

---

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

---

Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

&

Τομέα Ιατρικών Εργαστηρίων



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

**ΘΕΜΑ: «Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΥΚΗΤΩΝ ΤΟΥ ΓΕΝΟΥΣ  
Malassezia ΣΤΗΝ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ  
ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ»**

---



---

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΣΠΟΥΔΑΣΤΗ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΚΑΠΝΟΠΟΥΛΟΥ**

**A.M.: 17032**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΟΥΡΗΣ**

---

**ΑΘΗΝΑ 2021**

---

---

*UNIVERSITY OF WEST ATTICA*

---

University of West Attica  
Faculty of Health and Care Sciences  
&  
Department of Biomedical Sciences  
Division Medical Laboratory Technician



DISSERTATION

---

**TITLE: “THE ROLE OF FUNGI OF THE GENUS  
Malassezia IN THE BIOPATHOLOGY OF  
SEBORRHEIC DERMATITIS”**

---



---

**STUDENT NAME: KONSTANTINA KAPNOPOYLOY**

**R.N.: 17032**

**NAME OF SUPERVISOR: IOANNIS POYRIS**

---

*ATHENS 2021*

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Ιωάννης Πούρης**

Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Τμήμα Βιοϊατρικών  
Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων,  
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

**Μαρία Αδαμοπούλου**

Ακαδημαϊκή Υπότροφος, Τμήμα Βιοϊατρικών  
Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων,  
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

**Αναστάσιος Κριεμπάρδης**

Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικών  
Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων,  
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

## **EXAMINATION COMMITTEE MEMBERSHIP**

**Ioannis Pouris**

Academic Fellow, Department of  
Biomedical Sciences, Section of Medical  
Laboratories, University of West Attica

**Maria Adamopoulou**

Academic Fellow, Department of  
Biomedical Sciences, Section of Medical  
Laboratories, University of West Attica

**Anastasios Kriempardis**

Associate Professor, Department of  
Biomedical Sciences, Section of Medical  
Laboratories, University of West Attica

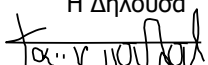


## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογράφουσα ΚΑΠΝΟΠΟΥΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ του ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ, με αριθμό μητρώου 62117032 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ του Τμήματος ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

  
.....  
(υπογραφή)



## Πίνακας περιεχομένων

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Σημασία των μυκήτων.....	1
1.2 Δομή – Αναπαραγωγή – Ταξινόμηση των μυκήτων.....	2
1.3 Ανθρώπινες Μυκητιάσεις .....	7
1.4 Το γένος <i>Malassezia</i> .....	8
1.4.1 Ιστορική Αναδρομή .....	9
1.4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	9
1.4.3 Μορφολογικά χαρακτηριστικά και ταυτοποίηση του γένους .....	12
1.4.4 Ταξινόμηση <i>Malassezia</i> spp .....	16
1.4.5 Παθογένεση και Βιολογία του γένους <i>Malassezia</i> .....	18
1.5 Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα .....	22
1.5.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία .....	23
1.5.2 Κλινική Εικόνα και Διάγνωση Σμηγματορροϊκής Δερματίτιδας .....	24
1.5.3 Αιτιολογικοί παράγοντες και Παθογένεση Σμηγματορροϊκής Δερματίτιδας .....	31
1.6 Θεραπεία.....	40
2. Υλικά και Μέθοδοι .....	42
3. Συμπεράσματα .....	42



### **Περίληψη**

Οι μύκητες αποτελούν μια πανταχού παρούσα, πολυμελής και ποικιλόμορφη ομάδα οργανισμών (Murray et al. 2016, Greenwood et al. 2016). Κάποιοι από αυτούς αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπινου οργανισμού ή τον αποικίζουν (Βυζαντιάδης κα. 2019) ενώ άλλοι μπορεί να αποτελέσουν σημαντικά παθογόνα προκαλώντας σοβαρή νοσηρότητα ή ακόμα και θνητότητα (Fisher et al. 2020). Ταξινομούνται με βάση την μορφολογία και τον τρόπο σπορογονίας τους σε ζυμομύκητες, νηματοειδείς και δίμορφους (Murray et al. 2016) ή με βάση την φυλογενετική τους ταυτότητα σε Chytridiomycota, Ascomycota, Basidiomycota και Glomeromycota (Lee et al. 2010). Ως παθογόνοι μικροοργανισμοί προκαλούν μυκητιάσεις και με βάση την κλινική τους εκδήλωση ομαδοποιούνται σε επιφανειακές, δερματικές, υποδόριες, ενδημικές και ευκαιριακές μυκητιάσεις (Arenas et al. 2012). Παρόλα αυτά σε αυτή την ανασκόπηση γίνεται λόγος για τους μύκητες του γένους *Malassezia* συγκεκριμένα. Οι δίμορφοι αυτοί μύκητες ανήκουν στην τάξη των Βασιδομυκήτων και αποκτούν παθογόνο χαρακτήρα όταν εξελίσσονται σε νηματοειδείς (Harada et al. 2015, Γαϊτάνης 2003). Μάλιστα είναι γνωστοί στην επιστημονική κοινότητα για πάνω από 150 χρόνια (Erchiga et al. 2002). Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί αρκετά ιστορικά, επιδημιολογικά, μορφολογικά και διακριτικά χαρακτηριστικά του γένους ενώ η ταξινόμησή τους έχει υποστεί αρκετές αναθεωρήσεις τα τελευταία 25 χρόνια (Soares et al. 2015). Ακόμα έχουν γνωστοποιηθεί αρκετά δεδομένα σχετικά με την παθογένεση και την βιολογία των *Malassezia* spp. (Soares et al. 2015) καθώς ένας μεγάλος αριθμός χρόνιων παθήσεων αλλά και συστηματικών λοιμώξεων έχει συσχετιστεί με τους μύκητες αυτού του γένους (Zisova 2009). Μια από τις παθήσεις που έχει συσχετισθεί με αυτούς είναι η Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα (Adalsteinsson et al. 2020). Βέβαια ο ρόλος των μυκήτων του γένους *Malassezia* στην βιοπαθολογία της Σμηγματορροϊκής Δερματίτιδας δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός γι' αυτό άλλωστε αποτελεί ένα μείζον θέμα προς διευθέτηση. Πληροφορίες όπως τα επιδημιολογικά στοιχεία (Araya et al. 2015), η κλινική εικόνα, η διάγνωση ή η διαφοροδιάγνωση της νόσου (Berk et al. 2010), ο χαρακτηρισμός των αιτιολογικών παραγόντων αλλά και της παθογένεσής της, μπορούν να συμβάλουν στην αποσαφήνιση του παραπάνω ερωτήματος. Τέλος αυτό που μένει, είναι να οριστεί μια θεραπεία ή ένα σύνολο θεραπευτικών σχημάτων τα οποία όμως θα είναι πλήρως αποτελεσματικά κατά της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, ανεξαρτήτως της βαρύτητας της νόσου.

### ***Abstract***

Fungi are part of an ubiquitous, multifaceted and diverse group of organisms (Murray et al. 2016, Greenwood et al. 2016). Some of them participate in the normal flora of the human body or colonize it (Βυζαντιάδης κα. 2019) while others can be significant pathogens causing severe morbidity or even mortality (Fisher et al. 2020). They are classified either according to their morphology or sporogenicity in yeasts, filamentous and dimorphic (Murray et al. 2016) or according to their phylogenetic identity in Chytridiomycota, Ascomycota, Basidiomycota and Glomeromycota (Lee et al. 2010). As pathogenic microorganisms who cause fungal infections and according to their clinical manifestation they have been grouped into superficial, cutaneous, subcutaneous, endemic and opportunistic fungal infections (Arenas et al. 2012). However, this review discusses, in particular, fungi of the genus *Malassezia*. These dimorphic fungi belong to the order Basidiomycetes and acquire a pathogenic character when they develop into filamentous (Harada et al. 2015, Gaitanis 2003). In fact, they have been known in the scientific community for over 150 years (Erchiga et al. 2002). To date, several historical, epidemiological, morphological and distinctive features of the genus have been described and also their classification has undergone several revisions in the last 25 years (Soares et al. 2015). Moreover, several data in relation to pathogenesis and biology of *Malassezia* spp. have gone public (Soares et al. 2015), as a result of a large number of chronic diseases and systemic infections that are associated with this genus (Zisova 2009). One of the diseases that is associated with them is Seborrheic Dermatitis (Adalsteinsson et al. 2020). Although, the role of fungi of the genus *Malassezia* in the biopathology of Seborrheic Dermatitis is not yet fully understood, which is why it is a major issue to be resolved. Information such as epidemiological data (Araya et al. 2015), the clinical picture, the diagnosis or differential diagnosis of the disease (Berk et al. 2010), the characterization of the etiological factors and its pathogenesis, can help to clarify the above question. Finally, what remains is to prescribe a treatment or a set of treatment regimens which, however, will be fully effective against seborrheic dermatitis, regardless of the severity of the disease.

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι μύκητες έχουν παίξει πολύ σημαντικό ρόλο για την ανθρώπινη διαβίωση εδώ και χιλιάδες χρόνια. Έχουν χρησιμοποιηθεί για παραγωγή μύρας και προϊόντων αρτοποιίας από τα χρόνια που δεν υπήρχαν ακόμα γνώσεις μικροβιολογικών διεργασιών μέχρι και σήμερα σε βιομηχανική κλίμακα για παραγωγή τροφής (Sterflinger 2010). Βοήθησαν στην παραγωγή αντιβιοτικών (Fleming – 1930) ή άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων, χρησιμοποιήθηκαν ως παραισθησιογόνα, στην παραγωγή ενζύμων και πολλά άλλα (Παπαδοπούλου 2007). Βέβαια αντιπροσωπεύουν και μια μεγάλη απειλή για την δημόσια υγεία και τον άνθρωπο αφού προκαλούν πάνω από ένα δισεκατομμύριο δερματικές λοιμώξεις, πάνω από εκατό εκατομμύρια μολύνσεις του βλεννογόνου, περίπου δέκα εκατομμύρια αλλεργίες και περισσότερο από ένα εκατομμύριο θανάτους ετησίως. Ακόμα σε παγκόσμια κλίμακα η θνησιμότητα λόγω μυκητιακών λοιμώξεων είναι μεγαλύτερη από την ελονοσία ή τον καρκίνο του μαστού, ενώ είναι στο ίδιο επίπεδο με την θνησιμότητα που αφορά τον HIV ή την φυματίωση (Neil et al. 2016). Οι μύκητες λοιπόν έχουν απασχολήσει, αρκετά, την επιστημονική κοινότητα εξαιτίας των διαφόρων ασθενειών που προκαλούν στον άνθρωπο. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να βρεθούν στο επίκεντρο αρκετών ερευνών με στόχο την ολοκληρωμένη περιγραφή τόσο της βιολογίας όσο και της παθογένεσής τους. Ένας από αυτούς τους μύκητες αποτελεί και ο *Malassezia* spp.. Μάλιστα το γένος αυτό έχει απασχολήσει τον άνθρωπο για πάνω από 150 χρόνια ενώ μια από τις αιτίες που ανάγκασαν τον άνθρωπο να ερευνήσει αυτόν τον μικροοργανισμό είναι η Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα.

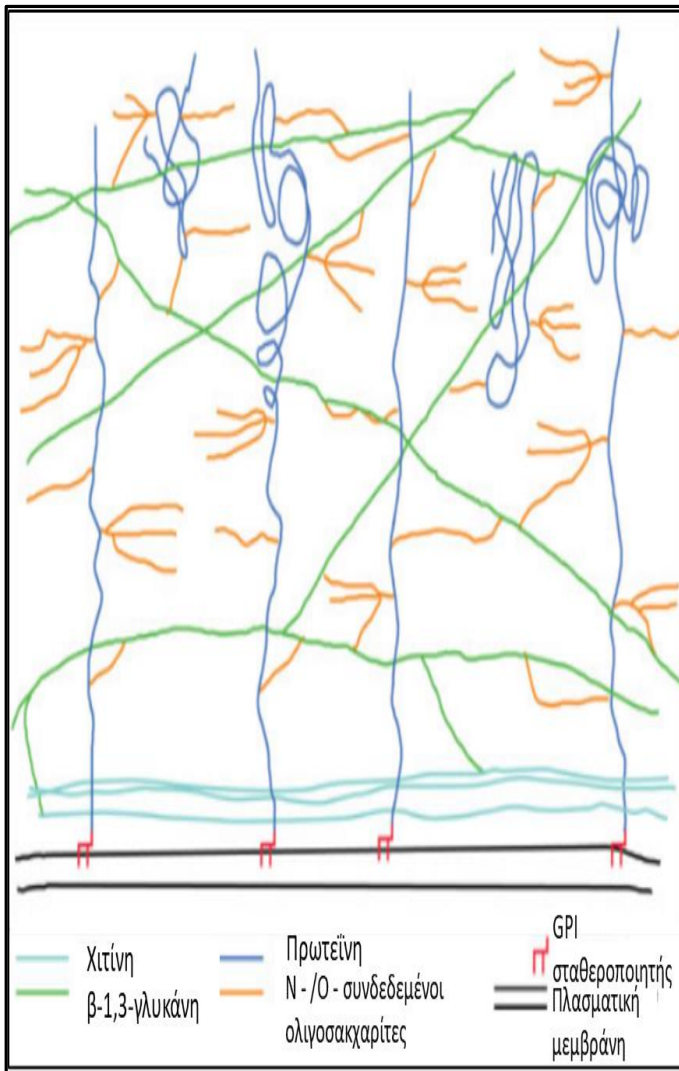
### **1.1 Σημασία των μυκήτων**

Οι μύκητες αποτελούν μια πανταχού παρούσα, πολυμελής και ποικιλόμορφη ομάδα οργανισμών. Οι περισσότεροι από αυτούς σαπροφυτούν στο έδαφος και αποδομούν οργανικών ουσιών. Είναι ευκαρυωτικοί, μονοκύτταροι ή πολυκύτταροι, ετερότροφοι οργανισμοί. Εμφανίζονται είτε ως σαπρόφυτα (σε νεκρές ή αποσυντιθέμενες ουσίες), συμβιωτικά (μαζί με άλλους οργανισμούς, είτε αμοιβαία ωφελούμενοι από την σχέση αυτή ή ωφελείται ο ένας μόνο χωρίς να βλάπτονται οι άλλοι), είτε ως παράσιτα (επί ή εντός ενός ξενιστή από τον οποίο ωφελούνται χωρίς όμως να τον ωφελούν· αν μιλάμε για παθογόνο η σχέση που αναπτύσσεται είναι επιβλαβής για τον ξενιστή) (Murray et al. 2016, Greenwood et al. 2016). Οι μύκητες ως οι «επίσημοι» αποικοδομητές του πλανήτη, είναι

προσαρμοσμένοι στο φυσικό περιβάλλον αλλά και ανθεκτικοί στις επικείμενες αντιξοότητες που συναντούν. Κάποιοι από αυτούς αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπινου οργανισμού ή τον αποικίζουν. Μάλιστα, πολλοί από αυτούς είναι άμεσα και σημαντικά ωφέλιμοι στον άνθρωπο μιας και συμμετέχουν σε πολλές διαδικασίες, από την παραγωγή βασικών προϊόντων διατροφής μέχρι την παραγωγή διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων, π.χ. αντιβιοτικών. Ακόμα υπάρχουν μύκητες, όπως διάφορα είδη μανιταριών, οι οποίοι συμμετέχουν ως θρεπτικά στοιχεία των διατροφικών συνηθειών του ανθρώπου (Βυζαντιάδης κα. 2019). Παρά τα όσα οφέλη έχουν, για το περιβάλλον αλλά και τον άνθρωπο, μπορεί να αποτελέσουν σημαντικά παθογόνα προκαλώντας σοβαρή νοσηρότητα ή ακόμα και θνητότητα. Μάλιστα τις τελευταίες δεκαετίες οι μύκητες έχουν απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα ως μείζονες αιτίες νόσων των ανθρώπων και κυρίως των ανοσοκατεσταλμένων ή νοσηλευόμενων με υποκείμενα νοσήματα ασθενών. Σε αυτές τις ομάδες ανθρώπων οι μύκητες συμπεριφέρονται ως ευκαιριακά παθογόνα τα οποία μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά νοσήματα (Fisher et al. 2020). Υπολογίζεται πως υπάρχουν, κατά προσέγγιση, 1.5 εκατομμύρια είδη μυκήτων με γνωστά να είναι τα 100.000 περίπου (Hawksworth et al. 2018, Newbound et al. 2010). Από αυτά έχουν ταυτοποιηθεί να προκαλούν μυκητιάσεις στον άνθρωπο ή τα ζώα λιγότερα από 500. Οι περισσότερες από τις ανθρώπινες μυκητιακές λοιμώξεις προκαλούνται από μύκητες οι οποίοι σαπροφυτούν στο περιβάλλον και εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω εισπνοής, κατάποσης ή ενοφθαλμισμού ενώ παράλληλα παρουσιάζουν παγκόσμια γεωγραφική κατανομή. Βέβαια, υπάρχουν ορισμένες μυκητιάσεις που ενδημούν σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές και αυτό οφείλεται στις κλιματικές και τις εδαφολογικές συνθήκες που είτε ευδοκιμούν είτε περιορίζουν την ανάπτυξη των μυκήτων που τις προκαλούν (Greenwood et al. 2016).

### ***1.2 Δομή – Αναπαραγωγή – Ταξινόμηση των μυκήτων***

Αν και η ταξινόμηση των μυκήτων μπορεί να είναι αρκετά αμφιλεγόμενη με ασαφή όρια, από το 1969, οι μύκητες αποτελούν ένα δικό τους ξεχωριστό βασίλειο (Barnes 2019). Διακρίνονται από άλλους ευκαρυωτικούς οργανισμούς επειδή δομούνται από ένα άκαμπτο κυτταρικό τοίχωμα, το οποίο συνίσταται από χιτίνη και γλυκάνη, και μια κυτταρική



**Εικόνα 1:** Αναπαράσταση μυκητιακού κυτταρικού τοιχώματος.

Τα κύρια συστατικά του μυκητιακού κυτταρικού τοιχώματος είναι η χιτίνη, οι γλυκάνες και οι γλυκοπρωτεΐνες. Παρόλο που υπάρχουν παραλλαγές ανάλογα το είδος, τα δομικά στοιχεία του κυτταρικού τοιχώματος πιστεύεται ότι είναι διατεταγμένα κατ' αυτόν τον τρόπο. Το μεγαλύτερο μέρος της χιτίνης θεωρείται ότι βρίσκεται κοντά στην πλασματική μεμβράνη. Η β-1,3-γλυκάνη εκτείνεται σε όλο το κυτταρικό τοίχωμα. Οι γλυκοπρωτεΐνες τροποποιούνται εκτενώς με N- και O- συνδεδεμένους ολιγοσακχαρίτες. Πολλές από τις γλυκοπρωτεΐνες έχουν GPI σταθεροποιητές που της συνδέουν με την πλασματική μεμβράνη, ενώ άλλες εκκρίνονται στο χώρο του κυτταρικού τοιχώματος. Τα συστατικά πρωτεϊνών, γλυκάνων και χιτίνης είναι ενσωματωμένα στο τοίχωμα μέσω διασυνδέσεων με χιτίνη, γλυκάνες, ολιγοσακχαρίτες σχετιζόμενους με πρωτεΐνες και GPI σταθεροποιητές, ταυτόχρονα.

(Bowman et al. 2006, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

μεμβράνη, στην οποία δεν έχουμε

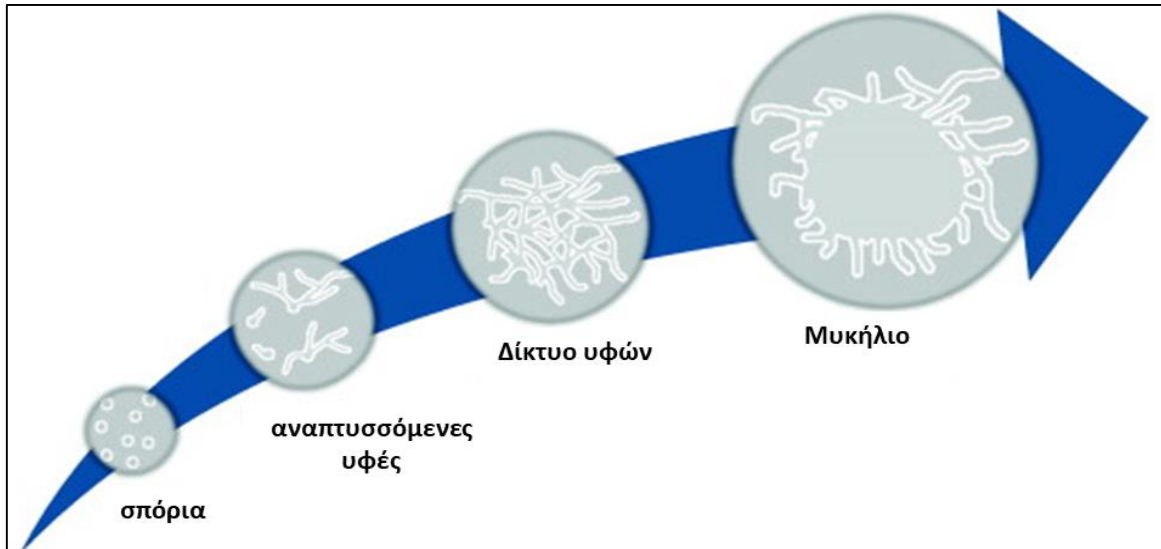
χοληστερόλη όπως στα ανθρώπινα κύτταρα αλλά εργοστερόλη ως κύριο στερολικό υλικό (βλ. εικόνα 1) (Free 2013).

Η κλασική ταξινόμηση των μυκήτων, που βασίζεται στην μορφολογία και τον τρόπο σπορογονίας τους, ομαδοποιεί τους μύκητες σε ζυμομύκητες, νηματοειδείς και δίμορφους (Murray et al. 2016).

### Νηματοειδείς μύκητες

Οι νηματοειδείς ή αλλιώς υφομύκητες είναι πολυκύτταροι μύκητες αποτελούμενοι από νηματώδεις σχηματισμούς τις υφές. Οι υφές όταν αναπτυχθούν επαρκώς σχηματίζουν ένα δίκτυο το οποίο ονομάζεται μυκήλιο (Brand et al. 2009). Επίσης οι υφές μπορούν να είναι είτε κοινοκυτταρικές ή διαφραγματικές, δηλαδή χωρίζονται με εγκάρσια διαφραγματικά τοιχώματα τα σέπτα (Maguyama et al. 2007). Αποτελούνται από δύο μέρη, την εναέρια και την φυτική υφή. Η φυτική υφή αναπτύσσεται κάτω από την επιφάνεια του θρεπτικού υλικού

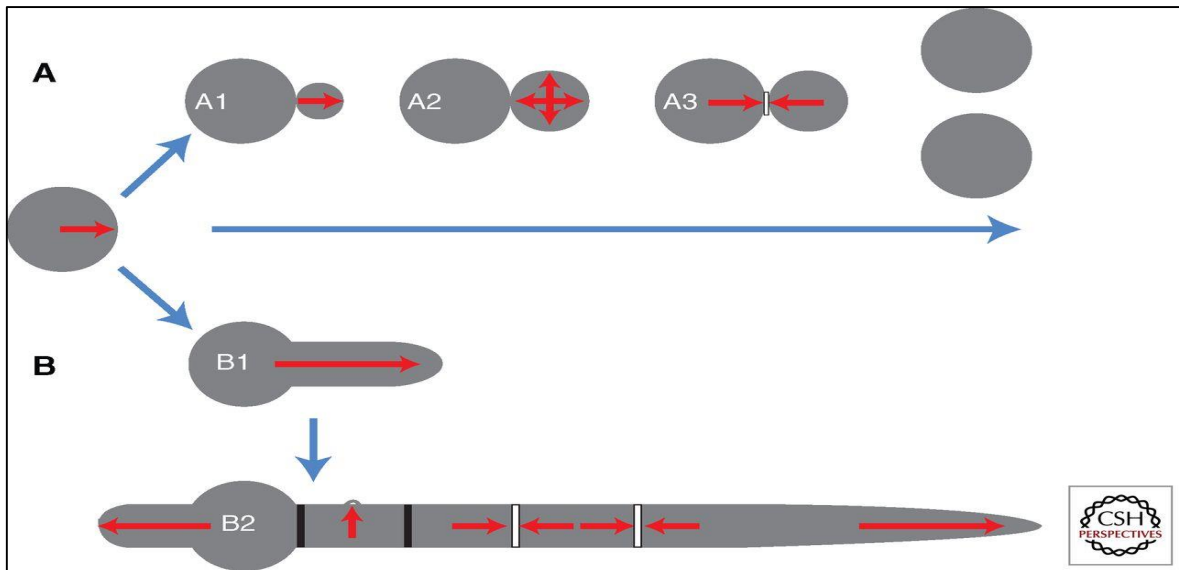
ή πάνω σε αυτήν ενώ η εναέρια προβάλλει πάνω από την επιφάνεια και παράγει εξειδικευμένους σχηματισμούς τα κονίδια ή αρθροκονίδια (Zampieri et al. 2010). Οι αποικίες που σχηματίζουν είναι τριχωτές, χνουδωτές έγχρωμες ή άχρωμες (Kowalski et al. 2020).



