

Mycologie: schimmels en gisten

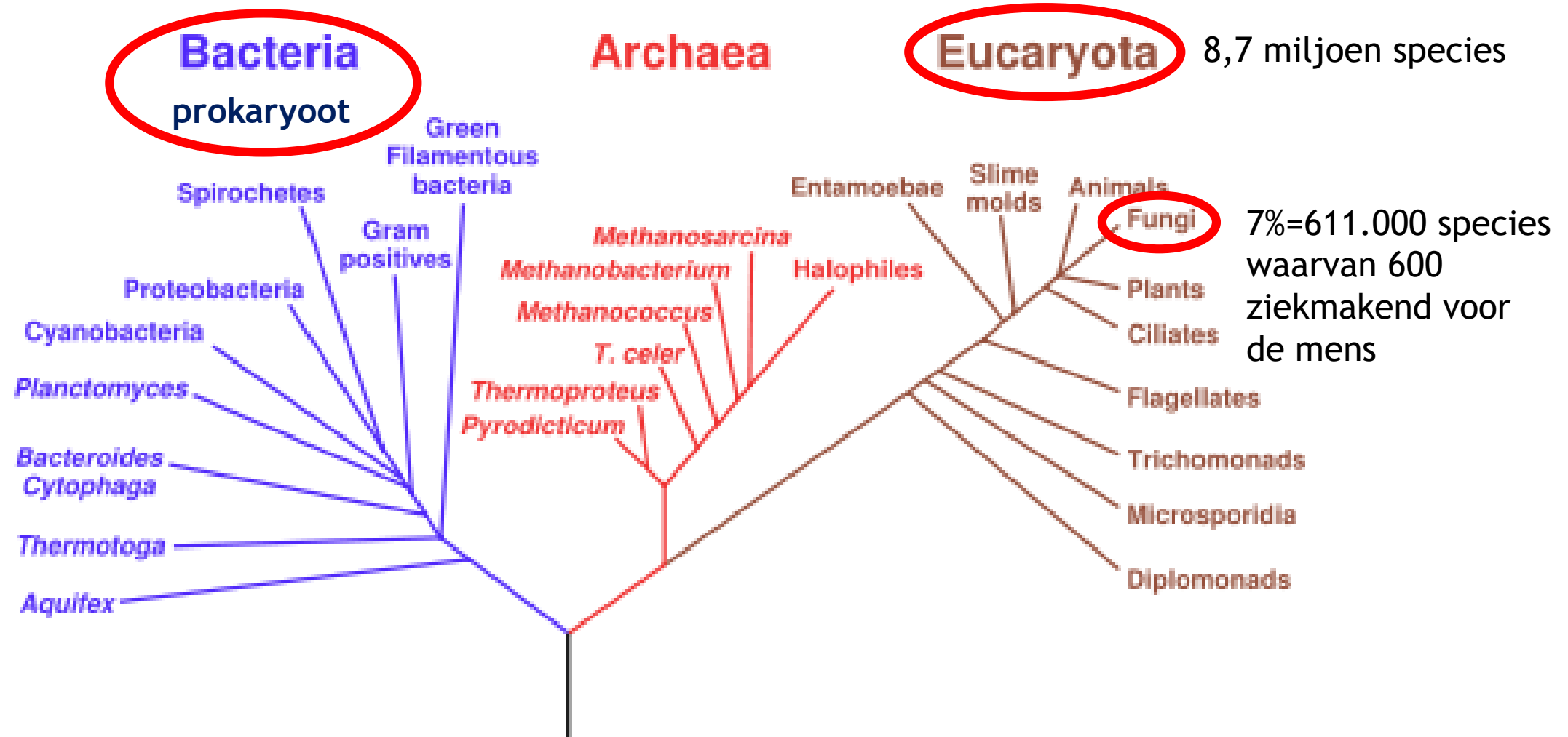
Thecla A.M. Hekker, arts-microbioloog

i.s.m. Dr Karin van Dijk, arts-microbioloog / mycoloog



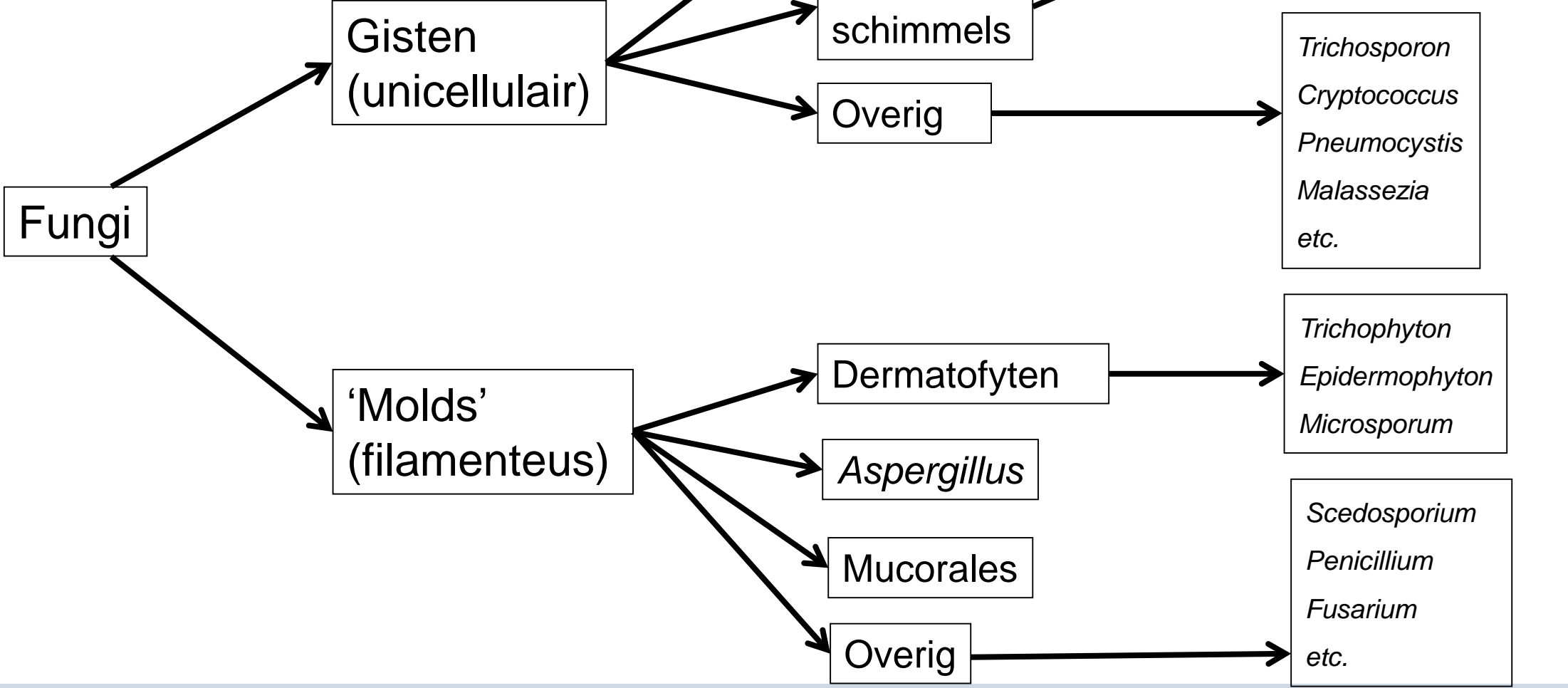


Phylogenetische Levensboom (Tree of life)

