

發生於腎臟移植者由紅色毛癬菌造成之 Majocchi 氏肉芽腫

— 病例報告及文獻回顧 —

吳伯元 劉正義 洪勛峰 沈瑞隆
臺中榮民總醫院 皮膚科

Majocchi's Granuloma Caused by *Trichophyton Rubrum* in a Renal Transplant Recipient

— A Case Report and Review of Literature —

Po-Yuan Wu Cheng-Yi Liu Shing-Fong Horng Jui-Lung Shen

A 31-year-old male who received renal transplantation due to chronic renal failure more than one year ago, presented with several dark reddish-brown subcutaneous nodules on the dorsum of his toes and left lower leg for 1 month. A skin biopsy specimen revealed an inflammatory granulomatous reaction, and several fungal hyphae were revealed by periodic acid-Schiff stain. *Trichophyton rubrum* was isolated 3 weeks after fungal culture of the skin tissue and pus. He received terbinafine 250mg treatment for 3 weeks and the lesions improved much. When subcutaneous nodules were found in a patient who received immunosuppressive drugs with known chronic fungal infection before, we must keep in mind the possibility of Majocchi's granuloma. (Dermatol Sinica 20 : 253-257, 2002)

Key words: Majocchi's granuloma, *Trichophyton rubrum*.

一位31歲男性病患，一年多前由於慢性腎衰竭接受腎臟移植。一個月前在腳趾背部及左小腿陸續出現深紅色到棕色表皮下結節。病理切片檢查顯示為發炎性肉芽腫反應，Periodic acid-Schiff染色下顯示許多黴菌菌絲在真皮中，同時三週後皮膚組織及膿的黴菌培養出紅色毛癬菌。在我們使用terbinafine 250 mg三週後，病灶改善許多。因此對於接受免疫抑制劑的慢性黴菌感染的患者，若出現皮下結節，必須要考慮到Majocchi's granuloma的可能性。(中華皮誌20 : 253-257, 2002)

From the Department of Dermatology, Taichung Veterans General Hospital

Accepted for publication: February, 25, 2002

Reprint requests: Po-Yuan Wu, Department of Dermatology, Taichung Veterans, General Hospital, No. 160, Sec.3, Chung-Kang Rd., Taichung, Taiwan TEL: 04-3592525 ext. 5304 FAX: 04-3503025

前言

Majocchi's granuloma是一種由皮癬菌局部侵犯至真皮及皮下組織所造成的罕見疾病。其中最常見的病原體為*Trichophyton rubrum*。本文報告臨床上一病例，長期接受免疫抑制劑的腎臟移植患者於左側下肢及腳趾所發生的Majocchi's granuloma，並且回顧文獻討論其致病機轉和治療方式。

病例報告

一個31歲已婚男性，12年來因高血壓於地區性醫院接受不定期的治療，在4年前於體檢時發現有氮血症(azotemia)及高血脂的現象。不久之後，逐漸性的衰弱、嗜睡及下肢浮腫伴隨著發燒發生。在1996年因升高的血中肌酐酸(creatinine)，接受血液透析治療。

此位病人雖然一週進行三次的血液透析治療，但病情仍舊惡化；於是在1997年3月赴中國大陸接受死體腎臟移植。然而在開刀後的第三天發生急性排斥的反應，使尿量減少，造成血中肌酐酸升高。因

此，開始接受每天prednisolone 15mg及imuran 100mg的治療，並於1998年8月作腎臟切片檢查，發現為腎小管間質性腎炎，於是又接受FK506及cyclosporin的治療。在同一年11月的再次切片檢查中並未再發現任何的排斥情形。

此外，在過去兩年內病人的腳底發現有足癬及甲癬的病史。於是接受局部ketoconazole及10%水楊酸軟膏治療，搔癢的情形得到中度的改善。

但是，在1個月前病人右腳趾的背側開始出現幾顆紅色壓痛丘疹及膿疱，且很快地擴大成暗紅色到棕色的結節(Fig. 1, Fig. 2)。某些病灶可以看到化膿的物質由中心的洞流出。在病人就診的三天前，類似的病灶也發生在左腳腳背的地方。

我們在右腳第二腳趾附近作KOH檢查，發現分隔狀的菌絲(hyphae)，於是在右腳第三腳趾處作切片檢查，發現呈現肉芽腫性發炎(Fig. 3, Fig. 4)。經由PAS染色，發現在真皮內有分隔的菌絲(Fig. 5)。組織細菌培養呈現陰性反應，但組織黴菌培養



Fig. 1

Several dark reddish-brown nodules on the dorsum of his toes and erythematous swelling on both insteps. Nail dystrophy with some scales over the inner side of both feet



Fig. 2
Close up of reddish-brown nodules over right foot shown in Fig. 1



Fig. 3
Intense inflammatory cell infiltration with a granulomatous reaction and abscess formation in the dermis. (H & E, x40)

