

# Udział grzybów z rodzaju *Malassezia* w chorobach ludzi i zwierząt

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

## *Malassezia* spp. yeasts in human and animal diseases

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Science in Lublin

There are many factors involved in the emergence of new infectious diseases or the re-emergence of "old" infectious diseases. Some, result from natural processes such as the evolution of pathogens over time, but many are a result of climate changes, environment pollution, antimicrobial medications and immunosuppression. Lipophilic yeasts *Malassezia* are associated with diseases affecting animal and human skin. They may also aggravate cutaneous disorders, such as seborrheic dermatitis or exacerbate the course of psoriasis and atopic dermatitis. Due to their specific cell structure, yeasts may be resistant to environmental stress and difficult to eliminate by the host's immune system. This article outlines the epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of various human and animals skin infections related to the *Malassezia* species.

**Keywords:** *Malassezia*, epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical manifestations, treatment.

Narastający od przełomu XX i XXI wieku ogromny postęp w industrializacji, gwałtownie rosnące zanieczyszczenie środowiska i zmiany klimatyczne niosą ze sobą negatywne skutki rzutujące na zdrowie człowieka i zwierząt. Choroby cywilizacyjne, a wśród nich nowo zagrażające choroby zakaźne (emerging disease), zwiększają swój zasięg i obejmują coraz to większą liczbę ludzi i nowe gatunki zwierząt (1, 2). Co więcej, niektóre gatunki drobnoustrojów tworzące normalny i nieszkodliwy dla organizmu składnik mikrobiomu stają się czynnikiem etiologicznym zakażeń i chorób oraz patogenem nasilającym zmiany chorobowe powstałe na drodze różnych mechanizmów. Coraz częściej taką rolę odgrywają u człowieka i zwierząt grzyby z rodzaju *Malassezia* (3). Ponadto przez masowe kontakty zwierząt w warunkach hodowli wielkotowarowej wzrasta lawinowo możliwość zakażenia zwierząt i ludzi przez grzyby zoofilne. Wzrostowi częstości zakażeń sprzyja też coraz większa liczba czynników odpowiedzialnych za immunosupresję obecnych w zanieczyszczonym środowisku, zmiany w mikrobiomie w związku z masową i unikającą często kontroli antybiotykoterapią oraz wykorzystaniem do niedawna antybiotyków jako stymulatorów wzrostu w hodowli zwierząt, czego następstwem są eubakteriozy i dysbakteriozy (4).

## Występowanie *Malassezia*

Grzyby z rodzaju *Malassezia* należą do patogenów oportunistycznych o istotnym znaczeniu klinicznym dla ludzi i niektórych gatunków zwierząt. Występują one na całym świecie niezależnie od strefy klimatycznej (tab. 1). Mogą być izolowane ze zdrowej skóry oraz są przyczyną chorób skóry. Natomiast przy znacznym obniżeniu odporności mogą także spowodować wystąpienie zakażeń ogólnoustrojowych. Są izolowane od człowieka, a także od różnych gatunków ssaków i ptaków (strusie, pelikany, ptaki drapieżne i trupożercy), najczęściej jednak od zwierząt domowych (psy, koty, fretki) i dzikich zwierząt mięsożernych (lisy, niedźwiedzie, gepardy; 5). Rzadziej grzyby z rodzaju *Malassezia* izoluje się od świń, bydła, koni (6), kóz (7), nosorożców i małą naczelnymi (8). Z reguły najczęściej chorują psy, koty i ludzie (9).

## Charakterystyka rodzaju *Malassezia*

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Malassezia* należą do monotypowego rzędu Malasseziales w typie Basidiomycota (podstawczaki). Na podstawie właściwości morfologicznych, hodowlanych i analizy genomu wyróżniono 17 gatunków tego grzyba (8).

Tabela 1. Przedstawiciele rodzaju *Malassezia* (8, 19, 66, 67, 74)

GATUNEK	GOSPODARZ	WYSTĘPOWANIE U LUDZI
<i>M. furfur</i>	człowiek, bydło, słoń, świnia, małpa, struś, pelikan	Polska, Indie, Korea, Japonia
<i>M. pachydermatis</i>	pies, kot, mięsożerne, ptaki, człowiek	Europa, Azja, Ameryka, Afryka, Australia
<i>M. sympodialis</i>	człowiek, koń, świnia, owca, pies	Szwecja, Kanada, Meksyk, Argentyna
<i>M. globosa</i>	człowiek, bydło, gepard	Europa, Azja, Afryka, Kanada, Argentyna
<i>M. obtusa</i>	człowiek	Europa, Azja, Afryka, Kanada, Argentyna
<i>M. restricta</i>	człowiek	Korea, Japonia, USA
<i>M. slooffiae</i>	człowiek, świnia, koza, owca	Japonia
<i>M. dermatis</i>	człowiek	cały świat
<i>M. japonica</i>	człowiek	Azja
<i>M. nana</i>	człowiek, kot, bydło, pies	cały świat
<i>M. yamatoensis</i>	człowiek	cały świat
<i>M. caprae</i>	koza, koń	
<i>M. equina</i>	koń, krowa	
<i>M. cuniculi</i>	królik	
<i>M. psittaci</i>	papugi	
<i>M. arunaloakei</i>	człowiek	Indie
<i>M. brasiliensis</i>	człowiek	Ameryka Południowa

