

Statusartikel

Dybe dermatofytilinfektioner

Christian Schmidt Mortensen¹, Stine Maria Lund Andersen¹, Louise Westerskov Schøsler¹, Ditte Marie Lindhardt Saunte²,
³ & Line Kibsgaard¹

1) Afdelingen for Hud- og Kønssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Dermatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V05240309. doi: 10.61409/V05240309

HOVEDBUDSKABER

- Dermatofyter kan udvikle sig til dybere infektioner via progressiv spredning til dermis, hvor hyppige årsager er langvarig superficiel infektion, immunsuppression, brug af topikalt steroid samt diabetes.
- Infektioner påvises ved prøvetagning fra hud, hår eller negle, og efterfølgende undersøges med mikroskopi samt dyrkning, molekylær diagnostisk (PCR)-undersøgelse eller histologisk undersøgelse af en biopsi.
- Systemiske antimykotika er indiceret ved dybe dermatofyter, og førstevalgsbehandlingen afhænger af arten.

Svampeinfektioner påvirker ca. 20% af verdens befolkning og udgør en hyppig årsag til infektion [1, 2]. Dermatofytter er keratinofile skimmelsvampe, der ved hjælp af adhæsiner forankres til epitelceller. Dermatofytterne penetrerer epidermis ved at udskille keratinolytiske proteaser, som medfører inflammation og celledestruktion. Celledestruktionen og udskillelsen af mukopolysakkarider sænker pH i det angrebne væv, så dermatofyten skaber sine egne optimale vækstbetingelser [3]. Derfor kan dermatofytter vokse i keratinholdigt væv og forårsage infektion i hud, hår og negle [4].

Dermatofytter har en høj tilpasningsevne og undviger det lymfoproliferative immunrespons ved hjælp af specifikke overfladeproteiner, som nedsætter omsætningshastigheden af stratum corneum. Det omgivende væv reagerer med en forsinket hypersensitivitetsreaktion, hvor omfanget af denne afhænger af individets immunstatus og dermatofyttens invasions- og spredningspotentiale [4, 5].

Dermatofytter vokser langsomt sammenlignet med almindelige skimmelsvampe. De danner et mycelium af ægte hyfer, flercellede makrokonidier og encellede mikrokonidier, som varierer i størrelse og udseende [6]. De hyppigst forekommende dermatofytter ved humane infektioner er *Trichophyton*, *Microsporum* og *Epidermophyton*, hvoraf følsomheden for antimykotika varierer blandt underarter (Tabel 1) [5, 7].

TABEL 1 Inddelingen af hyppigt forekommende dermatofytter i geofile, zoofile og antropofile arter: *Nannizzia*, *Trichophyton*, *Microsporum* og *Epidermophyton*.

Type	Art
Geofil	<i>N. gypsea</i>
Zoofil (vært)	<i>M. canis</i> (kat og hund) <i>T. verrucosum</i> (kvæg) <i>T. mentagrophytes</i> (gnaver) <i>T. erinacei</i> (pindsvin) <i>T. benhamiae</i> (gnaver)
Antropofil	
Universel	<i>T. rubrum</i> <i>T. interdigitale</i> <i>E. floccosum</i>
Endemisk	<i>T. violaceum</i> <i>T. tonsurans</i> <i>M. audouinii</i> <i>T. indotineae</i>

Overførsel af dermatofytter sker primært via konidier. Infektionen er initialt overfladisk og kaldes dermatofytose, tinea eller ringorm og navngives ud fra anatomisk lokalisation, f.eks. tinea capitis. Tinea manifesterer sig klinisk ved et ringformet, skarpt afgrænset erytem, hvor en inverteret skælkrave i periferien af udslættet bør vække den kliniske mistanke. Udslættet beskrives som let kløende, men kan være asymptomatisk [4, 8].

Dybe dermatofytoser

Dermatofytoser kan udvikle sig til dybere infektioner via progressiv spredning til dermis, hvilket afhænger af individets immunstatus. Der findes fire kliniske subtyper af dybe dermatofytoser: 1) nodulær, granulomatøs perifollikulitis, kendt som Majocchi's granulom, 2) dannelse af mycetom eller pseudomycetom, 3) kerion celsi og 4) dissemineret dermatofytose [9, 10].

