.–4. Mai 2019, Berlin (Abstract: A-1035-0019-00025) präsentiert.

Methodik

Es wurden 5 Patienten mit einer *Tinea pedum*, 3 Patienten mit einer *Candida-Intertrigo*, 1 Patient mit einer *Pityriasis versicolor* klinisch, dermatoskopisch sowie mit KLM, OCT und D-OCT vor Therapie und in 5 Fällen auch nach Therapie untersucht. Gleichzeitig erfolgte eine mykologische Diagnostik.

Ergebnisse

Candida-Intertrigo

In ▶ **Abb. 1** ist eine Infektion der Bauchfalte mit *Candida albicans* dargestellt. Im klinischen Bild (▶ **Abb. 1 a**) erkennt man ein scharf begrenztes, peripher schuppendes Erythem, mit z. T. papulovesikulösen bis pustulösen Satelliten in der Umgebung. Dermatoskopisch fallen in ▶ **Abb. 1 c** ein Erythem mit Schuppung und auch kleine, punktförmige Gefäße auf (weiße Pfeile). Infektionen mit *Candida albicans* sind in der KLM schwer festzustellen, da sie sich am ehesten als signalreiche, helle, kleine, punktförmige Strukturen (rote Pfeile) präsentieren, die v. a. im Bereich der Hornschicht anzutreffen sind (▶ **Abb. 1 f**). Sie sind daher wenig von den ebenfalls hyperreflektiven Entzündungszellen zu unterscheiden. Bei Kandidosen sind in vertikalen Bildern der OCT außerdem Pusteln in der Epidermis zu finden. Diese sind an den meist kuppelförmigen Vorwölbungen mit signalreichem, hellem, kugeligem Material zu erkennen (▶ **Abb. 1 g**). Ebenso lässt sich eine Hyperkeratose mit einem unregelmäßig breiten, doppelten, sehr hellen Eintrittssignal (orangener Balken) und eine Akanthose der Epidermis (Epidermis = gelber Balken) sowie eine deutlich signalärmere Dermis mit erweiterten Blutgefäßen (grüne Pfeile) im Vergleich mit gesunder Haut feststellen (▶ **Abb. 1 h** vs. ▶ **Abb. 1 i**). In der horizontalen D-OCT-Aufnahme zeigen sich analog zum dermatoskopischen Bild bei Befall mit *Candida* ausgeprägte punktförmige Blutgefäße. Der Rückgang der Entzündungsreaktion mit der zuvor deutlichen Hypervaskularisation ist sowohl klinisch (▶ **Abb. 1 a** vs. ▶ **Abb. 1 b**) als auch in der D-OCT (▶ **Abb. 1 d** vs. ▶ **Abb. 1 e**) nach einwöchiger topischer Behandlung mit einem antimykotischen (Miconazol) und glukokortikoidhaltigen (Fluprednidenacetat) Kombinationspräparat sichtbar.

Tinea pedum

In ▶ **Abb. 2** ist ein Patient mit dem klinischen Bild einer *Tinea pedum* zu erkennen. Eine Infektion mit *Trichophyton mentagrophytes* konnte nachgewiesen werden. Vor Behandlung treten klinisch scharf abgegrenzte, z. T. herdförmig weißlich-gelblich schuppende, trockene, z. T. gerötete Plaques auf (▶ **Abb. 2 a**). Nach eineinhalbwöchiger Therapie mit einem antimykotischen Präparat (Miconazol) mit zusätzlichem Glukokortikoid (Fluprednidenacetat) zeigt sich ein Abklingen der Entzündung, was anhand der nachlassenden Rötung und einer Abnahme der ausgeprägten weißlichen Schuppung zu sehen ist (▶ **Abb. 2 b**).