Poszczególne gatunki grzybów z rodzaju *Malassezia* różnią się od siebie pod względem morfologicznym, fizjologicznym, jak również biochemicznym. Rozwijają się w warunkach tlenowych, ale tolerują także warunki beztlenowe (10). Wspólną ich cechą jest lipofilność i gruba wielowarstwowa (około 0,12 µm) ściana komórkowa, zawierająca dużą ilość lipidów. Jednak skórę zwierząt mogą kolonizować zarówno przedstawiciele gatunków lipofilnych, jak i nielipofilny gatunek *M. pachydermatis* (6). Ze względu na tę swoistą budowę komórek gatunki *Malassezia* są odporne na działanie czynników zewnętrznych i trudne do zwalczania przez układ odpornościowy gospodarza. Gruba ściana komórkowa utrudnia fagocytozę komórek grzyba i hamuje rozwój odpowiedzi zapalnej w przypadku zakażenia (11). Przedstawiciele rodzaju *Malassezia* mają genom o wielkości 6,4–8,5 Mbp, wyjątkiem jest *M. furfur* o znacznie większym genomie. Ten mały genom może być efektem przystosowania się grzyba wyłącznie do skóry organizmów stałocieplnych, która jest wąską niszą ekologiczną (12). Następnym różnic w ekspresji informacji genetycznej lub różnic genotypów jest zróżnicowanie struktury antygenowej w obrębie szczepów różnych gatunków rodzaju *Malassezia* (13, 14).

Komórka wegetatywna *Malassezia*, cylindryczna lub wrzecionowata, wytwarza pojedyncze lub po dwie blastosporę, asymiluje glukozę i sacharozę, nie asymiluje kwasu mlekowego. Grzyb preferuje lipidy jako źródło energii, metioninę jako źródło siarki. Rozkłada mocznik, wytwarza katalazę i lecytynazę. Istnieje związek fosfolipazy D z procesem patogeny chorób wywołanych przez *M. pachydermatis* (15). Wzrost grzyba stymulują tłuszcze naturalne. W zeskrobinie naskórka występują krótkie strzępki i zarodniki. Optymalna temperatura hodowli wynosi 35–38°C. W hodowli na podłożach specjalnych (taurocholan sodu). *Malassezie* rosną w formie jasnokremowych, płaskich, połyskujących kolonii, które w miarę starzenia się ciemnieją i matowieją (16, 17). U poszczególnych gatunków *Malassezia* występuje ponad 80 antygenów, białkowe antygeny występują w większości w ścianie komórkowej lub cytoplazmie, ich ekspresja ma miejsce we wczesnych fazach wzrostu, podczas gdy mannany i mannoproteiny są obecne w całym cyklu rozwojowym grzyba (18).

## Chorobotwórczość

Mechanizmy patogenności grzybów z rodzaju *Malassezia* nie są w pełni poznane, a istniejące dane często wzbudzają wiele kontrowersji. Przyczyną tego jest m.in. fakt, że zarówno u ludzi, jak i u zwierząt często są one składnikiem prawidłowej mikroflory mikrobiomu skóry (19). *Malassezia pachydermatis* stwierdza się badaniem cytologicznym u psów w wymazach z przewodu słuchowego zewnętrznego, warg, odbytu, skóry przestrzeni międzypalcowych bądź fałdów skórnych okolicy twarzowej. U człowieka przedstawiciele rodzaju *Malassezia* są składnikiem fizjologicznej flory skóry, kolonizując przede wszystkim okolice łojotokowe (9, 20). U człowieka łupież pstry oraz zapalenie mieszków włosowych są bezpośrednio związane

ze wzrostem grzyba, natomiast grzyb nasila zmiany skórne w łojotokowym zapaleniu skóry, atopowym zapaleniu skóry oraz łuszczycy (21). *Malassezia globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta* występują u 90% pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry oraz u 34% zdrowych ludzi (22). Również szczepy typowo zoofilne *M. pachydermatis* okazjonalnie są izolowane od ludzi, choć nie uznaje się ich za składnik normalnej ludzkiej mikroflory (23).

Badania odpowiedzi immunologicznej na zakażenie, analizy genomowe i proteomiczne wsparte właściwościami biochemicznymi i danymi epidemiologicznymi, umożliwiły jednak w pewnym zakresie poznanie zjawiska oportunistycznego i patogenności tego gatunku grzybów. Konwersja komórek *Malassezia* w kierunku patogenności oraz namnożenie grzyba ma miejsce w dwóch przypadkach: wtedy, gdy osłabienie odporność miejscowa skóry związana z jej działaniem jako bariery fizjologicznej przed zakażeniem (atopowe zapalenie skóry, przerwanie ciągłości) lub gdy wystąpi immunosupresja całego organizmu człowieka lub zwierzęcia, np. w wyniku działania czynników środowiskowych, chorób lub leków o działaniu immunosupresyjnym (24, 25).

β-glukan ściany komórkowej *Malassezia* aktywuje kaskadę dopełniacza na drodze klasycznej i alternatywnej oraz indukuje odporność związaną z przeciwciałami w klasie IgE, które mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju atopowego zapalenia skóry (26). Lipidy ściany komórkowej przez działanie na keratynocyty powodują supresję wydzielania IL-1α, IL-6 i TNFα, co umożliwia przetrwanie komórek grzyba w komórkach gospodarza bez wywołania reakcji zapalnej (18). Stwierdzono, że w następstwie zakażenia *M. furfur* zwiększa się produkcja IL-10 i TGFβ1 przez keratynocyty i zmniejsza IL-1α, a w efekcie spada wydzielanie IL-6 i TNFα i niszczenie komórek grzyba (27). Zwiększone dojrzewanie komórek dendrytycznych pod wpływem zakażenia łączy się ze wzrostem produkcji TNFα, IL-1β i IL-18. Wydzielane przez komórki dendrytyczne prozapalne cytokiny przyczyniają się do utrzymania odczynów zapalnych w skórze (28).