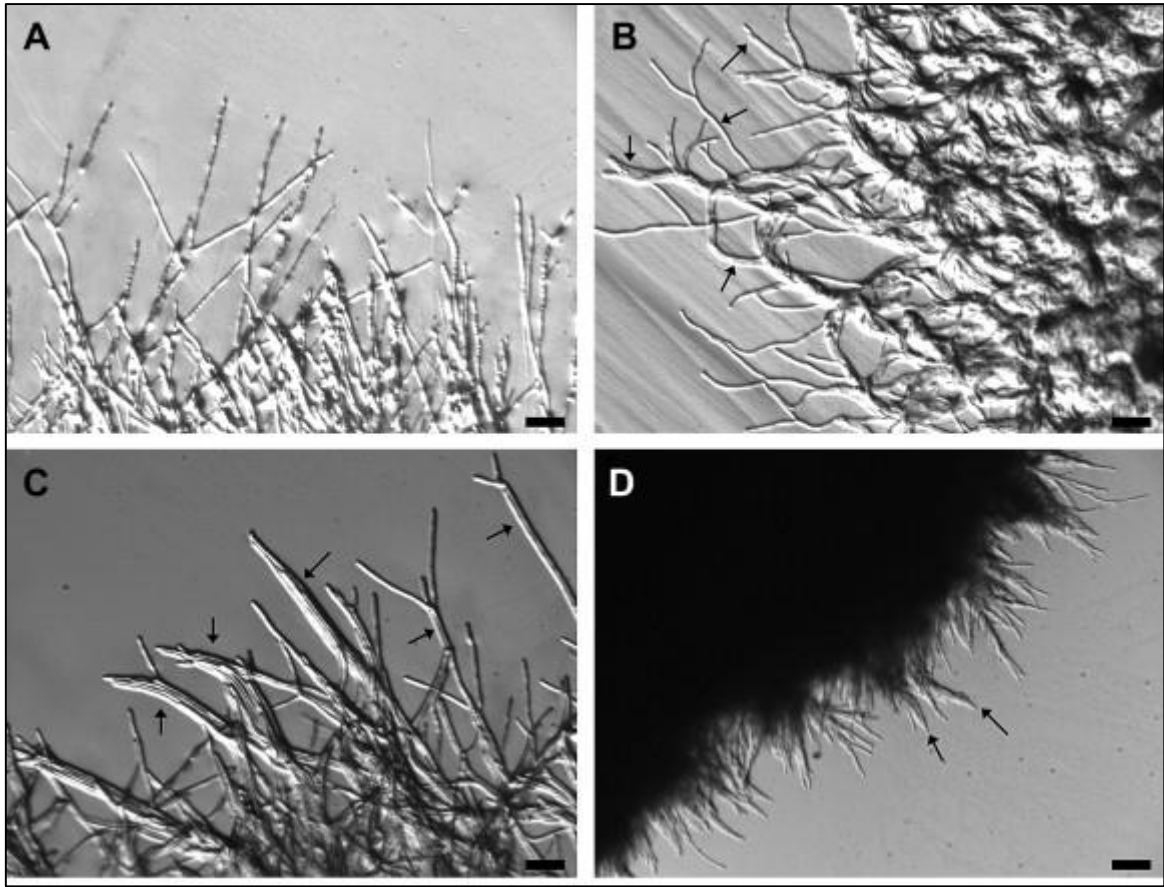
**Εικόνα 2:** Απεικόνιση του μορφολογικού κύκλου ζωής των νηματοειδών μυκήτων με μοναδική και σύνθετη μορφολογική ανάπτυξη. Αρχικά ο εμβολιασμός γίνεται με μορφή σπορίων. Στην συνέχεια ακολουθεί η ανάπτυξη προεκβλαστήσεων των σπορίων με διαδοχικές διακλαδώσεις και επιμηκύνσεις. Αυτά στην συνέχεια δημιουργούν πλέγματα μεταξύ τους και έτσι προκύπτει ένα δίκτυο υφών. (Posch et al. 2013, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

### Ζυμομύκητες

Οι ζυμομύκητες αποτελούνται από ένα κύτταρο το οποίο αναπαράγεται με σχάση ή εκβλάστηση. Κατά την αναπαραγωγή του δημιουργείται ένα νέο θυγατρικό κύτταρο και τα κύτταρα αυτά αν επιμηκυνθούν σχηματίζουν μια αλυσίδα, ψευδοφύη (Dismukes et al. 2003). Οι ζυμομύκητες είναι συνήθως μονοκύτταροι και σχηματίζουν αποικίες λείες, βλενώδεις και στρογγυλές (Kowalski et al. 2020).



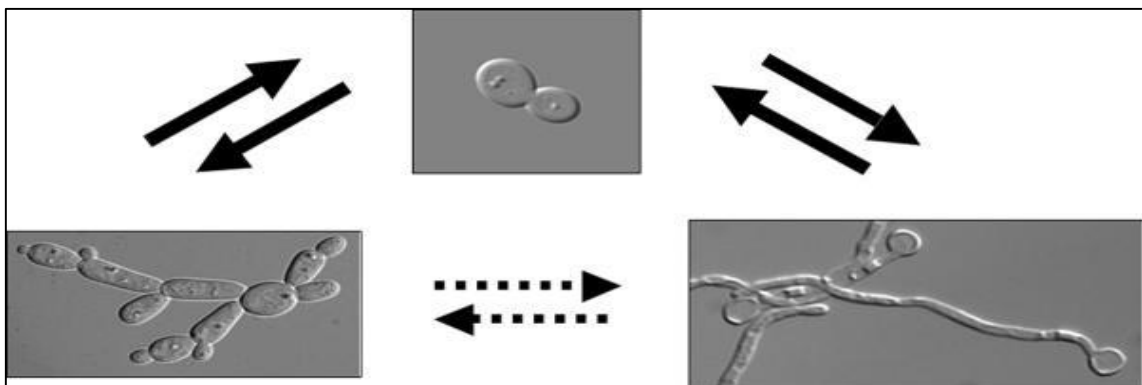
**Εικόνα 3:** Τα ξεχωριστά πρότυπα μορφογένεσης των ζυμών και των υφών (νηματοειδών κυττάρων). Οι ζυμομύκητες και οι νηματοειδείς μύκητες συνήθως ξεκινούν την ανάπτυξη ως μη πολωμένα κύτταρα ή σπόρια. Οι ζύμες που εκβλαστάνουν, όπως το *Saccharomyces cerevisiae* ή ο *Cryptococcus neoformans* (A) δημιουργούν έναν άξονα πολικότητας ο οποίος κατευθύνει την εμφάνιση ενός νέου εκβλαστήματος (A1). Μετά από μια περίοδο πολωμένης ανάπτυξης, η εκπόλωση επιτρέπει τον σχηματισμό ενός ελλειψοειδούς εκβλαστήματος (A2). Στην συνέχεια μετά από διαίρεση του πυρήνα, η δημιουργία και η ελεγχόμενη αποδιάταξη των διαφραγμάτων οδηγεί στην δημιουργία νέου κυττάρου. Οι νηματοειδείς μύκητες όπως οι *Aspergillus nidulans* ή η *Candida albicans* (B) δημιουργούν έναν άξονα πολικότητας που κατευθύνει την εμφάνιση ενός γεννητικού σωλήνα – προεκβολής (B1). Σε αντίθεση με τις ζύμες, η συνεχής πολική ανάπτυξη οδηγεί στο σχηματισμό μιας υφής που αναπτύσσεται με συνεχή επέκταση κορυφής. Επιπλέον, οι υφές είναι σε θέση να υποστηρίζουν ταυτόχρονα πολλαπλούς άξονες πολικότητας έτσι ώστε να μπορούν να σχηματίζουν εγκάρσια σέπτα - διαφράγματα και πλευρικές διακλαδώσεις (B2). Σε πολλούς νηματοειδείς μύκητες, τα σπόρια δημιουργούν επίσης δευτερογενείς βλαστικούς σωλήνες μόλις διαχωριστούν από την πρωτογενή υφή με ένα διάφραγμα. (Lin et al. 2015, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)



**Εικόνα 4:** Χαρακτηριστικά υφομηκύτων που είναι μέλη των Pezizomycotina and Saccharomycotina. (A-D) Εικόνες από άκρες αποικιών οι οποίες έχουν αναπτυχθεί σε ειδικά μέσα, πλούσια σε γλυκόζη και στερεοποιημένα με άγαρ. Α. στέλεχος του *A. nidulans*. Β. *Ashbya gossypii* C. στέλεχος *Galactomyces candidum* D. *Blastobotrys capitulata*. Στα (B -D), τα βέλη οριοθετούν παραδείγματα υφών. (Harris 2011, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

#### Δίμορφοι μύκητες

Υπάρχουν, επίσης, και αρκετοί μύκητες με ιατρικό ενδιαφέρον οι οποίοι μπορεί να ανιχνευθούν είτε ως ζύμες είτε ως νηματοειδείς. Αυτοί οι μύκητες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ασθένειες στον άνθρωπο και έχουν ένα ευρύ φάσμα θερμοκρασίας στο οποίο μπορούν να επιβιώσουν (Van Dyke et al. 2019).





**Εικόνα 5:** Σχηματική απεικόνιση της μορφολογίας των μυκήτων *C. Albicans*. Τα κύτταρα των ζυμομυκήτων (πάνω εικόνα) μπορούν να σχηματίσουν ψευδοϋφές (κάτω αριστερά) και πραγματικές υφές (κάτω δεξιά). Η εναλλαγή μεταξύ ψευδοϋφών και υφών συμβαίνει πιο σπάνια. (Whiteway et al. 2007, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

Ο πολλαπλασιασμός των μυκήτων μπορεί να γίνει με δύο τρόπους, ασεξουαλικά ή σεξουαλικά. Ασεξουαλικά, παράγοντας σπόρια μέσω μίτωσης ή μέσω σχάσης/εκβλάστησης και σεξουαλικά μέσα από δύο διαφορετικά μυκητιακά κύτταρα που ανήκουν στο ίδιο είδος και συνδυάζουν το γενετικό τους υλικό δημιουργώντας ένα νέο, γενετικά διαφοροποιημένο, μύκητα (μειωτικά) (Presterl et al. 2019).

Τα τελευταία χρόνια χάρη στην ανάδειξη νέων τεχνικών, όπως η μέθοδος PCR, και ο ταχύς προσδιορισμός των ακολουθιών των γονιδίων έχει δημιουργηθεί και μια εναλλακτική ταξινόμηση. Η ταξινόμηση αυτή είναι βασισμένη στη φυλογενετική προσέγγιση των μυκήτων. Με άλλα λόγια αυτό σημαίνει ότι ένα είδος ορίζεται πλέον ως μια ομάδα μυκήτων με κοινές ακολουθίες DNA – γονίδια και κοινά λειτουργικά χαρακτηριστικά, ενώ δεν στηρίζεται πλέον στην κοινή μορφολογία (Galagan et al. 2005). Με βάση την φυλογενετική αυτή ταξινόμηση οι μύκητες χωρίζονται σε φύλα. Οι μυκητολόγοι στην προσπάθειά τους να οργανώσουν την ταξινόμησή των μυκήτων έχουν έρθει αρκετές φορές σε διαφωνίες. Για παράδειγμα, υπάρχουν δημοσιεύσεις που στηρίζουν την άποψη της ύπαρξης 16 φύλων (Wijayawardene et al. 2018), 19 φύλων (Wijayawardene et al. 2020), 9 φύλων (Naranjo-Ortiz et al. 2019) κλπ.

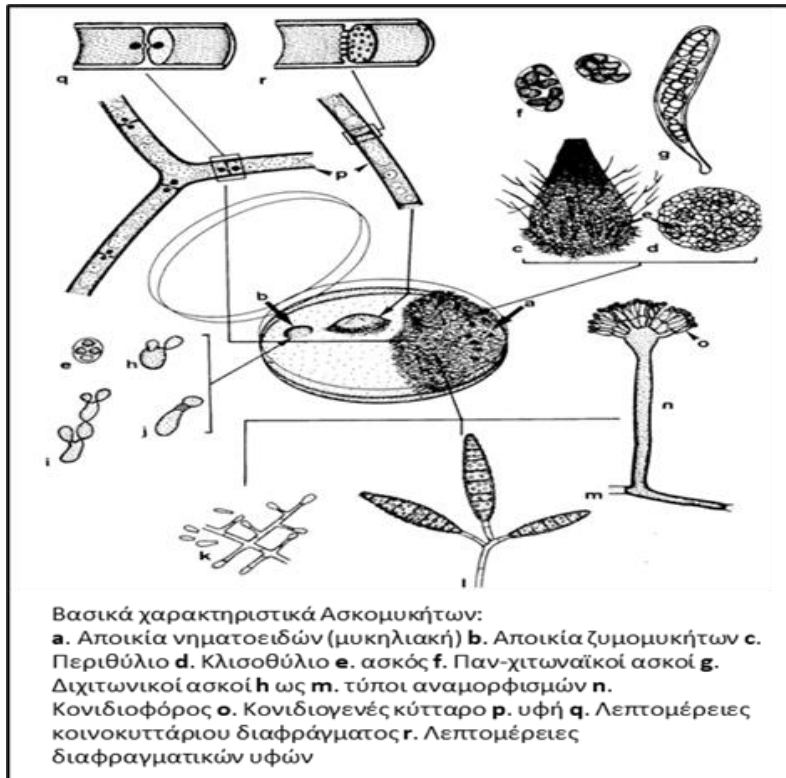
Υπάρχει όμως και μια πιο απλοποιημένη ταξινόμηση μυκήτων αποτελούμενη από 4 φύλα: Chytridiomycota, Ascomycota, Basidiomycota και Glomeromycota (Mucormycota/Zygomycota) (Lee et al. 2010). Τα Zygomycota και Chytridiomycota ανήκουν στους βασικούς μύκητες και διακρίνονται από τα Ascomycota και Basidiomycota. Μέχρι τώρα δεν έχουν ανακαλυφθεί ανθρώπινες λοιμώξεις που να προκαλούνται από Chytridiomycota (Mendoza et al. 2015). Αντίθετα οι Ascomycota, Basidiomycota και Zygomycota είναι γνωστό ότι μολύνουν τον άνθρωπο και αποτελούν τις 3 κύριες ομάδες μυκήτων με κλινική σημασία.

Ascomycota (βλ. εικόνα 2)

Στους Ασκομύκητες ανήκει το 50% σχεδόν όλων των γνωστών μυκήτων και το 80% των παθογόνων με ιατρική σημασία (Guarro et al. 1999). Η αναπαραγωγή αυτών μπορεί να είναι σεξουαλική ή ασεξουαλική. Στην σεξουαλική αναπαραγωγή προκύπτουν ασκοσπόρια τα οποία έχουν παραχθεί μέσα σε μια εξειδικευμένη σακοειδή δομή, τον ασκό, ενώ στην ασεξουαλική αναπαραγωγή παράγονται κονίδια από ένα αναπαραγωγικό ή κονιδιογόνο κύτταρο (Murray et al. 2016). Επίσης η σεξουαλική γονιμοποίηση γίνεται με την σύντηξη δύο συμβατών πυρήνων και ακολουθεί μείωση, ενώ η ασεξουαλική γίνεται είτε κατευθείαν από το κονιδιογενές κύτταρο ή από μια εξειδικευμένη δομή, την κονιδιοφόρο (Brandt 2010).

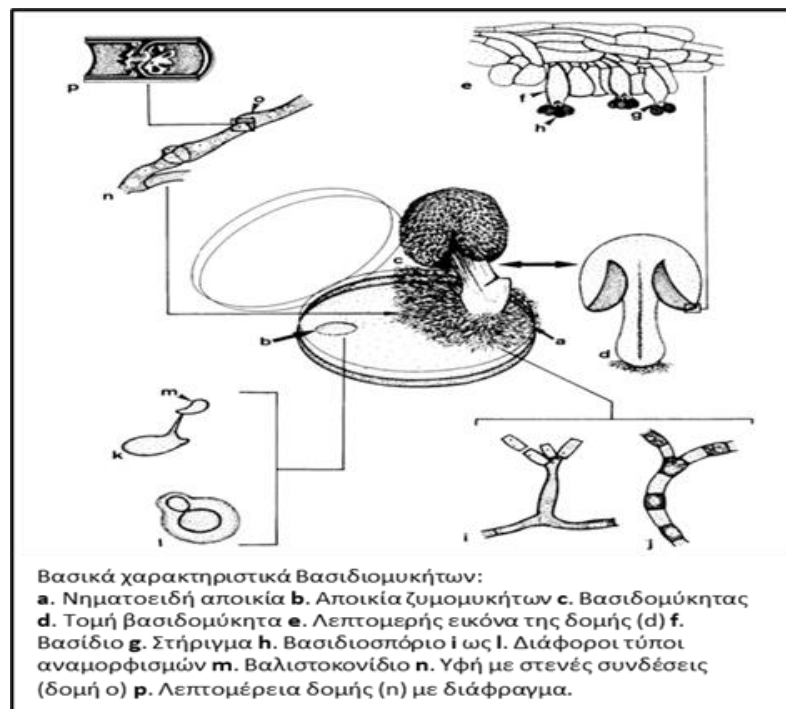
Basidiomycota (βλ. εικόνα 3)

**Εικόνα 6:**



(Guarro et al. 1999, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ. )

**E**



(Guarro et al. 1999, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ. )

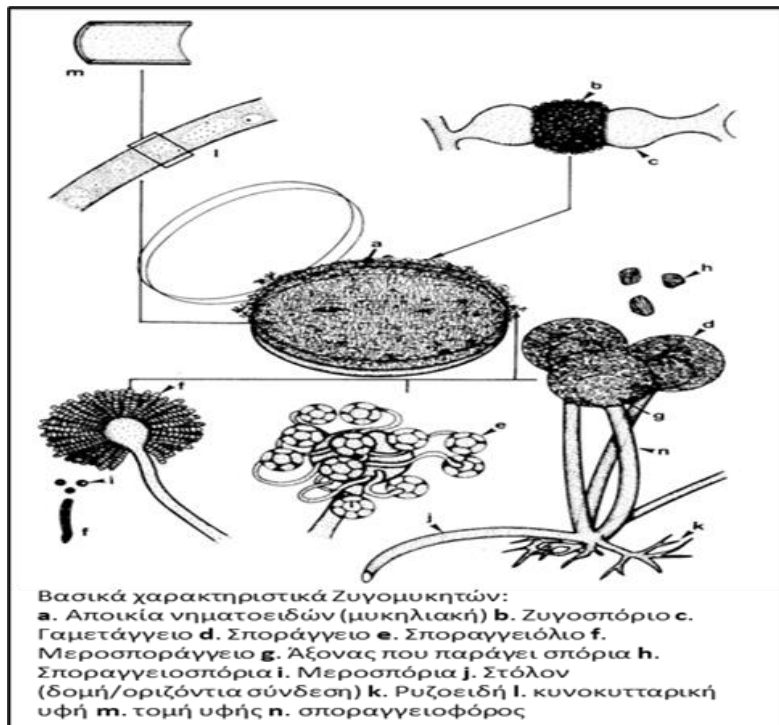
Τα περισσότερα μέλη των Basidiomycetes χαρακτηρίζονται από νηματοειδή μορφή όμως υπάρχουν άλλα που έχουν χαρακτηριστική μορφή ζυμών (Murray et al. 2016). Κατά την ασεξουαλική αναπαραγωγή πολλά είδη παράγουν κονίδια ,όπως οι Ascomycetes, ενώ κάποια άλλα φαίνεται να μην παράγουν καθόλου. Στην σεξουαλική αναπαραγωγή συμβαίνει όπως και στους Ασκομύκητες σύντηξη πυρήνων και μείωση με την διαφορά ότι τα σπόρια που προκύπτουν ονομάζονται βασιδιοσπόρια και το αναπαραγωγικό κύτταρο βασίδιο (Dismukes et al. 2003). Αν και οι περισσότεροι από αυτούς τους μύκητες δεν έχουν τόσο μεγάλη ιατρική σημασία το *Schizophyllum commune* αποτελεί αίτιο λοίμωξης του ανθρώπου (Brandt 2010).

Glomeromycota (βλ. εικόνα

**Εικόνα 8:**

4)

Τα Glomeromycota ή παλαιότερα γνωστά και ως Ζυγομύκητες ή Μουκορομύκητες περιλαμβάνουν νηματοειδείς μύκητες με στενές ως πλατιές (2-10μm) κοινοκυτταρικές υφές (Redecker et al. 2014, Murray et al. 2016). Η ασεξουαλική αναπαραγωγή πραγματοποιείται είτε με την δημιουργία μενομομένων σπορίων (εκβλάστηση) ή με ομάδα σπορίων



(Guarro et al. 1999, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ. )

(σποραγγειοσπόρια) (Souza 2015, Raghukumar 2017). Αν και όχι τόσο συχνά, έχουν βρεθεί μύκητες αυτού του γένους να αναπαράγονται και σεξουαλικά. Κατά την σεξουαλική αναπαραγωγή τους παράγουν ζυγοσπόρια, ύστερα από σύντηξη δύο αντίθετων αλλά συμβατών τύπων κυττάρων (White et al. 2006).

### 1.3 Ανθρώπινες μυκητιάσεις

Οι λοιμώξεις που προκαλούν οι μύκητες ονομάζονται μυκητιάσεις και ταξινομούνται βάσει της κλινικής τους εκδήλωσης σε επιφανειακές, δερματικές, υποδόριες, ενδημικές και ευκαιριακές μυκητιάσεις (Arenas et al. 2012).

#### Επιφανειακές μυκητιάσεις

Οι επιφανειακές μυκητιάσεις είναι λοιμώξεις που περιορίζονται στην επιφάνεια του δέρματος, στα μαλλιά, τα νύχια ή τον βλεννογόνο. Είναι συχνές παγκοσμίως ενώ πιστεύεται ότι επηρεάζουν το 20-25% του παγκόσμιου πληθυσμού (Ameen 2010). Συνήθως δεν αποτελούν κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία είναι όμως αρκετά σημαντικοί. Αυτό οφείλεται στην παγκόσμια κατανομή που τους χαρακτηρίζει, στην μεγάλη συχνότητα που παρουσιάζουν αλλά και την ευκολία μετάδοσης που έχουν από άτομο σε άτομο. Οι δερματοφυτιάσεις, η ποικιλόχρους πιτυρίαση και η καντιντίαση είναι τρεις από τις πιο συνηθισμένες μυκητιασικές λοιμώξεις (Kelly 2012). Αιτιολογικοί παράγοντες μπορεί να είναι τα δερματόφυτα, η ζύμες ή μη δερματοφυτικοί μύκητες (Tan 2005).

#### Δερματικές μυκητιάσεις

Οι λοιμώξεις του δέρματος, των μαλλιών ή των νυχιών που προκαλούνται από δερματόφυτα ονομάζονται δερματοφυτώσεις. Τα δερματόφυτα είναι κερατινόφιλοι μύκητες γι' αυτό άλλωστε βρίσκονται και σε περιοχές πλούσιες σε κερατίνη. Αιτιολογικοί παράγοντες αυτών των λοιμώξεων αποτελούν οι μύκητες των γενών *Trichophyton*, *Microsporum* και *Epidermophyton* (Ramos-e-Silva et al. 2010).

#### Υποδόριες μυκητιάσεις

Οι υποδόριες μυκητιάσεις είναι λοιμώξεις που δύναται να προκληθούν από πανταχού παρόντες μύκητες οι οποίοι προσβάλλουν το δέρμα και τον υποδόριο ιστό. Η συχνότητα και ο επιπολασμός τους ποικίλλουν αναλόγως των περιβαλλοντικών συνθηκών των εκάστοτε περιοχών ενώ εμφανίζονται συχνότερα σε αγροτικές περιοχές υπανάπτυκτων χωρών (Arenas et al. 2012). Επιτυγχάνουν την πρόσβασή τους μέσω τραυματικού ενοφθαλμισμού και οι κύριες μυκητιάσεις σε αυτήν την κατηγορία είναι η σποροτρίχωση (*Sporothrix schenckii*), το μυκήτωμα (π.χ *Nocardia brasiliensis*) και η χρωμοβλαστομυκητίαση (π.χ. *Cladosporium carrionii*) (Pang et al. 2004).

#### Ενδημικές μυκητιάσεις

Οι ενδημικές μυκητιακές λοιμώξεις δύναται να μολύνουν όλους τους τύπους ατόμων, συμπεριλαμβανομένων και όσων έχουν φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα. Έτσι, ένας πολύ μεγάλος αριθμός ανθρώπων μπορεί να μολυνθεί, όμως μόνο λίγοι θα νοσήσουν. Η

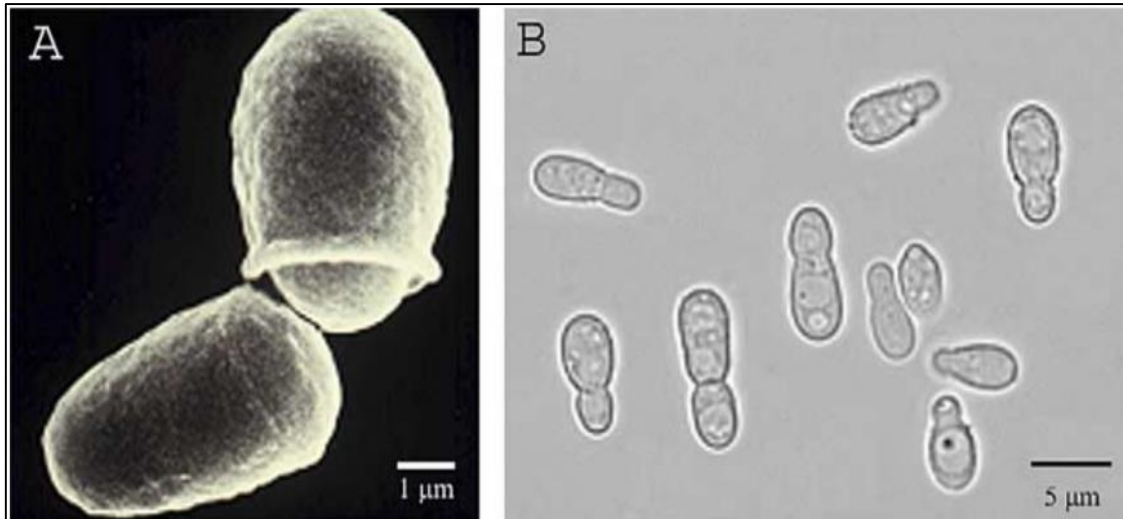
λοιμώξη που πιθανόν να αναπτυχθεί, προκαλείται από δίμορφους παθογόνους μύκητες. Συγκεκριμένα αναφερόμαστε σε μύκητες που αναπτύσσονται ως νηματοειδείς και ύστερα από την είσοδο στον ανθρώπινο οργανισμό μετατρέπονται σε ζύμες (Jain et al. 2010). Οι ενδημικές μυκητιάσεις περιορίζονται σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές, καταλαμβάνοντας ειδικούς περιβαλλοντικούς χώρους. Βέβαια, τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της αύξησης των διεθνών ταξιδιών έχει αυξηθεί και η ανίχνευση εστιών ενδημικών μυκητιάσεων σε περιοχές όπου φυσιολογικά δεν θα έπρεπε να υπάρχουν. Παραδείγματα τέτοιων μυκήτων αποτελούν τα *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Penicillium marneffeii* κλπ. (Ericsson et al. 2002, Hay et al. 2016).