Risikoen for spredning til dybere lag i huden er større blandt immunsupprimerede patienter og patienter med f.eks. diabetes. Derudover disponerer langtidsbrug med potente steroidcremer til dybere dermatofytose, da udslættet hos nogle forveksles med eksem eller psoriasis [10, 11]. I disse tilfælde påbegyndes behandling med topikale steroider eller calcineurinhæmmere, som virker immunsupprimerende. Herved opnås bedre vækstbetingelser for dermatofytosen, der tilmed kan skifte morfologi, således at diagnosticering af infektionen

vanskeliggøres yderligere. Dette fænomen kaldes tinea incognito [9, 12-15].

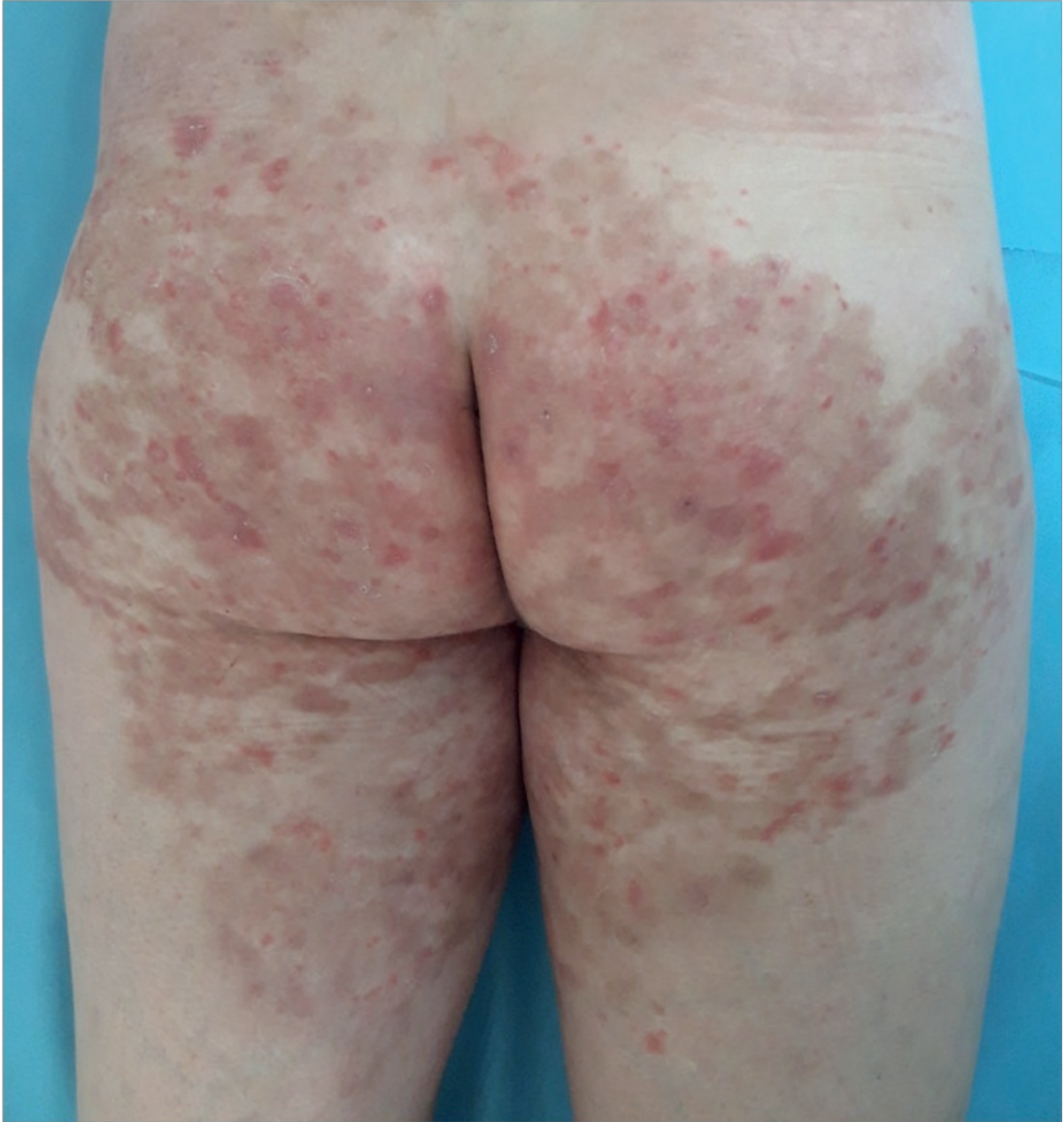
I et nyligt systematisk review om invasive dermatofytoser fandt man blandt 160 cases, at 64% af patienterne var mænd med en gennemsnitsalder på 43 år. De hyppigste disponerende faktorer til invasiv infektion var organtransplantation (27%), brug af topikalt steroid (16%), genetiske immundefekter (14%) samt diabetes (14%). Størstedelen af de invasive dermatofytoser var forudgået af en overfladisk svampeinfektion (57%). Det hyppigst forekomne agens var *T. rubrum* (53%), efterfulgt af *T. mentagrophytes* (7,5%), *M. canis* (6,9%), *T. tonsurans* (5,6%), *T. interdigitale* (5,0%) og *T. violaceum* (3,8%). Reviewet viste også, at patienter med genetisk immundefekt i form af caspaserekrutteringsprotein domæne 9 (*CARD9*)-mutationer oftere havde dissemineret infektion, multiple dermatofytager og en højere gennemsnitlig dødelighed, sammenlignet med cases uden [16].