Kluczowe znaczenie w koordynowaniu odporności przeciwgrzybiczej i stanu zapalnego skóry w zakażeniu przez grzyby z rodzaju *Malassezia* odgrywa jednak zaburzenie funkcji osi IL-23 – IL-17, co wykazano w przypadku doświadczalnego zapalenia skóry u myszy. Zaburzenie funkcji tej osi upośledza swoistą odporność skóry przeciwko *Malassezia*. W przypadku zaburzenia integralności skóry przypominającego atopowe zapalenie skóry *malassezie* zaostrzają skórny proces zapalny, który jest uzależniony od cytokin IL-23 i IL-17. W odpowiedzi na zakażeniu skóry przez *Malassezia* obserwuje się szybką indukcję czynników transkrypcyjnych IL-17A i IL-22 przy braku wpływu na transkrypty kodujące IFN-γ, IL-5, IL-13, limfoproteinę zrębu grasicy (TSLP). IL-17 odgrywa podwójną rolę w odpowiedzi organizmu gospodarza na zakażenie przez *Malassezia*. Oprócz działania przeciwgrzybiczego indukuje proces zapalny w uszkodzonej skórze kolonizowanej przez grzyb. Komórki Th17 tworzą znaczący podzbiór w populacji limfocytów T specyficznych dla odpowiedzi na *Malassezia*

u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (29). Uważa się więc, że oś IL-23 – IL-17 wraz z komórkami  $\gamma\delta$  T odgrywa kluczową rolę w stymulowaniu i zaostrzeniu zapalenia i pogrubieniu skóry w odpowiedzi na zakażenie przez *Malassezia*.

### Zakażenie wywołane przez *Malassezia* u psów i kotów

*Malassezia pachydermatis* często jest składnikiem fizjologicznej mikroflory skóry psów i kotów. W zewnętrznym przewodzie słuchowym występuje u 33%, a na skórze przestrzeni międzypalcowych u około 60% zdrowych zwierząt. Rzadko natomiast w skład mikrobiomu zdrowej skóry wchodzi *M. nana* i *M. sympodialis* (30). *Malassezia pachydermatis* wywołuje 30–80% przypadków zapalenia ucha zewnętrznego i stwierdza się ją w 30% przypadków łojotokowego i atopowego zapalenia skóry u psów (24, 31). Wystąpienie objawów klinicznych jest skorelowane głównie z zaburzeniami metabolicznymi, hormonalnymi (hipotyroidyzm) lub immunosupresją organizmu gospodarza spowodowaną chorobą nowotworową, stosowaniem leków immunosupresyjnych lub cukrzycą. Czynnikiem ryzyka jest także alergia, długotrwała terapia antybiotykami powodująca zaburzenie składu mikroflory skóry (32). U psów dodatkowo predysponuje do choroby obecność fałdów skórnych (rasy basset i shar pei), ukształtowanie małżowin usznych, przewodu słuchowego i typ okrywy włosowej związany z rasą (pudle, owczarki niemieckie, cocker spaniel, basset), nadmierna wilgotność skóry (częste kąpiele), urazy mechaniczne, nowotwory przewodu słuchowego. Wąski, cylindryczny przewód słuchowy z ciasno ułożonymi fałdami chrząstek utrudnia wentylację, umożliwia zaleganie woskowiny i łoju, co stwarza dogodne warunki do namnażania grzyba. *M. pachydermatis* może ponadto komplikować zakażenia wywołane przez gronkowce koagulazododatnie,  $\beta$ -hemolityczne paciorkowce i w ostrych zakażeniach przewodu słuchowego współlistnieje z zakażeniami spowodowanymi przez *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp. oraz inwazję świerzbowca (30).

### Objawy zakażenia

Większość zmian jest zlokalizowana w okolicy twarzowej, szyi, wokół odbytu lub na kończynach. Zapalenie skóry dość często występuje zwłaszcza u psów i kotów rasowych i dotyczy zewnętrznego przewodu słuchowego, skóry okolicy warg, szyi, pach i pachwin, okolicy odbytu, najczęściej wewnętrznej strony kończyn tylnych, skóry między palcami, fałdów twarzy lub fałdów ogona. Najważniejszym objawem jest miejscowe lub uogólnione wyłysienie z rumieniem (złuszczająca erytrodermia). Najczęściej te zmiany dotyczą ograniczonych partii skóry brzucha, ale mają tendencję do rozszerzania się na dalsze partie skóry brzucha, skórę pachwin i wewnętrzną stronę kończyn tylnych (34). Pojawiają się wyłysienia, przebarwienie naskórka, strupy lub zmiany grudkowo-krostkowe przypominające powierzchowne zakażenie gronkowcowe. Występuje łuszczący się, woskowaty lub tłusty łojotok barwy żółtej lub szary. Zmianom towarzyszy

nieprzyjemny zapach. Wyłysienia i swędzące ogniska zmian mogą pojawić się na dolnej wardze i powiekach. Choroba ma wybitnie przewlekły charakter i nieleczona prowadzi do lichenizacji lub przebarwienia skóry, skóra grubieje i staje się podobna do skóry słonia (35). Następstwem drapania swędzącej skóry są powstające ubytki, ropnie i owrzodzenia.

U kotów obraz kliniczny jest typowy dla łojotokowego zapalenia mieszków włosowych. Pierwsze zmiany występują na skórze twarzy, skąd rozprzestrzeniają się na kończyny i na inne partie ciała (36).

W zapaleniu przewodu słuchowego jednym z pierwszych objawów jest potrząsanie głową i drapanie podstawy uszu, co u ras zwiśloouchych może prowadzić do mechanicznego uszkodzenia małżowin. Następnie pojawia się bolesność okolicy ucha, nadmierna ilość wydzieliny z otworu słuchowego. Ściany przewodu słuchowego są obrzękłe i przekrwione. Przy nasileniu procesu chorobowego zostaje zajęta wewnętrzna strona małżowiny usznej. W postaci przewlekłej choroby pojawiają się nadżerki, owrzodzenia i zmiany przerostowe w przewodzie słuchowym i na wewnętrznej stronie małżowiny usznej. Przy ograniczeniu choroby do jednego ucha ma miejsce charakterystyczne przekrzywienie głowy zwierzęcia (37, 38).

