

Το γένος *Malassezia* στα επιπολής και συστηματικά νοσήματα

Η ιστορία της *Malassezia* αρχίζει το 1846 με τον Eichstedt, που πρώτος σύνδεσε το γένος με νόσημα του δέρματος, και συνεχίστηκε με πολυετείς διαφωνίες, που ξεκινούσαν από την ονοματολογία και έφθαναν μέχρι το ρόλο της στις δερματοπάθειες όπου εμπλέκεται. Με τη διεύρυνση του γένους σε 7 είδη, το 1996, τονώθηκε το ενδιαφέρον για την επιδημιολογική διερεύνηση της συμμετοχής της *Malassezia* σε νοσήματα όπως η ποικιλόχρονη πιτυρίαση, η σηψηγοροειδής δερματίτιδα και η ατοπική δερματίτιδα. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν επικράτηση της *M. globosa* στη λεκάνη της Μεσογείου, σταδιακή μείωση της συχνότητας απομόνωσής της καθώς γίνεται μετακίνηση προς το Βορρά και σημαντική συμμετοχή του –μη συχνά απομονούμενου σε άλλες γεωγραφικές περιοχές– είδους *M. obtusa* στην ατοπική δερματίτιδα σε Σουηδούς ασθενείς. Η *Malassezia* παράγει ουσίες που πιθανολογείται ότι προκαλούν τις βλάβες της ποικιλόχρονης πιτυρίασης, αλλά και προστατεύουν το υπόχροο δέρμα των βλαβών σε μια «σχέση στοργής» παρασίτου-ξενιστή. Στη σηψηγοροειδή δερματίτιδα, οι πολυετείς πειραματικές μελέτες φαίνεται να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η συμμετοχή του γένους στο συγκεκριμένο νόσημα είναι μη ειδικού ερεθιστικού τύπου. Στην ατοπική δερματίτιδα και την ψωρίαση, δύο άλλες δερματοπάθειες με μεγάλη νοσηρότητα στο γενικό πληθυσμό, που βρίσκονται σε αντιδιαμετρικά σκέλη της ανοσιακής απάντησης, η *Malassezia* διεκδικεί θέση στην παθογένεσή τους. Τα πειραματικά δεδομένα έχουν οδηγήσει στην αναγνώριση και απομόνωση αλληλεργιογόνων πρωτεϊνών που ευθύνονται για μορφές ατοπικής δερματίτιδας με κατανομή στο πρόσωπο και τον αυχένα. Στην ψωρίαση, εργαστηριακά δεδομένα και κλινικές παρατηρήσεις υποστηρίζουν έναν πιθανό ρόλο για το γένος, ο οποίος ωστόσο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Τέλος, σημασία έχει η τεκμηριωμένη πλέον συμμετοχή του γένους στην πρόκληση συστηματικών ροιμώξεων σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, με κοινά χαρακτηριστικά την ύπαρξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα και τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής με λιπίδια. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, η *M. pachydermatis* και η *M. furfur* έχει βρεθεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, προκαλώντας σηψαιμία, είτε μεμονωμένα είτε με μορφή επιδημίας, σε πρόωρα νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης, που νοσηλεύονταν σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η *Malassezia* είναι ένας δίμορφος μύκητας, ο οποίος ανήκει στην οικογένεια των κρυπτοκόκκων και στην τάξη των βασιδιομυκήτων. Όπως όλοι οι δίμορφοι μύκητες, έχει την ιδιότητα να σαπροφυτεί με τη μορφή της ζύμης (ζυμομύκητα), ενώ η μετατροπή του σε μυκηλιακό μύκητα έχει συνδεθεί με την πρόκληση ποικιλόχρονης πιτυρίασης.

Οι ζύμες του γένους *Malassezia* αποτελούν τμήμα της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος,¹ ενώ ταυτόχρονα συμμετέχουν σε δερματικές και συστηματικές λοιμώξεις σε ανθρώπους με συγκεκριμένους προδιαθεσικούς παράγοντες, αλλά και σε θερμόαιμα ζώα. Κατ' αυτόν τον τρόπο έχουν διπλή νοσολογική προσωπικότητα, του παθογόνου και του συμβιωτικού μικροοργανισμού.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2004, 21(3):232–244
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2004, 21(3):232–244

Γ. Γαϊτάνης,^{1,2}
Α. Βεñεργράκη¹

¹Κέντρο Αναφοράς Μυκητιάσεων,
Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο, Αθήνα
²Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο
«Α. Συγγρός», Αθήνα

Malassezia in skin
and systemic diseases

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιπολής νοσήματα
Malassezia
Συστηματικά νοσήματα

Υποβλήθηκε 18.3.2003
Εγκρίθηκε 22.5.2003

2. ΙΣΤΟΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο πρώτος που σύνδεσε τη *Malassezia* με νόσημα του δέρματος ήταν ο Eichstedt (1846), ο οποίος παρατήρησε την παρουσία βλαστοκυττάρων και υφών του μύκητα σε λέπια ασθενών με ποικιλόχρον πιτυρίαση.² Μερικά χρόνια αργότερα (1873), ο Rivotla αναγνώρισε σε έναν ψωριασικό ασθενή τα βλαστοκύτταρα του μύκητα στο δέρμα και γι' αυτόν το λόγο έδωσε στα κύτταρα που παρατήρησε το όνομα *Cryptococcus psoriasis*. Ο Malassez, το 1874, τη θεώρησε υπεύθυνη για την απολέπιση του τριχωτού της κεφαλής και τη διαχώρισε από τα δερματόφυτα. Ορμώμενος από αυτό, ο Baillon (1889) πρότεινε το όνομα *Malassezia furfur*, χρησιμοποιώντας το όνομα του γένους για να τιμήσει αυτόν που την αναγνώρισε και το όνομα του είδους για να περιγράψει τη λεπτή πιτυρώδη απολέπιση που χαρακτηρίζει την ποικιλόχρον πιτυρίαση (*furfur*: πιτυρίδα, πιτυρώδης απολέπιση, Penguin-Hellenews, Αγγλο-Ελληνικό Λεξικό, Εκδόσεις Βασιλειάδης Γ, Γαλαίος Σπ, 1975). Το 1904, ο Sabouraud περιέγραψε τη σχέση του οργανισμού, που ονόμαζε *Pityrosporum malassezii*, με την πιτυρίδα (*αρχ.* πίτυρον: το λέπι). Οι Castellani και Chalmers (1913) εισήγαγαν το όνομα *Pityrosporum ovale* και στη συνέχεια, το 1925, κατόρθωσαν να καλλιεργήσουν το μικροοργανισμό σε τεχνητά υποστρώματα. Το 1951, ο Gordon απομόνωσε σφαιρικά, διπλού τοιχώματος κύτταρα με εκβλαστήσεις³ και πρότεινε για το μικροοργανισμό το όνομα *Pityrosporum orbiculare*.

Για πολλά χρόνια υπήρχε διάσταση απόψεων για την κατάταξη του μύκητα. Οι μυκητολόγοι χρησιμοποιούσαν το όνομα *Malassezia* και αναγνώριζαν στο γένος δύο είδη: *M. furfur*, υπεύθυνο για δερματικές νόσους στον άνθρωπο και εξαρτώμενο για την ανάπτυξή του από την παρουσία λιπών στο θρεπτικό υλικό, και *M. pachydermatis*, ένα λιπόφιλο είδος, το οποίο αναγνωρίστηκε ως παθογόνο για τα ζώα. Το άλλο όνομα του γένους, το *Pityrosporum*, το χρησιμοποιούσαν κατά προτίμηση οι δερματολόγοι, συνδέοντας την πιτυρίαση του τριχωτού και τη σημηματορροϊκή δερματίτιδα με το *P. ovale*, την ποικιλόχρον πιτυρίαση με το *P. orbiculare*, ενώ με το *P. pachydermatis*, με συνώνυμο το *P. canis*, αναφέρονταν σε είδη που προσέβαλαν τα ζώα.⁴

Για μεγάλο διάστημα στις αρχές του αιώνα υπήρχε απροθυμία από τους ειδικούς ακόμα και να τοποθετήσουν τη *Malassezia furfur* –το μικροοργανισμό που απομονωνόταν στην ποικιλόχρον πιτυρίαση με μορφή νηματιών– και το *Pityrosporum*, το μύκητα που απομονωνόταν από σημηματορροϊκές καταστάσεις και ως φυσιο-

λογική κλωρίδα του δέρματος, στο ίδιο γένος. Οι πρώτοι που πρότειναν την τοποθέτησή τους στο ίδιο γένος ήταν οι Acton και Panja (1927), αν και αυτό δεν έγινε αποδεκτό, παρά μόνο σχετικά πρόσφατα από τη Slooff (1970).

Από το 1996,⁵ το γένος *Malassezia* έχει διευρυνθεί για να συμπεριλάβει 7 είδη: *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. restricta*, *M. obtusa* και *M. pachydermatis*. Τα πρώτα 6 είναι υποχρεωτικά λιπόφιλα και απομονώνονται από υγιές αλλά και πάσχον δέρμα, ενώ το τελευταίο είδος δεν είναι λιποεξαρτώμενο, προκαλεί δερματοπάθειες στα ζώα, ενώ στον άνθρωπο ανευρίσκεται μόνο ως ευκαιριακό παθογόνο.¹ Ο διαχωρισμός των παραπάνω ειδών επιτυγχάνεται με τη μελέτη φυσιολογικών ιδιοτήτων, όπως είναι η υδρόλυση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (αντίδραση καταλάσης), η διάσπαση της εσκουλίνης και η υδρόλυση εστέρων λιπαρών οξέων.

3. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ-ΟΙΚΟΛΟΓΙΑ

3.1. Βιοχημεία

Τα είδη του γένους *Malassezia*, με εξαίρεση τη *M. pachydermatis*, έχουν ανάγκη πηγής λιπαρών οξέων στο καλλιεργητικό τους υλικό για την ανάπτυξή τους. Όλα τα είδη διασπούν την ουρία και το κυανό του Β-διαζωνίου, χαρακτηριστικά που κατατάσσουν το γένος στην τάξη των βασιδιομυκήτων. Ο έλεγχος παραγωγής καταλάσης με τη δοκιμασία υδρόλυσης του υπεροξειδίου του υδρογόνου είναι θετικός για όλα τα είδη πλην των *M. restricta* και *M. pachydermatis*.⁴

3.2. Οικολογία

Ο φυσικός ξενιστής των ειδών *Malassezia* είναι το δέρμα των θερμόαιμων ζώων.⁵ Στον άνθρωπο, η κατανομή των λιπόφιλων αυτών ειδών συσχετίζεται με την πυκνότητα των σημηματογόνων αδένων. Έτσι, οι μεγαλύτεροι αριθμοί ανευρίσκονται στο τριχωτό, στο πρόσωπο, στο στέρνο, στη μεσοπλατιαία χώρα και στον έξω ακουστικό πόρο.⁶ Κατά τη μικροσκοπική παρατήρηση δερματικών παρασκευασμάτων, κύτταρα των ειδών *Malassezia* συναντώνται σε μεγάλους αριθμούς στους σημηματογόνους αδένες, διασκορπισμένα ανάμεσα στα κερατινοκύτταρα ή σε άμεσα παρασκευάσματα λεπιών γύρω από μια σταγόνα λίπους.

Ο αποικισμός του δέρματος σχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς. Έτσι, στα βρέφη η συχνότητα απομόνω-

σης είναι μικρή και αυξάνεται κατά την εφηβεία, οπότε δραστηριοποιούνται περισσότερο οι σημηματογόνοι αδένες.⁷ Η συχνότητα απομόνωσης των ειδών *Malassezia* ήταν 10% στα παιδιά ηλικίας 5 ετών, 23% στα παιδιά 10 ετών και 93% στους εφήβους άνω των 15 ετών.⁸ Οι συγγραφείς⁸ απέτυχαν να καλλιεργήσουν στελέχη του μύκητα σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του ενός έτους, ωστόσο τα δεδομένα αυτά αμφισβητούνται από νεότερα στοιχεία,⁹ καθώς και από την πρόκληση συστηματικών λοιμώξεων από είδη *Malassezia* σε αυτή την ηλικία.⁴

4. ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

Για την απομόνωση σε καλλιέργεια στελεχών του μύκητα, μικρή ποσότητα κλινικού υλικού (λεπίων) τοποθετείται σε τρυβλίο με καλλιεργητικό υλικό Dixon's (3,6% εκχύλισμα βύνης, 0,6% μυκητολογική πεπτόνη, 1% άγαρ Νο 1, 2% βόειος χολή, 1% Tween 40, 0,2% γλυκερόλη, 0,2% ολεϊκό οξύ, 0,005% χλωραμφαινικόλη και 0,02%

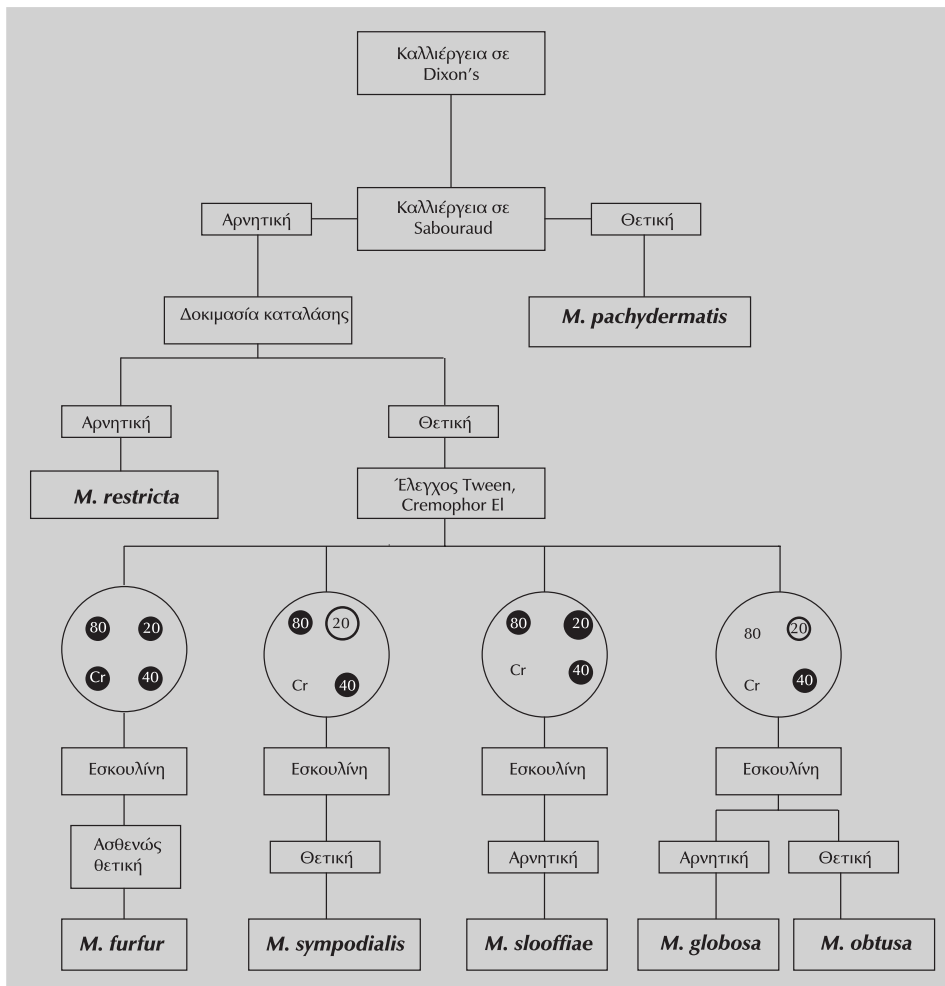
κυκλοεξαμίδη) και επωάζεται στους 30-32 °C για περίπου 2 εβδομάδες.

Οι αναπτυχθείσες αποικίες μεταφέρονται σε φρέσκο καλλιεργητικό υλικό χωρίς προσθήκη αντιβιοτικών και επωάζονται για 7 ημέρες, προκειμένου να ακολουθήσει η διαδικασία ταυτοποίησης, που περιγράφεται στο ροϊκό διάγραμμα της εικόνας 1, το οποίο αποτελεί ένα συγκεκριμένο των δημοσιευμένων μεθόδων συμβατικής ταυτοποίησης.¹⁰⁻¹²

5. ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΔΡΑΣΗ

5.1. Ποικιλόχροη πιτυρίαση

5.1.1. Γενικά. Η *Malassezia* στον άνθρωπο προκαλεί την ποικιλόχροη πιτυρίαση (εικ. 2). Το νόσημα αυτό είναι διαδεδομένο στα εύκρατα και τροπικά κλίματα, όπου περιβαλλοντικοί παράγοντες (θερμοκρασία, υγρασία) ευνοούν την εμφάνισή του σε γενετικά προδιατεθειμέ-

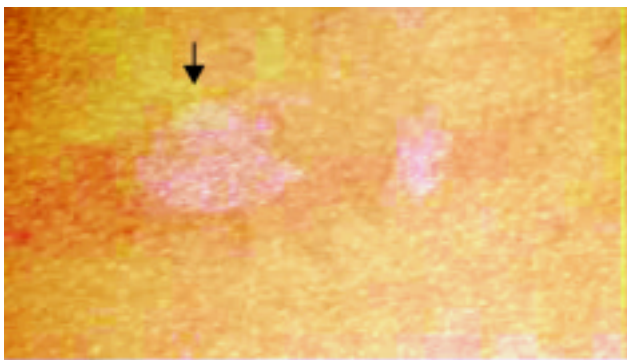


Εικόνα 1. Ροϊκό διάγραμμα ταυτοποίησης της *Malassezia*.



Εικόνα 2. Πλάκες ποικιλόχρους πιτυρίασης. Είναι εμφανής η μείωση της ποσότητας μελανίνης εντός των βλαβών (υπόχρον μορφή).

να άτομα. Χαρακτηρίζεται από άχρους, υπέρχρους ή ελαφρά ερυθρές κηλίδες, που συρρέουν σε πλάκες και εντοπίζονται στη ράχη, το θώρακα και τον αυχένα και σπανιότερα στους βραχίονες, τους μηρούς, τις μηρογεννητικές πτυχές¹³ και το πέος.¹⁴ Καλύπτονται από ελαφρά πιτυρώδη απολέπιση (εικ. 3) και δίνουν με τη λυχνία Wood κιτρινωπό ή ελαφρά καφεόχροο φθορισμό. Σπάνιες μεμονωμένες εντοπίσεις στο πέος και στο μεσοδακτύλιο διάστημα του χεριού πιθανόν να αντιπροσωπεύουν την επίδραση περιβαλλοντικών και τοπικών παραγόντων, καθώς η αναφορά προέρχεται από την Ινδία, χώρα όπου αναπτύσσονται υψηλές θερμοκρασίες και υπάρχει αυξημένη υγρασία στο περιβάλλον.¹⁵ Μερικές φορές οι δερματικές βλάβες συνοδεύονται από συμπτώματα όπως καύσο και κνησμό γύρω από τις πλάκες. Η διάγνωση τίθεται από την κλινική εικόνα και από την αναζήτηση των υφών του μύκητα κατά την άμεση μικροσκοπική των λεπιών που έχουν βαφεί με σινική μελάνη (χρώση Parker). Ωστόσο, αναφέρονται και περιπτώσεις όπου η παρουσία βλαβών ποικιλόχρους πιτυρίασης δεν συμβά-



Εικόνα 3. Πλάκες ποικιλόχρους πιτυρίασης. Υπόχρον μορφή. Διακρίνεται η λεπτή, πιτυρώδης απολέπιση.

