

Trichophyton rubrum-Syndrom und Tinea incognita unter immun-suppressiver Behandlung mit Leflunomid und Fumarsäureestern bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis vulgaris

Trichophyton rubrum Syndrome and Tinea incognita under Immunosuppressive Treatment with Leflunomide and Fumaric Acid Esters in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis vulgaris

Autoren

P. Nenoff¹, S. Fischer², I. Schulze³, C. Krüger¹

Institute

- 1 Labor für medizinische Mikrobiologie, Rötha/OT Mölbis
- 2 Hautarztpraxis, Leipzig
- 3 Hautarztpraxis, Markkleeberg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-112665> |

Akt Dermatol 2017; 43: 346–353

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff, Labor für medizinische Mikrobiologie, Mölbiser Hauptstraße 8, 04571 Rötha/OT Mölbis
pietro.nenoff@gmx.de

ZUSAMMENFASSUNG

Ein 70-jähriger Patient mit rheumatoider Arthritis (Anti-CCP-Antikörper positiv), Nikotinabusus und Arteriosklerose wurde immunsuppressiv mit Leflunomid 20 mg und Prednisolon 50 mg täglich behandelt. Am Körperstamm traten großflächige, ekzematisierte, randbetonte, zentrifugal wachsende erythrosquamöse Läsionen auf. Die Haut der rechten Hand und beider Füße war trocken, schuppig und atrophisch. Außerdem bestanden gelbbraune Onychodystrophien aller Fingernägel der rechten Hand sowie aller Zehennägel. Das Blankophor®-Präparat aus Hautschuppen war positiv, kulturell und mit PCR ließ sich *Trichophyton (T.) rubrum* nachweisen. Die ausgeprägte Tinea corporis wurde mit einer Antimykotika- und Glukokortikoid-haltigen Creme behandelt, wegen der Tinea unguium kam Terbinafin zur Anwendung.

Ein 68-jähriger Psoriatiker erhielt bereits seit 1979 Fumarsäureester zur systemischen antipsoriatischen Therapie. Seit einigen Monaten entwickelten sich an Flanken, Rücken, gluteal, an den Waden, prätibial und an den Oberschenkeln blass-rote erythrosquamöse Plaques im Sinne einer Tinea corporis incognita. Das Nativpräparat war positiv, kulturell

und mit PCR gelang aus insgesamt 6 Lokalisationen der Nachweis von *T. rubrum*. Da eine systemische antimykotische Behandlung abgelehnt wurde, kam Terbinafin-Creme im Wechsel mit Clotrimazol- + Betamethason-Creme zur Anwendung.

Die großflächige und generalisierte Tinea corporis mit Onychomykose erfüllte bei beiden Patienten die Kriterien eines sog. *T. rubrum*-Syndroms. Dieses, aber auch die Tinea incognita, entwickeln sich in der Regel infolge einer Autoinokulation von einer vorbestehenden Tinea pedis et unguium. Disponierender Faktor für das *T. rubrum*-Syndrom, aber auch für die Tinea incognita, ist nicht selten eine immunsupprimierende Therapie, hier durch Glukokortikoide, Leflunomid sowie Fumarsäureester.

ABSTRACT

A 70-year-old patient with rheumatoid arthritis (anti-CCP antibodies positive), nicotine abuse, and arteriosclerosis received an immunosuppressive therapy by leflunomide 20 mg and prednisolone 50 mg, both daily. The trunk showed extensive areas of eczematization with edge emphatic rube-faction and centrifugal growing lesions. The skin of the right hand and of both feet was dry, scaling, and atrophic. Moreover, yellow brown and hypertrophic onychodystrophy of all fingernails of the right hand and all toe nails of both feet were apparently. The Blankophor® preparation was positive, by cultivation and with PCR *Trichophyton (T.) rubrum* was detected from skin scrapings. The pronounced tinea corporis was treated topically with a combined antifungal and glucocorticoid containing cream, for the tinea unguium and tinea corporis terbinafine was started.

A 68-year-old psoriatic patient received already since 1979 fumaric acid esters for systemic antipsoriatic therapy. Over the last few months, at the flanks, the back, in the gluteal area, both lower legs, and at the thighs he developed pale red plaques which could be interpreted as tinea corporis incognita. The native preparation of skin scrapings was positive, and again by culture and by PCR it was possible to detect *T. rubrum*. Because the oral antifungal therapy was rejected

topical antifungal treatment using terbinafine cream and clotrimazole plus betamethasone containing cream was started.

The extensive area and generalized tinea corporis and onychomycosis fulfilled the criteria of a so called *T. rubrum* syndrome. Both the dermatomycosis in the patient with rheumatoid arthritis, and the tinea incognita of the psoriatic pa-

tient have been developed after an autoinoculation from a prior existing tinea pedis and tinea unguium. An immunosuppressive treatment – here by glucocorticoids, leflunomide, and fumaric acid esters – represents a disposing factor both for the *T. rubrum* syndrome, and also for the tinea incognita.

Einleitung

Das *Trichophyton (T.) rubrum*-Syndrom ist eine chronisch verlaufende generalisierte Dermatophytose. Beim *T. rubrum*-Syndrom sind mindestens vier Lokalisationen des Körpers betroffen, die Füße (plantar), Hände (palmar), Nägel sowie eine weitere Lokalisation am Integument. Nach wie vor nicht geklärt ist, ob es sich beim *T. rubrum*-Syndrom um eine eigenständige nosologische Entität handelt [1]. Als disponierender Faktor muss eine zuvor erfolgte lokale oder auch systemische Steroidbehandlung angesehen werden. Die Tinea incognita wird zunächst fälschlicherweise meist als infektiöse und entzündliche Dermatose angesehen und antientzündlich mit topischen Glukokortikoiden behandelt. Erst die mykologische Diagnostik erlaubt die richtige Diagnosestellung einer Dermatophytose.

