Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 197
proLékaře.cz | 30.12.2026

*Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 59, 2010, č. 4, s. 197–204*

# Lipofilné kvasinky rodu *Malassezia* a choroby kože. II. Atopická dermatitída

**Buchvald D.**

Detská dermatovenerologická klinika LFUK a DFNsP, Bratislava

## SÚHRN

**Kvasinky rodu *Malassezia* dokážu modulovať imunitnú odpoveď hostiteľa rôznym smerom. Na jednej strane sú schopné unikať rozpoznaniu receptormi prirodzenej imunity a aktívne inhibovať imunitnú odpoveď, čo im umožňuje prežívať na povrchu kože ako komenzálne mikroorganizmy, na druhej strane však môžu indukovať zápalovú odpoveď vedúcu k poškodeniu tkaniva a vývoju zápalových kožných prejavov. Približne u polovice pacientov s atopickou dermatitídou možno dokázať precitlivenosť na niektoré z alergénov malassezií a tieto výsledky významne podporujú predpoklad, že lipofilné kvasinky môžu prispievať k exacerbáciám ekzémových ložísk.**
***Kľúčové slová:*** **lipofilné kvasinky – imunitná odpoveď – precitlivenosť – atopická dermatitída.**

## ABSTRACT

**Buchvald D.: Lipophilic Yeasts of the Genus Malassezia and Skin Diseases. II. Atopic Dermatitis**

***Malassezia* yeasts have the capability to modulate the immune response directed against them in opposite ways. They are capable to evade the recognition by, or suppress the response of, the immune system and live on the skin surface as commensals. On the other hand, they may elicit an inflammatory response leading to tissue injury and to the development or maintenance of inflammatory skin lesions. Approximately half of the patients with atopic dermatitis have demonstrable hypersensitivity to various allergens of *Malassezia* yeasts and these data strongly support the assumption that lipophilic yeasts may contribute to the exacerbations of atopic dermatitis lesions.**
***Key words:*** **lipophilic yeasts – immune response – hypersensitivity – atopic dermatitis.**

## Úvod

Lipofilné kvasinky rodu *Malassezia* tvoria súčasť normálnej mikróbnej flóry ľudskej kože, vzhľadom na schopnosť vyvolať viaceré kožné choroby sa však zaraďujú medzi oportúnne patogénne mikroorganizmy. Vzájomný pomer medzi faktormi virulencie kvasiniek na jednej strane a funkciou imunitného systému človeka na strane druhej rozhoduje, či ich interakcia bude mať zo strany kvasinky komenzálny charakter (a pre hostiteľa bude neškodná), alebo sa vyvinie, resp. ovplyvní, priebeh niektorej z kožných chorôb, pri ktorých kvasinky rodu *Malassezia* zohrávajú patogenetickú úlohu.

### Interakcia kvasiniek rodu *Malassezia* s imunitným systémom hostiteľa

Rôznym aspektom interakcie lipofilných kvasiniek s jednotlivými zložkami imunitného systému človeka bolo venovaných množstvo štúdií. Staršie práce skúmali najmä protilátkovú odpoveď a reakciu komplementového systému a rôznych typov buniek periférnej krvi na kontakt s malasseziami. Významnou zmenou v ostatných desiatich rokoch je prenesenie pozornosti na štúdium z patogenetického hľadiska relevantnejších interakcií kvasiniek s populáciami buniek prítomnými v koži.

Lipofilné kvasinky rodu *Malassezia* aktivujú alternatívnu dráhu komplementu, pravdepodobne prostredníctvom beta-glukánu bunkovej steny [5]. Klinický význam tohto procesu nie je známy, v ložiskách seboroickej dermatitídy však možno imunohistochemicky dokázať depozíciu C3 zložky komplementu, ktorá nie je detekovateľná v nezapálenej koži [34], a monocyty a neutrofilné granulocyty *in vitro* fagocytujú komplementom opsonizované bunky malassezií [35, 45].

*In vivo,* v rohovej vrstve nezapálenej kože je kontakt lipofilných kvasiniek s profesionálnymi fagocytmi nepravdepodobný, ale v zápalových infiltrátoch môžu byť tieto bunky prítomné a môžu sa zúčastniť na obrannej reakcii imunit-

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 198
proLékaře.cz | 30.12.2026

**Tab. 1.** Definované alergény kvasiniek rodu *Malassezia* (podľa [40])

**Table 1.** Defined allergens of *Malassezia* species (adapted from [40])

| Alergén | Relatívna molekulová hmotnosť (kDa) | Funkcia/sekvenčná homológnosť |
|---|---|---|
| Mala s 1 | 36 | neznáma |
| Mala f 2 | 20 | proteín peroxizómov |
| Mala f 3 | 21 | proteín peroxizómov |
| Mala f 4 | 35 | mitochondriálna malátdehydrogenáza |
| Mala s 5 | 18 | proteín peroxizómov |
| Mala s 6 | 17 | cyklofilín |
| Mala s 7 | 16 | neznáma |
| Mala s 8 | 18 | neznáma |
| Mala s 9 | 14 | neznáma |
| Mala s 10 | 86 | proteín teplotného šoku (HSP) |
| Mala s 11 | 22 | mangánová superoxiddismutáza |
| Mala s 12 | 67 | rodina glukózo-metanol-cholínových oxidoreduktáz |
| Mala s 13 | 12 | tioredoxín |

