Pathologe 2013 · 34:501–502
 DOI 10.1007/s00292-013-1827-5
 Online publiziert: 24. Oktober 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

K. Tintelnot

Konsiliarlabor für Kryptokokkose, Scedosporiose und importierte Systemmykosen,
 Robert Koch-Institut, Berlin

Diagnostik von Pilzinfektionen – wie weit sollte die Erregeridentifizierung gehen?

Liebe Leserinnen und Leser,

manche mögen sich fragen: wie kommt eine Mikrobiologin auf die Idee, ein Schwerpunktheft zu Pilzinfektionen für Pathologen zu editieren!

Nun: meine eigene berufliche Laufbahn begann in der Pathologie, und ich erinnere mich lebhaft an das überschaubare Spektrum von Mykoseerregern, die wir differenzialdiagnostisch berücksichtigten: *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor* und *Pneumocystis* (damals noch zu den Parasiten zählend), erst in Folge von AIDS kam *Cryptococcus* hinzu.

Analog des Sprichworts „was der Bauer nicht kennt, das...“ können wir feststellen: „was der Pathologe nicht kennt, das diagnostiziert er nicht“.

Erst die Beschäftigung mit der Mikrobiologie und speziell der Mykologie und mein damaliger Mentor H.P.R. Seeliger lehrten mich zu begreifen, dass das Spektrum humanpathogener Pilze vielfältiger war als angenommen.

Es ließe sich trefflich streiten, ob es nun 200 oder 500 verschiedene Pilzarten sind, die Infektionen bei Mensch und Tier hervorrufen, es sind jedenfalls so viele, dass selbst nach mehr als 20 Jahren mykologischer Diagnostik immer wieder neue Erreger hinzukommen. Auch ohne den Inhalt dieses Schwerpunkthefts studiert zu haben, liegt es auf der Hand, dass diese Erreger von Mykosen nicht alle aufgrund ihrer Histomorphologie differenziert werden können.

Wie weit sollte die Erregeridentifizierung denn gehen?! Entscheidend ist doch, dass eine invasive Pilzinfektion überhaupt

erkannt wird! Völlig richtig, doch eine adäquate Behandlung kann nur dann erfolgen, wenn der Erreger, welcher auch immer, eindeutig identifiziert wurde. Zur systemischen Therapie tiefer Mykosen stehen vornehmlich vier Substanzklassen zur Verfügung, die Unterschiede in der Empfindlichkeit von Mykoseerregern diesen Antimykotika gegenüber sind z. T. erheblich.

Während z. B. Posaconazol erfolgreich zur Prophylaxe und Therapie von *Candida*-Infektionen und Aspergillosen bei hämato-onkologischen Patienten eingesetzt wird, sind nicht alle Erreger von Mukor-mykosen (ehemals Zygomycosen) empfindlich gegenüber Posaconazol. Echinocandine sind potent zur Behandlung vieler Infektionen durch ascomyzetische Pilze (zu diesen zählen die meisten Erreger von Mykosen), doch weitgehend unwirksam bei Infektionen durch Basidiomyceten, z. B. durch *Trichosporon*-, *Cryptococcus*- oder *Coprinus*-Arten. Amphotericin B galt lange als ultima ratio bei lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, mit und ohne Kombination von 5-Flucytosin. Doch die meisten klinischen Isolate des *Scedosporium*-Komplexes, Schwärzepilze und andere, sind resistent gegenüber Amphotericin B.

Lautet nun die histopathologische Diagnose bei einer Infektion durch *Scedosporium apiospermum* aufgrund der Ähnlichkeit zu *Fusarium* oder *Aspergillus* vermeintlich „Aspergillose“, endet eine disseminierte Scedosporiose unter einer Therapie mit Amphotericin B letal. Die vorläufige Diagnose „Hyphomykose“ bzw.

„Hyalohyphomykose“ wäre in diesem Fall angemessen.

Insbesondere bei tiefen Mykosen sollte versucht werden, den Erreger zumindest auf Gattungs-, noch besser auf Speziesebene zu identifizieren. Zunehmend erfolgreich ist der molekularbiologische Erregernachweis auch aus formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem (FFPE) Material. Ich freue mich daher, dass sich die Kolleginnen Anne Bernhardt und Ulrike Zelck und die Kollegen Ralf Bialek und Volker Rickerts mit einem molekularbiologischen Beitrag an diesem Schwerpunkt beteiligt haben. Da die Mukor-mykose einen besonders foudroyanten Verlauf haben kann und so früh wie möglich identifiziert werden sollte, ist ihnen ein eigener Beitrag gewidmet (R. Bialek, U. Zelck). Obgleich die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bei der mykologischen Diagnostik noch im Aufbau begriffen ist, ist die Methode vielversprechend, nicht zuletzt zur Erfassung von Mischinfektionen, über deren Häufigkeit bislang keine harten Daten zur Verfügung stehen (V. Rickerts). Der Beitrag zur molekulargenetischen Pilzidentifizierung aus formalinfixierten, paraffineingebetteten (FFPE)-Proben bei zephaler Mykose zeigt die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen der Methodik bei längerer Einwirkung von Formalin (A. Bernhardt et al.).