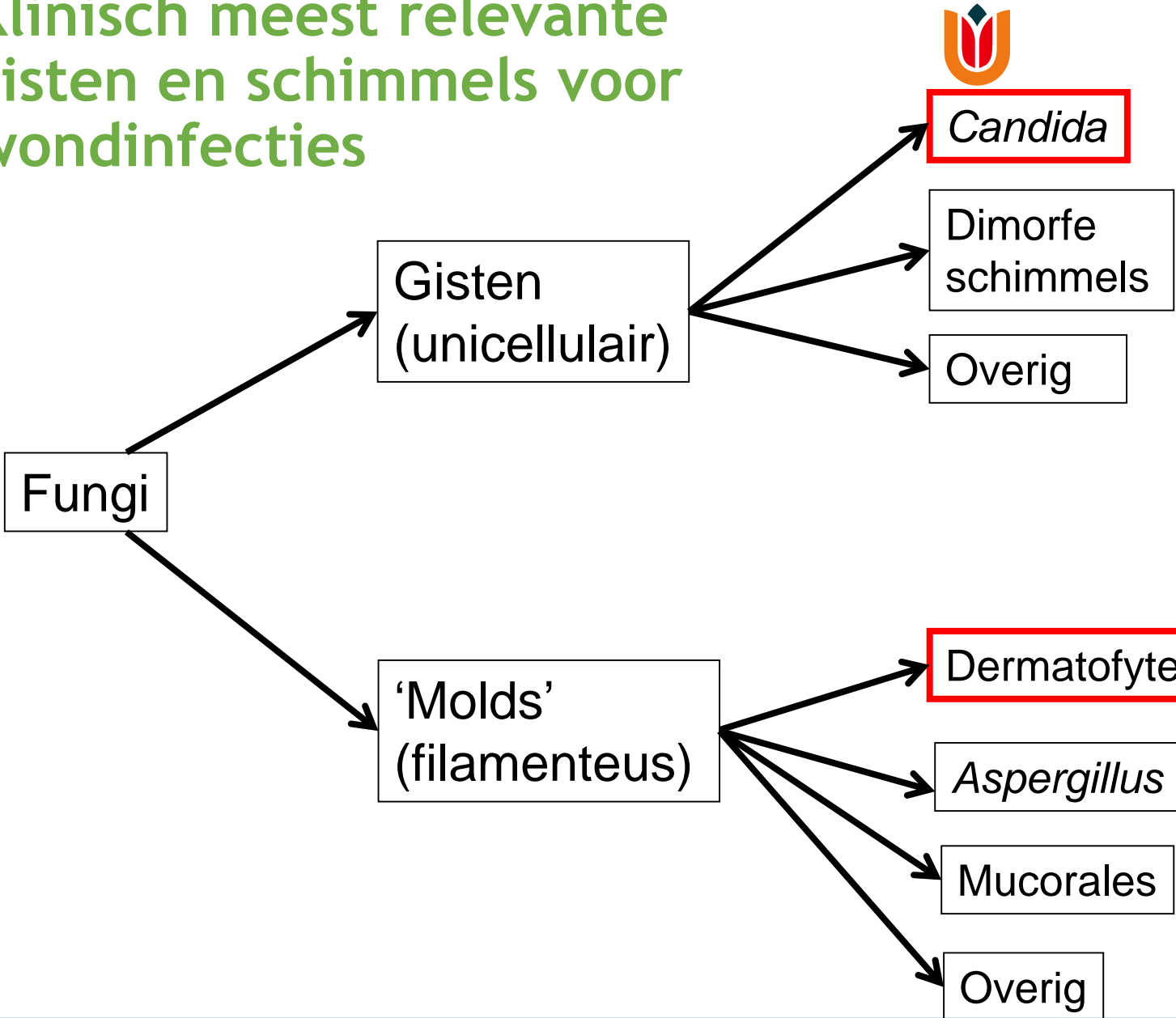


Virussen (pakketje DNA óf RNA met eiwitten eromheen) vallen hier buiten

Klinisch meest relevante gisten en schimmels



Klinisch meest relevante gisten en schimmels voor wondinfecties



Eilandjes voor de kust = gist

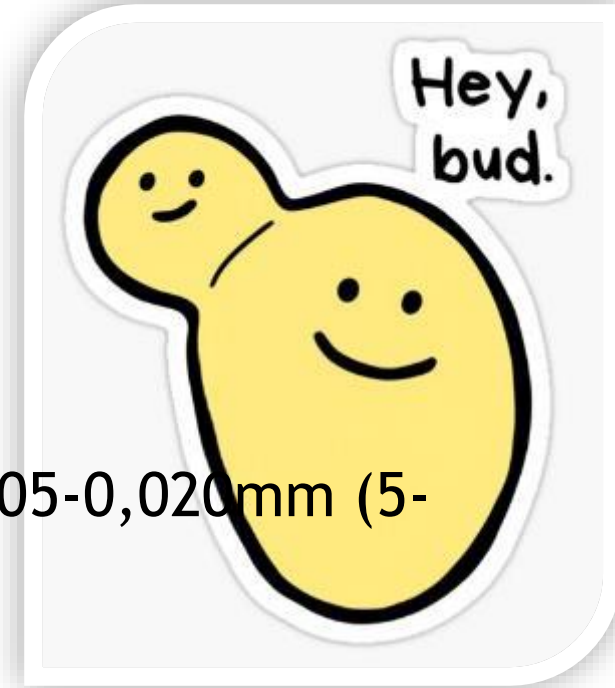


Scherpbegrensd = schimmel



Bouw gist

- Soorten *Candida* spp. Gisten: eencellige micro-organismen 0,005-0,020mm (5-20µm)
- Eukaryoot: DNA in celkern in midden protoplasma
- Gehele cel omgeven door celwand
- Voortplanting: 'budding' / knopvorming: uitstulping → groeit → afsnoering
- Ruststadium: sporen-vorming



