

Malassezia-Hefen: Bedeutung für das atopische Ekzem*

Malassezia Yeasts: Significance for Atopic Dermatitis

Autor

P. Mayser

Institut

Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Gießen

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1103463
 Online-Publikation: 25. 2. 2009
 Akt Dermatol 2009; 35:
 315–318 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter Mayser
 Zentrum für Dermatologie
 und Andrologie
 der Justus-Liebig-Universität
 Gaffkystr. 14
 35385 Gießen
 Peter.Mayser@derma.med.
 uni-giessen.de

Zusammenfassung

Malassezia-Hefen als Bestandteile der residenten Flora der menschlichen Haut können auch Hauterkrankungen verursachen. So können sie zur chronischen Head-Neck-Dermatitis (HND) als einer Sonderform der atopischen Dermatitis beitragen. Hierfür sprechen neben dem Nachweis von Malassezia-spezifischen IgE-Antikörpern, der Prick-Testung und dem Atopie-Patch-Test insbesondere auch die Ergebnisse klinischer Studien, bei denen Antimykotika topisch oder systemisch

bei der HND eingesetzt wurden. Inwieweit diese Ergebnisse auch auf die Behandlung von Kindern mit atopischen Ekzem übertragen werden können, ist derzeit unklar. Mit Einsetzen der Pubertät ändern sich Lipidmenge, Lipidzusammensetzung und auch die Malassezia-Besiedlung der Haut. Pathophysiologisch bedeutsam scheint nach den vorliegenden Daten ein molekulares Mimikry insbesondere gegenüber den Allergenen Mala S10 (heat shock protein) und S11 (manganese superoxide dismutase) zu sein, die eine hohe Homologie zu humanen Proteinen aufweisen.

Malassezia (früher Pityrosporon)-Hefen gehören zur residenten Flora der menschlichen Haut und der vieler Warmblüter [1]. Derzeit werden 12 Spezies (*M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. pachydermatis*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. sloofiae*, *M. dermatis*, *M. equi*, *M. japonica* und *M. yamatoensis*) unterschieden, die mit Ausnahme von *M. pachydermatis* alle obligat lipid-dependent sind. Sie finden sich daher vor allem in den talgdrüsenreichen Arealen der Haut. Ein Standardmedium zur Anzucht ist mdixon-Agar mit den Lipidquellen Tween 40 und Olivenöl, die Differenzierung erfolgt mit dem Tween-Auxanogramm und/oder über eine Sequenzierung der ITS1 der rDNA nach Makimura [2]. Auf gesunder Haut werden am häufigsten *M. sympodialis* und *M. globosa* nachgewiesen. Zu den häufigsten Malassezia-assoziierten Krankheitsbildern gehören die Pityriasis versicolor, das seborrhoische Ekzem und die Malassezia-Follikulitis. Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, eine Spezies-spezifische Assoziation besteht nicht.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch die Hautflora in der Pathogenese der atopischen Der-

matitis (AD) bedeutsam sein könnte [3]. Neben *Staphylococcus aureus* betrifft dies insbesondere auch die lipophilen Malassezia-(früher Pityrosporum-) Hefen [4, 5]. Aufgrund ihrer Verteilung könnten sie zur chronischen Head-Neck-Dermatitis (HND) als einer Sonderform der AD beitragen. Folgende Befunde stützen diese Vermutung:

1. Spezifisches IgE im Serum gegenüber Malassezia-Hefen ist in 20–100% bei Atopikern nachzuweisen, bei Erwachsenen mehr als bei Kindern sowie in besonderen Maße bei der Head-Neck-Dermatitis [6]. Kommerziell erhältliche Testallergene (Pharmacia ImmunoCAP) umfassen *M. furfur* (CBS 1878), *M. sympodialis* (CBS 7222) sowie M70 = „P. orbiculare“ (ATCC 42132), welcher der Spezies *M. sympodialis* zugeordnet werden konnte. Ein weiterer Test besteht aus einer Allergenmischung von *M. sympodialis*, *M. globosa* und *M. restricta* (Pharmacia Immunocap m227). Rekombinante Allergene stehen kommerziell noch nicht zur Verfügung.
2. Der Prick-Test mit Malassezia-Extrakten ist positiv in 32–60% der Atopiker und korreliert nach vorliegenden Daten mit der Schwere und Lokalisation, jedoch sind auch hier keine standardisierten Reagenzien verfügbar.