Erlaubt sei mir folgende Bemerkung: wir sind umgeben von Pilzsporen, ohne Pilze würde unser Ökosystem nicht funktionieren. Doch dort, wo wir versuchen wollen, uns molekularbiologische Tech-

nik zu Nutzen zu machen, um Mykoseerreger zu identifizieren, haben bekannte Streuquellen von Pilzen nichts zu suchen. Von Bedeutung ist eine Aufarbeitung klinischer Proben unter strengen Kautelen, um eine Kontamination mit Pilzen aus der Umgebung zu verhindern – *cave*: kein Zuschneiden neben Blumentöpfen auf der Fensterbank!! A und O ist daher auch eine Plausibilitätskontrolle durch einen Vergleich des molekularbiologischen Ergebnisses mit dem histologischen Befund.

Die Taxonomie und die Nomenklatur von Pilzen sind verwirrend, selbst für Mykologen. Bezeichnend ist, dass aktuell um „one fungus – one name“ gestritten wird, da bislang die Teleomorphe (d. h. die sexuelle Vermehrungsform) einer Pilzart mit einem Namen belegt ist, die Anamorphe (asexuelle Form) aber mit einem anderen Namen, eine Synanamorphe u. U. mit einem dritten Namen, und dies alles für den gleichen Organismus!

Da aufgrund der taxonomischen Zuordnung von Pilzen nicht unbedingt auf die Empfindlichkeit gegenüber Antimykotika geschlossen werden kann, erfolgen Vorstellung und Diskussion der Pilze im ersten und dritten Beitrag dieses Hefts entsprechend der Mikromorphologie im Gewebe (Hyphen bzw. Hefen oder hefeähnliche Organismen, K. Tintelnot) und nicht nach taxonomischen Kriterien. Der Fokus liegt dabei auf tiefen Mykosen durch primär pathogene oder opportunistische Erreger.

Dem Beitrag „ZNS-Mykosen bei Immunkompetenz“ (K. Tintelnot et al.) geht eine mehrjährige Vorarbeit voraus und ein Ringen mit G.S. de Hoog, dem europäischen „Papst“ der Schwärzepilze und der mykologischen Taxonomie darum, wie denn dieses faszinierende Thema bei all seiner Komplexität verständlich für Mediziner zu präsentieren sei. Ich hoffe, dies ist uns gelungen.

Das Heft wird abgerundet mit dem ungewöhnlichen Fall einer importierten Kokzidioidomykose (A. Stich et al.). Die beiden letztgenannten Beiträge sind deshalb hervorzuheben, da sie zeigen, dass auch bei bekannter Immunkompetenz an die Möglichkeit einer tiefen, u. U. lebensbedrohlichen Pilzinfektion gedacht werden sollte.

Die Histopathologie ist das Maß aller Dinge aufgrund ihrer Objektivität. Daher sind Pathologinnen und Pathologen einem enormen Erwartungsdruck ausgesetzt, möglichst präzise Diagnosen zu stellen. Gerade dies ist bei opportunistischen Mykosen in der Regel *nicht* möglich.

Sofern Pilze im Gewebe nicht unzweifelhaft einem Erreger zuzuordnen sind, sollte das Motto bei einer histologischen Diagnose hinsichtlich der Präzision eines Mykoseerregers lauten: WENIGER IST MEHR!

Ich möchte Ihnen Mut machen, sich nicht dazu hinreißen zu lassen, beim Nachweis septierter, schlanker, unpigmentierter Pilzhypen im Gewebe gattungs- oder gar artspezifische Diagnosen zu stellen, sondern (sinngemäß) „Hyalohyphomykose, vereinbar mit.....“ auf den Befund zu schreiben, solange, bis ein Verdacht durch ergänzende Untersuchungen erhärtet wurde.

Hierbei sind maßgeblich auch die Kliniker angehalten, aussagefähige klinische Proben sowohl zur histologisch-zytologischen als auch zur mikrobiologischen Untersuchung einzusenden, und dies mit entsprechenden klinischen und anamnestischen Angaben! So ist für eine Einschätzung der Antimykotikaresistenz z. Zt. immer noch ein kultureller Erregernachweis nötig.

Mit diesem Schwerpunktheft „Pilzinfektionen“ ist nicht zuletzt der Wunsch verbunden, die Kooperation von Pathologen und Mikrobiologen zu fördern – zum Wohle der Patienten.

Ich danke Prof. Kuhnen für seine Hartnäckigkeit und seinen Zuspruch, diesen Schwerpunkt zustande zu bringen.

Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, wünsche ich eine anregende und lehrreiche Lektüre.

K. Tintelnot

Korrespondenzadresse

Dr. K. Tintelnot
Konsiliarlabor für
Kryptokokkose, Scedosporiose
und importierte
Systemmykosen,
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
TintelnotK@rki.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Tintelnot gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.