### Zmiany anatomopatologiczne i histopatologiczne

Zmiany chorobowe występują w różnych okolicach ciała, ale czasem mają uogólniony charakter. Dominuje rumieniowate wyłysienie, często zliszajowacenie i przebarwienie skóry, konsystencja wysięku jest tłusta o nieprzyjemnym słodko-kwaśnym zapachu (37). Na pazurach, fałdach pazurów, powierzchni dłoniowej oraz podeszwy i uszu występuje tłusty wysięk barwy ciemnobrązowej. W preparatach histologicznych bioptatów skóry stwierdza się hiperkeratozę lub parakeratozę, różne stadia gąbczasto-krostowatego zapalenia skóry, akantozę, okołonaczyniowe i śródmiąższowe zapalenie skóry i obecność *M. pachydermatis* (39). Wśród komórek nacieku zapalnego dominują limfocyty, histocyty i komórki plazmatyczne (40).

### Rozpoznanie, profilaktyka i leczenie

O rozpoznaniu decyduje badanie mikroskopowe na obecność charakterystycznych pączkujących lub w fazie podziałów blastospor *Malassezia* w wyciekach, wymazach, a zwłaszcza w zeszkrobieniu i bioptatach skóry. Blastospery tworzą skupiska lub przylegają do keratynocytów. Preparaty najczęściej barwi się metodą Giemsa lub błękitem metylenowym (30, 41). Obecność nawet niewielkich ilości malasezji w preparatach sporządzonych ze zmian zapalnych skóry cechujących się świadem świadczy o chorobie. Izolację grzyba prowadzi się na podłożu Sabourauda w warunkach tlenowych lub mikroaerofilnych w 35–37°C. Wzrost pojawia się po 3–4 dniach w formie kolonii początkowo barwy białej, później brunatniejących. W preparatach mikroskopowych charakterystyczną cechą malasezji jest gruba, złożona z trzech warstw ściana komórkowa z dobrze rozwiniętą pofałdowaną warstwą wewnętrzną. W diagnostyce jest wykorzystywany test PCR (42)



lub PCR-RLFP (PCR-restriction fragment length polymorphism; 43) nested\_PCR (44) i RT-PCR (45) oraz MALDI-TOF MS (46).

## Profilaktyka i leczenie

Dobre efekty terapeutyczne uzyskuje w przypadku działania kompleksowego, które polega na usunięciu lub złagodzeniu wpływu czynników predysponujących, takich jak choroby alergiczne, zwłaszcza atopowe zapalenie skóry, przewlekłe i nawracające zapalenie skóry, leczenie steroidami i długotrwała antybiotykoterapia, choroby prowadzące do rogowacenia naskórka oraz niedoczynność tarczycy (47). Leczenie zapalenia ucha zewnętrznego powinno poprzedzać dokładne oczyszczenie przewodu słuchowego. Wskazane jest wykonanie przed przystąpieniem do leczenia oceny wrażliwości izolatów *Malassezia* na leki przeciwgrzybicze, szczególnie na terbinafinę, ponieważ często szczepy *M. furfur*, *M. globosa* i *M. obtusa* są odporne na ten lek (48). Należy również liczyć się z możliwościami pojawiania się szczepów *M. pachydermatis* opornych na azole (zwłaszcza itrakonazol i ketokonazol) w związku z powszechnym, a także częstym stosowaniem tej grupy leków w przypadku nawrotów choroby u psów i kotów (49).

W zapaleniu skóry na tle zakażenia *Malassezia* są stosowane miejscowo szampony, kremy, zawiesiny lub aerozole zawierające ketokonazol, ketokonazol-chlorheksydyne, mikonazol, mikonazol-chlorheksydyne, klotrimazol, ikonazol, terbinafinę (50, 51). Bardzo dobre efekty uzyskuje się z szamponami zawierającymi dwie substancje przeciwgrzybicze, np. chlorheksydyne, klimebazol i Tris-EDTA (52).

W uogólnionych zmianach skórnych lub przy dużej liczbie rozsianych zmian skórnych jest zalecane leczenie miejscowe połączone z doustnym stosowaniem leków przeciwgrzybiczych: ketokonazol, flukonazol, terbinafina, itrakonazol (53). Leczenie wymaga czasu. I tak w przypadku ketokonazolu, itrakonazolu lub flukonazolu w dawce 5 mg/kg m.c./dzień leczenie należy kontynuować co najmniej przez 30 dni, terbinafinę w dawce 30 mg/kg m.c. co 24 godz. przez dwa kolejne dni w tygodniu przynajmniej przez sześć tygodni (54). Wskazane jest równoczesne stosowanie witamin. W profilaktyce należy zwracać uwagę na właściwą higienę uszu i skóry.

Immunoterapia z użyciem antygenów *M. pachydermatis* nie jest powszechnie stosowana ze względu na nadwrażliwość niektórych psów na ten gatunek grzyba (55).

## Zakażenie *Malassezia* u fretki i innych gatunków zwierząt

*Malassezia pachydermatis* wywołuje najczęściej u fretki zapalenie skóry (*pododermatitis*) i podostre lub przewlekłe zapalenie zewnętrznego przewodu słuchowego (*otitis externa*). Do zapalenia przewodu słuchowego usposabia zaleganie woskowiny oraz wydzieliny zapalnej związanej z zakażeniami bakteryjnymi, długotrwałą antybiotykoterapią oraz leczenie kortykosteroidami, inwazją świerzbowca z rodzaju *Otodectes*.

Najważniejszym objawem zapalenia przewodu słuchowego jest potrząsanie głową i drapanie podstawy ucha, niepokój i spadek apetytu. Następnie pojawiają się krosty i rozwija się martwica płata usznego. Zmiany chorobowe mogą przemieszczać się na okolicę twarzową. Zmiany na skórze mają charakter krostkowego zapalenia skóry. Występują przekrwione silnie swędzące plamki (56) lub krostki, wyłysienia, łuszczący się naskórek i strupy usytuowane na grzbiecie, bokach tułowia, ogonie, skórze wokół oczu i warg. W preparatach histologicznych ze zmian skórnych stwierdza się hiperplazję naskórka, hiperkeratozę, spongiozę i w warstwie keratynowej owalne lub kształtu orzechów arachidowych komórki *Malassezia* tworzące skupiska (57). Lekiem z wyboru jest stosowany doustnie ketokonazol lub mikonazol. W leczeniu miejscowym stosuje się leki przeciwgrzybicze w postaci szamponów, kremów lub płynów zawierających azole.