Patientenbeschreibungen

Patient 1

Anamnese und Lokalbefund

Ein 70-jähriger Patient wurde vom Rheumatologen wegen eines seit mindestens 6 Monaten bestehenden massiven Erythems am rechten Arm in die Hautarztpraxis überwiesen. Über die rechte Schulter bis zum rechten Arm erstreckte sich eine großflächige, ekzematisierte, erythrosquamöse, trocken-schuppene, randbetonte Läsion mit laut Patientenangabe zentrifugalem Wachstum (► **Abb. 1 a** und **b**). Ausgehend vom rechten Arm erstreckte sich die erythematosquamöse Hauterscheinung bis zum Unterarm und zur rechten Hand. Am Handrücken war die Haut deutlich gerötet, atrophisch, trocken und erosiv (► **Abb. 1 c**). Juckreiz wurde angegeben. Auffällig waren zudem die total dystrophischen Fingernägel der rechten Hand. Die Nägel waren gelbbraun verfärbt, nicht mehr transparent und hyperkeratotisch verdickt. Die Zehennägel an beiden Füßen waren in gleicher Weise hyperkeratotisch und gelbbraun verfärbt mit totaler Dystrophie des gesamten Nagelapparates. Plantar, im Zehenzwischenraum und medial im Fußgewölbe sowie lateral am Fuß erstreckten



► **Abb. 1** 70-jähriger Patient mit rheumatoider Arthritis und großflächiger Tinea corporis sowie Tinea unguium der Finger- und Zehennägel durch *Trichophyton rubrum*. **a** Großflächige, trocken-schuppene erythrosquamöse und randbetonte Dermatophytose ventral an der rechten Schulter und am rechten Unterarm. **b** Randbetonte, großflächige erythematosquamöse Plaque dorsal an der rechten Schulter und am rechten Unterarm. **c** Erythematische, trockene und atrophische sowie erosive Hautveränderungen am rechten Handrücken. Alle Fingernägel der rechten Hand sind gelbbraun verfärbt, hyperkeratotisch und distal onycholytisch. **d** „Mokassin“-Tinea der Füße mit randbetonten, trockenen erythrosquamösen Läsionen an beiden Füßen. Die Zehennägel beider Füße sind hyperkeratotisch verdickt und gelbbraun verfärbt.

sich konfluierende erythrosquamöse Plaques im Sinne einer „Mokassin“-Tinea (► **Abb. 1 d**). Eine antimykotische oder sonstige Lokaltherapie sowie Pflege der Haut erfolgte bislang nicht.

Internistische Grunderkrankungen

Der Patient wurde 8 Monate vor erstmaliger Vorstellung in der Hautarztpraxis wegen unklarem Gewichtsverlust von 6 kg innerhalb von einem Vierteljahr in der medizinischen Universitätsklinik Leipzig internistisch untersucht. Gastro- und koloskopisch fand sich bereits vorab keinerlei Hinweis auf ein Malignom. Seit 2006 war jedoch eine monoklonale Gammopathie bekannt, diese wäre nicht therapiebedürftig gewesen. Eine Knochenmarkpunktion lag lange zurück und erfolgte neun Jahre zuvor, im Jahr 2006, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der hämatologischen Erkrankung. Geschildert wurden jetzt zunehmende Muskelschmerzen im Schulterbereich, Nacken, den Armen, am Becken, an den Oberschenkeln und den Waden. Antikörper gegen das cyclische citrullinierte Peptid (CCP) waren nachweisbar, dagegen keine Rheumafaktoren. Auch aufgrund der im PET-CT gefundenen Entzündungszeichen in Schulter-, Hand- und Kniegelenken wurde die Erstdiagnose einer aktiven Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) mit Synovialitis gestellt. Im Rahmen der rheumatoiden Arthritis wurde der Verdacht auf eine postvaskulitische Stenose der Arteria subclavia links und eine Abgangsstenose der Arteria vertebralis beidseits geäußert. Eine ausgeprägte extraartikuläre Manifestation der Rheumatoïdarthritis waren die röntgenologisch und im MRT sichtbaren pulmonalen Rheumaknoten. Eine gastroösophageale Refluxkrankheit I. Grades lag ebenfalls vor, außerdem eine leichtgradige Antrumgastritis. Mit 50 Packs per year (py) lag ein erheblicher Nikotinabusus vor, aktuell würden lediglich 5 Zigaretten am Tag geraucht. Seit 18 Jahren wurde Alkoholkarenz gehalten, vorher bestand ein Alkoholabusus. Eine rechtskonvexe Skoliose der Brustwirbelsäule vervollständigte die Liste der Diagnosen.

