

Dermatofitozy powodowane przez *Microsporum canis* u kotów – charakterystyka i sposoby leczenia

Sebastian Gnat, Dominik Łagowski

z Zakładu Mikrobiologii Instytutu Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Dermatophytosis caused by *Microsporum canis* in cats - characteristics and treatment

Gnat S., Łagowski D., Sub-Department of Microbiology, Institute of Preclinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Dermatomycoses are the most common form of mycoses, which include superficial infections of the skin, particularly the epidermis, human hair and nails, and animal hair, horns, claws and hooves. Once the etiological agent is identified as keratinolytic filamentous fungus classified as a dermatophyte, the infection is diagnosed as dermatophytosis, also known as ringworm or tinea. These fungi are cosmopolitan pathogens found in many ecological niches such as soil human and animal keratin tissues. This article describes the synthetic clinical picture of infections and the results of research related to the treatment of dermatophytoses caused by *Microsporum canis* in cats. The frequency of isolation of this pathogen from skin lesions is usually higher in cats than in dogs, and more than 90% of dermatophytic lesions in cats and 75% in dogs are etiologically related to this species. A critical factor in the spread of *M. canis* is the asymptomatic carriage, which is an increasingly common phenomenon in the cat population. Research conducted in recent years shows that up to 50% of people who come into contact with carriers are symptomatically infected. In addition, about 40% of patients with zoonotic infections with the *M. canis* experience treatment failures and relapses due to drug resistance, premature discontinuation of therapy by the patient, lack of penetration of the drug into the tissues, or its variable bioavailability.

Keywords: cat, dermatophytosis, *Microsporum canis*, zoonoses, transmission.

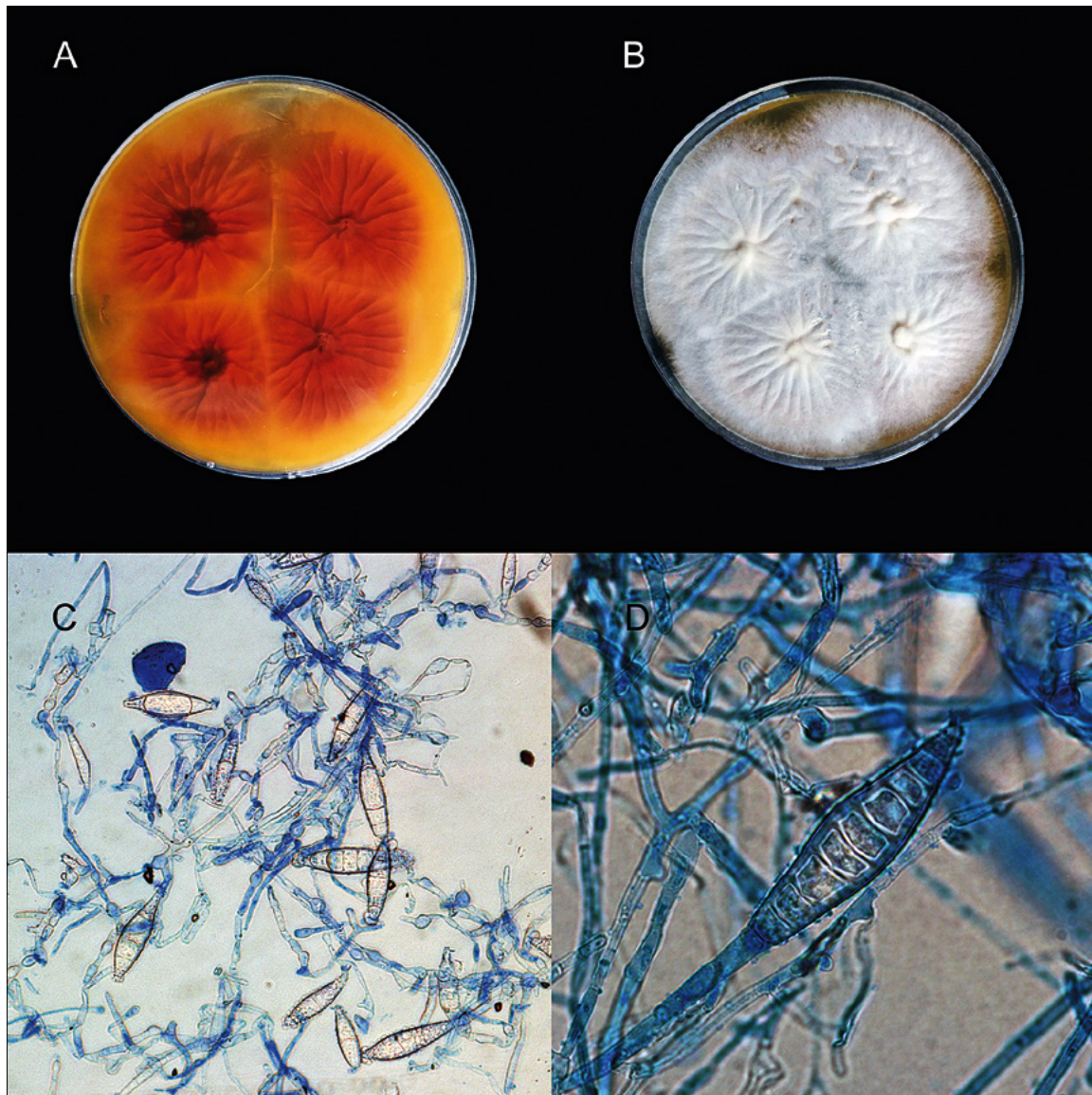
Dermatomykozy są najczęstszą postacią grzybic, które obejmują zakażenia powierzchniowe występujące na skórze, w tym szczególnie na naskórku oraz włosach i paznokciach u ludzi czy sierści, rogach, pazurach i kopytach u zwierząt, wywołane przez drożdżaki bądź grzyby strzępkowe. Gdy czynnik etiologiczny zostanie zidentyfikowany jako keratynolityczny grzyb strzępkowy sklasyfikowany jako dermatofit, infekcję diagnozuje się jako dermatofitozę, znaną również jako *ringworm* lub *tinea*. Grzyby te są kosmopolitycznymi patogenami spotykanymi w wielu niszach ekologicznych, takich jak gleba, a także ludzkie i zwierzęce tkanki keratynowe (1). Obecnie podawane jest, że ten typ zakażeń dotyka ok. 25% światowej populacji ludzi, a blisko połowę z nich stanowią zoonozy. Natomiast precyzyjnych danych określających prevalencję zakażeń u zwierząt nie ma obecnie w literaturze, co jest prawdopodobnie związane z trudnościami diagnostycznymi i coraz częściej notowanym bezobjawowym nosicielstwem grzybów w sierści (2).