Dermatoskopisch imponiert v. a. eine Schuppung auf gering erythematösem Grund mit wenigen punktförmig gruppierten Gefäßen (weiße Pfeile) (▶ **Abb. 2 i**). In der KLM fallen die typischen Kriterien von Dermatophyten auf. Es finden sich längli-

che, dünne, faserartige Strukturen mit heller Reflektion und Hyphenform (grüne Pfeile) (▶ **Abb. 2 j**). Außerdem sind neben den hyphenartigen Gebilden auch signalreiche, Sporen-ähnliche Aggregate (oranjer Pfeil), wie sie auch in der Histopathologie auftreten, sichtbar (▶ **Abb. 2 k**).

In der Querschnittsaufnahme der OCT (▶ **Abb. 2 g**) sind Hyperkeratosen (gelber Balken), aber auch längliche, parallel angeordnete, stark reflektierende Strukturen sichtbar (rote Pfeile), die in behandelter Haut weniger werden (▶ **Abb. 2 h**) und in gesunder Haut (▶ **Abb. 2 i**) nicht auftreten. In der Aufsichtsaufnahme der OCT hingegen zeigen sich schollige, unebene Strukturen (▶ **Abb. 2 e**) verglichen mit dem regelmäßigen Aspekt gesunder Haut (▶ **Abb. 2 f**). In der D-OCT ist ebenfalls eine deutliche Hypervaskularisation als Zeichen der Entzündung (▶ **Abb. 2 c**) im Kontrast zu gesunder Haut (▶ **Abb. 2 d**) zu sehen.

