

Grzyby z rodzaju *Malassezia*.

Nowe informacje

Yeast of the genus *Malassezia*.

New data

AGNIESZKA ZAWIRSKA, ZYGMUNT ADAMSKI

Zakład Mikologii Lekarskiej, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

It seems that genus *Malassezia* might play a certain role in pathogenesis of various skin diseases. So far, the association between the yeast and pityriasis versicolor was most often described in literature. In the paper the data about the structure, biochemistry and physiology of *Malassezia* genus were collected. The history of the study of the fungi was also presented. Recent molecular methods led to taxonomic reclassification of genus *Malassezia* and final definition of seven species. In the article we focused on typical cutaneous diseases caused by the yeast, but also more and more often reported systemic ones.

Key words: *Malassezia* spp., pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, folliculitis, atopic dermatitis, systemic infections due to *Malassezia* spp.

Streszczenie

Wydaje się, że grzyby z rodzaju *Malassezia* mogą odgrywać pewną rolę w patogenezie różnych chorób skóry. Dotychczas opisywano w literaturze związek drożdżaków lipofilnych głównie z łupieżem pstrym. W pracy zebrano informacje o budowie i fizjologii drożdżaków rodzaju *Malassezia*. Przedstawiono również rys historyczny badań nad tymi grzybami, które poprzez zastosowanie technik biologii molekularnej doprowadziły do stworzenia nowej klasyfikacji i wyodrębnienia 7 gatunków rodzaju *Malassezia*. Skoncentrowano się na charakterystycznych dermatozach pityrosporo zależnych oraz na coraz częściej opisywanych przypadkach zakażeń układowych spowodowanych tymi drożdżakami.

Słowa kluczowe: *Malassezia* spp., łupież pstry, łojotokowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych, atopowe zapalenie skóry, infekcje systemowe wywołane przez *Malassezia* spp.

(PDiA 2004; XXI, 2: 97–103)

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Malassezia* (dawniej *Pityrosporum*) współtworzą komensalną florę zdrowej skóry u ludzi, a także u niektórych zwierząt (psów, kotów, niedźwiedzi, nosorożców oraz ptaków). W przypadku zaistnienia sprzyjających warunków, grzyby te mogą stać się również czynnikiem etiologicznym różnych chorób skóry. Najbardziej poznaną dermatozą pityrosporo zależną jest łupież pstry. Inne schorzenia dermatologiczne, w których rozważa się możliwy udział drożdżaka lipofilnego w patogenezie to łojotokowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, zapalenie mieszków włosowych oraz infekcje systemowe [1].

Historia badań nad grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Malassezia* jest bardzo ciekawa. Informacje na te-

mat tych grzybów pojawiają się w literaturze od czasu, kiedy w 1846 r. Eichstedt po raz pierwszy w zeskrabinach ze zmienionej chorobowo skóry zaobserwował elementy grzybiczego *mycelium*. W zakresie taksonomii i nomenklatury *Malassezia* spp. panował przez długi czas chaos. W 1874 r. Malassez zaobserwował i opisał obecność komórek o kształcie owalnym, okrągłym lub elipsoidalnym w zeskrabinach naskórki od pacjentów z łupieżem. Nazwę *Malassezia* zaproponował w 1889 r. Baillon na cześć ww. badacza. Grzyba tego wyhodowali po raz pierwszy Castellani i Chalmers w 1913 r. Badacze ci scharakteryzowali jego własności wzrostowe oraz wprowadzili nazwę *Pityrosporum ovale*. W 1925 r. Weidmann wyodrębnił w hodowli gatunek – *Malassezia pachydermatis*. W 1951 r. Gordon wyodrębnił ze zmian skórnych u cho-

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Zawirska, Zakład Mikologii Lekarskiej, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, e-mail: azawirska@interia.pl

rych z łupieżem pstry, a także ze zdrowej ludzkiej skóry – komórki przypominające drożdże – kuliste lub owalne, otoczone podwójną otoczką i nadał im nazwę *Pityrosporum orbiculare*. Sądzono wówczas, że *P. ovale* i *P. orbiculare* są odrębnymi organizmami [2, 3]. Obecnie uważa się, że *P. ovale* i *P. orbiculare* stanowią morfologiczne odmiany *Malassezia furfur* [4]. Różnią się one jedynie kształtem i średnią wielkością. Dopiero w 1967 r. na XIII Międzynarodowym Kongresie Dermatologów w Monachium terminy *Malassezia* i *Pityrosporum* uznano za synonimy.

Kolejny gatunek rodzaju *Malassezia* został wyodrębniony w 1990 r. przez Simmons i Gueho. Nadano mu nazwę *M. sympodialis* [5]. Wreszcie kluczowa publikacja Guillot i Gueho z 1995 r. rozwiła liczne wątpliwości w klasyfikacji rodzaju *Malassezia*. Stosując metody biologii molekularnej porównano materiał genetyczny 104 drożdżaków i wykazano ich odrębność gatunkową. Na podstawie tych badań wyodrębniono 4 nowe gatunki [6]. Ostatecznie wyróżniono, a także opisano z uwzględnieniem różnic fenotypowych i biochemicz-

nych 7 gatunków, 6 lipidozależnych: *M. furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. restricta* oraz jeden gatunek lipidoniezależny – *Malassezia pachydermatis*.