W tym artykule scharakteryzowany jest syntetycznie obraz kliniczny zakażeń oraz wyniki badań

związanych z terapią dermatofitoz powodowanych przez *Microsporum canis* u kotów wraz z danymi analiz *in vitro* dotyczącymi wrażliwości tego patogenu na antymykotyki. Szczególna uwaga zwrócona jest na czas trwania terapii i jej skuteczność, a także na charakterystykę pojawiającej się oporności lekowej.

Ogólna charakterystyka *Microsporum canis*

Microsporum canis to dermatofit zoofilny, będący czynnikiem etiologicznym dermatomykoz u ludzi i zwierząt na całym świecie (3, 4). Z taksonomicznego punktu widzenia *M. canis* tworzy kompleks gatunkowy obejmujący dwa gatunki *sensu stricto*, tj. *M. canis* i *M. distortum* (5). Obydwa wymienione gatunki są zoofilne i w rutynowym postępowaniu diagnostycznym opartym o charakterystykę makro- i mikro-morfologiczną oraz analizę sekwencji ITS (Internal Transcribed Spacer) są nierozróżnialne (ryc. 1). Wyzwanie diagnostyczne stanowi również odróżnienie *M. canis* od *M. audouinii* i *M. ferrugineum*, szczególnie z zastosowaniem kryterium molekularnego, nawet analizy wielolokusowej (ang. multilocus; 6). Niemniej niszę ekologiczną tych trzech gatunków dermatofitów są odmienne, a właściwa identyfikacja stanowi niejednokrotnie podstawę eliminacji źródeł zakażenia i powstawania nawracających ognisk choroby (7). *Microsporum canis* jest dermatofitem związanym głównie z kotami i psami (8). Częstość izolacji tego grzyba ze zmian skórnych jest zwykle wyższa u kotów niż u psów, a ponad 90% zmian dermatofitowych u kotów i 75% u psów jest etiologicznie związanych z tym gatunkiem (9). Szczególnie wysoka zaraźliwość została odnotowana dla młodych kotów (2). Krytycznym czynnikiem w rozprzestrzenianiu się *M. canis* jest asymptotyczne nosicielstwo, będące coraz częstszym zjawiskiem w populacji kotów (8). Badania naukowe ostatnich lat wskazują, że aż do 50% ludzi mających kontakt z nosicielami ulega symptomatycznemu zakażeniu (9). Dodatkowo ok. 40% pacjentów z zoonotycznymi zakażeniami o etiologii *M. canis* doświadcza niepowodzeń leczenia i nawrotów choroby z powodu zjawiska oporności lekowej drobnoustroju, przedwczesnemu zaniechaniu terapii przez pacjenta, braku przenikania leku do tkanek lub jego zmiennej biodostępności (10). Transmisja *M. canis* na ludzi następuje poprzez bezpośredni kontakt z chorymi lub bezobjawowo zakażonymi zwierzętami, głównie kotami, lub w sposób pośredni po kontakcie z artrosporami obecnymi na przedmiotach, z którymi zwierzę miało styczność. Zarodniki te pozostają natywne w środowisku nawet do



Ryc. 1. Obraz makro- i mikromorfologiczny *Microsporium canis* uzyskanego z przypadku dermatofityzy u kota brytyjskiego długowłosego (British longhair). A: wygląd awersu na podłożu Sabourauda; B: wygląd rewersu; C: obraz mikromorfologiczny w powiększeniu 400×; D: obraz mikromorfologiczny w powiększeniu 1000× (C, D: barwienie błękitem laktofenolowym).

Kolonie są płaskie, rozłożyste, koloru białego do kremowego, z bawełnianą powierzchnią, na której mogą występować promieniste bruzdy. Rewers przybiera barwę od jasnożółtożółtej do brązowożółtej, ale mogą również występować szczepy niepigmentowane. W obrazie mikromorfologicznym stwierdza się liczne makrokonidia, zazwyczaj kształtu wrzecionowatego wielokomorowe z 5–15 komórkami, brodawkowate i grubościennie, zazwyczaj na końcu dystalnym nieregularne, charakterystycznie zagięte. Mikrokonidia występują sporadycznie, są nieliczne o kształcie gruszkowatym lub maczugowatym

18 miesięcy (11). Zakażenia powodowane przez *M. canis* przenoszone z człowieka na człowieka są również często opisywane w literaturze (8, 12).