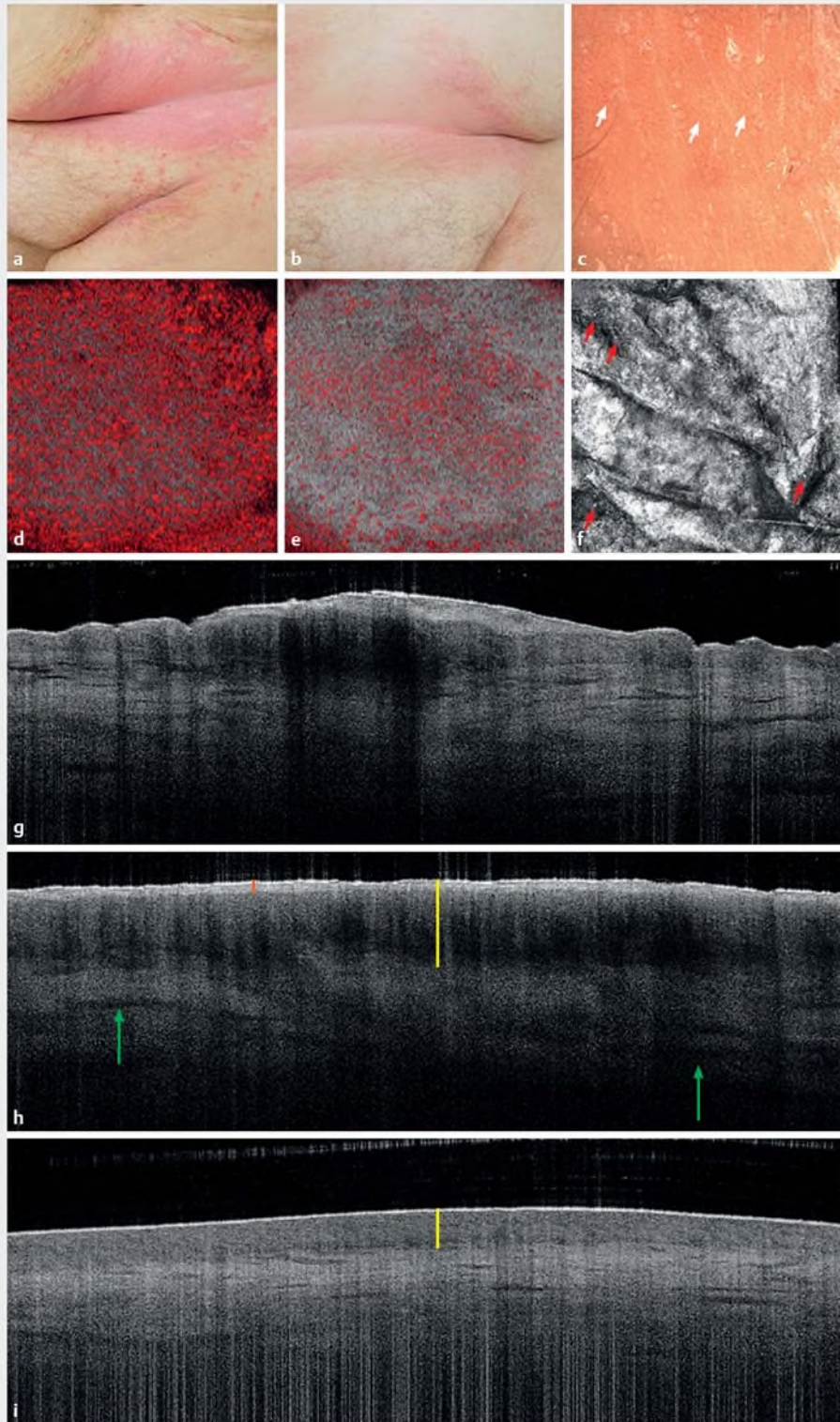
Pityriasis versicolor

Auch bei einer Infektion mit *Malassezia furfur*, *Pityriasis versicolor* (alba), wie in ▶ **Abb. 3** anhand der z. T. bräunlichen, z. T. hypopigmentierten, hellerythematösen Maculae (roter Kreis) nach UV-Strahlung dargestellt, lassen sich mit nichtinvasiven diagnostischen Methoden zusätzliche Informationen erwerben (▶ **Abb. 3 a**). Dermatoskopisch fallen unscharf begrenzte, milchige, wolkige Areale (grüne Pfeile) auf, mit darüber liegender feiner Schuppung und einige punktförmige, rote Gefäße (weiße Pfeile) (▶ **Abb. 3 b**). Auch in der D-OCT sind die gruppiert stehenden Gefäße in Punktform prominent (▶ **Abb. 3 c**). Die KLM lässt die typischen Merkmale von *Malassezia furfur*, „Spaghetti and meat balls“, nur erahnen. Es finden sich eher kürzere, feinere, girlandenförmige Fasern als bei den Dermatophyten, womöglich passend zu den fadenförmigen Hyphen (hellgrüne Pfeile) und rundliche, signalreiche, gruppiert stehende Strukturen, am ehesten den Hefen entsprechend (rote Kreise) (▶ **Abb. 3 d**). Auffallend sind jedoch die vermehrten und erweiterten Gefäße (gelbe Pfeile) (▶ **Abb. 3 d**). Ebenso treten die Gefäße in der Querschnittsaufnahme der D-OCT hervor verglichen mit der Haut nach Behandlung (▶ **Abb. 3 g** vs. ▶ **Abb. 3 h**). Die kurzen Gefäße sind auch in der strukturellen vertikalen OCT-Aufnahme dilatiert und in höherer Anzahl vorhanden als in gesunder Haut (gelbe Pfeile) (▶ **Abb. 3 e** vs. ▶ **Abb. 3 f**). Im Vergleich mit gesunder Haut (▶ **Abb. 3 f**) sind bei Betrachtung des vertikalen OCT-Bildes von *Pityriasis versicolor* in der Epidermis hyperreflektive, z. T. scharf abgrenzbare, rundliche bis ovale Areale zu erkennen (rote Pfeile, ▶ **Abb. 3 e**), die mit der Infektion durch *Malassezia furfur* vereinbar sind und in der D-OCT-Aufnahme von Blutgefäßen umgeben werden (gelbe Kreise) (▶ **Abb. 3 g**).