W analizie poszczególnych gatunków rodzaju *Malassezia* wzięto pod uwagę takie cechy grzybów, jak wygląd kolonii, model pączkowania, optymalna temperatura konieczna do hodowli, możliwości wzrostu w temp. 37°C oraz obecność katalazy (tabela, wg [7]). Jednak niekiedy cechy fizjologiczne i morfologiczne poszczególnych gatunków nie pozwalały na dokładne ich różnicowanie. Np. *M. furfur*, *M. sympodialis* i *M. slooffiae* są pod względem biochemicznym bardzo podobne, a jedyną cechą różnicującą jest ich zachowanie się w teście utylizacji dodatków do pożywek (*tween test*) [8].

Dopiero dzięki technikom biologii molekularnej ostatecznie wyodrębniono 6 gatunków lipidozależnych drożdżaków. Badania chromosomalnego DNA za pomocą pulsacyjnej elektroforezy żelowej (PFGE) wykazały, że kariotypy różnych gatunków różnią się znacznie między

Tab. Charakterystyka poszczególnych gatunków rodzaju *Malassezia* (wg [7])

Charakterystyka	<i>M. furfur</i>	<i>M. sympodialis</i>	<i>M. pachydermatis</i>	<i>M. globosa</i>	<i>M. slooffiae</i>	<i>M. restricta</i>	<i>M. obtusa</i>
morfologia kolonii, konsystencja	zazwyczaj gładkie, miękkie	plaskie, gładkie, świecące, miękkie	gładkie, matowe, wypukłe, krucha	szorstka, krucha	ulega pofałdowaniu, krucha	matowa, gładka, twarda i krucha	gładka, płaska, lepka
kolor kolonii	kremowy	kremowy do piaskowego	kremowy	kremowy do piaskowego	kremowy do piaskowego	kremowy	kremowy
kształt i wielkość komórek (µm)	wydłużone, owalne lub okrągłe, 6	owalne 2,5–5	cyldryczne, gruszkowate 2,5–4	okrągłe 6–8	cyldryczne 1,5–3,5	owalne, okrągłe 2–4	cyldryczne 4–6
wzór pączkowania	pączek na szerokiej podstawie	pączek sympodialny	pączek na szerokiej podstawie	pączek na wąskiej podstawie	pączek na szerokiej podstawie	pączek na wąskiej podstawie	pączek na szerokiej podstawie
zawartość G+C	66,4%	62,2%	55,6%	53,5%	68,7%	59,9%	60,7%
reakcja z katalazą	✓	✓	zmienna	✓	✓	✗	✗
reakcja DBB	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
reakcja z ureazą	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
wzrost w 37°C	dobry	dobry	dobry	słaby	dobry	słaby	słaby
maksymalna temperatura wzrostu	40–41°C	40–41°C	40–41°C	38°C	40–41°C	38°C	38°C
użycie źródeł lipidów							
Tween 20	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗
Tween 40 lub 60	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✗
Tween 80	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗
Cremophor EL	zmiennie	✗	zmiennie	✗	✗	✗	✗
zdolność do rozdziału eskuliny	✗	✓	zmienna	✗	✗	✗	✓

sobą i są jednorodne dla gatunku [9]. Guillot i Gueho porównywali różnice w rybosomowym DNA [6]. Gupta i wsp. [10] zastosowali metodę PCR-REA, która okazała się szybka i pomocna do wyodrębniania poszczególnych gatunków w obrębie rodzaju *Malassezia*.

W wyniku najnowszych badań grzyby te zaliczono do *Basidiomycetes*, mimo iż nie stwierdza się u nich rozmnażania płciowego. Klasyfikację stworzono na podstawie wysokiej, powyżej 50%, zawartości G+C, warstwowo-błaskowej struktury i składu chemicznego ściany komórkowej, zdolności hydrolizy mocznika oraz ich oporności na lizę komórki przy użyciu glukonazy. Rozmnażanie drożdżaków z rodzaju *Malassezia* zachodzi na drodze pączkowania monopolarnego, a tworzenie komórki potomnej zachodzi w miejscu zwanym koloratką [11]. Budowa ściany komórkowej drożdżaków *Malassezia* nie jest dokładnie poznana. Wiadomo, iż jest ona na przekroju względnie gruba w porównaniu z innymi drożdżakami (ok. 0,12 µm). Głównymi składnikami ściany komórkowej są cukry (ok. 70%), białka (ok. 10%) oraz lipidy (15–20%), a także niewielkie ilości azotu i siarki. Mittag stwierdził, iż ściana komórkowa składa się z kilku warstw, z których wyróżnić można dwie główne. Jego badania potwierdziły również obecność dodatkowej, zewnętrznej warstwy o budowie błaskowatej, która prawdopodobnie pełni rolę w przyleganiu drożdżaka do ludzkiej skóry, a także do ścian cewników [12]. Organelle komórkowe *Malassezia spp.* przypominają budową organelle innych drożdżaków.