* Vortrag beim 2. Wiesbadener Symposium Kinderdermatologie, 12. November 2008

Herstellung des Extrakts nach Zargari et al. 1994 [7]

- 4 Tage alte Kulturen mDixon-Agar
- Pilzzellen gefriertrocknen
- Zellen in 0,05 M PBS (Puffer) im Ultraschallbad (3 min) zerstören
- über Nacht bei 4 °C inkubieren
- zentrifugieren (8000 g 10 min)
- durch 0,8 µm und 0,2 µm Porengröße filtrieren
- Proteinmenge bestimmen

Patchtest nach Tengvall Linder et al. 2000 [8]

- Haut 15-mal mit Pflaster „strippen“
- 6 Verdünnungen in 0,9% NaCl (0,16 mg/ml – 5 mg/ml)
- 20 µl auf Papierblättchen in Finn-Chamber
- Entfernung nach 24 h/48 h
- letzte Ablesung nach 72 h

Tab. 1 Herstellung und Durchführung des Atopie-Patch-Tests mit Malassezia-Hefen.

Tab. 2 Studien zur Wirksamkeit von Antimykotika bei der Head-Neck-Dermatitis [9–14].

Autor	Charakter	N	Dosis/Zeit	
Clemmensen 1983	Db, rand, pc	19	Ketoconazol 200 mg/d 4 Wo. (n = 9) vs. Placebo (n = 10)	Signifikante Besserung bei Pat. mit HND, aber nicht bei generalisierter AD
Back 1995	Offen	20	Ketoconazol 200 mg/2 Monate; dann 200 mg 2 ×/Woche für 3 Monate	Klinische Besserung (p < 0.01), Reduktion des Malassezia-spezifischen IgE (p < 0.05)
Broberg 1995	Db, rand	53	Hydrocortison/Miconazol Creme topisch 2 ×/d und Ketoconazol Shampoo 2 ×/Woche vs. Hydrocortison Creme und Placebo Shampoo über 4 Wo.; orales Flucloxacillin 2 Wo., Follow-up 6 Wochen	Signifikante Besserung in beiden Gruppen, keine Differenz
Back 2001	db, pc, rand	29	Ketoconazol 200 mg/d (n = 15) vs. Placebo (n = 14) für 3 Monate, topische Steroide wenn erforderl.	Besserung in beiden Gruppen
Lintu 2001	db, pc, rand	80	Ketoconazol 200 mg/d vs. Placebo 30 Tage	Signifikante Besserung in der Verum-Gruppe
Svejgaard 2004	db, pc, rand	53	Itraconazol 400 mg/d, Itraconazol 200 mg/d oder Placebo über 7 Tage; 105 Tage follow-up	Signifikante Besserung mit 200 mg Itraconazol nach 14 Tagen

3. Der Atopie-Patch-Test scheint mit dem spezifischen IgE zu korrelieren und ist positiv bei 24–64% der AD Patienten. Kommerziell ist der Test ebenfalls nicht verfügbar. Die Präparation des in der Literatur gebräuchlichsten Allergenextraktes sowie die Durchführung des Tests fasst **Tab. 1** zusammen. Als wichtigstes Argument für eine Bedeutung von Malassezia-Hefen in der Pathogenese der HND wurde die klinische Wirksamkeit von Antimykotika angesehen [9–14]. Während für die systemische Gabe (Ketoconazol, Itraconazol) mehrere Studien vorliegen, wurde für die topische Anwendung nur eine kontrollierte Studie publiziert. Eine Übersicht über die publizierten Studien gibt **Tab. 2**.

In einer eigenen Studie wurden 50 Patienten (21 Männer, 29 Frauen) mit einer zumindest seit 6 Monaten bestehenden mäßigen bis schweren HND in eine prospektive doppelblinde Studie aufgenommen [15]. Alle zeigten eine zumindest 10%ige Beteiligung der Head-Neck-Region (**Abb. 1**). Die Ausprägung der Erkrankung wurde mittels IGA (investigators global assessment), dem EASI-Score für die Head-Neck-Region sowie einer Juckreizskalierung bewertet. IgE-Antikörper gegen *M. sympodialis* und/oder *M. furfur* zumindest der CAP-Klasse 1 waren Voraussetzung für eine Studienteilnahme. Die Patienten trugen entweder eine 1%ige Ciclopiroxolamin-Creme (Batafen; Aventis Pharma, Bad Soden, FRG) oder die korrespondierende Basiscreme zweimalig täglich dünn über 28 Tage in den betroffenen Arealen auf. 16 Patienten in der Verum-Gruppe und 14 Patienten in der Placebo-Gruppe beendeten die Studie. Zur Untersuchung der Schweregrad-Veränderung des atopischen Ekzems wurden für alle Patienten die IGA-Differenzen zwischen den einzelnen Messzeitpunkten gebildet. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Experimental- und Kontrollgruppe in der IGA-Score-Veränderung von Zeitpunkt t3 nach t4 sowie über den Gesamtzeitraum. Ähnliche, aber nicht signifikante Veränderungen finden



