

Dermatomycose

A.P.M. Lavrijsen

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Correspondentieadres:

A.P.M. Lavrijsen

E-mail: a.p.m.lavrijsen@lumc.nl

Schimmelinfecties worden onderverdeeld in dermatomycosen, dit zijn oppervlakkige infecties die beperkt zijn tot de huid (inclusief haren en nagels) en de aangrenzende slijmvliezen, subcutane mycosen (meestal een gevolg van een directe inoculatie door trauma van schimmels die in de natuur voorkomen) en systemische mycosen waarbij ook andere organen zijn aangetast. Dermatomycosen van haren en nagels worden ook wel trichomycose of onychomycose genoemd. De schimmels die een dermatomycose kunnen veroorzaken kan men onderverdelen in dermatofyten, gisten zoals *Candida*- en *Malassezia*-soorten en non-dermatofyten (NDMs) zoals *Fusarium*, *Scopulariopsis* en *Aspergillus*. Een juiste diagnose met adequate behandeling van een dermatomycose is belangrijk omdat onvoldoende behandeling tot een chronische infectie met atypische klinische presentatie kan leiden.¹ Bovendien kunnen dermatomycosen een port d'entrée vormen voor bacteriën, wat kan leiden tot ernstige secundaire infecties van de huid zoals erysipelas.² Een infectie bij de immuungecompromiteerde gastheer kan diepere infecties in de dermis of systemische infecties veroorzaken.^{3,4} Een inadequate behandeling van een dermatomycose geeft bovendien risico's van verspreiding van de epidemie en de vorming van resistentie tegen antifungale middelen.² De meest recente epidemiologische gegevens over

het voorkomen van dermatomycosen in Nederland zijn afkomstig van huisartsenregistraties (2003). De incidentie van dermatomycosen in de huisartsenpraktijk is gemiddeld 31 per 1000 patiënten per jaar. In bijna de helft van de gevallen gaat het om een schimmelinfectie aan de voeten. De diagnose wordt in Nederland het minst gesteld bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 14 jaar.⁵ In dit artikel worden enkele actuele onderdelen behandeld en wordt geen volledigheid nagestreefd.

TAXONOMIE EN NAAMGEVING

Het classificatiesysteem van schimmels is toe aan een nieuwe versie. Momenteel vinden veranderingen in de indeling en naamgeving van schimmels plaats. Een eerste aanzet hiertoe is gegeven in een tweetal internationale expert symposia gehouden in Amsterdam: One Fungus = One Name Symposium en het One Fungus = Which Name symposium. Dit heeft geresulteerd in de internationaal erkende *Code of Nomenclature of Algae, Fungi and Plants* (2013), waarbinnen nieuwe regels voor de naamgeving van schimmels zijn vastgelegd. Voordat deze code er was, werd toegestaan dat schimmels bekend stonden onder meerdere namen zoals verschillende namen voor ongeslachtelijke en seksuele morfologische stadia van een schimmel.⁶ Sommige schimmels zijn in het verleden meerdere malen beschreven onder verschillende namen zoals het geval is met *Candida albicans*. De noodzaak tot veranderingen in de classificatie en naamgeving werd ook ingegeven door moleculair biologisch onderzoek van schimmels. Met behulp van dit type onderzoek werd enerzijds aangetoond dat schimmels die bekend waren onder verschil-

lende namen uiteindelijk genetisch identiek zijn en anderzijds dat traditionele soorten zeer heterogeen zijn.

Parallel hieraan, is er sprake van een aanzienlijke uitbreiding van het aantal klinisch relevante schimmels. Dit wordt vooral toegeschreven aan een toename van immuun gecompromitteerde patiënten, maar de toename van kennis verkregen met moleculair biologische technieken speelt hierbij ook een rol. De gewoonte om de naam van de schimmel te gebruiken als basis voor de naam van de nieuwe ziekte bleek steeds minder bruikbaar. Dit was de reden dat de International Society of *Human and Animal Mycology* (ISHAM) adviseert mycosen als volgt te benoemen: Ziekte A veroorzaakt door pathogeen B. Het gebruik van termen zoals fusariosis en trichosporonosis wordt dus ontmoedigd en vervangen door het gebruik van 'eumycetoma veroorzaakt door *Fusarium*-soorten' of 'gedissemineerde mycose veroorzaakt door *Trichosporon*-soorten'.⁷