#### Ευκαιριακές μυκητιάσεις

Οι ευκαιριακές μυκητιάσεις προκαλούνται από μύκητες που βρίσκονται στην φυσιολογική χλωρίδα του ανθρώπου (πχ. *Candida albicans*) ή στο περιβάλλον (πχ. *Aspergillus*). Οι μύκητες αυτοί έχουν περιορισμένη λοιμογόνο δράση και συνήθως μολύνουν ανθρώπους με ανοσοκαταστολή όπως ασθενείς με AIDS, άνθρωποι που δέχονται μόσχευμα ή νοσηλεύόμενοι με καθετήρα. Κάποιοι από τους πιο συχνούς μύκητες που προκαλούν ευκαιριακές λοιμώξεις είναι οι *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.* κα. (Richardson et al. 2008, Pfaller et al. 2004).

#### **1.4 Το γένος *Malassezia***

Το γένος *Malassezia* ανήκει στην τάξη των Βασιδιομυκήτων και αποτελείται από δίμορφους μύκητες. Φυσιολογικά σαπροφυτούν ως ζύμες σε όλες τις επιφάνειες του δέρματος, ενώ μετατρέπονται σε παθογόνους όταν εξελίσσονται σε νηματοειδείς (Harada et al. 2015, Γαϊτάνης 2003). Είναι επίσης γνωστό ότι προκαλούν μολύνσεις, σχετίζονται με δερματικές παθήσεις και πιο σπάνια εισέρχονται στον οργανισμό, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, προκαλώντας ευκαιριακές λοιμώξεις (Latha et al. 2010). Οι μύκητες αυτοί είναι λιπόφιλοι και ως εκ τούτου το δέρμα πολλών θηλαστικών, μεταξύ αυτών και του ανθρώπου, αποτελεί εύφορο έδαφος για την ανάπτυξή τους (Erchiga et al. 2002). Μάλιστα συνιστούν τον πιο άφθονο ευκαρυωτικό οργανισμό της μικροβιακής χλωρίδας του δέρματός τους (Vlachos et al. 2020, Sparber et al. 2017). Ιδιαίτερη προτίμηση εμφανίζουν στις σμηγματορροϊκές περιοχές, όπως είναι το τριχωτό της κεφαλής ή ο κορμός. Αυτή η λιπόφιλη συμπεριφορά που έχουν είναι αποτέλεσμα της έλλειψης γονιδίων που κωδικοποιούν την συνθετάση λιπαρών οξέων και γονιδίων που συμμετέχουν στην μεταβολική διεργασία των υδατανθράκων (Sparber et al. 2017).



**Εικόνα 9:** Μορφολογία κυττάρων *Malassezia*. (A) Βλαστικά κύτταρα του *M. pachydermatis* που παρατηρούνται σε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. (B) *M. Furfur* σε μικροσκόπιο φωτεινού πεδίου. (Batra et al. 2005, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

#### 1.4.1. Ιστορική Αναδρομή

Ο παθογόνος χαρακτήρας της *Malassezia* spp. είναι γνωστός για περισσότερα από 150 χρόνια (Erchiga et al. 2002), συγκεκριμένα από το 1846, όταν ο Eichstedt διαπίστωσε την ύπαρξη βλαστοκυττάρων και υφομυκήτων σε λέπια δέρματος από ασθενή με ποικιλόχρους πιτυρίαση (Γαϊτάνης 2003). Περίπου μια δεκαετία αργότερα, ο Robin (1853), απομονώνει μυκητιακά στοιχεία από τέτοιου είδους δερματικές βλάβες και τα ονομάζει *Microsporium furfur*. Η ονομασία προέκυψε από την παραδοχή που έκανε ο ίδιος, δηλαδή να θεωρήσει ότι ήταν παρόμοια με το δερματόφυτο *Microsporium audouinii*. Έκτοτε η ασθένεια ονομάστηκε «tinea versicolor» δηλαδή ποικιλόχρους πιτυρίαση. Ο Malassez, το 1874, απομόνωσε ζύμες από φολίδες πιτυρίδας και παρατήρησε ότι η μορφολογία των κυττάρων είναι σφαιρική και ωσειδής. Ταυτόχρονα διαχώρισε τον μύκητα αυτό από τα δερματόφυτα (Inamadar et al. 2003, Bond et al. 2020). Στην συνέχεια ο Bailon, το 1889, ταξινόμησε αυτή την ομάδα μυκήτων σε ένα νέο γένος, την *Malassezia*, τιμώντας τον Malassez, και ο Sabouraud το 1904 τον ενοχοποίησε ως αιτιολογικό παράγοντα της πιτυρίδας, δίνοντάς του ένα νέο όνομα, *Pityrosporum malassez* (Inamadar et al. 2003, Gaitanis et al. 2013, Bond et al. 2020). Το 1927 ανακαλύπτεται για πρώτη φορά η αναγκαιότητα των λιπιδίων στην καλλιέργεια των *Malassezia* spp. (Dawson 2019) και αργότερα, το 1984, οριστικοποιείται η ονομασία *Malassezia* ως το επίσημο όνομα του γένους. Τα αναγνωρισμένα είδη μέχρι τότε ήταν 3, *M. furfur*, *M. pachydermatis* και *M. sympodialis* (Inamadar et al. 2003) ενώ το 1996 με την ταξινομική αναθεώρηση του γένους προστίθενται τέσσερα νέα είδη, *M. globosa*, *M. obtusa*,

*M. restricta* και *M. slooffiae* (Crespo Erchiga et al. 2000). Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί 18 είδη με λιπόφιλη συμπεριφορά και διαφορετικούς γονότυπους, εμφανίζοντας μεταβλητή παθολογία και διαφορετική κατανομή σε ξενιστές (Rhimmi et al. 2020, Sparber et al. 2020).

#### 1.4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Στην σύγχρονη ιατρική η *Malassezia* spp. έχει αρχίσει να αποκτά όλο και μεγαλύτερη σημασία μεταξύ των νέο-ανακαλυφθέντων, ευκαιριακά παθογόνων, μυκήτων (Guého et al. 1998). Έπειτα, μετά την πρώτη αλληλούχιση, μεγάλης κλίμακας, του ανθρώπινου μυκοβιόματος αποδείχθηκε ότι οι ζυμομύκητες του γένους *Malassezia* είναι οι πιο άφθονοι μύκητες πολλών περιοχών του ανθρώπινου δέρματος. Συγκεκριμένα βρέθηκαν τρία από τα είδη αυτού του γένους να κυριαρχούν στον ανθρώπινο οργανισμό, *M. globosa*, *M. restricta* και *M. sympodialis* (Bond et al. 2020, Ayhan et al. 2007). Το *M. furfur* επίσης έχει ενοχοποιηθεί για αρκετές δερματικές παθήσεις (Vest et al. 2020) καθώς και το *M. pachydermatis*, που είναι το μοναδικό είδος μη εξαρτώμενο από λιπίδια, έχει βρεθεί ότι προκαλεί σηπτικά επεισόδια, αν και δεν βρίσκεται συχνά στον άνθρωπο (Gemmer et al. 2002, Prohic et al. 2016). Πιο συγκεκριμένα η *M. furfur*, όντας υποχρεωτικά λιπόφιλη ζύμη και κοινό σαπρόφυτο του ανθρώπου, έχει δείξει να συνδέεται με νοσοκομειακές εστίες του μύκητα σε μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών και περιοδικά με σοβαρά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (Tragiannidis et al. 2010). Από την άλλη το *M. pachydermatis*, ενώ είναι κατά βάση ζωόφιλη ζύμη, έχει εντοπισθεί και σε νοσοκομειακές λοιμώξεις νοσηλευόμενων νεογνών (Grice et al. 2017, Tragiannidis et al. 2010). Επιπλέον, η μυκητιακή ποικιλομορφία φάνηκε να εμφανίζει προτίμηση σε συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος και όχι ευρεία κατανομή όπως εμφανίζουν τα βακτήρια (Bond et al. 2020, Grice et al. 2017). Παραδείγματος χάρη, το *M. restricta* κυριαρχεί σε περιοχές όπως ο έξω ακουστικός πόρος, το πρόσωπο ή το τριχωτό της κεφαλής, ενώ το *M. Globosa* στην πλάτη, την ινιακή και την βουβωνική περιοχή ή το τριχωτό της κεφαλής (Grice et al. 2017, Prohic et al. 2016). Αυτό οφείλεται στην λιπόφιλη συμπεριφορά τους και έχει ως

#### Πίνακας 1:

#### Κατανομή των ειδών *Malassezia* που σχετίζονται με τον άνθρωπο

Είδη

Βασική κατανομή

<i>M. furfur</i>	Ασαφής. Σε καλλιέργεια από δείγμα ανθρώπινου δέρματος, πιο σπάνια σε μοριακές μελέτες
<i>M. sympodialis</i>	Στο ανθρώπινο δέρμα, πρόσωπο, τριχωτό κεφαλής
<i>M. globosa</i>	Στο ανθρώπινο δέρμα, πρόσωπο, τριχωτό κεφαλής, πλάτη
<i>M. obtusa</i>	Σπάνια στην ανθρώπινη βουβωνική περιοχή, τον ρινικό προθάλαμο και σε ζώα
<i>M. slooffiae</i>	Σπάνια στο ανθρώπινο δέρμα. Περιστασιακά σε ζώα
<i>M. restricta</i>	Στο ανθρώπινο δέρμα, αυτιά, πρόσωπο, τριχωτό κεφαλής. Κατοικίδια γάτα
<i>M. dermatis</i>	Στο αίμα ή τα ούρα. Σπάνια στο ανθρώπινο δέρμα
<i>M. japonica</i>	Σπάνια στο ανθρώπινο δέρμα, σε γυναίκες στην Ιαπωνία
<i>M. arunalokei</i>	Σπάνια στο ανθρώπινο δέρμα, στην Ινδία
<i>M. yamatoensis</i>	Σπάνια στο ανθρώπινο δέρμα

(Grice et al. 2017, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

αποτέλεσμα την κατανομή των μυκήτων σε περιοχές πλούσιες σε σμήγμα. Τέτοιες περιοχές μπορεί να είναι το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο και ο κορμός ενώ πιο σπάνια μπορεί να εντοπιστούν και σε άλλες περιοχές του σώματος όπως στους βραχίονες, τα πόδια ή τα γεννητικά όργανα. Σε μελέτες που γίνανε βρέθηκε ότι 97% των κλινικά υγιών ατόμων εμφάνισε μύκητες στο τριχωτό της κεφαλής και 92% εμφάνισε και στον κορμό. Ωστόσο, κάποιες διαφορές στα ποσοστά παρατηρήθηκαν μεταξύ ανδρών και γυναικών, έχοντας υψηλότερα ποσοστά μυκήτων του κάτω κορμού ή άνω μηρού στους άνδρες (Prohic et al. 2016). Βέβαια εκτός από ευρεία κατανομή στο δέρμα εμφανίζουν και ευρεία γεωγραφική κατανομή (Pedrosa et al. 2014). Συγκεκριμένα οι *Malassezia* spp. αναπτύσσονται καλύτερα



σε περιοχές με τροπικό ή υποτροπικό κλίμα (Inamadar et al. 2003). Παράλληλα, εξέχον ρόλο στην επικράτηση των ειδών έχει και η ηλικία του ξενιστή (Ayhan et al. 2007). Για παράδειγμα, σε υγιή άτομα ηλικίας μέχρι 14 ετών, στον Καναδά, βρέθηκε το *M. globosa* πιο συνηθισμένο μυκητιακό προϊόν απομόνωσης ενώ σε ηλικιωμένους της ίδιας περιοχής, κύριο προϊόν αποδείχθηκε το *M. sympodialis* (Pedrosa et al. 2014). Ακόμα, η δημιουργία μυκητιακών αποικιών *Malassezia* ξεκινάει από την γέννηση και αυξάνει σημαντικά καθώς μεγαλώνει το νεογνό (Ayhan et al. 2007, Bernier et al. 2002). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι Ιάπωνες ερευνητές κατάφεραν να εντοπίσουν μύκητες *Malassezia* στο 89 έως 100% των νεογεννηθέντων νεογνών (0 ή 1 ημέρας) (Nagata et al 2012). Με την πάροδο των ημερών το επίπεδο των αποικιών στα νεογνά αυξανόταν ενώ αντίθετα των μητέρων έμενε σταθερό (Prohic et al. 2016). Γενικότερα, μέσα από την υλοποίηση ερευνών βασισμένων σε μοριακές τεχνικές, οι οποίες διεξήχθησαν σε διάφορους πληθυσμούς, αποδείχθηκε ότι το *M. restricta* αποτελεί τον πιο άφθονο μύκητα του γένους *Malassezia*, σε υγιείς και μη ανθρώπινο δέρμα (Soares et al. 2015) ενώ σε άλλες μελέτες αποδείχθηκε κυρίαρχο είδος το *M. sympodialis*. Γίνεται έτσι αντιληπτή μια αντίφαση μεταξύ των ερευνών που όμως δεν είναι αδικαιολόγητη, αφού τα αποτελέσματα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα. Αυτό είναι επακόλουθο των διαφορετικών μεθοδολογιών, μέσω απομόνωσης ή διαδικασιών ταυτοποίησης που έχουν ακολουθηθεί σε κάθε μελέτη (Darabi et al. 2009, Glatz et al. 2015). Ακόμα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και ο διαφορετικός ρυθμός ανάπτυξης των ειδών, διότι ταχέως αναπτυσσόμενα είδη (π.χ. *M. sympodialis*) ενδέχεται να καλύψουν ή να αποκρύψουν τα βραδέως αναπτυσσόμενα (π.χ. *M. restricta*, *M. globosa*) (Prohic et al. 2016).

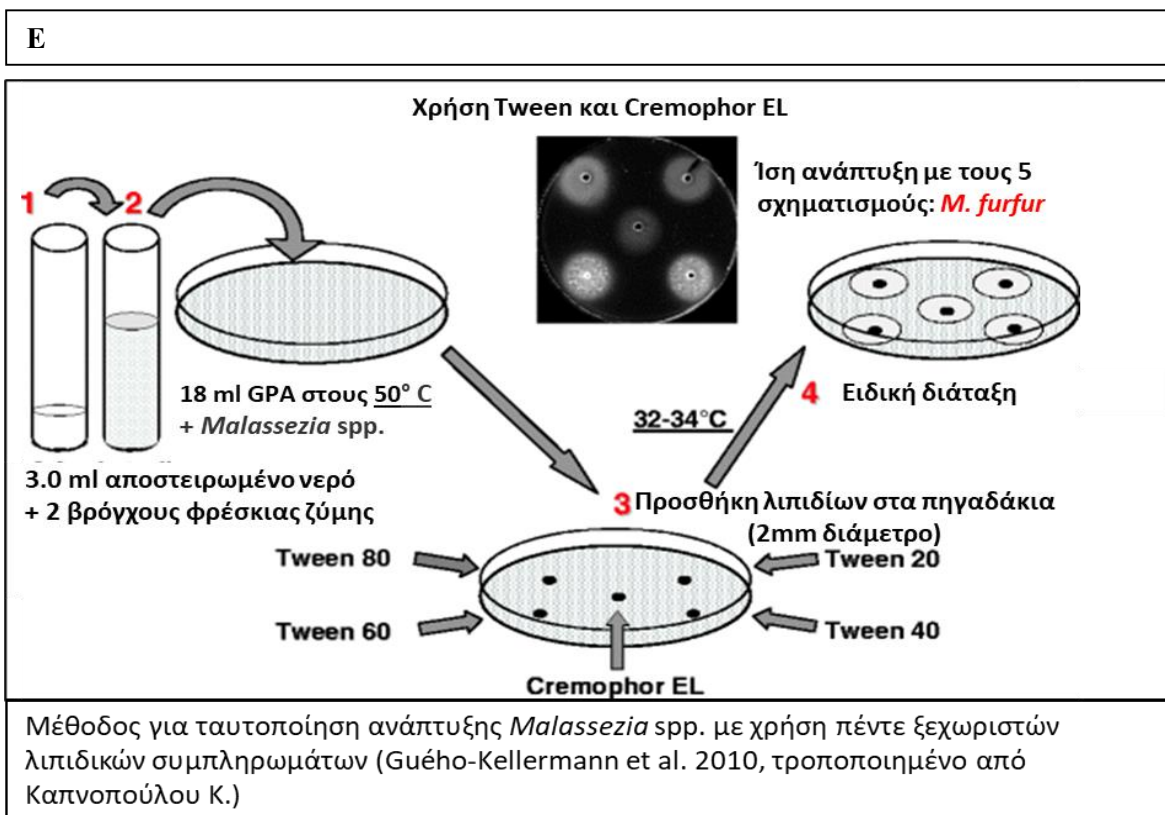
#### **1.4.3 Μορφολογικά χαρακτηριστικά και ταυτοποίηση του γένους**

Όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, η *Malassezia* spp. ανήκει στην ομάδα των Βασιδομυκήτων, πιο συγκεκριμένα στα *Ustilaginomycotina* (Tragiannidis et al. 2010). Το γένος *Malassezia* διακρίνεται από μια ιδιαίτερη μορφολογία, κοινά μοριακά χαρακτηριστικά, κοινές διατροφικές συνήθειες και από μια διακριτική λιποφιλική ιδιότητα. Τα μέλη του υπάρχουν τόσο σε μορφή ζύμης όσο και μυκηλιακή, ενώ αναπτύσσονται σε αερόβιες και αναερόβιες συνθήκες (Tragiannidis et al. 2010). Τα κύτταρα ανάλογα με το είδος είναι στρογγυλά, ωοειδή ή κυλινδρικά (Erchiga et al. 2002). Όσον αφορά, την αναπαραγωγική διαδικασία είναι δίμορφοι χωρίς καλά προσδιορισμένο σεξουαλικό κύκλο (Morrow et al. 2009). Πέραν αυτών των χαρακτηριστικών, και μέσα από παρατηρήσεις σε ηλεκτρονικά μικροσκόπια φανερώθηκαν επιπλέον δομικά στοιχεία. Συγκεκριμένα τα

κύτταρα των *Malassezia* spp. χαρακτηρίζονται από ένα παχύ, πολυστρωματικό τοίχωμα, αποτελούμενο από χιτίνη και υψηλά επίπεδα λιπιδίων (15-20% w/w). Μάλιστα τα επίπεδα των λιπιδίων είναι μεγαλύτερα από άλλους μύκητες όπως η *Candida albicans* και *Saccharomyces cerevisiae*, ενώ παράλληλα έχουν χαρακτηριστικές εγκολπώσεις, κυτταρική μεμβράνη και ζωτικά οργανίδια (Angiolella et al. 2017). Το κυτταρικό τοίχωμα αποτελεί το 26-37% του συνολικού όγκου των κυττάρων και γύρω από αυτό υπάρχει μια εξωτερική στρωματοειδής δομή. Η δομή αυτή ποικίλει ανάλογα με την περιεκτικότητα λιπιδίων στο μέσο της και θεωρείται ότι πιθανόν συμμετέχει στην διαδικασία προσκόλλησης των μυκήτων (CHEN et al. 2005, Kim et al. 2009, Tragiannidis et al. 2010). Επιπλέον η υψηλή περιεκτικότητα του κυτταρικού τοιχώματος, της *Malassezia* spp., σε λιπίδια εκτός του ότι ευνοεί την προσκόλληση των κυττάρων στους ξενιστές παρέχει μηχανική σταθερότητα, προάγει την ωσμωτική αντίσταση, προστατεύει τις ζύμες από την φαγοκυττάρωση και προάγει την μειωμένη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης (Pedrosa et al. 2014). Από την άλλη η εσωτερική επιφάνεια του τοιχώματος είναι πτυχωτή, το οποίο συμβαδίζει με τις εγκολπώσεις της στενά συνδεδεμένης πλασματικής μεμβράνης. Ακόμα τα κυτταροπλασματικά οργανίδια που έχουν παρατηρηθεί περιλαμβάνουν έναν πυρήνα, λιπιδοδοσμευτικά κενοτόπια και μιτοχόνδρια, των οποίων ο αριθμός είναι ανάλογος με το σχήμα των κυττάρων. Παραδείγματος χάρη, *Malassezia* spp. με στρογγυλά κύτταρα περιέχει περίπου τρία μιτοχόνδρια ανά κύτταρο, αυξανόμενα σε όγκο και όχι σε αριθμό, ενώ *Malassezia* spp. με ωσειδή κύτταρα περιέχει περίπου είκοσι τρία μιτοχόνδρια ανά κύτταρο, αυξανόμενα σε αριθμό και όχι σε όγκο (CHEN et al. 2005).

Τώρα όσο αναφορά την ταυτοποίηση κάποιου είδους *Malassezia*, το πρώτο βήμα που απαιτείται είναι η δειγματοληψία. Για να γίνει αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλες μέθοδοι, μερικές εκ των οποίων είναι απόξεση δέρματος, χρήση κολλητικής ταινίας (μέθοδος tape-stripping), χρήση στείλεου, πλάκα επαφής κλπ.. Ύστερα από μια πετυχημένη δειγματοληψία ακολουθεί η απομόνωση – ταυτοποίηση του μύκητα. Ένας τρόπος είναι η άμεση μικροσκόπηση, η οποία και χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική εφαρμογή (Saunte et al. 2020). Επομένως, η μορφολογία των *Malassezia* spp., σε συνδυασμό με βιοχημικές δοκιμές, όπως η αντίδραση καταλάσης, ουρεάσης, β-γλυκοσιδάσης ή η απαίτηση λιπιδίων, έχουν αποτελέσει κοινές μεθόδους ταυτοποίησης (βλ. Πίνακα 2) (Jagielski et al. 2014). Παρόλα αυτά οι φαινοτυπικές και μορφολογικές ομοιότητες έχουν καταστήσει, πολλές φορές, αρκετά δύσκολη και επίπονη την οριστική ταυτοποίησή των *Malassezia* spp. (Cabañes et al. 2014, Ramirez et al. 2017). Ωστόσο φραγμό, για την περιγραφή και ταυτοποίηση των ειδών,

έχουν αποτελέσει και οι απαιτητικές διατροφικές συνήθειες του γένους (Jagielski et al. 2014). Έτσι, ένας ακόμη λόγος για τον οποίο εξακολουθεί να είναι δύσκολη η ανάπτυξη ορισμένων ειδών στα διάφορα μέσα καλλιέργειας είναι η χαμηλή βιωσιμότητά τους αλλά



και η έλλειψη κατάλληλων μεθόδων απομόνωσης και συντήρησης. Η πλειονότητα των *Malassezia* spp. αποθηκεύεται ικανοποιητικά στους 4 – 12°C, ενώ μοναδικός τρόπος συντήρησης, επιτυχημένος για όλα τα είδη, είναι η κατάψυξή τους στους -80°C (Cabañes et al. 2014). Επιπλέον η εφαρμογή μέσω όπως το Sabouraud (SGA) με έλαια, αν και χρησιμοποιείται συχνά, μπορεί να αναπτύξει καλά μόνο συγκεκριμένα είδη. Άλλα μέσα καλλιέργειας, πιο ειδικά, είναι το τροποποιημένο άγαρ Dixon (mDA) (Ramirez et al. 2017) ή το άγαρ Leeming & Notman (LNA) (Saunte et al. 2020), τα οποία περιέχουν μείγματα λιπαρών οξέων (π.χ ελαϊκό οξύ, πλήρες αγελαδινό ολικό λίπος, Cremophor El και Tween) (Cabañes et al. 2014, Gueho-Kellermann et al. 2010). Έτσι μέσα από την καλλιέργεια στα διάφορα υποστρώματα αποδείχθηκε ότι οι απαιτήσεις είναι διαφορετικές ανά είδος (βλ. Πίνακα 2)(Zisova 2009). Για παράδειγμα ο *M. furfur* είναι το πιο εύκολο είδος για καλλιέργεια, γι' αυτό άλλωστε είναι και το πιο συχνά απομονωμένο (βλ. εικόνα 5) (Batra et al. 2005). Αντίθετα τα *M. obtusa* και *M. restricta* είναι τα πιο δύσκολα καλλιεργήσιμα είδη. Μάλιστα για το *M. restricta* έχει αποδειχθεί ότι εκτός από ειδικές διατροφικές απαιτήσεις χρειάζεται και σταθερή θερμοκρασία 34°C. Επιπλέον το *M. furfur* αναπτύσσεται ιδιαίτερα

γρήγορα σε σχέση με άλλα είδη, π.χ. *M. restricta* που αναπτύσσεται αργά, και είναι πιθανό να τα υπερκαλύψει. Αυτό μπορεί να συμβεί ακόμα και αν το γρήγορα αναπτυσσόμενο είδος, π.χ. *M. furfur*, υπάρχει σε πολύ λίγη συγκέντρωση (Gemmer et al. 2002, Krzyściak et al. 2020). Έτσι λοιπόν, όλες οι δυσκολίες που εμφανίστηκαν κατά καιρούς οδήγησαν στην αναζήτηση νέων μοριακών μεθόδων. Παραδείγματα τέτοιων τεχνικών είναι η αλληλούχιση DNA (DNA sequencing), η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμαράσης με πολυμορφισμό μήκους θραύσματος περιορισμού (PCR-RFLP) ή η φασματομετρία μάζας MALDI TOF (Honnavar et al. 2018, Ramirez et al. 2017, Saunte et al. 2020). Βέβαια αν και οι μοριακές μέθοδοι παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεν είναι ακόμη έτοιμες για κλινική χρήση ρουτίνας (Tragiannidis et al. 2010).