ného systému. Efektívnosť fagocytózy malasseziií neutrofilnými granulocytmi je však veľmi nízka. Tieto fagocyty sú síce *in vitro* schopné pohltiť bunky kvasiniek, ale len 5 % z nich dokážu intracelulárne aj usmrtiť [35]. Možným vysvetlením rezistencie malasseziií voči usmrteniu je produkcia kyseliny azelaovej [32], ktorá inhibuje produkciu reaktívnych metabolitov kyslíka neutrofilmi [1]. Iným možným účinným faktorom virulencie, chrániacim malassezie pred fagocytózou a cídiou neutrofilmi, je kapsula s vysokým obsahom lipidov, pretože jej experimentálne odstránenie viedlo k signifikantnému zvýšeniu fagocytózy a stimulácii respiračného vzplanutia neutrofilov [5].

Antigénové zloženie malasseziií je veľmi komplexné a dynamické, mení sa v priebehu rastového cyklu kvasinky (ale na bunkovom povrchu hýf neboli dokázané žiadne antigény špecifické len pre myceliálnu fázu), rôzne kmene exprimujú rôzne sady antigénov a rôzne postupy extrakcie vedú k získaniu rozdielnych antigénov [5]. Vo všeobecnosti, u malasseziií bolo doposiaľ pomocou techniky imunoblotu zaznamenaných vyše 80 rôznych antigénov odlíšiteľných relatívnou molekulovou hmotnosťou. Významné antigény (reagujúce so sérami viac ako 50 % pacientov) sú podľa zloženia molekuly proteíny a sacharidy. Najlepšie charakterizované sú antigény (alergény) viažuce protilátky triedy IgE. Doteraz bolo podľa oficiálnej databázy definovaných alergénov (International Union of Immunological Societies, IUIS, http://www.allergen.org) rozpoznaných a definovaných 10 alergénov *Malassezia sympodialis* (označených ako Mala s 1 a Mala s 5–13) a 3 alergény *M. furfur* (označené Mala f 2–4) – tabuľka 1. Niektoré z alergénov sú druhovo špecifické, iné spoločné pre viaceré alebo všetky druhy rodu *Malassezia* [23, 52].

V najrozsiahlejšej publikovanej štúdii humorálnej imunitnej odpovede proti malasseziám boli sérové špecifické protilátky dokázateľné metódou imunoelektroprecipitácie v agarovom geli u tretiny z 868 vyšetrených osôb (s neznámou anamnézou kožných chorôb) [16]. Pri vyšetrovaní sér zdravých osôb bez anamnézy kožných chorôb pomocou senzitívnejších metód (ELISA) má väčšina z nich detekovateľné špecifické IgM a IgG protilátky proti antigénom malasseziií, a to od útleho veku až do staroby, s najvyššími titrami vo vekovej skupine 20–50-ročných, čo koreluje s údajmi o kolonizácii kože lipofilnými kvasinkami v závislosti na veku [5]. V súboroch pacientov s kožnými chorobami dávanými do súvislosti s patogenetickým pôsobením malasseziií (napr. seboroickou dermatitídou) sa titre sérových IgG a IgM protilátok proti antigénom malasseziií významne nelíšili od titrov u zdravých osôb [6, 33]. Podľa autorov ich výsledky naznačujú, že humorálna imunitná odpoveď nemá pri týchto chorobách patogenetický význam, ale je len prejavom kolonizácie lipofilnými kvasinkami.

Mononukleárne bunky periférnej krvi väčšiny zdravých osôb bez anamnézy kožných chorôb reagovali v *in vitro* teste blastickej transformácie lymfocytov (LTT) pozitívne na kontakt s malasseziami [33]. Tieto kvasinky teda indukujú aj u zdravých osôb špecifickú bunkovú imunitnú odpoveď. Podobne ako v prípade protilátok, aj pri vyšetrovaní celulárnej odpovede na antigény lipofilných kvasiniek v súboroch pacientov so seboroickou dermatitídou intenzita reakcie kolísala v širokom rozmedzí, ale signifikantne sa nelíšila od reakcie v súbore zdravých kontrolných osôb [33].

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 199
proLékaře.cz | 30.12.2026

**Interakcia kvasiniek rodu *Malassezia* s keratinocytmi a dendritickými bunkami**

Vzhľadom na absolútnu závislosť na externom zdroji lipidov je prirodzeným prostredím umožňujúcim životnú činnosť lipofilných kvasiniek rodu *Malassezia* koža ľudí a niektorých teplokrvných zvierat. Predpokladom úspešnej mikróbnej kolonizácie je schopnosť daného mikroorganizmu vyhnúť sa rozpoznaniu a imunitnej odpovedi hostiteľa. Za fyziologických podmienok prichádzajú malassezie na povrchu kože do priameho kontaktu predovšetkým s keratinocytmi. Tieto epidermálne bunky, ktorých hlavnou úlohou je tvorba a udržiavanie epidermálnej bariéry, sa zúčastňujú aj na reakciách imunitného systému. Na ich membránach sú exprimované receptory schopné rozpoznať molekulové vzory cudzorodých mikroorganizmov (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) a následne spustiť obrannú reakciu imunitného systému. Na druhej strane, mnohé mikroorganizmy majú schopnosť využitím rôznych techník vyhnúť sa rozpoznaniu receptormi hostiteľa.