Forskellige dybe dermatofytinfektioner

Majocchi granulom

Majocchi granulom er en dyb, perifollikulær dermatofytose, der typisk manifesterer sig i to forskellige kliniske former afhængigt af individets immunstatus. Hos immunkompetente patienter fremtræder infektionen oftest i en perifollikulær, papuløs form med en lokaliseret dermal infektion. Den er oftest lokaliseret på underekstremiteter, da traumatisk påvirkning og spredning ved barbering kan være forværende faktorer (Figur 1). Hos immuninkompetente patienter ses oftere dybe, subkutane plaques med grupperede, nodulære læsioner samt fluktuerende abscesser, der kan fremstå som bakterielle furunkler eller karbunkler [3, 9, 10]. Ætiologien til Majocchi granulom er afhængig af det geografiske område, men *T. rubrum* er det hyppigste agens hos både immunkompetente og -inkompetente patienter og er beskrevet som udløsende årsag i omtrent 55-70% af tilfældene [4, 8]. Derudover ses Majocchi granulom ved infektion med *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *M. canis* og *E. floccosum* [3, 9, 10].

FIGUR 1 Majocchis granulom hos en immunkompetent patient.



Kerion celsi

Kerion celsi, bikagedannelse, er en dyb manifestation af tinea capitis, der hyppigst ses hos børn og forårsages af *M. canis*, *T. mentagrophytes* eller *T. verrucosum* [17-19]. Det kliniske billede er et ømt, erytematøst plaque med suppuration i hårbunden, hvor der ses alopeci i området for infektionen (Figur 2). Suppurationen kan mistolkes som bakteriel infektion, og ofte foretages kirurgisk incision på mistanke om absces, hvilket ikke er hensigtsmæssigt. Det er vigtigt at initiere systemisk antimykotisk behandling hurtigst muligt for at undgå permanent hårtab [17-19].

FIGUR 2 Kerion celsi hos en immunkompetent patient.



Dermatofyteumycetom og -pseudomycetom

Dette er sjældne manifestationer af kronisk dyb dermatofytose, hvor infektionen indkapsles i dermis, og der opstår en tumorproces med central nekrose omringet af granulationsvæv [20, 21]. Klinisk fremstår eumycetomer og pseudomycetomer som uømme noduli. Disse kan være suppurerende og fistulære til hulrum eller andre organer. *M. canis* er beskrevet som hyppigt udløsende årsag i flere cases [9, 20-22].

Systemisk dermatofytose

Systemisk dermatofytose er hæmatogen spredning af dermatofytter til andre organer inklusive huden. Denne er ofte af kronisk karakter, og hos immuninkompetente patienter kan den være livsfarlig. De er svære at behandle, både grundet spredningen og værtens ringe immunkapacitet. De hyppigste publicerede agenser er *T. violaceum*, *T. rubrum* og *T. verrucosum* [3, 23]. Risiko er forbundet til genetisk defekt i *CARD9* og andre immundefekter, der hovedsageligt er involveret i aktiveringen af cytokiner [24].