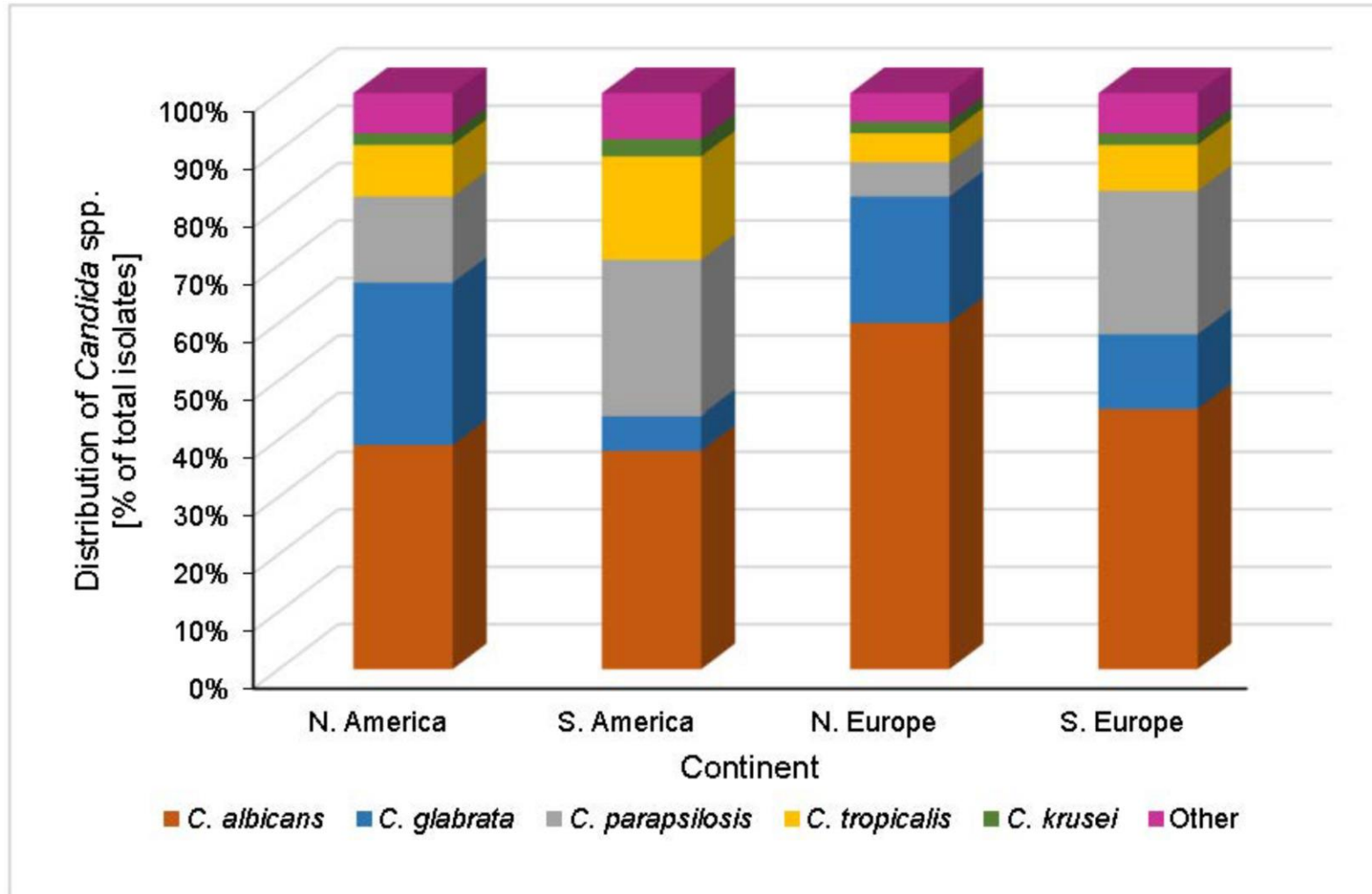


Pathogenese gist

- Onderdeel normaal, gezond microbioom onder andere darm, vagina
- Hechten aan oppervlak gastheercel mbv adhesines → gist opgenomen door endocytosis → productie hydrolases → afbraak barriers gastheercel
- Twee typen infecties
 - oppervlakkig bv orale of vaginale candidiasis
 - diep, systemisch bv sepsis via intravasculaire catheters (biofilm)



Verschillende *Candida* soorten





Antimycotica

- Drie soorten medicatie
 - verschillende azolen, oraal, topicaal en iv
 - liposomaal amfotericine B, alleen iv, bijwerkingen nieren
 - echinocandines, de meeste iv, duur
- Behandeling meestal met azolen zoals ketoconazol, fluconazol, miconazol, clotrimazol, voriconazol
- Sommige *Candida*-soorten, bv *C. glabrata*, resistent voor azolen
- Dan echinocandines zoals anidulafungin, caspofungin of micafungin; in NL (nog) geen orale opties



Gelukkig

- Meeste fungi niet erg pathogeen want groeien niet $>27^{\circ}\text{C}$
- Als gezonde afweer dan zelden ziek
- Immuungecompromitteerd, ook op IC, dan wél, m.n. pulmonaal
 - invasieve pulmonale aspergillose (IPA) door *Aspergillus fumigatus* (sporen!)
 - *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PCP)
- Uitzondering *Candida auris*: groeit zowel $>27^{\circ}\text{C}$ als bij niet-immuungecompromitteerden



Candida auris; gevaarlijk!

- 2009 ontdekt, India, verschillende Afrikaanse landen en
VS: 2019 n=500
2021 n=1500
2022 n=2400
- Mortaliteit 35-50%
- EU: Spanje, Griekenland; NL tot nu toe slechts n=5
- Besmetting via handen en medische instrumenten
- 90% azolen R, 50% amfoB R, 5% echinocandines R