O zložení bunkovej steny a na nej exprimovaných molekulových vzoroch (PAMP) a antigénoch malassezií sú doteraz k dispozícii len ojedinelé údaje. Ukazuje sa, že bunková stena malassezií je charakteristická nielen špecifickým vrúbkovaným rozhraním svojej vnútornej plochy s cytoplazmatickou membránou [14, 29], svojou hrúbkou a vysokým obsahom lipidov [48], ale aj zložením a štruktúrou polysacharidov svojej vonkajšej vrstvy. Len nedávno japonskí autori ako prví ukázali, že polysacharidy bunkovej steny malassezií majú unikátne zloženie, ktoré sa zdá byť pre tento rod špecifické [43]. Na minimálnu základnú kostru mananu sú naviazané dlhé lineárne reťazce tvorené polymérmi galaktofuranozylových zvyškov viazaných beta-1,6 väzbami. Takáto štruktúra galaktomananu nebola u iných mikroorganizmov opísaná a nereaguje krížovo s protilátkami proti galaktomananom iných patogénnych húb [43]. Hlbšie vrstvy bunkovej steny kvasiniek obsahujú ďalšie polysacharidy (beta-glukán, chitín), ktoré spolu s proteínmi tvoria jej kostru. Aj komponenty vnútorných vrstiev bunkovej steny však môžu byť exponované na jej vonkajšom povrchu, napr. v mieste jazvy po odlúčení dcérskej bunky. Molekuly prítomné na bunkovom povrchu môžu predstavovať jednak PAMP, rozpoznávané receptormi vrodenej imunity, a jednak antigény (epitopy), rozpoznávané receptormi získanej imunity.

Z hľadiska protikvasinkovej imunity sú dôležité predovšetkým dve rodiny receptorov rozpoznávajúcich molekulové vzory mikroorganizmov (pattern recognition receptors, PRR). Jedná sa jednak o receptory podobné toll (toll-like receptors, TLR, homológne s toll receptorom drozofily) a jednak lektínové receptory typu C (C-type lectin receptors, CLR). Na membránach keratinocytov sú exprimované viaceré typy receptorov podobných toll (TLR 1–6, 9 a 10) [25]. O ich úlohe pri rozpoznávaní lipofilných kvasiniek rodu *Malassezia* však máme k dispozícii len málo údajov. V nedávno publikovanej štúdii talianski autori ukázali, že *in vitro* inkubácia kultúry normálnych ľudských keratinocytov s kvasinkami *M. furfur* viedla v bunkách kože k signifikantnému zvýšeniu expresie mRNA pre TLR1 a TLR2, expresia mRNA pre ostatné hodnotené receptory (TLR3, 4 a 5) sa nezmenila. Súčasne s indukciou receptorov prirodzenej imunity sa v keratinocytoch zvýšila aj expresia mRNA pre antimikróbny peptid humánny beta-defenzín-2 (HBD-2) a IL-8. Blokovacie štúdie ukázali, že toto zvýšenie bolo sprostredkované a závislé na TLR2 [7]. Indukciu syntézy HBD-2 v keratinocytoch exponovaných *M. furfur* títo autori dokázali už v ich staršej práci aj na úrovni proteínu, pomocou metódy western blottingu [15]. Odpoveď keratinocytov na prítomnosť malassezií teda môže prispievať k obrannej reakcii makroorganizmu, ktorú sprostredkujú receptory podobné toll a následná aktivácia mechanizmov prirodzenej imunity – akumulácia neutrofilných granulocytov chemotaktickým pôsobením IL-8 a indukcia sekrécie HBD-2, ktorý má priamy cídny účinok na bunky lipofilných kvasiniek [41]. Kultivácia normálnych ľudských keratinocytov s bunkami *M. furfur* signifikantne zvyšovala v bunkách kože expresiu mRNA aj ďalšieho antimikróbneho peptidu, kathelicidínu LL-37 (resp. jeho prekurzorového proteínu hCAP18), ktorý má výrazné fungistatické a mierne fungicídne účinky voči lipofilným kvasinkám [27].

Keratinocyty konštitučne syntetizujú a sekretujú viaceré cytokíny a sú schopné indukovanej syntézy mnohých ďalších cytokínov a chemokínov, ktoré sa zúčastňujú na imunitných reakciách v koži [49]. Viacerí autori študovali vplyv malassezií na *in vitro* sekréciu cytokínov v bunkových líniách keratinocytov alebo v primárnych normálnych humánnych keratinocytoch. Watanabe et al. ako prví pomocou enzýmovej imunosorbentovej analýzy (ELISA) ukázali, že kultivácia normálnych ľudských keratinocytov spolu s malasseziami indukuje v bunkách kože sekréciu IL-6, IL-1ß, IL-8 a TNF [50]. Aj iní autori zaznamenali vplyv kvasiniek *M. furfur* na produkciu cytokínov ľudskými keratinocytmi – po spoločnej inkubácii kultúry keratinocytov s *M. furfur* došlo v bunkách kože k zvýšeniu syntézy IL-10 a transformujúceho rastového faktora TGF-ß1 [15], pri hodnotení na úrovni nukleových kyselín bolo zvýšenie expresie mRNA pre IL-10 a TGF-ß1 sprevádzané znížením expresie mRNA pre IL-1α a TNF. Podľa

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 200
proLékaře.cz | 30.12.2026

autorov môže indukcia syntézy protizápalových cytokínov (IL-10 a TGF-ß1) a zároveň supresia produkcie prozápalových IL-1 a TNF napomáhať prežívaniu lipofilných kvasiniek na koži človeka bez zápalovej odpovede [8].