Πίνακας 2: Συνήθης φαινοτυπικός χαρακτηρισμός 14 ειδών *Malassezia* βασισμένοις στις αναγνωρίσιμες φυσιολογικές και βιοχημικές ιδιότητές τους

Είδη <i>Malassezia</i>	Αποτέλεσμα δοκιμής										
	Παρουσία ανάπτυξης σε:				Χρήση Tween				Χρήση Cremophor EL	β-γλυκοσιδάση	Καταλάση
	SDA στους 32 ° C	32 ° C	37 ° C	40 ° C	Tween 20	Tween 40	Tween 60	Tween 80			
<i>M. furfur</i>	-	+	+	+	+ / ΑΠΑ	+ / ΑΠΑ	+ / ΑΠΑ	+ / ΑΠΑ	+/- ΑΠΑ	+/- ΑΠΑ	+/- ΑΠΑ
<i>M. sympodialis</i>	-	+	+	+	- / ±	+	+	+	- / ±	+	+
<i>M. globosa</i>	-	+	- / ±	-	-	- / ΑΠΑ	- / ΑΠΑ	-	-	-	+
<i>M. restricta</i>	-	+	μ	-	-	- / ΑΠΑ	- / ΑΠΑ	-	-	-	-
<i>M. obtusa</i>	-	+	- / ±	-	-	-	-	-	-	+	+
<i>M. slooffiae</i>	-	+	+	+	+ / ±	+	+	- / ΑΠΑ	-	-	+
<i>M. dermatis</i>	-	+	+	+	+	+	+	+ / ±	+ / ±	ΧΑ	+
<i>M. Japonica</i>	-	+	+	-	-	±	+	-	ΧΑ	ΧΑ	+
<i>N. nana</i>	-	+	+	μ	μ	+	+	±	-	-	+
<i>M. yamatoensis</i>	-	+	+	-	+	+	+	+	ΧΑ	ΧΑ	+
<i>M. equina</i>	-	+	±	-	±	+	+ / ΑΠΑ	+ / ΑΠΑ	-	-	+
<i>M. caprae</i>	-	+	- / ±	-	- / ΑΠΑ	+ / ΑΠΑ	+ / ΑΠΑ	+/- ΑΠΑ	-	+/- ΑΠΑ	+
<i>M. cuniculi</i>	-	+ / ±	+	+	-	-	-	-	-	+	+
<i>M. pachydermatis</i>	+ / ±	+	+	+	+ / ΑΠΑ	+	+	+	+ / ΑΠΑ	+/- ΑΠΑ	+ / ±

SDA= Sabouraud dextrose agar, αναφέρεται επίσης από διάφορους συγγραφείς ως άγαρ γλυκόζης πεπτόνης [GPA] · mDA= τροποποιημένο άγαρ Dixon · SDA, άγαρ Dixon συμπληρωμένο με υδατοδιαλυτά λιπίδια, όπως Tweens και Cremophor EL, για την αναγνώριση λιπόφυλων και εξαρτημένων από λιπίδια ειδών *Malassezia* · ± = ασθενής ανάπτυξη · μ = μεταβλητή · ΑΠΑ = απρόβλεπτο πρότυπο ανάπτυξης (σπάνια παρατηρείται) · ΧΑ= Χωρίς να έχει αξιολογηθεί (στην περιγραφή του συγκεκριμένου είδους). (Gaitanis et al. 2012, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

#### 1.4.4 Ταξινόμηση *Malassezia* spp.

Το γένος *Malassezia* έχει υποστεί αρκετές ταξινομικές αναθεωρήσεις τα τελευταία 25 χρόνια (Soares et al. 2015). Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το 1996 θεωρούνταν μέλη αυτού του γένους μόνο τρία είδη, *M. furfur* (Baillon 1889), *M. pachydermatis* (Dodge 1935) και *M. sympodialis* (Simmons & Gueho 1990) ενώ αργότερα προστέθηκαν τέσσερα ακόμη, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa* και *M. slooffiae* (Gupta et al. 2001). Σήμερα οι

Malassezia αντιπροσωπεύουν ένα πολύπλοκο γένος αποτελούμενο από 18 διαφορετικά είδη (βλ. Πίνακα 3). Αυτοί οι μύκητες έχουν εντοπιστεί στο δέρμα πολλών θερμόαιμων ζώων, στον άνθρωπο αλλά και σε διάφορα οικοσυστήματα (Dawson 2019, LeibundGut-Landmann et al. 2021, Motta et al. 2021). Με βάση μια φυλογενετική μελέτη 164 πυρηνικών ευκαρυωτικών γονιδίων, υποστηρίζεται μια ομαδοποίηση των ειδών του γένους σε 3 συμπλέγματα (Rhimmi et al. 2020). Στο πρώτο ανήκουν 4 ανθρωπόφιλα είδη. Το *M. furfur*, το οποίο σχετίζεται με κάποιες ήπιες δερματολογικές καταστάσεις (ποικιλόχρους πιτυρίαση) αλλά και με κάποιες πιο σοβαρές (λοιμώξεις του αίματος), καθώς και το *M. japonica*, *M. obtusa*, and *M. yamatoensis*. Τα τελευταία συναντώνται λιγότερο συχνά στο υγιές δέρμα των ανθρώπων ενώ απομονώνονται από δέρμα με ατοπική ή σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (Ramirez et al. 2017). Στο υποσύμπλεγμα B1, του δευτέρου συμπλέγματος (B), περιλαμβάνονται οι πιο πολυπληθείς αποικιστές του ανθρώπινου δέρματος που είναι οι *M. globosa* και *M. restricta* ενώ στο B2 ανήκουν οι *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. caprae*, *M. equina*, *M. nana*, και *M. pachydermatis* (Rhimmi et al. 2020). Από αυτό το σύμπλεγμα, τα *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis* και *M. dermatis* εντοπίζονται στο υγιές και μη ανθρώπινο δέρμα, ενώ τα *M. caprae*, *M. equina*, *M. nana*, και *M. pachydermatis* είναι ζωόφιλα και σχετίζονται με ωτίτιδα σε σκύλους. Ωστόσο έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις μόλυνσεων του ανθρώπινου αίματος (Ramirez et al. 2017). Το τρίτο σύμπλεγμα (C) αποτελείται από τα *M. cuniculi* και *M. slooffiae*. Επιπλέον έχουν ταυτοποιηθεί 4 ακόμα είδη, *M. brasiliensis*, *M. psittaci* από παπαγάλους, *M. arunalokeyi* από ανθρώπινο τριχωτό κεφαλή και *M. vespertilionis* από νυχτερίδα. Επομένως, Το σύμπλεγμα B φαίνεται να αποτελείται από είδη που απομονώνονται σε υγιές δέρμα

Πίνακας 3:			
Ταξινόμηση και οικολογία του γένους Malassezia			
Είδη Malassezia	Συνωνυμίες	Παρουσία στα Ζώα	Παρουσία στον Άνθρωπο
<i>M. furfur</i>	<i>Pityrosporum ovale</i>	ΥΔ (σκύλους, γάτες, κ.α.)	ΥΔ, ΠΠ, μυκηταιμία

<i>M. pachydermatis</i>	<i>P. pachydermatis</i> , <i>P. canis</i>	ΥΔ + ΔΒ (σκύλους, γάτες, κ.α. κυρίως στην οικογένεια των σκύλων)	ΥΔ (επαφή με σκύλους), μυκηταιμία
<i>M. sympodialis</i>	<i>M. furfur serovar</i> A	ΥΔ, ΩΤ (γάτες)	ΥΔ, ΑΔ, ΣΔ
<i>M. globosa</i>	<i>P. orbiculare</i> , <i>M.</i> <i>furfur serovar B</i>	ΥΔ, ΩΤ (γάτες)	ΥΔ, ΠΠ, ΣΔ, ΑΔ
<i>M. obtusa</i>		-	ΥΔ, ΔΒ
<i>M. slooffiae</i>		ΥΔ (χοίρους, νύχια γάτας)	ΥΔ, ΔΒ
<i>M. restricta</i>	<i>M. furfur serovar</i> C	-	ΥΔ, ΣΔ
<i>M. dermatis</i>		-	ΥΔ, ΑΔ
<i>M. japonica</i>		-	ΥΔ, ΑΔ, ΣΔ
<i>M. nana</i>		ΥΔ (γάτες, άλογα) ΩΤ (γάτες, βοοειδή)	-
<i>M. yamatoensis</i>		-	ΥΔ, ΣΔ
<i>M. caprae</i>		ΥΔ (κατσίκες)	-
<i>M. equina</i>	<i>M. equi</i>	ΥΔ (άλογα)	-
<i>M. cuniculi</i>		ΥΔ (κουνέλια)	-
<i>M. arunalokei</i>		-	ΥΔ, ΣΔ
<i>M. brasiliensis</i>		ΥΔ (παπαγάλους)	-
<i>M. psittaci</i>		ΥΔ (παπαγάλους)	-
<i>M. vespertilionis</i>		ΥΔ (νυχτερίδες)	-
-/ δεν έχει αναφερθεί, ΑΔ/ Ατοπική Δερματίτιδα, ΥΔ/ Υγιές Δέρμα, ΔΒ/ Δερματική Βλάβη, ΠΠ/ Ποικιλόχρους Πιτυρίδαση, ΣΔ/ Σμηγματορροική Δερματίτιδα, ΩΤ/ Ωτίτιδα (Bond et al. 2020, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)			

σκύλων, ενώ τα Α και C φαίνεται να είναι αυτά που σχετίζονται κυρίως με δερματικές βλάβες. Από όλα αυτά τα είδη μόνο τρία έχουν περιγραφεί να προκαλούν λοιμώξεις στην κυκλοφορία του αίματος, *M. furfur*, *M. pachydermatis*, και *M. sympodialis* (Rhimmi et al. 2020, Ramirez et al. 2017) ενώ δέκα από αυτά έχουν απομονωθεί στο ανθρώπινο δέρμα και

ε

ί

ν

α

ι

#### 1.4.5 Παθογένεση και Βιολογία του γένους *Malassezia*

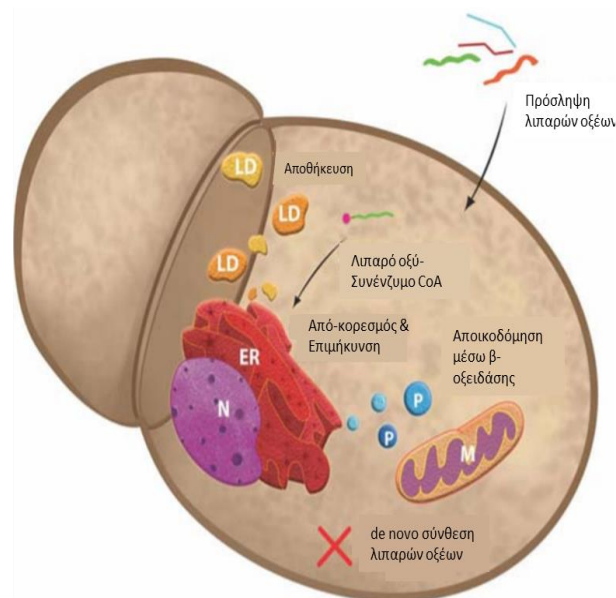
Αρκετές μελέτες γίνανε πάνω στην συσχέτιση του γένους *Malassezia* με τις δερματικές παθήσεις. Μέσα από αυτές αναλύθηκαν διάφορες πτυχές, όπως για παράδειγμα ο ρόλος των μυκήτων στην παθογόνο διαδικασία ή την ανοσοαπόκριση του ξενιστή (Soares et al. 2015). Παρατηρήθηκε, μάλιστα, ότι σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να δράσει ως ευκαιριακό παθογόνο και να προκαλέσει σοβαρές δερματικές και συστηματικές λοιμώξεις. Παρόλα αυτά ο ακριβής παθογόνος ρόλος τους είναι, ακόμα και σήμερα, αντικείμενο αντιπαράθεσης στην επιστημονική κοινότητα (Vest et al. 2020). Υπό φυσιολογικές συνθήκες η *Malassezia* spp., εκμεταλλεζόμενη τα θρεπτικά συστατικά, αναπτύσσεται ασυμπτωματικά στην μικροχλωρίδα του δέρματος. Αυτό οφείλεται στην ηπιότητα που εμφανίζει το ανοσοποιητικό σύστημα στον συγκεκριμένο μικροοργανισμό αλλά και στον ευκαιριακό παθογόνο χαρακτήρα της ζύμης (Pedrosa et al. 2014). Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι οι μύκητες του γένους *Malassezia* επιβιώνουν στο δέρμα χάρη στην ικανότητα που έχουν να προσαρμόζονται στις αλλαγές που συμβαίνουν είτε στο τοπικό περιβάλλον (δέρμα), παραδείγματος χάρι μεταβολή θερμοκρασίας, ιδρώτας, έκκριση σμήγματος, ανοσοαπόκριση κ.α., είτε στο ευρύτερο περιβάλλον του ξενιστή, παραδείγματος χάρι υγρασία, θερμοκρασία περιβάλλοντος ή υπεριώδης. Επίσης μπορούν να προσαρμόζονται και στις μεταβολές που προκαλούν άλλοι αποικιστές του δέρματος, όπως βακτήρια, ιοί, παράσιτα (Grice et al. 2017). Έτσι, ακόμα και σε υγιή άτομα, έχουν ανιχνευτεί ανοσοσφαιρίνες ειδικές για *Malassezia* spp. (Zisova 2009). Από την άλλη, σε περίπτωση διαταραχής αυτής της ισορροπίας, οι ζύμες που υπό άλλες συνθήκες συμβίωναν φυσιολογικά στην μικροχλωρίδα, γίνονται εν δυνάμει παθογόνες και ικανές να προκαλέσουν ποικίλες ασθένειες στον άνθρωπο (Pedrosa et al. 2014). Η *Malassezia* spp. έχει ενοχοποιηθεί πολλές φορές ως αιτιολογικός παράγοντας διαφόρων δερματικών αλλά και συστηματικών ασθενειών ή αλλοιώσεων. Μερικά παραδείγματα τέτοιων ασθενειών είναι η ποικιλόχρους πιτυρίαση (PV), η σημηματορροϊκή δερματίτιδα (SD), πιτυρίδα, θυλακίτιδα, ατοπική δερματίτιδα (AEDS), ψωρίαση, συρρέουσα και δικτυωτή θηλωμάτωση (Ashbee 2006, Pedrosa et al. 2014, Zisova 2009), ενώ κάποιες πιο εν τω βάθει λοιμώξεις είναι η μαστίτιδα, ιγμορίτιδα, σηπτική αρθρίτιδα, κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, μυκηταιμία, πνευμονική αγγειίτιδα, περιτονίτιδα και μηνιγγίτιδα (Ashbee 2006). Για να μετατραπεί όμως η ζύμη σε παθογόνο μικροοργανισμό και να προκαλέσει κάποια ασθένεια, σημαίνει ότι έχει επηρεαστεί και από κάποιον προδιαθεσικό παράγοντα. Ο βασικότερος εξωγενής



παράγοντας είναι η υψηλή θερμοκρασία και σχετική υγρασία. Αντίστοιχα στους ενδογενείς παράγοντες ανήκουν το λιπαρό δέρμα, η υπερβολική εφίδρωση, η κληρονομικότητα, η φαρμακευτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και η ανοσολογική ανεπάρκεια (Guého et al. 1998, Juntachai et al. 2009). Επομένως, φαίνεται πως ο τρόπος αλληλεπίδρασης του γένους *Malassezia* με τους ξενιστές είναι αρκετά παράδοξος. Χαρακτηριστικά, πολλοί ερευνητές υποστήριξαν πως η *Malassezia* spp. δύναται να ρυθμίσει τα φαγοκύτταρα, παρέχοντας προστασία στον μύκητα, ενώ αντίθετα άλλες μελέτες που γίνανε υποστήριξαν πως η *Malassezia* spp. είναι ικανή να καταστείλει το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτή η εκ πρώτης όψεως αντιφατική συμπεριφορά δείχνει να οφείλεται στην εξωτερική στιβάδα του κυτταρικού τοιχώματος της ζύμης (Kim et al. 2009). Η στιβάδα αυτή, όπως έχει αναφερθεί και νωρίτερα, αποτελείται κυρίως από λιπίδια και φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεση των μυκήτων του γένους *Malassezia* (Juntachai et al. 2009). Επιπλέον φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην ικανότητα του οργανισμού να καταστέλλει την απελευθέρωση κυτοκίνης και να περιορίζει τη φαγοκυτταρική διαδικασία (Kim et al. 2009, Morrow et al. 2009). Η αντοχή που παρουσιάζει το γένος *Malassezia*, και του επιτρέπει να επιβιώσει αλλά και να ευδοκιμήσει στο ανθρώπινο δέρμα, οφείλεται σε ένα σύνολο εκκρινόμενων ενζύμων (Saunders et al. 2012). Τέτοια ένζυμα είναι οι λιπάσες (Tajima et al. 2008), οι φωσφολιπάσες, οι όξινες σφιγγομυελινάσες (Triana et al. 2017) και οι ασπαρτυλο

πρωτεάσες, με κυριότερα τα δύο πρώτα (Saunders et al. 2012). Οι φωσφολιπάσες υδρολύουν ως επί το πλείστον γλυκεροφωσφολιπίδια, αλλά μερικές φορές μπορούν να αποικοδομήσουν και ουδέτερα λίπη. Μάλιστα αρκετές από τις εξωκυττάριες φωσφολιπάσες έχουν χαρακτηριστεί ως παράγοντες μολυσματικότητας και για άλλους μύκητες, όπως για παράδειγμα στην *Candida albicans*. Κάποια παραδείγματα στα οποία φαίνεται η δραστηριότητα της φωσφολιπάσης και η συμμετοχή της στην παθογένεση της *Malassezia* spp. είναι η φωσφολιπάση του *M. pachydermatis* ή του *M. furfur*. Στον *M. pachydermatis* συμβάλει στην δημιουργία δερματικών αλλοιώσεων ενώ στον *M. furfur* φαίνεται η παρουσία της μέσα από αντιδράσεις in vitro (Juntachai et al. 2009). Από την άλλη, οι λιπάσες υδρολύουν κυρίως ουδέτερα λίπη απελευθερώνοντας παράλληλα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Και αυτές αποτελούν παράγοντα παθογένειας τόσο για τους μύκητες όσο και για πολλά βακτήρια (Juntachai et al. 2009). Ακόμα συμμετέχουν στην πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης του ξενιστή, καθώς παράγονται από την λιπόφιλη ζύμη, και χωρίζουν τα

**E**



Γενική εικόνα των οργανιδίων, *Malassezia* spp., που συμμετέχουν στην επεξεργασία των εξωγενών λιπαρών οξέων. N: Πυρήνας (ρύθμιση βιοσυνθετικών οδών), ER: Ενδοπλασματικό Δίκτυο (επιμήκυνση λιπαρών οξέων, από-κορεσμό και ακυλίωση του λιπιδικού κορμού), P: Υπεροξειδισώματα και M: Μιτοχόνδρια (αποικοδόμηση λιπαρών οξέων μέσω β-οξειδωσης), LD: Λιπιδικά σταγονίδια (αποθήκευση λιπιδίων). Η de novo σύνθεση λιπαρών οξέων στο κυττόςολιο δεν υφίσταται εξαιτίας της απουσίας του συμπλόκου ενζύμων συνθετάσης των λιπαρών οξέων.

(Ramirez et al. 2017, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

τριγλυκερίδια σε λιπαρά οξέα (Tajima et al. 2008). Τα εξωγενή λιπίδια, και δη τα λιπαρά οξέα, μοιάζουν να είναι τα σημαντικότερα συστατικά για την πρόκληση διαφόρων ασθενειών και την ανάπτυξη των *Malassezia* spp. (Juntachai et al. 2009). Ο μύκητας από μόνος του δεν έχει την ικανότητα να συνθέσει λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας (de novo), βλ. εικόνα 6, ως πηγή ενέργειας ή δομικού συστατικού, γεγονός που τον οδηγεί σε αναζήτηση εξωγενών πηγών (Vlachos et al. 2020, Glatz et al. 2015). Έτσι η ικανότητα υδρόλυσης των λιπιδίων, μέσω των ενζύμων, αλλά και ενσωμάτωσης των λιπαρών οξέων από τον μύκητα είναι εξέχουσας σημασίας για την παθογονικότητά του (Juntachai et al. 2009). Όλο αυτό έρχεται σε συμφωνία με την λιπόφιλη συμπεριφορά που εμφανίζουν όλα τα είδη του γένους. Ταυτόχρονα αιτιολογείται η απαραίτητη προϋπόθεση ύπαρξης λιπιδικών ουσιών για την ανάπτυξη, σχεδόν όλων, των ειδών *Malassezia*. Αυτή η αναγκαιότητα ύπαρξης λιπιδίων αφορά τόσο το δέρμα (in vivo) όσο και τις καλλιέργειες. Εξαίρεση αποτελεί ο *M. pachydermatis* ο οποίος στερείται υποχρεωτικής λιπόφιλης ιδιότητας (Boekhout et al. 2010). Το ανθρώπινο σμήγμα, αποτελεί την κύρια πηγή λιπιδίων in vivo. Είναι ένα μείγμα αποτελούμενο από λιπαρά οξέα, τριγλυκερίδια, εστέρες, χοληστερόλη και σκουαλένιο. Αυτά αποτελούν πηγές λιπιδίων για την *Malassezia* spp. η οποία με την σειρά της εκκρίνει τα κατάλληλα ένζυμα ώστε να απελευθερώσει λιπαρά οξέα. Αφού τα μεταβολίσει ή τα τροποποιήσει, τα χρησιμοποιεί ως δομικά ή λειτουργικά στοιχεία (Krzyściak et al. 2020, Ramirez et al. 2017).

Όσον αφορά τώρα την ανοσοαπόκριση που προκαλούν τα διάφορα είδη του γένους, διεγείρουν το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα του ξενιστή, ενεργοποιούν τον καταρράκτη του συμπληρώματος, καταστέλλουν την απελευθέρωση κυτοκίνης καθώς επίσης ρυθμίζουν και την φαγοκυτταρική πρόσληψη και θανάτωση. (Tragiannidis et al. 2010). Πιο συγκεκριμένα, το εξωτερικό στρώμα λιπιδίων προκαλεί μείωση παραγωγής προφλεγμονώδων (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\alpha$ ) κυτοκινών και αύξηση παραγωγή αντιφλεγμονώδων (IL-10) (Ramirez et al. 2017, Zisova 2009). Ταυτόχρονα αλληλεπιδρά με κερατινοκύτταρα και περιφερικά μονοπύρνα κύτταρα του αίματος (Ramirez et al. 2017). Ακόμα η ικανότητα αναστολής της παραγωγής κυτοκινών είναι μια σημαντική δυνατότητα για την επιβίωση των ζυμομυκήτων *Malassezia*, αφού μπορεί να τους επιτρέψει την παραμονή τους στον ξενιστή χωρίς να προκληθεί φλεγμονώδης αντίδραση. Έπειτα, το σύστημα του συμπληρώματος δύναται να ενεργοποιηθεί είτε μέσω του κλασσικού μονοπατιού είτε μέσω εναλλακτικού, ενώ παράλληλα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο για την ειδική όσο και την μη ειδική ανοσία (Zisova 2009). Εντούτοις, η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, στο γένος *Mallasezia*,

είναι ένα κομμάτι που χρειάζεται περαιτέρω αποσαφήνιση και το κλειδί φαίνεται να είναι η εξακρίβωση της μη-ειδικής ανοσοαπόκρισης (Tragiannidis et al. 2010).

Συμπερασματικά, λοιπόν, θα λέγαμε ότι στις μέρες μας έχει παρατηρηθεί μια πιο εκτεταμένη αναγνώριση της σημασίας των μυκήτων *Malassezia*, καθώς ένας μεγάλος αριθμός χρόνιων παθήσεων αλλά και συστηματικών λοιμώξεων έχει συσχετιστεί με τους μύκητες αυτού του γένους (Zisova 2009).



**Εικόνα 12:** Κλινικές εκδηλώσεις σημηγατορροϊκής δερματίτιδας. Μια τυπική επιφάνεια με σημηγατορροϊκή δερματίτιδα είναι ερυθρηματώδης, κιτρινωπής χροιάς και καλύπτεται με φολίδες υψηλής λιπαρότητας οι οποίες μπορούν να αποκολληθούν πολύ εύκολα. Στο τριχωτό της κεφαλής, οι δερματικές αλλοιώσεις μπορεί να κυμαίνονται από ξηρές φολίδες (πιτυρίδα) έως κίτρινες, λιπαρές με ερύθημα (A). Στο πρόσωπο, η σημηγατορροϊκή δερματίτιδα επηρεάζει κυρίως το μεσόφρνο (B), τις ρινοχειλικές πτυχώσεις (C), την κόγχη του αυτιού και τις οσφυϊκές περιοχές (D).