Internistische Behandlung

Die serologisch (CCP-Antikörper), klinisch und röntgenologisch gesicherte aktive Polyarthrit in beiden Schulter-, Hand- und Kniegelenken sowie Synovialitis in beiden Kniegelenken erforderten eine immunsuppressive antirheumatische Behandlung. Begonnen wurde mit der Gabe von 50 mg Prednisolon über 10 Tage, gefolgt von 40 mg/d über weitere 10 Tage. Danach wurde auf 25 mg Prednisolon täglich reduziert. Auf die Therapie mit Methotrexat (MTX) wurde verzichtet. Grund dafür waren die im Thorax-Röntgen und im CT gefundenen intrapulmonalen Rundherde, beispielsweise im lateralen Recessus pleuralis, der Lingula und im Bereich des großen Lappenspaltes. Diese Rundherde waren mit Granulomen – am ehesten Rheumaknoten – vereinbar. An Filiae eines Malignoms wäre jedoch nach Aussage der Radiologen nicht zu denken gewesen. Wegen der pulmonalen Granulome, die letztlich auch Ausdruck einer früher abgelaufenen Tuberkulose sein könnten, kam anstelle von MTX das Antirheumatikum Leflunomid 20 mg täglich zur Behandlung der Rheumatoïdarthritis zur Anwendung.

Mykologische Diagnostik

Im Blankophor®-Präparat von Hautschuppen vom rechten Arm waren Myzel und Sporen erkennbar, kulturell und mit Dermatophyten-PCR ließ sich *T. rubrum* nachweisen.

Behandlung

Behandelt wurde mit Clotrimazol 1%, Prednisolon 0,25% in Ungt. emulsif. aquosum SR ad 100,0g. Eine systemische antimykotische Behandlung mit Terbinafin 250 mg täglich wurde empfohlen, zuvor sollten jedoch potenzielle Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit der bestehenden Medikation durch den Rheumatologen geklärt werden.

Patient 2

Anamnese und Lokalbefund

Ein 68-jähriger Psoriatiker erhielt bereits seit 1979 Fumarsäureester zur systemischen antipsoriatischen Behandlung. Fumarsäureester waren damals noch nicht als Fertigarzneimittel verfügbar und zugelassen. Die Behandlung erfolgte in der Hautklinik Leipzig über individuelle Rezepturen aus der Apotheke. Seit Zulassung der Fumarsäureester als reguläres Arzneimittel zur Psoriasis-Therapie in Deutschland im Jahr 1994 wurden die seitdem verfügbaren Tabletten eingenommen. Die Dosierung wechselte zwischen 120 mg Dimethylfumarat (1 Tablette) und 240 mg Dimethylfumarat (2 Tabletten) am Tag, zuletzt nur noch eine Tablette täglich. Die Psoriasis vulgaris war unter dieser Behandlung weitgehend geheilt, es fanden sich bei Vorstellung nur diskrete und flache Plaques an den Ellenbogen und den Knien, außerdem ein Kopfhautbefall mit Erythem und Schuppenkruste. Die Zehennägel waren gelbbraun verfärbt, distal und lateral hyperkeratotisch, trocken und schuppig.

Auffällig war jedoch, dass sich seit einigen Monaten an Flanken, Rücken, gluteal, den Knien und den Waden großflächige, blass-rote, trocken-schuppige erythemosquamöse Läsionen entwickelt hatten (► **Abb. 2 a**). Diese Hauterscheinungen waren oberflächlich lokalisiert, im Randbereich sah man Papeln und eine randbetonte Schuppung (► **Abb. 2 b**). An den Unterschenkeln imponierten die Plaques livid-rot und deutlich randbetont (► **Abb. 2 c**). Diese schuppigen Läsionen wurden lange Zeit als Schuppenflechte angesehen, an eine Dermatomykose wäre vorab nach Aussage des Patienten nicht gedacht worden.

Mykologische Diagnostik

Das Blankophor®-Präparat von Hautschuppen vom Glutealbereich, sakral, prätibial, den Waden, vom Oberschenkel und von den Zehennägeln zeigte Myzel und Sporen. Kulturell und/oder mit Dermatophyten-PCR ließ sich aus allen aufgeführten Proben ebenfalls *T. rubrum* nachweisen.

Behandlung der Tinea corporis

Da eine systemische antimykotische Behandlung abgelehnt wurde, kam zunächst Clotrimazol 1% + Betamethasondipropionat 0,064%-haltige Creme über 10 bis 14 Tage zur Anwendung. Dann kam Terbinafin-Creme im Wechsel dazu, später als Monotherapie bis zur Heilung der Tinea corporis. Die wiederholt auftretenden Rezidive der Tinea corporis wurden jeweils gleich-



► **Abb. 2** 68-jähriger Patient mit Psoriasis vulgaris sowie Tinea corporis und Tinea cruris durch *Trichophyton rubrum*. **a** Am Rücken bestehen großflächige, blass-rote, trocken-schuppene erythematosquamöse Läsionen. **b** Im Randbereich sieht man blassrote Papeln und leichte Schuppung. **c** Am Unterschenkel dorsal sind große, randbetonte, stark schuppene Plaques auf livid-rotem Grund erkennbar.

artig behandelt. Wegen einer Arrhythmie (ventrikuläre Herzrhythmusstörung) erhielt der Patient währenddessen noch Amiodaron. Daraufhin wurde die Fumarsäureester-Behandlung ausgesetzt. Erst später im Verlauf – auch wegen des Nagelbefalls mit *T. rubrum* – akzeptierte der Patient eine systemische Therapie mit Terbinafin 250mg-Tabletten, die als kontinuierliche einmal tägliche Gabe erfolgte.