Švédski autori študovali interakciu *M. furfur* (kmeň bol neskôr preklasifikovaný na *M. sympodialis*) s nezrelými dendritickými bunkami získanými *in vitro* kultiváciou monocytov periférnej krvi (monocyte-derived dendritic cells, MDDCs) za prítomnosti diferenciačných faktorov (GM-CSF a IL-4) [11]. Nezrelé dendritické bunky veľmi efektívne vychytávali celé bunky kvasiniek prostredníctvom manózového receptora (CD206), nezávisle na prítomnosti IgE. Pohltenie kvasiniek spustilo proces dozrievania dendritických buniek, spojený so sekréciou prozápalových cytokínov TNF, IL-1β a IL-18, výrazným poklesom schopnosti pohlcovať ďalšie bunky a naopak, získaním schopnosti indukovať proliferáciu autológnych lymfocytov [10]. Tieto *in vitro* pozorované procesy zodpovedajú našim poznatkom o funkciách a dozrievaní Langerhansových buniek *in vivo*, nezodpovedanou však zostáva otázka receptora sprostredkujúceho pohltenie kvasinky, pretože Langerhansove bunky v koži neexprimujú funkčný manózový receptor [30], na rozdiel od dermálnych dendritických buniek [44]. Spektrum cytokínov sekretovaných MDDCs po ich expozícii malasseziám (TNF, IL-1ß a IL-18, ale nie IL-10 alebo IL-12) svedčí pre indukciu imunitnej odpovede preferenčne typu 2 [31]. Pri expozícii kvasinke druhu *Candida albicans* dendritické bunky rozlišujú medzi jej fázami a prostredníctvom sekrécie špecifických cytokínov indukujú odpoveď typu 1 proti fáze kvasinky a odpoveď typu 2 proti hýfam [13]. Z tohto hľadiska by bolo zaujímavé zistiť, či podobne diferencovaná odpoveď jestvuje aj v prípade malassezií [3].

## Imunomodulačné účinky kvasiniek rodu *Malassezia*

Interakcia imunitného systému hostiteľa s (potenciálne) patogénnym mikroorganizmom zahŕňa aj najrôznejšie mechanizmy vyvinuté mikróbmi na obídenie, potlačenie alebo moduláciu imunitnej odpovede s cieľom zabezpečenia vlastnej ochrany a rozvoja infekcie. Jedným z obranných mechanizmov malassezií pred rozpoznaním a zápalovou reakciou imunitného systému môže byť kapsule podobný vonkajší obal bunkovej steny kvasiniek bohatý na lipidové látky [29]. Inkubácia mononukleárnych buniek z periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) zdravých osôb s lipofilnými kvasinkami viedla k signifikantne nižšej sekrécii prozápalových cytokínov IL-1ß, IL-6 a TNF ako u nestimulovaných PMBC [21]. Odstránenie lipidov z bunkových povrchov malassezií viedlo k zrušeniu inhibičného efektu na produkciu prozápalových cytokínov [20]. K obdobným výsledkom dospeli aj autori sledujúci vplyv lipofilných kvasiniek na produkciu cytokínov keratinocytmi. Bunky kvasiniek so zachovanou kapsulou stimulovali len nízku alebo žiadnu sekréciu prozápalových cytokínov (IL-1α, IL-6, IL-8 a TNF), ale signifikantne vyššiu sekréciu protizápalového IL-10 v porovnaní s nestimulovanými keratinocytmi. Odstránenie kapsuly malassezií viedlo k signifikantnému zvýšeniu stimulácie sekrécie IL-8 a u niektorých druhov malassezií aj IL-6 a IL-1α, sekrécia TNF zostala na úrovni negatívnej kontroly. Naopak, kvasinky bez kapsuly stimulovali signifikantne nižšiu sekréciu IL-10 ako malassezie so zachovanou kapsulou, u väčšiny testovaných druhov (s výnimkou *M. globosa* a *M. restricta*) poklesla sekrécia IL-10 až na úroveň nestimulovaných keratinocytov [48]. Tieto výsledky naznačujú, že kapsula malassezií môže byť zodpovedná za absenciu zápalovej odpovede pri kolonizácii kože týmito kvasinkami. Kapsula môže chrániť malassezie aj pred pohltením a intracelulárnym usmrtením fagocytujúcimi bunkami, pretože jej odstránenie viedlo k signifikantnému zvýšeniu fagocytózy a produkcii reaktívnych zlúčením kyslíka neutrofilnými granulocytmi [5].