δισε με την ύπαρξη υφών κατά την άμεση μικροσκοπική εξέταση. Έτσι, ήδη από το 1969 είχε διαπιστωθεί¹⁶ ότι δεν ήταν δυνατό να ανευρεθούν με άμεση μικροσκοπική υφές σε βλάβες ποικιλόχρους πιτυρίασης, αν και παράλληλα φθόριζαν κατά την εξέταση με λυχνία Wood. Επιπλέον, το 1988 περιγράφηκε μια κλινική μορφή της ποικιλόχρους πιτυρίασης, η οποία χαρακτηρίστηκε ως παράτριμμα από *Malassezia*.¹⁷ Οι συγγραφείς εντόπισαν τις βλάβες στην καμπτική επιφάνεια των αγκώνων και δεν βρήκαν υφές κατά την άμεση μικροσκοπική εξέταση, παρά μόνο ωοειδή και σφαιρικά εκβλαστώνοντα κύτταρα συμβατά με το γένος *Malassezia*, τα οποία στη συνέχεια αναπτύχθηκαν και απομονώθηκαν στην καλλιέργεια σε κατάλληλο θρεπτικό υπόστρωμα.

Η διεύρυνση του γένους για να συμπεριλάβει 4 νέα είδη, καθώς και η σύνθεση νέων καλλιεργητικών υλικών για την καλύτερη απομόνωση της *Malassezia*, έδωσαν νέα ώθηση στη μυκητολογική διερεύνηση των νοσημάτων όπου συμμετέχει ο μύκητας αυτός.⁵

5.1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία. Στην ποικιλόχρον πιτυρίαση, οι λίγες μελέτες που έχουν γίνει σε διεθνές επίπεδο έχουν δείξει ότι το κυριότερο είδος που εμπλέκεται σε αυτή τη νόσο είναι η *M. globosa* (πρώην *Pityrosporum orbiculare*), αν και εμφανίζονται ενδιαφέρουσες διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή διεξαγωγής της μελέτης. Ισπανοί ερευνητές,¹⁸ σε ένα δείγμα 96 ασθενών, απομόνωσαν τη *M. globosa* στο 97% των περιπτώσεων, στο 29,2% μαζί με τη *M. sympodialis* και στο 7,3% μαζί με τη *M. slooffiae*. Η μεγάλη αυτή αναλογία της *M. globosa* τους οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο είδος αποτελεί το αίτιο της ποικιλόχρους πιτυρίασης, χωρίς όμως να μπορούν να αποσαφηνίσουν την παθογένεια της νόσου.¹⁸ Η επιδημιολογική διερεύνηση της κατανομής των νέων ειδών *Malassezia* σε 111 ασθενείς με ποικιλόχρον πιτυρίαση στον Καναδά κατέληξε σε διαφορετικά αποτελέσματα.¹⁹ Η *M. sympodialis* απομονώθηκε στο 59,4% των ασθενών, η *M. globosa* στο 25,2% και η *M. furfur* στο 10,8%. Ωστόσο, η *M. globosa* απομονωνόταν σε μεγαλύτερο βαθμό από δείγματα που προέρχονταν από χώρες άλλες εκτός του Καναδά. Διαφορετικά αποτελέσματα προέκυψαν σε ένα δείγμα 22 ασθενών με ποικιλόχρον πιτυρίαση από την Ιαπωνία. Σε αυτή τη μικρή αριθμητική ομάδα απομονώθηκε *M. globosa* στο 55% των περιπτώσεων, *M. sympodialis* στο 9%, *M. furfur* στο 5%, ενώ υπήρχε και ένα σημαντικό ποσοστό αρνητικών καλλιεργείων (14%) ή καλλιεργείων που δεν ταυτοποιήθηκαν (9%), πιθανόν λόγω επιμολύνσεων.²⁰ Στην Ελλάδα, η *M. globosa* απομονώθηκε στο 88,3% των ασθενών, με

δεύτερη τη *M. sympodialis*, που απομονώθηκε στο 15% του συνόλου των στελεχών.²¹ Πρέπει να τονισθεί ότι σε όλες τις αναφερθείσες μελέτες παρατηρήθηκε σε μερικούς ασθενείς απομόνωση περισσότερων του ενός είδους *Malassezia*.

5.1.3. Παθογένεια των βλαβών της ποικιλόχρονης πιτυρίασης. Ποικίλες θεωρίες και πειραματικά δεδομένα δικαιολογούν τη διαφορετική κλινική εικόνα των βλαβών της ποικιλόχρονης πιτυρίασης. Οι υπόχροες πλάκες θεωρείται ότι προκαλούνται από την παραγωγή αναστολέων της τυροσινάσης, που εμποδίζουν τη σύνθεση μελανίνης. Ένας τέτοιος αναστολέας είναι το αζελαϊκό οξύ, που πιθανολογείται ότι ευθύνεται για τις υπόχροες πλάκες που εμφανίζονται στην ποικιλόχρονη πιτυρίαση.²² Μια άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι οι υπόχροες πλάκες οφείλονται στην παρεμπόδιση μεταφοράς των μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα.²³ Για τις υπέρχροες μορφές της νόσου έχουν ενοχοποιηθεί η ικανότητα της *Malassezia* να παράγει χρωστικές και η ανώμαλη μελανογένεση. Έτσι, πιθανολογείται ότι το καφέ χρώμα των υπέρχρωων πλακών οφείλεται στην παραγωγή χρωστικών από το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, ενός αμινοξέος που παράγεται κατά την έντονη εφίδρωση.²⁴ Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν την παράλληλη παραγωγή φθοριζουσών χρωστικών μόνο από τα βλαστοκύτταρα των ειδών *Malassezia*. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, παλαιότεροι ερευνητές¹⁶ είχαν διαπιστώσει ότι δεν ήταν απαραίτητη η μυκηλιακή μορφή του μύκητα για την εμφάνιση φθορισμού στις βλάβες της ποικιλόχρονης πιτυρίασης, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται από τα εργαστηριακά πειραματικά δεδομένα.

Πρόσφατα, απομονώθηκε από το είδος *M. furfur* ένα αλκαλοειδές που περιέχει δακτύλιο ινδόλης, το οποίο ονομάζεται πιτυριακτρίνη (pityriacitrin).²⁵ Η χημική αυτή ουσία έχει την ιδιότητα να προστατεύει από την υπεριώδη ακτινοβολία τα κύτταρα του μύκητα, ενώ σε πειραματική εφαρμογή της σε εθελοντές εμφάνισε προστατευτική δράση κατά την έκθεση σε ερυθματογόνες δόσεις υπεριώδους ακτινοβολίας. Η παρουσία της ίσως να εξηγεί και ένα φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί στην εκτεταμένη αχρωμική μορφή της ποικιλόχρονης πιτυρίασης, η οποία πολλές φορές πρέπει να διαχωριστεί από τη λεύκη. Σε αυτή τη μορφή, που είναι συνηθισμένη σε γεωγραφικές περιοχές με έντονη ηλιοφάνεια, έχει παρατηρηθεί ότι το πάσχον δέρμα δεν εμφανίζει ευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία. Αντίθετα, φαίνεται να είναι περισσότερο ανθεκτικό από το γειτονικό υγιές, το οποίο μπορεί να εμφανίσει ηλιακό έγκαυμα. Ίσως αυτή η ανθεκτικότητα να οφείλεται στην παραγωγή ουσιών, όπως η πιτυριακτι-

τρίνη, που έχει την ιδιότητα να προστατεύει το δέρμα απορροφώντας την υπεριώδη ακτινοβολία.