Cechy fizjologiczne rodzaju *Malassezia* nie są dokładnie poznane z uwagi na duże trudności w hodowli tych grzybów. Już w 1939 r. Benham zauważył, że *Malassezia spp.* nie fermentują żadnego rodzaju cukru [13]. Jedynym źródłem węgla dla tych drożdżaków wydają się być lipidy. *Malassezia spp.* nie wymagają natomiast do rozwoju witamin i pierwiastków śladowych. Jako źródło siarki preferencyjnie wykorzystują metioninę, aczkolwiek mogą też metabolizować cystynę lub cysteinę [14, 15].

W procesach metabolicznych *Malassezia spp.* wykorzystują wiele enzymów i metabolitów. Posiadają aktywność lipolityczną zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Lipaza zlokalizowana jest zarówno w ścianie komórkowej, jak i błonach cytoplazmatycznych grzyba. Wykazano, że u drożdżaków tych występują 3 odrębne lipazy, niezbędne do ich wzrostu.

Mayser i wsp. badając aktywność lipolityczną *Malassezia* z wykorzystaniem estrów kwasów tłuszczowych wykazali, że charakteryzuje się ona niewielką specyficznością, a ich stopień hydrolizy zależy od cząsteczki alkoholu. W warunkach *in vitro* drożdżaki te mają zdol-

ność produkcji fosfolipazy. To właśnie jej aktywność powoduje uwalnianie kwasu arachidonowego z linii komórek HEp-2. Ponieważ metabolity kwasu arachidonowego związane są z procesami zapalnymi skóry, sugeruje się, że mogą być one mechanizmem spustowym do zainicjowania przez drożdżaki procesu zapalnego. Grzyby z rodzaju *Malassezia* mają także zdolność produkowania enzymu wykazującego aktywność lipooksygenazy, co manifestuje się jej zdolnością do oksydacji wolnych i zestryfikowanych nienasyconych kwasów tłuszczowych, skwalenu i cholesterolu. Mają one również zdolność produkcji lipoperoksydazy, co może być przyczyną uszkodzenia błon komórkowych i w konsekwencji wpływa na aktywność całej komórki. Mechanizm ten tłumaczy zmiany pigmentacji skóry w łupieżu pstrym [16], z uszkodzeniem melanocytów i następowym ogniskowym odbarwieniem skóry włącznie [17, 18]. Innym metabolitem produkowanym przez *Malassezia* jest kwas azelainowy, który charakteryzuje się wielokierunkowym mechanizmem działania: przeciwbakteryjnym, keratolitycznym i przeciwzaskórnikiem. Dlatego wykorzystywany jest w preparatach do terapii trądzika zaskórnikowego i łagodnej postaci trądzika grudkowo-krostkowego. Ponadto hamuje lipogenezę i melanogenezę, znajdując zastosowanie w leczeniu przebarwień skórnych. Szczepy *Malassezia* wydzielają specyficzny ester zapachowy zwany gamma-laktonem, który sztucznie syntetyzowany wykorzystywany jest w przetwórstwie żywności jako dodatek zapachowy [19].

Jak już wspomniano, drożdżaki z rodzaju *Malassezia* są składnikiem prawidłowej komensalnej flory skóry ludzkiej i izolować je można z obszarów bogatych w gruczoły łojowe. Przeprowadzono wiele badań dotyczących rozmieszczenia grzybów na powierzchni skóry w poszczególnych populacjach i różnych grupach wiekowych. Leeming i wsp. w 1989 r. [20] przebadali zdrową skórę aż w 20 punktach. Największą średnią koncentrację komórek *Malassezia furfur* stwierdzono na skórze klatki piersiowej, górnej części pleców, małżowinie usznej, skórze czoła i policzków. Faergemann i Bergbrant [21] stwierdzili odwrotną korelację pomiędzy natężeniem kolonizacji skóry przez rodzaj *Malassezia* a wiekiem pacjenta, co prawdopodobnie ma związek ze zmniejszającym się skórny poziom lipidów w trakcie procesu starzenia się organizmu. W najnowszych badaniach nad rozmieszczeniem drożdżaków na zdrowej skórze u dorosłych uwzględniono nowo wyodrębnione gatunki *Malassezia* [22–25]. Wyniki poszczególnych autorów bardzo się różniły między sobą, co można tłumaczyć dwojako. Po pierwsze – istnieje osobniczo i populacyjnie charakterystyczna dystrybucja grzybów na skórze. Po drugie – użyte przez badaczy metody pobierania

materiału (wymazy) nie były specyficzne, nie zastosowano także metod ilościowych [7].

Natomiast kolonizacja skóry u zdrowych dzieci jest tematem nadal dyskutowanym. Badania Abrahama [26] na 60 zdrowych dzieciach w wieku od 2. mies. do 14. roku życia nie wykazały na ich skórze obecności grzybów z rodzaju *Malassezia*. Wyniki te kontrastują z pracą Noble i Midgley [27], którzy stwierdzili występowanie drożdżaka na głowie owłosionej u 74% zdrowych dzieci. Zgodnie z aktualną wiedzą przyjmuje się, że wzrost kolonizacji grzybami z rodzaju *Malassezia* w okresie dojrzewania ma związek z rosnącą aktywnością gruczołów łojowych w tym wieku [28].