Iným možným mechanizmom umožňujúcim malasseziám vyhnúť sa indukcii zápalovej odpovede hostiteľa je ich schopnosť prežívať intracelulárne v keratinocytoch. Baroni a spolupracovníci zistili, že kvasinky *M. furfur* boli keratinocytmi bunkovej línie HaCat aktívne pohlcované procesom endocytózy, ale fúzia lyzozómov s fagozómami bola len minimálna, pravdepodobne v dôsledku inhibičného pôsobenia lipidov kapsuly [8]. Malassezie súčasne znižovali v keratinocytoch expresiu mRNA prozápalových cytokínov IL-1α a TNF a zvyšovali expresiu mRNA imunomodulačných IL-10 a TGFß-1 [8].

## Kvasinky rodu *Malassezia* a atopická dermatitída

*Patogenetické mechanizmy*

Porušená epidermálna bariéra je základným patogenetickým mechanizmom vedúcim k vývoju atopickej dermatitídy a intenzívne svrbenie má u pacientov s touto chorobou často za následok ďalšie porušenie kožného povrchu škrabaním. Rôzne látky z vonkajšieho prostredia, a medzi nimi aj antigény kožnej mikróbnej flóry, preto ľahko prenikajú do atopickej kože, prichádzajú do kontaktu s komponentmi imunitného systému a iniciujú imunitnú odpoveď.

Kvasinky rodu *Malassezia* môžu zvýrazňovať už jestvujúce porušenie epidermálnej bariéry

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 201
proLékaře.cz | 30.12.2026

**Tab. 2.** Dôkazy účasti kvasiniek rodu *Malassezia* na patogenéze atopickej dermatitídy

**Table 2.** Evidence of participation of *Malassezia* yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis

| U pacientov s atopickou dermatitídou |
|---|
| • Signifikantne častejšie sa dokazuje precitlivenosť na alergény malassezií ako u atopických pacientov bez dermatitídy [37]. |
| • Vedie epikutánna aplikácia alergénov malassezií často k vývoju ekzémových prejavov (pozitívny atopický epikutánny test) [17]. |
| • Má bunková imunitná odpoveď proti alergénom malassezií prevažne charakter odpovede typu 2 [46]. |
| • Pri prevažujúcom postihnutí kože hlavy a krku má často pozitívny efekt protikvasinková liečba [26]. |

u pacientov s atopickou dermatitídou prostredníctvom inhibície expresie génu kódujúceho transglutaminázu I v keratinocytoch [8]. Tento enzým je dôležitým katalyzátorom tvorby väzieb medzi štrukturálnymi proteínmi pri tvorbe zrohovateného obalu korneocytov v procese ich diferenciácie, a zohráva tak dôležitú úlohu pri tvorbe epidermálnej bariéry. Vyššie pH rohovej vrstvy atopickej kože [36] stimuluje uvoľňovanie alergénov *M. sympodialis*, ktoré cez porušenú epidermálnu bariéru môžu prenikať hlbšie do kože a podieľať sa na zápalových procesoch v nej [42]. Ako patogenetický faktor sa môže uplatniť aj nižší obsah lipidov v epiderme atopickej kože. Nedostatok niektorých tukov môže viesť u lipofilných kvasiniek k obmedzeniu tvorby kapsuly, a zvyšovať tak ich prozápalový potenciál [4].

Možným mechanizmom účasti kvasiniek rodu *Malassezia* na patogenéze atopickej dermatitídy je aj indukovanie autoimunitnej reaktivity u pacientov prostredníctvom molekulového mimikry. Napríklad alergén *M. sympodialis* Mala s 11 vykazuje významnú sekvenčnú homológnosť s ľudskou mangánovou superoxiddismutázou a skrížená reaktivita medzi týmito dvoma proteínmi môže viesť k vývoju autoprotilátok [2]. Špecifické (auto)IgE proti superoxiddismutáze dokázali u 36 % pacientov s atopickou dermatitídou, všetci mali pozitívne špecifické IgE aj proti extraktu *M. sympodialis* [39] a takýto extrakt mal schopnosť redukovať *in vitro* väzbu špecifického sérového (auto)IgE na enzým, čo svedčí pre skríženú reaktivitu medzi epitopmi alergénu kvasinky a humánneho enzýmu [2]. Možnosť autoimunitnej reaktivity u pacientov s atopickou dermatitídou potvrdzuje aj pozitívny atopický epikutánny test s rekombinantnou humánnou mangánovou superoxiddismutázou u niektorých takýchto pacientov precitlivených na malassezie [39].

U pacientov s atopickou dermatitídou a s precitlivenosťou včasného typu (prítomnosťou špecifických IgE) proti malasseziám viedla kultivácia mononukleárnych buniek ich periférnej krvi s extraktom *M. globosa* (predtým *Pityrosporum orbiculare*) k signifikantne intenzívnejšej proliferatívnej odpovedi a sekrécii signifikantne vyšších hladín cytokínov typu 2 ako u zdravých neatopických osôb [47]. Väčšina antigény *M. globosa* rozpoznávajúcich T lymfocytových klonov pochádzajúcich z buniek izolovaných zo zapálenej atopickej kože produkovala po stimulácii extraktom lipofilnej kvasinky cytokíny typu 2 [46]. U precitlivéného jedinca sa teda malassezie pravdepodobne môžu podieľať na provokácii zápalových prejavov atopickej dermatitídy.