5.1.4. Ανοσολογία της ποικιλόχρονης πιτυρίασης. Σε μια από τις πρώτες μελέτες διερεύνησης της σχέσης κυτταρικής ανοσίας και *Malassezia* χρησιμοποιήθηκαν για έλεγχο οι μέθοδοι της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων και της αναστολής μετανάστευσης λευκοκυττάρων υπό την επίδραση αντιγόνων της *Malassezia*.²⁶ Στη μέθοδο ενεργοποίησης λεμφοκυττάρων δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και τους μάρτυρες. Ωστόσο, στη μελέτη αναστολής της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων κάτω από την επίδραση αντιγόνων της *Malassezia*, οι ασθενείς παρουσίασαν μικρότερη αναστολή σε σχέση με τους υγιείς. Σε δύο επόμενες μελέτες διαπιστώθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η πρώτη εντόπισε στους ασθενείς που έπασχαν από ποικιλόχρονη πιτυρίαση καθυστέρηση στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων τις πρώτες 6 ημέρες, η οποία όμως αποκαθίστατο στη συνέχεια. Η παρατήρηση αυτή δεν αντανακλά διαφορές στους αριθμούς των ευαισθητοποιημένων στη *Malassezia* λεμφοκυττάρων, αλλά μάλλον διαφορές στο ρυθμό ευαισθητοποίησής τους. Η επόμενη μελέτη χρησιμοποίησε τόσο τη μέθοδο ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων όσο και τη μέθοδο αναστολής μετανάστευσής τους, για να διαπιστώσει ότι οι ασθενείς με ποικιλόχρονη πιτυρίαση εμφάνιζαν εντονότερη λεμφοκυτταρική απάντηση από τους υγιείς μάρτυρες στους ορότυπους της *Malassezia* που χρησιμοποιήθηκαν.²⁷

Η ανοσιακή απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού στην ποικιλόχρονη πιτυρίαση δεν φαίνεται να περιλαμβάνει το σκέλος της χυμικής ανοσίας, καθώς δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά στον τίτλο των παραγόμενων αντισωμάτων έναντι της *Malassezia* ανάμεσα σε ασθενείς με ποικιλόχρονη πιτυρίαση και υγιείς μάρτυρες.²⁸ Ήδη από την ηλικία των 2-3 ετών ανευρίσκονται στο αίμα μετρήσιμοι τίτλοι αντισωμάτων IgG και IgM, οι οποίοι παραμένουν και κατά την ενήλικη ζωή και δεν υποχωρούν, παρά μόνο το κλάσμα των IgM αντισωμάτων μετά την ηλικία των 60 ετών.²⁹ Αναφορικά με τη μελέτη της μη ειδικής ανοσίας, η απουσία φλεγμονής στην ποικιλόχρονη πιτυρίαση δεν οφείλεται σε αδυναμία ενεργοποίησης του συμπληρώματος, δεδομένου ότι η *Malassezia* έχει την ίδια ικανότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος με την *Candida albicans*.³⁰ Χαρακτηρίζοντας τα φλεγμονώδη κύτταρα στην ποικιλόχρονη πιτυρίαση, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, αν και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων της *Malassezia* και η δημιουργία υφών εντοπίζεται στην κεράτινη στιβάδα, υπάρχει αυξημένη ανοσιακή επαγρύπνηση με τη μορφή HLA-DR λεμφοκυττά-

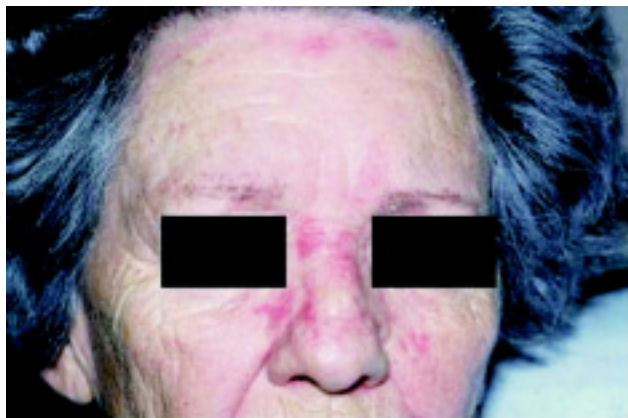
ρων, που πιθανότατα αντιπροσωπεύουν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα Langerhans. Ωστόσο, οι συγγραφείς δεν μπόρεσαν να δώσουν κάποια εξήγηση γι' αυτό το φαινόμενο, καθώς παρόμοιες αλλαγές συμβαίνουν και κατά την εφαρμογή στο δέρμα ερεθιστικών ουσιών.³¹

Η κατάσταση περιπλέκεται περισσότερο, καθώς τα παραπάνω πειράματα έχουν γίνει με διαφορετικά είδη ή με στελέχη *Malassezia* που απομονώθηκαν από ασθενείς και δεν έχουν χαρακτηριστεί με τη νέα κατάταξη, με συνέπεια τα αποτελέσματά τους να μην είναι συγκρίσιμα και να μην αρκούν για εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων.

5.2. Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα

5.2.1. Γενικά. Η *Malassezia* εμπλέκεται στην παθογένεια της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Το ιδιαίτερα ενοχλητικό και επίμονο αυτό νόσημα εντοπίζεται στις σμηγματορροϊκές περιοχές του σώματος, δηλαδή το τριχωτό, το μεσόφρυο, τις ρινοπαραριακές πτυχές, το στέρνο, το ανώτερο τμήμα της ράχης, τα βλέφαρα και τα φρύδια (εικ. 4) και μερικές φορές τον ομφαλό. Εμφανίζει εξάρσεις κατά τη διάρκεια του χειμώνα, ενώ το καλοκαίρι βελτιώνεται και σε μερικούς ανθρώπους υποχωρεί τελείως. Η επίπτωσή της σε σχέση με την ηλικία εμφανίζει δύο κορυφές, μια κατά τη βρεφική ηλικία και μια στην 4η–5η δεκαετία.³²

Η κλινική βαρύτητα της νόσου κυμαίνεται από ήπια ερυθρότητα στις ρινοπαραριακές πτυχές μέχρι εντονότατη φλεγμονώδη μορφή, που καλύπτει το πρόσωπο και το ανώτερο τμήμα του κορμού, με έντονη απολέπιση μιμούμενη ερυθροδερμία. Συνήθως όμως χαρακτηρίζεται από ερυθρές πλάκες, καλυπτόμενες από λέπια δια-



Εικόνα 4. Ασθενής με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, που εντοπίζεται στις ρινοπαραριακές πτυχές και το μεσόφρυο.

φορετικού πάχους και μεγέθους. Στο τριχωτό μπορεί να παίρνει τη μορφή της ξηράς (pityriasis sicca) ή της λιπαρής πιτυρίδας (pityriasis steatoides), που συνοδεύεται από φλεγμονή.³³ Στο πρόσωπο, είναι δυνατό να συμμετέχουν οι ρινοπαραριακές πτυχές, τα βλέφαρα, το ριζορίνιο, καθώς και οι παρειές σε βαρύτερες μορφές. Η εντόπιση της νόσου στον έξω ακουστικό πόρο συγχέεται με την εξωτερική ωτίτιδα.

5.2.2. Επιδημιολογία της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Η συχνότητα απομόνωσης των ειδών *Malassezia* από ασθενείς με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή όπου πραγματοποιήθηκε η έρευνα. Σε μια μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία,²⁰ σε ένα σύνολο 48 ασθενών απομονώθηκαν τα είδη *M. globosa* (21%), *M. furfur* (21%) και λιγότερο συχνά *M. sympodialis* (6%). Σε αντίστοιχη μελέτη σε 75 ασθενείς στην Ισπανία, τα επικρατέστερα είδη ήταν η *M. restricta* (43%), η *M. globosa* (34%) και η *M. sympodialis* (19%). Τα είδη αυτά απομονώθηκαν αρκετές φορές (35/75 ασθενείς) σε συνδυασμό μεταξύ τους, ενώ σε 4 ασθενείς απομονώθηκαν 3 είδη.¹⁸ Αντίστοιχη επιδημιολογική μελέτη στη Σουηδία παρουσίασε διαφορετικά αποτελέσματα. Σε σύνολο 16 ασθενών, απομονώθηκε *M. obtusa* από το 35% και *M. sympodialis* από το 30% των ασθενών αυτών.³⁴ Στην Ελλάδα, επικρατούν είδος ήταν η *M. globosa*, η οποία απομονώθηκε στο 50% των μονοκαλλιεργειών και στο 59,4% του συνόλου των καλλιεργειών.²¹ Ακολουθεί η *M. restricta*, η οποία απομονώθηκε στο 45,9% των καλλιεργειών, ενώ τα υπόλοιπα ανθρωπόφιλα λιποεξαρτώμενα είδη, με πλήρη απουσία της *M. obtusa*, απομονώθηκαν σε ποσοστό χαμηλότερο του 10%. Είναι προφανές ότι υπάρχει μια γεωγραφική διαφοροποίηση των ειδών *Malassezia* που απομονώνονται από ασθενείς με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, η οποία δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από την εργαστηριακή δεινότητα των ερευνητών ή από τον τρόπο δειγματοληψίας ή καλλιέργειας του κλινικού υλικού. Με τα υπάρχοντα στοιχεία, είναι προφανής η πλήρης απουσία του είδους *M. obtusa* στη Ν. Ευρώπη, η επικράτηση της *M. globosa* και η σταδιακή μείωση της συχνότητας με την οποία απομονώνεται η *M. sympodialis* από το Βορρά προς το Νότο. Η συνδέση του μύκητα με τη σμηγματορροϊκή δερματίτιδα θα πρέπει, λοιπόν, να αποδοθεί σε ιδιότητες που χαρακτηρίζουν το γένος και όχι τα εκάστοτε απομονούμενα είδη, καθιστώντας έτσι την κατανόηση της παθογένειας της νόσου δυσχερέστερη.