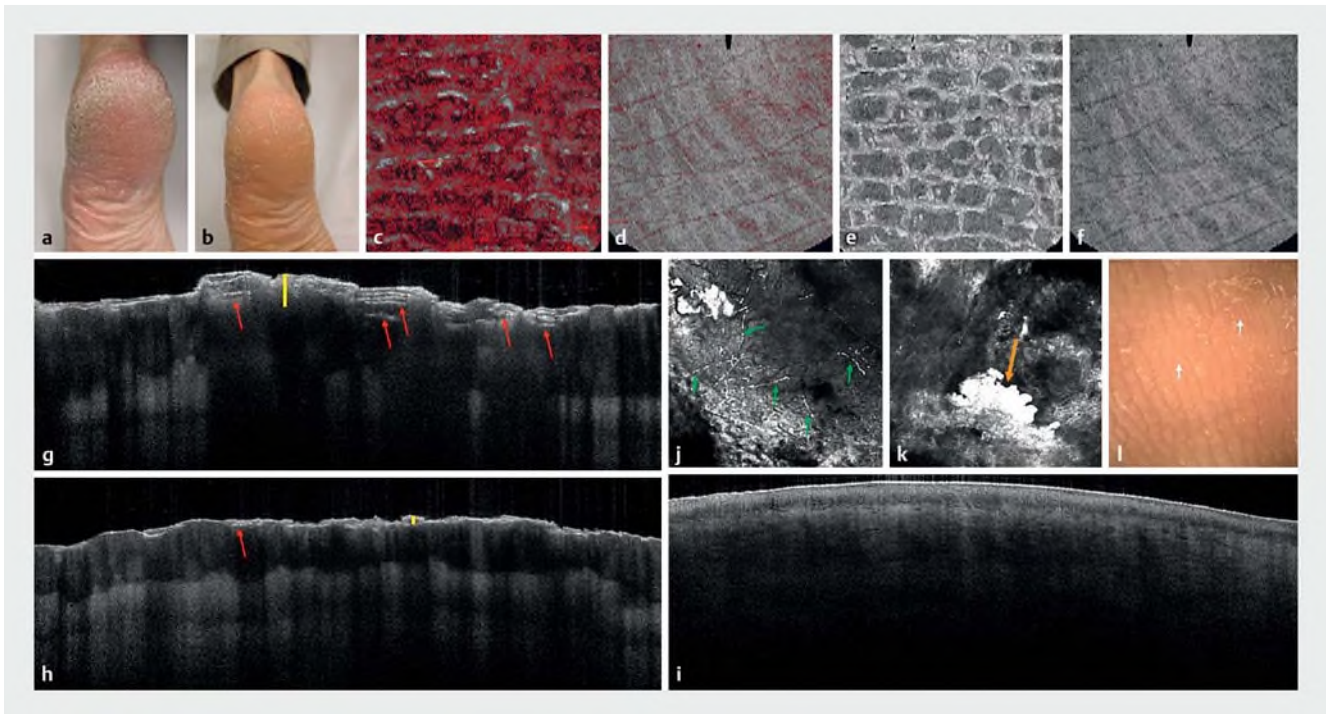
Diskussion

Hautmykosen zeigen häufig entzündliche Veränderungen. Die Ausprägung der Entzündungsreaktion kann dabei klinisch von nur geringem Erythem und Schuppung mit Juckreiz bis hin zu Pusteln, Vesikeln und Abszedierungen, abhängig vom Erreger und der Immunlage des Wirts, reichen [9, 10].

Der Nachweis der Erreger mittels nichtinvasiver diagnostischer Geräte in vivo konnte bisher in nur wenigen Studien ge-