## Precitlivenosť voči alergénom kvasiniek rodu *Malassezia* u pacientov s atopickou dermatitídou

Atopickí jedinci preferenčne reagujú na antigény (alergény) prostredia humorálnou imunitnou reakciu včasného typu precitlivenosti, hodnotiteľnou *in vivo* kožnými prick testami (skin prick tests, SPT) a *in vitro* stanovením hladiny špecifického IgE. Zdraví jedinci a pacienti s dermatózami inými ako atopická dermatitída majú len výnimočne *in vivo* alebo *in vitro* dokázateľnú precitlivenosť včasného typu proti lipofilným kvasinkám [12]. Naopak, u pacientov s atopickou dermatitídou sa včasná precitlivenosť voči alergénom malassezií dokazuje často. Jej prevalenciu hodnotili prostredníctvom stanovenia špecifického sérového IgE u pacientov s atopickou dermatitídou mnohí autori a ich výsledky sa pohybujú v širokom rozmedzí, u väčšiny medzi 30–60 % [18, 28, 37], nižšie hodnoty boli zaznamenané u detí (12–15 % u detí mladších ako 18 rokov) [24, 37]. U atopických pacientov bez atopickej dermatitídy a u zdravých neatopických osôb sa frekvencia pozitívnosti špecifického IgE proti malasseziám pohybuje v rozsahu 0–1 % [18, 28, 37]. K podobným hodnotám dospeli aj autori hodnotiaci prevalenciu precitlivenosti prostredníctvom prick testov [17, 22, 38]. Najčastejšie sa dokazuje včasná precitlivenosť voči antigénom *M. globosa* a *M. sympodialis*, čo zodpovedám výsledkom štúdií kolonizácie atopickej kože kvasinkami rodu *Malassezia* [23]. Spomedzi 8 hodnotených druhov malassezií indukoval u pacientov s atopickou dermatitídou najvyššie hladiny špecifického IgE druh *M. restricta* [19].

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 202
proLékaře.cz | 30.12.2026

Ukázalo sa, že jestvujú významné rozdiely v precitlivenosti voči alergénom lipofilných kvasiniek v závislosti od prevažujúcej lokalizácie ložísk atopickej dermatitídy. Bayrou so spolupracovníkmi ukázali, že pacienti s prevažujúcim postihnutím hlavy a krku mali signifikantne častejšie pozitívny výsledok stanovenia špecifického IgE proti malasseziám ako pacienti s lokalizáciou zápalových prejavov atopickej dermatitídy v iných oblastiach kožného povrchu [9] a k podobným výsledkom dospeli aj viacerí ďalší autori [17, 28]. Predpokladá sa, že príčinou môžu byť rozdiely v kolonizácii kože lipofilnými kvasinkami, pre ktoré je tvár s vysokou hustotou mazových žliaz jednou z predilekčných oblastí kolonizácie.

Vysokosignifikantná korelácia medzi hladinou špecifického IgE a závažnosťou priebehu atopickej dermatitídy postihujúcej kožu hlavy a krku naznačuje, že malassezie môžu predstavovať u týchto pacientov významný provokačný faktor [9]. Laboratórne zistená precitlivenosť však ešte neznamená jednoznačný dôkaz klinickej významnosti daného alergénu. Z hľadiska hodnotenia lipofilných kvasiniek ako možného provokačného faktora atopickej dermatitídy majú vyššiu výpovednú hodnotu štúdie účinnosti protikvasinkovej liečby. Lokálna antimykotická terapia zápalových prejavov atopickej dermatitídy sa ukazuje ako neúčinná [51]. Naproti tomu, v štúdii – zahŕňajúcej pacientov s atopickou dermatitídou postihujúcou predovšetkým oblasť hlavy, krku a ramien – mesačná perorálna liečba ketokonazolom viedla k signifikantnému zmierneniu klinických prejavov choroby, na rozdiel od skupiny pacientov s podávaným placebom, v ktorej sa prejavy atopickej dermatitídy štatisticky významne nezmenili [26]. Zdá sa teda, že lipofilné kvasinky zohrávajú úlohu provokačného faktora atopickej dermatitídy najmä u pacientov s ložiskami zápalu v oblasti hlavy a krku (tab. 2).

## Záver

Interakcia lipofilných kvasiniek rodu *Malassezia* s imunitným systémom hostiteľa môže mať rôzny výsledný efekt – na jednej strane umožnenie komenzálneho prežívania týchto mikroorganizmov na kožnom povrchu, na strane druhej zápalovú odpoveď nevyhnutne spojenú s poškodením tkanív a vývojom klinických prejavov. V patogenéze atopickej dermatitídy sa môžu malassezie uplatniť ako provokačný faktor prostredia vedúci prostredníctvom alergénneho pôsobenia k stimulácii hypersenzitívnej reakcie a prispievajúci k exacerbáciám ekzémových ťažkostí pacientov.