5.2.3. Παθογένεια της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Παρόλο που η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα συνδέεται με τη *Malassezia*, η ακριβής συμμετοχή της στην

παθογένεση της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί. Είναι αποδεδειγμένο ότι η βαρύτητα της σημηματορροϊκής δερματίτιδας σχετίζεται με τον αποικισμό από *Malassezia* και η μείωση της ποσότητας των ζυμών στο δέρμα συνοδεύεται από κλινική βελτίωση της νόσου, τόσο στα νεογνά³⁵ όσο και στους ενήλικες.³⁶ Ωστόσο, η χρήση τοπικών αντιμυκητιασικών και τοπικών αντιφλεγμονωδών φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα,³⁷ υποδηλώνοντας τη σημασία της ανοσιακής απάντησης του ασθενούς στην παθογένεια της νόσου. Επιπλέον, συγκρίθηκε ποσοτικά ο αποικισμός του δέρματος σε υγιείς και ασθενείς με σημηματορροϊκή δερματίτιδα και παρατηρήθηκε ότι ήταν μεγαλύτερος στη σημηματορροϊκή δερματίτιδα.³⁸ Η ίδια σύγκριση ανάμεσα σε ασθενείς με ποικιλόχρονη πιτυρίαση αφενός και σημηματορροϊκή δερματίτιδα αφετέρου, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το δέρμα είναι αποικισμένο από μύκητες του γένους *Malassezia* σε μεγαλύτερο βαθμό στην ποικιλόχρονη πιτυρίαση, η οποία όμως είναι ελάχιστα φλεγμονώδες νόσημα.³⁹ Αυτή η διαφορά στον αποικισμό δεν διαπιστώθηκε όταν συγκρίθηκαν μεταξύ τους HIV (+) ασθενείς με και χωρίς σημηματορροϊκή δερματίτιδα, στους οποίους ο αποικισμός ήταν ανεξάρτητος της ύπαρξης νόσου.³⁸ Ο έλεγχος του ποιοτικού και ποσοτικού αποικισμού διαφορετικών ανατομικών περιοχών του σώματος κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν διαφορές στον αποικισμό ανάμεσα στο πάσχον και το υγιές δέρμα σε ασθενείς με ποικιλόχρονη πιτυρίαση και σημηματορροϊκή δερματίτιδα.⁴⁰

Όλες αυτές οι κλινικές παρατηρήσεις αιτιολογούν τα αντικρουόμενα συμπεράσματα των θεωριών για την παθογένεια της σημηματορροϊκής δερματίτιδας. Πολλοί πιθανολογούν ότι το νόσημα οφείλεται σε ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.³⁰ Η θεωρία αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι η συγκεκριμένη οδός δεν επηρεάζεται από τη HIV-λοίωση και το AIDS, καταστάσεις οι οποίες έχουν συνδεθεί με βαριές κλινικές μορφές του νοσήματος. Οι Parry και Sharpe⁴¹ μελέτησαν την παραγωγή αντισωμάτων στη σημηματορροϊκή δερματίτιδα και τη συνέκριναν με την αντίστοιχη σε υγιείς. Δεν διαπίστωσαν κάποια διαφορά ούτε στην ποσότητα των παραγομένων αντισωμάτων ούτε στη συνάφειά τους με αντιγόνα της *Malassezia*. Έτσι, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η σημηματορροϊκή δερματίτιδα δεν συνδέεται με τροποποιημένη ανοσιακή απάντηση. Η διερεύνηση των φλεγμονωδών κυττάρων στη σημηματορροϊκή δερματίτιδα με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους κατέδειξε ότι η νόσος οφείλεται σε μη ειδική ερεθιστική φλεγμονή και όχι σε συμμετοχή του ανοσιακού συστήματος.⁴²

5.3. Ατοπική δερματίτιδα και *Malassezia*

5.3.1. Γενικά. Η ατοπική δερματίτιδα (εικ. 5) είναι ένα νόσημα με μεγάλη ποικιλία μειζόνων και ελασσόνων σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία εμφανίζονται σε διαφορετική ένταση και συνδυασμούς, με κύρια χαρακτηριστικά την οικογενή προδιάθεση, τον έντονο κνησμό, την εμφάνιση του εξανθήματος κατά τη βρεφική ηλικία και με κατανομή στις καμπυλικές επιφάνειες των άκρων και το πρόσωπο.⁴³ Η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό παρουσιάζει αυξητικές τάσεις τις τελευταίες δεκαετίες.⁴³ Η *Malassezia* είναι ένας από τους παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ή την επιδείνωση της νόσου, ιδιαίτερα μιας μορφής της που εντοπίζεται στις σημηματορροϊκές περιοχές του σώματος, όπως είναι το τριχωτό, το πρόσωπο και ο αυχέννας και χαρακτηρίζεται ως ατοπική δερματίτιδα κεφαλής-αυχένα.

5.3.2. Επιδημιολογία της ατοπικής δερματίτιδας. Λίγα επιδημιολογικά στοιχεία υπάρχουν για την απομόνωση των νέων ειδών *Malassezia* από ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Η *M. globosa* απομονώθηκε σε ποσοστό 14% από πάσχον δέρμα, σε σύγκριση με 33% από υγιείς. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τη *M. furfur* ήταν 21% και 11%, ενώ η *M. sympodialis* απομονώθηκε μόνο από πάσχον δέρμα σε ποσοστό 7%.²⁰ Πρέπει να αναφερθεί ότι η επιδημιολογική αυτή μελέτη έγινε στην Ιαπωνία. Σε αντίστοιχη μελέτη στη Σουηδία, τα αποτελέσματα ήταν: *M. sympodialis* 40%, *M. obtusa* 25%, *M. globosa* 23%, *M. slooffiae* 6%, *M. furfur* 4% και *M. restricta* 2%.³⁴ Οι τάσεις στην απομόνωση διαφορετικών ειδών ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή είναι εμφανής και σε αυτό το νόσημα.



Εικόνα 5. Ατοπική δερματίτιδα με εντόπιση στο πρόσωπο.

Πρόσφατα, αναφέρθηκε και απομόνωση ενός νέου είδους από ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα, το οποίο χαρακτηρίστηκε ως *Malassezia dermatis*.⁴⁴ Η αναγνώριση αυτού του είδους έγινε με σύγκριση των αλληλουχιών του 26rDNA και των δύο Internal Transcribed Spacer (ITS) περιοχών.⁴⁵ Οι περιοχές ITS είναι υπερμεταβλητές περιοχές του γενετικού υλικού μυκήτων και εμφανίζουν αρκετή δια-ειδική αλλά και ενδο-ειδική ποικιλομορφία, ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ταξινομικές μελέτες.⁴⁵ Δυστυχώς, οι ερευνητές δεν κατόρθωσαν να εντοπίσουν φυσιολογικές ή μορφολογικές διαφορές που να ξεχωρίζουν το νέο είδος από τη *M. furfur*, με την οποία παρουσιάζει ταυτόσημες βιοχημικές ιδιότητες.⁴⁴

5.3.3. Παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας. Η σχέση της ατοπικής δερματίτιδας και της *Malassezia* τεκμηριώνεται κατά την ανοσολογική διερεύνηση του νοσήματος. Συγκρίνοντας την ανοσιακή απόκριση ενήλικων ασθενών με ατοπική και σημνηματορροϊκή δερματίτιδα,⁴⁶ οι ερευνητές παρατήρησαν ότι το 79% των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα κεφαλής-αυχένα εμφάνιζαν θετική δοκιμασία νυγμού με αλλεργιογόνα (prick test), σε σύγκριση με 45% των ασθενών χωρίς τη συγκεκριμένη εντόπιση της νόσου. Η μέθοδος του νυγμού ελέγχει την άμεση υπερευαισθησία των ασθενών. Οι υγιείς, που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου, και οι ασθενείς με σημνηματορροϊκή δερματίτιδα παρουσίαζαν πολύ χαμηλότερα ποσοστά θετικής αντίδρασης νυγμού. Επιπλέον, στις ομάδες που μελετήθηκαν, υπήρχε και θετική συσχέτιση των αποτελεσμάτων με την απελευθέρωση ισταμίνης. Ωστόσο, οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν κάποια σχέση χρησιμοποιώντας αυτοκόλλητα (patch test) με εκχύλισμα *Malassezia*, το οποίο προσδιορίζει την επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλοι ερευνητές μελετώντας 109 ασθενείς.⁴⁷ Τόσο η δοκιμασία νυγμού με αλλεργιογόνα όσο και η ποσότητα των ειδικών για τη *Malassezia* IgE αντισωμάτων ήταν θετικά στους ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τμήμα της ομάδας ελέγχου, που αποτελείται από ασθενείς που έπασχαν από άσθμα ή και αλλεργική ρινίτιδα, δεν εμφάνιζε θετική αντίδραση νυγμού στο εκχύλισμα από *Malassezia*. Την ίδια θετική συσχέτιση παρατήρησαν και άλλοι ερευνητές, οι οποίοι όμως δεν διαπίστωσαν συσχέτιση ανάμεσα στην ανατομική εντόπιση της ατοπικής δερματίτιδας και στην άμεση υπερευαισθησία σε εκχύλισμα *Malassezia*.⁴⁸ Η άμεση υπερευαισθησία στο εκχύλισμα της *Malassezia* που χρησιμοποιήθηκε παρουσίαζε αυξητικές τάσεις μετά την ηλικία των 10 ετών, παρατήρηση που συμβαδίζει με τον αυξημένο, μετά από αυτή την ηλικία, αποικισμό του σώματος από το συγκεκριμένο μύκητα.

5.4. Θυλακίτιδα από *Malassezia*

Η θυλακίτιδα που προκαλεί η *Malassezia* είναι ένα ακμοειδές εξάνθημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από ερυθηματώδεις θυλακικές βλατίδες και φλύκταινες, που εντοπίζονται συνήθως στη ράχη, τον κορμό και τα άκρα. Εμφανίζεται στις ηλικίες των 25–35 ετών και στις θυλακικές βλάβες ανευρίσκονται συνήθως κύτταρα του μύκητα, σπάνια όμως υφές.⁴⁹ Παράγοντες που ευνοούν την εμφάνισή της είναι η υψηλή θερμοκρασία και η υγρασία του περιβάλλοντος, η προηγούμενη θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, η απόφραξη περιοχής του δέρματος από ενδύματα, η ανοσοκαταστολή και ο διαβήτης. Κύριο χαρακτηριστικό της είναι ο κνησμός, η ένταση του οποίου διαφοροποιεί τη νόσο από την κοινή ακμή.

