

Trichophyton indotineae Kano 2021 (*Trichophyton mentagrophytes* ITS
Genotyp VIII Nenoff, Verma & Uhrlaß 2019)

Allgemein

Trichophyton (T.) indotineae ist eine neue Dermatophyten-Art, welche sich von Indien und dem indischen Subkontinent ausgehend in eine Vielzahl Länder weltweit ausbreitet. Der Pilz ist identisch mit dem erst 2019 beschriebenen Genotyp VIII innerhalb des *T. mentagrophytes/T. interdigitale*-Komplexes.



Abb. 1 Flach austrahlende, weiß-beige Kolonien von *Trichophyton (T.) indotineae* auf Sabouraud-Glukose-Agar mit Cycloheximid.

Taxonomie

Der Genotyp VIII von *T. mentagrophytes* ist einer von mehr als 10 bekannten bisher beschriebenen Genotypen innerhalb des *T. mentagrophytes/T. interdigitale*-Komplexes. Die Genotypen I bis IV der damaligen Spezies *T. interdigitale* wurden bereits 2010 von Heidemann et al. beschrieben. Die beiden Genotypen I und II gehören weiterhin zur anthropophilen Art *T. interdigitale*, die Genotypen III und IV waren zoophil. Die zoophile Spezies *T. mentagrophytes* umfasst aktuell neben dem zuerst in Indien beschriebenen ITS-Genotyp VIII die weiteren *T. mentagrophytes*-Genotypen III, III*, IV, V, VII, IX, XXV, XXVI, XXVII und XXVIII. Zusätzlich wird immer wieder auch ein sogenannter intermediärer („mixed“) Genotyp von *T. interdigitale/T. mentagrophytes* (II*) isoliert. Genotyp II* gehört phylogenetisch eher in das Cluster der anthropophilen Stämme, er weist jedoch ein zoophiles Übertragungsverhalten auf. Im Jahr 2019 wurden im Iran weitere fünfzehn Genotypen innerhalb des *T. mentagrophytes/T. interdigitale*-Komplexes beschrieben. Das sind die drei anthropophilen ITS Genotypen X, XI und XII innerhalb von *T. interdigitale*. Weitere zwölf iranische Genotypen – XIII bis XXIV – finden sich dagegen im zoophilen Cluster von *T. mentagrophytes*.

Trichophyton mentagrophytes Genotyp VIII oder *Trichophyton indotineae*?

T. mentagrophytes Genotyp VIII wurde zunächst, im Jahr 2018, als die ersten Stämme der neuen Spezies in Indien molekular differenziert worden sind, *T. interdigitale* zugeordnet.

Diese Eingruppierung basierte auf einer molekularen Identifizierung mittels Sequenzierung der ITS-Region der Pilz-rDNA von Isolaten aus Delhi. Die Sequenzierung bezog sich damals auf Vergleichssequenzen, die in der Datenbank des National Center for Biotechnology Information [NCBI] in Bethesda, Maryland, USA, hinterlegt waren. Grund dafür ist, dass bis 2016 noch alle Stämme innerhalb des Spezies-Komplexes *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* übereinstimmend als *T. interdigitale* klassifiziert wurden. Erst mit der Neufassung der Taxonomie im Jahr 2016/2017 wurde wieder in die beiden unterschiedlichen Spezies *T. mentagrophytes* (zoophil) und *T. interdigitale* (anthropophil) unterschieden. Diese Klassifikation ist heute in der Dermatologie und Mykologie bindend und sollte unbedingt angewendet werden.

Trichophyton indotineae - eine neue Dermatophyten-Spezies

Die aktuelle Bezeichnung von *T. mentagrophytes* Genotyp VIII hat sich geändert. Entsprechend der neuen Klassifikation der Dermatophyten ordnet man den Genotyp VIII von *T. mentagrophytes* jetzt als *T. indotineae* ein.



Abb. 2 Detail von teils flauschig, teils pudrig-granulären Kolonien auf Sabouraud-Glukose-Agar im Schrägagarröhrchen.