Na szczególną uwagę zasługuje jedyny gatunek lipidoniezależny – *M. pachydermatis*. Izolowany jest on w 30–70% z klinicznych przypadków zapalenia uszu i skóry u psów i kotów, a także u innych mięsożernych ssaków oraz u niektórych ptaków. Ostatnio pojawiają się doniesienia, że drożdżak ten może być wspólnym patogenem dla ludzi i zwierząt. Ze zdrowej ludzkiej skóry *M. pachydermatis* izolowana jest rzadko, a jego obecność u człowieka jest raczej przemijająca. Midgley, przeprowadzając badania hodowlane drożdżaków *Malassezia* z materiału ludzkiego stwierdziła jedynie kilka przypadków występowania *M. pachydermatis* [29]. Natomiast Bandahaya [30] badając dystrybucję tego gatunku na zdrowej skórze mieszkańców Tajlandii, stwierdził jego obecność w 12% materiału, głównie pochodzącego z głowy i okolicy ramion. U ludzi gatunek ten może być przyczyną układowych infekcji u osób z upośledzoną odpornością oraz u noworodków hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, odżywianych pozajelitowo [31].

Przedmiotem dyskusji jest fakt jednoczesnej izolacji tych grzybów od osób zdrowych i chorych. Czynniki sprzyjające przemianie *Pityrosporum ovale* z formy okrągłej blastospori, jaką przyjmuje w warunkach komensalnych, do postaci grzybni, nadal nie są dokładnie poznane. Wiadomo, że do czynników egzogennych predysponujących do rozwoju łupieżu pstrego należą wysoka temperatura i wilgotność powietrza, co tłumaczy częste występowanie tego schorzenia w klimacie tropikalnym. Natomiast w klimacie umiarkowanym czynnikami o charakterze endogennym, sprzyjającymi przemianie są: nadmierna czynność gruczołów łojowych, nadmierne pocenie się, wrodzone predyspozycje oraz niedobory odporności. Istotne znaczenie ma również stosowanie kortykosteroidów [32].

Według Terui i wsp. choroby skóry o stwierdzonej i domniemanej etiologii związanej z *Malassezia* spp. można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej autorzy

ci zaliczają łupież pstry i zapalenie mieszków włosowych, w których to wzrost grzyba bezpośrednio wyzwała rozwój zmian skórnych. Do drugiej natomiast: atopowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry i łuszczycę, w których to schorzeniach zmiany skórne powstałe na bazie innych mechanizmów są jedynie nasilane przez drożdżaka [33].

Łupież pstry jest przewlekłą powierzchowną grzybicą, występującą 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 – 1,1% ludności, a we Włoszech – 3,7%. Dermatoza ta dotyczy głównie dorosłych po okresie dojrzewania z w pełni wykształconymi gruczołami łojowymi. W obrazie klinicznym charakterystyczne są zmiany występujące zwykle na skórze klatki piersiowej, szyi i kończyn górnych. Są to plamy ze złuszczeniem naskórka i przebarwieniami lub odbarwieniami oraz tendencją do zlewania się. Rozpoznanie ułatwia żółta-wo-złota fluorescencja w świetle lampy Wooda. W bezpośrednim badaniu mikroskopowym uwidaczniają się zarodniki i strzępki *Pityrosporum ovale* [32].

Opisuje się wiele metod leczenia łupieżu pstrego. Wysoką skuteczność wykazuje miejscowe stosowanie ketokonazolu. Inne środki używane zewnętrznie to: klotrimazol, ekonazol lub mikonazol. Również doustne stosowanie ketokonazolu, itrakonazolu i flukonazolu ma podobną skuteczność. Problemem pozostaje nadal wysoki odsetek nawrotów, osiągający 60% po roku i 80% po 2 latach od momentu wyleczenia. Dlatego niektórzy autorzy zalecają w celu uniknięcia nawrotów łupieżu pstrego profilaktyczne stosowanie środków przeciwgrzybiczych [34].

Łojotokowe zapalenie skóry jest schorzeniem powszechnym, występuje w USA u 1–3% populacji, a w grupie osób młodych nawet do 5%. Rozpoczyna się ono zazwyczaj w okresie dojrzewania, a najczęściej stwierdzane jest w 4. dekadzie życia. Zmiany o charakterze rumieni i tłustych łusek występują na skórze głowy owłosionej, powiek, fałdów nosowo-wargowych, policzków, na skórze w okolicy mostka i w okolicy międzyłopatkowej oraz na małżowinach usznych. Choroba ta ma przewlekły przebieg z okresowymi zaostrzeniami.