Als nieuwe onderzoekstechnieken beschikbaar komen in de klinische praktijk, zullen klinici ook nieuwe soorten kunnen herkennen. Mycologen adviseren te wachten tot er op basis van voldoende data duidelijkheid en consensus is bereikt met betrekking tot de nieuw ontdekte schimmelsoorten en hun naam en plaats in het taxonomisch systeem. Vooral nog is het advies om zolang nieuw ontdekte soorten in de dagelijkse klinische praktijk niet verschillend blijken te zijn deze 'verwanten' samen te voegen als soorten 'complexen'.⁷

DERMATOMYCOSE VEROORZAAKT DOOR DERMATOFYTEN

De dermatomycosen veroorzaakt door dermatofytsoorten (species) zijn wereldwijd de meest voorkomende schimmelinfecties en worden ook wel tinea of dermatofytose genoemd. Moleculair onderzoek heeft tot resultaat gehad dat veel variëteiten die vroeger als aparte dermatofytsoorten werden beschouwd op dit moment bij andere soorten zijn ingedeeld,

Tabel 1. Antropofielen dermatofyten (gebaseerd op referentie 8).

Wereldwijde distributie
<i>Trichophyton rubrum</i>
voormalig <i>Trichophyton megninii</i> (Portugal, Spanje, Sardinië, Burundi)
voormalig <i>Trichophyton kanei</i> (Noord America, Europa, Afrika)
voormalig <i>Trichophyton krajdenui</i> (Noord America, Europa)
voormalig <i>Trichophyton raubitschekii</i> (Azie, Mediterranean region, Zuid Afrika, Zuid America)
<i>Trichophyton interdigitale</i>
<i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Microsporum audouinii</i>
Distributie in specifieke gebieden
<i>Trichophyton schönleinii</i> (Eurazië, Noord Afrika)
<i>Trichophyton violaceum</i> (Oost Europa, Noord Afrika, Centraal Amerika)
voormalig <i>Trichophyton gourvilii</i> (West en Centraal Afrika)
voormalig <i>Trichophyton soudanense</i> (Afrika)
voormalig <i>Trichophyton yaoundei</i> (Centraal en Zuidoost Afrika)
<i>Microsporum ferrugineum</i> (Azië, Oost Europa, Afrika)
<i>Trichophyton concentricum</i> (eilanden in de Stille Oceaan, Zuidoost Azië, Centraal Amerika)

zodat hun aantal beheersbaar is geworden (tabel 1 en 2).⁸ Omdat dermatofyten keratofiel zijn, beperkt de infectie zich tot het stratum corneum van de epidermis, in en rond de volledig gekeratijniseerde haarschacht en in de nagelplaat en het gekeratijniseerde nagelbed. Bij de gezonde populatie treedt er zelden een diep dermale of agressieve invasieve infecties op.⁹

Op basis van hun geslacht (genus) kunnen dermatofyten worden onderverdeeld in drie groepen: *Trichophyton*, *Microsporum* en *Epidermophyton*.² Op basis van hun wijze van overdracht, worden de dermatofyten ingedeeld als antropofiel, zoöfiel en geofiel (tabel 1 en 2). De antropofiele dermatofyten wor-

Tabel 2. Zoöfiele en geofiele dermatofyten (gebaseerd op referentie 8).

Zoöfiele dermatofyten (belangrijkste gastheer)	Geofiele dermatofyten
<i>Trichophyton erinacei</i> (egels)	<i>Trichophyton ajelloi</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (o.a. knaagdieren)	<i>Trichophyton eboreum</i>
<i>Trichophyton interdigitale</i> (o.a. knaagdieren)	<i>Trichophyton flavescens</i>
<i>Trichophyton simii</i> (apen)	<i>Trichophyton gloriae</i>
<i>Trichophyton equinum</i> (paarden)	<i>Trichophyton phaseoliforme</i>
<i>Trichophyton verrucosum</i> (o.a. vee)	<i>Trichophyton terrestre</i>
<i>Microsporum amazonicum</i> (ratten)	<i>Trichophyton thuringiense</i>
<i>Microsporum canis</i> (o.a. katten en honden)	<i>Trichophyton vanbreuseghemii</i>
<i>Microsporum gallinae</i> (uilen en andere vogels)	<i>Microsporum cookei</i>
<i>Microsporum nanum</i> (varkens)	<i>Microsporum fulvum</i>
<i>Microsporum persicolor</i> (woelmuizen en andere knaagdieren)	<i>Microsporum gypseum</i>
<i>Microsporum praecox</i> (paarden)	<i>Microsporum racemosum</i>