U zwierząt zakażenia powodowane przez *M. canis* są najczęściej związane ze zmianami wieloogniskowymi, przypominającymi okrężne miejsca wyłysienia bądź łuszczenia sierści (ryc. 2; 13). Ponadto objawy kliniczne zakażenia *M. canis* u zwierząt są podobne do wywoływanych przez inne gatunki dermatofitów lub w przebiegu innych chorób skóry, dlatego do prawidłowej diagnozy bezwzględnie wymagane jest wykonanie identyfikacji gatunkowej patogenu, wskazanie potencjalnych źródeł środowiskowych zakażenia i leku, na który patogen będzie wrażliwy (9, 14). Częstość dermatofitoz u zwierząt jest zróżnicowana w zależności od wieku zwierzęcia, jego rasy i sposobu hodowli (2). U psów i kotów samce i młode osobniki

wykazują najczęściej symptomatyczne dermatofityzy na tle *M. canis*. Ponadto do rozwoju choroby predysponowane są osobniki znajdujące się w stanie immunosupresji. W przypadku kotów szczególne ryzyko pojawienia się wtórnej dermatofityzy związane jest z zakażeniami wirusem niedoboru immunologicznego (FIV) lub wirusem białaczki (FeLV), u zwierząt z chorobami nowotworowymi, leczonymi lekami immunosupresyjnymi lub po długotrwałej antybiotykoterapii (15). Z kolei niektóre rasy psów, tj. yorkshire teriery, jack russell terier i pekińczyk, oraz koty perskie, himalajskie i inne długowłose bywają z wysoką częstotliwością pacjentami weterynaryjnymi z tych powodów (7, 16). Natomiast u ludzi zmiany chorobowe są zlokalizowane, ograniczone do poszczególnych okolic ciała i tak wyróżnić można najczęściej powodowaną przez *M. canis* grzybicę skóry gładkiej (*tinea*

Ryc. 2. Zmiany chorobowe powodowane przez *Microsporium canis* u kota i człowieka



corporis) i rzadziej notowaną grzybicę skóry owłosionej głowy (*tinea capitis*; 3). Prewalencja zakażeń znacznie różni się pomiędzy regionami geograficznymi, ze szczególnym nasileniem w krajach o klimacie ciepłym i wilgotnym, a także jest zróżnicowana pomiędzy płciami, grupami wiekowymi, zawodowymi, występowaniem chorób towarzyszących czy nawet stylem życia. W naszych szerokościach geograficznych istotnym elementem zwiększonej zapadalności na dermatomykozy jest również pora roku, zwłaszcza okres wiosenny i wczesno jesienny predysponują do tych zakażeń (7, 8, 9, 17). Przykładowo u ludzi w wieku powyżej 16 lat kobiety częściej zgłaszają się po poradę lekarską z przyczyn dermatomykoz niż mężczyźni. Z kolei mężczyźni z dermatofitozami to często sportowcy uprawiający zapasy, a pośród osób starszych wyższe prawdopodobieństwo zakażenia przypisywane jest hodowcom psów i kotów w mieszkaniach (18).

Ze względu na wysoce zaraźliwy charakter zakażeń powodowanych przez *M. canis* zastosowanie leczenia przeciwgrzybiczego wydaje się obowiązkowe, szczególnie w aspekcie dalszych transmisji, które mogą doprowadzić do powstawania ognisk i kontaminacji środowiska (4). Obecnie dostępny jest szeroki wachlarz doustnych i miejscowych środków przeciwgrzybiczych, a leki takie jak gryzeofulwina, terbinafina, itraconazol i flukonazol są w literaturze wymieniane najczęściej w kontekście terapii dermatofitoz u ludzi i zwierząt (19, 20, 21, 22).

Terapia konwencjonalna

O wyborze odpowiedniego leczenia w zakażeniach powodowanych przez *M. canis* decyduje przede wszystkim miejsce ciała objęte zmianami chorobowymi oraz rozległość tych zmian. W drugiej kolejności pod uwagę brana jest udokumentowana badaniami skuteczność leku, skutki uboczne, jakie powoduje, i farmakokinetyka (23). Pomimo dostępności ośmiu klas leków przeciwgrzybiczych przeznaczonych do użytku klinicznego leki te prezentują ograniczone spektrum w kontekście dostępnych dla nich celów komórkowych. Aż cztery klasy leków, tj. polieny, azole, alliloaminy i pochodne morfoliny, działają na poziomie

błony komórkowej (21). Dodatkowo polieny nie znalazły jak dotąd zastosowania w terapii dermatomykoz, chociaż jako leki grzybobójcze cechują się nieporównywalnie wyższą aktywnością przeciwgrzybiczą w porównaniu z pozostałymi (1). Z kolei pochodne azolowe, mające właściwości grzybostatyczne, pomimo najszerszego spektrum działania są obarczone zjawiskiem tzw. oporności nabytej, opisywanej w literaturze z coraz większą częstotliwością (4, 21). Ponadto leki azolowe wchodzą w interakcje z innymi lekami, co stwarza niejednokrotnie duże problemy w odniesieniu do pewnych grup pacjentów (1). W kontekście penetracji zakażonych, silnie skeratyzowanych tkanek leki azolowe nie są równocenne. W praktyce klinicznej przejawia się to znaczenie częstszym stosowaniem preparatów zawierających itraconazol niż tych posiadających w składzie flukonazol, z uwagi na lepsze właściwości lipofilne pierwszego z wymienionych (24). W odróżnieniu od leków azolowych, alliloaminy i pochodne morfoliny wykazują wobec komórek grzybów, w tym dermatofitów, wysoką aktywność grzybobójczą (20, 21).

W przypadku terapii dermatofitoz u kotów miejscowa i ogólnoustrojowa terapia przeciwgrzybicza wdrożona wyłącznie dla leczenia zwierzęcia jest niewystarczająca. Niejednokrotnie kluczowym czynnikiem powodującym nawroty choroby, a nawet powstawanie ognisk, jest kontaminacja środowiska przez artrospory *M. canis* (25). Sukces terapeutyczny zależy zatem od jednoczesnego wyleczenia zwierzęcia i dekontaminacji miejsc jego przebywania, np. poprzez odkażenie bądź usunięcie elementów stanowiących miejsca noclegowe kotów, przybory do higieny zwierząt, ich zabawki oraz dezynfekcję narzut, pościeli i ubrań właścicieli połączone z czyszczeniem mebli tapicerowanych (15). W literaturze naukowej dostępne są wyniki kilku badań klinicznych *in vivo* dotyczących leczenia dermatofitoz spowodowanych przez *M. canis* u kotów (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Dane z tych badań przedstawione są w tabeli 1. Wysunięte na ich podstawie wnioski wskazują, że najskuteczniejszy sposób terapii stanowią miejscowo stosowane preparaty z mikonazolem w połączeniu z chlorheksydyną (4). Inne leki o wysokiej efektywności obejmują klotrimazol