*Malassezia* spp. wchodzi też w skład mikrobiomu skóry zdrowych koni, bydła, owiec, ptaków morskich i świń (6, 58), niedźwiedzi, lisów i fok (59). Zia i wsp. (43) stwierdzili *Malassezia* u 15,46% zdrowych koni, 12,74% bydła, 12,38% owiec i 26% ptaków morskich. Najczęściej była to *M. globosa*, rzadziej *M. furfur*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis* i *M. slooffiae*. Zasiadły one głównie skórę pachwin, brzucha i grzbietu ssaków. *Malassezia* spp. izoluje się z przypadków zapalenia zewnętrznego przewodu słuchowego od świń, dromaderów i fenek pustynnych (60) oraz od bydła (61) zaś *M. sympodialis* z zapalenia skóry koni (62).

## Grzyby z rodzaju *Malassezia* u człowieka

Omawiając rolę grzybów z rodzaju *Malassezia* u człowieka, należy uwzględnić co najmniej trzy aspekty: *Malassezia* jako składnik mikrobiomu zdrowej skóry, czynnik etiologiczny zakażenia skóry oraz jako patogen nasilający zmiany skórne powstałe na drodze różnych mechanizmów, m.in. obniżających odporność miejscową skóry i ogólną organizmu człowieka (63). Rodzaj *Malassezia* reprezentuje największą grupę mikroorganizmów tworzących mikrobiom skóry, ponieważ stanowi od 50 do 80% eukariotów (64). Izolaty pochodzące od ludzi tworzą trzy klastry: w klastrze A jest *M. furfur*, *M. japonica*, *M. obtusa*, *M. yamatoensis*, w podklastrze B1: *M. globosa* i *M. restricta*, w podklastrze B2: *M. sympodialis*, *M. dermatitis*, *M. caprae*, *M. equina*, *M. nana* i *M. pachydermatis* i w klastrze C: *M. cuniculi* i *M. slooffiae* (65), poza klastrami jest *M. brasiliensis*, *M. psittaci* (66) i *M. arunalokei* (67). Dystrybucja grzybów z rodzaju *Malassezia* jest najczęściej uzależniona od okolic skóry bogatych w gruczoły łojowe, a wielkość populacji grzyba od wieku. W okolicy międzyopatkowej stwierdza się głównie gatunki – *M. globosa* i *M. sympodialis*, na skórze klatki piersiowej – *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. restricta*. Na owłosionej skórze głowy występuje *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. slooffiae* i *M. furfur*, na twarzy i przedramionach najczęściej stwierdza się obecność *M. globosa*, *M. sympodialis* i *M. furfur*. Okazjonalnie od ludzi izoluje się *M. pachydermatis* (23). Kolonizacja skóry rozpoczyna się zaraz po urodzeniu i nabiera intensywności do 6.–12. miesiąca życia

zwalniając aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej. Populacja grzyba jest największa na skórze tułowia, głowie i ramion u ludzi w wieku 18–39 lat i dzieci w wieku do 14. roku życia (68).

Chorobotwórczość *Malassezia* zależy od czynników zjadliwości grzyba, a także od chemicznych i immunologicznych mechanizmów skóry wywierających działanie modyfikujące na grzyb. *Malassezia* jest czynnikiem etiologicznym łupieżu pstrego i zapalenia mieszków włosowych oraz fungemii (9, 19). Łupież pstry jest przewlekłą chorobą powierzchownych warstw skóry, w przebiegu której występują okrągłe i owalne plamy ze złuszczeniem naskórka, które w zaawansowanych przypadkach wykazują tendencję do zlewania się. Zmiany są zlokalizowane głównie na skórze tułowia, szyi i ramion. Najczęściej przyczyną jest *M. globosa* i *M. furfur*. Zapalenie mieszków włosowych jest spowodowane przez infekcje *Malassezia* w mieszkach włosowych, co objawia się rumieniowymi grudkami i krostami, zwłaszcza na tułowiu i ramionach, klatce piersiowej, twarzy czemu towarzyszy silny świąd. Najczęściej izolowanym gatunkiem *Malassezia* ze zmian skórnych związanych z zapaleniem mieszków włosowych jest *M. furfur* (69). Ryzyko fungemii związanej z grzybami z rodzaju *Malassezia* występuje u noworodków o bardzo małej masie ciała (<1500 g), wcześniaków, w martwiczym zapaleniu jelit, po zabiegach chirurgicznych, stosowaniu steroidów i antybiotyków o szerokim spektrum działania (19, 70).

*Malassezia* jest patogenem nasilającym łojotokowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry oraz łuszczycę. W łojotokowym zapaleniu skóry przeważa *M. globosa*, w mniejszej liczbie przypadków *M. restricta* i *M. sympodialis*, z przypadków atopowego zapalenia skóry najczęściej izoluje się *M. sympodialis* i *M. globosa*, w łuszczycy przeważa izolacja *M. globosa*, a w mniejszej liczbie przypadków *M. sympodialis* i *M. furfur* (25).