Diagnostik

Dermatofytinfektioner kan påvises ved at analysere repræsentativt materiale fra hud, hår eller negle. Konventionel mykologisk diagnostik består af direkte mikroskopi, dyrkning og/eller molekylær diagnostisk undersøgelse, f.eks. PCR. Ved dybe infektioner foretages ofte histologisk undersøgelse af biopsimateriale for at påvise hyfer og konidier [8].

Direkte mikroskopisk undersøgelse af prøvematerialet kan give information om, hvorvidt der findes svamp i

prøvematerialet, men undersøgelsen er hverken genus- eller speciesspecifik. Materialet tilsættes kaliumhydroxid og mikroskoperes i fasekontrastmikroskop eller farves med optisk hvidt og mikroskoperes i fluorescensmikroskop [6, 8].

Dyrkning kan bidrage til at identificere den enkelte slægt og kan også bruges til behandlingsmonitorering, idet den kan påvise, om svampen er vital. Denne proces tager op til fire uger. Molekylære diagnostiske metoder som PCR eller matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) er hurtigere og kan identificere dermatofytter inden for timer. Det er endnu ikke muligt herved at påvise, om dermatofytten er vital, men metoderne har den fordel, at de er hurtige og sensitive [8]. Speciesdiagnostik er vigtig for at adskille dermatofytter fra andre svampearter og for at målrette behandlingen [25].

Histologisk undersøgelse af biopsimateriale fra en læsion farves med Grocott methenamine silver (GMS) eller periodic acid-Schiff (PAS), da farvningen muliggør, at der ses hyfer og konidier.

Det typiske billede ved en dermatofytinfektion er hyperkeratose med fokal parakeratose i keratinlaget. I epidermis ses spongiose og mikroabscesser med neutrofile granulocytter, mens der i dermis ses varierende grad af perivaskulære lymfocytter og plasmaceller samt træk af papillært ødem [6, 7, 26].

Ved dybe dermatofytoser ses der omfattende inflammation omkring hårfolliklerne. Hvis inflammationen er domineret af neutrofile granulocytter, taler dette for kerion, mens forekomst af mononukleære celler taler for Majocchis granulom. I begge tilfælde kan der ses kæmpeceller og ofte hyfer i folliklerne. Anledningsvis kan dermatofytosen skabe en nodulær læsion, der kan ligne et mycetom. I alle tilfælde, hvor dermis er involveret, eller der ses vaskulær invasion, er det vigtigt at vurdere, om dermatofytosen kan progredierte systemisk [6, 26].

Undertiden ses dyb dermatofytose ved den histologiske undersøgelse, mens mykologisk undersøgelse er negativ. I tilfælde med diskordante resultater er det vigtigt at overveje dyb dermatofytose som diagnose samt overveje at foretage en ny biopsi med henblik på dyrkning og behandling [26].

Behandling

Systemisk behandling er indiceret ved dybe dermatofytoser. Førstevalgsbehandlingen afhænger af arten, da antimykotikafølsomheden varierer. Adjuverende topikal behandling anbefales og kan samtidig mindske risikoen for smittespredning. Monoterapi med lokalbehandling vil ofte være utilstrækkelig, idet konidier kan persistere i hårfolliklerne samt i dermis [8]. Ved behandling i områder med terminalhår kan kortklipning af håret give et signifikant hurtigere behandlingsrespons [8].

De hyppigst anvendte systemiske behandlinger af dermatofytose er terbinafin, itraconazol og griseofulvin, og sjældnere anvendes fluconazol. Behandlingsvalg er genus- og speciesafhængig, f.eks. er førstelinjebehandling af *Trichophyton* spp. terbinafin, mens griseofulvin er førstevalg til *Microsporum* spp. [27]. Der er dog undtagelser, idet man blandt andet bør være opmærksom på høj terbinafinresistens for *T. indotineae*-infektioner.

Behandlinger med systemiske antimykotika kræver særlig opmærksomhed på kontraindikationer samt risiko for bivirkninger og interaktioner med anden medicin [8].