den overgebracht door menselijk contact, de zoöfiële dermatofyten zijn primair pathogeen voor dieren die voor de verspreiding zorgen en de geofiele dermatofyten leven als saprofyt in de grond en geven zelden een infectie bij de mens. Infecties veroorzaakt door dermatofyten worden meestal ingedeeld op basis van de plaats van de infectie en niet op basis van de dermatofytsoort, zoals tinea capitis (hoofdhuid), tinea corporis (haarloze huid van het lichaam), tinea pedis (voet), tinea unguium (nagel), tinea manuum (handen), tinea inguinalis (liezen) en tinea barbae (baardstreek).¹⁰

Dermatofyten komen wereldwijd voor en geschat wordt dat 20%-25% van de wereldbevolking ten minste één soort dermatofytose heeft.¹¹ Het voorkomen van dermatofyten en dermatofytose in een bepaald gebied hangt af van klimaat (vaker in tropisch en subtropisch klimaat), milieu of sociaal-economische factoren, immigratie en toerisme, en heeft de neiging om na verloop van tijd te veranderen.¹¹ De meest voorkomende dermatofyten in Europa zijn *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis* en *Trichophyton interdigitale*; in Azië en Australië, *Trichophyton rubrum* en *Trichophyton interdigitale*; in Afrika, *Microsporum audouinii* en *Trichophyton violaceum* en in Amerika *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* en *Trichophyton interdigitale*.¹² De meerderheid van dermatomycosen worden veroorzaakt door slechts vijf of zes dermatofyten. *Trichophyton rubrum* is de meest voorkomende humane pathogeen wereldwijd. *Trichophyton rubrum* veroorzaakt ongeveer 69,5% van alle *Trichophyton*-infecties, gevolgd door *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton verrucosum* en *Trichophyton tonsurans*.¹⁰

Pathogenese

Een dermatofyteninfectie verloopt in de drie fasen.^{8,10}

1. Inoculatie en hechting van schimmels (vaak sporen) op het huidoppervlakte. Deze hechting wordt gefaciliteerd door afwijkingen, beschadigingen, maceratie en occlusie.
2. Indien de schimmellelementen lang genoeg aanwezig zijn op het stratum corneum vindt groei en verspreiding plaats. Tijdens hun groei produceren dermatofyten talrijke enzymen, waaronder keratinases, waardoor ze met name keratines maar ook andere eiwitten, lipiden en DNA kunnen degraderen en utiliseren.⁸ De release van keratinase activeert keratinocyten, de huidbarrière raakt beschadigd en de proliferatie van basale keratinocyten neemt toe.
3. Hierna ontstaan binnen dagen tot weken huidafwijkingen met een inflammatoire gastheerrespons waarbij zowel het aangeboren als verworven immuunsysteem betrokken is. Antimicrobiële eiwitten (zoals hBD₂, hBD₃ en psoriasin) en toll-like receptoren (TLR₂ en TLR₄) komen verhoogd tot expressie wat aangeeft dat het aangeboren immuunsysteem een rol speelt bij het beheersen van de infectie.¹³ Er kan zowel een humorale als vertraagd type cellulair reactie optreden. Er vindt productie van antilichamen plaats en specifieke afweercellen worden geactiveerd. De antilichamen kunnen soms zowel in bloed als weefsel worden aangetoond. Er is weinig bewijsvoering dat

deze antilichamen beschermend werken. De aanwezigheid van verhoogd IgE is geassocieerd met een chronisch beloop.⁸

Predisponerende omgevingsfactoren zijn vochtigheidsgehalte, occlusieve schoenen, natte omgevingen, huisdieren en mensen met infecties, en gekoloniseerde voorwerpen en oppervlakken.