Abb. 1 Head-Neck-Dermatitis.

sich auch für die Werte des EASI, bezüglich der betroffenen Hautfläche und des Juckreizes. Beide Gruppen verbrauchten im Untersuchungszeitraum identische Mengen an Studienmedikation (Placebo-Gruppe: 86,1 g ± 29,1; Verumgruppe: 86,1 g ± 25,5). Auch bezüglich des Einsatzes der weiteren Medikation (Dermatop, Dermatop-Basiscreme, -Basissalbe) ergaben sich keine signifikanten Verbrauchsunterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es ließ sich somit ein günstiger Effekt einer topischen Antimykotika-Therapie auf die HND nachweisen. Inwieweit diese Ergebnisse auch auf die Behandlung von Kindern mit atopischen Ekzem übertragen werden können, ist derzeit unklar. Mit Einsetzen der Pubertät ändern sich Lipidmenge, Lipidzusammensetzung und auch die Malassezia-Besiedlung

Tab. 3 Derzeit bekannte Malassezia-Allergene [19].

Allergen	Molekulargewicht	Homologie	Autor
Mala s 1	37 kDa	No homology with known proteins/maltose-binding protein	Schmidt et al. 1997
Mala f 2	21 kDa (reduced) 42 kDa (non-reduced)	Peroxisomal membrane protein; putative Thioredoxin reductase (C. boidinii)Aspergillus fumigatus allergen, Asp f3	Yasueda et al. 1998
Mala f 3	20 kDa (reduced) 40 kDa (non-reduced)	Peroxisomal membrane protein; putative thioredoxin reductase (C. boidinii)Aspergillus fumigatus allergen, Asp f3	Yasueda et al. 1998
Mala f 4	35 kDa	Mitochondrial malate dehydrogenase	Onishi et al. 1999
Mala s 5	18 kDa	Mala f 2, Mala f 3	Lindborg et al. 1999
Mala s 6	17 kDa	Cyclophilin (S. pombe)	Lindborg et al. 1999
Mala s 7	16 kDa	No homology with known proteins	Rasool et al. 2000
Mala s 8	19 kDa	No homology with known proteins	Rasool et al. 2000
Mala s 9	14 kDa	No homology with known proteins	Rasool et al. 2000
Mala s 10	86 kDa	Heat shock protein	Andersson et al. 2004
Mala s 11	22 kDa	Manganese superoxide dismutase	Andersson et al. 2004
Mala s 12	67 kDa	GMC oxidoreductase	Zargari et al. 2007
Mala s 13	13 kDa	Thioredoxin	Limacher et al. 2007

der Haut. Takahata et al. publizierten kürzlich eine vergleichende Analyse der Malassezia-Flora bei Erwachsenen und Kindern mit AD [16]. Malassezia restricta war prädominant bei Kindern, während bei Erwachsenen sowohl M. restricta als auch M. globosa vorherrschten. Im Vergleich zu Kindern zeigten Erwachsene eine erhöhte Reaktivität der IgE-Serumreaktionen gegen M. globosa und M. restricta. Lange et al. [17] untersuchten bei 141 Kindern mit AD im Alter von 3 bis 196 Monaten (Mittel 35,8, SD 38,4) die Sensibilisierung gegenüber 3 Malassezia-Arten (Pharmacia Immunocap m227). 58 Kinder waren bis zu 12 Monate, 83 über 12 Monate alt. Der SCORAD-Index betrug im Mittel 36 (Bereich 0–91, SD 20). Von den 141 Seren wurden 24 (17%) positiv auf spezifisches IgE gegen Malassezia spp. getestet (Bereich 0,36–44,2 kU/l). Neun von 58 Kindern (15,2%) bis zu 12 Monaten waren positiv im Vergleich zu 15 von 83 (18,1%) in der Gruppe der Älteren. Der jüngste sensibilisierte Patient war 4 Monate alt. Das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Malassezia korrelierte signifikant mit dem Gesamt-IgE-Wert ($r=0,510$, $P<0,0001$) und schwach mit dem SCORAD Index ($r=0,24$, $P>0,005$). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Malassezia-Sensibilisierung und Alter, Dauer oder Zeitpunkt des Einsetzens der Erkrankung. Eine Analyse des entsprechenden klinischen Bildes zeigte eindeutig, dass bei Patienten mit hohen IgE-Werten und schwerem klinischen Verlauf das Risiko einer Malassezia-Sensibilisierung höher liegt. Ob diese Malassezia-Sensibilisierung eine pathogenetische Bedeutung hat oder ob sie Ausdruck einer gesteigerten Reagibilität ist, konnte aus der vorliegenden Untersuchung nicht abgeleitet werden.

