

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V08200572

Malassezia-follikulitis

Mattias A.S. Henning¹, Gregor B. Jemec^{1, 2} & Ditte M.L. Saunte^{1, 2}

1) Dermatovenerologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Institut, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V08200572

Gærsvampen *Malassezia* knyttes til hudsygdommene *Malassezia (Pityrosporum)*-follikulitis (MF), pityriasis versicolor, seborroisk dermatitis og head and neck-dermatitis [1]. Denne artikel omhandler MF, som er en betændelsestilstand i hårsække med tilhørende talgkirtler [1]. De enkelte MF-elementer kan være kløende og opfattes ofte som behandlingsresistent acne vulgaris, da både MF og acne vulgaris ses som papulo-pustuløse elementer på seborroiske hudområder [1]. Behandlingen af MF adskiller sig dog fra behandlingen af akne, hvorfor korrekt diagnostik er vigtig [1-3].

HOVEDBUDSKABER

- *Malassezia*-follikulitis ligner akne, men behandles anderledes.
- Mikroskopi eller biopsi er ofte nødvendig for at stille den korrekte diagnose.
- Patienter, hvor man har mistanke om behandlingsrefraktær akne, bør udredes for *Malassezia*-follikulitis

EPIDEMIOLOGI

MF blev første gang beskrevet i 1969 af *Weary et al* som et forbigående akneiformt udslæt hos en patient, der var i behandling med bredspektrede antibiotika [4, 5]. Epidemiologiske opgørelser har vist, at MF forekommer hos 1-4% af befolkningen i Europa og Kina og hos 16% af befolkningen på Filippinerne [6]. Forekomsten er som regel højere i lande med tropisk klima pga. varme og fugt [6]. Andre væsentlige risikofaktorer er diabetes mellitus, hyperhidrose, nedsat immunforsvar og brug af antibiotika, glukokortikoider og immunsuppressiv medicin [1, 6, 7]. Forekomsten af MF er formentlig underrapporteret, da det ofte fejldiagnosticeres [5].

ÆTIOLOGI

Malassezia er en lipofil gærsvamp, som indgår i hudens normalflora [5]. Der er indtil nu identificeret 17 forskellige arter, hvor *M. globosa*, *M. restricta* og *M. sympodialis* er de hyppigst isolerede fra MF-læsioner [5, 8]. Under favorable betingelser kan *Malassezia* invadere og kolonisere hårsække og tilhørende talgkirtler med konidier og, sjældnere, hyfer [7]. Dette udløser et inflammationsrespons, som giver perifollikulær erytem og pusteldannelse, fortrinsvis på seborroiske hudområder [7].