Schimmel-gastheerrelatie

De klinische presentatie van dermatofytosen varieert en is afhankelijk van zowel de gastheerfactoren, omgevingsfactoren als factoren van de dermatofytsoort. Onderzoek van de dermatofyt-gastheerrelatie hebben een interessant paradigma verduidelijkt: hoe beter een dermatofyt is aangepast aan de menselijke gastheer, hoe milder de ontstekingsreactie neigt te zijn. Oppervlakkige infecties (in vergelijking met diepe infecties) veroorzaken in het algemeen minder ontsteking en wijzen op een goede overlevingsstrategie van de dermatofyten.¹⁰

Dermatofytfactoren

De volgende factoren van de dermatofyt spelen een rol bij een tinea-infectie: het aanpassingsvermogen aan de gastheer, de release van enzymen met name keratinase, de productie van pro-inflammatoire factoren, de productie van toxinen en het vrijkomen van immuunmodulerende stoffen die de immuunrespons onderdrukken en chronische infecties induceren.¹⁰ Het meest uitgesproken voorbeeld van de wijze waarop de dermatofyt zich aanpast aan de gastheer is tinea unguium. Lokalisatie in de nagel is ideaal voor voortbestaan op lange termijn, omdat het de dermatofyt ontoegankelijk maakt voor de immuunrespons van de gastheer.¹⁰ Zoöfiële soorten zijn minder aangepast aan menselijke co-existentie, en worden geassocieerd met meer acute, sterk inflammatoire en potentieel zeer besmettelijke huidinfecties (figuur 1a en 3b).¹⁴ Andere dermatofytsoorten (bijvoorbeeld *Trichophyton rubrum* en *Trichophyton tonsurans*) hebben zich sterk aangepast aan hun gastheer, wat leidt tot chronische infecties met weinig of geen symptomen (figuur 1b en 3a).¹⁰ De productieduur en productiehoeveelheid van enzymen zoals keratinase verschilt aanzienlijk tussen dermatofytsoorten en kan ook worden beïnvloed door het keratine substraat (haren, nagels of schilfers).¹⁰

Gastheerfactoren

Niet alle individuen zijn even gevoelig voor dermatofyteninfecties.¹⁵ Epidemiologische studies hebben aangetoond dat er meerdere predisponerende gastheerfactoren zijn voor het optreden van een dermatofyteninfectie. Deze staan beschreven in tabel 3.^{16,17} Een positieve familiegeschiedenis wordt ook beschouwd als een risicofactor.¹⁸ Stamboomanalyse toonde al in de jaren negentig aan dat *Trichophyton rubrum* gevoeligheid autosomaal dominant kan zijn.¹⁹ Inmiddels zijn bij patiënten met primaire immuundeficiënties, die recidiverende en chronische schimmelinfecties hebben, en bij groepen patiënten met dermatofytose genetische afwijkingen

aangetoond. Het zijn defecten in moleculen (Dectin-1-receptor, CARD-9, STAT, HLA-DR4, HLA-DR8 en defensin beta4 gen) die een rol spelen bij zowel het aangeboren als verworven immuunsysteem.^{20, 21}

Kliniek

Het klinische beeld van een dermatofytose varieert (figuur 1, 2 en 3) en wordt meestal gekenmerkt door meer of minder rode, schilferende huidafwijkingen. Asymmetrie is een belangrijk klinische kenmerk. Het klassieke beeld toont ringvormige scherp begrensde plaques, een enigszins verheven rode rand met randstandige schilfering en centrale genezing. Er kan ook een folliculitis aanwezig zijn (figuur 2a). Het belangrijkste klinisch symptoom is pruritus, waarvan de intensiteit vaak gerelateerd is aan de mate van inflammatie.¹⁰ Een infectie kan overal plaatsvinden op de huid, maar het vaakst aangedaan zijn de voeten (tinea pedis), de lies (tinea inguinalis/cruris), de hoofdhuid (tinea capitis), en de nagels (tinea unguium).¹¹

Tabel 3. Predisponerende gastheerfactoren voor dermatofytinfectie.^{16,17}

Vaatafwijkingen aan de benen zoals arteriële insufficiëntie, veneuze insufficiëntie en lymfoedeem
Metabole aandoeningen zoals diabetes mellitus
Nagelafwijkingen
Verhoorningsstoornissen zoals ichthyosis en psoriasis
Verminderde cellulaire immuniteit zoals ondervoeding en HIV infectie
Genetische factoren
Vochtigheidsgraad en temperatuur
Hyperhidrosis
Gevorderde leeftijd
Malalignment van de voeten met inbegrip van de hallux valgus en hamer teen
Microtrauma van nagel of nagelbed door sportactiviteiten



Figuur 1. Tinea corporis.

- 1a. Infectie met de zoöfiële dermatofyt *Microsporum canis*. Erythemateuze scherp begrensde plaque met randstandige schilfering en geen haren op het linkerscheenbeen.
1b. Infectie met de antropofiele dermatofyt *Trichophyton rubrum*. Deels scherp begrensde licht erythemateuze schilferende plaque op de rechterknie.