Tabela 1. Wyniki badań klinicznych dotyczące miejscowego i ogólnoustrojowego leczenia dermatofitoz powodowanych przez *Microsporium canis* u kotów wraz z efektami terapii

Testowane leki	Protokół podawania	Długość terapii	Liczba badanych zwierząt	Efekt terapii	Piśmiennictwo
Enilkonazol + gryzeofulwina (grupa 1) lub enilkonazol + lufenuron (grupa 2)	0,2% enilkonazol powierzchniowo raz w tygodniu; gryzeofulwina: 25 mg/kg/dwa razy dziennie doustnie; lufenuron: 60 mg/kg doustnie podawany dwukrotnie w odstępie miesiąca	1 miesiąc	grupa 1: 36, grupa 2: 64, w sumie 100 kotów	zakończona niepowodzeniem	Guillot i wsp. (26)
Gryzeofulwina (grupa 1) vs. mikonazol/chlorheksydyna + gryzeofulwina (grupa 2)	gryzeofulwina: 50 mg/kg/raz dziennie doustnie; 2% mikonazol/2% chlorheksydyna, powierzchniowo w szamponie	2,5 miesiąca	grupa 1: 7 kotów; grupa 2: 7 kotów, w sumie 14 zwierząt	pełne wyleczenie w obydwu grupach, z tym że zmiany kliniczne w grupie otrzymującej terapię miejscową zmniejszyły się szybciej niż w grupie otrzymującej samą terapię systemową	Paterson i wsp. (27)
Gryzeofulwina vs. mikonazol/chlorheksydyna + gryzeofulwina	gryzeofulwina: 50 mg/kg/raz dziennie doustnie; 2% mikonazol/2% chlorheksydyna, powierzchniowo w szamponie	3 miesiące	21 kotów	pełne wyleczenie, zwiększenie efektywności terapii po stosowaniu szamponu dwa razy w tygodniu łącznie z gryzeofulwiną	Sparkes i wsp. (28)
Gryzeofulwina (grupa 1) vs. itraconazol (grupa 2) vs. Kontrola (grupa 3)	gryzeofulwina: 50 mg/kg/raz dziennie doustnie; itraconazol: 10 mg/kg/raz dziennie doustnie; kontrola	3 miesiące	po 5 kotów w każdej grupie	pełne wyleczenie 10 kotów z grupy 1 i 2, grupa leczona itraconazolem jako pierwsza osiągnęła wyleczenie, a następnie grupa leczona gryzeofulwiną	Moriello i wsp. (4)
Terbinafina	30 mg/kg/raz dziennie doustnie	14 dni	12 kotów	pełne wyleczenie u 11 z 12 badanych zwierząt	Mancianti i wsp. (12)
Terbinafina	8,25 mg/kg/raz dziennie doustnie	21 dni	9 kotów	pełne wyleczenie u wszystkich zwierząt	Castañón-Olivares i wsp. (31)
Terbinafina	10–20 mg/kg/raz dziennie (grupa 1); 30–40 mg/kg/raz dziennie (grupa 2) podawane doustnie	4 miesiące	grupa 1: 9 kotów, grupa 2: 9 kotów, w sumie 18 zwierząt	pełne wyleczenie u wszystkich zwierząt	Kotnik i wsp. (32)

i enilkonazol stosowane miejscowo, z zastrzeżeniem, że nie mogą być używane w monoterapii. Natomiast ogólnoustrojowe leczenie jest zwykle wymagane, gdy zmiany kliniczne są rozległe lub gdy zostanie określony u kota status asymptomatycznego nosiciela (4). W tym przypadku skuteczna jest gryzeofulwina, a rezultaty terapeutyczne są szybsze, gdy lek ten podawany jest w połączeniu z jednoczesnym stosowaniem szamponu zawierającego mikonazol i chlorheksydynę dwa razy w tygodniu (28). Dane literaturowe wskazują także, że itraconazol jest lepszym wyborem niż gryzeofulwina ze względu na szybszy czas gojenia zmian powierzchniowych, tj. 56 dni dla itraconazolu w porównaniu do 70 dni dla gryzeofulwiny. Dodatkowo wykazano wysoką skuteczność terbinafiny, jednak niedawna izolacja opornego na ten lek szczepu *M. canis* z przypadku dermatofitozy kotów w Chinach (33) budzi obawy co do dalszego scenariusza narastania oporności lekowej. Takie przypadki zostały udowodnione dla innych dermatofitów, np. dla *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* (34, 35) i *Trichophyton mentagrophytes* (36, 37).

Należy mieć również na uwadze, że dostępne są szczepionki przeznaczone dla zwierząt towarzyszących, np. Felisvac MC produkowany przez Biowet Puławy Sp. z o.o. Badania potwierdziły skuteczność stosowania szczepionek w leczeniu dermatofitoz u kotów, szczególnie w wieku poniżej roku i chorujących

pierwszy raz (38). Szczepionka Felisvac MC jest monowalentna i zawiera antygeny *M. canis*. Dla skuteczności wymagane jest dwukrotne podanie preparatu w odstępie 10–14 dni, a odporność utrzymuje się od ok. 22 dnia po szczepieniu przez 9 do 12 miesięcy (38, 39). Po podaniu szczepionki nie stwierdzono występowania zarówno miejscowych, jak i ogólnoustrojowych działań niepożądanych (39).