Innerhalb eines Spezies-Komplexes gibt es, wie oben erläutert, zahlreiche Genotypen, die auch als kryptische Spezies („cryptic species“) oder „molekulare Geschwister“ („molecular siblings“) bezeichnet werden. Es ergibt nur Sinn, solche Genotypen auch als eigenständige Spezies zu beschreiben, wenn sie morphologisch gut differenzierbar und klinisch bedeutsam sind (bspw. erhöhte Pathogenität, verändertes Reservoir, Kontagiosität und u. U. Resistenz gegenüber Antimykotika). Da dies für die meisten Genotypen nicht zutrifft, haben de Hoog et al. vorgeschlagen, diese „nur“ als „clonal offshoots“ zu bezeichnen. *T. indotineae* ist morphologisch nicht von *T. mentagrophytes* zu differenzieren, weist aber ein neues Übertragungsmuster auf (anthropophil statt zoophil) und eine hochgradige Terbinafin-Resistenz. Ob diese Spezies auch virulenter ist, muss noch in Studien nachgewiesen werden. Erstmals finden sich Sequenzen des späteren Genotyps VIII von *T. mentagrophytes* beziehungsweise *T. indotineae* übrigens bereits im Jahr 2008 in der NCBI-Datenbank. Aus Japan stammt eine dieser Sequenzen, damals noch unter der Spezies-Bezeichnung *Arthroderma benhamiae* (*T. benhamiae*) hinterlegt. Ein weiterer Stamm oder eine Sequenz

stammte aus Australien und ist ebenfalls als *Arthroderma benhamiae* (*T. mentagrophytes*) hinterlegt.

Makroskopie

T. indotineae ist makroskopisch nicht oder nur bedingt von anderen Genotypen des *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale*-Komplexes zu unterscheiden. Der schnell wachsende Dermatophyt hat zentral beige gefärbte, flache, mit Hyphenbündeln versehene, ausstrahlende Kolonien, die einen hellen, weißen Rand aufweisen. Darüber hinaus können die Kolonien auch eine körnig gipsartige, cremefarbene, gelbliche bis hellbraune Oberfläche ausbilden. Die Kolonierückseite ist glatt und beige, gelb bis hellbraun pigmentiert, manchmal jedoch auch braunrot, Ocker bis dunkelbraun gefärbt.



Abb. 3 **a** Weiße, zentral beige gefärbte, pudrige und granuläre Kolonien von *T. indotineae* auf Sabouraud-Glukose-Agar ohne Cycloheximid. **b** Gelbe Rückseite von *T. indotineae* auf Sabouraud-Glukose-Agar **c** flauschige Subkultur auf SGC2 Agar ohne Cycloheximid (Sabouraud Gentamicin Chloramphenicol 2, bioMérieux SA, Nürtingen, oben) und granuläre Kolonien auf Sabouraud-Glukose-Agar mit Gentamicin und Chloramphenicol ohne Cycloheximid (BD Becton Dickinson, Heidelberg, unten) **d** Rückseite der Subkulturen auf SGC2 Agar (oben) und auf Sabouraud-Glukose-Agar (BD Becton Dickinson, Heidelberg, unten) **e** Subkultur mit granulären Kolonien auf Sabouraud-Glukose-Agar mit Cycloheximid (DERM, bioMérieux, Nürtingen, oben) mit Rotfärbung des Indikatormediums und pudrige Subkultur auf Sabouraud-Glukose-Agar mit Cycloheximid (Mycosel, BD Becton Dickinson, Heidelberg, unten) **f** Gelbbraun gefärbte Rückseite der Subkulturen (von e).

Mikroskopie

Auch mikroskopisch ist dieser 'Clonal offshot' nicht von anderen Genotypen des *Trichophyton mentagrophytes*/*Trichophyton interdigitale*-Komplexes zu unterscheiden. *T. indotineae* ist ebenso wie die weiteren Genotypen von *T. mentagrophytes* reichlich sporulierend. Die kugelig runden Mikrokonidien ordnen sich in Botrytis- oder Traubenform an. Dagegen weisen die glatten und dünnwandigen Makrokonidien Keulen- oder Zigarrenform auf. Auch verschieden große, runde bis ovale und deformierte Chlamydosporen finden sich mikroskopisch. Weiterhin kann man in älteren Kulturen oft reichlich Spiralhyphen sehen.