Badania m.in. Faergemanna oraz Bergbrant wskazują, iż drożdżaki z rodzaju *Malassezia* mogą odgrywać rolę w patogenie łojotokowego zapalenia skóry. Zwracają oni uwagę na skuteczność leczenia przeprowadzonego w tym schorzeniu za pomocą preparatów przeciwgrzybiczych [35]. Niektórzy badacze uważają, że łupież

łusty głowy owłosionej jest odmianą łojotokowego zapalenia skóry [36]. Zastosowanie 2% ketokonazolu u pacjentów z łupieżem tłustym głowy spowodowało po 4 tyg. zmniejszenie się liczby dodatnich wyników mikologicznych z 55% do 7% badanych, a także zmniejszenie się objawów klinicznych, takich jak złuszczenie, świąd i rumień. Adamski oceniał skuteczność leczenia na 75% [37].

McGinley zaobserwowała, że w łojotokowym zapaleniu skóry i w łupieżu tłustym głowy owłosionej wzrasta kolonizacja drożdżakami *Malassezia*. W łupieżu tłustym głowy grzyby lipofilne stanowią 74% całkowitej mikroflory w obrębie głowy owłosionej, a w łojotokowym zapaleniu skóry aż 85%. U zdrowego człowieka stanowią one ok. 45% [38]. Natomiast van Abbe nie stwierdził znaczącej korelacji między liczbą drożdżaków lipofilnych a ciężkością łupieżu [39]. Nakabaisi w nowszych badaniach stwierdził obecność następujących gatunków grzyba: *M. furfur* u 23% pacjentów z łojotokowym zapaleniem skóry, *M. globosa* u 16% oraz *M. sympodialis* u 9% pacjentów [24].

Zapalenie mieszków włosowych wywołane przez *Malassezia* spp. jest w naszym klimacie schorzeniem dość rzadkim. Choroba ta charakteryzuje się powstawaniem przymieszek grudek i krost na skórze pleców, klatki piersiowej, ramion, najrzadziej na skórze szyi. Stałym jej objawem jest uporczywy świąd. Schorzenie to należy różnicować z *folliculitis* o innej etiologii, np. gronkowcowej lub trądzikiem zwykłym. W sprzyjających warunkach zewnętrznych, którymi są głównie wysokie temperatury i duża wilgotność oraz czynników endogennych, takich jak immunosupresja, dochodzi do namnażania drożdżaków lipofilnych w mieszkach włosowych. Występowanie *folliculitis* opisano u pacjentów po przeszczepach szpiku kostnego, nerki i serca [40-42], u osób z białaczką [43] oraz z chorobą Hodgkina [44]. Pomimo że związek przyczynowy między *Pityrosporum* a *folliculitis* był wielokrotnie kwestionowany, to jednak wyniki wielu badań potwierdzają rolę tego grzyba w etiologii zapalenia mieszków włosowych [45, 46].

Kolejnym schorzeniem, w którego etiopatogenezie dopatrywano się roli drożdżaków z rodzaju *Malassezia* jest atopowe zapalenie skóry (azs). Hipotezę taką wysunęto na początku lat 80., po zaobserwowaniu ustępowania objawów skórnych w tej dermatozie po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych [47]. Stwierdzono, iż grzyby te, będąc składnikiem mikroflory u zdrowych osób, mogą również odgrywać rolę alergenu [48, 49]. Clemmensen zauważył, że pacjenci z wypryskowatymi zmianami na skórze twarzy i szyi, z towarzyszącym świądem, wykazywali dodatnie reakcje w skórnych testach punktowych (*prick test*) z antygenem *Pityrosporum orbicula-*

re [47]. U chorych na azs występują w surowicy swoiste IgE przeciwko *M. furfur* [37]. Adamski stwierdził na podstawie badań własnych, że azs wydaje się nie predysponować do kolonizacji przez grzyby lipofilne [37]. Zaobserwowano, że używanie zewnętrznych preparatów natłuszczających może stać się przyczyną zwiększonej kolonizacji przez drożdżaki lipofilne. Częstość występowania drożdżaków *Malassezia* na skórze atopowej u dzieci i dorosłych i na skórze zdrowej jest podobna. Jednak antygeny *Malassezia* mogą wywoływać odpowiedź immunologiczną ustroju i tym samym odgrywać pewną rolę w patogenezie azs, zwłaszcza u starszych dzieci i dorosłych, ze zmianami skórnymi zlokalizowanymi głównie w obrębie głowy i szyi [37].

W aktualnych badaniach, uwzględniających ostatnio wyodrębnione gatunki Nakabayashi wykazał, iż 46% wymazów ze skóry chorych na azs dało ujemne wyniki hodowli, co koresponduje z wynikami uzyskanymi u osób zdrowych (50%). Najczęściej izolowanymi przez tego autora gatunkami były: *M. globosa* – 22% i *M. furfur* – 17%. Drożdżak – *M. furfur* izolowany był w azs częściej ze skóry ze zmianami chorobowymi (21%) niż ze skóry bez zmian chorobowych (11%), aczkolwiek różnica ta nie jest istotna statystycznie [24].