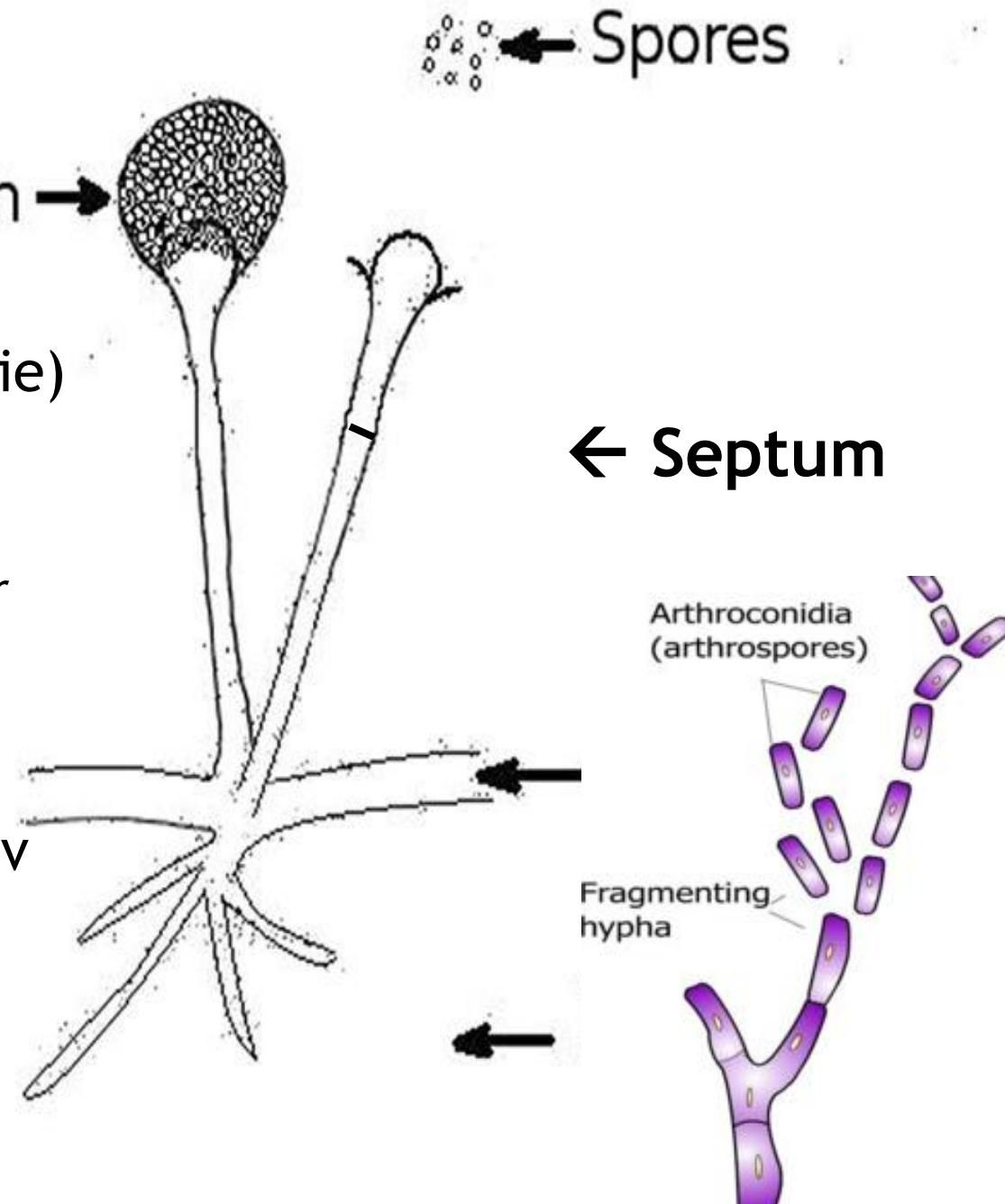


Schimmels

- Fungi bestaan uit cellen met celkern (eukaryoot), mitochondriën, cytoskelet, hyfen (filamenten/draden) en vaak celwand waarin chitine
- Meercellig: schimmels/paddenstoel
- Naamgeving/classificatie adhv seksuele of perfecte fase, waarin meiose
- Sporen: conidia: macroconidia en microconidia (aseksueel)
- Sporen: na ontkiemen → schimmel
- Gedijen goed in warme en vochtige omgeving ($<27^{\circ}\text{C}$)
- Behorend tot normaal huidmicrobioom

Bouw schimmel

- Hyfen
- Sporen: producten van geslachtelijke deling (meiose): eenheid van reproductie (disseminatie)
- Conidia: de novo geproduceerde eenheid van reproductie gebruikt voor disseminatie
 - macronidia: grotere asexuele sporen (gevormd door mitose)
 - microconidia: kleinere asexuele sporen (mitose)
 - arthrosporen: resultaat van fragmentatie van hyfen
- Blastospore: asexuele spore geproduceerd dmv budding (ontspruiten)
- Chlamydosporen: grote, dikwandige sporen in ruste, levensvorm voor ongunstige condities





Pathogenese schimmelinfectie

- Overdracht via arthrosporen, kunnen 15 maanden buiten gastheer overleven
- Voedingsstof: keratine (eiwit) in hoorn, nagels, haar, huid
- Schimmelcellen hechten zich aan keratocyten → keratinases → invasie; virulentie: subtilisine, proteïnase
- Initiële lokale afweer: naast proliferatie keratinocyten, AMPs (β -defensine, cathelicidines) (antimicrobiële eiwitten door epidermale cellen)
- Epidermale dendritische cellen, vooral Langerhans cellen: receptoren voor glucan en mannan
- Later (9-16 dgn.): proinflammatoire cytokines, T-lymfocyten



Dermatomycose

- Oppervlakkige schimmelinfectie stratum corneum en aanverwante structuren, haren en nagels, die nauwelijks immuunrespons oproepen
- Dermatofyten = op de huid groeiende planten
- Dermatofytosis
 - ringworm
 - tinea = boekworm = insect dat gaatjes in papier knaagt
- >900 miljoen mensen aangedaan
- Archetypische lesie: annulaire, asymmetrische (rood-)schilferende plek met scherpe begrenzing en verheven rand, waarin variabele inflammatie, in rand > dan in centrum (randactiviteit)



PROVOKE: dermatologische determinanten

- **P**laats
- **R**angschikking
- **O**mvang
- **V**orm
- **O**mtrek
- **K**leur
- **E**fflorescenties: primair en secundair



Indeling dermatomycosen

1. Plaats van infectie: tinea pedis, manuum, unguium, cruris, inguinalis, corporis, barbae, capitis
2. Betrokken schimmelstam: trichofytie (*Trichophyton*), microsporie (*Microsporum*), epidermofytie (*Epidermophyton*)
3. Onderdeel aangedane huid: epidermomycosen, trichomycosen, onychomycosen

Meest praktisch: 1 en 3



Indeling dermatomycosen vervolg

4. Naar origine

humaan: antropofiel: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*

dieren: zoöfiel: *Nannizia gypseum*

omgeving: geofiel: *Trichophyton*, *Microsporum*, *Nannizia*

5. Vorm groei

ringworm

kalknagels

jock itch

6. Oorzaak: zwemmerseczeem (swimmers itch, athlete's foot)

Waarbij 5 en 6 lekentermen



Mycose?



dermatomycosis pedis



Diagnose; afname materiaal

Afname: 10% KOH, chitine in celwand lost niet op



wegknippen en niet gebruiken



in perifere richting verwijderen



wegknippen



geschikt voor onderzoek





Tinea capitis

Twee methoden

- afschrappen schilfers van kale plek: juist in centrum (i.t.t. andere dermatomycosen); waarom?
- uittrekken aangedane haren met pincet