PATOFYSIOLOGI

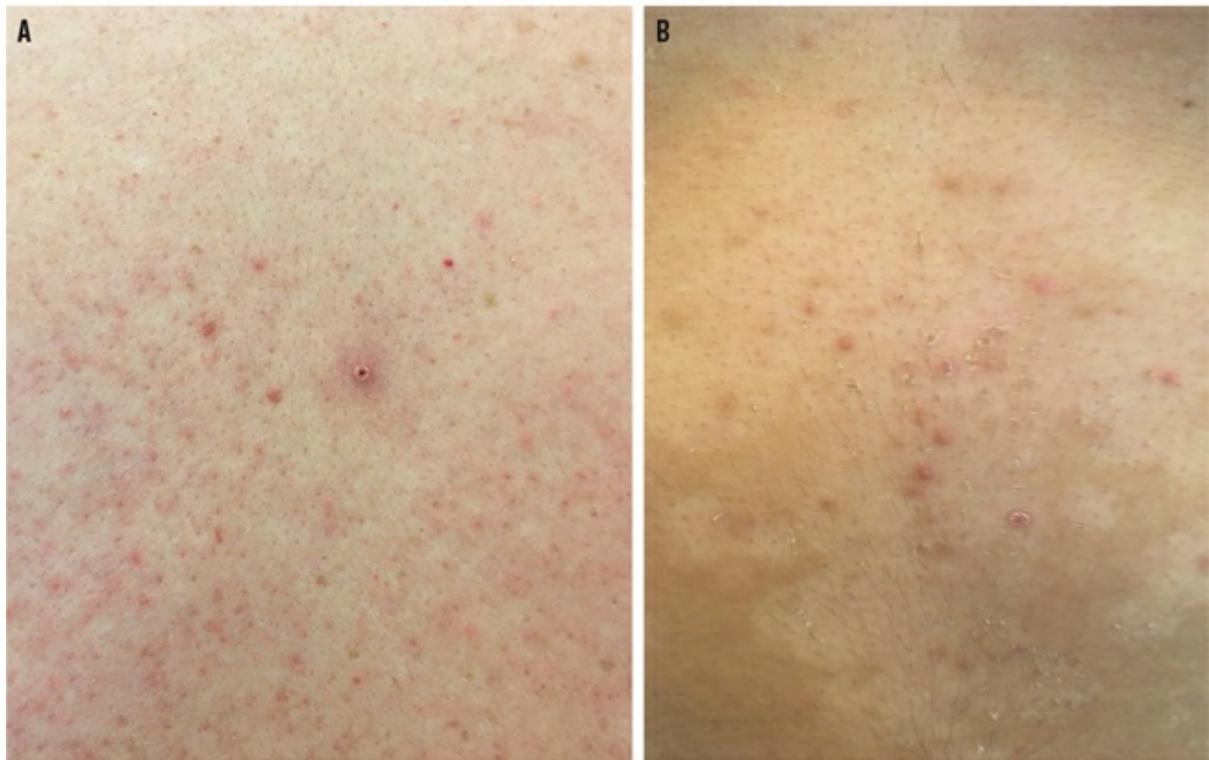
Et samspil mellem flere faktorer disponerer til udvikling af MF [9]. De mest betydende af disse er okklusion af

talgkirtlen pga. brug af hudplejemidler, øget produktion af sebum og ændret hudflora med overvækst af *Malassezia* pga. hæmmet immunforsvar eller efter brug af antibiotika [9]. Dette fører til *Malassezia*-invasion af hårsække og talgkirtler [9]. Herved skades epitellaget ved hydrolyse af triglycerider, hvilket medfører et inflammationsrespons med aktivering af lymfocytter, makrofager, neutrofile granulocytter og komplementsystemet [7, 9]. Ydermere opregulerer keratinocytter og myeloidceller i huden produktionen af proinflammatoriske cytokiner, herunder interleukin (IL)-1a, IL-6, IL-8, IL-12 og tumornekrosefaktor-alfa, og antiinflammatoriske cytokiner, såsom IL-4 og IL-10 ved hjælp af toll-like-receptor 2 [9]. Immunforsvaret udvikler også specifikke antistoffer mod den angribende *Malassezia*-art [9].

KLINIK

MF rammer oftest teenagere, yngre voksne og disponerede individer, f.eks. immunsupprimerede [7, 9, 10]. Det viser sig klinisk ved 2-4 millimeter store monomorfe papulo-pustuløse follikulære elementer med omkringliggende erytem på prædilektionsstederne bryst, ryg, skuldre og nakke, ofte med ledsagende kløe (Figur 1) [7, 9]. Patienten fra Figur 1B havde samtidig pityriasis versicolor, hvilket bør øge mistanken om MF. Svære tilfælde af MF kan også være polymorfe med central umbodannelse som ved molluskler og afficere ansigt og skalp. Mere sjældent kan konfluerende plaques eller prurigolignende elementer ses som følge af kronisk kradsning [7, 9].

FIGUR 1 / A. Ryg med *Malassezia*-follikulitis med monomorfe papulo-pustuløse follikulære elementer og et enkelt element med perifer skælkrave. B. Bryst med *Malassezia*-follikulitis med papulo-pustuløse follikulære elementer med skælkrave og hypopigmenteringer med skæl forenelig med pityriasis versicolor.