## Literatúra


1. **Akamatsu, H., Komura, J., Asada, Y., Miyachi, Y. et al.** Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch. Dermatol. Res.*, 1991, 283, 3, p. 162–166.
2. **Andersson, A., Rasool, O., Schmidt, M., Kodzius, R. et al.** Cloning, expression and characterization of two new IgE-binding proteins from the yeast *Malassezia sympodialis* with sequence similarities to heat shock proteins and manganese superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.*, 2004, 271, 10, p. 1885–1894.
3. **Ashbee, H. R.** Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006, 47, 1, p. 14–23.
4. **Ashbee, H. R.** Update on the genus *Malassezia*. *Med. Mycol.,* 2007, 45, 4, p. 287–303.
5. **Ashbee, H. R., Evans, E. G.** Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin. Microbiol. Rev.,* 2002, 15, 1, p. 21–57.
6. **Ashbee, H. R., Fruin, A., Holland, K. T., Cunliffe, W. J. et al.** Humoral immunity to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Exp. Dermatol.*, 1994, 3, 5, p. 227–233.
7. **Baroni, A., Orlando, M., Donnarumma, G., Farro, P. et al.** Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to *Malassezia furfur*. *Arch. Dermatol. Res.*, 2006, 297, 7, p. 280–288.
8. **Baroni, A., Perfetto, B., Paoletti, I., Ruocco, E. et al.** *Malassezia furfur* invasiveness in a keratinocyte cell line (HaCat): effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. *Arch. Dermatol. Res.*, 2001, 293, 8, p. 414–419.
9. **Bayrou, O., Pecquet, C., Flahault, A., Artigou, C. et al.** Head and neck atopic dermatitis and *Malassezia-furfur*-specific IgE antibodies. *Dermatology*, 2005, 211, 2, p. 107–113.
10. **Buentke, E., Heffler, L. C., Wallin, R. P., Lofman, C. et al.** The allergenic yeast *Malassezia furfur* induces maturation of human dendritic cells. *Clin. Exp. Allergy*, 2001, 31, 10, p. 1583–1593.
11. **Buentke, E., Zargari, A., Heffler, L. C., Avila-Carino, J. et al.** Uptake of the yeast *Malassezia furfur* and its allergenic components by human immature CD1a+ dendritic cells. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30, 12, p. 1759–1770.
12. **Casagrande, B. F., Fluckiger, S., Linder, M. T., Johansson, C. et al.** Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, 126, 11, p. 2414–2421.
13. **d'Ostiani, C. F., Del Sero, G., Bacci, A., Montagnoli, C. et al.** Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans*. Implications for initiation of T helper cell immunity *in vitro* and *in vivo*. *J. Exp. Med.*, 2000, 191, 10, p. 1661–1674.
14. **David, M., Gabriel, M., Kopecka, M.** Microtubular and actin cytoskeletons and ultrastructural characteristics of the potentially pathogenic basidiomycetous yeast *Malassezia pachydermatis*. *Cell Biol. Int.*, 2007, 31, 1, p. 16–23.

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 203
proLékaře.cz | 30.12.2026