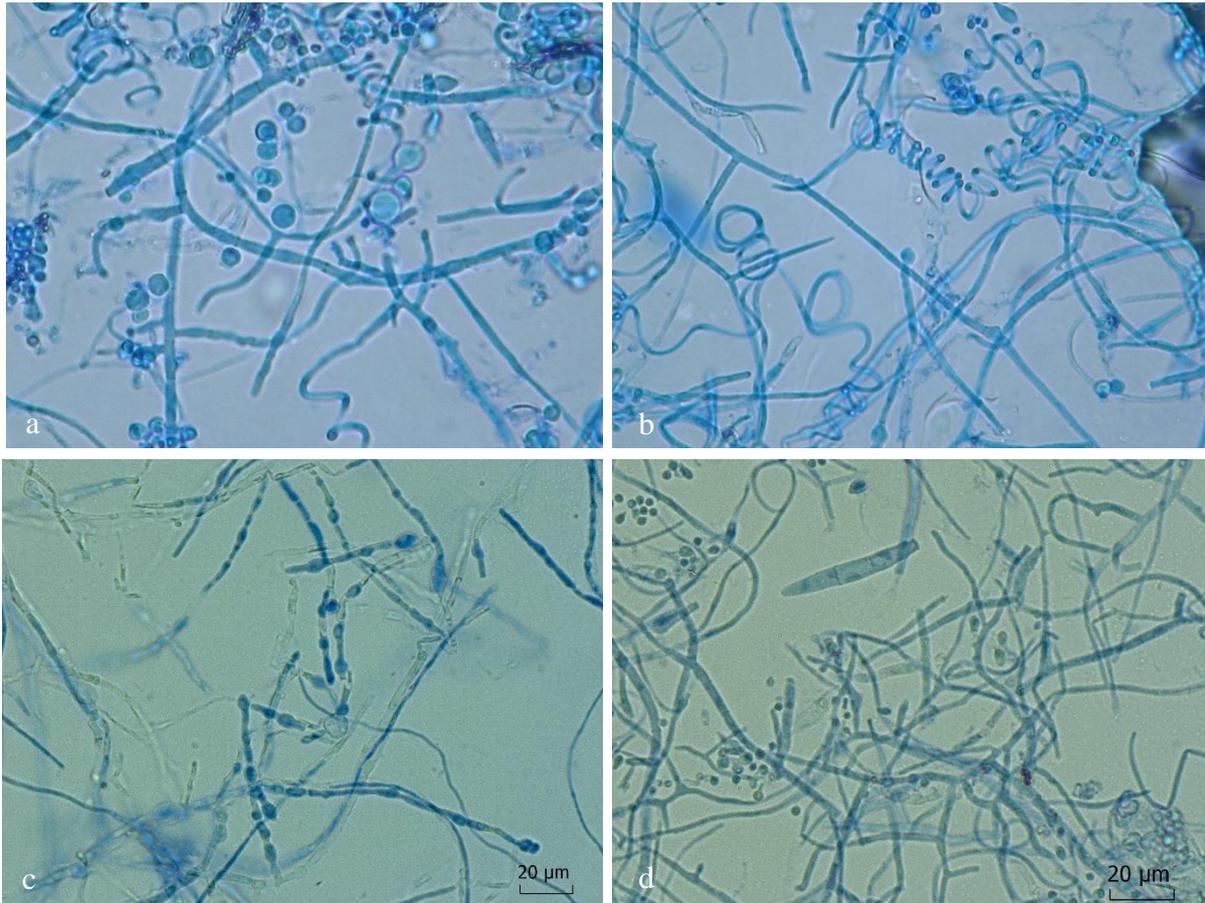


Abb. 4 a Mikroskopisches Bild von *T. indotineae* mit zahlreichen runden Mikrokonidien, Chlamydosporen und einigen Spiralhyphen **b** Spiralhyphen und Chlamydosporen **c** Phialophore von *T. indotineae* **d** Zigarren-förmige, fast Spindel-artig geformte Makrokonidie von *T. indotineae*

Physiologische Eigenschaften

Der Urease-Test (innerhalb von 1 bis 3, bis maximal 5 Tagen Rotfärbung des Harnstoffagars nach Christensen) ist nur bei einem kleinen Teil der *T. indotineae*-Stämme positiv (27,1 %) und überwiegend negativ. Die Haarperforation von *T. indotineae* ist ebenfalls lediglich bei 27,08 % der Stämme positiv.

Molekularbiologischer Spezies-Nachweis

Da *T. indotineae* weder makroskopisch noch mikroskopisch eindeutig identifiziert werden kann, ist eine klare Differenzierung mittels PCR-basierter Methoden und Sequenzierung der Internal Transcribed Spacer (ITS) Region der rDNA erforderlich. Die aktuell verfügbaren kommerziellen PCR-Systeme sind nicht in der Lage, den Genotyp VIII von *T. mentagrophytes* bzw. *T. indotineae* zu erkennen. Entweder wird die Spezies pauschal als dem *T. interdigitale*/*T. mentagrophytes*-Komplex zugehörig identifiziert (RT-PCR), oder der Pilz wird zwar richtig als *T. mentagrophytes* nachgewiesen, kann dann jedoch nicht als Genotyp VIII erkannt werden (PCR/Microarray).