Έχει αναφερθεί θυλακίτιδα από *Malassezia* μετά από μεταμόσχευση νεφρού,⁵⁰ ενώ έχει περιγραφεί και επιδημία θυλακίτιδας σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε μονάδα εντατικής θεραπείας και ελάμβαναν για μεγάλο διάστημα ευρέος φάσματος αντιβιοτικά.⁵¹ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πειραματική παρατήρηση ότι στην προσπάθεια αναπαραγωγής του εξανθήματος της θυλακίτιδας, εφαρμόζοντας εναιώρημα *Malassezia* κάτω από κλειστή περίδεση, βλάβες θυλακίτιδας αναπτύχθηκαν σε άτομα που είχαν εκδηλώσει προηγουμένως το νόσημα και όχι σε υγιείς μάρτυρες ή –με την εξαίρεση ενός– σε ασθενείς με σημνηματορροϊκή δερματίτιδα.⁵² Αυτή η παρατήρηση οδήγησε τους συγγραφείς στο λογικό συμπέρασμα ότι η ανοσιακή απάντηση του ασθενούς έχει καθοριστική σημασία στην εκδήλωση θυλακίτιδας. Η μη διερεύνηση της επιδημιολογίας του νοσήματος οφείλεται στη μικρή του συχνότητα και στη μειωμένη επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών γι' αυτό.

5.5. Ψωρίαση και *Malassezia*

Ο ακριβής τρόπος με τον οποίο η *Malassezia* συμμετέχει στην παθογένεια της ψωρίασης δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι συστηματικά. Αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα της ανοσιακής απάντησης που οδηγεί στην κλινική εμφάνιση των ψωριασικών πλακών, καθώς και σε ανεπαρκή κατανόηση της φύσης του μύκητα. Ωστόσο, τα στοιχεία που υποστηρίζουν συμμετοχή της *Malassezia* στην παθογένεση της ψωρίασης είναι ισχυρά.

Η συνήθης εντόπιση των ψωριασικών πλακών στο τριχωτό, όπου συνυπάρχουν με τη ζύμη, είναι γνωστό διαγνωστικό σημείο της νόσου. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί σε μια μικρή ομάδα ασθενών βελτίωση των συγ-

κεκριμένων βλαβών μετά από λήψη κετοκοναζόλης per os.⁵³ Η επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας UVA και UVB μειώνει δραστικά τη βιωσιμότητα των ζυμών αυτών,⁵⁴ σε αντίθεση με το *Staphylococcus aureus*, που ανθίσταται στην υπεριώδη ακτινοβολία, ενώ πιθανολογείται ως λοιμώδης εκλυτικός παράγοντας της νόσου.⁵⁵ Αυτό το δεδομένο μπορεί να θεωρηθεί ως ένας συμπληρωματικός μηχανισμός ελέγχου της ψωρίασης με τη φωτοθεραπεία, καθώς μικρή μείωση του αριθμού των ζυμών στο δέρμα μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη νόσο.¹²

Η πειραματική εφαρμογή στο δέρμα ασθενών με ψωρίαση ζυμών *Malassezia*, που είχαν υποστεί επεξεργασία με υπερήχους, προκάλεσε την εμφάνιση των χαρακτηριστικών πλακών της νόσου.⁵⁶ Κατά την πραγματοποίηση του πειράματος, η νόσος δεν ήταν ενεργός στους εθελοντές, ενώ τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με ιστολογική εξέταση των βλαβών. Σε ασθενείς με ψωρίαση έχουν παρατηρηθεί αντισώματα κλάσης IgG έναντι πρωτεϊνών του *P. ovale*, μεγέθους 100–120 kDa.⁵⁷ Άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν στους ασθενείς με ψωρίαση, σε σύγκριση με μάρτυρες, την ύπαρξη διαλυτής χημειοτακτικής ουσίας για τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα.⁵⁸ Αυτή η ουσία θεωρήθηκε ότι είναι υδροφιλή και πρωτεϊνικής φύσης, καθώς αποδομείται υπό την επίδραση οξέος. Επιπλέον, δεδομένα που υποστηρίζουν τη θέση της *Malassezia* στην παθογένεια της ψωρίασης αφορούν στη διαφορετική απάντηση των CD₄ κυττάρων στο *P. orbiculare* απ' ό,τι στο *P. ovale*.⁵⁹ Η απάντηση αυτή ήταν δυνατή μόνο με ταυτόχρονη παρουσία HLA-DR⁺ αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το *P. orbiculare* ονομάζεται πλέον *M. globosa* και απομονώνεται συχνά από το τριχωτό και τον κορμό υγιών και ασθενών στα εύκρατα κλίματα.⁴

Τα πλέον πρόσφατα δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της *Malassezia* στην ψωρίαση προέρχονται από ένα εργαστήριο στην Ιαπωνία. Οι ερευνητές συνέκριναν την ανοσιακή απάντηση των μονοπυρήνων κυττάρων του περιφερικού αίματος σε ασθενείς με ψωρίαση και ατοπική δερματίτιδα.⁶⁰ Χρησιμοποιήθηκαν αντιγονικά προϊόντα από 3 μύκητες (*M. furfur* sensu lato, *C. albicans*, *T. rubrum*) και παρατηρήθηκε ότι στους ατοπικούς ασθενείς η ανοσιακή απάντηση στρεφόταν προς την Th₂ κατεύθυνση. Στους ασθενείς με ψωρίαση, μόνο τα αντιγόνα από τη *Malassezia* μπορούσαν να προκαλέσουν ανοσιακή απάντηση προς την Th₁ κατεύθυνση, η οποία χαρακτηρίζει την ψωρίαση.

Είναι προφανές ότι η *Malassezia* συμμετέχει στην παθογένεια της ψωρίασης. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός

εμπλοκής του γένους, αλλά και κάθε είδους ξεχωριστά, παραμένει αδιευκρίνιστος.

5.6. Συστηματικές λοιμώξεις από *Malassezia*

5.6.1. Περιτονίτιδα. Το 1979 αναφέρθηκε το πρώτο περιστατικό εν τω βάθει λοίμωξης από *Malassezia* σε έναν ασθενή υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Μετά από μερικά επεισόδια «στείρας περιτονίτιδας», το καλλιεργητικό υλικό εμπλουτίστηκε με λιπαρά οξέα και στη συνέχεια απομονώθηκε στέλεχος του γένους *Malassezia*. Έκτοτε, ακολούθησε η αναφορά και άλλων περιστατικών περιτονίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση.⁶¹⁻⁶³

5.6.2. Μυκηταιμία από *Malassezia*. Η πρώτη αναφορά συστηματικής λοίμωξης από *Malassezia*, σε ένα χαμηλού βάρους πρόωρο νεογνό που ελάμβανε ενδοφλέβια παρεντερική διατροφή με λιπίδια,⁶⁴ έγινε το 1981, για να ακολουθήσει σημαντικός αριθμός παρόμοιων περιστατικών. Οι λοιμώξεις αυτές αφορούσαν σε δύο κατηγορίες ασθενών. Η πρώτη περιελάμβανε πρόωρα νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης, τα οποία ελάμβαναν ολική παρεντερική διατροφή από καθετήρα τοποθετημένο σε κεντρική φλέβα, και η δεύτερη ενήλικες ανοσοκατασταλμένους ασθενείς που έφεραν κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Τα είδη που συνήθως ενέχονται είναι η *M. furfur* και η *M. pachydermatis*.^{2,65} Οι Barber et al μελέτησαν αναδρομικά 7 περιστατικά συστηματικής λοίμωξης από *Malassezia*, τα οποία συνέβησαν σε διάστημα 4 ετών.⁶⁶ Η καλλιέργεια σε υλικό με πηγή λιπαρών οξέων γινόταν αφού είχε προηγηθεί καλλιέργεια σε ακατάλληλα για την ανάπτυξη του μύκητα υλικά (σοκολατόχρωμο και αιματούχο άγαρ). Εφόσον δεν ήταν ακόμα γνωστός ο διαχωρισμός του γένους *Malassezia* σε 7 είδη, δεν ακολουθούσε διαδικασία ταυτοποίησης, αλλά τα παθογόνα στελέχη χαρακτηρίζονταν ως *Malassezia furfur* (sensu lato). Τα σημαντικά στοιχεία αυτής της έρευνας είναι η εποχική εμφάνιση των λοιμώξεων από *Malassezia*, καθώς και οι 7 συστηματικές λοιμώξεις συνέβησαν άνοιξη και καλοκαίρι, και το γεγονός ότι δύο μόνο ασθενείς ελάμβαναν παρεντερική διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια. Πρέπει να τονισθεί ότι δύο από τους ασθενείς κατέληξαν και ο θάνατός τους αποδόθηκε σε σήψη από Gram-αρνητικά βακτήρια. Σε μια άλλη ερευνητική εργασία,⁶⁷ αφαιρέθηκαν 25 κεντρικοί καθετήρες παρεντερικής διατροφής και καλλιεργήθηκαν για *Malassezia*. Στελέχη του γένους, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως *M. furfur*, απομονώθηκαν από τους 8. Η *M. pachydermatis* έχει βρεθεί ότι μπορεί να προκαλέσει επιδημίες σε ευπαθείς ασθενείς, μεταφερόμενη

από το νοσηλευτικό προσωπικό μετά από παροδικό αποικισμό του δέρματος.⁶⁵ Στην επιδημία που περιγράφηκε και έλαβε χώρα σε μονάδα εντατικής θεραπείας βρεφών, ως πηγή του λοιμογόνου παράγοντα θεωρήθηκαν τα κατοικίδια ζώα των νοσηλευτών, ενώ η κοινή προέλευση του υπεύθυνου στελεχούς της *M. pachydermatis* πιστοποιήθηκε με ηλεκτροφόρηση παλλόμενου ηλεκτρικού πεδίου.⁶⁵ Έχει αναφερθεί ανάπτυξη ενδοκαρδιακής μάζας μετά από μυκηταιμία σε ασθενή με νόσο Crohn, ο οποίος ελάμβανε για μεγάλο διάστημα ολική παρεντερική διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια από κεντρικό φλεβικό καθετήρα.⁶⁸ Η ίαση επιτεύχθηκε με απομάκρυνση του καθετήρα, χειρουργικό καθαρισμό και αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση αμφοτερικίνης Β.

Ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι, κατά τη μελέτη τυχαίας ενίσχυσης πολυμορφικού DNA διαφόρων στελεχών των ειδών *Malassezia*, όλα τα στελέχη ενός υπότυπου του είδους *M. furfur* είχαν απομονωθεί από συστηματικές λοιμώξεις, υποδηλώνοντας την ύπαρξη κάποιων φυσιολογικών ιδιαιτεροτήτων που σχετίζονται με το λοιμογόνο δυναμικό των συγκεκριμένων στελεχών.⁶⁹

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη της συμμετοχής των νέων ειδών *Malassezia* στις δερματοπάθειες όπου εμπλέκεται ο μύκητας έχει διπλή σημασία. Αφενός θα διευκρινίσει την έκταση αυτής της συμμετοχής και αφετέρου θα βοηθήσει στην κατανόηση των ανθρώπινων ανοσολογικών μηχανισμών και ιδιαίτερα των φαινομένων της ανοχής έναντι ερεθιστικών και ανοσολογικών παραγόντων, όπως είναι η *Malassezia*. Ένα άλλο θέμα που χρήζει εκτεταμένης μελέτης, με ιδιαίτερη επίπτωση στο συνεχώς αυξανόμενο αριθμό των ανοσοκατασταλμένων ασθενών, είναι η συμ-

μετοχή του γένους αυτού στις συστηματικές λοιμώξεις. Σήμερα, η ύπαρξη εκλεκτικών καλλιεργητικών υλικών και η δυνατότητα ταυτοποίησης με μοριακές μεθόδους του εμπλεκόμενου είδους *Malassezia* απευθείας από ελάχιστο κλινικό υλικό,^{70,71} καθιστά εφικτή τη μελέτη μεγάλου αριθμού νοσηλευόμενων σε μονάδες εντατικής θεραπείας, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τον επιπολασμό των συστηματικών λοιμώξεων από *Malassezia*. Το γεγονός αυτό αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση, για να γίνει κατανοητή η σχέση αποικισμού του δέρματος και συστηματικών λοιμώξεων από *Malassezia*, καθώς και η αποφυγή άσκοπης χορήγησης αμφοτερικίνης Β, χωρίς ταυτόχρονη απομάκρυνση του καθετήρα ολικής παρεντερικής διατροφής, που, όπως δείχνουν τα υπάρχοντα δεδομένα, αποτελεί πύλη εισόδου του μύκητα στο αίμα.

Η μέχρι σήμερα θεωρούμενη «αθώα» και με μόνο «αισθητική» σημασία ποικιλόχρον πιτυρίαση μπορεί να αποβεί μοιραία, όταν αφορά σε νεογνά μονάδων εντατικής θεραπείας, τα οποία δέχονται τη νοσηλευτική φροντίδα προσωπικού που δεν εφαρμόζει με αυστηρότητα τους κανόνες προσωπικής υγιεινής, ή νοσηλευόμενους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς στους θερμούς μήνες του έτους, κατά τους οποίους αθροίζονται τα περιστατικά συστηματικών λοιμώξεων από *Malassezia*.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς επιθυμούν να ευχαριστήσουν τον Καθηγητή Ν.Ι. Λεγάκη για τις εύστοχες παρατηρήσεις του κατά τη συγγραφή.

Η εικόνα 5 αποτελεί ευγενική προσφορά του Prof. C.E.M. Griffiths, The Skin Hospital, Hope, Manchester, UK.

ABSTRACT

***Malassezia* in skin and systemic diseases**

G. GAITANIS,^{1,2} A. VELEGRAKI¹

¹*Mycology Reference Laboratory, Department of Microbiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University, Athens, ²University Clinic, "A. Syngros" Hospital, Department of Medicine, National and Kapodistrian University, Athens, Greece*
Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(3):232-244

Eichstedt first connected *Malassezia* with skin diseases in 1846, since then the debate regarding the name and the pathogenic potential of the yeast has continued. The expansion of the genus in 1996 to include seven species renewed interest in the epidemiological investigation of diseases directly or indirectly connected to the yeast, such as pityriasis versicolor, seborrheic and atopic dermatitis. The resulting data show prevalence of *M. globosa* in the Mediterranean region with gradual decline in the isolation rate as the population samples are

derived from northern European countries. In the Scandinavian region large numbers of *M. obtusa* are isolated, a species almost never found in the south. *Malassezia* is implicated in the production of substances which cause pityriasis versicolor but also protect the skin in the hypopigmented lesions from ultraviolet radiation, in an “affectionate” host-parasite relationship. Data regarding the implication of the genus in seborrheic dermatitis are conclusive for an irritating yet non-specific role. *Malassezia* also plays a part in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis, diseases with great impact in the general population. Allergenic proteins implicated in atopic dermatitis with predominant face and neck distribution have been identified and subsequently isolated. Experimental data from a study of psoriasis supports implication of *Malassezia* in this dermatopathy, although further investigative work is necessary. Of paramount importance is the involvement of *Malassezia* yeasts in systemic disease in immunocompromised patients, mainly in those receiving total parenteral nutrition supplemented with lipids via a central venous catheter. In this subset of patients *M. pachydermatis* plays an important role as it may cause sepsis in low birth-weight premature infants as either solitary cases or in epidemics.

Key words: *Malassezia*, Skin disease, Systemic disease

Βιβλιογραφία

- ASHBEE HR, EVANS VG. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:21–57
- MARCON MJ, POWELL DA. Human infections due to *Malassezia* spp. *Clin Microbiol Rev* 1992, 5:101–119
- GORDON MA. The lipophilic mycoflora of the skin. *In vitro* culture of *Pityrosporum orbiculare* n. sp. *Mycopathologia* 1951, 43:524–535
- GUÉHO E, BOEKHOUT T, ASHBEE R, GUILLOT J, VAN BELKUM A, FAERGEMANN J. The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens. *Med Mycol* 1998, 36(Suppl 1):220–229
- GUÉHO E, MODGLEY G, GUILLOT J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek* 1996, 69:337–355
- MIDGLEY G. The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Med Mycol* 2000, 38:9–16
- NOBLE W, MIDGLEY G. Scalp carriage of *Pityrosporum* species: the effect of physiological maturity, sex and race. *Sabouraudia* 1978, 16:229–232
- FAERGEMANN J, FREDRIKSSON T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Derm Venereol* 1980, 60:531–533
- POWELL D, HAYES J, DURELL DE, MILLER M, MARCON MJ. *Malassezia furfur* skin colonization of infants hospitalized in intensive care units. *J Pediatr* 1987, 111:217–220
- GUILLOT J, GUEHO E, LESOURD M, MIDGLEY G, CHEVRIER G, DUPONT B. Identification of *Malassezia* species. A practical approach. *J Mycol Med* 1996, 6:103–110
- MAYSER P, HAZE P, PAPAVALASSIS C, PICKEL M, GRUENDER K, GUEHO E. Differentiation of *Malassezia* species: selectivity of Cremophor EL, castor oil and ricinoleic acid for *M. furfur*. *Br J Dermatol* 1997, 137:208–213
- FAERGEMANN J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:545–563
- GORANI A, ORIANI A, KLEIN FE, VERALDI S. Case report. Erythrasmoid pityriasis versicolor. *Mycoses* 2001, 44:516–517
- BLUMENTHAL HL. Pityriasis versicolor: a clinical and mycological investigation. *Br J Dermatol* 1969, 81:315–326
- KAUR I, HANDA S, KUMAR B. Tinea versicolor: Involvement of unusual sites. *Int J Dermatol* 1996, 35:604–605
- ROBERTS SOB. Pityriasis versicolor: A clinical and mycological investigation. *Br J Dermatol* 1969, 81:315–326
- KATOH T, KAGAWA S, ISHIMOTO M. *Malassezia intertrigo*, a new clinical entity. *Mycoses* 1988, 31:558–562
- CRESPO ERCHIGA V, OJEDA MARTOS A, VERA CASANO A, CRESPO ERCHIGA A, SANCHEZ FAJARDO F. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000, 143:799–803
- GUPTA AK, KOHLI Y, FAERGEMANN J, SUMMERBELL RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol* 2001, 39:199–206
- NAKABAYASHI A, SEI Y, GUILLOT J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *J Med Mycol* 2000, 38:337–341
- ΓΑΪΤΑΝΗΣ Γ. Κλινικές μορφές της ποικιλοχρόου πιτυρίασης και εργαστηριακή μελέτη των ειδών *Malassezia* με συμβατικές και μοριακές μεθόδους. Διατριβή επί διδακτορία, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα, 2003
- NAZZARO PORRO M, PASSI S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1978, 71:205–208
- CHARLES CR, SIRE DJ, JOHNSON BL, BEIDLER JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electron microscopic study. *Int J Dermatol* 1972, 12:48–58
- MAYSER P, WILLE G, INKAMPE A, THOMAS W, ARNOLD N, MONSEES T. Synthesis of fluorochromes and pigments in *Malassezia furfur* by use of tryptophan as the single nitrogen source. *Mycoses* 1998, 41(Suppl 2):74–77
- MAYSER P, SCHAFFER U, KRAMER HJ, IRLINGER B, STEGLICH W. Pityriacitrin – an ultraviolet-absorbing indole alkaloid from the yeast *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res* 2002, 294:131–134