Profil lekowrażliwości określony *in vitro*

Do oceny *in vitro* aktywności przeciwdrobnoustrojowej antymykotyków stosowane są zwyczajowo metody mikrorozcieńczeń, uważane obecnie za złoty standard i technikę referencyjną do badania wrażliwości na środki przeciwgrzybicze. Dwa protokoły badania są w rutynowym stosowaniu przez laboratoria mykologiczne, jeden z nich został przygotowany przez Europejski Komitet ds. Testów Wrażliwości Przeciwdrobnoustrojowej (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST), a drugi przez Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI; 40, 41, 42). W obu procedurach znalazły się wskazania tzw. wartości granicznych dla niektórych leków stosowanych w terapii przeciwko *Candida* spp. i *Aspergillus* spp., a dla dermatofitów wciąż brakuje takich danych. Zwyczajowo drobnoustroje dzieli się

Tabela 2. Wyniki analizy *in vitro* lekowrażliwości *Microsporum canis* wg procedury CLSI. Zakresy wartości MIC ($\mu\text{g/ml}$) podano dla azoli, gryzeofulwiny i terbinafiny

Liczba badanych szczepów	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							Piśmiennictwo
	FLU	ITZ	KTZ	TRB	GRE	POS	VOR	
5	0,125 \geq 64	0,001–0,125	nd.	0,001 \geq 0,5	0,125–64	0,015–0,125	0,001–0,2	Ghannoum i wsp. (40)
11	nd.	nd.	nd.	nd.	< 0,25–16	nd.	nd.	Chadeganipour i wsp. (41)
7	0,5–2	0,03–1	nd.	0,002–0,125	0,06–2	0,03–0,5	nd.	Singh i wsp. (50)
19	2–32	0,03–4	0,03–4	0,03–1	0,06–8	nd.	nd.	Araújo i wsp. (42)
20	nd.	0,06–4	0,125–16	0,03–16	nd.	nd.	nd.	Itoi i wsp. (43)
16	0,625–256	0,0009–0,5	0,0625–4	0,03–8	0,02–128	nd.	0,02–8	Adimi i wsp. (22)
94	nd.	nd.	nd.	0,004–0,25	nd.	nd.	nd.	Ghannoum i wsp. (44)
9	0,06–128	nd.	nd.	64–256	nd.	nd.	nd.	Barchiesi i wsp. (45)
1	0,01–64	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	Nyilasi i wsp. (46)
7	0,03–64	0,03–16	0,03–16	0,03–16	0,03–16	nd.	nd.	Afshari i wsp. (54)
2	2–4	0,125	nd.	nd.	2	nd.	nd.	Baghi i wsp. (47)

Objaśnienia: FLU – flukonazol; ITZ – itrakonazol; KTZ – ketokonazol; TRB – terbinafina; GRE – gryzeofulwina; POS – posakonazol; VOR – vorikonazol; nd. – brak danych

na trzy grupy w zależności od wyników badania lekowrażliwości, tj. (i) wrażliwe (badany lek jest zalecany w terapii), (ii) odporne (lek nie jest zalecany w leczeniu) oraz (iii) pośrednie (lek może być skuteczny, w zależności od określonych warunków; 22, 43). W literaturze naukowej dostępne są stosunkowo szerokie dane dotyczące profilu lekowrażliwości *in vitro* dla dermatofitów z rodzaju *Trichophyton*, zwłaszcza antropofilnych, a dane dla *M. canis* są bardzo skąpe. Ponadto wyniki nie są ze sobą spójne, a stosowanie różnych podejść metodycznych utrudnia ich prawidłową interpretację (44–48). Wyniki uzyskane w dostępnych badaniach cechuje duża zmienność wartości minimalnego stężenia hamującego (minimal inhibitory concentration, MIC), prawdopodobnie właśnie ze względu na brak standaryzacji różnych parametrów, które mogą wpływać na ostateczny wynik MIC (43). Zebrane dane dotyczące profilu lekowrażliwości dla *M. canis* są przedstawione w tabeli 2. W obecnej chwili wydaje się zasadnym kontynuowanie podobnych badań we współpracy wielośrodkowej, aby uzyskać dane, które mogłyby przyczynić się do opracowania nowych podejść terapeutycznych.

Oporność lekowa

Oporność lekową na antymykotyki można zdefiniować w dwóch kontekstach, jako oporność mikrobiologiczną lub kliniczną. Oporność kliniczna jest niepowodzeniem w eradykacji infekcji nawet przy podawaniu leków wykazujących aktywność *in vitro*, podczas gdy oporność mikrobiologiczna oparta jest na różnych mechanizmach molekularnych indukowanych w komórkach grzybów w celu przewyciężenia inhibicyjnego działania leków przeciwgrzybiczych (21, 49). Zarówno oporność kliniczna, jak również mikrobiologiczna może skutkować niepowodzeniem terapii (1).

Oporności lekowa opisana została dla wszystkich grzybów chorobotwórczych, chociaż częstotliwość tego zjawiska jest zróżnicowana w zależności

od grupy grzybów i badanego leku. U dermatofitów lekooporność jest szczególnie niebezpieczna, bowiem ma charakter narastający, w ostatnich latach porównywany do epidemii, z wysokim nasileniem obejmującej zwłaszcza Indie (50). Najwięcej doniesień naukowych dotyczy oporności antropofilnych szczepów *T. rubrum*, izolowanych z onychomykoz (51). W drugiej kolejności dane wskazują na rosnącą oporność zoofilnych szczepów *T. mentagrophytes*, szczególnie izolowanych z przypadków zoonoz (37). Ostatnie lata ujawniły również oporność na leki przeciwgrzybicze u *M. canis* (33). Skłoniło to środowisko mykologów do zastanowienia się nad dalszymi krokami postępowania. Jak dotąd bowiem zakażenia na tle *M. canis* zawsze były łatwe do leczenia środkami przeciwgrzybiczymi. Oporność kliniczną w przypadkach dermatofitoz trudnych do wyleczenia o etiologii *M. canis* opisuje się dla zakażeń przewlekłych trwających więcej niż cztery tygodnie od wdrożenia leczenia przeciwgrzybiczego lub nawracających w tym czasie (49). Obserwacje te wynikają z farmakokinetyki skórnej (PK) głównych leków stosowanych w terapii dermatofitoz, ponieważ zazwyczaj substancje te przenikają do warstwy rogowej naskórka przez trzy do czterech tygodni od przerwania terapii (52). Trzeba jednak zaznaczyć, że różne inne przyczyny mogą być związane z nawrotami zakażeń i są one związane z interakcjami lekowymi, słabą podatnością pacjenta, wchłanianiem zwrotnym lub wypłukiwaniem leku z warstwy rogowej, rozległością zakażenia, trudno dostępnym dla leku miejscem infekcji, niewłaściwym podawaniem leku, zaburzeniami układu odpornościowego i brakiem kontroli środowiska (53).