Znaczenie grzybów z rodzaju *Malassezia* w etiopatogenezie innych powierzchownych dermatoz jest nadal szeroko dyskutowane. Najbardziej kontrowersyjna jest rola tego drożdżaka w łuszczycy [50, 51]. Rosenberg i wsp. wysunęli przypuszczenie, że drożdżak, podobnie jak antygeny bakteryjne, odgrywa pewną rolę w niektórych odmianach łuszczycy, zwłaszcza w *sebopsoriasis*, czyli takiej postaci, w której tylko obraz histopatologiczny jest charakterystyczny dla łuszczycy, natomiast objawy kliniczne są typowe dla łojotokowego zapalenia skóry [51]. Wykonując testy naskórkowe z antygenami *Pityrosporum ovale* Lober i wsp. spowodował powstanie łuszczycopodobnych zmian skórnych [50]. Istnieją prace wskazujące na pozytywne wyniki leczenia łuszczycy ketokonazolem doustnie [50, 51]. Środek ten prawdopodobnie działa pośrednio poprzez hamowanie limfocytów aktywowanych działaniem antygenów grzybów [52].

Możliwa rola grzybów *Malassezia* spp. opisywana jest również w innych schorzeniach, takich jak *papillomatosis confluens et reticularis*, pustuloza noworodków, trądzik pospolity, zapalenie woreczka łzowego, łojotokowe zapalenie powiek czy grzybica paznokci [7].

W ostatnich latach rośnie liczba doniesień o roli *Malassezia* spp. w systemowych zakażeniach grzybiczych. Opisano kilka przypadków zapalenia otrzewnej u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Zakażenia układowe tymi drożdżakami opisywane są również u pacjentów z upośledzonym układem odpornościowym, zwłaszcza

u chorych z zespołem AIDS, a także u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii.

Grzybicze infekcje układowe występować mogą u chorych odżywianych pozajelitowo preparatami lipidowymi (tzw. *catheter-related Malassezia sepsis*), które prawdopodobnie dostarczają substancji potrzebnych do namnażania się drożdżaków. Nie jest jednak jasne, w jaki sposób dochodzi do kolonizacji ścian cewników dożylnych przez gatunki *Malassezia*. Prawdopodobnie bogata w lipidy zewnętrzna warstwa otaczająca ścianę komórki grzyba ma znaczenie w procesie jego przylegania do powierzchni wewnętrznej cewnika [53]. W większości przypadków usunięcie cewnika lub zaprzestanie podawania lipidów okazało się wystarczającym sposobem do zwalczenia zakażenia [54, 55].

Coraz częściej systemowe zakażenia drożdżakowe związane z użyciem cewników dożylnych opisywane są u noworodków, które z powodu wcześniactwa, czy też choroby nie mogą być odżywiane drogą doustną. Prawdopodobnym jest, że wysokie stężenia lipidów w pozajelitowych odżywkach powoduje pogrubienie zewnętrznej warstwy drożdżaka zwiększając adhezyjność, co tym samym ułatwia kolonizację cewnika [7].

Do najczęstszych objawów infekcji układowej u noworodków związanej z *Malassezia furfur* należą bezdech, bradykardia, niewielkiego stopnia gorączka, wzrost liczby krążących neutrofilów, oraz obniżona liczba płytek. Objawy te podobne są do obserwowanych w sepsie, wywołanej zakażeniem grzybami z rodzaju *Candida* [55].

Istotnym wydaje się fakt, że mimo powszechnej obecności *M. furfur* na skórze noworodków na oddziałach intensywnej opieki medycznej, to do kolonizacji tym gatunkiem zdrowych noworodków i niemowląt dochodzi stosunkowo rzadko. Powell i inni wyhodowali drożdżaka z zeskrobin skórnych u 33% hospitalizowanych noworodków. Wskazują oni, iż wśród czynników ryzyka ułatwiających kolonizację skóry *Malassezia* spp. jest przede wszystkim niska waga urodzeniowa noworodka [56].

Ponieważ do dnia dzisiejszego wiedza na temat chorobotwórczości grzybów z rodzaju *Malassezia* jest niepełna, wszelkie hipotezy bazują na obserwacjach dotyczących zakażeń innym drożdżakiem – *Candida albicans*. U tych grzybów wykładnikiem zjadliwości szczepu jest m.in. zdolność do produkcji proteiny serynowej. Przypuszcza się, że proteazy wytwarzane przez *Malassezia pachydermatis* mogą odgrywać podobną rolę. U gatunków lipidozależnych szczególną rolę w patogenezie odgrywać mogą lipidy ściany komórkowej, które prawdopodobnie oddziałują immunosupresyjnie na układ odpornościowy gospodarza. Natomiast glukan, inny skład-

nik ściany komórkowej, ma cechy typowe dla immunomodulatora nieswoistej odporności komórkowej [57].

Można pokusić się o stwierdzenie, że rodzaj *Malassezia* stanowi swoisty immunologiczny paradoks. Z jednej strony wspomaga aktywację dopełniacza nasilając zarówno komórkową, jak i humoralną odpowiedź immunologiczną. Z drugiej strony wydaje się posiadać zdolność do hamowania odpowiedzi skierowanej przeciwko niej samej. Fenotyp immunosupresyjny *Malassezia* spp. wydaje się posiadać wyższe stężenia lipidów w ścianie komórkowej. Z teoretycznego punktu widzenia u drożdżaków tych funkcjonuje najprawdopodobniej mechanizm, dzięki któremu obecność lipidów na powierzchni skóry może bezpośrednio na nie oddziaływać zarówno poprzez fenotyp immunosupresyjny, jak i immunostymulujący. Istotnym wydaje się być fakt, że odporność skierowana przeciwko *Malassezia* spp. ma charakter niespecyficznego [7].