Für eine Optimierung dieser therapeutischen Option „antimykotika bei AD“ wären neben der Auswahl geeigneter Patienten über Bestimmung der Pilzlast, des spezifischen IgE, des Prick-Testes und insbesondere des Atopie-Patch Testes gegenüber (rekombinanten) Malassezia-Antigenen auch eine Kombinationstherapie mit Antimykotika-haltigen Shampoos und/oder bei schweren Verläufen mit einer kurzzeitigen systemischen antimykotischen Therapie möglich.

Pathophysiologisch bedeutsam scheint nach den vorliegenden Daten ein molekulares Mimikry zu sein. Insbesondere die Allergene S 10 (heat shock protein) und S 11 (manganese superoxide dismutase) weisen eine hohe Homologie zu humanen Proteinen auf [18]. Der Grad der Sensibilisierung korreliert zur Krankheitsaktivität. Eine weitere Analyse der Malassezia-Allergene (Mala, derzeit 13; **Tab. 3**), ihre Zuordnung zu einzelnen Spezies sowie

der Einsatz rekombinanter Allergene in der Allergie-Diagnostik könnte die Bedeutung der Malassezia-Hefen für die Pathogenese der AD und insbesondere der HND weiter abklären.

Abstract

Malassezia Yeasts: Significance for Atopic Dermatitis

Belonging to the resident flora of human skin, Malassezia yeasts can also cause skin diseases. They may contribute to the development of chronic head-neck dermatitis (HND) which is a special form of atopic dermatitis. This is supported by the demonstration of Malassezia-specific IgE antibodies, prick-testing and atopy patch test, but in particular by the results of clinical studies in which antimycotics had been applied topically or systemically for treatment of HND. It remains to be clarified whether these results are also applicable for children with atopic eczema. The onset of puberty is associated with changes in the amount and composition of lipids and increased Malassezia colonization of the skin. Available data indicate the pathophysiological significance of a molecular mimicry, especially of the allergens Mala S 10 (heat shock protein) und S 11 (manganese superoxide dismutase), which are highly homologous to human proteins.

Literatur

- Hort W, Nilles M, Mayser P. Malassezia yeasts and their significance in dermatology. Hautarzt 2006; 57: 633–645
- Makimura K, Tamura Y, Kudo M et al. Species identification and strain typing of Malassezia species stock strains and clinical isolates based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. J Med Microbiol 2000; 49: 29–35
- Baker BS. The role of microorganisms in atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 2006; 144: 1–9
- Scheynius A, Johansson C, Buentke E et al. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 161–169
- Schmid-Grendelmeier P, Scheynius A, Cramer R. The role of sensitization to Malassezia sympodialis in atopic eczema. Chem Immunol Allergy 2006; 91: 98–109
- Mayser P, Gross A. IgE antibodies to Malassezia furfur, M. sympodialis and Pityrosporum orbiculare in patients with atopic dermatitis, seborrheic eczema or pityriasis versicolor, and identification of respective allergens. Acta Derm Venereol 2000; 80: 357–361

- 7 Zargari A, Harfast B, Johansson S et al. Identification of allergen components of the opportunistic yeast *Pityrosporum orbiculare* by monoclonal antibodies. *Allergy* 1994; 49: 50 – 56
- 8 Tengvall Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 122 – 131
- 9 Clemmensen OJ, Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I sensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol* 1983; 2: 26 – 29
- 10 Back O, Scheynius A, Johansson SGO. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in Serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 448 – 451
- 11 Back O, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. *JEADV* 2001; 15: 34 – 38
- 12 Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O et al. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeast. *Allergy* 2001; 56: 512 – 517
- 13 Svejgaard E, Larsen P, Deleuran M et al. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *JEADV* 2004; 18: 445 – 449
- 14 Broberg A, Faergemann J. Topical antimycotic treatment of atopic dermatitis in the head/neck area. A double-blind randomized study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 46 – 49
- 15 Mayser P, Kupfer J, Nemetz D et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 153 – 158
- 16 Takahata Y, Sugita T, Kato H et al. Cutaneous *Malassezia* flora in atopic dermatitis differs between adults and children. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1178 – 1182
- 17 Lange L, Alter N, Keller T et al. Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008; 63: 486 – 487
- 18 Schmid-Grendelmeier P, Fluckiger S, Disch R et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1068 – 1075
- 19 Mayser P, Lang S, Hort W. Pathogenicity of *Malassezia* Yeasts. In: Brakhage A, Zipfel P, Hrsg. *The Mycota VI: Human and animal relationships*. 2. Aufl. Heidelberg-New York: Springer Verlag, 2008: 115 – 154