Figuur 2. Tinea incognito.

- 2a. Infectie met *Trichophyton rubrum* op de linkerpols, behandeld met lokale corticosteroiden. Papulopustels deels folliculair gebonden met aan de rand van de afwijking plaatselijk geringe schilfering.
2b. Tinea manuum behandeld met lokale corticosteroiden bij de diagnose handeczeem.



Figuur 3. Tinea capitis.

- 3a. Niet-inflammatoir type veroorzaakt door *Trichophyton tonsurans*. Plaatselijk slechts geringe schilfering met minimale inflammatie.
3b. Inflammatoire type veroorzaakt door *Trichophyton interdigitale* (voorheen *mentagrophytes*). Destructie van haarfollikels kan leiden tot kaalheid.

In immuuncompetente gastheren, kunnen dermatofyten vaak niet dieper penetreren dan het stratum granulosum. Bij patiënten met verminderde afweer, na orgaantransplantatie, hematologische maligniteit, immunosuppressieve therapie, hiv-infectie of aangeboren immuundeficiëntie kunnen diepere dermale en subcutane dermatofyteninfectie optreden.^{3,9} Dit kan ook na topicaal gebruik van sterke corticosteroiden.²² De diep dermale infecties gaan meestal gepaard met een oppervlakkige dermatofytose maar dit hoeft niet.^{9,23} In zeldzame gevallen kan een infectie met dermatofyten leiden tot een dermatofyt abces in diepere huidlagen.³ Zelfs kunnen dermatofyten bij immuungecompromitteerde patiënten via de bloedbaan verspreiden naar interne organen, met inbegrip van de lymfeklieren, lever, hersenen en bot, waarbij er systemische infecties kunnen ontstaan, die fataal zijn.^{23,24}

DERMATOMYCOSE VEROORZAAKT DOOR MALASSEZIA SOORTEN.

Malassezia - voorheen bekend als *Pityrosporum ovale* of *orbiculare* – is een lipofiele gist die wereldwijd voorkomt en als commensaal deel uitmaakt van de fysiologische huidflora. Deze gisten zijn lipofiel, hebben voor hun groei specifieke lipiden nodig en worden daarom met name gevonden in talgrijke gebieden van de huid zoals de hoofdhuid, gezicht en romp. Ze komen minder vaak voor op andere gebieden van het lichaam. *Malassezia*-gisten zijn dimorf, dit wil zeggen dat ze van verschijningsvorm kunnen veranderen van ronde gistfase naar myceliumfase, afhankelijk van (kweek)omstandigheden zoals temperatuur en vochtigheid. Als *Malassezia*-gisten zich op de normale huid bevinden, hebben ze de ronde gistvorm, eenmaal getransformeerd tot de myceliumvorm, kunnen de *Malassezia*-gisten het stratum corneum binnendringen en huidafwijkingen induceren.²⁵ In de afgelopen jaren zijn naast de reeds bekende soorten, *Malassezia furfur* en *Malassezia pachydermatis*, een groot aantal nieuwe soorten beschreven binnen het geslacht *Malassezia* waaronder *Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia dermatis*, *Malassezia japonica*, *Malassezia yamatoensis*, *Malassezia nana* (katten en koeien), en recentelijk *Malassezia cuniculi* (koniijn).¹⁷ Van het geslacht *Malassezia* zijn op dit moment veertien verschillende soorten geïdentificeerd.²⁵ Het *Malassezia*-gist kan pityriasis versicolor veroorzaken. Pityriasis versicolor is een veel voorkomende, niet-inflammatoire dermatomycose die gekenmerkt wordt door gering schilferende hyper- of hypopigmenteerde laesies op de bovenste romp. De schilfering wordt duidelijker bij het uitrekken van het huidoppervlak. Pityriasis versicolor komt het meest frequent voor in een tropisch klimaat met hoge omgevingstemperatuur en hoge vochtigheid, maar de aandoening komt ook regelmatig voor in een gematigd klimaat. De etiologische rol van *Malassezia*-gisten in pityriasis versicolor is onbetwistbaar; de gisten die gevonden worden in deze

huidafwijkingen zijn dan voornamelijk in de myceliumfase, en kunnen met lichtmicroscopie worden waargenomen.^{26,27} In een tropisch klimaat is de transitie naar een myceliumfase een gevolg van de hoge temperatuur en de hoge vochtigheid. In een gematigd klimaat zijn hierbij mogelijk verschillende factoren betrokken zoals een vette huid, overmatig zweten, slechte voeding en corticosteroidgebruik. Er zijn verschillende studies naar de prevalentie van *Malassezia*-soort(en) in pityriasis versicolor gedaan waaruit is gebleken dat *Malassezia globosa* de meest geïdentificeerde verwekker van pityriasis versicolor is.^{17,26}