DIFFERENTIALDIAGNOSER

De tre væsentligste differentialdiagnoser til MF er acne vulgaris, bakteriel follikulitis og eosinofil follikulitis [1]. Se Tabel 1 for oversigt over differentialdiagnoser.

Acne vulgaris er vanskelig at adskille klinisk fra MF og kendetegnes ved tilstedeværelsen af komedoner, eventuelt cyster, og sjældent kløe [7, 9]. I flere studier har man fundet, at 6-75% af patienter med MF også har acne vulgaris, og det skyldes formentlig, at okklusion af talgkirtler disponerer til udvikling af begge tilstande [9].

Bakteriel follikulitis kendetegnes af et follikulært udslæt, som ved infektion af den dybere del af hårfolliklen kan ledsages af purulent sekretion og sjældent feber [11].

Eosinofil follikulitis viser sig ved et kløende udslæt med papler og pustler i seboroiske hudområder og er ofte associeret med hæmatologisk cancer, hiv og aids [12]. Der kan ses samtidig perifer eosinofili [12].

TABEL 1 / Karakteristika af *Malassezia*-follikulitis og differentialdiagnoser [1, 11, 12].

	Malassezia-follikulitis	Acne vulgaris	Bakteriel follikulitis	Eosinofil follikulitis
Komedoner	Nej	Ja	Nej	Nej
Kløe	Ja	Nej	Nej	Ja
Typisk lokalisation	Nakke, skuldre, bryst, ryg	Ansigt, truncus	Ansigt, skalp, truncus, balder, arme, ben, i tilfældigt mønster	Ansigt, skalp, nakke, truncus, arme, ben
Diagnostisk metode	Histologi, mikroskopi	Klinisk undersøgelse	Histologi, mikrobiologi	Histologi, mikroskopi

DIAGNOSTIK

MF diagnosticeres ud fra genkendelse af det ovennævnte kliniske billede. Derudover kan den kliniske undersøgelse suppleres med bedside Wood's light (bølgelængde 320-400 nm), hvor pustlerne/follikeludmundingen fluorescerer gul-grønt [9, 13]. MF-diagnosen bekræftes ultimativt ved mykologisk eller histologisk undersøgelse før initiering af systemisk antimykotisk behandling [9].

Til mykologisk analyse udføres der direkte mikroskopi af follikelindhold (pus) tilsat kaliumhydroxid og evt. et fluorescerende middel eller farvestof mhp. svampefarvning [2, 14]. Alternativt kan et Scotch tape-aftryk bruges, ved at man fjerner de øvre lag af folliklen og påsætter den klare tape, hvorved follikelindholdet overføres til tapen, som placeres på et objektglas og derefter mikroskoperes [2, 14]. Typiske fund ved mikroskopi er gærceller med unipolær knopskydning, der ses sjældent hyfer [2, 9]. Dyrkning har ikke plads i udredningen af MF, da *Malassezia* gror dårligt i almindelige vækstmedier [6]. Molekylærdiagnostik af *Malassezia* er ikke en rutineundersøgelse i Danmark [2].

Alternativt foretages der hudbiopsi mhp. histologisk undersøgelse [15]. Ved biopsi tages prøven som regel fra midten af folliklen. Biopsifund, der er forenelige med MF, udgøres af dilaterede hårfollikler med konidier, eventuelt hyfer og et omkringliggende infiltrat med lymfocytter, monocytter og neutrofile granulocytter [7, 9]. Ved biopsi kan man desuden differentiere mellem bakteriel follikulitis, eosinofil follikulitis og MF [2, 15].

BEHANDLING

Evidensen for behandlingen af MF er generelt lav og bygger på to randomiserede, kontrollerede studier, hvor man undersøgte effekten af behandling med systemisk itraconazol og ketoconazol over en 3-5-ugersperiode. Herudover findes der flere komparative og ikkekomparative, ikke-randomiserede interventionsstudier, caseserier og kasuistikker [9].