Diskussion

Trichophyton rubrum-Syndrom

Der Begriff des sog. *Trichophyton (T.) rubrum*-Syndroms steht für eine chronisch verlaufende generalisierte Dermatophytose. Die älteren Bezeichnungen chronisches Dermatophytosesyndrom, generalisierte, chronisch-persistierende Rubrophytie, aber auch Tinea corporis generalisata oder im Englischen „dry-type“-*T. rubrum* infection meinen letztlich dieselbe Entität einer Dermatomykose. Beim *T. rubrum*-Syndrom sind mindestens vier Lokalisationen des Körpers betroffen, die Füße (plantar), Hände (palmar), Nägel sowie eine weitere Lokalisation am Integument [2]. Die Leiste als sonst häufige Lokalisation einer Tinea ist dabei explizit ausgeschlossen. Ein zweites Kriterium für die Diagnosestellung *T. rubrum*-Syndrom ist der mikroskopische Nachweis der Pilze im Nativpräparat (KOH oder Blancophor®) ebenfalls aus vier Lokalisationen der Pilzinfektion. Das dritte Kriterium, der kulturelle Nachweis von *T. rubrum* aus mindestens drei der vier Lokalisationen der Tinea, ergibt sich selbstverständlich.

Beide hier vorgestellten Patienten wiesen ein *T. rubrum*-Syndrom auf. Die großflächige Tinea corporis betraf mehr als vier Lokalisationen des Integuments sowie die Zehennägel, bei Patient 1 auch die Fingernägel der rechten Hand. Der mykologische Nachweis war positiv, sowohl das Nativpräparat als auch der kulturelle Nachweis von *T. rubrum*. Bei Patient 1 wurde zwar nur eine Probe mykologisch untersucht, jedoch waren die klinischen Symptome der ausgeprägten Tinea corporis und Tinea unguium eindeutig. Patient 2 wies zwar diskretere, weil blasse Läsionen einer Dermatophytose auf, weshalb von einer Tinea incognita gesprochen werden kann. Der mikroskopische,

kulturelle und molekularbiologische Nachweis des Dermatophyten aus insgesamt sechs Lokalisationen von der Haut und den Nägeln unterstreicht zudem die Diagnose eines *T. rubrum*-Syndroms.

Nach wie vor nicht geklärt ist, ob es sich beim *T. rubrum*-Syndrom um eine eigenständige nosologische Entität handelt. Als disponierender Faktor muss eine zuvor erfolgte lokale oder auch systemische Steroidbehandlung angesehen werden. Piñeiro et al. [3] wiesen auf die sekundäre Tinea infolge einer Autoinokulation von einer Primärinfektion der Füße hin, bei 7% dieser sekundären Infektionen würde ein *T. rubrum*-Syndrom vorliegen. Vier 38 bis 56 Jahre alte männliche Patienten mit *T. rubrum*-Syndrom wiesen disponierende Faktoren auf. Sie hatten entweder ein Down-Syndrom, eine HIV-Infektion, Diabetes mellitus oder erhielten eine topische Kortikosteroid-Therapie. Ein M. Cushing mit endogenem Hypercortisolismus muss ebenfalls als disponierender Faktor für eine chronische und Therapie-refraktäre Dermatophytose durch *T. rubrum* angesehen werden [4].

Kürzlich wurden Patienten mit chronischer großflächiger Dermatophytose durch *T. rubrum*, jedoch ohne Zeichen einer Immunsuppression, hinsichtlich ihrer molekularen Abwehrmechanismen untersucht [5]. Dafür wurde die Fähigkeit von Makrophagen und Neutrophilen zur Phagozytose und zum Killing von *T. rubrum*-Konidien bestimmt. Gemessene Parameter waren H_2O_2 , NO und pro- und anti-inflammatorische Zytokine. Die Makrophagen und Neutrophilen wiesen eine verminderte *T. rubrum*-Phagozytose und reduzierte Killing-Aktivität auf, außerdem eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen verminderte H_2O_2 - und NO-Sezernierung. Die Makrophagen der Dermatophytose-Patienten sezernierten auch deutlich geringere Spiegel proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , jedoch erhöhte Level von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-10. Die Neutrophilen wiesen ein vergleichbares Zytokin-Muster auf. Dagegen war die Reaktion auf die Positivkontrollen Zymosan, Lipopolysaccharide und Phorbolmyristatazetat vergleichbar mit der bei den Kontrollen. Die Autoren schlussfolgerten,

dass die Patienten mit chronischer Dermatophytose eine *T. rubrum*-assoziierte funktionelle Abwehrschwäche der Phagozyten aufweisen, d. h. die *Trichophyton*-Wirt-Interaktion ist in dieser speziellen Patientengruppe gestört.

„Two-feet-one-hand-syndrome“

Die Dermatophytose des Patienten 1 mit rheumatoider Arthritis mit Befall des rechten Armes und der rechten Hand unter Einbeziehung der Fingernägel sowie beider Füße kann auch als „Two-feet-one-hand-syndrome“ angesehen werden. Erreger dieser *Tinea manus et pedum et unguium* ist fast immer, so wie auch hier, *T. rubrum*, eher selten findet sich *T. interdigitale*.

Differenzialdiagnosen sind dyshidrosiformes Hand- und Fußekzem, kumulativ-subtoxisches, evtl. allergisches Kontaktekzem sowie Psoriasis palmoplantaris. Selten wird auch ein Dermatophytid – eine hypererge Reaktion auf Dermatophytenbestandteile bei massiver *Tinea pedum* – gesehen.