Mechanizmy patogenego działania grzybów *Malassezia* w organizmie człowieka nie są w pełni poznane. Ciekawe są badania nad rolą melassezyny, która jest agonistą arylowego receptora węglowodorowego *M. furfur*. Analiza macierzy izolatów *M. furfur* od ludzi zdrowych i pacjentów z łojotokowym zapaleniem skóry wykazała, że tylko izolaty od ludzi chorych produkują melassezynę i bioaktywny indol ICZ (indolo [3,2-b] karbazol). Następstwem kontaktu *Malassezia* z keratynocytami jest modyfikacja ekspresji cytokin, chemokin i przeciwbakteryjnych peptydów. Ligandy *Malassezia* z receptorem arylo-węglowodorowym (AhR) łącznie z działaniem UV odpowiadają za apoptozę komórek i karcynogenezę. W melanocytach AhR łącznie z UV indukują melanogenezę, podczas gdy melassezyna za pośrednictwem AhR powoduje apoptozę w melanocytach. Bioaktywne indole produkowane przez *Malassezia* hamują wytwarzanie mediatorów zapalenia i obniżają potencjał prezentacji antygenów przez komórki Langerhansa (3).

Zymogen ściany komórkowej grzyba przez aktywację dopełniacza powoduje uszkodzenie integralności keratynocytów, spongiozę naskórka, zapalenie i świąd. Czynnikiem wirulencji są esterazy, lipazy, kwaśna fosfataza, lipooksygenaza, proteaza i fosfolipazy produkowane przez *Malassezia* (71). Na ekspresję fosfolipazy

*M. pachydermatis* wpływa modyfikująco u ludzi i zwierząt endogenne peptyd  $\beta$ -endorfina, w czym pośredniczy receptor  $\mu$ -opiodowy (MOR) obecny w ścianie komórki *M. pachydermatis*. Ten receptor ma decydować o fenotypie tego gatunku (patogen lub komensal) po działaniu agonistów ( $\beta$ -endorfin) lub antagonistów (nalokson; 73).

Nadal istnieją trudności w ocenie czynników patogenności niektórych przedstawicieli rodzaju *Malassezia*. Genomika i proteomika przynoszą nowe dane odnośnie ich zróżnicowania genetycznego, biochemicznego i szlaków ewolucyjnych, co może zmienić pogląd na rolę grzybów oportunistycznych z rodzaju *Malassezia* w mikrobiomie oraz chorobach człowieka i zwierząt, a także na wpływ zmian w chemicznych i immunologicznych mechanizmach skóry na ten grzyb.

## Piśmiennictwo

- Remoundou K., Koundouri P.: Environmental effects on public health: An economic perspective. *Environ. Res. Public Health* 2009, 6, 2160–2178.
- Wiggins S.: Climate change and environmental degradation risk and adaptation assessment. *CEDRA Tearfund* 2009. <https://www.preventionweb.net/files/11964>
- Velegraki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T.: Malassezia infections in humans and animals; Pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS Pathog.* 2015 Jan; 11(1): e1004523.
- Malcolm T.R., Chin-Hong P.V.: Endemic mycoses in immunocompromised hosts. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013, 15, 536–543.
- Hirai A., Kano R., Makimura K., Duarte ER., Hamdan J.S., Lachance M.A., Yamaguchi H., Hasegawa A.: Malassezia nana sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004, 54, 623–627.
- Crespo M.J., Abarca M.L., Cabañas F.J.: Occurrence of *Malassezia* spp. in horses and domestic ruminants. *Mycoses* 2002, 45, 333–337.
- Cabañas F.J., Theelen B., Castellá C., Boekhout T.: Two new lipid dependent *Malassezia* species from domestic animals. *FEMS Yeast Res.* 2007, 7, 1064–1076.
- Cabañas F.J.: Malassezia Yeasts: How many species infect humans and animals? *PLoS Pathog.* 2014, 10: e1003892. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003892>
- Rup E., Jagielski T., Macura A., Bielecki J.: Charakterystyka grzybów z rodzaju *Malassezia*. II. Aspekty kliniczne. *Post. Mikrobiol.* 2013, 52, 307–314.
- Dworecka-Kaszak B.: Malassezia infections. *Mikologia Lek.* 2004, 11, 323–327.
- Mittag H.: Fine structural investigations of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses* 1995, 38, 13–21.
- Dziewit E., Bartosik D.: Genomy prokariotyczne w świetle analiz genomicznych. *Post. Mikrobiol.* 2011, 50, 87–96.
- Habibah A., Catchpole B., Bond R.: Canine serum immunoreactivity to *M. pachydermatis* in vitro is influenced by the phase of yeast growth. *Vet. Dermatol.*, 2005, 16, 147–152.
- Zargari A., Midgley G., Bäck O., Johansson S.G., Scheynius A.: IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy* 2003, 58, 306–311.
- Teramoto H., Kumeda Y., Yokoigawa K., Hosomi K., Kozaki S., Mukamoto M., Kohda T.: Genotyping and characterization of the secretory lipolytic enzymes of *Malassezia pachydermatis* isolates collected from dogs. *Vet. Rec. Open*, 2015, 2, e000124.
- Kowszyk-Gindifer Z., Sobczewski W.: Grzybice i sposoby ich zwalczania. PZWL, Warszawa 1988.
- Czyżewska U., Siemieniuk M., Bartoszewicz M., Tylicki A.: Grzyby z rodzaju *Malassezia* jako oportuniści ludzi i zwierząt. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online) 2018, 72, 359–375.
- Ashbee H.R.: Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006, 47, 14–23.
- Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegraki A.: The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012, 25, 106–141.
- Scheynius A., Johansson C., Buentke E., Zargari A., Tengvall Linder M.: Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2002, 127, 161–169.
- Nowicki R.: Zakażenia grzybicze u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. *Alergia Astma Immunol.* 2011, 16, 177–180.
- Sugita S., Suto H., Unno T., Tsuboi R., Ogawa H., Shinoda T., Nishikawa A.: Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin

- of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J. Clin. Microbiol.* 2001, **39**, 3486–3490.
23. Gupta A.K., Batra R., Bluhm R., Boekhout T., Dawson T.L. Jr: Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, **51**, 785–798.
  24. Kumar A., Singh K., Sharma A.: Prevalence of *Malassezia* pachydermatitis and other organisms in health and infected dog ears. *Israel J. Vet. Med.* 2002, **57**, 145–148.
  25. Woźniak M., Nowicki R.: Rola grzybów *Malassezia* spp. w etiopatogenezie chorób skóry. *Mikologia Lekarska* 2007, **14**, 265–269.
  26. Johansson C., Sandstro M.H.M., Bartosik J., Särnhult T., Christiansen J., Zargari A., Bäck O., Wahlgren C.F., Faergemann J., Scheynius A., Tengvall Linder M.: Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.* 2003, **148**, 479–488.
  27. Baroni A., Perfetto B., Paoletti I., Ruocco E., Canozo N., Orlando M., Buommino E.: *Malassezia furfur* invasiveness in a keratinocyte cell line (HaCat): effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. *Arch. Dermatol. Res.* 2001, **293**, 414–419.
  28. Buentke E., Heer L.C., Wilson J.L., Wallin R.P., Löfman C., Chambers B.J., Ljunggren H.G., Scheynius A.: Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin – *Malassezia* induced cell interaction. *J. Invest. Dermatol.* 2002, **119**, 857–863.
  29. Sparber F., De Gregorio C., Steckholzer S., Ferreira F.M., Doloschiak T., Ruchti F., Kirchner F.R., Mertens S., Prinz L., Joller N., Buch T., Glatz M., Sallustro F., Gut-Landmann S.L.: The skin commensal yeast *Malassezia* triggers type 17 response that candidates anti-fungal immunity and exacerbates skin inflammation. *Cell Host. Microbe* 2019, **25**, 389–403.
  30. Bajwa J.: Canine *Malassezia* dermatitis. *Can. Vet. J.* 2017, **58**, 1119–1121.
  31. Marshall M.J., Harris A.M., Horne J.E.: The bacteriological and clinical assessment of a new preparation for the treatment of otitis externa in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 1974, **15**, 401–410.
  32. Mauldin E.A., Scott D.W., Miller W.H., Jr, Smith C.A.: *Malassezia* dermatitis in the dog: A retrospective histopathological and immunopathological study of 86 cases (1990–1995). *Vet. Dermatol.* 1997, **8**, 191–202.
  33. Ordeix L., Galeotti F., Scarampella F., Dedola C., Bardagi M., Romano E., Fondati A.: *Malassezia* spp. Overgrowth in allergic cats. *Vet. Dermatol.* 2007, **18**, 316–323.
  34. Patterson A.P., Frank L.A.: How to diagnose and treat *Malassezia* dermatitis in dogs. *Vet. Med.* 2002, **97**, 612–623.
  35. Matousek J.L., Campbell K.L.: *Malassezia* Dermatitis. *Compend. Small Anim. Pract.* 2002, **24**, 224–231.
  36. Mauldin E.A., Morris D.O., Goldschmidt M.H.: Retrospective study: the presence of *Malassezia* in feline skin biopsies. A clinicopathological study. *Vet. Dermatol.* 2002, **13**, 7–13.
  37. Bond R., Ferguson E.A., Curtis C.E., Craig J.M., Lloyd D.H.: Factors Associated with elevated cutaneous *Malassezia* pachydermatitis populations in dogs with pruritic skindisease. *J. Small Anim. Pract.* 1996, **37**, 103–107.
  38. Gliński Z., Kostro K., Gajęcki M. (red. nauk.) *Mikozy i mikotoksykozy zwierząt*. Wyd. UP w Lublinie, Lublin 2011.
  39. Cafarchia C., Gallo S., Capelli G., Otranto D.: Occurrence and population size of *Malassezia* spp. in the external ear canal of dogs and cats both healthy and with otitis. *Mycopathologia* 2005, **160**, 143–149.
  40. Ihrike P.J.: *Malassezia* dermatitis: diagnosis and management. *Proc. 33rd World Small Anim. Vet. Assoc. Congr.* 20–24 August 2008, Dublin, Ireland.
  41. Mauldin E.A., Scott D.W., Miller W.H., Smith C.A.: *Malassezia* dermatitis in the dog: A retrospective histopathological and immunopathological study of 86 cases (1990–1995). *Vet. Dermatol.* 1997, **8**, 191–202.
  42. Kim S.M., Lim S.H., Jung B.R., Lee Y.W., Cho Y.B., Ahn K.J.: The application of colony PCR in the molecular biology analysis of *Malassezia* yeasts. *Korean J. Med. Mycol.* 2007, **12**, 1180–1188.
  43. Zia M., Mirhendi H., Toghiani M.: Detection and identification of *Malassezia* species in domestic animals and aquatic birds by PCR-RFLP. *Iran J. Vet. Res.* 2015, **16**, 36–41.
  44. Lim S.W., Shin M.G., Lim J.Y., Yun S.J., Kim S.J., Lee S.C., Won Y.H., Lee J.B.: Nested PCR for detection of *Malassezia* species from patient skin scales and clinical strains. *Korean J. Dermatol.* 2008, **46**, 446–452.
  45. Sugita T., Tajima M., Tsuboku H., Tsuboi R., Nishikawa A.: Quantitative analysis of cutaneous *Malassezia* in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiol. Immunol.* 2006, **50**, 549–552.
  46. Kolecka A., Khayhan K., Arabatzis M., Velegraki A., Kostrzewa M., Andersson A., Scheynius A., Caffarchia C., Iatta R., Montagna M.T., Youngchim S., Cabañes F.J., Hoopman P., Kraak B., Groenwald M., Boekhout T.: Efficient identification of *Malassezia* yeasts by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Br. J. Dermatol.* 2014, **170**, 332–341.
  47. Chen T.A., Hill P.B.: The biology of *Malassezia* organisms and their ability to induce immune responses and skin diseases. *Vet. Dermatol.* 2005, **16**, 4–26.