Topikal behandling

Topikal behandling omfatter i litteraturen clotrimazol, econazol, ketoconazol, miconazol, propylenglykol, selensulfid og sertaconazol [9]. For en oversigt over topikale præparater, der er tilgængelige i Danmark til behandling af MF, se **Tabel 2**. For de fleste med MF og især immunkompetente personer er topikal behandling kurativ [26]. Dansk Dermatologisk Selskab (DDS) anbefaler, at man vælger et kombinationspræparat med ketoconazol 2%-shampoo og topikalt aknemiddel til behandling af MF [2]. Bivirkningsprofilen ved topikal MF-behandling er generelt mild og omfatter hudirritation [27].

Peroral azolbehandling

Flere studier indikerer, at peroral behandling med azolpræparater er mere effektiv end topikal behandling, formentlig pga. bedre vævstilgængelighed, som tillader indholdsstoffet at trænge ind i hårfolliklen og der eradikere *Malassezia* [2]. En metaanalyse publiceret i 2020 med data fra syv observations- og interventionsstudier viste, at peroral azolbehandling suppleret med forskellige topikale behandlinger helbredte 94% af 139 patienter, mens topikal monoterapi med azol eller ikkeazolbehandling helbredte 86% af 261 patienter [26]. Oddsratio for peroral behandling suppleret med topikal behandling versus topikal monoterapi var 2,09 (95% konfidensinterval: 0,27-16,09) [26].

TABEL 2 / Publicerede topikale og systemiske behandlingsregimer med præparater tilgængelige i Danmark.

Indholdsstof	Dispenseringsform, -styrke	Studiepopulation, n	Regime	Followup		Reference
				tidspunkt	klinisk helbredelse, % (n)	
Clotrimazol	Creme, 1%	2 ^a	Ukendt regime	3 uger	0	[16]
	Ukendt	4 ^b	Ukendt regime	Ukendt	Ukendt	[17]
Econazol	Creme ^c	10	1 × dgl. i 7 dage	4 uger	70 (7)	[14]
			Herefter 1 × ugl. i 8 uger	8 uger	80 (8)	
Ketoconazol	Creme, 2%	37	2 × dgl. i 4 uger	4 uger	100 (37)	[18]
		9	Ukendt regime i 2-6 uger	2-6 uger	11 (1)	[19]
	79	3-4 × ugl. i 8-12 uger	8-12 uger	100 (79)	[20]	
		Ukendt, 2%	Ukendt regime	Ukendt	Ukendt	[21]
Miconazol	Creme, 2%	10	2 × dgl. i 4 uger	6 uger	0	[22]
Propylenglykol	Vand, 50%	12	2 × dgl. i 3 uger	3 uger	100 (12)	[14]
Selensulfid	Shampoo	25	1 × dgl. i 3 dage, herefter 1 × ugl.	3 uger	88 (22)	[14]
Fluconazol	Peroral	5 ^a	100-200 mg dgl. i 1-4 uger	Ukendt	80 (4)	[16]
		Ukendt	300 mg ugl. i 1-2 mdr.	Ukendt	Ukendt	[2]
Itraconazol	Peroral	12	100 mg dgl. i 2 uger	2, 4, 8 uger	Ukendt	[23]
		7	100 mg dgl. i 2 uger	2 uger	100 (7)	[18]
		5	200 mg dgl. i 1 uge	2 uger	100 (5)	[24]
		49	200 mg dgl. i 2 uger	2 uger	80 (39)	[6]
		13	200 mg dgl. i 1 uge	5 uger	69 (9)	[25]

ugl. = ugentlig.

a) Hjertetransplanterede patienter.

b) Knoglemarvstransplanterede patienter.

c) Findes kun som kombinationsmiddel i Danmark.