Das „Two-feet-one-hand-syndrome“ betrifft wahrscheinlich häufiger Männer. Ursache ist die Übertragung des Dermatophyten von der *Tinea pedis* oder Onychomykose auf die (linke) Hand, z. B. beim Kratzen. Im Einzelfall ist auch – wie beim hier vorgestellten Patienten – ausschließlich die rechte Hand betroffen. Es besteht zudem eine Korrelation zur Pediküre, bei der die rechte Hand die Schere hält, die linke Hand dagegen Kontakt zur mykotisch befallenen Haut und den Nägeln an den Füßen hat. Eine Fall-Kontroll-Studie an 113 Patienten aus China mit bilateraler *Tinea pedis* und unilateraler *Tinea manuum* zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der *Tinea manus* und der Hand, mit welcher an den Füßen gekratzt wurde [5]. Die Genotypisierung mit PCR-Amplifikation der „tandem repeat elements“ der ribosomalen DNA der „nontranscribed spacer region“ der Isolate, vorzugsweise zur Spezies *T. rubrum* gehörend, zeigte, dass 94,5% der Paare von Hand und Füßen zur selben Spezies gehörten, 80% der Paare hatten den selben Genotyp.

Bemerkenswert ist, dass die kontralaterale Hand nicht infiziert wird bzw. zumindest keine sichtbaren Zeichen einer *Tinea manus* aufweist. Denkbar ist jedoch, dass ein subklinischer Befall durch den Dermatophyten vorliegt. Kontrovers diskutiert wird eine disponierende Hyperhidrosis manuum mit Links-Rechts-Asymmetrie. Darüber hinaus spielt wahrscheinlich die Händigkeit eine Rolle, so ist meist die nichtdominierende, also linke Hand von der Dermatophytose betroffen. Ursächlich ist evtl., dass die dominierende oder Arbeitshand über ein stärker ausgeprägtes, schützendes Stratum corneum verfügt.

Tinea incognita

Die *Tinea incognita*, auch als *Tinea atypica* bezeichnet, zeigt viele Überlappungen zum *T. rubrum*-Syndrom [6]. Bei *Tinea incognita*, der nicht erkannten *Tinea*, wird nicht an eine Dermatophytose der Haut gedacht. Diverse infektiöse und entzündliche Dermatosen werden differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen und es erfolgt fälschlicherweise eine antientzündliche Behandlung mit topischen Glukokortikoiden.

Topische Glukokortikoide können einerseits die Morphologie der nicht erkannten Dermatophytose so verändern (Redu-

zierung des Erythems, der Schuppung), dass eine Diagnosestellung einer *Tinea* nicht mehr möglich ist. Andererseits können die Glukokortikoide auch zu einer Exazerbation einer *Tinea corporis* oder *Tinea pedis* führen [7].

Weltweit wird eine Zunahme der *Tinea incognita* verzeichnet. Das ist einerseits damit zu erklären, dass es tatsächlich immer mehr Patienten gibt, die disponiert sind für eine ausgeprägte *Tinea corporis*, andererseits muss durchaus kritisch vermerkt werden, dass bei Verzicht auf eine zielführende mykologische Diagnostik eine Dermatomykose von vornherein differenzialdiagnostisch überhaupt nicht berücksichtigt wird.

Seitz et al. aus Leipzig [8] beschrieben vier Patienten mit ausgeprägter *Tinea corporis*, die anfänglich nicht als solche erkannt worden ist. Die *Tinea* wurde als kutanes T-Zell-Lymphom oder bullöses Pemphigoid angesehen, bzw. die Patienten erhielten eine für eine Dermatophyten-Infektion disponierende Therapie (Steroide oder Azathioprin).

Per definitionem ist die *Tinea incognita* eine Dermatophyten-Infektion, bei der infolge einer ungerechtfertigten Anwendung von topischen Glukokortikoiden oder Calcineurin-Inhibitoren das typische klinische Erscheinungsbild verloren gegangen ist [9].

Von 283 Patienten mit *Tinea incognita* in Korea war mehr als die Hälfte (59%) vorab von Nicht-Dermatologen bzw. in Selbstmedikation behandelt worden. Bezeichnend war die durchschnittliche Dauer der *Tinea incognita* von 15±25 Monaten. Das klinische Erscheinungsbild ließ primär an Ekzem- und Psoriasis-artige Dermatosen sowie an einen Lupus erythematoses denken. Betroffen waren häufig der Körperstamm und das Gesicht. Unter 67 isolierten Pilz-Stämmen war *T. rubrum* mit 73% am häufigsten. Bei therapierefraktären Ekzem-artigen Dermatosen am Körperstamm oder im Gesicht, die gleichzeitig mit einer *Tinea pedis* bzw. *Tinea unguium* auftreten, sollte an eine *Tinea incognita* gedacht werden.

Bei einer 55-jährigen Japanerin wurden pruritische und erythematöse sowie erosive Läsionen im Gesicht und Nacken klinisch als ein Pemphigus erythematosus angesehen [10]. Die direkte und indirekte Immunfluoreszenz (Anti-Desmoglein 1- und 3-Antikörper) war jedoch unauffällig. Erst die mykologische Untersuchung von Hautschuppen erbrachte die Diagnose einer *Tinea faciei et corporis incognita*. Der Erreger war hier überraschenderweise *Microsporum canis*. Ähnlich war der Verlauf bei einem älteren chinesischen Patienten mit bullösem Pemphigoid, welches mit hochpotenten topischen Glukokortikoiden behandelt wurde. Der Patient entwickelte darunter ebenfalls eine *Tinea incognita* [11].

Eine 40-jährige wurde über vier Jahre wegen einer entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie mit systemischen Glukokortikoiden behandelt [12]. Jetzt traten juckende, erythematöse und erosive Läsionen am Oberkörper und im Gesicht auf, der Verdacht auf einen Lupus erythematoses wurde geäußert. Die Histologie war unspezifisch. Wegen Progredienz der multiplen polyzyklischen und erythematösen Läsionen kam Azathioprin per os zur Anwendung, worunter die Polyneuropathie sich verschlechterte. Erst eine erneute Hautbiopsie zeigte histologisch Hyphen im Stratum corneum. Die Diagnose einer *Tinea incognita faciei et corporis* wurde gestellt und er-

folgreich antimykotisch mit Terbinafin oral und Amorolfing topisch behandelt.