Bij andere huidziekten veroorzaakt door *Malassezia*-gisten zoals *Malassezia folliculitis* (vroeger bekend als *Pityrosporon folliculitis*), seborroïsch eczeem, atopisch eczeem en psoriasis, is de pathogene rol van de *Malassezia*-gisten onduidelijk. Bij deze huidaandoeningen kan er ook geen duidelijke transformatie van gistfase naar myceliumfase worden aangetoond.²⁵ Er wordt gedacht dat enzymen die worden geproduceerd door *Malassezia*-gist, waaronder lipases en fosfolipases, een rol spelen als triggerfactoren in de ontstekingsreactie van seborroïsch eczeem en mogelijk constitutioneel eczeem.¹⁷ Bij immuungecompromitteerde patiënten, worden *Malassezia*-gisten geassocieerd met kathetergerelateerde fungemia (sepsis), en een verscheidenheid van diep invasieve infecties.⁴

ONYCHOMYCOSE DOOR NON-DERMATOFYTEN

Het aantal meldingen van onychomycosis veroorzaakt door NDMs neemt toe. Wereldwijd zijn in ongeveer 10% van de gevallen NDMs de verwekkers van onychomycosen.²⁸ In Europa worden voor NDMs als verwekker van onychomycosis percentages tussen 2% tot 17% gevonden.²⁹ Zowel bekende NDMs, zoals *Scopulariopsis brevicaulis* en *Fusarium* soorten als minder vaak voorkomende NDMs zoals *Onychocola canadensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus ochraceopetaliformis*, *Acremonium* soorten, *Neoscytalidium dimidiatum* (voorheen bekend als *Hendersonula toruloidea*), *Arthrographis kalrae* en *Chaetomium* soorten kunnen oorzakelijke pathogenen in onychomycosen zijn.¹⁷ De wereld top 5 van NDM's die onychomycosen veroorzaken bestaat uit *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* soorten, *Aspergillus* soorten, *Scybalidium dimidiatum* en *Acremonium* soorten.

Predisponerende factoren voor een onychomycose door NDMs zijn een afwijkend looppatroon, traumatisch nagelafwijkingen, psoriasis en diabetes.²⁹ Wanneer NDM op nagels voorkomt gaat het meestal om contaminatie. NDM kunnen als saprofyt op afwijkende nagels groeien zoals bij onychodystrofie het geval is. Het is diagnostisch gezien een uitdaging om aan te tonen of er sprake is van NDM als relevante ziekteverwekkers van onychomycose of dat er enkel sprake is van contaminatie. Gupta en collega's hebben zes criteria gedefinieerd die relevant zijn voor de diagnose van onychomycose veroor-

zaakt door NDM: 1. identificatie van de NDM in de nagel met directe microscopie (KOH-preparaat), 2. het met behulp van een kweek isoleren van de NDM, 3. meerdere malen isoleren van de NDM met behulp van een kweek, 4. de dichtheid van de schimmelkolonies in kweek, 5. niet gelijktijdig een dermatofyt kweken of detecteren en 6. de NDM aantonen in de histologie. Gupta en collega's adviseren de diagnose onychomycose door NDM pas te stellen als er aan minimaal drie criteria wordt voldaan.²⁸ Directe diagnostiek en isolatie van de NDM met behulp van kweek zijn essentieel om een eventuele contaminatie uit te sluiten.²⁸