Klinisches Bild

Dermatophytosen durch *T. indotineae* betreffen primär den Hautfaltenbereich in den Leisten und im Schritt sowie gluteal. Von einer Tinea cruris ausgehend entwickelt sich eine Tinea corporis mit Beteiligung der Gluteal- und Oberschenkelregion. Die Hautveränderungen sind hoch entzündlich und jucken stark. Eine Ausbreitung auf den gesamten Körperstamm ist möglich. Die Maximalvariante der Tinea corporis - die Erythrodermie - tritt in Indien regelmäßig auf. Betroffen sind Menschen jeden Alters, auch Kinder und Jugendliche. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Die Autoinokulation ins Gesicht führt zur Tinea faciei durch *T. indotineae*. Eine morphologische Sonderform ist die Tinea pseudoimbricata. In Indien finden sich zudem häufig Striae rubrae und Striae albae sowie eine Atrophie der Haut im Bereich der Dermatophytosen. Sie sind Zeichen einer Steroid-induzierten Schädigung, bedingt durch den Missbrauch topischer Glukokortikosteroide, u.a. Clobetasol.

Infektionsquellen und Übertragungswege

T. indotineae wird fast ausschließlich von Mensch-zu-Mensch übertragen. Tierische Infektionen oder Infektionsquellen sind nur in Ausnahmefällen (Polen, Ägypten und Indien) dokumentiert. Man geht von einer sogenannten obligaten Anthroposierung dieser Spezies durch Wirts-Adaptation aus, d.h. weg vom Tier und hin zum Menschen.

T. indotineae hat sich ausgezeichnet an die Bedingungen auf der menschlichen Körperoberfläche adaptiert und wird zudem auch sehr leicht auf andere Menschen übertragen. Das geschieht auf direktem Wege durch Körperkontakt. Aber auch eine indirekte Übertragung scheint möglich. Diese kann über unbelebte Oberflächen der Wohnumgebung, des Sanitärtraktes, im Bad und auch über kontaminierte Bett- und Körperwäsche erfolgen.

Geografische Verteilung von *Trichophyton indotineae*

Infolge der Globalisierung ist der neue Dermatophyt – ein Emerging Pathogen – in vielen Ländern außerhalb Asiens isoliert worden. Inzwischen finden sich Infektionen durch den überwiegend Terbinafin-resistenten Dermatophyten weltweit. Über arabische Länder, u.a. das Emirat Dubai, Oman oder Bahrain und Saudi-Arabien, auch über den Iran und Irak, breitet sich *T. indotineae* in Richtung Europa aus. Über die meisten außerindischen Patienten mit Tinea durch diese Spezies wurde in Deutschland berichtet. Darüber hinaus wurde der Erreger in weiteren Ländern isoliert und durch Sequenzierung bestätigt, u. a. in Frankreich, Belgien, Dänemark, Estland, Finnland, Iran, Schweiz, Griechenland, jedoch auch in China, Australien und Kanada.

Terbinafin-Resistenz von *Trichophyton indotineae*

Die Terbinafin Resistenz von *T. indotineae* wurde zunächst klinisch beobachtet, erkennbar daran, dass eine Dermatomykose trotz adäquater oraler antimykotischer Therapie nicht auf die Behandlung anspricht und es zu einer Verschlechterung kommt. Dem kann eine *In vitro*-Resistenz oder zumindest eine verminderte *In vitro*-Empfindlichkeit der jeweiligen Dermatophyten entsprechen. An erster Stelle betrifft das Therapieversagen von Terbinafin jedoch indische Stämme von *T. indotineae*.

In einer Multicenterstudie in Indien waren bis zu 76 % der Isolate dieser Spezies *in vitro* gegenüber Terbinafin resistent und immerhin 57,1 % der untersuchten *T. rubrum*-Isolate. Die Patienten mit Dermatophytosen durch *T. indotineae* sprechen nicht mehr auf eine topische oder orale Behandlung mit diesem Allylamin an.