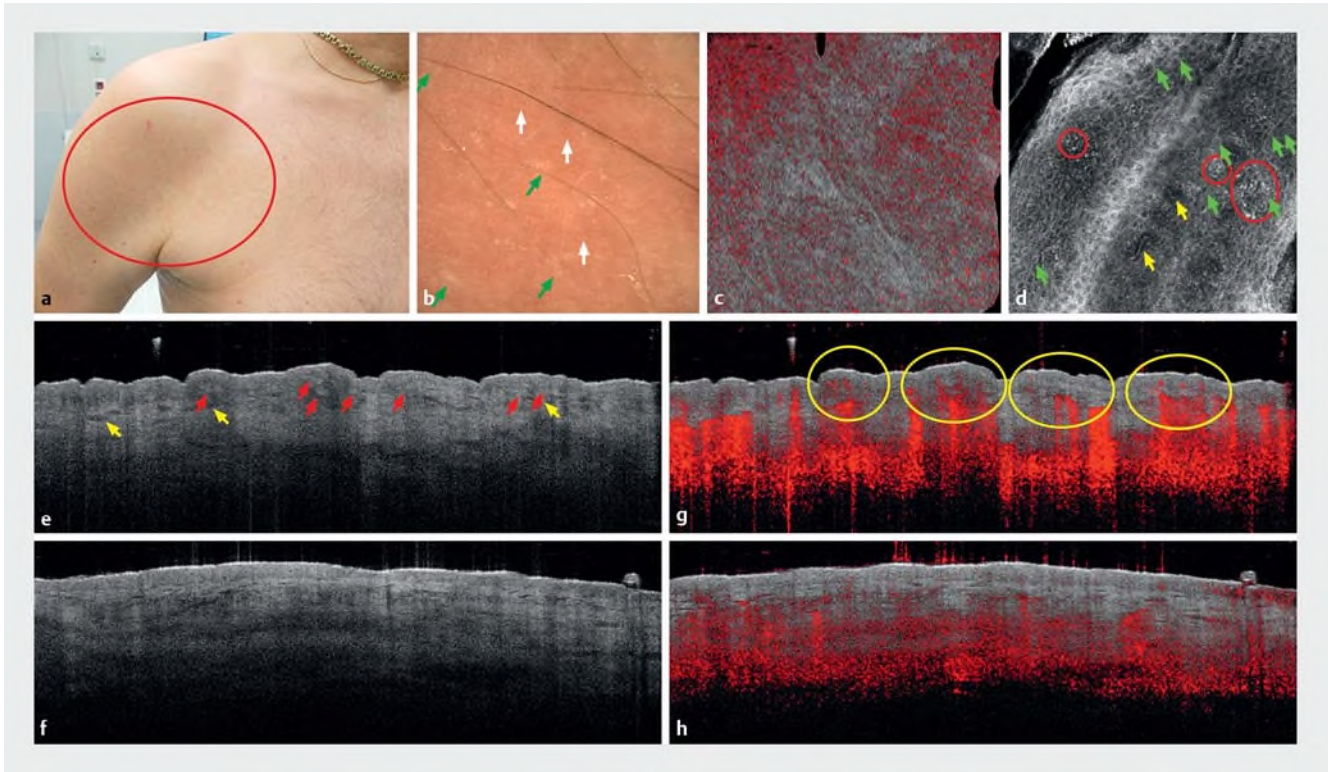
► **Abb. 1** Candida-Intertrigo vor und nach Therapie. Klinisches Bild der Kandidose als Erythem mit peripherer Schuppung und Satelliten vor und nach kombinierter Behandlung mit topischem Antimykotikum (Miconazol) und Glukokortikoid (Fluprednidenacetat) mit deutlicher Abblassung der Rötung (**a** vs. **b**). Dermatoskopie (10 mm × 10 mm) der Infektion mit *Candida albicans*: schuppiges Erythem und kleine, punktförmige Gefäße (weiße Pfeile) (**c**). Horizontale D-OCT-Aufnahme (Tiefe 300 µm, 6 mm × 6 mm) der Candida-Infektion mit punktförmigen Blutgefäßen vor und nach Behandlung (**d** vs. **e**). KLM-Bild auf Höhe der Hornschicht (500 µm × 500 µm) mit signalreichen kleinen Punkten als Korrelat für die Kandidose (**f**). Die vertikale OCT-Aufnahme (6 mm × 2 mm) zeigt eine Pustel mit signalreicher kugelförmiger Form in der Epidermis bei Candida-Infektion (**g**). Verglichen mit gesunder Haut treten in der OCT bei der Kandidose eine Hyperkeratose (orangener Balken), Acanthose der Epidermis (Epidermis = gelber Balken) sowie eine deutlich signalärmere Dermis mit erweiterten Blutgefäßen (grüne Pfeile) auf (**h** vs. **i**).