Pomimo coraz szerzej opisywanej mikrobiologicznej oporności lekowej u *M. canis* nie są dostępne jasno określone wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) leków, przy których można mówić o fenotypie opornym (1). Jak dotąd zjawisko oporności interpretuje się kryteriami ustalonymi dla grzybów *Candida* spp. i *Aspergillus* spp. W większości opracowań

naukowych podawane jest, że graniczna wartość MIC określona *in vitro* wynosi dla szczepów opornych 1 µg/ml. Wysokie wartości MIC zostały określone dla gryzeofulwiny badanej *in vitro* wobec *M. canis* (54). Badania na szczepach pochodzących od ludzi ujawniły dla tej substancji wartości MIC wyższe niż 3 µg/ml i średnicę strefy zahamowania mniejszą niż 26 mm (25 µg/krążek; 54). Takie wartości są uważane za graniczne stężenia dla skuteczności terapii przeciwko *T. rubrum*. Wydaje się, że obserwację można rozszerzyć także na *M. canis* i stwierdzić, że gryzeofulwina nie jest najlepszą opcją w leczeniu zakażeń zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Natomiast na podstawie analiz *in vitro* stwierdzono, że terbinafina i itrakonazol są skuteczniejszymi lekami w porównaniu z gryzeofulwiną, ponieważ uzyskiwane były wartości MIC zdecydowanie poniżej 1 µg/ml (9). Szczególny przypadek dotyczy oporności na flukonazol, gdzie o oporności można mówić przy wartościach MIC większych lub równych 64 µg/ml (53). W związku z tym, że wysokie wartości MIC zostały odnotowane dla flukonazolu testowanego *in vitro* wobec *M. canis*, coraz częściej w literaturze pojawia się wniosek, że flukonazol nie jest najlepszym wyborem do leczenia dermatofitoz wywołanych przez ten gatunek (53).

Podsumowanie

Coraz szersza gama dostępnych i z roku na rok taniejących antymykotyków skłania do wniosku, że terapie dermatofitoz powodowanych przez *M. canis* u kotów będą skuteczniejsze i pozbawione licznych skutków ubocznych. W chwili obecnej stan wiedzy

w tej kwestii powinien zostać znacząco rozszerzony, zwłaszcza o nowsze badania kliniczne i precyzyjne określenie profilu lekowrażliwości dla tego zoofilnego patogenu. Kwestia ta jest o tyle istotna, że notowany szybki przyrost odsetka przypadków trudnych do wyleczenia i nawracających może budzić niepokój o wkroczenie tych jednostek chorobowych na drogę wiodącą do epidemii. Ich wysoki potencjał zoonotyczny jest niewątpliwie zagrożeniem dla zdrowia hodowców, szczególnie w aspekcie posiadania kotów w mieszkaniach jako zwierząt blisko towarzyszących człowiekowi. Staje się również jasne, że terapia gryzeofulwiną i flukonazolem ma niższą skuteczność niż stosowanie itrakonazolu i terbinafiny, co jest potwierdzającym się wnioskiem w licznych badaniach.

Piśmiennictwo

1. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A.: Major challenges and perspectives in the diagnostics and treatment of dermatophyte infections. *J. Appl. Microbiol.* 2020, **129**, 212–232.
2. Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osińska M., Zięba P.: the Prevalence of Symptomatic Dermatophytoses in Dogs and Cats and the Pathomechanism of Dermatophyte Infections. *Postępy Mikrobiol. - Adv. Microbiol.* 2019, **58**, 165–176.
3. Ginter-Hanselmayer G., Weger W., Ilkit M., Smolle J.: Epidemiology of *tinea capitis* in Europe: Current state and changing patterns. *Mycoses.* 2007, **50**, 6–13.
4. Moriello K.A., Coyner K., Paterson S., Mignon B.: Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats. *Vet. Dermatol.* 2017, **28**, 266–e68.
5. Gnat S., Nowakiewicz A., Zięba P.: Taxonomy of Dermatophytes – the Classification Systems May Change But the Identification Problems Remain the Same. *Postępy Mikrobiol. - Adv. Microbiol.* 2019, **58**, 49–58.
6. de Hoog G.S., Dukik K., Monod M., Packeu A., Stubbe D., Hendrickx M., Kupsch C., Stielow J.B., Freeke J., Göker M., Rezaei-Matehkolaei A., Mirhendi H., Gräser Y.: Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes. *Mycopathologia.* 2017, **182**, 5–31.

RTGi^{erth}

jak w nazwie...