In Deutschland und anderen Ländern muss ebenfalls mit Therapie-refraktären Verläufen bei Tinea cruris und Tinea corporis durch *T. indotineae* gerechnet werden. Die Herausforderung besteht in der akkuraten Speziesidentifizierung des Isolates mit molekularen Methoden, der Empfindlichkeitstestung gegenüber Terbinafin entweder mit einer einfachen Breakpoint-Methode oder besser mit einem standardisierten Mikrodilutionstest nach EUCAST Def. 11.0. Zusätzlich kann eine Mutationsanalyse des Squalenepoxidase- (SQLE) Gens mittels Sequenzierung durchgeführt werden, aktuell auch mittels RT-PCR. Darauf basierend kann letztlich konsequent topisch und vor allem oral behandelt werden.

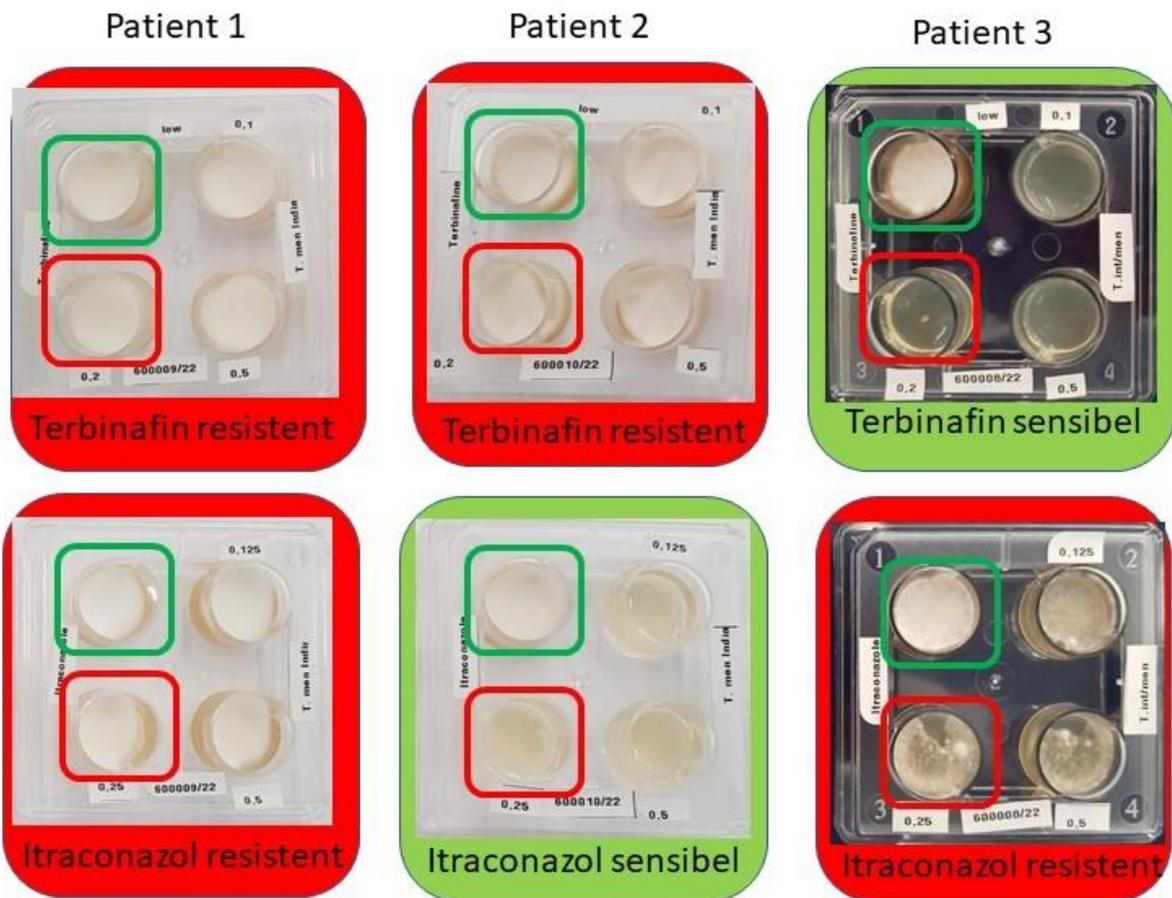


Abb. 5 In-house-Resistenztest von *T. indotineae* auf Terbinafin (oben) und Itraconazol (unten). Links oben ist jeweils grün markiert die Wachstumskontrolle. Links unten ist der Breakpoint rot markiert. Der Stamm von Patient 1 ist gegen Terbinafin und Itraconazol resistent. *T. indotineae* von Patient 2 ist Terbinafin-resistent und Itraconazol-sensibel. Patient 3 weist einen Terbinafin-sensiblen und Itraconazol-resistenten Stamm von *T. indotineae* auf.