Grzyby z rodzaju *Malassezia* odgrywają istotną rolę w patologii. Wzrost populacji ludzi z immunosupresją, a także paradoksalnie w związku z postępem medycyny i wprowadzaniem nowych sposobów terapii, zwłaszcza środków immunosupresyjnych, a także nadużywaniem antybiotyków. Opierając się na dotychczasowych obserwacjach i doświadczeniach można spodziewać się w przyszłości wzrostu zachorowań na bardzo groźne grzybice układowe, w tym także spowodowane przez drożdżaki *Malassezia*.

Piśmiennictwo

1. Clemmensen O, Hjorth N: Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitive to *Pityrosporum orbiculare*. *Sem Dermatol*, 1983, 2: 26-9.
2. Gordon MA: The lipophilic mycoflora of the skin. *Mycologia*, 1951, 43: 524.
3. Keddie FM, Barajas L: Quantitative ultrastructural variations between *Pityrosporum ovale* and *Pityrosporum orbiculare* based on serial section electron microscopy. *Int J Dermatol*, 1972, 11: 40.
4. Gueho E, Meyer SA: A reevaluation of the genus *Malassezia* by means of genome comparison. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1989, 55: 245-51.
5. Simmons RB, Gueho E: A new species of *Malassezia*. *Mycol Res*, 1990, 94: 1146-9.
6. Guillot J, Gueho E: The diversity of *Malassezia* yeasts confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1995, 67: 297-314.
7. Ashbee HE; Evans Immunology of Diseases Associated with *Malassezia* Species. *Clin Microbiol Rev*, 2002, 15: 21-57.
8. Guillot J, Gueho E, Lesourd M, et al. Identification of *Malassezia* species. A practical approach. *J Mycol Med*, 1996, 6: 103-10.
9. Boekhout T, Kamp M, Gueho E: Molecular typing of *Malassezia* species with PFGE and RAPD. *Med Mycol*, 1998, 36: 365-72.
10. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC: Molecular Differentiation of Seven *Malassezia* Species. *J Clin Microbiol*, 2000, 38: 1869-75.
11. Ahearn DG, Simmons RB: *Malassezia* Baillon. In: Kurtzman CP, Fell JW (red): *The yeasts – a taxonomic study*. Wyd. IV. Elsevier, Amsterdam 1998; 782-4.