► **Abb. 2** Tinea pedum plantar links vor und nach Therapie. Klinisch zeigen sich plantar links vor Behandlung scharf abgrenzbare, weißlich-gelblich schuppene, trockene, z. T. gerötete Plaques (a) und nach eineinhalbwöchiger Behandlung mit einem antimykotischen Präparat (Miconazol) mit zusätzlichem Glukokortikoid (Fluprednidenacetat) eine geringere Rötung und Schuppung als Zeichen der Abnahme der Entzündungsaktivität (b). Dermatoskopisch (10 mm × 10 mm) erkennt man eine Schuppung mit wenigen punktförmig gruppierten Gefäßen (weiße Pfeile) (l). In der KLM (500 µm × 500 µm) sind feine, faserartige, signalreiche Gebilde, die Hyphen, zu sehen (grüne Pfeile) (j) und helle, Sporenähnliche Aggregate (oranjer Pfeil) (k). Im vertikalen OCT-Bild (6 mm × 2 mm) (g) sind Hyperkeratosen (gelber Balken), längliche, parallel angeordnete, signalreiche Strukturen sichtbar (rote Pfeile), die in behandelter Haut abnehmen (h) und in gesunder Haut (i) nicht vorhanden sind. Im horizontalen OCT-Bild (Tiefe 150 µm, 6 mm × 6 mm) fallen schollige, unebene Strukturen (e) verglichen mit der gleichmäßigen gesunden Haut auf (f). In der D-OCT (Tiefe 300 µm, 6 mm × 6 mm) findet sich eine Hypervaskularisation bei Tinea pedum (c) im Vergleich zu gesunder Haut (d).

zeigt werden. Hui et al. wiesen mit der KLM im Vergleich zur konventionellen Mikroskopie typische Hyphen von Dermatophyten bei Tinea manus und pedis sowie bei Tinea cruris mit großem Erfolg nach [7]. Außerdem fanden sich in 7 von 22 Fällen der Patienten mit Tinea manus und pedis Entzündungsinfiltrate im Stratum corneum, genauso wie bei 12 von 23 Patienten mit Tinea cruris [7]. Dies ist ein relevanter Aspekt, da der Nachweis einer Entzündungsreaktion bedeutsam für die Behandlung von Pilzinfektionen ist [7–9]. Die Inflammation, z. B. bei der Malassezia-Follikulitis anhand von Pusteln, konnte sowohl mit der OCT als auch der KLM bereits von Andersen et al. demonstriert werden [6]. Pusteln bei Pilzinfektionen weisen morphologisch ähnliche Merkmale wie Pusteln bei Akne auf [6, 11, 12]. Der Unterschied bestand darin, dass mykotische superfizielle Pusteln typischerweise eine linsenähnliche Form zeigten [6]. Die Ergebnisse dieser Studien von Andersen et al. und Hui et al. korrelieren mit unseren Befunden [6, 7]. Auch in unseren Einzelfällen konnte die Entzündung in allen 3 Pilzinfektionen nachgewiesen werden, selbst in den meist weniger entzündlichen Mykosen wie bei Pityriasis versicolor und Tinea pedum im Vergleich zur Candida intertrigo. An allen 3 Beispielen (von 5 Patienten mit Aufnahmen vor und nach Behandlung) konnte weiterhin gezeigt werden, dass durch die topische Kombinations-