ULTRAKRÓTKIE CZASY EKSPOZYCJI
NAJWYŻSZE BEZPIECZEŃSTWO
BEZAWARYJNOŚĆ 20 lat < 1%

NIEMIECKA TECHNOLOGIA
JAPŃSKA PRODUKCJA

PONAD 800 LECZNIC W POLSCE
5 LAT GWARANCJI

APARATY RTG + WYPOSAŻENIE PRACOWNI



GIERTH POLSKA Sp. z o.o.
50-264 Wrocław | ul. Kilińskiego 24
Hotline 601 842 333 | E-mail: kontakt@giertth.pl | www.giertth.pl

DIAGNOSTIC X-RAY SYSTEM

FFD cm
THICKNESS cm
kV
mA

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

▼ ▲

BIRD
DOG ① CAT

S
M
L
GRID
CON
sec



DV
LAT
PG

F1
F2
F3
FILM1
FILM2
FILM3

400
200
100

7. Cafarchia C., Romito D., Sasanelli M., Lia R., Capelli G., Otranto D.: The epidemiology of canine and feline dermatophytoses in southern Italy. *Mycoses*. 2004, **47**, 508–513.
8. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Zięba P.: *Tinea corporis* by *Microsporium canis* in mycological laboratory staff: Unexpected results of epidemiological investigation. *Mycoses*. 2018, **61**, 945–953.
9. Cafarchia C., Romito D., Capelli G., Guillot J., Otranto D.: Isolation of *Microsporium canis* from the hair coat of pet dogs and cats belonging to owners diagnosed with *M. Canis tinea corporis*. *Vet. Dermatol.* 2006, **17**, 327–331.
10. Bueno J.G., Martinez C., Zapata B., Sanclemente G., Gallego M., Mesa A.C.: *In vitro* activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010, **35**, 658–663.
11. Sparkes A.H., Werrett G., Stokes C.R., Gruffydd-Jones T.J.: *Microsporium canis*: Inapparent carriage by cats and the viability of arthrospores. *J. Small Anim. Pract.* 1994, **35**, 397–401.
12. Mancianti F., Nardoni S., Corazza M., D'Achille P., Ponticelli C.: Environmental detection of *Microsporium canis* arthrospores in the households of infected cats and dogs. *J. Feline Med. Surg.* 2003, **5**, 323–328.
13. Degreef H.: Clinical forms of dermatophytosis (ringworm infection). *Mycopathologia*. 2008, **166**, 257–265.
14. Bond R.: Superficial veterinary mycoses. *Clin. Dermatol.* 2010, **28**, 226–236.
15. Kano R., Yasuda K., Nakamura Y., Hasegawa A.: *Microsporium gypseum* isolated from a feline case of dermatophytosis. *Mycoses*. 2001, **44**, 338–341.
16. Bourguignon E., Diegues L., Sell T., Silva E.: Dermatology in Dogs and Cats. In: *Insights from Veterinary Medicine*. InTech, 2013.
17. Wiegand C., Mugisha P., Mulyowa G.K., Elsner P., Hipler U.C., Gräser Y., Uhrhlaß S., Nenoff P.: Identification of the causative dermatophyte of tinea capitis in children attending Mbarara Regional Referral Hospital in Uganda by PCR-ELISA and comparison with conventional mycological diagnostic methods. *Med. Mycol.* 2017, **55**, 660–668.
18. Seebacher C., Bouchara J.P., Mignon B.: Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia*. 2008, **166**, 335–352.
19. Bishnoi A., Vinay K., Dogra S.: Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *Lancet Infect. Dis.* 2018, **18**, 250–251.
20. Łagowski D., Gnat S.: Terbinafine – a drug effective for treatment of dermatophytosis in dogs and cats. *Życie Wet.* 2020, **95**, 646–651.
21. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Dyląg M.: Clinically Used and Potential Antimicrobials in the Context of Therapy of Dermatophytoses. *Postępy Mikrobiol. – Adv. Microbiol.* 2020, **59**, 63–74.
22. Adimi P., Jamal Hashemi S., Mahmoudi M., Mirhendi H., Reza Shidfar M., Emmami M., Rezaei-Matehkolaei A., Gramishoar M., Kordbacheh P.: *In-vitro* activity of 10 antifungal agents against 320 dermatophyte strains using micro dilution method in Tehran. *Iran J. Pharm. Res.* 2013, **12**, 537–545.
23. Norris H.A., Elewski B.E., Ghannoum M.A.: Optimal growth conditions for the determination of the antifungal susceptibility of three species of dermatophytes with the use of a microdilution method. *J Am Acad Dermatol.* 1999, **40**, S9.
24. Elewski B.E.: Onychomycosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998, **11**, 415–429.
25. Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osińska M., Trościańczyk A., Zięba P.: In search of the source of dermatophytosis: Epidemiological analysis of *Trichophyton verrucosum* infection in llamas and the breeder (case report). *Zoonoses Public Health*. 2019, **66**, 982–989.
26. Guillot J., Malandain E., Jankowski F., Rojzner K., Fournier C., Touati F., Chermette R., Seewald W., Schenker R.: Evaluation of the efficacy of oral lufenuron combined with topical enilconazole for the management of dermatophytosis in catteries. *Vet. Rec.* 2002, **150**, 714–718.
27. Paterson S.: Miconazole/chlorhexidine shampoo as an adjunct to systemic therapy in controlling dermatophytosis in cats. *J. Small Anim. Pract.* 1999, **40**, 163–166.
28. Sparkes A.H., Robinson A., MacKay A.D., Shau S.E.: A study of the efficacy of topical and systemic therapy for the treatment of feline *Microsporium canis* infection. *J. Feline Med. Surg.* 2000, **2**, 135–142.
29. DeBoer D.J., Moriello K.A.: Investigations of a killed dermatophyte cell-wall vaccine against infection with *Microsporium canis* in cats. *Res. Vet. Sci.* 1995, **59**, 110–113.
30. Mancianti F., Pedonese F., Millanta F., Guarnieri L.: Efficacy of oral terbinafine in feline dermatophytosis due to *Microsporium canis*. *J. Feline Med. Surg.* 1999, **1**, 37–41.
31. Castañón-Olivares L.R., Manzano-Gayosso P., Lopez Martinez R., De La Rosa-Velázquez I.A., Soto-Reyes-Solis E.: Effectiveness of terbinafine in the eradication of *Microsporium canis* from laboratory cats. *Mycoses*. 2001, **44**, 95–97.