12. Mittag H: Fine structural investigations of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses*, 1995, 38: 13-21.
13. Benham RW: The cultural characteristics of *Pityrosporum ovale* – a lipophilic fungus. *J Invest Dermatol*, 1939, 2: 187-203.
14. Mayser P, Imkamp A, Winkeler M, et al.: Growth requirements and nitrogen metabolism of *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res*, 1998, 290: 277-82.
15. Brotherton J: The sulphur metabolism of *Pityrosporum ovale* and its inhibition by selenium compounds. *J Gen Microbiol*, 1967, 49: 393-400.
16. De Luca C, Picardo M, Breathnach A, Passi A: Lipoperoxidase activity of *Pityrosporum*: characterisation of by-products and possible role in pityriasis versicolor. *Exp Dermatol*, 1996, 5: 49-56.
17. Nazzaro-Porro M, Passi S, Picardo M, et al.: Lipooxygenase activity of *Pityrosporum* in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol*, 1986, 87: 108-12.
18. Ran Y, Yoshike T, Ogawa H: Lipase of *Malassezia furfur*: some properties and their relationship to cell growth. *J Med Veterinary Mycology*, 1993, 31: 77-85.
19. Webster G: Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43: 47-50.
20. Leeming JP, Notman FH, Holland KT: The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol*, 1989, 67: 47-52.
21. Bergbrant IM, Faergemann J: Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Dermato-Venerol*, 1988, 68: 537-40.
22. Aspiroz C, Moreno LA, Rezusta A, Rubrio C: Differentiation of three biotypes of *Malassezia* species on normal human skin. Correspondence with *M. globosa*, *M. sympodialis* and *M. restricta*. *Mycopathologia*, 1999, 145: 69-74.
23. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A, et al.: Mycology of pityriasis versicolor. *J Mycol Med*, 1999, 9: 143-8.
24. Nakabayashi A, Sel Y, Guillot J: Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol*, 2000, 38: 337-41.
25. Midgley G: The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Med Mycol*, 2000, 38: Suppl: 9-16.
26. Abraham Z, Berderly A, Lefler E: *Pityrosporum orbiculare* in children. *Mycoses*, 1987, 30: 581-3.
27. Noble WC, Midgley G: Scalp carriage of *Pityrosporum* species: the effect of physiological maturity, sex and race. *Sabouraudia*, 1978, 16: 229-32.
28. Cunningham AC, Ingham E, Gowland G: Humoral responses *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br J Dermatol*, 1992, 127: 476-81.
29. Midgley G: The diversity of *Pityrosporum* (*Malassezia*) yeasts in vivo and in vitro. *Mycopathologia*, 1989, 106: 143-53.
30. Bandhaya M: The distribution of *Malassezia furfur* and *Malassezia pachydermatis* on normal human skin. *S E Asian J Trop Med Public Health*, 1993, 24: 343-6.
31. Larocco M, Dorenbaum A, Robinson A, et al.: Recovery of *Malassezia pachydermatis* from eight infants in a neonatal intensive care nursery. Clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*, 1988, 7: 398-401.
32. Faergemann J: Zakażenia *Pityrosporum*. W: Grzybicze zakażenia skóry. Red. Elewski B. alfa-medica press, Bielsko-Biała 2000; 93-110.
33. Terui T, Kudo K, Tagami H: Cutaneous immune and inflammatory reactions to *Malassezia furfur*. *Nippon Ishinkin Gakkai*, 1999, 40: 63-71.
34. Faergemann J: Pityriasis versicolor (tinea versicolor). In: *Clinical Dermatology*, Vol 3. Red. Demis DJ. Harper and Row. Philadelphia 1986; Ch. 17-2: 1-10.
35. Farr PM, Shuster S: Treatment of seborrheic dermatitis with topical ketoconazole. *Br J Dermatol*, 1984, 2: 1271-2.
36. Bergbrant IM, Faergemann J: The role of *Pityrosporum ovale* in seborrheic dermatitis. *Sem Dermatol*, 1990, 9 (4): 262-8.
37. Adamski Z: Badania nad rolą drożdżaków lipofilnych *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*, *Pityrosporum orbiculare*) w różnych dermatozach. Rozprawa habilitacyjna, AM w Poznaniu 1995.
38. McGinney KJ, Leyden JJ, Marples BN, Kligman AM: Quantitative microbiology in non dandruff and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 1975, 64: 401-4.
39. Van Abbe NJ: The investigation of dandruff. *J Soc Cosmetic Chemists*, 1964, 15: 609-30.
40. Buffill JA, Lum LG, Caya JG, et al.: *Pityrosporum folliculitis* after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*, 1988, 108: 560-3.
41. Vicente Alves EJ, Costa Martins JE, de Ribeiro EB, Sotto MN: *Pityrosporum folliculitis*: renal transplantation. Case report. *J Dermatol*, 2000, 27: 49-51.
42. Rhie S, Turcios R, Buckley H, Such B: Clinical features and treatment of *Malassezia folliculitis* with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 215-9.
43. Yohn JJ, Lucas J, Camisa C: *Malassezia folliculitis* in immunocompromised patients. *Cutis*, 1985, 35: 536-8.
44. Helm KF, Lookingbill DP: *Pityrosporum folliculitis* and severe pruritus in two patients with Hodgkin's disease. *Arch Dermatol*, 1993, 129: 380-1.
45. Faergemann J, Johansson S, Back O: An immunologic and cultural study of *Pityrosporum folliculitis*. *J Am Acad Dermatol*, 1986, 14: 429-33.
46. Back O, Faergemann J, Hornqvist R: *Pityrosporum folliculitis*: a common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol*, 1985, 12: 56-61.
47. Clemmensen O, Hjorth N: Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitive to *Pityrosporum orbiculare*. *Sem Dermatol*, 1983, 2: 26-9.
48. Borberg A, Faergemann J, Johansson SGO, et al.: *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venerol (Stokh)*, 1992, 72: 187-92.
49. Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J: Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 1990, 22: 739-42.
50. Lober CW, Belew PW, Rosenberg W, Bale G: Patch test with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*, 1982, 118: 322-5.
51. Rosenberg EW, Belew PW, Skinner RB: Treatment of psoriasis with antimicrobial agents. In: *Psoriasis*. Red. Regnigk H, Maibach HI. Marcel Dekker, 1984.
52. Alford RH, Vire CG, Cartwright BB, King LE: Ketoconazole's inhibition of fungal antigen-induced thymidine uptake by lymphocytes from patients with psoriasis. *Am J Med Sci*, 1986, 291: 75-80.
53. Marcon M, Powell D: Epidemiology, diagnosis and management of *Malassezia furfur* systemic infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1987, 7: 161-75.
54. Long JG, Keyserling HL: Catherer-related infection in infants due to an unusual lipophilic yeasts – *Malassezia furfur*. *Pediatrics*, 1985, 76: 896-900.
55. Powell DA, Aungst J, Snedden S, et al.: Broviac catheter-related *M. furfur* sepsis in 5 infants receiving IV fat emulsions. *J Pediatr*, 1984, 105: 987-90.
56. Powell DA, Hayes J, Durell DE, et al.: *Malassezia furfur* skin colonization of infants hospitalized in intensive care units. *J Pediatr*, 1987, 111: 217-20.
57. Dworecka-Kaszak B, Ngosa Toka F: What's new about *Malassezia pachydermatis*? *Mikol Lek*, 1999, 6: 133-43.