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Er zijn verschillende technieken beschikbaar om een klinische verdenking van een dermatofytinfectie bij een patiënt te bevestigen. Bij het gebruik van al deze technieken is het essentieel dat het te onderzoeken materiaal keratine (huidschilfers, haren en nagels) bevat en op de juiste manier wordt afgenomen. Een snelle, goedkope en gemakkelijke methode om schimmels aan te tonen is microscopische sneldiagnostiek van schilfers, haren of nagels in een KOH-preparaat of met fluorochromes (zoals calcofluor wit).^{2,27,30} In een biopsie kunnen met een PAS-kleuring of een grocott-methenaminezilver (GMS)-kleuring ook schimmels worden aangetoond. Identificatie van de soort is met bovenstaande technieken niet mogelijk. Soort identificatie kan nodig zijn bij epidemiologisch onderzoek, bij het kiezen van een optimale behandeling, bij onderzoek naar de infectiebron en bij het maken van een onderscheid tussen re-activatie of hernieuwde infectie.³¹ Een mycologische kweek is wereldwijd nog steeds de meest gebruikte methode om een soort te identificeren. De identificatie van de soort vindt plaats op basis van de macroscopie van de kweek (morfologie schimmelkolonie, groeiarakteristieken en pigmentvorming), microscopie van de kweek (vorming van micro- en macroconidia) en fysiologische tests zoals productie van urease, vitaminetests / groei op rijstkorrels of speciale agar. Deze methodes zijn tijdrovend en vereisen deskundigheid. Moleculair onderzoek van dermatofyten heeft geleid tot veel nieuwe inzichten, veel discussie in het veld en tot de noodzaak van herziening van de traditionele classificatie van deze schimmels.^{2,6,7} Voor moleculaire diagnostiek zijn er met name nucleïnezuur amplificatietechnieken, PCR-varianten, ontwikkeld. Vanwege de nauwe fylogenetische verwantschap van klinisch relevante dermatofytsoorten zijn bij moleculaire diagnostiek zeer variabele genetisch doelregio's nodig.³¹ Op dit moment wordt de *internal transcribed spacer* (ITS)-regio van het DNA als standaard gebruikt vanwege een hogere mate van variatie in vergelijking met andere genetische regio's.³² Een van de redenen dat deze technieken nog niet wijdverspreid beschikbaar zijn voor routinediagnostiek is een gebrek aan kwaliteitgecontroleerde referentiedatabanken.³³ Moleculaire diagnostiek heeft in vergelijking met conventionele technieken

een aantal voordelen, namelijk dat de technieken weinig arbeidsintensief, snel, sensitiever en reproduceerbaar zijn. Bovendien is om de resultaten te interpreteren weinig ervaring nodig.¹² Nadelen van deze technieken zijn de hoge kosten omdat voor elke soort aparte *primers* en *probes* nodig zijn.³⁴ Ondanks de hoge gevoeligheid van deze technieken treden vals-positieve of vals-negatieve resultaten op. Moleculaire diagnostiek maakt geen onderscheid tussen kolonisatie en een echte infectie. Dit onderscheid kan relevant zijn bij infecties zoals tinea capitis waarbij een infectie kenmerk van de invasie door de dermatofyt van de haarschacht alleen te zien is met de microscoop.³⁵ Omdat de moleculaire technieken die in de afgelopen twee decennia zijn ontwikkeld voor diagnostiek de belofte van snelle en accurate identificatie van dermatofyten uit klinische monsters nog niet hebben kunnen waarmaken pleiten deskundigen momenteel voor het gebruik van een combinatie van conventionele en moleculaire technieken.³⁶

LITERATUUR

1. Quint KD, Raaij-Helmer EMH van der, Lavrijsen APM. De blijvende noodzaak van microscopische sneldiagnostiek voor het stellen van de diagnose dermatofytose. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2012;7:140-3.
2. Eckert JC, Ertas B, Falk TM, Metzke D, Boer-Auer A. Species identification of dermatophytes in paraffin-embedded biopsies with a new polymerase chain reaction assay targeting the internal transcribed spacer 2 region and comparison with histopathological features. *Br J Dermatol* 2016;174:869-77.
3. Kim SH, Jo IH, Kang J, Joo SY, Choi JH. Dermatophyte abscesses caused by *Trichophyton rubrum* in a patient without pre-existing superficial dermatophytosis: a case report. *BMC Infect Dis* 2016;16:298.
4. Tragiannidis A, Bisping G, Koehler G, Groll AH. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. *Mycoses*. 2010;53:187-95.
5. Lisdonk EH van, Bosch WJHM van den, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
6. Hoog GS de, Haase G, Chaturvedi V, Walsh TJ, Meyer W, Lackner M. Taxonomy of medically important fungi in the molecular era. *Lancet Infect Dis* 2013;13:385-6.
7. Hoog GS de, Chaturvedi V, Denning DW, et al. Name changes in medically important fungi and their implications for clinical practice. *J Clin Microbiol* 2015;53:1056-62.
8. Brasch J. Pathogenesis of tinea. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:780-6.
9. Mendels EJ, Raaij-Helmer EMH van der, Lavrijsen APM. Diepe dermatofytose door *Trichophyton rubrum* in een orgaantransplantatiepatiënt. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;7:437-40.
10. Hube B, Hay R, Brasch J, Veraldi S, Schaller M. *Dermatomycoses and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival*. *J Mycol Med* 2015;25:e44-58.
11. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51 Suppl 4:2-15.