Autoinokulation von *T. rubrum*

Das sog. *T. rubrum*-Syndrom und auch die Tinea incognita sind eigentlich immer die Folge einer Autoinokulation von einer vorbestehenden Tinea pedis et unguium. Immunsupprimierende Medikamente, wie sie die hier beschriebenen Patienten einnahmen, müssen als disponierende Faktoren für eine chronische und meist großflächige Dermatophytose durch *T. rubrum* angesehen werden. Gerade wurde gefunden, dass diese chronischen und Therapie-refraktären *T. rubrum*-Infektionen mit einem *Trichophyton*-spezifischen funktionellen Defekt der Phagozyten assoziiert sind [5].

Leflunomid und kutane Pilzinfektionen

Gerade wurde über eine 79-jährige Insulin-abhängige Diabetikerin mit Ulzerationen am rechten Oberarm und Bein berichtet. Die Patientin hatte ebenfalls eine rheumatoide Arthritis, welche seit Monaten mit Leflunomid 20mg täglich behandelt wurde. Nach dem häuslichen Kontakt zu Tauben (im Taubenschlag des Sohnes) hatte sich eine pulmonale und darauf folgend hämatogen entstandene kutane *Cryptococcus neoformans*-Infektion entwickelt [13]. Eine rein pulmonale Kryptokokkose unter Leflunomid-Behandlung bei rheumatoider Arthritis wurde ebenfalls bereits beschrieben [14]. Die Assoziation von Leflunomid mit einer Pilzinfektion ist sehr selten, allenfalls gibt es wenige Mitteilungen über systemische Pilzinfektionen oder Organmykosen bei Patienten, die wegen einer rheumatoiden Arthritis mit Leflunomid behandelt wurden. Im Einzelfall ist Leflunomid nicht das alleinige Immunsuppressivum, welches verabreicht wird. Ein 60-jähriger Mann in Brasilien erhielt wegen einer rheumatoiden Arthritis über 3 Jahre Methotrexat, Leflunomid und Adalimumab [15]. Der Patient – bei dem zeitgleich auch ein Knochensarkom des Beines diagnostiziert wurde – erkrankte an einer pulmonalen Parakozidioidomykose durch den in Südamerika endemischen dimorphen Pilz *Paracoccidioides brasiliensis*. Eine invasive pulmonale Aspergillose unter Leflunomid-Behandlung einer rheumatoiden Arthritis wurde ebenfalls berichtet [16].

Inwieweit Leflunomid tatsächlich alleiniger disponierender Faktor für eine oberflächliche oder systemische Mykose ist, bleibt jedoch unklar. So wurde fast immer gleichzeitig auch ein Glukokortikoid gegeben, oder andere Immunsuppressiva wurden im Intervall verabreicht. Auch die zugrundeliegende entzündliche Gelenkerkrankung, die rheumatoide Arthritis, ist per se als Autoimmunerkrankung mit Wirkung u. a. auf die Phagozyten ein immunsupprimierender Faktor. Der hier beschriebene Patient wurde zunächst mit einer relativ hohen Dosis Prednisolon behandelt, beginnend mit 50mg/d, wobei die Dermatomykose erst 2–3 Monate später aufgetreten ist, als Prednisolon schon deutlich reduziert worden war, jedoch die Leflunomid-Dosis gleichbleibend 20mg täglich betrug.

In naiven oder arthritischen Mäusen verursacht Leflunomid einen Shift hin zur Th2-Reaktivität durch IL-4 und zu Lasten von IFN-Gamma [17]. Außerdem wird die Anti-*Candida*-Antikörperproduktion unterdrückt [18]. Im Tierexperiment fand sich jedoch – und das soll hier auch erwähnt werden – kein Hinweis da-

rauf, dass Leflunomid – trotz erhöhter Zytokin-Synthese und verminderter Anti-*Candida*-Antikörperproduktion – die Progression einer gastrointestinalen Schleimhautbesiedlung mit *C. albicans* hin zu einer systemischen oder invasiven Hefepilzinfektion befördern würde.