Οι δερματικές βλάβες μπορεί να ποικίλλουν σε σοβαρότητα, από ερυθρηματώδεις κηλίδες έως καλά διακριτές φολίδες (E). Στους άντρες με γένια, μουστάκι ή φαβορίτες, οι δερματικές αλλοιώσεις συνήθως αφορούν τις τριχοφόρες περιοχές (F) και υποχωρούν εάν οι περιοχές είναι ξυρισμένες. Στο στήθος και στις έσω θωρακικές περιοχές στους άνδρες, ο πεταλοειδής τύπος είναι ο πιο διαδεδομένος και χαρακτηρίζεται από κηλίδες με φολίδωση ανοιχτής κόκκινης χροιάς στο κέντρο και πιο σκούρες κόκκινες βλατίδες κοντά στα όρια (G). Σε HIV θετικούς ασθενείς, οι αλλοιώσεις είναι κατανεμημένες ευρύτερα στο σώμα καθώς επίσης είναι εμφανώς φλεγμονώδεις και εκκρέουσες από υγρό (H)

### *1.5 Σμηγματορροϊκή Δερματίτιδα*

Ο Paul Gerson Unna, το 1887, ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (SD) (Bakardzhiev et al. 2017, Zisova 2009). Η κατάσταση αυτή αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση του δέρματος, η οποία παρατηρείται συχνά στην κλινική πράξη (Berk et al. 2010). Διάφοροι όροι έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν αυτή την κοινή πάθηση, μερικοί εκ των οποίων είναι: σμηγματορροϊκή ψωρίαση, σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, σμηγματορροϊκό έκζεμα, πιτυρίδα ή πιτυρίαση του τριχωτού της κεφαλής (Bakardzhiev et al. 2017, Dessinioti et al. 2013, Mameri et al. 2017). Χαρακτηρίζεται από φολιδωτές και κακώς καθορισμένες ερυθρηματώδεις κηλίδες, ενώ αυτές οι περιοχές μπορεί να συνδυάζονται και με κνησμό. Περιοχές πλούσιες σε σμήγμα, όπως είναι το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, η πλάτη ή το άνω στήθος, είναι πιο επιρρεπείς σε αυτή την πάθηση (Berk et al. 2010, Dessinioti et al. 2013, Zander et al. 2019). Μάλιστα πάνω από το 50% των ενηλίκων είναι δυνατόν να επηρεαστεί από τέτοιου είδους καταστάσεις, πράγμα που σχετίζεται άμεσα με τις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες διαβίωσης. Συγκεκριμένα, μόνο για την σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, το κόστος της υγειονομικής φροντίδας στην Αμερική, το 2004, υπερέβαινε τα 1,4 δισεκατομμύρια δολάρια (Dawson 2007). Παρά την συχνότητά της, η παθογένεση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Μάλιστα έχει μείνει αδιευκρίνιστη και η ταξινόμησή της ως ασθένεια. Είναι λοιπόν μια γκρι ζώνη το αν η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα ανήκει στο φάσμα των δερματίτιδων, των μυκητιακών ασθενειών ή των φλεγμονωδών ασθενειών (Bakardzhiev et al. 2017). Ωστόσο, μελέτες που έχουν γίνει προτείνουν ότι οφείλεται κυρίως σε τρεις αιτιολογικούς παράγοντες, στον αποικισμό του δέρματος από το γένος *Malassezia*, στις σμηγματογόνες εκκρίσεις και στην ατομική ευαισθησία του ασθενή (Dawson 2007, DeAngelis et al. 2005). Πέραν όμως των ζητημάτων υγείας η συγκεκριμένη ασθένεια μπορεί να επηρεάσει και την ποιότητα ζωής των νοσούντων καθώς μπορεί να τους προκαλέσει

δυσφορία, στιγματισμό, απώλεια αυτοεκτίμησης ή ακόμα και περιορισμό των κοινωνικών δραστηριοτήτων (Zander et al. 2019, Schmidt 2011).

### *1.5.1 Επιδημιολογικά Στοιχεία*

Οι αξιολογήσεις για τον επιπολασμό της σημηματορροϊκής δερματίτιδας (SD) είναι περιορισμένες εξαιτίας της απουσίας επικυρωμένων διαγνωστικών κριτηρίων αλλά και έλλειψης κλίμακας εκτίμησης ως προς την βαρύτητα της νόσου. Παρόλα αυτά, είναι γνωστό ότι η SD είναι μια κοινή δερματική ασθένεια η οποία επηρεάζει τον γενικό πληθυσμό σε ποσοστό 11.6% (Araya et al. 2015, Berk et al. 2010). Αναπτύσσεται σε περιοχές που παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα σημηματογόνων αδένων με συνηθέστερες το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, τα αυτιά, το στήθος και τις περιοχές γύρω από την μασχάλη (Oh et al. 2010). Ακόμα την άνοιξη, λόγω αυξημένης δραστηριότητας των σημηματογόνων αδένων, παρατηρείται μεγαλύτερη επιδείνωση της ασθένειας από ότι το καλοκαίρι (Bakardzhiev et al. 2017). Βέβαια σημαντικό παράγοντα για την εμφάνιση της νόσου αποτελεί και η ηλικία. Η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της SD παρατηρείται κατά την διάρκεια τριών ηλικιακών περιόδων, την βρεφική, την εφηβική και κατά την ενηλικίωση (Berk et al. 2010, Borda et al. 2015, Dessinioti et al. 2013, Elewski 2009). Στα βρέφη εμφανίζεται συχνότερα εντός του πρώτου τριμήνου ζωής τους (Borda et al. 2015, Dessinioti et al. 2013) και μπορεί να επηρεάσει μέχρι και το 70% αυτών (Berk et al. 2010). Αφορά κυρίως τις περιοχές του τριχωτού της κεφαλής (λίκνο), του προσώπου και αυτών κοντά στην πάνα (Borda et al. 2015). Μεταξύ των ενηλίκων, κορύφωση συχνότητας εμφανίζεται εντός της 4<sup>ης</sup> με 6<sup>ης</sup> δεκαετίας (Berk et al. 2010, Borda et al. 2015, Ramos-e-Silva et al. 2014), ενώ έχει επίπτωση, μόλις, στο το 1-3% του ανοσοϊκανού ενηλίκου πληθυσμού (Borda et al. 2015, Dessinioti et al. 2013, Elewski 2009, Elish et al. 2006, Gupta et al. 2004, Zander et al. 2019). Επίσης μια διακύμανση στην νόσο παρατηρείται και με βάση το φύλο. Το ανδρικό φύλο επηρεάζεται συχνότερα από το γυναικείο (3% έναντι 2,6%) και αυτό συμβαίνει σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (Borda et al. 2015, Dessinioti et al. 2013, Elish et al. 2006, Zander et al. 2019, Schmidt 2011). Μάλιστα αυτό μπορεί να υποδηλώνει και κάποια συσχέτιση της νόσου με της φυλετικές ορμόνες, όπως για παράδειγμα τα ανδρογόνα (Borda et al. 2015, Elewski 2009, Johnson et al. 2000). Επιπλέον σημηματορροϊκή δερματίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς διαφόρων εθνικοτήτων χωρίς κάποια συγκεκριμένη γεωγραφική κατανομή (Elewski 2009, Tamer et al. 2018). Ένα αξιοσημείωτο γεγονός είναι μια μορφή ανθεκτικότητας η οποία έχει παρατηρηθεί από ανθρώπους σκουρόχρωμης επιδερμίδας.

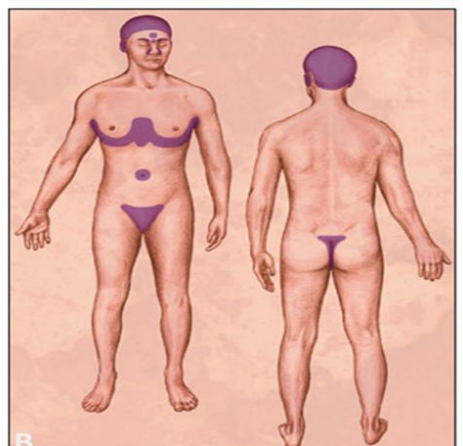
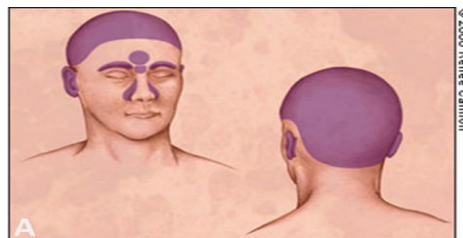


Βέβαια δεν έχει αποσαφινιστεί ακόμα το αν αυτό οφείλεται σε μια διαφορετική λειτουργία «φραγμού» αυτού του τύπου δέρματος ή αν είναι απλά αποτέλεσμα δυσκολίας καταγραφής των ερυθμάτων σε πιο σκούρες επιδερμίδες (Adalsteinsson et al. 2020, Saunte et al. 2020). Απ' την άλλη πλευρά, σε ανοσολογικά ανεπαρκείς ασθενείς (π.χ. ασθενείς με AIDS) η συχνότητα εμφάνισης ξεκινάει από 30% ενώ μπορεί να αγγίξει το ποσοστό της τάξης του 83% (Chatzikokkinou et al. 2008, Dessinioti et al. 2013, Elish et al. 2006, Lally et al. 2010, Zisova 2009). Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα ποσοστά εμφανίζουν οι ασθενείς με AIDS και αριθμό CD-4 κυττάρων χαμηλότερο των 400 κυττάρων/mm<sup>3</sup>. Έτσι φαίνεται και η σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος για την παθογονικότητα της νόσου (Dessinioti et al. 2013, Elewski 2009, Naldi et al. 2009). Άλλες ιατρικές καταστάσεις με αυξημένη συχνότητα σημηματορροϊκής δερματίτιδας είναι το πάρκινσον, η κατάθλιψη (Berk et al. 2010, Chatzikokkinou et al. 2008, Elish et al. 2006), οι τρισωμίες (Berk et al. 2010, Dessinioti et al. 2013), η ποικιλόχρους πιτυρίαση, η κάκωση νωτιαίου μυελού ή ακόμα ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ψωραλενίου ή ακτινών UVA (Elish et al. 2006, Naldi et al. 2009, Tucker et al. 2020).

### 1.5.2 Κλινική Εικόνα και Διάγνωση Σμημηματορροϊκής Δερματίτιδα

Οι κλινικές εκδηλώσεις της σμημηματορροϊκής δερματίτιδας περιλαμβάνουν κυρίως ερυθρά σημάδια – φολίδες, απολέπιση (Gupta et al. 2003) και κνησμό (Berk et al. 2010, Zisova 2009). Ο κνησμός δεν εμφανίζεται απαραίτητα όμως είναι πιο συχνός στις φλεγμονώδεις μορφές της πάθησης (Adalsteinsson et al. 2020). Οι φολίδες κυμαίνονται από ξηρές μέχρι λιπαρές (Oh et al. 2010), κιτρινωπές και συνοδεύονται και αυτές με φλεγμονή. Αν και εμφανίζονται σε διάφορα ανατομικά σημεία, τείνουν να είναι πιο συχνές στις περιοχές του τριχωτού της κεφαλής, των ρινοχειλικών πτυχών, των αυτιών, των φρυδιών και του στήθους, βλ. εικόνα 7 (Borda et al. 2015, Dawson 2007, Park et al. 2016). Στην ουσία μιλάμε για σημεία του σώματος, πλούσια σε σμημηματογόνους αδένες (Berk et al. 2010, Gupta et

**Εικόνα 13:**

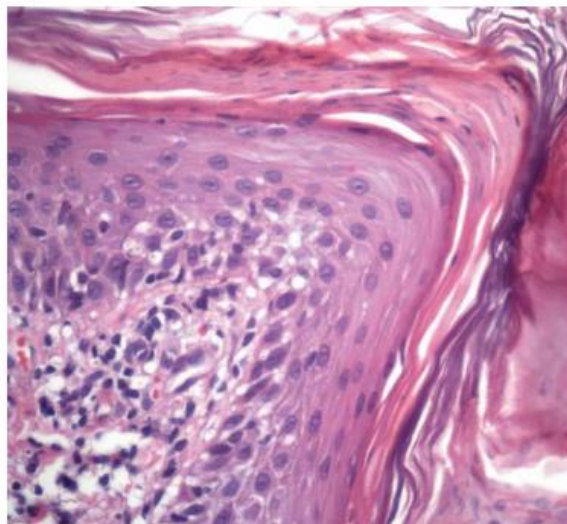
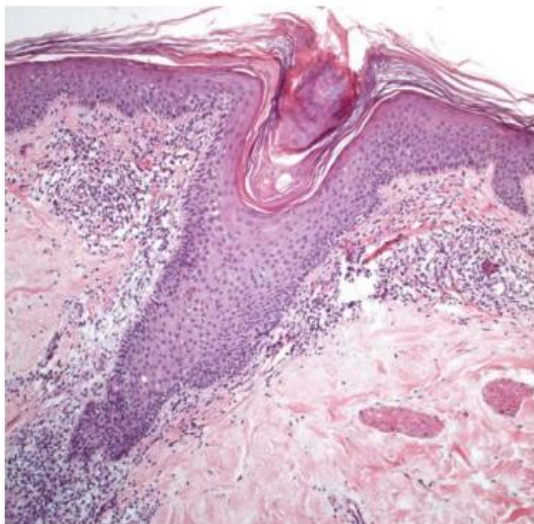


Βασική συμμετρική κατανομή σμημηματορροϊκής δερματίτιδας στο κεφάλι (A) και το κορμό (B) (Johnson et al. 2000, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

al. 2017, Mastrolonardo et al. 2003) ή σημεία όπου αυτοί είναι πιο ενεργοί (Johnson et al. 2000). Άλλες κοινές θέσεις είναι και σε διάφορα σημεία του κορμού (Johnson et al. 2000). Βέβαια η ασθένεια δεν σχετίζεται μόνο με βλάβες στο δέρμα αλλά μπορεί να συνδυάζεται και με τριχόπτωση. Η τριχόπτωση είναι συνήθως παροδική και σταματάει καθώς η νόσος βελτιώνεται (Adalsteinsson et al. 2020). Η σοβαρότητα όμως της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας υφίσταται διακυμάνσεις. Μπορεί να είναι ήπια μέχρι μέτρια ή σοβαρή και αυτό σχετίζεται με τον βαθμό απολέπισης των φολίδων (Adalsteinsson et al. 2020, Chatzikokkinou et al. 2008, Gupta et al. 2017, Wikramanayake et al. 2019). Ταυτόχρονα οι εκδηλώσεις μπορεί να περιορίζονται μόνο στο τριχωτό της κεφαλής χωρίς εμφανή φλεγμονή (Wikramanayake et al. 2019).

Επιπλέον η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα μπορεί να είναι σε οξεία η χρόνια φάση (Wikramanayake et al. 2019, Sampaio et al. 2011, Schmidt 2011, Zander et al. 2019, Zisova 2009), όμως ασχέτως με την φάση αυτή τα δερματοπαθολογικά ευρήματα παραμένουν μη ειδικά (Tucker et al. 2020, Wikramanayake et al. 2019). Συγκεκριμένα την οξεία φάση η φλεγμονή είναι περιφερική και περιαγγειακή (Wikramanayake et al. 2019) και αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα (Sampaio et al. 2011). Από την άλλη στην χρόνια φάση παρατηρείται εξίσου φλεγμονώδης δερματική κυτταρική διήθηση, όμως, με μια διαφορά (Wikramanayake et al. 2019).





**Εικόνα 14 (Αριστερή):** Ήπια σπογγίωση στο άνω τμήμα θύλακα με κλιμακούμενο φλοιό (παρακεράτωση ώμου) στο τριχοθυλάκιο, καθώς και σχηματισμό κερατίνης. Το χόριο εμφανίζει μονοπυρηνικό φλεγμονώδες διήθημα (Αιματοξυλίνη – Ηωσίνη, 100X). (Sampaio et al. 2011, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

**Εικόνα 15 (Δεξιά):** Λεπτομερής εικόνα σπογγίωσης στο άνω μέρος του θύλακα και κλιμακούμενος φλοιός (παρακεράτωση ώμου) στο ωοθυλάκιο. Το χόριο εμφανίζει μονοπυρηνικό φλεγμονώδες διήθημα (Αιματοξυλίνη – Ηωσίνη, 400X) (Sampaio et al. 2011, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

Στην χρόνια εμφανίζεται έντονη ψωριασική υπερπλασία και ελάχιστη σπογγίωση, ενώ στην οξεία έχουμε σπογγώδη ή ψωριασική υπερπλασία και «παρακεράτωση ώμου» (Leung et al. 2015, Sampaio et al. 2011, Wikramanayake et al. 2019). Ωστόσο, είναι πιθανή και η εξέλιξη της σημηματορροϊκής δερματίτιδας από οξεία σε χρόνια. Αυτό υποδηλώνεται από την μετάβαση της σπογγιώδης υπερπλασίας σε ψωριασική καθώς και από την ανάπτυξη λεμφοειδούς λεμφοκυτταρικού διηθήματος (Tucker et al. 2020). Μια ήπια μορφή σημηματορροϊκής δερματίτιδας είναι η πιτυρίδα (Adalsteinsson et al. 2020, Berk et al. 2010, Gupta et al. 2003, Thomas et al. 2020, Tucker et al. 2020). Είναι η πιο κοινή μορφή της ασθένειας, προσβάλλει ένα 5-10% του πληθυσμού (Gupta et al. 2003), ενώ οι περισσότεροι ασθενείς δεν αναζητούν ποτέ θεραπεία. Παρά το γεγονός ότι η πιτυρίδα περιορίζεται συχνά στο τριχωτό της κεφαλής δύναται να εμφανιστεί ακόμα στους ώμους, το στήθος και την πλάτη (Adalsteinsson et al. 2020). Η σοβαρή σημηματορροϊκή δερματίτιδα, από την άλλη, συνδέεται συχνά με νέκρωση κερατινοκυττάρων, λευκοκυττάρωση και καταστροφή κεντρικής διεπιφάνειας (Tucker et al. 2020). Εξαιτίας αυτών των κλινικών εκδηλώσεων οι ασθενείς αρκετές φορές εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους ή ελαττωμένων κοινωνικών δραστηριοτήτων. Μάλιστα μέσω αυτών φαίνεται το αντίκτυπο της ασθένειας στην ποιότητα ζωής αλλά στην αυτοεκτίμηση των νοσούντων (Gupta et al. 2017, Wikramanayake et al. 2019, Xuan et al. 2020).

Όσον αφορά τώρα την διάγνωση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, βασίζεται άμεσα στο ιστορικό και την κλινική εξέταση του ασθενή. Παράλληλα σημαντικές πληροφορίες παρέχουν η ηλικία, τα σημεία στα οποία εκδηλώνεται και η εθνικότητα (Adalsteinsson et al. 2020, Fleischer 2008). Ωστόσο σε πιο αμφιλεγόμενες περιπτώσεις μπορεί να συμβάλει και η βιοψία δέρματος (Clark et al. 2015, Schwartz et al. 2006). Συγκεκριμένα αν στην βιοψία παρατηρηθούν τριχοθυλάκια που έχουν φράξει, παρακεράτωση και σπογγίωση τότε θα έχουμε χαρακτηριστική εικόνα σμηγματορροϊκής δερματίτιδας (Clark et al. 2015). Όλα αυτά συνυπολογίζονται στην διαφορο-διάγνωση της ασθένειας από άλλες παθήσεις όπως η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα, οι δερματοφυτιάσεις (π.χ. tinea capitis) κ.α. (βλ. πίνακα 4) (Breunig et al. 2018, Fleischer 2008, Naldi et al. 2009). Σε ασθενείς με πιο σκούρο δέρμα η διάγνωση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας μπορεί να είναι σχετικά δύσκολη (Clark et al. 2015) ενώ έχει παρατηρηθεί πως η εκδήλωσή της συνοδεύεται από υποχρωματισμένες φολιδωτές κηλίδες (Adalsteinsson et al. 2020).

**Πίνακας 4:**

**Διαφορο-διάγνωση Σμηγματορροϊκής Δερματίτιδας**

	<b>ΠΑΘΗΣΗ</b>	<b>ΔΙΑΚΡΙΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</b>
<b>1</b>	Ατοπική Δερματίτιδα	Στους ενήλικες λειχήνωση των καμπτικών περιοχών, στα παιδιά και τα βρέφη στο πρόσωπο και διευρυμένη λειχήνωση
<b>2</b>	Καντιντίαση	Συνήθως είναι περιορισμένη στην βλεννογόνο μεμβράνη και τις βουβωνικές περιοχές
<b>3</b>	Δερματίτιδα εξ επαφής	Χαρακτηριστικά μοτίβα κατανομής από ερεθιστικές ή αλλεργιογόνες αιτίες
<b>4</b>	Ερύθρασμα	Καφέ – κόκκινη, φολιδωτή έξαρση των περιοχών ανάμεσα από τα δάχτυλα των ποδιών, των βουβωνικών περιοχών και της περιοχής των μασχαλών
<b>5</b>	Έκζεμα Προσώπου	Επιφανειακή λοίμωξη του δέρματος που προκαλείται από στρεπτόκοκκους και / ή σταφυλόκοκκους. Ξεκινάει με κύστεις που έχουν λεπτή και ευαίσθητη μεμβράνη

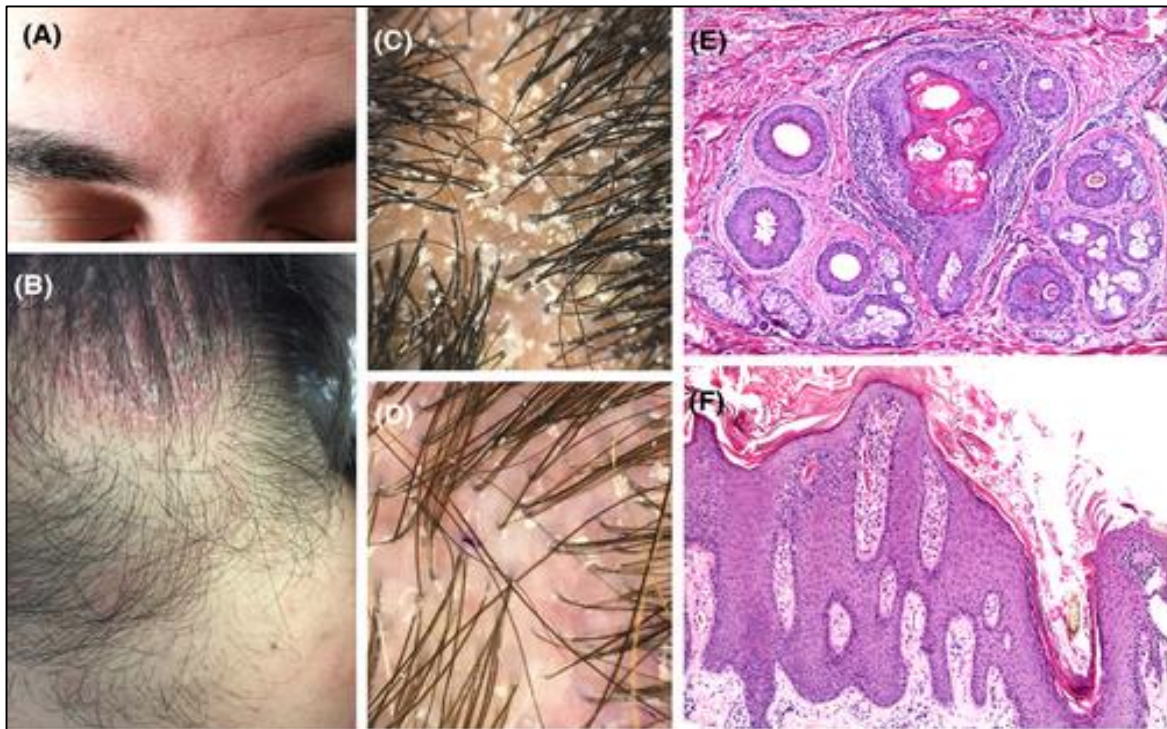
6	Χρόνιος Απλός Λειχήνας	Έξαρση εκζεμάτων που προκαλείται από τυπικό ξύσιμο μιας περιορισμένης περιοχής. Πιο συχνά παρατηρείται σε ενήλικες αλλά είναι πιθανή και στα παιδιά
7	Νευρική Δερματίτιδα	Μία ή περισσότερες πλάκες, σε σχήμα νομίσματος, στα άκρα. Συνήθως αφορά το πίσω μέρος των χεριών
8	Ροδόχρους Πιτυρίαση	Ξεκινάει με πρόδρομες κηλίδες. Οι βλατίδες χρώματος «ροζ του σολομού» έχουν κατανομή τύπου «Χριστουγεννιάτικου δένδρου» στον κορμό και τα εγγύς άκρα
9	Ψωρίαση	Χαρακτηριστικές κόκκινες φολιδωτές βλατίδες που ενώνονται για να σχηματίσουν στρογγυλές έως οβάλ πλάκες
10	Ροδόχρους Ακμή	Ερυθρηματώδεις και οιδηματώδεις εξάρσεις βλατίδων και φλυκταινών στο μέτωπο, τα μάγουλα, τη μύτη και τα μάτια
11	Δευτεροβάθμια Σύφιλη	Φολιδωτές χάλκινες πλάκες στις παλάμες και τα πέλματα που συνοδεύονται από σύνδρομο τύπου γρίπης και γενικευμένη αδενοπάθεια
12	Συστηματικός Ερυθρηματώδης Λύκος	Δισκοειδής: Δισκοειδείς βλάβες στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής, Υποξείς: φολιδωτές βλατίδες με φωτοκατανομή, δακτυλιοειδείς δερματικές αλλοιώσεις πάνω από τον κορμό, Οξείς: φωτο-κατανομή κόκκινων πλακών που σχηματίζουν εξανθήματα πεταλούδας στο πρόσωπο, Βρεφικός: εμφανίζεται τον πρώτο μήνα της ζωής. Φολιδωτές βλατίδες και δακτυλιοειδείς δερματικές αλλοιώσεις
13	Δερματοφυτίαση Σώματος (Tinea capitis)	Δερματοφυτική μόλυνση του τριχωτού της κεφαλής ή του σώματος. Το μπροστινό τμήμα

		είναι φολιδωτό, κόκκινο, ελαφρώς υψωμένο με την κεντρική περιοχή καθαρή. Οι κύστεις εμφανίζονται στα σύνορα όταν η φλεγμονή είναι έντονη. Παρουσιάζεται επίσης χαρακτηριστική δακτυλαιοειδής δερματοφυτία (τύπου «ringworm»)
Στον πίνακα 4 αριθμούνται παθήσεις οι οποίες χρειάζονται συνήθως διαφορο - διάγνωση από την σημηγατορροϊκή δερματίτιδα καθώς και τα βασικά διακριτικά χαρακτηριστικά τους. (Clark et al. 2015, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)		

Αναλόγως, τώρα, την ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκει ο ασθενής οι κλινικές εκδηλώσεις διαφέρουν (Adalsteinsson et al. 2020, Tucker et al. 2020, Wikramanayake et al. 2019). Αρχικά στα βρέφη η σημηγατορροϊκή δερματίτιδα εκδηλώνεται με κιτρινωπή σημηγατόρροια του τριχωτού της κεφαλής (λίκνο), έχοντας λιπαρή και φλοιώδη μορφή (Linder et al. 2014, Schwartz et al. 2006, Tucker et al. 2020, Wikramanayake et al. 2019). Ωστόσο, οι φολίδες μπορεί να ποικίλουν σε χρώμα, από λευκές σε υπόλευκες ή κίτρινες (Schmidt 2011, Schwartz et al. 2006). Η σημηγατόρροια του τριχωτού της κεφαλής αποτελεί την δεύτερη πιο κοινή εκδήλωση της νόσου, μετά την πιτυρίδα. Γενικότερα η σημηγατορροϊκή δερματίτιδα στα βρέφη εμφανίζεται την 3<sup>η</sup> με 4<sup>η</sup> εβδομάδα ζωής, ενώ μπορεί να εντοπιστεί αρκετά συχνά και στην περιοχή γύρω από την πάνα (Adalsteinsson et al. 2020, Schwartz et al. 2006), στις ζάρες του λαιμού καθώς και την μασχάλη (Tucker et al. 2020). Συνήθως δεν παρατηρείται κνησμός, όπως συμβαίνει σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (Schwartz et al. 2006, Tucker et al. 2020), καθώς απουσιάζει τις περισσότερες φορές και η οξεία δερματίτιδα. Περιπτώσεις γενίκευσης της νόσου δεν πρέπει να αποκλείονται για τα βρέφη, και όπως και για τα παιδιά είναι ένδειξη πιθανής ανοσοανεπάρκειας. Ακόμη βρέφη με μεγαλύτερες, ξηρές φολίδες τείνουν να εμφανίζουν ψωριασική σημηγατορροϊκή δερματίτιδα και αυτή η εκδήλωση είναι συχνά το μοναδικό σημάδι που κάνει εμφανώς αντιληπτή την νόσο (Schwartz et al. 2006).