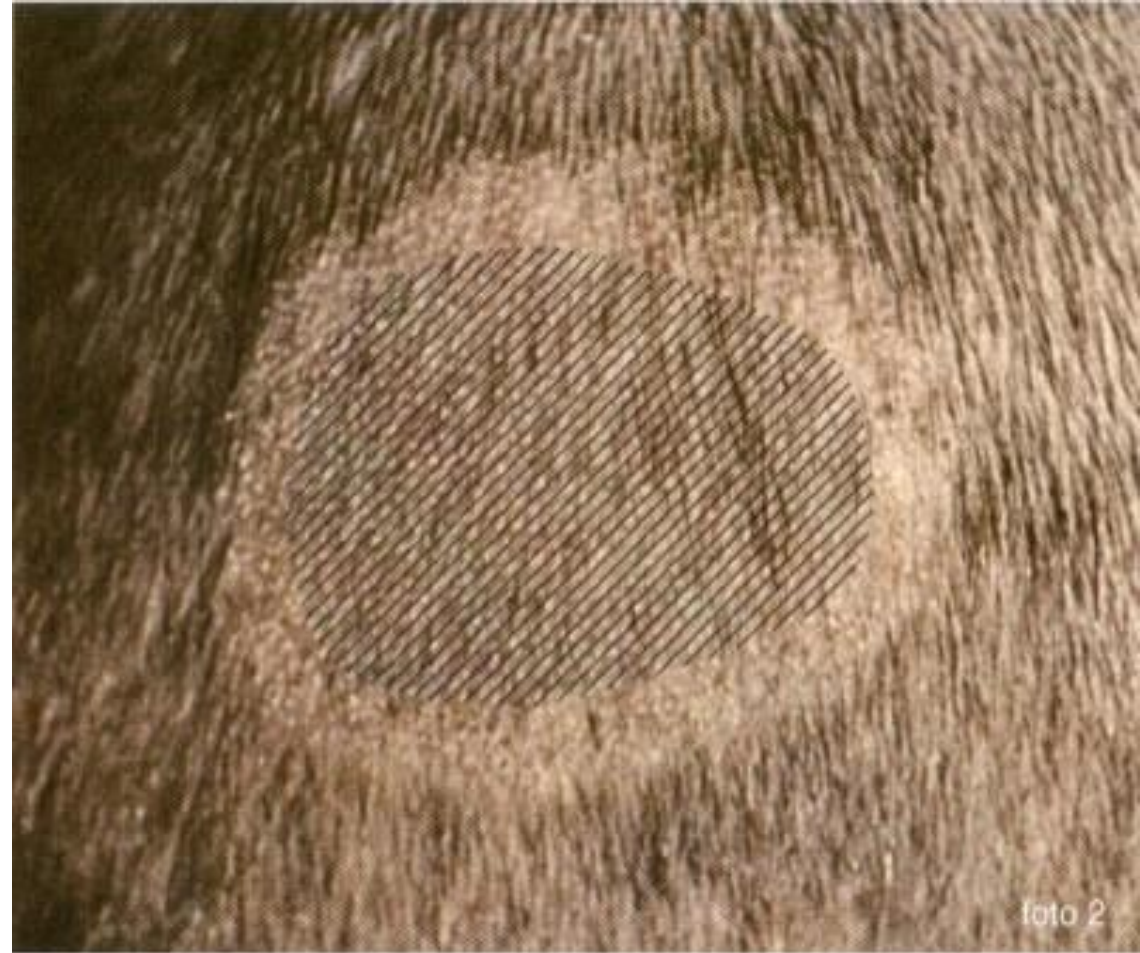


foto 2



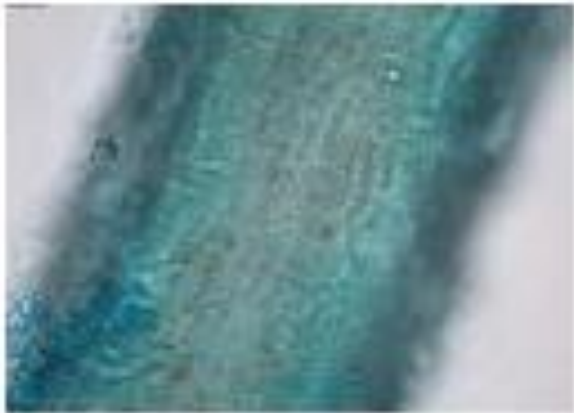
geschikt voor onderzoek



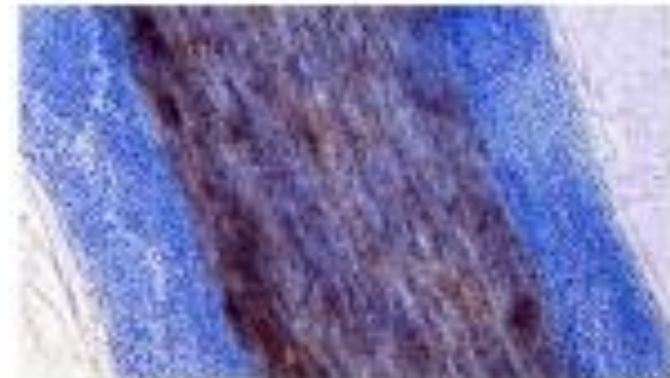
Tinea capitis: endothrix en ectothrix



endothrix



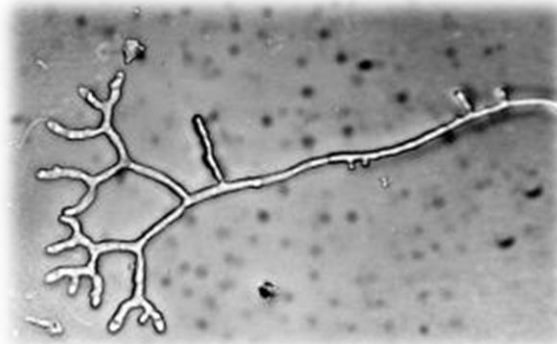
ectothrix





Ernstige vorm tinea capitis: favus

- Kliniek: honingraat (=favus)-korsten, vaak secundaire bacteriële infectie, littekens, chronisch (10-20 jaar)
- *Trichophyton schoenleinii*
- Micr.: hyfen hertengewei, gladde macro- en microconidia
- Vorm van endothrix