  48. Leong C., Buttafuoco A., Glatz M., Bosshard P.: Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* spp., with an optimized colorimetric broth microdilution method. *J. Clin. Microbiol.* 2017, **55**, 1883–1893.
  49. Angileri M., Pasquetti M., De Lucia M., Peano A.: Azole resistance of *Malassezia* pachydermatitis causing treatment failure in a dog. *Med. Mycol. Case Rep.* 2019, **23**, 58–61.
  50. Marsella R., Nicklin C.F., Nerbonne J.: Double-blind, placebo-controlled study to evaluate two miconazole conditioners for the treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs. *Vet. Ther.* 2000, **1**, 141–149.
  51. Maynard L., Rème C.A., Viaud S.: Comparison of two shampoos for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis: A randomised controlled trial. *J. Small. Anim. Pract.* 2011, **52**, 566–572.
  52. Cavana P., Peano A., Petit J.Y., Tizzani P., Perrot S., Besignor E., Guillot J.: A pilot study of the efficacy of wipes containing chlorhexidine 0.3%, climbazole 0.5% and Tris-EDTA to reduce *Malassezia* pachydermatitis populations on canine skin. *Vet. Dermatol.* 2015, **26**, 278–e61.
  53. Guillot J., Besignor E., Jankowski F., Seewald W., Chermette R., Stefan J.: Comparative efficacies of oral ketoconazole and terbinafine for reducing *Malassezia* population sizes on the skin of basset hounds. *Vet. Dermatol.* 2003, **14**, 153–157.
  54. Bond R.: Superficial veterinary mycoses. *Clinics in Dermatol.* 2010, **28**, 226–236.
  55. Morris D.O., Olivier D.O., Rosser E.J.: Type-1 hypersensitivity reactions to *Malassezia* pachydermatitis extracts in atopic dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1998, **59**, 836–841.
  56. Dinsdale J.R., Rest J.R.: Yeast infection in ferrets. *Vet. Rec.* 1995, **137**, 647–648.
  57. Bongiovanni L., Salda L.D., Sella P., Di Girolamo N.: Multifocal pustular dermatitis associated with *Malassezia* overgrowth in a ferret. Bologna, Italy, ESVP/ECVP Annual Meeting 2016, DOI:10.13140/RG.2.2.3490777603.
  58. Garau M., del Palacio A., Garcia J.: Prevalence of *Malassezia* spp in healthy pigs. *Mycoses* 2005, **48**, 17–20.
  59. Batra R., Boekhout T., Guéhoc E., Cabanes F.J., Dawson T.L. jr., Gupta A.K.: *Malassezia* baillon, emerging clinical yeasts. *FEMS Yeast Res.* 2005, **5**, 1101–1113.
  60. Guillot J., Chermette R., Guéhoc E.: Prevalence du genre *Malassezia* chez les mammifères. *J. Mycol. Médicale* 1994, **4**, 72–79.
  61. Duarte E.R., Batista R.D., Hahn R.C., Hamdan J.S.: Factors associated with the prevalence of *Malassezia* species in the external ears of cattle from the state of Minas Gerais, Brazil. *Med. Mycol.* 2003, **41**, 137–142.
  62. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G., Bassukas D., Boekhout T., Dawson T.L. jr.: *Malassezia* ecology, pathophysiology and treatment. *Med. Mycol.* 2018, **56**, 10–25.
  63. Jagielski T., Rup E., Macura A.B., Bielecki J.: Charakterystyka grzybów z rodzaju *Malassezia*. I. Aspekty mikrobiologiczne i immunologiczne. *Post. Mikrobiol.* 2013, **52**, 295–305.
  64. Oh J., Byrd A.L., Deming C., Coclan S., Kong H.H., Segre J.A.: Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 2014, **514**, 59–64.
  65. Wu G., Zhao H., Li C. i wsp.: Genus-wide comparative genomics of *Malassezia* delineates its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. *PLoS Genet.* 2015; **11** e1005614
  66. Cabañes F.J., Acqua S.D., Puig L., Bragulat M.R., Castella G.: New lipid-dependent *Malassezia* species from parrots. *Rev. Iberoam. Micol.* 2016, **33**, 92–99.
  67. Honnavar P., Prasad G.S., Ghosh A., Dogra S., Handa S., Rudramurthy S.M.: *Malassezia arunalokei* sp. nov., a novel yeast species isolated from seborrheic dermatitis patients and healthy individuals from India. *J. Clin. Microbiol.* 2016, **54**, 1826–1834.
  68. Jo J.H., Deming C., Kennedy E.A., Colan S., Polley E.C., Wi, Segre J.A., Kong H.H.: N Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood. *J. Invest. Dermatol.* 2016, **136**, 2356–2363.
  69. Rubenstein R.M., Malerich S.A.: *Malassezia* (Pityrosporum) folliculitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2014, **7**, 37–41.
  70. Roman J., Bagla P., Ren P., Blanton L.S., Berman M.A.: *Malassezia* pachydermatitis fungemia in an adult with multibacillary leprosy. *Med. Mycol. Case Rep.* 2016, **12**, 1–3.
  71. Cafarchia C., Otranto D.: Association between phospholipase production by *Malassezia* pachydermatitis and skin lesions. *J. Clin. Microbiol.* 2004, **42**, 4868–4869.
  72. Cafarchia C., Dell’Aquila M.E., Capelli G., Minoia P., Otranto D.: Role of beta-endorphin on phospholipase production in *Malassezia* pachydermatitis in dogs: new insights into the pathogenesis of this yeast. *Med. Mycol.* 2007, **45**, 11–15.
  73. Cafarchia C., Dell’Aquila M.E., Traversa D., Albrizio M., Guaricci A.C., De Santis T., Otranto D.: Expression of the micro-opioid receptor on *Malassezia* pachydermatitis and its effect in modulating phospholipase production. *Med. Mycol.* 2010, **48**, 73–78.
  74. Morris D.O.: *Malassezia* pachydermatitis carriage in dog owners. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, **11**, 83–88.

Prof. zw. dr hab. mgr Z. Gliński, e-mail; zgliniski@o2.pl