26. SOHNLE PG, COLLINS-LECH C. Cell mediated immunity to *Pityrosporum orbiculare* in tinea versicolor. *J Clin Invest* 1978, 62:45–53
27. ASHBEE HR, INGHAM E, HOLLAND KT, CUNLIFFE WJ. Cell-mediated immune responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Exp Dermatol* 1994, 3:106–112
28. FAERGEMANN J. Antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in patients with tinea versicolor and controls of various ages. *J Invest Dermatol* 1983, 80:133–135
29. CUNNINGHAM AC, INGHAM E, GOWLAND G. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br J Dermatol* 1992, 127:476–481
30. SOHNLE PG, COLLINS-LECH C. Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*. *J Invest Dermatol* 1983, 80:90–93
31. SCHENIOUS A, FAERGEMANN J, FORSUM U. Phenotypic characterization *in situ* of inflammatory cells in pityriasis (tinea) versicolor. *Acta Derm Venereol* 1984, 64:473–479
32. PLEWIG G, JANSEN T. Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed (international). McGraw-Hill, 1999:1482–1489
33. GREKIN RC, SAMLASKA CP, VIN-CHRISTIAN K. Seborrheic dermatitis. In: Odom RA, James WD, Berger GD (eds) *Andrew's diseases of the skin*. WB Saunders Co, London, UK, 2000:214–218
34. SANDSTROEM MH, BARTOSIK J, BAECK O, SCHEYNIUS A, SAERNHULT T, TENGVALL LINDER M ET AL. The prevalence of the *Malassezia* yeasts in patients with atopic eczema, seborrheic dermatitis and healthy controls. 10th EADV Congress, Munich, 2001:2–14
35. RUIZ-MALDONADO R, LOPEZ-MATINEZ R, PEREZ CHAVARRIA EL, ROCIO CASTANON L, TAMAYO L. *Pityrosporum ovale* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1989, 6:16–20
36. PIERARD-FRANCHIMONT C, PIERARD GE, ARRESE JE, DE DONCKER P. Effect of ketokonazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrheic dermatitis: Clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology* 2001, 202:171–176
37. KATSAMBAS A, ANTONIOU C, FRANGOULIS E, AVGERINOY D, MICHAELIDIS D, STRATIGOS J. A double-blind trial of treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream compared with 1% hydrocortizone cream. *Br J Dermatol* 1989, 121:353–357
38. PECHERE M, KRISCHER J, REMONDAT C, BERTRAND C, TRELLU L, SAURAT JH. *Malassezia* spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J Dermatol* 1999, 26:558–561
39. SCHECHTMANN RC, MIDGLEY G, HAY RJ. HIV disease and *Malassezia* yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995, 133:694–698
40. ASHBEE HR, INGHAM E, HOLLAND KT, CUNLIFFE WJ. The carriage of *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Br J Dermatol* 1993, 129:533–540
41. PARRY ME, SHARPE GR. Seborrheic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br J Dermatol* 1998, 139:254–263
42. FAERGEMANN J, BERGBRANT IM, DOHSE M, SCOTT A, WESTGATE G. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum (Malassezia)* folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 2001, 144:549–556
43. YEUNG DYM, THARP M, BOGUNIEWICZ M. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed (international). McGraw-Hill, 1999:1482–1489
44. SUGITA T, TAKASHIMA M, SHINODA T, SUTO H, UNNO T, TSUBOI R ET AL. New yeast species, *Malassezia dermatitis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002, 40:1363–1367
45. WHITE TJ, BRUNS T, LEE S, TAYLOR J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ (eds) *PCR Protocols. A guide to methods and applications*. Academic Press Inc, San Diego, 1990:315–322
46. KIEFFER M, BERGBRANT IM, FAERGEMANN J, JEMEC GBE, OTTENVANGER V, SKOV PS ET AL. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22:739–742
47. YOUNG E, KOERS WJ, BERRENS L. Intracutaneous tests with *Pityrosporum* extract in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1989, 144:122–124
48. ROKUGO M, TAGAMI H, USUBA Y, TOMITA Y. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1990, 126:627–632
49. FAERGEMANN J. *Pityrosporum* infections. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31(Suppl):18–20
50. ALVES EV, MARTINS JE, RIBEIRO EB, SOTTO MN. *Pityrosporum* folliculitis: renal transplantation case report. *J Dermatol* 2000, 27:49–51
51. ARCHER-DUBON C, ICAZA-CHIVEZ ME, OROZCO-TOPETE R, REYES E, BAEZ-MARTINEZ R, PONCE DE LEON S. An epidemic outbreak of *Malassezia* folliculitis in three adult patients in an intensive care unit: a previously unrecognized nosocomial infection. *Int J Dermatol* 1999, 38:453–456
52. GOODFIELD MJD, SAIHAN EM, CROWLEY J. Experimental folliculitis with *Pityrosporum orbiculare*: The influence of host response. *Acta Derm Venereol* 1987, 67:445–447
53. ROSENBERG E, BELEW P. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol* 1982, 118:370–371
54. WIKLER JR, JANSSEN N, BRUYNZEEL DP, NIEBOER C. The effect of UV-light on *Pityrosporum* yeasts: Ultrastructural changes and inhibition of growth. *Acta Derm Venereol* 1990, 70:69–71
55. FAERGEMANN J, LARKO O. The effect of UV-light on human skin microorganisms. *Acta Derm Venereol* 1987, 67:69–72
56. LOBER C, BELEW P, ROSENBERG W, BALE G. Patch tests with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1982, 118:322–325
57. SQUIQUERA L, GALIMBERTI R, MORELLI L, PLOTKIN L, MILICICH R, KOWALCKZUK A ET AL. Antibodies to proteins from *Pityrosporum ovale* in the sera from patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1994, 19:289–293

58. BUNSE T, MAHRLE G. Soluble *Pityrosporum*-derived chemoattractant for polymorphonuclear leukocytes of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1996, 76:10–12
59. BAKER BS, POWLES A, GARIOCH JJ, HARDMAM C, FRY L. Differential T-cell reactivity to the round and oval forms of *Pityrosporum* in the skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1997, 136:319–325
60. KANDA N, TANI K, ENOMOTO U, NAKAI K, WATANABE S. The skin fungus-induced Th₁ and Th₂-related cytokine, chemokine and prostaglandin E₂ production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy* 2002, 32:1243–1250
61. FINE A, CHURCHILL D, GAULT H, FURDY P. *Pityrosporum pachydermatis* peritonitis in a CAPD patient on long-term intraperitoneal antibiotics. *Perit Dial Int* 1983, 31:193–195
62. GIDDING H, HAWES L, DWYER B. The isolation of *M. furfur* from an episode of peritonitis. *Med J Aust* 1989, 151:603
63. JOHNSON A, BAILEY S, WRIGHT A, SOLOMON L. *Malassezia furfur*: a possible cause of culture negative CAPD-peritonitis. *Perit Dial Int* 1996, 16:187–188
64. REDLINE RW, DAHMS BB. *Malassezia* pulmonary vasculitis in an infant on long-term intralipid therapy. *N Engl J Med* 1981, 305:1395–1398
65. CHANG HJ, HILARY ML, WATKINS N, CHANG HJ, MILLER HL, WATKINS N ET AL. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers pet dogs. *N Engl J Med* 1998, 338:706–711
66. BARBER GR, BROWN AE, KIEHN TE, EDWARDS FF, ARMSTRONG D. Catheter-related *Malassezia furfur* fungemia in immunocompromised patients. *Am J Med* 1993, 95:365–370
67. WEISS S, SCHOCH P, CUNHA B. *Malassezia furfur* fungemia associated with central venous catheter lipid emulsion infusion. *Heart Lung* 1991, 20:87–90
68. SCHLEMAN KA, TULLIS G, BLUM R. Intracardiac mass complicating *Malassezia furfur* fungemia. *Chest* 2000, 118:1828–1829
69. THEELEN B, SILVESTRI M, GUEHO E, VAN BELKUM A, BOEKHOUT T. Identification and typing of *Malassezia* yeasts using amplified fragment length polymorphism (AFLP™), random amplified polymorphic DNA (RAPD) and denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). *FEMS Yeast Res* 2001, 1:79–86
70. VELEGRAKI A, KAMBOURIS M, KOSTOUROU A, CHALEVELAKIS G, LEGAKIS NJ. Rapid extraction of fungal DNA from clinical samples for PCR amplification. *Med Mycol* 1999, 37:69–75
71. GAITANIS G, VELEGRAKI A, FRANGOULIS E, MITROUSSIA A, TSIGONIA A, TZIMOGIANNI A ET AL. Identification of *Malassezia* species from patient skin scales by PCR-RFLP. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:162–173

Corresponding author:

G. Gaitanis, 17 Geraniou street, GR-152 31 Chalandri, Greece