Tinea pedis/zwemmerseczeem/athlete's foot

- Verschillende typen
 - interdigitaal 4^{de}-5^{de} straal (85% van de studenten)
 - plantair (moccasin)
 - acuut ulceratief
 - vesiculobulleus
- Oorzaak: *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*
- Zwembaden, kleedkamers, dieren
- Remedie: voeten droog+schoon houden, geen strakke schoenen, elke dag schone sokken, korte teennagels, lopen op slippers etc





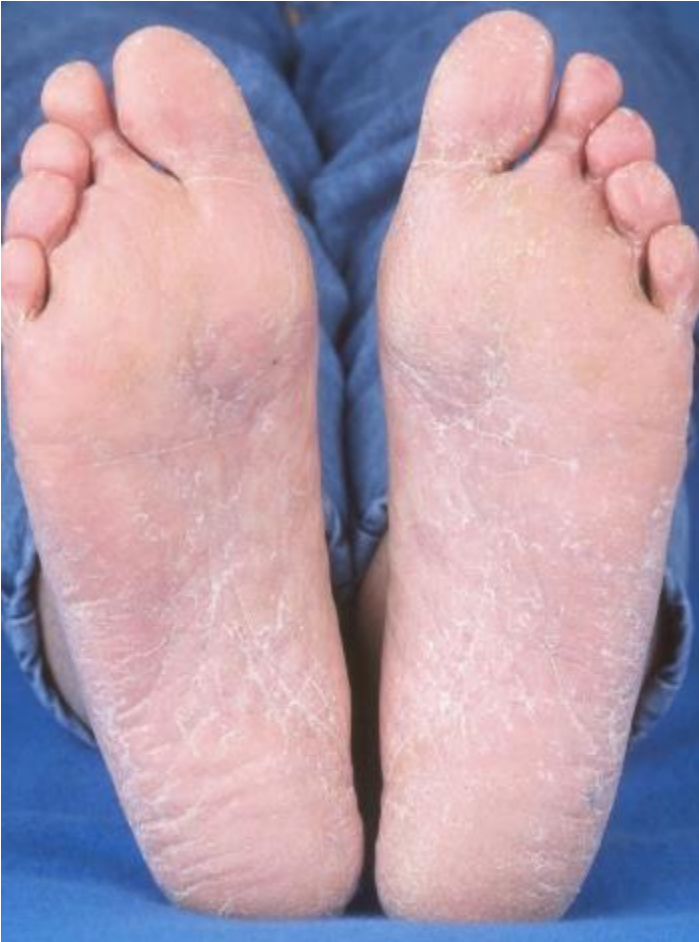
Diagnose: PROVOKE

- Tinea manuum?





Tinea pedis en -ide-reactie handpalm



- Type IV allergische reactie
- Eruptie: erythematovesiculeus of -squameus, gelijkend op eczeem-op-afstand



Zwemmerseczeem

- Huidschilfers tussen tenen
- Naar lab sturen in zakje of potje





Tinea cruris in liezen of op billen

- Andere naam: jock's itch of hadhad
- Sporters, vaker bij jonge mannen, maar ook bij obese (lichaamsplooien), veel-zwetende mensen
- Symptomen: rash, verergerend bij inspanning, jeuk, brandend gevoel, schilferende of craquelé huid, veranderende huidskleur
- Risicofactoren: strakke kleding, diabetes, immuunsuppressie



Aparte categorie huidinfecties: gisten

- *Candida*: gebruikt suiker voor groei
- klinisch: 'eilandjes voor de kust', minder scherp begrensd dan bij schimmelinfectie

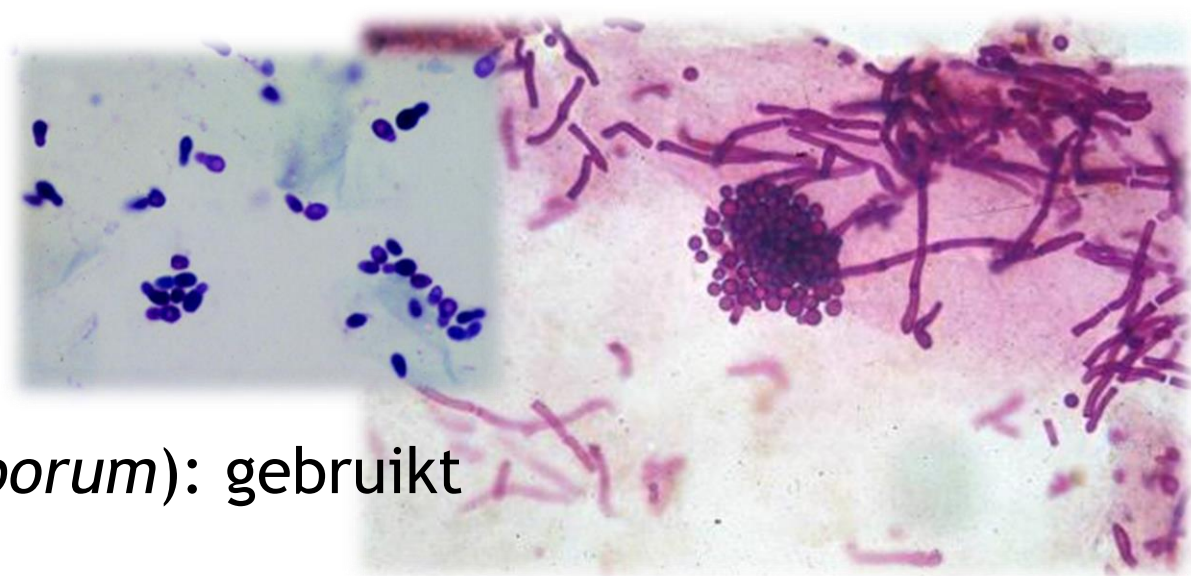


versus



bv: smetplekken →















Aparte categorie gisten

- *Malassezia furfur* (oude naam: *Pityrosporum*): gebruikt vet voor groei
- Klinisch: scherp begrensde gehypopigmenteerde en/of gehyperpigmenteerde maculae, gering schilferend (bij tangentiële trekkracht), soms licht jeukend, ook folliculitis
- Meestal op bovenste deel romp+bovenarmen, maar ook op bovenbenen en hoofd, vooral hals en nek of vanuit behaarde hoofd (roos)

spaghetti and meatballs

Diagnose; microscopie

Conidia	Microconidia (<i>Microsporum</i> and <i>Trichophyton</i> only)	
	Macroconidia	  
	Chlamydoconidia	
	Intercalary	
Arthroconidia		
Hyphae	Spiral (<i>T. mentagrophytes</i>)	
	Pectinate (<i>M. audouinii</i>)	
	Antler (<i>T. schoenleinii</i> and <i>T. concentricum</i>)	

Microscopie,

direct:











-hyfen,

-micro- en macroconidia,

-chlamydosporen,

-arthroconidia

Diagnose; microscopie









Conidia	Microconidia (<i>Microsporium</i> and <i>Trichophyton</i> only)	
	Macroconidia	  
	Chlamydoconidia	Terminal  Intercalary 
	Arthroconidia	
Hyphae	Spiral (<i>T. mentagrophytes</i>)	
	Pectinate (<i>M. audouinii</i>)	
	Antler (<i>T. schoenleinii</i> and <i>T. concentricum</i>)	

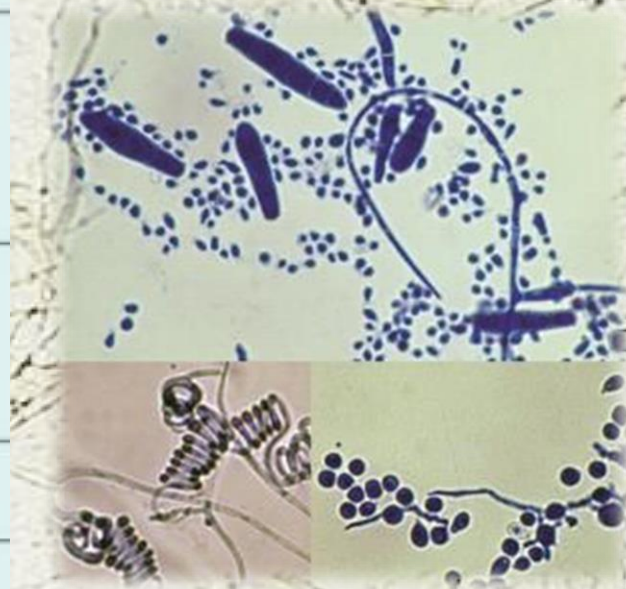


Trichophyton mentagrophytes

Microscopie,
direct:
-hyfen,
-micro- en
macroconidia

Diagnose; microscopie

Conidia	Microconidia (<i>Microsporium</i> and <i>Trichophyton</i> only)	
	Macroconidia	 <i>Epidermophyton</i> <i>Trichophyton</i> <i>Microsporium</i>
	Chlamydoconidia	Terminal  Intercalary 
	Arthroconidia	
Hyphae	Spiral (<i>T. mentagrophytes</i>)	
	Pectinate (<i>M. audouinii</i>)	
	Antler (<i>T. schoenleinii</i> and <i>T. concentricum</i>)	



Trichophyton mentagrophytes



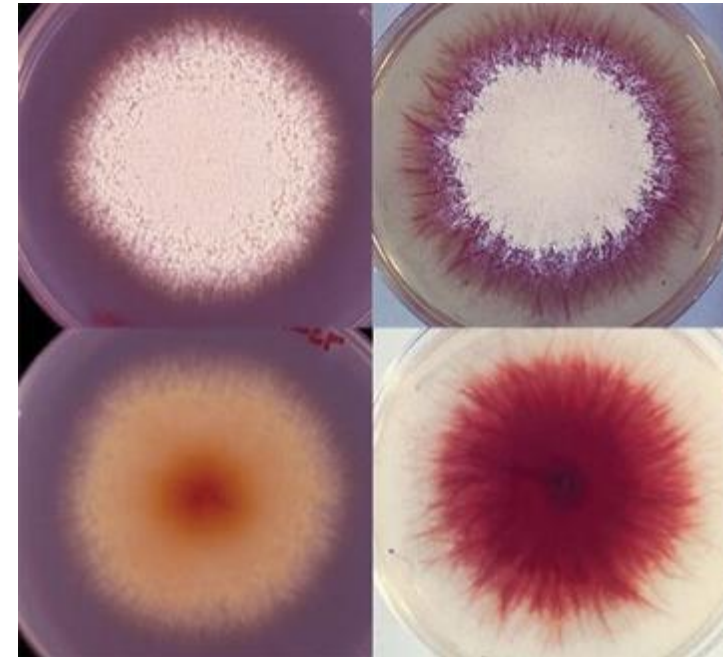
Microsporium canis



Diagnose; kweken, determinatie



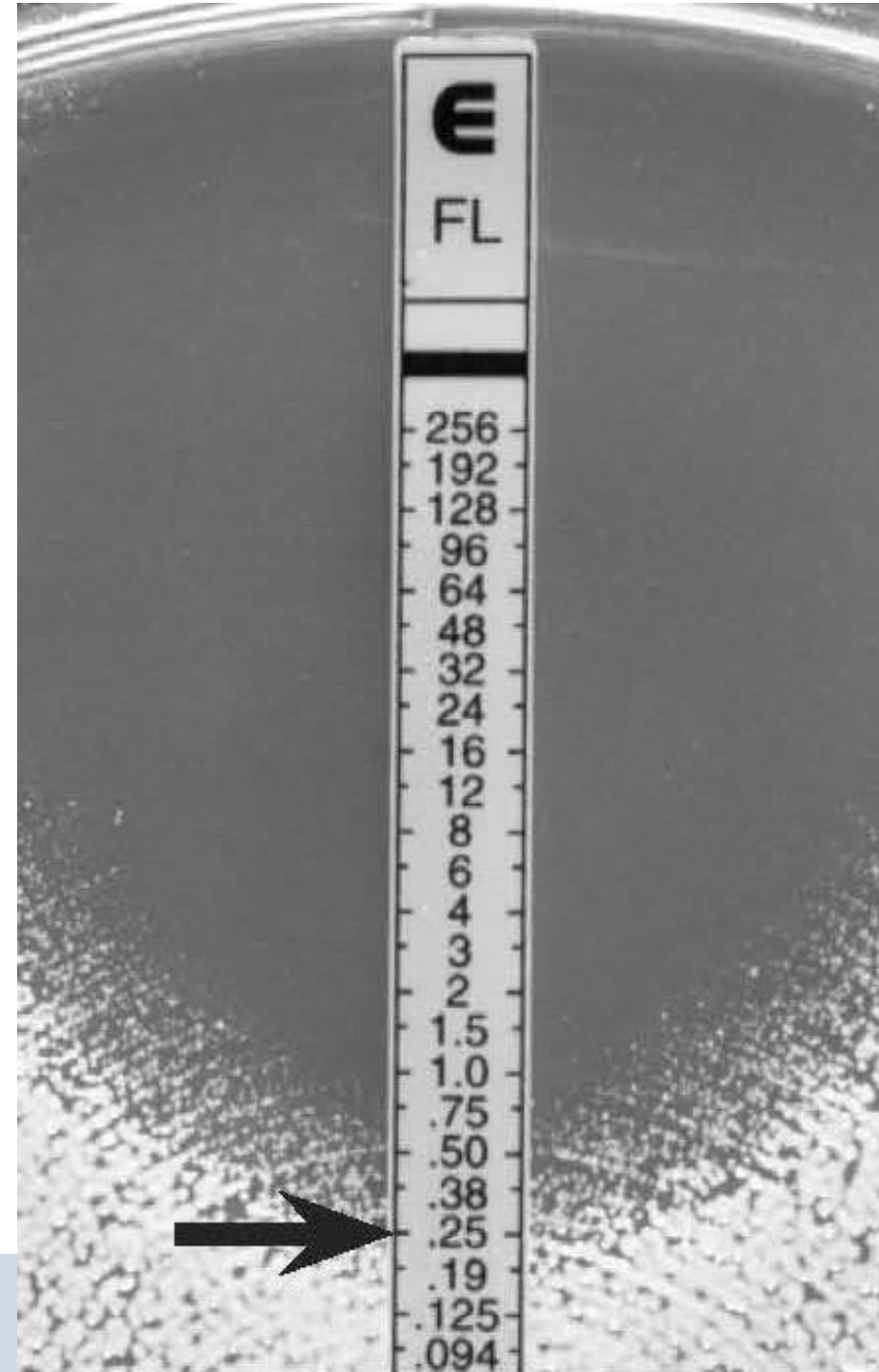
- Kweken: speciale voedingsbodems: Sabouraud(dextrose)agar (met antibiotica/cycloheximide), bij verschillende temperaturen, boven én onderkant beoordelen, langere incubatieduur
- Identificatie: morfologie: macroscopie+microscopie, groeisnelheid, groeitemperatuur
- Gegroeide kolonies: MALDI-TOF, pcr (sequencen)