Systemisk behandling bør monitoreres løbende med vurdering af leverbiokemi og hæmatologiske kvantiteter. Behandlingseffekten vurderes løbende ved klinisk kontrol og mykologisk undersøgelse. Behandlingen seponeres ved klinisk respons samt negativ dyrkning [8], og den bør foregå i infektionsmedicinsk eller dermatologisk speciallæge-regi.

Forebyggelse

Patienter med kerion og tinea capitis kan forhindre yderligere smitte ved ikke at dele udstyr med andre eller gå til frisør. Hvis smitekilden er et dyr, bør dette behandles hos dyrlæge (Tabel 1). Ketoconazolshampoo kan anvendes profylaktisk til den øvrige husstand. For øvrige lokalisationer med dermatofyrose anbefales, at genstande og tekstiler rengøres ved at koge i 5 min, vaske ved mindst 60 °C eller desinficere med Rodalon i et døgn og efterfølgende foretage almindelig vask.

Derudover skal patienter anbefales at undlade barbering af de inficerede områder for at hindre spredning [8, 28].

Prognose

Der må forventes øget forekomst af dybe dermatofytoser grundet demografiske ændringer med flere ældre samt et deraf afledt større antal patienter i immundæmpende behandling. Dermatofytoser kan recidivere, hvis infektionen ikke behandles tilstrækkeligt. Der skal særligt være opmærksomhed på kronisk infektion på fødder samt i negle. Der kan opstå ændret pigmentering, arvævsdannelse samt alopeci efter opheling [3].

Der er på verdensplan en stigende forekomst af terbinafinresistente stammer, hvilket må medføre øget opmærksomhed, særligt ved behandlingssvigt [29]. Terbinafinresistens giver i sig selv ikke anledning til dyb dermatofyrose, da den primært bestemmende faktor herfor er patientens immunforsvar. Dog giver antimykotikaresistens anledning til mere udbredte superficielle infektioner og mulig kombinationsbehandling med topikalt steroid, hvilket disponerer til tinea incognito, der kan være forløber for dyb infektion, som beskrevet ovenfor [30].

Konklusion

Dybe dermatofytoser progredierer fra superficielle infektioner og ses overvejende hos immuninkompetente patienter. Korrekt diagnostik er vigtig for hurtigt at få iværksat relevant behandling. Behandling med systemiske antimykotika er indiceret, men kræver opmærksomhed på interaktioner, og relevant monitorering af behandlingseffekten og bivirkninger anbefales.

Korrespondance *Christian Schmidt Mortensen*. E-mail: christiansm1992@gmail.com

Antaget 13. september 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser til Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Mikrobiologiske Analyser, Aarhus Universitetshospital, og Patologisk Afdeling, Histopatologiske Analyser, Aarhus Universitetshospital

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V05240309

doi 10.61409/V05240309

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Deep dermatophyte infections

Deep dermatophytosis is a rare condition in which dermatophytes invade deep into the skin. Predisposing factors include chronic superficial dermatophytosis, immunosuppression or the use of topical steroids. Clinical, mycological, and histological examination are crucial for accurate diagnosis. Microscopy and culture or molecular diagnostic are useful tools when identifying the causative dermatophyte species. Species-directed systemic antimycotic treatment is golden standard and require careful consideration of potential drug-drug interactions and monitoring for both efficacy and side effects, as argued in this review.