Den tilgængelige perorale azolbehandling i Danmark omfatter fluconazol og itraconazol [9]. For en oversigt se Tabel 2 og for en oversigt over peroral og topikal kombinationsbehandling med azolpræparater se **Tabel 3**. Initiering af peroral azolbehandling kræver mikroskopi- eller biopsiverificeret MF. Derudover anbefaler DDS, at peroral azolbehandling reserveres til personer med behandlingsrefraktær MF eller udbredt MF hos immunsupprimerede personer for at undgå at inducere et selektionstryk og antimykotisk resistensudvikling [2, 15]. Ved behov for systemisk azolbehandling mod MF anbefaler DDS, at man vælger itraconazol 200 mg dagligt i op til tre uger [2]. De hyppigste bivirkninger af peroral behandling med azolpræparater er abdominalia, diarré, kvalme, opkastning, hududslæt, lever- og nyretoksicitet samt hæmatopoietisk toksicitet [5, 9, 29]. Biokemisk screening anbefales derfor før påbegyndelse af peroral behandling med fluconazol og itraconazol [2]. Ved

normale levertal anbefales biokemisk kontrol efter 2-3 uger ved længevarende peroral behandling med fluconazol eller itraconazol [2]. Ved unormale levertal anbefales tæt monitorering eller konference med en mediciner [2]. Det bør noteres, at oral formulering af ketoconazol med indikationen kutane svampeinfektioner er blev taget af markedet af European Medicines Agency i 2013 pga. risiko for levertoksicitet [9].

TABEL 3 / Publicerede kombinationsbehandlingsregimer med perorale og topikale azolpræparater.

Regime	Studie- population, n	Followup		Reference
		tidspunkt	klinisk helbredelse, % (n)	
Fluconazol 100-200 mg dgl. i 1-3 uger + ketoconazol 2% shampoo 2 × dgl.	16	8-12 uger	100 (16)	[20]
Fluconazol 100 mg dgl. i 2 uger + ketoconazol 2% shampoo 3 × ugl.	1	24 mdr.	100 (1)	[28]
Itraconazol 200 mg dgl. i 4 uger + ketoconazol 2% creme 2 × dgl. i 4 uger	55	4 uger	Ukendt	[27]

ugl. = ugentlig.

Andre behandlinger

I et lille studie med seks deltagere med leversygdom eller behandlingsrefraktær MF har man undersøgt effekten af fotodynamisk terapi (PDT) [9]. Ved PDT påføres den læsionelle hud methylaminolevulinolcreme under okklusion i tre timer, hvorefter cremen fjernes, og hudområdet bestråles med rødt diodelys (bølgelængde 630 nm) i syv et halvt minut [9]. Tre deltagere havde god klinisk effekt efter tre behandlingssessioner hver anden uge [9]. Oral behandling med isotretinoin 40 mg dagligt i 20 uger er også undersøgt i en kasuistik, hvor man fandt god klinisk effekt, men med recidiv af MF efter ti måneder [30].

PROGNOSE

MF er en generende, men benign hudinfektion med en generelt god prognose, især for personer uden risikofaktorer [26, 29]. Tilstanden betragtes som ikkesmitsom, da den udvikles fra endogene *Malassezia*-arter sekundært til disponerende faktorer [29]. Inden for 1-12 måneder efter endt behandling får 25-100% dog recidiv [16, 22, 23]. For at forebygge recidiv bør man overveje præventiv ugentlig topikal behandling eller i sjældne tilfælde månedlig peroral behandling, især hos personer med flere risikofaktorer [5, 15].

KORRESPONDANCE: *Mattias A.S. Henning*. E-mail: maahe@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 5. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. november 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY**Malassezia folliculitis**

Mattias A.S. Henning, Gregor B. Jemec & Ditte M.L. Saunte

Ugeskr Læger 2020;182:V08200572

In this review, we discuss *Malassezia* folliculitis (MF), which is an inflammation in the hair follicles caused by different *Malassezia* species. The prevalence of MF in the population worldwide ranges from 1% to 17%. Clinically, it may be difficult to distinguish from acne vulgaris, as it presents as erythematous 2-4 mm large papules and pustules on the back, chest and neck. Adequate diagnostic methods, including microscopy or biopsy, are essential to confirm the MF diagnosis, and to ensure initiation of the appropriate anti-fungal treatment.