Από την άλλη, στους έφηβους και ενήλικες η νόσος εκδηλώνεται με κίτρινες, λιπαρές φολίδες, ερυθματώδες δέρμα και αφορά περιοχές πλούσιες σε σημηγατογόνους αδένες π.χ. πρόσωπο, αυτιά στήθος κλπ. (Clark et al. 2015, Linder et al. 2014, Schwartz et al. 2006, Wikramanayake et al. 2019). Η φολίδωση συνήθως συνοδεύεται με λιπαρή επιδερμίδα και σημηγατογόνους αδένες έντονης λειτουργικότητας (Schwartz et al. 2006). Ενώ στους ενήλικες η νόσος εμφανίζεται ως χρόνια, στα παιδιά είναι κυρίως αυτοπεριοριζόμενη (Adalsteinsson et al. 2020, Tucker et al. 2020, Wikramanayake et al. 2019). Επιπλέον σε

περιπτώσεις σημγματορροϊκής δερματίτιδας στο στήθος είναι δυνατοί δύο τύποι (Schwartz et al. 2006, Tucker et al. 2020). Ο συχνότερος είναι ο πεταλοειδής ενώ ο πιο σπάνιος είναι με μορφή πιτυρίασης. Ο πεταλοειδής ξεκινάει με μικρές, κόκκινο-καφέ θυλακικές ή περιθυλακικές βλατίδες καθώς και λιπαρές φολίδες. Οι βλατίδες μετατρέπονται σε κηλίδες και η μορφή τους είναι παρόμοια με τα πέταλα λουλουδιών. Από την άλλη ο πιτυριασώδης τύπος χαρακτηρίζεται από δυσχρωμίες και κηλίδες γενικευμένου χαρακτήρα, ενώ σπανίως μπορεί να παρατηρηθεί έντονη ερυθροδερμία εξαιτίας γενικευμένης έκρηξης των βλατίδων (Schwartz et al. 2006). Η πιο σοβαρή μορφή της σημγματορροϊκής δερματίτιδας παρουσιάζεται κυρίως σε άτομα που πάσχουν και από άλλες υποκείμενες ασθένειες, ειδικά στο Πάρκινσον και το AIDS (Adalsteinsson et al. 2020). Σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, όπως τα HIV θετικά, η εκδήλωση των δερματικών αλλοιώσεων μπορεί να είναι αιφνίδια, εκτεταμένη και πιο ανεξέλεγκτη (Berk et al. 2010).



**Εικόνα 16:** **A.** Διακριτή σημγματορροϊκή δερματίτιδα (SD) που σχετίζεται με τα φρύδια και το μεσόφρυο. Σημειώνεται επίσης ήπιο ερύθημα και λεπτές φολίδες. **B.** Εμφανής σημγματορροϊκή δερματίτιδα που αφορά το οπίσθιο μέρος του τριχωτού της κεφαλής, κοντά στο όριο των μαλλιών. Εντοπίζεται μια καλώς σχηματισμένη ερυθματώδη και φολιδωτή πλάκα. **C.** Εικόνα μετά από τριχοσκόπηση όπου φανερώνεται έντονη διαθυλακική φολιδώση (X20 σε τριχοσκόπιο χειρός (Handyscope) και σύστημα φωτοαναγνώρισης). **D.** Άλλο παράδειγμα σημγματορροϊκής δερματίτιδας που διαγνώστηκε στο τριχοσκόπιο (X20). Αξιοσημείωτο είναι το διάχυτο ερύθημα και οι λευκές-κιτρινωπές φολίδες με περιθυλακική κατανομή. **E.** Σημγματορροϊκή δερματίτιδα σε οριζόντιες τομές, στο επίπεδο του τριχικού θύλακα. Παρατηρείται

διασταλμένο σημηματοροϊκό κανάλι που συνδέεται με το σμήγμα και τις γραμμές τις παρακεράτωσης. Υπάρχει ακόμα ήπια σπογγίωση στο επιθήλιο του θύλακα και μέτρια πυκνή περιφολιδική φλεγμονώδης διήθηση (20X, αιματοξυλίνη & ηωσίνη). **F.** Σμημηματοροϊκή δερματίτιδα που παρουσιάζει ψωριασικού τύπου ακάνθωση και περιαγγειακό λεμφοκυτταρικό διήθημα. Σημειώνεται παρακεράτωση με ορό στο κερατωειδές στρώμα (10X, αιματοξυλίνη & ηωσίνη) (Wikramanayake et al. 2019, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

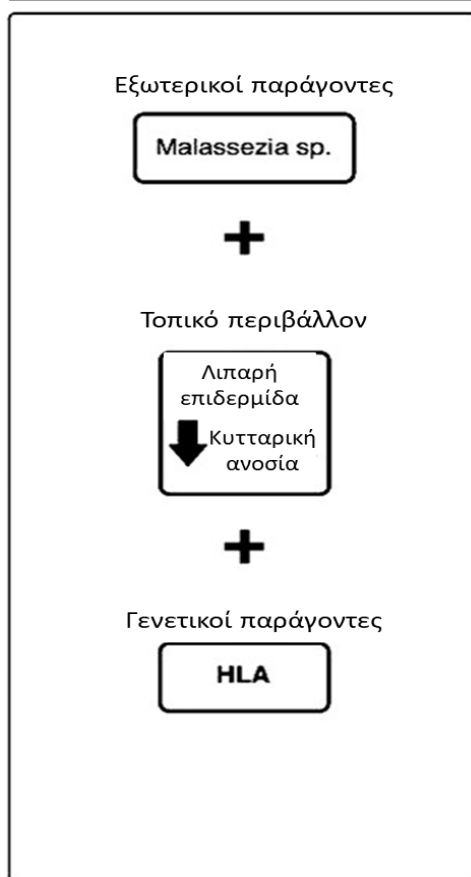
### 1.5.3 Αιτιολογικοί παράγοντες και Παθογένεση Σμημηματοροϊκής Δερματίτιδας

Η σμημηματοροϊκή δερματίτιδα είναι μια πολυπαραγοντική, υποξεία ή χρόνια, ασθένεια η οποία χρειάζεται εξωγενείς αλλά και ενδογενείς παράγοντες για να εξελιχθεί (İslamoğlu 2019, Zander et al. 2019, Zisova 2009). Παρά τον υψηλό επιπολασμό που εμφανίζει, η ακριβής αιτιολογία της δεν έχει εντοπιστεί ακόμα.

Ωστόσο διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνονται η *Malassezia* spp., οι ορμόνες, τα επίπεδα σμήγματος, η ανοσολογική απόκριση και κάποιοι νευρογενείς παράγοντες (Adalsteinsson et al. 2020, Gupta et al. 2017, Mokos et al. 2012, Picardo et al. 2008, Schwartz et al. 2006). Επιπλέον φαίνεται να σχετίζονται με την νόσο αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, π.χ κρύο, χαμηλή υγρασία, υπερβολική έκθεση στον ήλιο, σωματικό και ψυχολογικό στρες, κατανάλωση αλκοόλ, αλλά και γενετικοί π.χ. τρισωμία 21 (Dall'Oglio et al. 2019, Johnson et al. 2000, Lacarrubba et al. 2015, Wikramanayake et al. 2019). Συγκεκριμένα μερικοί πρόσθετοι παράγοντες που φαίνεται να έχουν αιτιώδη σχέση με την νόσο είναι η λήψη ειδικών φαρμάκων, π.χ λίθιο, αλοπεριδόλη, βουσπιρόνη, γλωροπρομαζίνη κλπ., διατροφικές διαταραχές, νευρολογικές ή εκφυλιστικές διαταραχές π.χ. Πάρκινσον ή ανοσοκαταστολή (Dall'Oglio et al. 2019,

Lacarrubba et al. 2015). Στην ουσία όμως τρεις είναι οι βασικές κατηγορίες, οι οποίες έχουν

#### Σμημηματοροϊκή Δερματίτιδα



**Εικόνα 17:** Αιτιολογικοί παράγοντες για σμημηματοροϊκή δερματίτιδα (Ramos-e-Silva et al. 2014, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)



προταθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες, μέσα από μελέτες που έχουν υλοποιηθεί τα τελευταία χρόνια. Αυτές είναι: οι εκκρίσεις των σμηγματογόνων αδένων, η ατομική ευαισθησία – ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή και ο αποικισμό τους δέρματος από το γένος *Malassezia*, βλ. εικόνα11 (Bakardzhiev et al. 2017, Dawson 2007, DeAngelis et al. 2005, Del Rosso 2011, Gary 2013, Picardo et al. 2008, Thomas et al. 2020).

#### Επίπεδα σμήγματος και Ορμόνες

Αν και υπάρχουν ελλείψεις στη συσχέτιση της νόσου με τα επίπεδα σμήγματος στο δέρμα, παραμένει ένας βασικός αιτιολογικός παράγοντας στην παθογένεση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Ένα βασικό στοιχείο που οδήγησε σε αυτή την υπόθεση είναι η κατανομή της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας η οποία είναι αντίστοιχη με την κατανομή των σμηγματογόνων αδένων (Dawson 2007, Gupta et al. 2003 b). Μπορεί λοιπόν, να μην έχει αποδειχτεί με ακρίβεια η σχέση μεταξύ της ποσότητας των σμηγματογόνων αδένων και της ανάπτυξης της νόσου (Aschoff et al. 2011, Kamamoto et al. 2017, Kim 2009), όμως είναι σίγουρο ότι το σμήγμα κατέχει έναν πολύ σημαντικό ρόλο (Tamer 2018). Μάλιστα σύμφωνα με μελέτες, το 50% των ασθενών έχουν λιπαρό δέρμα (Mokos et al. 2012). Σε γενικές γραμμές, το σμήγμα συμμετέχει στην επιδερμική ανάπτυξη και προστασία, μεταφέρει αντιοξειδωτικά προς την επιφάνεια του δέρματος, καθώς και προστατεύει από τον αποικισμό μικροβίων. Είναι ένα σύνθετο μείγμα αποτελούμενο από τριγλυκερίδια, λιπαρά οξέα, εστέρες, χοληστερόλη και σκουαλένιο. Όμως όταν τα λιπαρά οξέα του σμήγματος αποικοδομηθούν, όπως για παράδειγμα από μύκητες που αποικίζουν την επιδερμίδα, τότε αρχίζει η πυροδότηση της φλεγμονώδους απόκρισης, του ερεθισμού και των φολιδών (Breunig et al. 2018, Gary 2013, Grice et al. 2017, Schwartz et al. 2012, Tamer 2018). Επίσης μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι το γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς, που πάσχουν από σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, να είναι αυξημένα τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης ενώ των σκουαλενίων και των ελεύθερων λιπαρών οξέων είναι αισθητά μειωμένα (Kamamoto et al. 2017, Kim 2009). Είναι, ακόμα, γνωστό ότι οι μύκητες του γένους *Malassezia*, ώντας λιπόφιλοι, χρειάζονται λιπίδια για να μπορέσουν να αναπτυχθούν και να παράξουν τους αρχικούς προφλεγμονώδεις παράγοντες. Επομένως, είναι εύλογο το συμπέρασμα ότι απαιτείται συγκεκριμένη ποσότητα σμήγματος για να δημιουργηθούν ευνοϊκές συνθήκες ανάπτυξης της ασθένειας (Mokos et al. 2012). Από την άλλη, το γεγονός ότι η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα προσβάλλει τους άνδρες πιο συχνά από τις γυναίκες, και σε συνάρτηση με τον ηλικιακό επιπολασμό υποδηλώνουν μια ορμονική επίδραση στην νόσο (Dessinioti et al. 2013, Fleischer 2008, Ramos-e-Silva et al.

2014). Συγκεκριμένα ο υψηλός επιπολασμός που παρατηρείται στους άνδρες φαίνεται να σχετίζεται με τα εκκρινόμενα ανδρογόνα (İslamoğlu 2019, Gupta et al. 2003 b, Ro et al. 2005). Τα ανδρογόνα, ωστόσο, επηρεάζουν και την παραγωγή σμήγματος. Αρχικά μιλάμε για τα μητρικά ανδρογόνα τα οποία δρουν στα νεογνά (Ramos-e-Silva et al. 2014, Ro et al. 2005 ). Αυτά αρχίζουν να μειώνονται μέχρι την εφηβική ηλικία και από την περίοδο αυτή και έπειτα ξεκινάνε τα κυκλοφορούντα (Ro et al. 2005). Επιπλέον οι περίοδοι κατά τις οποίες η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα είναι πιο συχνή ταυτίζονται με τις ηλικιακές περιόδους στις οποίες παρατηρείται αυξημένη παραγωγή σμήγματος. Τέτοιες χαρακτηριστικές περιόδους είναι η εφηβεία και η ήβη (Mokos et al. 2012). Έτσι με τον ισχυρισμό μιας ορμονικής αιτιολογίας θα μπορούσε να αποσαφηνιστεί το γεγονός ύπαρξης της νόσου κατά την βρεφική ηλικία, η απουσία της μέχρι την εφηβεία και η επανεμφάνισή της κατά την μετεφηβική περίοδο (Schwartz et al. 2006).

#### Ο ρόλος των *Malassezia* spp.

Ο πρώτος που παρατήρησε μύκητες του γένους *Malassezia* στο τριχωτό της κεφαλής ήταν ο Malassez το 1874. Παρόλα αυτά ο Unna ήταν αυτός που, πρώτος, συσχέτισε την σμηγματορροϊκή δερματίτιδα με το γένος *Malassezia* το 1887 (Sampaio et al. 2011). Ο ρόλος όμως που διαδραματίζουν, οι συγκεκριμένοι μύκητες, στην νόσο είναι για αρκετά χρόνια αμφιλεγόμενος. Ενώ πολλοί ερευνητές υποστήριξαν μια αρκετά έντονη συσχέτιση (Linder et al. 2014) μερικοί άλλοι δεν κατάφεραν να την εντοπίσουν (Gupta et al. 2003 b, Mameri et al. 2017, Pechère et al. 1999). Μάλιστα το 1989 ο Bergbrant και Faergman δεν βρήκαν καμία διαφορά στην ποσότητα των μυκήτων μεταξύ του υγιούς δέρματος και αυτού με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα. Βέβαια μέσα από αυτό δεν απορρίφθηκε η συσχέτιση του γένους με την νόσο αλλά στράφηκε η προσοχή σε άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς των *Malassezia* spp. που να σχετίζονται με μη φυσιολογικές αντιδράσεις (Ashbee et al. 2010, Sampaio et al. 2011). Γενικότερα μέσα από την μελέτη της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος έχει αποδειχθεί ο ρόλος του γένους *Malassezia* σε αρκετές δερματικές παθήσεις. Από τις ισχυρότερες όμως ενδείξεις για την συμβολή των μυκήτων αυτών στην εμφάνιση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας είναι η θετική ανταπόκριση που παρουσιάζει η νόσος στις αντιμυκητιακές θεραπείες (Aschoff et al. 2011, Dawson 2007, Dessinioti et al. 2013, Gupta et al. 2003 b, Curkova et al. 2015, Schmidt 2011, Schwartz et al. 2006), π.χ στην κετοναζόλη (Gary 2013, Ramos-e-Silva et al. 2014). Μάλιστα ύστερα από χορήγηση αντιμυκητιακής



θεραπείας έχει παρατηρηθεί μέχρι και υποχώρηση των δερματικών αλλοιώσεων (Mokos et al. 2012). Η αιτιώδης αυτή σχέση ενισχύθηκε αργότερα, όταν αποδείχθηκε πως ασθενείς που εμφάνισαν αντοχή στην νυστατίνη (αντιμυκητιακό φάρμακο) παρουσίασαν ταυτόχρονα υποτροπή της νόσου (Dessinioti et al. 2013). Ακόμα μια

<b>Πίνακας 5: Κατηγοριοποίηση ειδών <i>Malassezia</i></b>	
<b>Είδη <i>Malassezia</i> που αποικίζουν το ανθρώπινο μικροβίωμα</b>	<b>Παρατηρήσεις</b>
<i>M. globosa</i>	Σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες της Σμηγματορροϊκής Δερματίτιδας
<i>M. restricta</i>	
<i>M. sympodialis</i>	
<i>M. furfur</i>	
<i>M. yamatoensis</i>	
<i>M. arunalokei</i>	
<i>M. obtusa</i>	Σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες της Σμηγματορροϊκής Δερματίτιδας
<i>M. slooffiae</i>	
<i>M. dermatis</i>	
<i>M. japonica</i>	

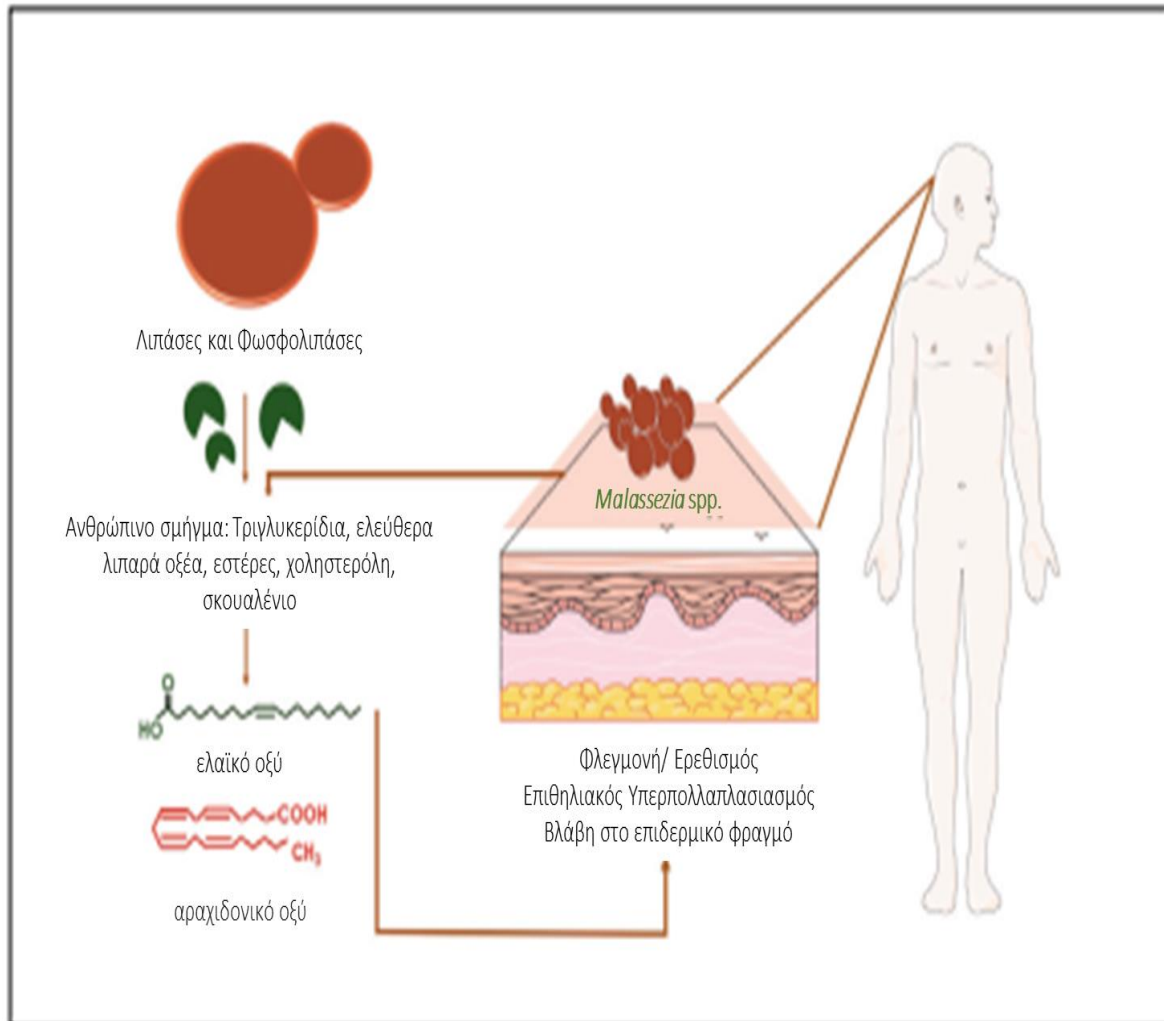
(Motta et al. 2021, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

ένδειξη αποτέλεσε και η κατανομή των μυκήτων στο ανθρώπινο σώμα (Dessinioti et al. 2013, Schwartz et al. 2006).