therapie aus Breitspektrumantimykotikum (Miconazol) und Glukokortikoid (Fluprednidenacetat) eine Reduktion in Erythem, Schuppung und Infiltration nachweisbar war. Dies haben Weitgasser et al. bereits 1979 sowohl anhand der schnelleren Symptombesserung als auch anhand der rascheren negativen mykologischen Kultur bewiesen [13]. Eine lokale Therapie scheint dabei außerdem zur Suppression der starken Immunreaktion effektiver zu sein als eine systemische Behandlung und wird auch in den Leitlinien empfohlen [14, 15]. Der Glukokortikoidzusatz im Präparat führt darüber hinaus zu einer 2- bis 3-fach stärkeren örtlichen antimykotischen Wirkung, da durch den vasokonstriktiven Effekt der Glukokortikoide eine schnellere Elimination über die Blutgefäße und damit Verringerung der lokalen Antimykotika-Konzentration vermieden wird [9, 16, 17]. Außerdem fällt in unseren Einzelberichten auf, dass es schwer ist, die Erreger von Kandidosen und anderen Hefepilz-Infektionen wie bei Pityriasis versicolor in der KLM nachzuweisen. Andersen et al. konnten ebenfalls bei ihrer Studie über Malassezia-Follikulitis in der KLM und OCT keine Nester von Malassezia furfur nachweisen, während es Meyer et al. gelang, Malassezia-Nester, jedoch mit einem fluoreszierenden konfokalen Laser-mikroskop, darzustellen [6, 18].



► **Abb. 3** Pityriasis versicolor (alba) der rechten Schulter. Klinisch fallen an der rechten Schulter z. T. bräunliche, z. T. hypopigmentierte hellerythematöse Maculae (roter Kreis) nach UV-Strahlung auf (a). Dermatoskopisch (10 mm × 10 mm) zeigen sich unscharf begrenzte, milchige, wolkige Bereiche (grüne Pfeile) mit feiner Schuppung und punktförmige Gefäße (weiße Pfeile) (b). Punktförmige Gefäße finden sich auch in der D-OCT (Tiefe 150 µm, 6 mm × 6 mm) (c). In der KLM (500 µm × 500 µm) sind kurze, feine, girlandenförmige Strukturen womöglich passend zu den fadenförmigen Hyphen (hellgrüne Pfeile) und rundliche, signalreiche, gruppiert stehende Gebilde entsprechen am ehesten den Hefen (rote Kreise) (d). Vermehrte und erweiterte Gefäße treten sowohl in der KLM (gelbe Pfeile) (d), in der vertikalen strukturellen (gelbe Pfeile) (e) als auch dynamischen OCT (6 mm × 2 mm) auf verglichen mit gesunder Haut (g vs. h). Im Vergleich mit gesunder Haut (f) zeigen sich bei von Pityriasis versicolor betroffener Haut in der vertikalen OCT (6 mm × 2 mm) in der Epidermis hyperreflektive, z. T. scharf abgrenzbare rundliche bis ovale Areale (rote Pfeile) (e), die mit der Infektion durch *Malassezia furfur* vereinbar sind und die im D-OCT-Bild zudem von Blutgefäßen umgeben werden (gelbe Kreise) (g).

Schlussfolgerung

Die KLM eignet sich zum unspezifischen Erregernachweis, v. a. bei *Tinea pedum*. Die Erreger von Kandidosen und andere Hefepilz-Infektionen lassen sich insgesamt weniger gut darstellen. Die Pilzhypen und Sporen von Dermatophyten imponieren als hyperreflektive Strukturen mit typischer Morphologie. Kandidosen hingegen gehen häufig bereits mit einer klinisch sichtbaren Entzündung einher. Mittels (D)-OCT ist das entzündliche Geschehen auch bei Dermatophyosen eindeutig nachweisbar. Zur Reduktion der Entzündungsreaktion, Regeneration der Hautbarriere und zum Schutz der Adnexe vor bleibenden Schäden ist eine Herabsetzung der Immunantwort bei gleichzeitiger Erregerelimination sinnvoll. Dies lässt sich durch die initiale kombinierte Behandlung der Mykose mit einem Antimykotikum plus entzündungshemmendem Kortikosteroid erreichen.