32. Kotnik T.: Treatment with terbinafine of experimentally infected cats with *M. canis*: tolerability and side effects of the drug. UN FAO of the, ed. *Slov. Vet. Res.* 2000, **37**, 67–76.
33. Hsiao Y.H., Chen C., Han H.S., Kano R.: The first report of terbinafine resistance *Microsporium canis* from a cat. *J. Vet. Med. Sci.* 2018, **80**, 898–900.
34. Wingfield Digby S.S., Hald M., Arendrup M.C., Hjorth S. V., Kofoed K.: Darier disease complicated by terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum*: A case report. *Acta Derm. Venereol.* 2017, **97**, 139–140.
35. Salehi Z., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M.: Antifungal drug susceptibility profile of clinically important dermatophytes and determination of point mutations in terbinafine-resistant isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018, **37**, 1841–1846.
36. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Osińska M., Kopyński Ł.: Population differentiation, antifungal susceptibility, and host range of *Trichophyton mentagrophytes* isolates causing recalcitrant infections in humans and animals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020, **39**, 2099–2113.
37. Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A., Osińska M., Dyląg M.: Intrinsic resistance to terbinafine among human and animal isolates of *Trichophyton mentagrophytes* related to amino acid substitution in the squalene epoxidase. *Infection*. 2020, **48**, 889–897.
38. Wawrzkiwicz K., Sadzikowski Z., Ziółkowska G., Wawrzkiwicz J.: Inaktywowana szczepionka przeciwko grzybicy skórnej kotów wywoływanej przez *Microsporium canis*. *Med. Weter.* 2000, **56**, 245–250.
39. Wawrzkiwicz K., Ziolkowska G., Sadzikowski Z., Stepien M.: Immune response of cats experimentally infected with *Microsporium canis*. *Pol. J. Vet. Sci.* 2000, **03**, 97–103.
40. Ghannoum M.A., Chaturvedi V., Espinel-Ingroff A., Pfaller M.A., Rinaldi M.G., Lee-Yang W., Warnock D.W.: Intra- and interlaboratory study of a method for testing the antifungal susceptibilities of dermatophytes. *J. Clin. Microbiol.* 2004, **42**, 2977–2979.
41. Chadeganipour M., Nilipour S., Havaei A.: *In vitro* evaluation of griseofulvin against clinical isolates of dermatophytes from Isfahan. *Mycoses*. 2004, **47**, 503–507.
42. Araújo C.R., Miranda K.C., De Fernandes O.F.L., Soares A.J., Silva M.D.R.R.: *In vitro* susceptibility testing of dermatophytes isolated in Goiania, Brazil, against five antifungal agents by broth microdilution method. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2009, **51**, 9–12.
43. Itoi S., Kano R., Hasegawa A., Kamata H.: *In vitro* activities of antifungal agents against clinical isolates of dermatophytes from animals. *J. Vet. Med. Sci.* 2012, **74**, 1067–1069.
44. Ghannoum M.A., Wraith L.A., Cai B., Nyirady J., Isham N.: Susceptibility of dermatophyte isolates obtained from a large worldwide terbinafine *tinea capitis* clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2008, **159**, 711–713.
45. Barchiesi F., Silvestri C., Arzeni D., Ganzetti G., Castelletti S., Simonetti O., Cirioni O., Kamysz W., Kamysz E., Spreghini E., Abruzzetti A., Riva A., Offidani A.M., Giacometti A., Scalise G.: *In vitro* susceptibility of dermatophytes to conventional and alternative antifungal agents. *Med. Mycol.* 2009, **47**, 321–326.
46. Nyilasi I., Kocsubé S., Krizsán K., Galgóczy L., Papp T., Pesti M., Nagy K., Vágvölgyi C.: Susceptibility of clinically important dermatophytes against statins and different statin-antifungal combinations. *Med. Mycol.* 2014, **52**, 140–148.
47. Baghi N., Shokohi T., Badali H., Makimura K., Rezaei-Matehkolaei A., Abdollahi M., Didehdar M., Haghani I., Abastabar M.: *In vitro* activity of new azoles luliconazole and lanocanazole compared with ten other antifungal drugs against clinical dermatophyte isolates. *Med Mycol.* 2016, **54**, 757–763.
48. Afshar P., Larijani L.V., Rouhanizadeh H.: A comparison of conventional rapid methods in diagnosis of superficial and cutaneous mycoses based on KOH, chicago sky blue 6b and calcofluor white stains. *Iran J Microbiol.* 2018, **10**, 433–440, <http://ijm.tums.ac.ir/index.php/ijm/article/view/1866>
49. Łagowski D., Gnat S., Nowakiewicz A.: Mechanisms of Dermatophyte Resistance To Antifungal Substances. *Postępy Mikrobiol. – Adv. Microbiol.* 2020, **59**, 153–165.
50. Thakur R., Singh Kalsi A.: Outbreaks and epidemics of superficial dermatophytosis due to trichophyton mentagrophytes complex and microsporium canis: Global and indian scenario. *Clin. Cosmet. Investig Dermatol.* 2019, **12**, 887–893.
51. Hoarau G., Mukherjee P.K., Gower-Rousseau C., Hager C., Chandra J., Retuerto M.A., Neut C., Vermeire S., Clemente J., Colombel J.F., Fujioka H., Poulain D., Sendid B., Ghannoum M.A.: Bacteriome and mycobiome interactions underscore microbial dysbiosis in familial Crohn's disease. *Bonomo RA, ed. MBio.* 2016, **7**, e01250–16.
52. Piérard G.E.: Dermatophytes due to dermatophytes. *Rev. Med. Liege.* 2016, **71**, 147–153, <http://europepmc.org/abstract/MED/27311247>
53. Hube B., Hay R., Brasch J., Veraldi S., Schaller M.: Dermatophytes and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival. *J. Mycol. Med.* 2015, **25**, e44–e58.
54. Afshari M.A., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M.: Antifungal susceptibility and virulence factors of clinically isolated dermatophytes in Tehran, Iran. *Iran J. Microbiol.* 2016, **8**, 36–46.

Dr hab. Sebastian Gnat prof. uczelni
e-mail: sebastian.gnat@up.lublin.pl