Μεταξύ των μυκήτων που απαρτίζουν το γένος *Malassezia*, οι *M. globosa* και *M. restricta* είναι αυτοί που έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερο για την σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (Bakardzhiev et al. 2017, Del Rosso 2011, Kamamoto et al. 2017, Mokos et al. 2012, Motta et al. 2021, Schmidt 2011). Ωστόσο υπάρχουν κάποιες άλλες μελέτες στις οποίες έχει ενοχοποιηθεί ως κύριος παράγοντας της νόσου το *M. furfur* (Wikramanayake et al. 2019). Γενικότερα όμως δεν έχει αποδειχθεί κάποια σχέση μεταξύ της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας και ενός μόνο είδους *Malassezia*. Αντίθετα φαίνεται πως το γένος γενικά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (Ashbee et al. 2010, Grice et al. 2017, Ramos-e-Silva et al. 2014), με μερικά είδη να κυριαρχούν, βλ. πίνακα 5 (Mokos et al. 2012, Motta et al. 2021, Schmidt 2011, Wikramanayake et al. 2019). Εκτός από τα τρία προαναφερθείσα φαίνεται να εμπλέκονται και τα *M. sympodialis*, *M. obtusa* και *M. slooffiae* (Motta et al. 2021). Επιπλέον ο ρόλος των *Malassezia* spp., στη παθογένεση της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με τις μεταβολικές ιδιότητες που έχουν

(Aschoff et al. 2011, Picardo et al. 2008, Zhang et al. 2013) και όχι με την ποσότητα τους (Ramos-e-Silva et al. 2014). Βέβαια έχουν γίνει και κάποιες αναφορές σύμφωνα με τις οποίες υπάρχει σύνδεση μεταξύ της σοβαρότητας της νόσου ή των συμπτωμάτων και της παρουσίας υψηλού αριθμού μυκήτων (Wikramanayake et al. 2019). Ένας παράγοντας, λοιπόν, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι συμβάλει στην ανάπτυξη των *Malassezia* spp., και κατά συνέπεια στην εξέλιξη της σημηματορροϊκής δερματίτιδας, είναι η περιεκτικότητα του δέρματος σε λιπίδια (Ramos-e-Silva et al. 2014). Η ζύμη υπό φυσιολογικές συνθήκες αποικίζει το ανθρώπινο δέρμα (Clark et al. 2015). Βρίσκεται στο ανώτερο στρώμα της επιδερμίδας, την κερατίνη στιβάδα, και το ανώτερο τμήμα του τριχοθυλακίου. Στην επιδερμίδα αλληλεπιδρούν κυρίως με τον πυρήνα των κερατινοκυττάρων ενώ στο τριχοθυλάκιο έρχονται άμεσα σε επαφή με την βασική πηγή τροφής τους, δηλαδή τα λιπίδια του σμήγματος. Ταυτόχρονα εξαιτίας της απουσίας φραγμού στο ανώτερο τριχοθυλάκιο οι μύκητες μπορούν να έρθουν εύκολα σε επαφή και με τα κερατινοκύτταρα (Grice et al. 2017). Σε ασθενείς, που πάσχουν από σημηματορροϊκή δερματίτιδα, η *Malassezia* spp. διεισδύει στην κερατίνη στιβάδα της επιδερμίδας και απελευθερώνει λιπάσες. Αυτές με την σειρά τους θα σχηματίσουν ελεύθερα λιπαρά οξέα και θα προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση (Clark et al. 2015). Συγκεκριμένα οι *Malassezia* spp. αποικοδομούν τα κορεσμένα λιπίδια των εκκρινόμενων σμηγμάτων του δέρματος και παράγουν ελεύθερα λιπαρά οξέα από τα υπάρχοντα τριγλυκερίδια. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, μήκους μικρών αλυσίδων και που έχουν υποστεί τροποποίηση, είναι πλέον ικανά να διεισδύσουν εσωτερικά στο δέρμα και να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση (βλ. εικόνα 12) (Bakardzhiev et al. 2017, Del Rosso 2011, Schmidt 2011, Stefanaki et al. 2010, Zhang et al. 2013). Αξιοσημείωτο είναι βέβαια και το φαινόμενο του υπερπολλαπλασιασμού της κερατίνης στιβάδας το οποίο συνοδεύεται από ατελή διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων (Curkova et al. 2015, Clark et al. 2015, Motta et al. 2021). Αυτό προκαλείται εξαιτίας της φλεγμονής, ενώ έχει ως επακόλουθο την βλάβη στον επιδερμικό φραγμό και την λειτουργία του. Έτσι η πρόσβαση για τους μύκητες γίνεται πιο εύκολη ενώ η συνεχής απελευθέρωση κορεσμένων λιπαρών οξέων, από της ίδιες της ζύμες, χρησιμεύει ως πολλαπλασιαστική πηγή (Clark et al. 2015, Mokos et al. 2012, Motta et al. 2021). Ένα παράδειγμα μεταβολιτών των τριγλυκεριδίων του ανθρώπινου

σμήγματος είναι το ελαϊκό οξύ ή το αραχιδονικό οξύ τα οποία πυροδοτούν αποκλίνουσα επιδερμική διαφοροποίηση, βλάβες στον φραγμό του δέρματος και



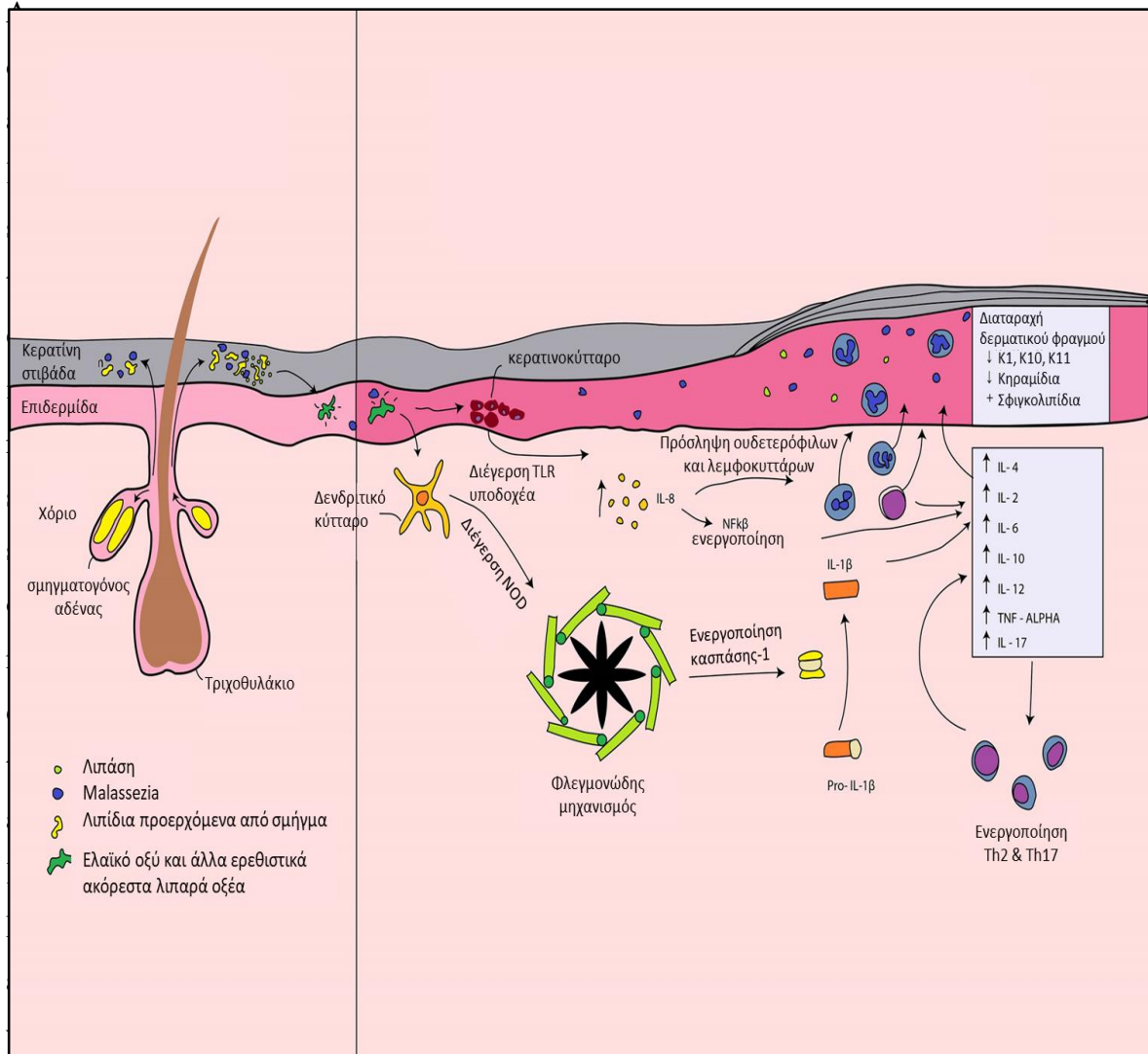
**Ε**  
**ι**  
φλεγμονώδη αντίδραση, βλ. εικόνα 12 (Mokos et al. 2012, Motta et al. 2021, Wikramanayake et al. 2019).

**α**  
Μια άλλη θεωρία για τον ρόλο των *Malassezia spp.* στην παθογένεση της σμηγματορροϊκής  
**ι**  
**δ**  
**ε**  
Ο ρόλος και η σχέση του λιπιδικού μεταβολισμού των *Malassezia spp.* με την φυσιολογία της  
Ρημηγματορροϊκής δερματίτιδας (Motta et al. 2021, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

**μ**  
**α**  
**τ**  
**ί**  
**τ**  
**ι**  
**δ**  
**α**

Curkova et al. 2015, Del Rosso 2011, Gary 2013, Sampaio et al. 2011, Saunte et al. 2020, Schmidt 2011). Ακόμα κάποιος από τους δείκτες που καταγράφηκαν, μετά από βιοψία δέρματος με σημηματοροϊκή δερματίτιδα, και έδειξαν αύξηση, είναι οι IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, ιντερφερόνη – γ (INF-γ) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) (Adalsteinsson et al. 2020, Bakardzhiev et al. 2017, Borda et al. 2015, Gaitanis et al. 2012, Harada et al. 2015, Trznadel-Grodzka et al. 2012). Ωστόσο οι αλλαγές αυτές στις τιμές των κυττάρων είναι αποτέλεσμα της φλεγμονώδης αντίδρασης η οποία και οδηγεί στην ανάπτυξη της νόσου. Βέβαια η φλεγμονώδης αντίδραση φαίνεται να προκαλείται από μια μη-ανοσογονική διέγερση του ανοσοποιητικού (Ashbee et al. 2010, Clark et al. 2015, Gaitanis et al. 2012, Ramos-e-Silva et al. 2014, Sampaio et al. 2011, Saunte et al. 2020). Αυτό συμπεραίνεται τόσο από την αύξηση των CD16+ και NK+ κυττάρων όσο και από το γεγονός ότι οι *Malassezia spp.* φαίνεται να μην παράγουν κάποιον διεγερτικό παράγοντα για την παραγωγή κυτοκινών. Έτσι η σηματοδότηση για την παραγωγή κυτοκινών από τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα γίνεται εξαιτίας της άμεσης επαφής που έχουν οι μύκητες με τα αυτά και όχι λόγω κάποιου διεγερτικού παράγοντα ο οποίος παράχθηκε από τους μύκητες (Ramos-e-Silva et al. 2014). Εν κατακλείδι ύστερα από την εισχώρηση των προϊόντων μεταβολισμού της *Malassezia spp.* στην επιδερμίδα, η αύξηση των προφλεγμονώδων κυτοκινών προκαλεί βλάβη στον δερματικό φραγμό και έτσι έχουμε ως αποτέλεσμα την αύξηση του δερματικού μικροβιώματος. Αυτό με την σειρά του οδηγεί σε έναν ατέρμονο κύκλο φλεγμονής, καθώς

σ  
υ  
μ  
β  
α  
ί  
ν  
ε  
ι  
  
α  
ύ  
ξ  
η  
σ  
η



**Εικόνα 19:**

Αριστερά στην εικόνα: Τα σημηγματικά λιπίδια εκκρίνονται στην επιφάνεια του δέρματος όπου η *Malassezia spp.* τα υδρολύει σε ελαϊκό οξύ.

Δεξιά στην εικόνα: Τα ερεθιστικά ελεύθερα λιπαρά οξέα και η *Malassezia spp.* προκαλούν ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων. Μέσω της διέγερσης των TLR-2 υποδοχέων, αυξάνεται η παραγωγή IL-8 από τα κερατινοκύτταρα. Μέσω των NOD υποδοχέων ενεργοποιούνται τα φλεγμονώματα και αμέσως μετά ενεργοποιούνται οι κασπάσες-1 και οι IL-1β ιντερλευκίνες. Οι IL-8 προκαλούν μετανάστευση των ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων καθώς και ενεργοποίηση των NFκβ παραγόντων. Αυτοί με την σειρά τους οδηγούν στην ενεργοποίηση των Th2 και την παραγωγή κυτοκινών. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση καταλήγει να προκαλεί διαταραχή του δερματικού φραγμού και μείωση των κηραμιδίων και της δομικής κερατίνης.  
(Adalsteinsson et al. 2020, τροποποιημένο από Καπνοπούλου Κ.)

1

).

Ο ρόλος της ατομικής ευαισθησίας – ανοσολογικής κατάστασης του ξενιστή

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξέχουσας σημασίας για την ανάπτυξη τόσο των

*M*

*a*

*l*

*a*

*s*

*s*

*e*

*z*

*i*

*a*

*s*

*p*

*p*

*.*

ό

σ

ο

κ

α

ι

τ

η

ς

ί

δ

ι

α

ς

παράγοντα NF-kβ. Μάλιστα έχει παρατηρηθεί μέσα από μελέτες ότι οι *M. globosa* και *M.*

Βέβαια εκτός από την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή, φαίνεται και οι γενετικοί παράγοντες να συμβάλουν στην αιτιοπαθολογία της σημηματορροϊκής δερματίτιδας περιορισμένες οι μελέτες που αφορούσαν την γενετική της προδιάθεση, υπήρχαν δημοσιευμένες αναφορές από το 1976 (Sampaio et al. 2011). Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτές τις μελέτες ασθενείς με σημηματορροϊκή δερματίτιδα παρουσίαζαν αύξηση σε κάποια ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA), όπως για παράδειγμα στα HLA-AW30, HLA-

A

W

3

1

,

## H 1.6 Θεραπεία

L

Όπως για την καταπολέμηση όλων των ασθενειών έτσι και στην σημηματορροϊκή δερματίτιδα αποτελεί επιτακτική ανάγκη ο προσδιορισμός μιας αποτελεσματικής θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η σημηματορροϊκή δερματίτιδα σαν νόσος, και εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας επανεμφάνισής της, αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό ζήτημα εσαφής, μοιάζει να είναι πολυπαραγοντική, με κάποιους από τους βασικούς προδιαθεσικούς παράγοντες να είναι η λειτουργία των σημηματογόνων αδένων, η παρουσία ζυμομυκήτων του γένους *Malassezia* ή η ατομική ευαισθησία (βλ. προηγούμενο κεφάλαιο) (Dall'Oglio et al. 2019). Επομένως, εύλογα, η θεραπευτική γραμμή που ακολουθείται στηρίζεται στην καταπολέμηση αυτών των παθογόνων παραγόντων που την προκαλούν καθώς (Breuning et al. 2018). Ακόμα για την επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης ποικίλει λαμβάνεται υπόψιν η ηλικία του ασθενούς, η κατανομή και η σοβαρότητα της ασθένειας (Tucker et al. 2019, Vasiliev-Stupalsky 2020).

t

a

Ειδικότερα, λοιπόν, η θεραπεία έχει στόχο τον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης, της λιπαρότητας και του πολλαπλασιασμού των μικροοργανισμών (Breuning et al. 2018,

e

u

n

g

S  
a  
m  
p  
a  
i  
o  
e  
t  
a  
l  
V  
a  
s  
i  
l  
i  
e

γ  
Από την άλλη, αν και απαιτείται πιο σπάνια, είναι πιθανή και η χορήγηση συστηματικής  
-  
ποία εφαρμόζεται κατά γενικό κανόνα σε πιο σοβαρές περιπτώσεις (Fatsini-Blanch et al.  
S  
σηγματορροϊκής δερματίτιδας είναι τα αντιμυκητιασικά ιτρακοναζόλη και φλουκοναζόλη  
t  
ενώ κάποιες πιθανές παρενέργειες που μπορεί να παρουσιάσουν είναι το αίσθημα του  
u  
καύσου, η ερυθρότητα του δέρματος και η τριχόπτωση(Gurpta et al. 2017). Άλλωστε είναι  
p  
γνωστό ότι η σημματορροϊκή δερματίτιδα είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα ασθένεια και  
a  
είναι πολύ πιθανό να υπάρξουν μελλοντικές επανεξάρσεις της ασθένειας (Gary 2013).  
l  
Τέτοιες περιπτώσεις αποτελούν ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην τοπική  
s  
θεραπεία ή ασθενείς με σοβαρή μορφή σημματορροϊκής δερματίτιδας και εκτεταμένες  
k  
βλάβες. Ακόμα εξαιτίας της συχνής απολέπισης που συμβαίνει στους βαριά πάσχοντες,  
y  
προτιμώνται και αρκετά κερατολυτικά (Mokos et al. 2012, Piquero-Casals et al. 2019).

2  
0  
2  
0

Μάλιστα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο βασικότερος μικροοργανισμός αλλά και κυριότερος  
μηχανισμός παθογένεσης της σημματορροϊκής δερματίτιδας αποτελεί ο μύκητας του  
γένους Malassezia. Έτσι η θεραπευτική προσέγγιση απαρτίζεται από ένα σύνολο, συνήθως



Τέτοια παραδείγματα είναι το σαλικυλικό οξύ ή σκευάσματα πίσσας (Öztürk et al. 2018)

## 2. Υλικά και Μέθοδοι

Η συγκεκριμένη ανασκόπηση είναι βιβλιογραφικού χαρακτήρα. Ειδικότερα έχουν συλλεχθεί πληροφορίες από επιστημονικά άρθρα, βιβλία και διδακτορικές διατριβές. Οι βιβλιογραφική αναζήτηση των παραπάνω έγινε από τις εξής πηγές:

- Ηλεκτρονική μηχανή αναζήτησης του Google Scholar και PubMed.
- Τον διαδικτυακό τόπο του Εθνικού Αρχείου Διδακτορικών Διατριβών.
- Βιβλία που παρείχε η υπηρεσία του «Ευδοξος» αλλά και ψηφιακά βιβλία μέσα από τις προαναφερθείσες μηχανές αναζήτησης.

## 3. Συμπέρασμα

Οι λιπόφιλοι μύκητες του γένους *Malassezia* έχουν μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια. Ένας από τους λόγους που τους έφεραν κοντά στο επίκεντρο της επιστημονικής κοινότητας είναι ο ρόλος που διαδραματίζουν στις δερματικές παθήσεις. Όπως έχει αποδειχτεί είναι ένα γένος που αποικίζει πάρα πολύ συχνά το ανθρώπινο δέρμα, ενίοτε ως φυσικός αποικιστής ή ως παθογόνος μικροοργανισμός. Χάρη στον λιπόφιλο αλλά και δίμορφο χαρακτήρα του, το δέρμα αποτελεί ένα εύφορο περιβάλλον για την ανάπτυξη των *Malassezia* spp.. Υπό φυσιολογικές, λοιπόν, συνθήκες μπορεί ασυμπτωματικά να συνυπάρχει στην μικροχλωρίδα του ανθρώπινου δέρματος. Όταν όμως οι συνθήκες αλλάζουν και οι ισορροπίες διαταραχθούν είναι ικανός να προκαλέσει ποικίλες ασθένειες στον ανθρώπινο οργανισμό. Αν και έχει εμπλακεί σε διάφορους παθολογικούς μηχανισμούς ο ακριβής ρόλος τους δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Συγκεκριμένα έχει ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας σε ένα πλήθος ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας. Είναι μια κοινή και χρόνια ασθένεια η οποία όμως δεν έχει γίνει ακόμα πλήρως κατανοητή. Αντίστοιχα οι *Malassezia* spp. ενώ εδώ και αρκετά χρόνια θεωρούνται προδιαθεσικοί της παράγοντες, η υπόθεση αυτή δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί και εδραιωθεί. Η βασικότερη ένδειξη για αυτή την αιτιώδη σχέση ήταν η θετική ανταπόκριση που είχαν οι ασθενείς όταν τους χορηγούταν αντιμυκητιακή θεραπεία. Είναι λοιπόν σημαντικό να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος των *Malassezia* spp. στην βιοπαθολογία της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας διότι η ασθένεια αυτή φαίνεται να επηρεάζει όχι μόνο την φυσική αλλά και την ψυχολογική υγεία των ασθενών. Κατά συνέπεια επηρεάζεται η

ποιότητα ζωής του αλλά και το βιοτικό του επίπεδο. Τέλος με την εξακρίβωση και περιγραφή όλων των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου η επιστημονική κοινότητα θα μπορέσει να οδηγηθεί και σε μια πιο στοχευμένη θεραπεία.

#### **4. Ελληνική βιβλιογραφία:**

1. Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., Barer, M. (2016). *Ιατρική Μικροβιολογία: Μικροβιακές Λοιμώξεις, Παθογένεια, Ανοσία, Εργαστηριακή Διάγνωση & Θεραπεία*. Αθήνα: εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης & Broken Hill Publishers Ltd, 742-744.
2. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A. (2016). *Ιατρική Μικροβιολογία*. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε., 654-660.
3. Βυζαντιάδης, Τ. Α., Αρβανίτη, Κ., Γιαννάκη, Ε., Πατσατσή, Α., Τραγιαννίδης, Α. (2019). *Εισαγωγή στην Ιατρική Μυκητολογία: εργαστηριακή διάγνωση-κλινικές προεκτάσεις*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press Α.Ε., 13-15.
4. Γαϊτάνης, Γ. (2003). Κλινικές μορφές της ποικιλοχρούου πιτυρίασης και εργαστηριακή μελέτη των ειδών *malassezia* με συμβατικές και μοριακές μεθόδους. Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών, 14-18.
5. Παπαδοπούλου, Κ. (2007). Βιοεξυγίανση ρυπασμένων εδαφών με μύκητες. Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών, 157-165.

#### **5. Αγγλική βιβλιογραφία:**

1. Adalsteinsson, J. A., Kaushik, S., Muzumdar, S., Guttman-Yassky, E., & Ungar, J. (2020). An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Experimental dermatology*, 29(5), 481-489.
2. Ameen, M. (2010). Epidemiology of superficial fungal infections. *Clinics in dermatology*, 28(2), 197-201.
3. Angiolella, L., Carradori, S., Maccallini, C., Giusiano, G., & T Supuran, C. (2017). Targeting *Malassezia* species for novel synthetic and natural antidandruff agents. *Current medicinal chemistry*, 24(22), 2392-2412.
4. Araya, M., Kulthanan, K., & Jiamton, S. (2015). Clinical characteristics and quality of life of seborrheic dermatitis patients in a tropical country. *Indian journal of dermatology*, 60(5), 519.
5. Arenas, R., Moreno-Coutiño, G., & Welsh, O. (2012). Classification of subcutaneous and systemic mycoses. *Clinics in dermatology*, 30(4), 369-371.
6. Aschoff, R., Kempter, W., & Meurer, M. (2011). Seborrheic dermatitis. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 62(4), 297-307.
7. Ashbee, H. R., & Scheynius, A. (2010). *Malassezia*. In *Pathogenic Yeasts* (pp. 209-230). Springer, Berlin, Heidelberg.

8. Ashbee, R. H. (2006). Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 47(1), 14-23.
9. Ayhan, M., Sancak, B., Karaduman, A., Arıkan, S., & Şahin, S. (2007). Colonization of neonate skin by *Malassezia* species: relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 57(6), 1012-1018.
10. Bakardzhiev, I., & Argirov, A. (2017). New Insights into the etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Clin Res Dermatol Open Access*, 4(1), 1-5.
11. Baranova, I. I., Zaika, S. V., Bezpala, Y. O., Roik, O. M., Zaporozhska, S. M., & Shostak, L. (2020). Development of foaming shampoo base for the treatment of Seborrheic Dermatitis.
12. Barnes, C. (2019). Fungi and atopy. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 57(3), 439-448.
13. Batra, R., Boekhout, T., Guého, E., Cabanes, F. J., Dawson Jr, T. L., & Gupta, A. K. (2005). *Malassezia* Baillon, emerging clinical yeasts. *FEMS Yeast Research*, 5(12), 1101-1113.
14. Batra, R., Boekhout, T., Guého, E., Cabanes, F. J., Dawson Jr, T. L., & Gupta, A. K. (2005). *Malassezia* Baillon, emerging clinical yeasts. *FEMS yeast research*, 5(12), 1101-1113.
15. Berk, T., & Scheinfeld, N. (2010). Seborrheic dermatitis. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(6), 348.
16. Bernier, V., Weill, F. X., Hirigoyen, V., Elleau, C., Feyler, A., Labrèze, C., ... & Taïeb, A. (2002). Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Archives of dermatology*, 138(2), 215-218.
17. Boekhout, T., Guého-Kellermann, E., Mayser, P., & Velegraki, A. (Eds.). (2010). *Malassezia and the skin: science and clinical practice*. Springer Science & Business Media. Brand, A., & Gow, N. A. (2009). Mechanisms of hypha orientation of fungi. *Current opinion in microbiology*, 12(4), 350-357.
18. Bolotna, L. A., Narozhna, M. V., & Sarian, Í. I. (2018). NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEBORRHEIC DERMATITIS. *Inter collegas*, (5,№ 1), 50-54.

19. Bond, R., Morris, D. O., Guillot, J., Bensignor, E. J., Robson, D., Mason, K. V., ... & Hill, P. B. (2020). Biology, diagnosis and treatment of *Malassezia dermatitis* in dogs and cats Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary dermatology*, 31(1), 27-e4.
20. Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *Journal of clinical and investigative dermatology*, 3(2).
21. Bowman, S. M., & Free, S. J. (2006). The structure and synthesis of the fungal cell wall. *Bioessays*, 28(8), 799-808.
22. Brandt, M. E. (2013). Filamentous basidiomycetes in the clinical laboratory. *Current fungal infection reports*, 7(3), 219-223.
23. Cabañes, F. J. (2014). *Malassezia* yeasts: how many species infect humans and animals?. *PLoS Pathog*, 10(2), e1003892.
24. Chatzikokkinou, P., Sotiropoulos, K., Katoulis, A., Luzzati, R., & Trevisan, G. (2008). Seborrheic dermatitis-an early and common skin manifestation in HIV patients. *ACTA Dermatovenerologica Croatica*, 16(4), 0-0.
25. CHEN, T. A., & HILL, P. B. (2005). The biology of *Malassezia* organisms and their ability to induce immune responses and skin disease. *Veterinary dermatology*, 16(1), 4-26.
26. Clark, G. W., Pope, S. M., & Jaboori, K. A. (2015). Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *American family physician*, 91(3), 185-190.
27. Crespo Erchiga, V., Ojeda Martos, A., Vera Casano, A., Crespo Erchiga, A., & Sanchez Fajardo, F. (2000). *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *British journal of dermatology*, 143(4), 799-803.
28. Curkova, A. K., & Simaljakova, M. (2015). Seborrheic Dermatitis. In *European Handbook of Dermatological Treatments* (pp. 867-877). Springer, Berlin, Heidelberg.
29. Dall'Oglio, F., Lacarrubba, F., Luca, M., Boscaglia, S., Granger, C., & Micali, G. (2019). Clinical and instrumental evaluation of a new topical non-corticosteroid antifungal/anti-inflammatory/antiseborrheic combination cream for the treatment of mild-to-moderate facial seborrheic dermatitis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 12, 103.