Rheumatoide Arthritis und Pilzinfektionen

Eine Candidose der Fingernägel mit massiver subunguärer Hyperkeratose und Nageldeformitäten wurde bei einer 71-jährigen japanischen Patientin mit rheumatoider Arthritis unter Prednisolon-Therapie beschrieben [19]. 100mg Fluconazol über 14 Wochen führten zu einer deutlichen Besserung der Nagelmykose. In der Türkei wurden 53 konsekutiv in der Sprechstunde vorstellige Patienten mit rheumatoider Arthritis auf das Vorkommen von Dermatophyten untersucht und mit Kontrollen verglichen [20]. 32% Rheumatoidarthritis-Patienten wiesen eine Dermatophytose auf, dagegen nur 16% der Kontrollen. Tinea pedis war die häufigste Tinea-Form, die gefunden wurde. Dagegen war die Prävalenz der Dermatophyten bei Patienten, die Sulfasalazin, niedrigdosiertes Methotrexat und Glukokortikoide erhielten, nicht signifikant erhöht. Das unterstreicht nochmals die Bedeutung der Grunderkrankung rheumatoide Arthritis für eine Dermatophytose. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer japanischen Untersuchung zu Hauterkrankungen bei Patienten mit Rheumatoidarthritis [21]. Hier fielen vermehrt interdigitale Candidosen sowie Tinea unguium auf. Nicht unerwähnt darf eine Kasuistik aus Deutschland aus dem Jahr 1976 von Meinhof und Kollegen bleiben [22]. Sie sahen bei einer Patientin mit chronischer Polyarthrit, die mit Glukokortikoiden und Azathioprin behandelt wurde, eine ausgeprägte Tinea pedum und Tinea corporis, welche durch multiple subkutane Abszesse durch *T. rubrum* kompliziert wurde. Die Dermatophytose entsprach dem Krankheitsbild einer Maladie dermatophytique Hadida und Schousboe, welche letztlich eine „tiefe“ generalisierte Tinea ist. Die Maladie dermatophytique ist jedoch nicht mit *T. rubrum* assoziiert, sondern wurde bei Infektionen durch *T. schönleinii*, *T. verrucosum* und auch *T. violaceum* gesehen. Neben subkutanen Abszessen kommt es zur Lymphangitis und sogar Beteiligung innerer Organe. Dagegen beschränken sich die Abszesse durch *T. rubrum* auf die Kutis und Subkutis. Beim hier beschriebenen Patienten lag jedoch im Unterschied zu diesen beiden beschriebenen abszedierenden Dermatophyten keine Tinea profunda mit Abszessbildung vor. Gemeinsam ist jedoch allen diesen Krankheitsbildern, so auch bei unserem Patienten 1, eine zugrunde liegende Immunsuppression – entweder als Autoimmunerkrankung oder iatrogen durch Behandlung mit Immunsuppressiva.

Fumarsäureester und oberflächliche Pilzinfektionen

Fumarsäureester, ein grundlegendes systemisches Therapeutikum bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, haben ebenfalls eine immunsupprimierende Wirkung. Bekannt ist seit wenigen Jahren, dass die durch die Fumarsäureester induzierte Neutropenie und vor allem Lymphopenie ein Risiko für die lebensbedrohliche Infektion des Zentralnervensystems durch das JC-Virus (John-Cunningham-Virus) darstellt. Es gibt bislang einige Berichte über die durch dieses Virus verursachte pro-

gressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) unter Fumarsäureestertherapie [23]. Regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbildes unter Behandlung mit Fumarsäureestern sind deshalb unabdingbar.

Mykosen in Assoziation zur Behandlung mit Fumarsäureestern sind bislang nicht beschrieben worden. So kann hier nur spekuliert werden, ob der antiproliferative Effekt der Fumarsäureester auf Lymphozyten mit der selektiven immunmodulatorischen antipsoriatischen Wirkung auch die Disposition für Dermatomykosen erhöht? Experimentelle Untersuchungen legen nahe, dass Fumarsäuren sogar einen antimikrobiellen, insbesondere antimykotischen Effekt haben. Tierexperimentell wurde gezeigt, dass Fumarsäure – nicht jedoch Fumarsäureester – die Überlebenszeit von Mäusen mit *Candida albicans*-Fungämien deutlich verlängert hat, und dadurch auch weniger Tiere eine Organmykose bekommen [24]. Bekannt ist, dass Dexamethason ein Inhibitor der Superoxid-Anion-Bildung in Monozyten ist und damit die Abwehr von Bakterien und *C. albicans* gestört sein kann [25]. Dagegen fanden Zhu und Mrowietz [26], dass Dimethylfumarat (DMF) und sein Hauptmetabolit Methylhydrogenfumarat (MHF) die Superoxid-Anion-Bildung von Neutrophilen erhöht, sodass die Abwehr gegen Mikroorganismen nicht vermindert wird.

Zhu et al. [25] zeigten, dass DMF und MHF die Superoxid-Anion-Bildung auch in menschlichen Monozyten als Reaktion auf Bakterien eher verstärken, wodurch die Abwehr gegenüber den Mikroorganismen noch verbessert wird.

Die Psoriasis vulgaris und insbesondere die Psoriasis unguium disponieren wiederum per se für eine höhere Besiedlungsrate und wahrscheinlich auch Infektionsrate mit Pilzen. In einer Studie zur Prävalenz von Pilzinfektionen der Nägel bei Psoriasis vulgaris aus Bulgarien und Griechenland waren unter 228 Patienten mit Nagelveränderungen und Psoriasis vulgaris 62% Pilzkultur-positiv [27]. Bei 67% dieser Patienten ließ sich ein Dermatophyt nachweisen, bei 24% ein Hefepilz und bei 6% ein Schimmelpilz. Die Inzidenz der Onychomykose bei Psoriatikern war erhöht. Einerseits scheint die Hyperkeratose der Nägel bei Psoriasis unguium der entscheidende Faktor für das Angehen von Dermatophyten und keratinophilen Schimmelpilzen zu sein. Andererseits kann möglicherweise die Psoriasis vulgaris auch als Autoimmunerkrankung mit T-zellulären Veränderungen die Abwehr von Pilzinfektionen stören. Zur Klärung dieser Frage besteht ganz sicher noch Bedarf für experimentelle und klinische Studien.