Diagnose; gevoeligheid

- Gevoeligheid antimycotica: disks, e-testen en...





Diagnose; azolen-gevoeligheid VIP-check™

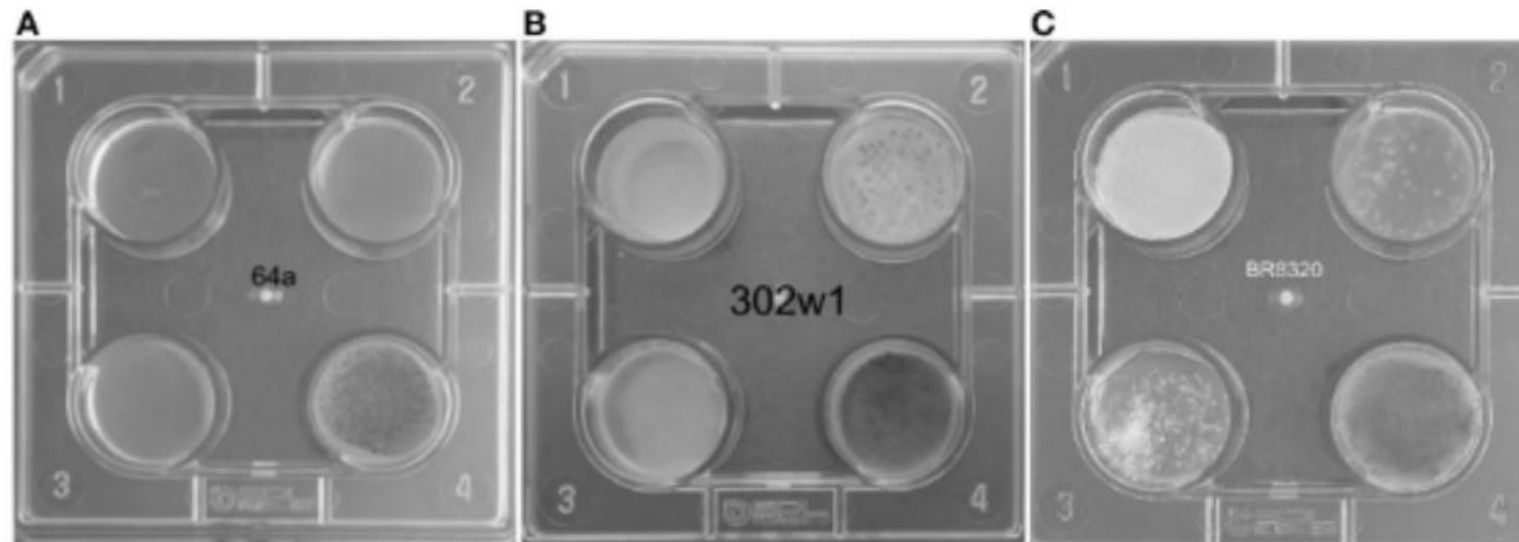


FIGURE 2 | VIPcheck™ plates containing itraconazole at concentration of 4 mg/l (Well 1; top left), voriconazole at a concentration of 2 mg/l (Well 2; top right), posaconazole at a concentration of 0.5 mg/l (Well 3; bottom left) and a control well containing only RPMI agar (Well 4; bottom right) for **(A)** a fully azole sensitive environmental strain of *A. fumigatus* (64a); **(B)** a pan-azole resistant environmental strain of *A. fumigatus* (302w1) and **(C)** an itraconazole resistant environmental strain of *A. fumigatus* (BR8320) showing sporadic growth in the presence of voriconazole and posaconazole.



Therapie

- Azolen lokaal en oraal
- Terbinafine lokaal en oraal
- Seleniumsulfide
- Zinkpyrithione
- Griseofulvine
- (Caspofungin intraveneus)



Dermatomycosen die maar niet genezen

1. Andere oorzaak? DD eindeloos!

- parasieten (*Sarcoptes scabiei*, diermijt, haarfollikelmijt, bedwants, hoofdluis, schaamluis.....)
- bacteriën (*Borrelia*, *Corynebacterium minutissimum*, *S. pyogenes*, *Pseudomonas*.....)
- virussen (rubella, HHV, pokkenvirus.....)
- anders (psoriasis, eczeem, pustulosis palmoplantaris, carcinoom, SLE, trichotillomanie.....)

2. Onderliggend lijden? DD hiv/aids, diabetes, maligniteit....

3. Immuungecompromitteerd: dermatofyten geven diepere infecties door verspreiding via lymfevaten/haarschachten en lokaal pussende lesies (kerion) of folliculitis OF.....



Terbinafine R *Trichophyton indotineae*

- Verspreiding vanuit India
- Lijkt op *T. mentagrophytes* en *T. interdigitale*
- Ernstiger beloop
- India, Zwitserland, Japan, Finland, Denemarken, Bahrein, Rusland, Duitsland, Canada
- Daarom: altijd diagnostiek doen!



Preventie mycologische infecties

- Geen programma's, geen vaccins
- Voorkomen verspreiding door vroege diagnose
- Zoek de bron (school, zwembad, kamp, gevangenis, huisdieren)
- Voorlichting