Anmerkung

Diese Untersuchung wurde von der Firma Almirall Hermal unterstützt.

Funding

Sandra Schuh und Julia Welzel sind Partner im EU-Forschungsprojekt ADVANCE (Automatic Detection of VAScular Networks for Cancer Evaluation) Grant Agreement No. 621015.

Interessenkonflikt

Sandra Schuh erhielt Reisekosten und ein Honorar zur Erstellung des Posters von der Firma Almirall. Julia Welzel erhielt Vortragshonorare von der Firma Almirall. Christine Drechsel ist Mitarbeiterin der Firma Almirall Hermal.

Literatur

- [1] Richardson MD. Diagnosis and pathogenesis of dermatophyte infections. *Br J Clin Pract Suppl* 1990; 71: 98–102
- [2] Rothmund G, Sattler EC, Kästle R et al. Confocal laser scanning microscopy as a new valuable tool in the diagnosis of onychomycosis – comparison of six diagnostic methods. *Mycoses* 2013; 56: 47–55

- [3] Pellacani G, Guitera P, Longo C et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2759–2765
- [4] Ulrich M, von Braunmuehl T, Kurzen H et al. The sensitivity and specificity of optical coherence tomography for the assisted diagnosis of nonpigmented basal cell carcinoma: an observational study. *Br J Dermatol* 2015; 173: 428–435
- [5] Markus R, Huzaira M, Anderson RR et al. A better potassium hydroxide preparation? In vivo diagnosis of tinea with confocal microscopy. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1076–1078
- [6] Andersen AJB, Fuchs C, Ardigo M et al. In vivo characterization of pustules in *Malassezia* Folliculitis by reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. A case series study. *Skin Res Technol* 2018; 24: 535–541
- [7] Hui D, Xue-cheng S, Ai-e X. Evaluation of reflectance confocal microscopy in dermatophytosis. *Mycoses* 2013; 56: 130–133
- [8] Abuzahra F, Spöler F, Först M et al. Pilot study: optical coherence tomography as a non-invasive diagnostic perspective for real time visualization of onychomycosis. *Mycoses* 2009; 53: 334–339
- [9] Mayser P. Treatment of dermatoses: significance and use of glucocorticoids in fixed combination with antifungals. *Hautarzt* 2016; 67: 732–738
- [10] Hube B, Hay R, Brasch J et al. Dermatomycoses and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival. *J Mycol Med* 2015; 25: e44–e58
- [11] Manfredini M, Greco M, Farnetani F et al. Acne: morphologic and vascular study of lesions and surrounding skin by means of optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017; 31: 1541–1546
- [12] Manfredini M, Mazzaglia G, Ciardo S et al. Acne: in vivo morphologic study of lesions and surrounding skin by means of reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2015; 29: 933–939
- [13] Weitgasser H, Herms E. Comparative clinical investigations with the new antimycotic agent isoconazole nitrate and its combination with diflucortolon-21-valerate in the case of inflammatory and eczematized dermatomycoses. *Mykosen* 1979; 22: 177–183
- [14] Mayser P. Stellenwert von Glukokortikosteroiden in der Therapie des Kerion celsi. *Haut* 2014; 25: 172–176
- [15] Czaika VA, Zuberbier T. Lokale Kombinationstherapie bei entzündlichen Dermatomykosen – Review zu den Therapieempfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien. *Hautarzt* 2015; 66: 360–369
- [16] Täuber U, Rzadkiewicz M. Bioavailability of isoconazole in the skin. *Mykosen* 1979; 22: 21
- [17] Mayser P. Mykosen. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC et al. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Aufl. Berlin: Springer; 2012: 243–279
- [18] Meyer LE, Tietz HJ et al. In vivo imaging of *Malassezia* yeasts on human skin using confocal laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 2005; 2: 148–152