Fazit für die Praxis

Bei immunsupprimierten Patienten muss mit dem Auftreten von ausgeprägten Dermatophytosen gerechnet werden. Dabei sind nicht nur iatrogene Faktoren wie die Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten, z. B. Leflunomid oder Fumarsäureester, jedoch auch Glukokortikoide, von Bedeutung. Es ist auch davon auszugehen, dass entzündliche Erkrankungen mit Autoimmunogenese, so wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis und vielleicht sogar die Psoriasis vulgaris, per se als disponierende Faktoren für Dermatophytosen und andere kutane und invasive Pilzinfektionen anzusehen sind. Die Tinea

incognita ist für den Dermatologen keine schwierige Diagnose, da bei schuppigen Dermatosen immer mittels mykologischer Diagnostik eine Dermatophytose ausgeschlossen werden sollte. Das sog. *T. rubrum*-Syndrom, eine nach wie vor nicht allgemein anerkannte klinische Entität, ist aus Sicht der Autoren dieses Artikels eine heute schon fast häufige Form der Dermatophytosen. Betroffen sind ältere Patienten mit trockener Haut und zugrundeliegender Immunsuppression. Die topische und systemische antimykotische Behandlung der ausgeprägten und fast immer Rezidiv-freudigen Tinea-Formen, in die meist auch die Zehen-, manchmal die Fingernägel einbezogen sind, ist langwierig und nicht immer erfolgreich.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Nenoff P, Krüger C, Schaller J et al. Mykologie – ein Update. Teil 2: Dermatomykosen: Klinisches Bild und Diagnostik. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12: 749–779
- [2] Kick G, Korting HC. The definition of *Trichophyton rubrum* syndrome. Mycoses 2001; 44: 167–171
- [3] Piñeiro L, Larruskain J, Idigoras P et al. *Trichophyton rubrum* syndrome: the tip of the iceberg and a preventable outcome. Mycoses 2010; 53: 186
- [4] Peixoto I, Maquine G, Francesconi VA et al. Dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum* as an opportunistic infection in patients with Cushing disease. An Bras Dermatol 2010; 85: 888–890
- [5] de Sousa MdaG, Santana GB, Criado PR et al. Chronic widespread dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum*: a syndrome associated with a *Trichophyton*-specific functional defect of phagocytes. Front Microbiol 2015; 6: 801
- [6] Zisova LG, Dobrev HP, Tchernev G et al. Tinea atypica: report of nine cases. Wien Med Wochenschr 2013; 163: 549–555
- [7] Jewell JR, Myers SA. Topical therapy primer for nondermatologists. Med Clin North Am 2015; 99: 1167–1182
- [8] Seitz AT, Paasch U, Simon JC et al. Tinea incognito. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11: 1090–1093
- [9] Kim WJ, Kim TW, Mun JH et al. Tinea incognito in Korea and its risk factors: nine-year multicenter survey. J Korean Med Sci 2013; 28: 145–151
- [10] Amano H, Kishi C, Yokoyama Y et al. *Microsporum canis* infection mimics pemphigus erythematosus. Indian J Dermatol 2013; 58: 243
- [11] Liu ZH, Shen H. Tinea incognito in an old patient with bullous pemphigoid receiving topical high potency steroids. J Mycol Med 2015; 25: 245–246
- [12] Kye H, Kim DH, Seo SH et al. Polycyclic annular lesion masquerading as lupus erythematosus and emerging as tinea faciei incognito. Ann Dermatol 2015; 27: 322–325
- [13] Barth D, Tauchnitz-Hiemisch R, Nenoff P et al. Is leflunomide therapy a predisposition factor for cryptococcosis? Mycoses 2016; 59: 29 (Abstract)
- [14] Yoo HG, Yu HM, Jun JB et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. Mod Rheumatol 2013; 23: 709–715

- [15] Woyciechowsky TG, Dalcin DC, dos Santos JW et al. Paracoccidiodomycosis induced by immunosuppressive drugs in a patient with rheumatoid arthritis and bone sarcoma: case report and review of the literature. *Mycopathologia* 2011; 172: 77–81
- [16] Stankovic K, Sève P, Hot A et al. Aspergillosis in systemic diseases treated with steroids and/or immunosuppressive drugs: report of 9 cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2006; 27: 813–827
- [17] Dimitrova P, Ivanovska N. Host resistance to *Candida albicans* infection of mice with collagen-induced arthritis treated with leflunomide. *Res Microbiol* 2006; 157: 525–530
- [18] Dimitrova P, Ivanovska N. Influence of leflunomide on gastrointestinal *Candida albicans* infection induced in naive and arthritic newborn mice. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1682–1689
- [19] Kobayashi M, Soude E, Takahashi E et al. A case of nail candidiasis with severe deformities treated with oral fluconazole. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2008; 49: 217–220
- [20] Bicer A, Tursen U, Cimen OB et al. Prevalence of dermatophytosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003; 23: 37–40
- [21] Yamamoto T, Ohkubo H, Nishioka K. Skin manifestations associated with rheumatoid arthritis. *J Dermatol* 1995; 22: 324–329
- [22] Meinhof W, Hornstein OP, Scheiffarth F. Multiple subkutane *Trichophyton-rubrum*-Abszesse. Pathomorphose einer generalisierten superfiziellen Tinea bei gestörter Infektabwehr. *Hautarzt* 1976; 27: 318–327
- [23] Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, PML in Dutch MS Patients Consortium et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372: 1474–1476
- [24] Akao M, Kuroda K. Antifungal activity of fumaric acid in mice infected with *Candida albicans*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1991; 39: 3077–3078
- [25] Zhu KJ, Cen JP, Lin AH et al. Modulatory effect of fumaric acid esters on superoxide-anion generation in human phagocytes. *Yao Xue Xue Bao* 2007; 42: 1215–1217
- [26] Zhu K, Mrowietz U. Enhancement of antibacterial superoxide-anion generation in human monocytes by fumaric acid esters. *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 170–176
- [27] Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E et al. Onychomycosis in patients with psoriasis – a multicentre study. *Mycoses* 2012; 55: 143–147