12. Ahmadi B, Mirhendi H, Shidfar MR, et al. A comparative study on morphological versus molecular identification of dermatophyte isolates. *J Mycol Med* 2015;25:29-35.
13. Brasch J, Morig A, Neumann B, Proksch E. Expression of antimicrobial peptides and toll-like receptors is increased in tinea and pityriasis versicolor. *Mycoses* 2014;57:147-52.
14. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:240-59.
15. Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI. Genetic predisposition--understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:17-9.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.

SAMENVATTING

Dermatomycosen zijn oppervlakkige schimmelinfecties van de huid, haren, nagels en de aangrenzende slijmvliezen en komen wereldwijd veel voor. Ze worden veroorzaakt door dermatofyten, gisten en non-dermatofyten (NDMs). Momenteel vinden veranderingen plaats in de indeling en naamgeving van schimmels, wat zijn effect heeft op de klinische mycologie. Bij de pathogenese en de klinische presentatie van dermatomycosen spelen zowel factoren van de schimmel, omgevingsfactoren als gastheerfactoren een rol. Bijvoorbeeld in het geval van een infectie met een zoöfiele dermatofyt is er meer inflammatie van de huid.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat bepaalde individuen die gevoeliger zijn voor specifieke dermatomycosen genetische afwijkingen van het immuunsysteem hebben. Het gaat hierbij om afwijkingen van zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem.

Malassezia globosa is de meest geïdentificeerde verwekker van pityriasis versicolor. De etiologische rol van *Malassezia*-gisten is hierbij onbetwistbaar. Bij andere geassocieerde huidafwijkingen is de pathogene rol van *Malassezia*-gisten onbeslist.

Rond de 10% van de onychomycose wordt veroorzaakt door NDMs. Het is lastig om aan te tonen of er sprake is van een contaminatie of een infectie van een nagel met een NDM. Om de diagnose te kunnen stellen kunnen goed gedefinieerde criteria hulp bieden.

Conventionele diagnostiek is ondanks nieuwe inzichten en moleculair diagnostische technieken nog steeds onmisbaar voor de klinische mycologie. Het is essentieel dat het te onderzoeken materiaal goed wordt afgenomen en als er een verdenking op een dermatofytose is moet het materiaal dat wordt onderzocht keratine bevatten.

TREFWOORDEN

dermatofytose – taxonomie – *Trichophyton* – moleculaire diagnostiek – non-dermatofyt – *Malassezia* – tinea

SUMMARY

Dermatomycosis are fungal infections of superficial skin, hair follicle, nail and mucous membranes with a high prevalence worldwide. Dermatomycosis are caused by dermatophytes, yeasts and nondermatophyte fungi. Currently changes are taking place in the classification and nomenclature of fungi, which has an effect on clinical mycology. The pathogenesis and the clinical presentation of dermatomycosis is determined by fungus-related factors, environmental factors and host factors. Zoophilic dermatophyte are more typically associated with acute highly inflammatory infections. Recent research has shown that certain individuals who are more susceptible to specific dermatomycosis have genetic defects of the immune system. This includes deviations in both the innate and adaptive immune system.

Malassezia globosa is the most commonly identified causative fungus in pityriasis versicolor. The etiological role of *Malassezia* yeasts in pityriasis versicolor is unquestioned. In other associated skin disorders the pathogenic role of *Malassezia* yeasts is undecided.

Approximately 10% of onychomycosis is caused by non-dermatophyte fungi. It is difficult to determine whether there is a contamination or infection of a nail with a non-dermatophyte fungi. Well defined criteria can help to make the diagnosis.

Despite new insights and molecular diagnostic techniques conventional diagnostics are still indispensable for the clinical mycology. It is essential that the samples are collected in the right way and if there is a suspicion on a dermatophytosis the samples have to contain keratin.

KEYWORDS

dermatophytosis – taxonomy – *Trichophyton* – molecular detection methods – non-dermatophyte mould – *Malassezia* – tinea

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen