

Kutane Alternariose

Diagnostik, Klinik und Therapie

Unter den melanisierten Hyphomyzeten werden die rasch wachsenden Pilze der Genera *Alternaria*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Exserohilum* und *Ulocladium* oft als „Dematiaceae“ oder „Phäohyphomyzeten“ bezeichnet [7]. Es handelt sich dabei um Anamorphe von Ascomyzeten der Ordnung der Pleosporales [4, 7, 26]. Die meisten Arten stellen Pflanzenpathogene dar und produzieren große, luftgetragene Konidien. Neben exogen allergischen Reaktionen können diese Konidien gelegentlich auch die Nasennebenhöhlen kolonisieren, was zum erst vor einigen Jahren beschriebenen Krankheitsbild der „allergic fungal sinusitis“ (AFS) führen kann [10]. Andererseits können sie auch Hautinfektionen verursachen, entweder exogen durch trauma-

tische Inokulation oder Besiedlung vorerkrankter Haut oder im Rahmen einer Sepsis durch sekundäre Hautbeteiligung. Weil diese Erreger aber nur eine geringe Pathogenität aufweisen [6, 28], sind vor allem Patienten mit Abwehrschwäche betroffen, und der klinische Verlauf kann beträchtlich variieren [1, 11, 19, 20, 28, 30, 31]. Insbesondere Infektionen durch Spezies innerhalb der Gattung *Alternaria* stellen ein wachsendes Problem dar. Während es sich bislang hauptsächlich um Patienten unter Langzeitglukokortikosteroidtherapie und/oder mit Diabetes mellitus handelte [1, 15, 24], wird die Erkrankung jetzt zunehmend bei organtransplantierten Patienten diagnostiziert [3, 11, 12, 18, 19, 22]. Es ist davon auszugehen, dass es sich dabei meist

um Verletzungsmykosen handelt, wobei das oft minimale Trauma nicht mehr erwähnenswert ist. Protrahierter Verlauf, Schmerzlosigkeit und hohe klinische Variabilität der Läsionen sowie Schwierigkeiten bei der konventionellen Erregerdifferenzierung machen es wahrscheinlich, dass die Erkrankung derzeit noch unterdiagnostiziert wird.

In den beiden vorliegenden Erkrankungsfällen, die innerhalb von 15 Monaten am Zentrum für Dermatologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen diagnostiziert werden konnten, wurden lokalisierte Infektionen durch *A. alternata* bei einer nierentransplantierten Patientin und durch *A. infectoria* bei einem Patienten mit iatrogenem Cushing-



Abb. 1 ▲ Patientin 1: erythematöser Knoten im Bereich des rechten Knies mit kurz zuvor erfolgter Biopsie

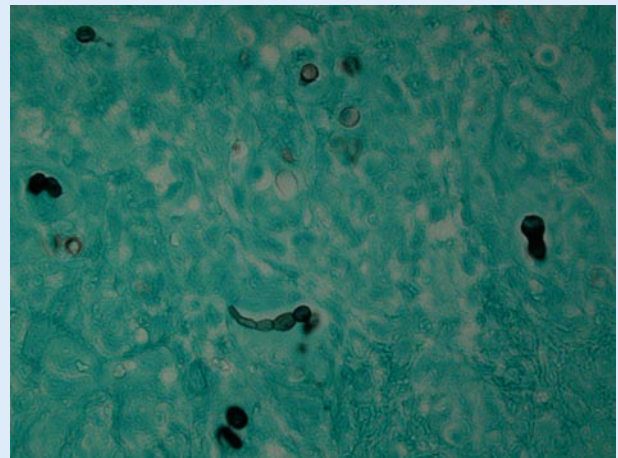


Abb. 2 ▲ Patientin 1: Gomori-Grocott-Färbung mit kurzen septierten Hyphen und sphärischen Elementen in der mittleren Dermis

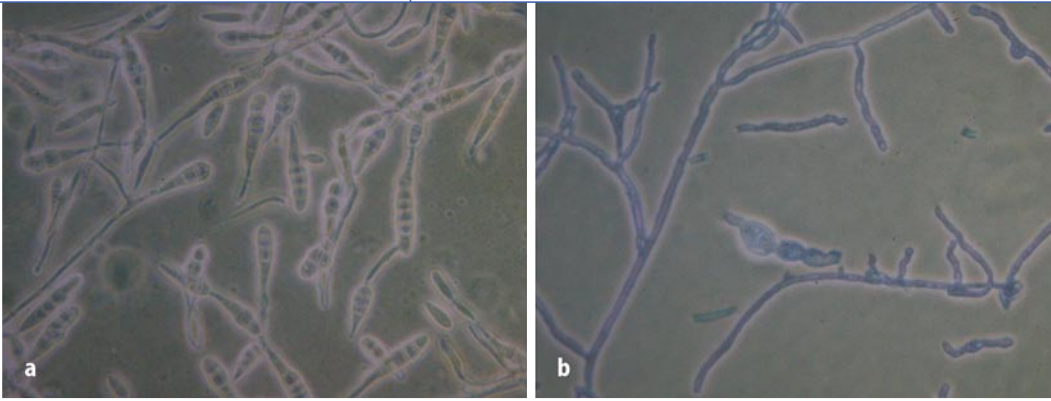


Abb. 3a, b ◀ Kulturmikromorphologie von *A. alternata* (a) und *A. infectoria* (b) (Kimmig-Agar; ursprüngliche Vergr. 400:1)

Syndrom nachgewiesen. Während die Erkrankung bei der erstgenannten Patientin chirurgisch saniert werden konnte, wurde bei dem 2. Patienten eine Langzeittherapie mit Itraconazol in Kombination mit einer topischen Anwendung von Ciclopiroxolamin, gestützt auf Daten einer In-vitro-Resistenztestung, durchgeführt. Die Identifizierung auf der Basis morphologischer Kriterien wurde durch eine Sequenzierung der rDNA-ITS-Domäne bestätigt [11].

Fallbericht 1

Eine 68-jährige Patientin entwickelte innerhalb von 6–8 Wochen eine knotige Läsion von etwa 3 cm² Fläche im Bereich des rechten Knies (◻ Abb. 1). Auf Glasspatel-Druck zeigte sich ein granulomatöses Infiltrat. Die primäre Diagnose lautete Granuloma anulare. Zehn Monate zuvor war eine Nierentransplantation durchgeführt worden sowie 8 Monate zuvor eine Mastektomie und Axillendissektion wegen Mammakarzinom. Seither war die Patientin unter kontinuierlicher Therapie mit Prednisolon (10 mg/Tag) und Tacrolimus (2,5 mg/Tag). Der Allgemeinzustand der Patientin war gut, sie war fieberfrei und hatte keine Infektionszeichen. Die Hautveränderung wurde komplett exzidiert.

Histopathologisch ließen sich in der Dermis Granulome mit einem gemischt-zelligen Infiltrat aus Makrophagen, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten darstellen. Ein Fremdkörper war nicht nachweisbar. Die PAS-Färbung einer 4 mm Stanzbiopsie zeigte Pilzelemente ohne Eigenfärbung, die zunächst an große Hefezellen erinnerten. In der Gomorri-Grocott-Färbung fanden sich kurze septierte Hyphen und kugelförmige Pilzelemen-

te (◻ Abb. 2). Kulturell war nach 3 Tagen bei 30°C auf Kimmig-Agar ein rasch wachsender Hyphomyzete nachweisbar. Auf Medien mit Cycloheximid-Zusatz sowie oberhalb von 35°C war der Erreger nicht anzüchtbar. Der anfänglich braunweiße Thallus entwickelte eine braunolive Färbung bei Subkultivierung auf Kimmig-Agar. Eine Konidienbildung zeigte sich innerhalb von 48 h. Es fanden sich aufrechte, braune, vielzellige Konidiophoren, die unverzweigte Konidienketten produzierten. Die Konidien hatten eine runde Basis, einen kurzen, zylindrischen Schnabel und eine muriforme Septierung (◻ Abb. 3a). Die morphologischen Kriterien verwiesen auf *Alternaria alternata*. Durch Sequenzierung der ITS- (Internal Transcribed Spacer-) Domäne des rDNA-Gens und Vergleich mit am Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS) hinterlegten Sequenzen konnte diese Identifizierung bestätigt werden.¹

Nach chirurgischer Entfernung heilte die Läsion komplett ab. Zusätzlich wurde aus Sicherheitsgründen noch eine Therapie mit Itraconazol 200 mg/Tag über 4 Wochen durchgeführt. Weil Itraconazol den Tacrolimus-Spiegel erhöhen kann, wurden regelmäßige Spiegelkontrollen durchgeführt. Nach 15-monatiger Nachbeobachtung zeigte sich bis heute kein Rezidiv.

Fallbericht 2

Ein 53-jähriger Patient stellte sich mit einer seit 2–3 Jahren bestehenden Hautveränderung im Bereich des linken Knies vor, die sich langsam vergrößert habe, aber keine Schmerzen verursache. Wegen einer Taubenzüchterlunge wird er seit mehreren Jah-

ren mit einer täglichen Prednisolon-Dosis von 16 mg behandelt, der Patient züchtet weiterhin Tauben. Bei der Erstvorstellung zeigte der Patient bei gutem, fieberfreiem Allgemeinzustand neben einem cushingoidem Habitus und deutlicher Steroidhaut 3 knotige, mit hyperkeratotischen Krusten bedeckte Infiltrate von etwa 1×1 bzw. 2×1 cm Größe im Bereich des distalen linken Oberschenkels (◻ Abb. 4). Auf Glasspatel-Druck findet sich ein granulomatöses Infiltrat, kein Eiteraustritt.

Die unter dem Verdacht auf einen Lupus vulgaris durchgeführt Biopsie zeigte ein das gesamte Stratum papillare ausfüllendes Infiltrat mit reichlich Histiozyten und Granulozyten. In der PAS-Färbung war eine Vielzahl hefeähnlicher Pilzelemente nachweisbar, die aufgrund auch der Vorgeschichte des Patienten an eine kutane Kryptokokkose denken ließen. In der Gomorri-Grocott-Färbung fanden sich jedoch auch kurze septierte Hyphenstücke ohne Eigenfarbe.

In der Gewebekultur auf Kimmig-Agar zeigte sich nach 4 Tagen ein weißer Thallus mit reichlich Luftmyzel, kein Wachstum auf Cycloheximid-haltigen Medien sowie oberhalb von 35°C. Auf Kartoffel-Glucose-Agar deutliche Braunfärbung des Thallus insbesondere auf der Kolonieunterseite. Auch auf Kartoffel-Karotten-Agar und auf Wasser-Agar [7] zeigte sich nach mehrfacher Subkultur kaum Sporulation, nur einzelne Chlamydosporen-ähnliche Strukturen und schlauchförmige Konidien (◻ Abb. 3b). Durch die Sequenzierung der rDNA-ITS-Domäne konnte der Erreger der Spezies *Alternaria infectoria* zugeordnet werden.²

¹ Der Stamm wurde in die CBS-Kultursammlung unter der Nummer 109803 aufgenommen.

² Der Stamm wurde in die CBS-Kultursammlung unter der Nummer 113400 aufgenommen.

Hautarzt 2004 · 55:1137-1142
DOI 10.1007/s00105-004-0773-9
© Springer Medizin Verlag 2004

P. Mayser · W. Thoma · M. Seibold · K. Tintelnot · K. Wiedemeyer · G. S. de Hoog

Kutane Alternariose. Diagnostik, Klinik und Therapie

Zusammenfassung

Lokalisierte Hautinfektionen durch melanierte Hyphomyzeten der Gattung *Alternaria* werden zunehmend beobachtet. Während von der meist traumatisch bedingten Mykose früher vornehmlich Patienten unter Langzeitglukokortikoidtherapie betroffen waren, wird nun insbesondere über Erkrankungen bei organtransplantierten Patienten berichtet. Vorgestellt werden 2 Patienten mit einer kutanen Alternariose. Anhand dieser Fallbeschreibungen werden die Diagnostik, die möglichen Therapieoptionen und die Differenzialdiagnostik dargestellt. Histopathologisch kann die Abgrenzung von einer kutanen Manifestation einer anderen Mykose schwierig, aber therapeutisch und prognostisch bedeutsam sein. Der Nachweis kurzer Hyphen in Gewe-

beschnitten weist auf eine Schimmelpilzinfektion hin. Die exakte Erregerdifferenzierung kann von Bedeutung für die Therapie sei. Da insbesondere *A. infectoria* in Kultur kaum Konidien entwickelt, stellt die Sequenzierung der rDNA-ITS-Region eine weitere Möglichkeit der Differenzierung dar. Eindeutige Therapieempfehlungen liegen für *Alternaria*-Infektionen bislang nicht vor. Neben der anzustrebenden chirurgischen Intervention wird vorwiegend Itraconazol systemisch eingesetzt.

Schlüsselwörter

Phäohyphomykose · Alternariose · ITS rDNA · Therapieoptionen · Transplantationsmedizin

Aufgrund der Größe der Veränderung wurde keine primäre Exzision durchgeführt. Es wurde Itraconazol 200 mg/Tag über 6 Wochen verabreicht, in Kombination mit topischer Applikation einer Ciclopiroxolamin-haltigen Creme (Batrafen-Creme) unter Folie über Nacht sowie täglicher Anwendung von lokaler Wärme über 2–3 h mittels einer Heizdecke. Nach dieser Zeit war der Befund noch nicht vollständig abgeheilt, jedoch musste die systemische Therapie aufgrund einer Myopathie der Skelettmuskulatur sowie einer Herzinsuffizienz beendet werden. Unter alleiniger topischer Therapie war der Befund nach weiteren 4 Monaten bis auf ein geringes narbiges Restinfiltrat abgeheilt.

Resistenztestung

Die Resistenztestung der beiden Isolate gegenüber den Antimykotika Amphotericin B, 5-Flucytosin, Itraconazol, Voriconazol, Terbinafin und Ciclopiroxolamin wurde in Anlehnung an die NCCLS-M38-P-Richtlinie durchgeführt. Da die Isolate kein Wachstum im Mikrodilutionsverfahren zeigten, wurde die Testung im Agardilutionsverfahren vorgenommen. Aufgrund mangelhafter Sporulation wurden die antimykotikahaltigen Nährböden mit Teilen des Pilzhallus beimpft. Die Ablebung erfolgte nach 48-stündiger Inkubation bei $28 \pm 2^\circ\text{C}$. Die MHK-Werte zweier unabhängig voneinander durchgeführter Testungen sind als Score 1 (ca. 75% Hemmung im Vergleich zur Wachstumskontrolle) in $\mu\text{g/ml}$ angegeben (■ **Tabelle 1**).

Diskussion

Alternaria spp. sind häufige Saprophyten an Pflanzenbestandteilen, im Staub oder anderen Substraten [6, 7]. Trotz der weiten Verbreitung in der Umgebung und dem weltweiten Vorkommen sind Infektionen des Menschen selten, werden aber möglicherweise auch zu selten differenzialdiagnostisch erwogen. Nur etwa 100 Fälle, ausgelöst durch nur wenige Spezies, wurden bisher beschrieben. Die meisten betreffen umschriebene lokalisierte Infektionen nach einer direkten, traumatischen Inokulation des Erregers. Daher werden die Veränderungen auch zumeist an den Extremitäten gefunden. Betroffen sind vor

Cutaneous alternariosis. Clinical diagnosis and therapeutic options

Abstract

Localized skin infections caused by the pigmented fungi of the genus *Alternaria* are being increasingly observed. In the past, primarily patients receiving long-term glucocorticoid therapy were likely to have this mycosis, which is commonly traumatic, but now it is frequently encountered in organ transplantation patients. Possible therapeutic options and differential diagnosis are discussed by means of two case reports – a female renal transplant patient infected by *A. alternata* and a patient with iatrogenic Cushing syndrome infected by *A. infectoria*. Histopathological differentiation from oth-

er fungal infections may be difficult but is of therapeutic and prognostic significance. Finding short hyphae in tissue sections is an important clue. Since *A. infectoria* shows little conidial growth in culture, rDNA ITS sequencing offers another diagnostic possibility. Therapy has not yet been standardized. Along with surgical intervention, systemic itraconazole is the usual choice.

Keywords

Phaeohyphomycosis · Alternariosis · ITS rDNA · Therapy · Transplantation



Abb. 4 ▲ Patient 2: verruköse Infiltrate im Bereich des linken distalen Oberschenkels

allem (Hobby-)Gärtner, Floristen und Farmer [1, 11, 23]. In unserem Fall ist eine Verletzung an einem Rosendorn im Garten der 1. Patientin der wahrscheinlichste Infektionsweg, aber oft ist eine Verletzung wie auch bei unserem 2. Patienten nicht mehr erinnerlich. In den meisten Fällen erkranken Personen mit Immunsuppression, bedingt durch eine schwere Grunderkrankung oder durch immunsuppressive Therapie [1, 11, 19, 30, 31]. Verletzungsmykosen werden auch bei Immungesunden beobachtet [27, 28], sind jedoch in Mitteleuropa selten.

► In den meisten Fällen erkranken Personen mit Immunsuppression

Die Inkubationszeit ist unbekannt. Das klinische Bild der Alternariose bei abwehrgeschwächten Personen kann sehr variabel sein: Es finden sich singuläre oder multilokuläre nässende, nicht heilende Ulzerationen, verkrustete vegetierende Läsionen, rötliche Makulae oder verruziforme ekzematöse Läsionen, singulär oder multilokulär, die – wie in unseren Fällen – auf Glasspateldruck auch ein granulomatöses Infiltrat aufweisen können. Invasive oder systemische Erkrankungen mit letalem Ausgang sind sehr selten [29]. Die klinische Differenzialdiagnose ist daher sehr breit und umfasst insbesondere auch granulomatöse Erkrankungen wie das Granuloma anulare und den Lupus vulgaris. Ge-

rade bei den kürzlich beschriebenen sporotrichoiden Formen sind auch atypische Mykobakteriosen und sogar die Sporotrichose in die Differenzialdiagnose einzu beziehen. Meist sind die Veränderungen nicht schmerzhaft und der Verlauf – wie auch in unserem 2. Fall – protrahiert, bis die Patienten medizinische Hilfe aufsuchen.

In der älteren Literatur scheint besonders eine Langzeittherapie mit Glukokortikosteroiden den Hauptrisikofaktor darzustellen, wobei neben der Immunsuppression auch der steroidinduzierten Hautfragilität eine Bedeutung zugemessen wird [16]. Mittlerweile verweisen die Publikationen auf eine weitere und zunehmend bedeutsamere Risikogruppe. Während unter den 71 Fällen, die in der Literatur bis 1996 beschrieben wurden, 39 unter einer Steroidlangzeittherapie standen (mittlere Dosis 32 mg, mittlere Therapiedauer 31 Monate), sind jetzt vor allem Patienten mit Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation betroffen.

Diagnostik

Für die exakte Diagnose eine Alternariose ist die Isolierung und Identifizierung des auslösenden Erregers entscheidend. Die meisten Infektionen durch Alternaria-Spezies werden dem ubiquitären Saprophyten *A. alternata* zugeschrieben [1, 7, 20, 24], aber über 3 weitere Spezies als mögliche Auslöser der Erkrankung wurde berichtet [7]. Da insbesondere *A. infectoria* und *A. chlamydospora* muriforme Chlamydosporen-ähnliche Zellen in vitro produzieren können, könnten diese Spezies therapieresistenter als die anderen sein [11]. Eine genaue Identifikation der auslösenden Spezies ist daher erforderlich, zumal es derzeit unklar ist, ob weitere Erregerfaktoren bei der Krankheitsmanifestation, dem Verlauf und der Prognose eine Rolle spielen könnten.

Die Hauptgruppen, die differenziert werden müssen, sind der *A. alternata*-Komplex einerseits sowie *A. infectoria* (Teleomorph: *Pleospora infectoria*) andererseits. Letztere Spezies ist in der Kultur oft nur geringfügig melanisiert und aufgrund geringer oder fehlender Sporulation nur schwer zu identifizieren. Bei Sporulation zeigen die Konidien von *A. infectoria* ei-

ne verruköse Zellwand und einen längeren Schnabel. Ferner findet sich ein verändertes Wachstum auf DRYES-Medium [7]. Andererseits haben *A. alternata* und *A. infectoria* ausgeprägte Differenzen in ihrem rDNA-ITS-Bereich, die zur Differenzierung genutzt werden können [8].

Da *Alternaria* spp. häufig in der Umgebung gefunden werden, ist nicht jedes positive Kulturergebnis gleichbedeutend mit einem Erregernachweis. Daher ist für die Diagnosestellung nicht nur eine positive Kultur wichtig, sondern auch Nachweis von Pilzelementen im Gewebe. Histopathologisch können Mikroabzessbildung sowie eine granulomatöse Entzündung in der Dermis beobachtet werden. Pilzelemente können sich im Gewebe als verzweigte, dickwandige Filamente, als kugelige Zellen von 10–15 µm im Durchmesser oder als kurze Ketten länglicher Zellen darstellen. Weil die abgerundeten Elemente häufig unpigmentiert sind, kann die Alternariose zunächst als Kryptokokkose [28, 30] oder als Infektion durch andere Hefen fehldiagnostiziert werden. Die Gomorri-Grocott-Färbung kann auch kleinere Hyphen besser sichtbar machen und daher auch zu der prognostisch wichtigen Abgrenzung beitragen [3], jedoch können beide Erkrankungen auch parallel auftreten [5]. Die Zellwände können bräunlich gefärbt sein, hyaline Zellwände – wie in unseren beiden Fallbeschreibungen – schließen eine Phäohyphomykose jedoch nicht aus. Eine standardisierte Methode zum Nachweis im paraffinfixierten Gewebe mittels In-situ-Hybridisierung steht unseres Wissens derzeit nicht zur Verfügung.

Therapie

Die Therapie der kutanen Alternariose ist noch nicht standardisiert. Wenn die Läsion umschrieben und lokal begrenzt ist, ist eine chirurgische Intervention [1, 23], ergänzt ggf. durch eine zusätzliche antimykotische Therapie, das Vorgehen der Wahl. Bei ausgedehnten, multilokulären oder sporotrichoiden Krankheitsbildern wird neben der Reduktion der (iatrogenen) Immunsuppression eine antimykotische Therapie unbedingt empfohlen. Präferenziell wurden Amphotericin B systemisch oder intraläsional [30] bzw. Itraconazol [1, 11, 24, 25] eingesetzt, wobei bei Letzterem Dosierung (100–600 mg/Tag) und Therapiedauer stark va-

rieren. Gerade bei transplantierten Patienten müssen aber die möglichen Wechselwirkungen von Azolantimykotika besonders mit den eingesetzten Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin beachtet und die entsprechenden Pharmaka nach Bestimmung des Serumspiegels unter Umständen in ihrer Dosis reduziert werden [14]. In kürzlich publizierten Fallberichten zeigte auch oral verabreichtes Terbinafin in einer Dosis von 250 mg/Tag schon nach 14-tägiger Therapie eine deutliche Wirksamkeit [2, 17]. Mögliche synergistische Effekte einer Kombinationstherapie, wie z. B. von Itraconazol und Terbinafin in der Therapie von Aspergillosen, sind bei der kutanen Alternariose noch zu prüfen [23].

Gerade lokalisierte Infektionen durch Phäohyphomyzeten sind aber gelegentlich einer systemischen antimykotischen Therapie nur schwer zugänglich. Hier empfiehlt es sich nach unserer Erfahrung, die topische Therapie ggf. durch Anwendung von Okklusivverbänden zu intensivieren und – bei entsprechender Erregercharakteristik (kein Wachstum >35°C) – auch lokale Wärmeapplikationen einzusetzen [21]. Es sei darauf hingewiesen, dass Mykosen durch Dematiaceae generell bei alleiniger antimykotischer Therapie zu Rezidiven neigen, sofern nicht über mehrere Monate therapiert wurde [27].

Für die Schimmelpilztestung liegen Daten zur In-vivo/in-vitro-Korrelation bislang in erster Linie für Aspergillosen vor. Eine In-vitro-Resistenztestung von Alternaria-Isolaten kann allenfalls Hinweise auf mögliche therapeutische Optionen geben. Aufgrund der erhobenen minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) der beiden Isolate wäre ein klinisches Ansprechen auf alle getesteten Substanzen mit Ausnahme von 5-Flucytosin denkbar ohne spezielle Therapieempfehlung. Bei unserer 1. Patientin wurde Itraconazol als Prophylaxe nach chirurgischer Sanierung eingesetzt. Eine solche Rezidivprophylaxe ist in der Literatur umstritten, Angaben über eine Rezidivhäufigkeit mit oder ohne Prophylaxe fehlen. Bei unserem 2. Patienten war die Heilung der *A. infectoria*-Infektion unter Itraconazol protrahiert. Retrospektiv muss hinterfragt werden, ob ausreichende Serumspiegel erzielt wurden und/oder eine höhere Dosierung ein besseres Ansprechen bewirkt hätte. Benito et al. [3] haben bei einem Fall mit ähn-

Tabelle 1

Empfindlichkeitsprüfung der beiden Isolate gegenüber den Antimykotika Amphotericin B, 5 Flucytosin, Itraconazol, Voriconazol, Terbinafin und Ciclopiroxolamin (MHK-Werte in µg/ml)

	A. alternata (CBS 109803)	A. infectoria (CBS 113400)
Amphotericin B	1	0,5
5 Flucytosin	>64	>64
Itraconazol	0,25	0,25
Voriconazol	0,5	0,5
Terbinafin	1	0,5
Ciclopiroxolamin	8	4-8

licher Empfindlichkeit des Isolates gegenüber Itraconazol (MHK 0,25 µg/ml) erst nach intravenöser Verabreichung von Amphotericin B eine Heilung erzielt.

Für das neue Azolantimykotikum Voriconazol sind bisher keine Erfahrungsberichte bei kutanen Alternariosen publiziert. Die hier erhobenen MHKs stimmen mit denen von Espinell-Ingroff insofern überein, als weder hohe Empfindlichkeiten noch Resistenzen gegen Amphotericin B, Itraconazol und Voriconazol erhoben wurden [9]. Auch die Bedeutung von Terbinafin zur Behandlung der Alternariose ist bislang unklar. Nach den erhaltenen Daten stellt Terbinafin unter den getesteten Substanzen eine mögliche Alternative dar. Caspofungin wird für die Behandlung einer Schwärzepilzinfektion nicht empfohlen.

Der ermittelte MHK-Wert für Ciclopiroxolamin entsprach der Empfindlichkeit von *Candida albicans* ATCC[®] 90028 und *C. krusei* ATCC[®] 6258 im Agardilutions-test und lässt insbesondere bei lokaler Applikation einen Therapieerfolg erwarten. Aufgrund seines von allen anderen Antimykotika differenten Wirkmechanismus scheint es für die Kombinationstherapie mit einem systemisch wirksamen Antimykotikum besonders geeignet [13].

Mit intravenös verabreichtem Amphotericin B besteht bei generalisierter Alternariose eine mögliche Therapieoption, jedoch sollte das Nebenwirkungsprofil dieser Substanz gerade bei nierentransplantierten Patienten berücksichtigt werden [3, 22].

Zusammenfassend sollte die kutane Alternariose insbesondere bei granulomatösen Hautveränderungen an den Extremitäten transplantierten Patienten in die klinische Differenzialdiagnose einbezogen

werden. Im Sinne einer beschleunigten Diagnostik erscheint es sinnvoll, neben einer Untersuchung auf Mykobakterien auch direkt aus dem 1. Biopsat die mykologische Diagnostik einzuleiten.

Fazit für die Praxis

Die kutane Alternariose ist eine wichtige Differenzialdiagnose in der Abklärung granulomatöser Hautveränderungen an den Extremitäten insbesondere transplantierten Patienten. Neben einer Untersuchung auf Mykobakterien sollte aus dem 1. Biopsat auch direkt die kulturelle mykologische Diagnostik eingeleitet werden. Histopathologisch kann die Abgrenzung von einer kutanen Manifestation einer anderen Mykose, insbesondere der Kryptokokkose, schwierig, aber therapeutisch und prognostisch bedeutsam sein. Eindeutige Therapieempfehlungen liegen für Alternaria-Infektionen bislang nicht vor. Neben der anzustrebenden chirurgischen Intervention wird vorwiegend Itraconazol systemisch eingesetzt.

Korrespondierender Autor

PD Dr. P. Mayer



Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität, Gaffkystraße 14, 35385 Gießen
E-Mail: Peter.Mayer@derma.med.uni-giessen.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

Literatur

1. Acland KM, Hay RJ, Groves R (1998) Cutaneous infection with *Alternaria alternata* complicating immunosuppression: successful treatment with itraconazole. *Br J Dermatol* 138:354–356
2. Altomare GF, Capella GI, Boneschi V et al. (2000) Effectiveness of terbinafine in cutaneous alternariosis. *Br J Derm* 142:840–841
3. Benito N, Moreno A, Puig J, Rimola A (2001) Alternariosis after liver transplantation. *Transplantation* 72:1840–1843
4. Berbee ML, Pirseyedi M, Hubbard S (1999) *Cochliobolus* phylogenetics and the origin of known, highly virulent pathogens, inferred from ITS and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene sequences. *Mycologia* 91:964–977
5. Courville P, Favennec L, Viacroze C et al. (2002) Coexistent cutaneous cryptococcosis of the forearm and cutaneous alternariosis of the leg in patient with metastatic thymoma. *J Cutan Pathol* 29:55–58
6. De Hoog GS, Uijthof JMJ, Gerrits van den Ende et al. (1997) Comparative rDNA diversity in medically significant fungi. *Microbiol Cult Coll* 13:39–48
7. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (2000) *Atlas of Clinical Fungi*, 2nd edn. Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, Utrecht/Reus, 1126pp
8. De Hoog GS, Horré R (2002) Molecular taxonomy of the *Alternaria* and *Ulocladium* species from humans and their identification in the routine laboratory. *Mycoses* 45:259–276
9. Espinel-Ingroff A (2001) In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliceous and dematiaceous fungi. *J Clin Microbiol* 39:954–958
10. Fryen A, Mayser P, Glanz H et al. (1999) Allergic fungal sinusitis caused by *Bipolaris* (*Drechslera*) *hawaiiensis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256:330–334
11. Gerdson R, Uerlich M, De Hoog GS et al. (2001) Sporotrichoid phaeohyphomycosis due to *Alternaria infectoria*. *Br J Dermatol* 145:484–486
12. Gilmour TK, Rytina E, O'Connell PB, Sterling JC (2001) Cutaneous alternariosis in a cardiac transplant recipient. *Australasian J Dermatol* 42:46–49
13. Gupta AK, Kohli Y (2003) In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal therapy. *Br J Derm* 149:296–305
14. Gupta AK, Katz HI, Shear NH (1999) Drug interactions with itraconazole, fluconazole and terbinafine and their management. *J Am Acad Derm* 41:237–249
15. Lyke KE, Miller NS, Towne L, Merz WG (2001) A case of cutaneous ulcerative alternariosis: rare association with diabetes mellitus and unusual failure of itraconazole treatment. *Clin Infect Dis* 32:1178–1187
16. Machet L, Jan V, Machet MC et al. (1996) Cutaneous alternariosis: role of corticosteroid-induced cutaneous fragility. *Dermatology* 193:342–344
17. Machet L, Machet MC, Vaillant L (2000) Effectiveness of terbinafine in cutaneous alternariosis. *Br J Derm* 143:1115
18. Magina S, Lisboa C, Santos P et al. (2000) Cutaneous alternariosis by *Alternaria chartarum* in a renal transplanted patient. *Br J Dermatol* 142:1261–1262
19. Male O, Pehamberger H (1986) Secondary cutaneous mycoses caused by *Alternaria* species. *Hautarzt* 37:94–101
20. Mayser P, Nilles M, De Hoog GS (2002) Case report. Cutaneous phaeohyphomycosis due to *Alternaria alternata*. *Mycoses* 45:338–340
21. Mayser P, Gründer K, Qadripur S et al. (1996) Diagnostik, Klinik und Therapie der frühen Chromomykose an einem Fallbeispiel. *Hautarzt* 47:693–701
22. Merino E, Banuls J, Boix V et al. (2003) Relapsing cutaneous alternariosis in a kidney transplant recipient cured with liposomal amphotericin B. *Eur J Clin Infect Dis* 22:51–53
23. Mosquera J, Sharp A, Moore CB et al. (2002) In vitro interaction of terbinafine with itraconazole, fluconazole, amphotericin B and 5-fluocytosine against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 50:189–194
24. Pereiro M, Suarez I, Monteagudo B et al. (2001) Alternariosis refractory to itraconazole in a patient suffering from bullous pemphigoid. *Dermatology* 202:268–270
25. Sharley GP, Graybill JR, Rinaldi MG et al. (1990) Itraconazole treatment of phaeohyphomycosis. *J Am Acad Dermatol* 23:577–586
26. Sivanesan A (1987) Graminicolous species of *Bipolaris*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Exserohilum* and their teleomorphs. *Mycol Pap* 158:1–261
27. Tintelnot K, De Hoog GS, Tan CS (1991) Wenig beachtete Mykosen durch dematiöse Opportunisten. *Immun Infekt* 19:111–115
28. Wätzig V, Schmidt U (1989) Primäre kutane granulomatöse Alternariose. *Hautarzt* 40:718–720
29. Wiest PM, Wiese K, Jacobs MR et al. (1987) *Alternaria* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review of invasive *Alternaria* infections. *Rev Infect Dis* 9:799–803
30. Viera R, Luz Martins M, Afonso A et al. (1998) Cutaneous alternariosis. *Revta Iberoam Micol* 15:97–99
31. Viviani MA, Tortorano AM, Laria G et al. (1986) Two new cases of cutaneous alternariosis with a review of the literature. *Mycopathologica* 96:3–12