Therapie

Terbinafin hat bei den hier beschriebenen chronisch-rezidivierenden Dermatophyosen, weder topisch, noch systemisch appliziert, eine Wirkung. Es besteht überwiegend eine *In vitro*-Resistenz von *T. indotineae* gegenüber Terbinafin. Dem entspricht der Nachweis einer oder mehrerer Punktmutationen mit Aminosäuresubstitution an Position L393F oder F397L des Squalenepoxidase-Gens. Mittel der Wahl zur Behandlung einer Dermatophyose durch diesen Erreger ist Itraconazol. Die Dosierung beträgt 100 mg Itraconazol zweimal täglich für 4 bis 8 Wochen, im Einzelfall bis 12 Wochen. Neuerdings wird auch das besser bioverfügbare SUBA (Super Bioavailability)-Itraconazol erfolgreich eingesetzt. Aufgrund der besseren Resorption sind hierbei 50 mg ausreichend, zweimal täglich für den gleichen Zeitraum wie für konventionelles Itraconazol gegeben. Für die anderen verfügbaren oralen Antimykotika wie Fluconazol oder Griseofulvin finden sich, wie für Terbinafin, ebenfalls erhöhte minimale Hemmkonzentrationen (MHK) gegen *T. indotineae*. Zur Lokaltherapie kommen Amorolfiin,

Azolantimykotika wie Bifonazol, Clotrimazol, Miconazol oder Sertaconazol, außerdem Ciclopirox in Betracht.

Literatur

de Hoog GS, Dukik K, Monod M, Packeu A, Stubbe D, Hendrickx M, Kupsch C, Stielow JB, Freeke J, Göker M, Rezaei-Matehkolaei A, Mirhendi H, Gräser Y (2017) Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. *Mycopathologia* 182:5–31. doi:10.1007/s11046-016-0073-9

de Hoog GS, Guarro J, Gené J, Ahmed S, Al-Hatmi AMS, Figueras M, Vitale RG (2020) The ultimate benchtool für diagnosis. In: Atlas of clinical fungi. 4th Online Edition, Version 1.4.1., Utrecht, The Netherlands: Centraalbureau Voor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain. <http://www.clinicalfungi.org/page/Atlas%20Online>. Zugegriffen: 31. Januar 2021, 10 Uhr

Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, Hipler U-C, Krüger C, Koch D, Wittig F, Verma SB, Singal A, Gupta S, Vasani R, Saraswat A, Madhu R, Panda S, Das A, Kura MM, Kumar A, Poojary S, Schirm S, Gräser Y, Paasch U, Nenoff P (2020) Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses* 63:717–728. doi:10.1111/myc.13091

Heidemann S, Monod M, Gräser Y (2010) Signature polymorphisms in the internal transcribed spacer region relevant for the differentiation of zoophilic and anthropophilic strains of *Trichophyton interdigitale* and other species of *T. mentagrophytes* sensu lato. *Br J Dermatol* 162:282–295. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09494.x

Kong X, Tang C, Singh A, Ahmed SA, Al-Hatmi AMS, Chowdhary A, Nenoff P, Gräser Y, Hainsworth S, Zhan P, Meis JF, Verweij PE, Liu W, de Hoog GS (2021) Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the *Trichophyton mentagrophytes* species complex. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e0005621. doi:10.1128/AAC.00056-21

Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Burmester A, Hipler UC, Wittig F, Krüger C, Nenoff K, Wiegand C, Saraswat A, Madhu R, Panda S, Das A, Kura M, Jain A, Koch D, Gräser Y, Uhrlaß S. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes* – a molecular study. *Mycoses* 2019; 62 (4): 336-356.

Taghipour S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A, Ansari S, Katirae F, Rafiei A, Shokohi T, Abastabar M, Taraskina AE, Kermani F, Diba K, Nouripour-Sisakht S, Najafzadeh MJ, Pakshir K, Zomorodian K, Ahmadikia K, Rezaei-Matehkolaei A (2019) *Trichophyton mentagrophytes* and *T. interdigitale* genotypes are associated with particular geographic areas and clinical manifestations. *Mycoses* 62:1084–1091. doi:10.1111/myc.12993

Tang C, Kong X, Ahmed SA, Thakur R, Chowdhary A, Nenoff P, Uhrlaß S, Verma SB, Meis JF, Kandemir H, Kang Y, de Hoog GS (2021) Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype *T. indotineae*. *Mycopathologia* 186:315–326. doi:10.1007/s11046-021-00544-2