LITTERATUR

1. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. Malassezia-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:112.
2. Saunte DML, Hald M, Lindskov R et al. Guidelines for superficiele svampeinfektioner. 2nd ed. Dansk Selskab for Dermatologi, 2012.
3. Fox L, Csongradi C, Aucamp M et al. Treatment modalities for acne. *Molecules* 2016;21:1063.
4. Weary PE, Russell CM, Butler HK et al. Acneiform eruption resulting from antibiotic administration. *Arch Dermatol* 1969;100:179-83.
5. Rubenstein RM, Malerich SA. Malassezia (pityrosporum) folliculitis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:37-41.
6. Durdu M, Guran M, Ilkit M. Epidemiological characteristics of Malassezia folliculitis and use of the May-Grunwald-Giemsa stain to diagnose the infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:450-7.
7. Gupta AK, Batra R, Bluhm R et al. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:785-98.
8. Sparber F, LeibundGut-Landmann S. Host responses to Malassezia spp. in the mammalian skin. *Front Immunol* 2017;8:1614.
9. Vlachos C, Henning MAS, Gaitanis G et al. Critical synthesis of available data in Malassezia folliculitis and a systematic review of treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1672-83.
10. Yong AM, Tan SY, Tan CL. An update on pityrosporum folliculitis in Singapore from a single tertiary care dermatological centre. *Singapore Med J* (online 29. apr 2020).
11. Stulberg DL, Penrod MA, Blatny RA. Common bacterial skin infections. *Am Fam Physician* 2002;66:119-24.
12. Long H, Zhang G, Wang L et al. Eosinophilic skin diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2016;50:189-213.
13. Gupta LK, Singhi MK. Wood's lamp. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:131-5.
14. 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.
15. Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL et al. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Derm Venereol* 2015;95:12-9.
16. Rhie S, Turcios R, Buckley H et al. Clinical features and treatment of Malassezia folliculitis with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:215-9.
17. Bufill JA, Lum LG, Caya JG et al. Pityrosporum folliculitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1988;108:560-3.
18. Suzuki C, Hase M, Shimoyama H et al. Treatment outcomes for Malassezia folliculitis in the dermatology department of a university hospital in Japan. *Med Mycol J* 2016;57:E63-E66.
19. Levy A, Feuilhade de Chauvin M, Dubertret L et al. Malassezia folliculitis: characteristics and therapeutic response in 26 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:823-8.
20. Prindaville B, Belazarian L, Levin NA et al. Pityrosporum folliculitis: a retrospective review of 110 cases. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:511-4.
21. Sei Y. The efficacy of topical treatments against Malassezia folliculitis. *Mycoses Conference: 18th Congress of the*

-
- International Society for Human and Animal Mycology. Germany Conference Publication 2012:259.
22. Abdel-Razek M, Fadaly G, Abdel-Raheim M et al. Pityrosporum (Malassezia) folliculitis in Saudi Arabia – diagnosis and therapeutic trials. *Clin Experiment Dermatol* 1995;20:406-9.
 23. Kavanagh GM, Leeming JP, Marshman GM et al. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol* 1993;129:696-9.
 24. Caputo R, Barbaresi M. Itraconazole: new horizons. *G Ital Dermatol Venereol* 2002;2002:181-7.
 25. Parsad D, Saini R, Negi KS. Short-term treatment of pityrosporum folliculitis: a double blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:188-90.
 26. Chaitidis N, Festas C, Aritzi I et al. Oral treatment with/without topical treatment vs topical treatment alone in Malassezia folliculitis patients: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther* 2020;33:e13460.
 27. Pürnak S, Durdu M, Tekindal MA et al. The prevalence of Malassezia folliculitis in patients with papulopustular/comedonal acne, and their response to antifungal treatment. *Skinmed* 2018;16:99-104.
 28. Ayers K, Sweeney SM, Wiss K. Pityrosporum folliculitis: diagnosis and management in 6 female adolescents with acne vulgaris. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:64-7.
 29. Vest BE, Krauland K. Malassezia furfur. *StatPearls*, 2020.
 30. Friedman SJ. Pityrosporum folliculitis: treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:632-3.