30. Darabi, K., Hostetler, S. G., Bechtel, M. A., & Zirwas, M. (2009). The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(1), 125-136.
31. Dawson Jr, T. L. (2007). *Malassezia globosa* and *restricta*: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 12, No. 2, pp. 15-19). Elsevier.
32. Dawson Jr, T. L. (2019). *Malassezia*: the forbidden kingdom opens. *Cell host & microbe*, 25(3), 345-347.
33. de Avelar Breunig, J., & Couto, M. O. R. (2018). Seborrheic Dermatitis. In *Dermatology in Public Health Environments* (pp. 429-447). Springer, Cham.
34. DeAngelis, Y. M., Gemmer, C. M., Kaczvinsky, J. R., Kenneally, D. C., Schwartz, J. R., & Dawson Jr, T. L. (2005). Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 10, No. 3, pp. 295-297). Elsevier.
35. Del Rosso, J. Q. (2011). Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 4(5), 32.
36. Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2013). Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments:: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(4), 343-351
37. Dismukes, W. E., Pappas, P. G., & Sobel, J. D. (Eds.). (2003). Clinical mycology.
38. Elewski, B. E. (2009). Safe and effective treatment of seborrheic dermatitis. *Cutis*, 83(6), 333-8.
39. Elish, D., & Silverberg, N. (2006). Infantile seborrheic dermatitis. *CUTIS-NEW YORK-*, 77(5), 297.
40. Erchiga, V. C., & Florencio, V. D. (2002). *Malassezia* species in skin diseases. *Current opinion in infectious diseases*, 15(2), 133-142.
41. Ericsson, C. D., Steffen, R., Panackal, A. A., Hajjeh, R. A., Cetron, M. S., & Warnock, D. W. (2002). Fungal infections among returning travelers. *Clinical infectious diseases*, 35(9), 1088-1095.

42. Fatsini-Blanch, V., Martínez-González, M. I., Heras-González, S., & de Quintana-Sancho, A. (2017). RF-Itraconazole Pulse Therapy for Seborrheic Dermatitis: A Treatment Approach to Consider. *Actas Dermosifiliogr*, 108(6).
43. Fisher, M. C., Gurr, S. J., Cuomo, C. A., Blehert, D. S., Jin, H., Stukenbrock, E. H., ... & Cowen, L. E. (2020). Threats posed by the fungal kingdom to humans, wildlife, and agriculture. *MBio*, 11(3).
44. Fleischer Jr, A. B. (2008). Diagnosis and management of common dermatoses in children: atopic, seborrheic, and contact dermatitis. *Clinical pediatrics*, 47(4), 332-346.
45. Free, S. J. (2013). Fungal cell wall organization and biosynthesis. *Advances in genetics*, 81, 33-82.
46. Gaitanis, G., Magiatis, P., Hantschke, M., Bassukas, I. D., & Velegriaki, A. (2012). The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clinical microbiology reviews*, 25(1), 106-141.
47. Gaitanis, G., Velegriaki, A., Mayser, P., & Bassukas, I. D. (2013). Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(4), 455-463.
48. Galagan, J. E., Henn, M. R., Ma, L. J., Cuomo, C. A., & Birren, B. (2005). Genomics of the fungal kingdom: insights into eukaryotic biology. *Genome research*, 15(12), 1620-1631.
49. Gary, G. (2013). Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 6(2), 44.
50. Gemmer, C. M., DeAngelis, Y. M., Theelen, B., Boekhout, T., & Dawson Jr, T. L. (2002). Fast, noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *Journal of clinical microbiology*, 40(9), 3350-3357.
51. Glatz, M., Bosshard, P. P., Hoetzenecker, W., & Schmid-Grendelmeier, P. (2015). The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis. *Journal of clinical medicine*, 4(6), 1217-1228.
52. Grice, E. A., & Dawson, T. L. (2017). Host–microbe interactions: *Malassezia* and human skin. *Current opinion in microbiology*, 40, 81-87.
53. Guarro, J., Gené, J., & Stchigel, A. M. (1999). Developments in fungal taxonomy. *Clinical microbiology reviews*, 12(3), 454-500.

54. Guého, E., Boekhout, T., Ashbee, H. R., Guillot, J., Van Belkum, A., & Faergemann, J. (1998). The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens. *Medical mycology*, 36(1), 220-229.
55. Guého-Kellermann, E., Boekhout, T., & Begerow, D. (2010). Biodiversity, phylogeny and ultrastructure. In *Malassezia and the skin* (pp. 17-63). Springer, Berlin, Heidelberg.
56. Gupta, A. K., & Versteeg, S. G. (2017). Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review. *American journal of clinical dermatology*, 18(2), 193-213.
57. Gupta, A. K., Bluhm, R., Cooper, E. A., Summerbell, R. C., & Batra, R. (2003). Seborrheic dermatitis. *Dermatologic clinics*, 21(3), 401-412. **(b)**
58. Gupta, A. K., Kohli, Y., Summerbell, R. C., & Faergemann, J. (2001). Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Medical mycology*, 39(3), 243-251.
59. Gupta, A. K., Madzia, S. E., & Batra, R. (2004). Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology*, 208(2), 89-93.
60. Gupta, A. K., Ryder, J. E., Nicol, K., & Cooper, E. A. (2003). Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis, and onychomycosis. *Clinics in dermatology*, 21(5), 417-425. **(a)**
61. Harada, K., Saito, M., Sugita, T., & Tsuboi, R. (2015). *Malassezia* species and their associated skin diseases. *The Journal of dermatology*, 42(3), 250-257.
62. Harris, S. D. (2011). Hyphal morphogenesis: an evolutionary perspective. *Fungal biology*, 115(6), 475-484.
63. Hawksworth, D. L., & Lücking, R. (2017). Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. *The fungal kingdom*, 79-95.
64. Hay, R. J., & Ashbee, H. R. (2016). Fungal infections. *Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition*, 1-110.
65. Honnavar, P., Ghosh, A. K., Paul, S., Shankarnarayan, S. A., Singh, P., Dogra, S., ... & Rudramurthy, S. M. (2018). Identification of *Malassezia* species by MALDI-TOF MS after expansion of database. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 92(2), 118-123.
66. Inamadar, A. C., & Palit, A. (2003). The genus *Malassezia* and human disease. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 69(4), 265.

67. İslamoğlu, Z. G. K. (2019). Second-to-fourth digit ratio and seborrheic dermatitis in males: a cross-sectional study. *Anais brasileiros de dermatologia*, 94(3), 327-330.
68. Jagielski, T., Rup, E., Ziółkowska, A., Roeske, K., Macura, A. B., & Bielecki, J. (2014). Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC dermatology*, 14(1), 1-15.
69. Jain, A., Jain, S., & Rawat, S. (2010). Emerging fungal infections among children: A review on its clinical manifestations, diagnosis, and prevention. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2(4), 314.
70. Johnson, B. A., & Nunley, J. R. (2000). Treatment of seborrheic dermatitis. *American family physician*, 61(9), 2703-2710.
71. Juntachai, W., Oura, T., Murayama, S. Y., & Kajiwara, S. (2009). The lipolytic enzymes activities of *Malassezia* species. *Sabouraudia*, 47(5), 477-484.
72. Kamamoto, C. S. L., Nishikaku, A. S., Gompertz, O. F., Melo, A. S., Hassun, K. M., & Bagatin, E. (2017). Cutaneous fungal microbiome: *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis scalp in a randomized, comparative and therapeutic trial. *Dermato-endocrinology*, 9(1), e1361573.
73. Kawakami, Y., Nakamura-Wakatsuki, T., & Yamamoto, T. (2010). Seborrheic dermatitis-like eruption following interleukin-2 administration. *Dermatology online journal*, 16(9).
74. Kelly, B. P. (2012). Superficial fungal infections. *Pediatrics in review*, 33(4), e22-37.
75. Kim, G. K. (2009). Seborrheic dermatitis and *malassezia* species: how are they related?. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 2(11), 14.
76. Kim, S. H., Ko, H. C., Kim, M. B., Kwon, K. S., & Oh, C. K. (2009). The effect of detergents on the morphology and immunomodulatory activity of *Malassezia furfur*. *Annals of dermatology*, 21(2), 130.
77. Kowalski, C. H., & Cramer, R. A. (2020). If looks could kill: Fungal macroscopic morphology and virulence. *PLoS pathogens*, 16(6), e1008612.
78. Krzyściak, P., Bakula, Z., Gniadek, A., Garlicki, A., Tarnowski, M., Wichowski, M., & Jagielski, T. (2020). Prevalence of *Malassezia* species on the skin of HIV-seropositive patients. *Scientific Reports*, 10(1), 1-13.



79. Lacarrubba, F., Verzi, A. E., & Micali, G. (2015). Noncorticosteroid combination shampoo versus 1% ketoconazole shampoo for the management of mild-to-moderate seborrheic dermatitis of the scalp: Results from a randomized, investigator-single-blind trial using clinical and trichoscopic evaluation. *Skin appendage disorders*, 1(3), 126-130.
80. Lally, A., Casabonne, D., Newton, R., & Wojnarowska, F. (2010). Seborrheic dermatitis among Oxford renal transplant recipients 1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(5), 561-564.
81. Latha, R., Sasikala, R., & Muruganandam, N. (2010). Chronic otomycosis due to malassezia spp. *Journal of global infectious diseases*, 2(2), 189.
82. Lee, S. C., Ni, M., Li, W., Shertz, C., & Heitman, J. (2010). The evolution of sex: a perspective from the fungal kingdom. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74(2), 298-340.
83. LeibundGut-Landmann, S., & Dawson Jr, T. L. (2021). Malassezia: A Skin Commensal Yeast Impacting Both Health and Disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 91.
84. Leung, A. K., & Barankin, B. (2015). Seborrheic Dermatitis. *Int J Pediat Health Care Adv*, 2(1), 4-6.
85. Lin, X., Alspaugh, J. A., Liu, H., & Harris, S. (2015). Fungal morphogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(2), a019679.
86. Linder, D., Dreiherr, J., Zampetti, A., Sampogna, F., & Cohen, A. D. (2014). Seborrheic dermatitis and hypertension in adults: a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(11), 1450-1455.
87. Mameri, A. C. A., Carneiro, S., Mameri, L. M. A., Telles da Cunha, J. M., & Ramos-E-Silva, M. (2017). History of seborrheic dermatitis: conceptual and clinico-pathologic evolution. *Skinmed*, 15(3), 187-194.
88. Maruyama, J. I., & Kitamoto, K. (2007). Differential distribution of the endoplasmic reticulum network in filamentous fungi. *FEMS microbiology letters*, 272(1), 1-7.
89. Mastrolonardo, M., Diaferio, A., & Logroscino, G. (2003). Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im) possible links. *Medical Hypotheses*, 60(6), 907-911.

90. Mendoza, L., Vilela, R., Voelz, K., Ibrahim, A. S., Voigt, K., & Lee, S. C. (2015). Human fungal pathogens of Mucorales and Entomophthorales. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(4), a019562.
91. Mokos, Z. B., Kralj, M., Basta-Juzbašić, A., & Jukić, I. L. (2012). Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenerol Croat*, 20(2), 98-104.
92. Morrow, C. A., & Fraser, J. A. (2009). Sexual reproduction and dimorphism in the pathogenic basidiomycetes. *FEMS yeast research*, 9(2), 161-177.
93. Motta, A., Jiménez, P., & Restrepo-Restrepo, S. (2021). Seborrheic dermatitis and its relationship with *Malassezia* spp. *Infectio*, 25(2), 120-129.
94. Nagata, R., Nagano, H., Ogishima, D., Nakamura, Y., Hiruma, M., & Sugita, T. (2012). Transmission of the major skin microbiota, *Malassezia*, from mother to neonate. *Pediatrics International*, 54(3), 350-355.
95. Naldi, L., & Rebora, A. (2009). Seborrheic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 360(4), 387-396.
96. Naldi, L., & Rebora, A. (2009). Seborrheic dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 360(4), 387-396.
97. Naranjo-Ortiz, M. A., & Gabaldón, T. (2019). Fungal evolution: Diversity, taxonomy and phylogeny of the Fungi. *Biological Reviews*, 94(6), 2101-2137.
98. Newbound, M., Mccarthy, M. A., & Lebel, T. (2010). Fungi and the urban environment: A review. *Landscape and Urban Planning*, 96(3), 138-145.
99. Oh, B. H., Lee, Y. W., Choe, Y. B., & Ahn, K. J. (2010). Epidemiologic study of *Malassezia* yeasts in seborrheic dermatitis patients by the analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Annals of dermatology*, 22(2), 149.
100. Öztürk, A. A., & Yenilmez, E. (2018). Pharmacological and Pharmaceutical Technological Overview for Seborrheic Dermatitis: A Review About Topical Application and New Approaches. *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 56(4).
101. Pang, K. R., Wu, J. J., Huang, D. B., & K. Tying, S. (2004). Subcutaneous fungal infections. *Dermatologic therapy*, 17(6), 523-531.
102. Park, J. H., Park, Y. J., Kim, S. K., Kwon, J. E., Kang, H. Y., Lee, E. S., ... & Kim, Y. C. (2016). Histopathological differential diagnosis of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. *Annals of dermatology*, 28(4), 427.

103. Paulino, L. C. (2017). New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. *European Journal of Dermatology*, 27(1), 4-7.
104. Pechère, M., Krischer, J., Remondat, C., Bertrand, C., Trelu, L., & Saurat, J. H. (1999). Malassezia spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *The Journal of dermatology*, 26(9), 558-561.
105. Pedrosa, A. F., Lisboa, C., & Rodrigues, A. G. (2014). Malassezia infections: a medical conundrum. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 170-176.
106. Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2004). Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *Journal of clinical microbiology*, 42(10), 4419-4431.
107. Picardo, M., & Cameli, N. (2008). Seborrheic dermatitis. *Evidence-based Dermatology*, 219.
108. Piquero-Casals, J., Hexsel, D., Mir-Bonafé, J. F., & Rozas-Muñoz, E. (2019). Topical non-pharmacological treatment for facial seborrheic dermatitis. *Dermatology and therapy*, 9(3), 469-477.
109. Posch, A. E., Herwig, C., & Spadiut, O. (2013). Science-based bioprocess design for filamentous fungi. *Trends in Biotechnology*, 31(1), 37-44.
110. Presterl, E., Diab-El Schahawi, M., & Reilly, J. S. (Eds.). (2019). *Basic microbiology and infection control for midwives*. Springer International Publishing.
111. Prohic, A., Jovovic Sadikovic, T., Krupalija-Fazlic, M., & Kuskunovic-Vlahovljak, S. (2016). Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *International journal of dermatology*, 55(5), 494-504.
112. Raghukumar, S. (2017). *Fungi in coastal and oceanic marine ecosystems* (Vol. 378). New York, NY, USA:: Springer.
113. Ramirez, A. M. C., Wösten, H. A. B., Triana, S., Restrepo, S., & de Cock, J. J. P. A. (2017). Malassezia spp. beyond the mycobiota. *SM Dermatology Journal*, 3(3).
114. Ramos-e-Silva, M., Lima, C. M. O., Schechtman, R. C., Trope, B. M., & Carneiro, S. (2010). Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clinics in dermatology*, 28(2), 217-225.

115. Ramos-e-Silva, M., Sampaio, A. L., & Carneiro, S. (2014). Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *Clinics in dermatology*, 32(1), 109-115.
116. Redecker, D., & Schüßler, A. (2014). 9 Glomeromycota. In *Systematics and evolution* (pp. 251-269). Springer, Berlin, Heidelberg.
117. Rhimi, W., Theelen, B., Boekhout, T., Otranto, D., & Cafarchia, C. (2020). *Malassezia* spp. yeasts of emerging concern in fungemia. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10.
118. Richardson, M., & Lass-Flörl, C. (2008). Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 14, 5-24.
119. Ro, B. I., & Dawson, T. L. (2005, December). The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* (Vol. 10, No. 3, pp. 194-197). Elsevier.
120. Sampaio, A. L., Mameri, A. C., Vargas, T. J., Ramos-e-Silva, M., Nunes, A. P., & Carneiro, S. C. (2011). Seborrheic dermatitis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 86(6), 1061-71.
121. Saunte, D. M., Gaitanis, G., & Hay, R. J. (2020). *Malassezia*-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10.
122. Schmidt, J. A. (2011). Seborrheic Dermatitis: A clinical practice snapshot. *The Nurse Practitioner*, 36(8), 32-37.
123. Schwartz, J. R., DeAngelis, Y. M., & Dawson, T. L. (2012). Dandruff and seborrheic dermatitis: a head scratcher. *Practical modern hair science*, 1, 389-413.
124. Schwartz, R. A., Janusz, C. A., & Janniger, C. K. (2006). Seborrheic dermatitis: an overview. *American Family Physician*, 74(1), 125-130
125. Soares, R. C., Zani, M. B., Arruda, A. C. B. B., de Arruda, L. H. F., & Paulino, L. C. (2015). *Malassezia* intra-specific diversity and potentially new species in the skin microbiota from Brazilian healthy subjects and seborrheic dermatitis patients. *PLoS One*, 10(2), e0117921.
126. Souza, T. (2015). Glomeromycota classification. In *Handbook of Arbuscular Mycorrhizal Fungi* (pp. 87-128). Springer, Cham.

127. Sparber, F., & LeibundGut-Landmann, S. (2017). Host responses to *Malassezia* spp. in the mammalian skin. *Frontiers in immunology*, 8, 1614.
128. Sparber, F., Ruchti, F., & LeibundGut-Landmann, S. (2020). Host immunity to malassezia in health and disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 198.
129. Stefanaki, I., & Katsambas, A. (2010). Therapeutic update on seborrheic dermatitis. *Skin Therapy Lett*, 15(5), 1-4.
130. Sterflinger, K. (2010). Fungi: their role in deterioration of cultural heritage. *Fungal biology reviews*, 24(1-2), 47-55.
131. Tajima, M., Sugita, T., Nishikawa, A., & Tsuboi, R. (2008). Molecular analysis of *Malassezia* microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. *Journal of investigative dermatology*, 128(2), 345-351.
132. Tamer, F. (2018). Relationship between diet and seborrheic dermatitis. *Our Dermatology Online*, 9(3), 261-4.
133. Tan, H. H. (2005). Superficial fungal infections seen at the National Skin Centre, Singapore. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, 46(2), 77-80.
134. Thomas, L. M., & Khasraghi, A. H. (2020). Topical treatment of seborrhoeic dermatitis and dandruff: An overview. *Annals of Tropical Medicine and Health*, 23, 231-823.
135. Tragiannidis, A., Bisping, G., Koehler, G., & Groll, A. H. (2010). Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. *Mycoses*, 53(3), 187-195.
136. Triana, S., de Cock, H., Ohm, R. A., Danies, G., Wösten, H. A., Restrepo, S., ... & Celis, A. (2017). Lipid metabolic versatility in *Malassezia* spp. yeasts studied through metabolic modeling. *Frontiers in microbiology*, 8, 1772.
137. Trznadel-Grodzka, E., Błaszowski, M., & Rotsztein, H. (2012). Investigations of seborrheic dermatitis. Part II. Influence of itraconazole on the clinical condition and the level of selected cytokines in seborrheic dermatitis. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 66.
138. Tucker, D., & Masood, S. (2019). Seborrheic dermatitis.
139. Tucker, D., & Masood, S. (2020). Seborrheic dermatitis. *StatPearls [Internet]*.

140. Van Dyke, M. C. C., Teixeira, M. M., & Barker, B. M. (2019). Fantastic yeasts and where to find them: the hidden diversity of dimorphic fungal pathogens. *Current opinion in microbiology*, 52, 55-63.
141. Vasiliev-Stupalsky, E. A. (2020). Seborrheic dermatitis: comparative effectiveness of standard and intermittent external therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 96(6), 56-64.
142. Velegriaki, A., Cafarchia, C., Gaitanis, G., Iatta, R., & Boekhout, T. (2015). Malassezia infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. *PLoS pathog*, 11(1), e1004523.
143. Vest, B. E., & Krauland, K. (2020). Malassezia Furfur.
144. Vlachos, C., Henning, M. A. S., Gaitanis, G., Faergemann, J., & Saunte, D. M. (2020). Critical synthesis of available data in Malassezia folliculitis and a systematic review of treatments. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(8), 1672-1683.
145. White, M. M., James, T. Y., O'Donnell, K., Cafaro, M. J., Tanabe, Y., & Sugiyama, J. (2006). Phylogeny of the Zygomycota based on nuclear ribosomal sequence data. *Mycologia*, 98(6), 872-884.
146. Whiteway, M., & Bachewich, C. (2007). Morphogenesis in Candida albicans. *Annu. Rev. Microbiol.*, 61, 529-553.
147. Wijayawardene, N. N., Hyde, K. D., Al-Ani, L. K. T., Tedersoo, L., Haelewaters, D., Rajeshkumar, K. C., Zhao, R. L., Aptroot, A., Leontyev, V. D., Saxena, R. K., Tokarev, Y. S., Dai, D. Q., Letcher, P. M., Stephenson, S. L., Ertz, D., Lumbsch, H. T., Kukwa, M., Issi, V., Madrid, I. H., Phillips, A. J. L., Selbmann, L., Pfliegler, W. P., Horvath, E., Bensch, K., Kirk, P., Kolarikova, M. K., Raja, H. A., Radek, R., Papp, V., Dima, B., Ma, J., Malosso, E., Takamatsu, S., Rambold, G., Gannibal, P. B., Triebel, D., Gautam, A. K., Avasthi, S., Suetrong, S., Timdal, E., Fryar, S. C., Delgado, G., Reblova, M., Doilom, M., Dolatabadi, S., Pawlowska, J. Z., Humber, R. A., Kodsueb, R., Sanchez-Castro, I., Goto, B. T., Silva, D. K. A., de Souza, F. A., Oehl, F. R., da Silva, G. A., Silva, I. R., Blaszkowski, J., Jobim, K., Maia, L. C., Barbosa, F. R., Fiuza, P. O., Divakar, P. K., Shenoy, B. D., Castaneda-Ruiz, R. F., Somrithipol, S., Lateef, A. A., Karunarathna, S. C., Tibpromma, S., Mortimer, P. E., Wanasinghe, D. N., Phookamsak, R., Xu, J., Wang, Y., Tian, F., Alvarado, P., Li, D. W., Kusan, I., Matocec, N., Masic, A., Tkalcec, Z., Maharachchikumbura, S. S. N.,

- Papizadeh, M., Heredia, G., Wartchow, F., Bakhshi, M., Boehm, E., Youssef, N., Hustad, V. P., Lawrey, J. D., Santiago, A. L. C. M. A., Bezerra, J. D. P., Souza-Motta, C. M., Firmino, A. L., Tian, Q., Houbraken, J., Hongsanan, S., Tanaka, K., Dissanayake, A. J., Monteiro, J. S., Grossart, H. P., Suija, A., Weerakoon, G., Etayo, J., Tsurykau, A., Vazquez, V., Mungai, P., Damm, U., Li, Q. R., Zhang, H., Boonmee, S., Lu, Y. Z., Becerra, A. G., Kendrick, B., Brearley, F. Q., Motiejunaite, J., Sharma, B., Khare, R., Gaikwad, S., Wijesundara, D. S. A., Tang, L. Z., He, M. Q., Flakus, A., Rodriguez-Flakus, P., Zhurbenko, M. P., McKenzie, E. H. C., Stadler, M., Bhat, D. J., Liu, J. K., Raza, M., Jeewon, R., Nasonova, E. S., Prieto, M., Jayalal, R. G. U., Erdogdu, M., Yurkov, A., Schnittler, M., Shchepin, O. N., Novozhilov, Y. K., Silva-Filho, A. G. S., Gentekaki, E., Liu, P., Cavender, J. C., Kang, Y., Mohammad, S., Zhang, L. F., Xu, R. F., Li, Y. M., Dayarathne, M. C., Ekanayaka, A. H., Wen, T. C., Deng, C. Y., Pereira, O. L., Navathe, S., Hawksworth, D. L., Fan, X. L., Dissanayake, L. S., Kuhnert, E., Thines, M. & Deng, C. (2020). Outline of Fungi and fungus-like taxa. *Mycosphere*, 11(1), 1060-1456.
148. Wijayawardene, N. N., Pawłowska, J., Letcher, P. M., Kirk, P. M., Humber, R. A., Schüßler, A., Wrzosek, M., Muszewska, A., Okrasińska, A., Istel, L., Gęsiorska, A., Mungai, P., Lateef, A. A., Rajeshkumar K. C., Singh, R. V., Radek, R., Walther, G., Wagner, L., Walker, C., Wijesundara, D. S. A., Papizadeh, M., Dolatabadi, S., Shenoy, B. D., Tokarev, Y. S., Lumyong, S., Hyde, K. D. (2018). Notes for genera: basal clades of Fungi (including Aphelidiomycota, Basidiobolomycota, Blastocladiomycota, Calcarisporiellomycota, Caulochytriomycota, Chytridiomycota, Entomophthoromycota, Glomeromycota, Kickxellomycota, Monoblepharomycota, Mortierellomycota, Mucoromycota, Neocallimastigomycota, Olpidiomycota, Rozellomycota and Zoopagomycota). *Fungal Diversity*, 92(1), 43-129.
149. Wikramanayake, T. C., Borda, L. J., Miteva, M., & Paus, R. (2019). Seborrheic dermatitis—looking beyond *Malassezia*. *Experimental dermatology*, 28(9), 991-1001.
150. Wikramanayake, T. C., Borda, L. J., Miteva, M., & Paus, R. (2019). Seborrheic dermatitis—looking beyond *Malassezia*. *Experimental dermatology*, 28(9), 991-1001.

151. Xuan, M., Lu, C., & He, Z. (2020). Clinical characteristics and quality of life in seborrheic dermatitis patients: a cross-sectional study in China. *Health and quality of life outcomes*, 18(1), 1-8.
152. Zampieri, F., Wösten, H. A., & Scholtmeijer, K. (2010). Creating surface properties using a palette of hydrophobins. *Materials*, 3(9), 4607-4625.
153. Saunders, C. W., Scheynius, A., & Heitman, J. (2012). *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases. *PLoS Pathog*, 8(6), e1002701.
154. Zander, N., Sommer, R., Schäfer, I., Reinert, R., Kirsten, N., Zyriax, B. C., ... & Augustin, M. (2019). Epidemiology of seborrheic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 181(4), e92-e92.
155. Zhang, H., Ran, Y., Xie, Z., & Zhang, R. (2013). Identification of *Malassezia* species in patients with seborrheic dermatitis in China. *Mycopathologia*, 175(1), 83-89.
156. Zisova, L. G. (2009). *Malassezia* species and seborrheic dermatitis. *Science Editor*, 51, 23.