REFERENCER

1. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):197-201. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.005>
2. Richard MA, Paul C, Nijsten T et al. The journey of patients with skin diseases from the first consultation to the diagnosis in a representative sample of the European general population from the EADV burden of skin diseases study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(suppl 7):17-24. <https://doi.org/10.1111/jdv.18916>
3. Castellanos J, Guillén-Flórez A, Valencia-Herrera A et al. Unusual inflammatory Tinea infections: Majocchi's granuloma and deep/systemic dermatophytosis. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(11):929. <https://doi.org/10.3390/jof7110929>
4. Vermout S, Tabart J, Baldo A et al. Pathogenesis of dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):267-75. <https://doi.org/10.1007/s11046-008-9104-5>
5. Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):185-9. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.015>
6. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):247-80. <https://doi.org/10.1128/CMR.00053-10>
7. Weitzman I, Padhye AA. Dermatophytes: gross and microscopic. *Dermatol Clin*. 1996;14(1):9-22. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70320-x](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70320-x)
8. Saunte DML, Hald M, Lindskov R et al. Guidelines for superficielle svampeinfektioner. 2. udg. Dansk Selskab for Dermatologi, 2012. https://dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Guidelines-for-superficielle-svampeinfektioner_version-2.pdf (sep 2024)
9. Boral H, Durdu M, Ilkit M. Majocchi's granuloma: current perspectives. *Infect Drug Resist*. 2018;11:751-760. <https://doi.org/10.2147/IDR.S145027>
10. Ilkit M, Durdu M, Karaka M. Majocchi's granuloma: a symptom complex caused by fungal pathogens. *Med Mycol*. 2012;50(5):449-57. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.669503>
11. Radentz WH, Yanase DJ. Papular lesions in an immunocompromised patient. *Trichophyton rubrum granulomas (Majocchi's granuloma)*. *Arch Dermatol*. 1993;129(9):1189-90, 1192-3. <https://doi.org/10.1001/archderm.1993.01680300119022>
12. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Tinea incognito - a great physician pitfall. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(3):312. <https://doi.org/10.3390/jof8030312>
13. Arenas R, Moreno-Coutiño G, Vera L, Welsh O. Tinea incognito. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):137-9. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.011>
14. Drivenes JL, Ramsing M, Bygum A. Majocchi's granuloma - the great mimicker: a case report. *Case Rep Dermatol*. 2023;15(1):190-193. <https://doi.org/10.1159/000533475>
15. Ghaderi A, Tamimi P, Firooz A et al. Updates on Tinea incognita: literature review. *Curr Med Mycol*. 2023;9(2):52-63. <https://doi.org/10.22034/cmm.2023.345069.1425>
16. Wang R, Huang C, Zhang Y, Li R. Invasive dermatophyte infection: a systematic review. *Mycoses*. 2021;64(4):340-348. <https://doi.org/10.1111/myc.13212>
17. Ion A, Popa LG, Porumb-Andrese E et al. A current diagnostic and therapeutic challenge: Tinea capitis. *J Clin Med*. 2024;13(2):376. <https://doi.org/10.3390/jcm13020376>
18. Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MFM et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):454-63. <https://doi.org/10.1111/bjd.13196>
19. John AM, Schwartz RA, Janniger CK. The kerion: an angry tinea capitis. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):3-9. <https://doi.org/10.1111/ijd.13423>

20. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas-Guzman R. Morphological findings of deep cutaneous fungal infections. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(7):531-53; quiz 554-6. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31829cc6f3>
21. Relhan V, Mahajan K, Agarwal P, Garg VK. Mycetoma: an update. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):332-340. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_476_16
22. Berg JC, Hamacher KL, Roberts GD. Pseudomycetoma caused by *Microsporum canis* in an immunosuppressed patient: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2007;34(5):431-4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00628.x>
23. Kershenovich R, Sherman S, Reiter O et al. A unique clinicopathological manifestation of fungal infection: a case series of deep dermatophytosis in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(5):697-704. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0276-y>
24. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB et al. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1704-1714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208487>
25. Lin BB, Pattle N, Kelley P, Jaksic AS. Multiplex RT-PCR provides improved diagnosis of skin and nail dermatophyte infections compared to microscopy and culture: a laboratory study and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;101(3):115413. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115413>
26. Hoss D, Berke A, Kerr P et al. Prominent papillary dermal edema in dermatophytosis (tinea corporis). *J Cutan Pathol.* 2010;37(2):237-42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2009.01314.x>
27. Chen X, Jiang X, Yang M et al. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD004685. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004685.pub3>
28. Skaastrup KN, Astvad KMT, Arendrup MC et al. Disinfection trials with terbinafine-susceptible and terbinafine-resistant dermatophytes. *Mycoses.* 2022;65(7):741-746. <https://doi.org/10.1111/myc.13468>
29. Ebert A, Monod M, Salamin K et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: a multicentre study. *Mycoses.* 2020;63(7):717-728. <https://doi.org/10.1111/myc.13091>
30. Verma SB, Zouboulis C. Indian irrational skin creams and steroid-modified dermatophytosis - an unholy nexus and alarming situation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(11):e426-e427. <https://doi.org/10.1111/jdv.15025>