15. **Donnarumma, G., Paoletti, I., Buommino, E., Orlando, M. et al.** *Malassezia furfur* induces the expression of beta-defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch. Dermatol. Res.*, 2004, 295, 11, p. 474–481.
16. **Faggi, E., Pini, G., Campisi, E., Gargani, G.** Anti-*Malassezia furfur* antibodies in the population. *Mycoses*, 1998, 41, p. 7–8, 273–275.
17. **Johansson, C., Sandstrom, M. H., Bartosik, J., Sarnhult, T. et al.** Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.*, 2003, 148, 3, p. 479–488.
18. **Johansson, C., Tengvall, L. M., Aalberse, R. C., Scheynius, A.** Elevated levels of IgG and IgG4 to *Malassezia* allergens in atopic eczema patients with IgE reactivity to *Malassezia*. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 2004, 135, 2, p. 93–100.
19. **Kato, H., Sugita, T., Ishibashi, Y., Nishikawa, A.** Detection and quantification of specific IgE antibodies against eight *Malassezia* species in sera of patients with atopic dermatitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Microbiol. Immunol.,* 2006, 50, 11, p. 851–856.
20. **Kesavan, S., Holland, K. T., Ingham, E.** The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia species* in vitro. *Med. Mycol.*, 2000, 38, 3, p. 239–247.
21. **Kesavan, S., Walters, C. E., Holland, K. T., Ingham, E.** The effects of *Malassezia* on pro-inflammatory cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells *in vitro. Med. Mycol.*, 1998, 36, 2, p. 97–106.
22. **Khosravi, A. R., Hedayati, M. T., Mansouri, P., Shokri, H. et al.** Immediate hypersensitivity to *Malassezia furfur* in patients with atopic dermatitis. *Mycoses*, 2007, 50, 4, p. 297–301.
23. **Koyama, T., Kanbe, T., Ishiguro, A., Kikuchi, A. et al.** Antigenic components of *Malassezia species* for immunoglobulin E antibodies in sera of patients with atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.*, 2001, 26, 3, p. 201–208.
24. **Lange, L., Alter, N., Keller, T., Rietschel, E.** Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy*, 2008, 63, 4, p. 486–487.
25. **Lebre, M. C., van der Aar, A. M., van Baarsen, L., van Capel, T. M. et al.** Human keratinocytes express functional Toll-like receptor 3, 4, 5, and 9. *J. Invest. Dermatol.*, 2007, 127, 2, p. 331–341.
26. **Lintu, P., Savolainen, J., Kortekangas-Savolainen, O., Kalimo, K.** Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy*, 2001, 56, 6, p. 512–517.
27. **Lopez-Garcia, B., Lee, P. H., Gallo, R. L.** Expression and potential function of cathelicidin antimicrobial peptides in dermatophytosis and tinea versicolor. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2006, 57, 5, p. 877–882.
28. **Mayser, P., Gross, A.** IgE antibodies to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopic dermatitis, seborrheic eczema or pityriasis versicolor, and identification of respective allergens. *Acta Derm. Venereol.*, 2000, 80, 5, p. 357–361.
29. **Mittag, H.** Fine structural investigation of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses*, 1995, 38, p. 1–2, 13–21.
30. **Mommaas, A. M., Mulder, A. A., Jordens, R., Out, C. et al.** Human epidermal Langerhans cells lack functional mannose receptors and a fully developed endosomal/lysosomal compartment for loading of HLA class II molecules. *Eur. J. Immunol.*, 1999, 29, 2, p. 571–580.
31. **Nakanishi, K., Yoshimoto, T., Tsutsui, H., Okamura, H.** Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2001, 12, 1, p. 53–72.
32. **Nazzaro-Porro, M., Passi, S.** Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*. *J. Invest. Dermatol.*, 1978, 71, 3, p. 205–208.
33. **Parry, M. E., Sharpe, G. R.** Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br. J. Dermatol*., 1998, 139, 2, p. 254–263.
34. **Pierard-Franchimont, C., Arrese, J. E., Pierard, G. E.** Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia ovalis* and seborrheic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 1995, 4, 1, p. 14–19.
35. **Richardson, M. D., Shankland, G. S.** Enhanced phagocytosis and intracellular killing of *Pityrosporum ovale* by human neutrophils after exposure to ketoconazole is correlated to changes of the yeast cell surface. *Mycoses*, 1991, 34, p. 1–2, 29–33.
36. **Rippke, F., Schreiner, V., Doering, T., Maibach, H. I.** Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2004, 5, 4, p. 217–223.
37. **Scalabrin, D. M., Bavbek, S., Perzanowski, M. S., Wilson, B. B. et al.** Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104, 6, p. 1273–1279.
38. **Scheynius, A., Johansson, C., Buentke, E., Zargari, A. et al.** Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002, 127, 3, p. 161–169.
39. **Schmid-Grendelmeier, P., Fluckiger, S., Disch, R., Trautmann, A. et al.** IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 115, 5, p. 1068–1075.
40. **Schmid-Grendelmeier, P., Scheynius, A., Crameri, R.** The role of sensitization to *Malassezia* sympodialis in atopic eczema. *Chem. Immunol. Allergy,* 2006, 91, p. 98–109.
41. **Schneider, J. J., Unholzer, A., Schaller, M., Schafer-Korting, M. et al.** Human defensins. *J. Mol. Med.*, 2005, 83, 8, p. 587–595.
42. **Selander, C., Zargari, A., Mollby, R., Rasool, O. et al.** Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy*, 2006, 61, 8, p. 1002–1008.
43. **Shibata, N., Saitoh, T., Tadokoro, Y., Okawa, Y.** The cell wall galactomannan antigen from *Malassezia furfur* and *Malassezia pachydermatis* contains {beta}- 1,6-linked linear galactofuranosyl residues. *Microbiology*, 2009, 155, 10, p. 3420–3429.
44. **Steinman, R. M.** Some interfaces of dendritic cell biology. *APMIS*, 2003, 111, p. 7–8, 675–697.
45. **Suzuki, T., Ohno, N., Ohshima, Y., Yadomae, T.** Soluble mannan and beta-glucan inhibit the uptake of *Malassezia furfur* by human monocytic cell line, THP-1. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1998, 21, 3, p. 223–230.

Epidemiologie 4-010 6.12.2010 11:02 Str. 204
proLékaře.cz | 30.11.2026

46. **Tengvall Linder, M., Johansson, C., Zargari, A., Bengtsson, A. et al.** Detection of *Pityrosporum orbiculare* reactive T cells from skin and blood in atopic dermatitis and characterization of their cytokine profiles. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 11, p. 1286–1297.
47. **Tengvall Linder, M., Johansson, C., Bengtsson, A., Holm, L. et al.** *Pityrosporum orbiculare*-reactive T-cell lines in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Scand. J. Immunol.*, 1998, 47, 2, p. 152–158.
48. **Thomas, D. S., Ingham, E., Bojar, R. A., Holland, K. T.** In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia* species. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2008, 54, 2, p. 203–214.
49. **Uchi, H., Terao, H., Koga, T., Furue, M.** Cytokines and chemokines in the epidermis. *J. Dermatol. Sci.*, 2000, 24, Suppl. 1, p. S29–S38.
50. **Watanabe, S., Kano, R., Sato, H., Nakamura, Y. et al.** The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2001, 116, 5, p. 769–773.
51. **Wong, A. W., Hon, E. K., Zee, B.** Is topical antimycotic treatment useful as adjuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of the elbow or knee as a control. *Int. J. Dermatol.*, 2008, 47, 2, p. 187–191.
52. **Zargari, A., Midgley, G., Back, O., Johansson, S. G. et al.** IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy*, 2003, 58, 4, p. 306–311.

*Do redakce došlo 22. 10. 2009.*

*MUDr. Dušan Buchvald, CSc.*
*Detská dermatovenerologická klinika LFUK a DFNsP*
*Limbová 1*
*833 40 Bratislava*
*Slovenská republika*
*e-mail: buchvald@nextra.sk*