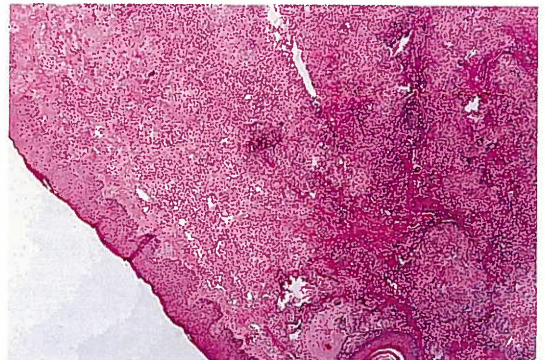


Fig. 4
A granuloma is shown, including central necrosis, epithelioid cells and peripheral multinuclear giant cells. (H & E, x100)

則在三週後於Sabouraud's Dextrose培養基及玻片培養分離出*Trichophyton rubrum* (Fig. 6)。

我們給予口服的terbinafine每天250mg，並且降低環孢靈和類固醇的用量，三週後沒有新的病灶產生，且原來的病灶變小、變平，而病人仍持續回診定期追蹤。

討論

Majocchi's granuloma又叫做nodular

granulomatous perifolliculitis，為皮癬菌局部侵犯皮內或皮下組織所致，通常和毛囊性的病灶有關。在1883年由Professor Domenico Majocchi首先描述，取名為granuloma trichofitico¹。這種肉芽腫性皮膚病灶通常與*Trichophyton*有關，特別是*Trichophyton rubrum*²。其他的皮癬菌還有*Trichophyton mentagrophytes*、*Trichophyton epilans*、*Trichophyton violaceum*、*Microsporum audouinii*、*Microsporum*

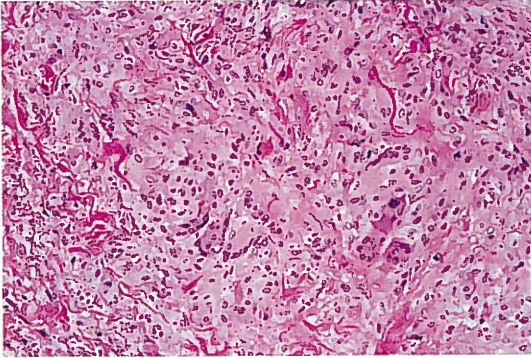


Fig. 5
Septate hyphae are stained by PAS stain (x100)



Fig. 6
Characteristic tear-drop shaped microconidia are shown on slide cultures.

gypseum、*Microsporium ferrugineum*、*Microsporium canis*³。

一般而言，Majocchi's granuloma有兩種臨床表現²。第一種為毛囊週圍型，通常因外傷所致，好發於有刮腿毛習慣的婦女。一些局部的促進因子，如：先前的放射治療或者長時期的局部類固醇治療者都會增加此型發生的機會^{4,5}。

第二種臨床表現為深部皮下結節型，通常發生於一些白血病、淋巴瘤(lymphosarcoma)、異常蛋白血症(dysproteinemia)、糖尿病、酒精性肝病⁶或者庫欣氏徵候群(Cushing's syndrome)的患者。另外，在接受大量類固醇或免疫抑制劑的病人也可發現。以上這些因子都使得病人容易受到皮癬菌真皮內感染。

*T. rubrum*是最常見的慢性皮癬菌感染，通常僅感染角質層。由*T. rubrum*所造成深部毛囊侵犯而形成續發性的肉芽腫，通常稱做Majocchi's granuloma trichophyticum⁷。臨床表現為界限明顯，單獨或成群的肉芽腫，而其中毛囊因黏稠的物質而擴大，少數會呈現蟹足腫(keloidal)或者疣狀的樣子。發生位置可能在頭皮、臉、前臂、手

或腳上。組織學上為深部肉芽腫反應且伴隨膿瘍(abscesses)的形成。菌絲和關節孢子在PAS染色下可見，而致病菌通常可由培養發現。

確實的發病機轉仍然不完全清楚，然而有許多假設和解釋已在文獻中提出³。許多因子包括：非特異的血清因子(血清抑制因子)、表皮的物理特性(表皮更新率、含水量、角質脂肪組成、毛髮)和真皮的物理環境，使得正常人可以有有效的限制住皮癬菌對真皮的侵犯⁸。然而，其中一項以上的因子被改變，特別是毛囊的瓦解會被動地將角質層中的黴菌誘導至真皮內。此外，由於細胞破壞及基質(stroma)中酸性黏多糖的增加導致真皮pH值下降，會使得真皮的環境更適合侵入的病原體生存³。

另外，在真皮中的黴菌也可以發現型態上的改變。有些人認為這種改變代表病原體為生存於真皮所採取的一種適應。此處的黴菌已不再像角質層內所看到的有著典型而細長的菌絲，而是大小不一的關節孢子，較短、厚的菌絲，或者芽孢形成(budding sporulation)。有時還可看到異

常或奇怪的形狀。足菌腫(mycetoma)及 Splenodore-Hoeppi phenomenon都有被報告過³。關節孢子膜的唾液黏液素(sialomucin)和在真皮中PAS染色陽性的一些間質都有一些保護自己免於免疫攻擊的效果。

Majocchi's granuloma深部結節型的發生和人體免疫力的改變有高度的相關。宿主防禦中的非特異性吞噬能力(也就是中性球和巨噬細胞)是防止黴菌深部感染的重要因素⁹。類固醇及其他免疫抑制劑會改變宿主的非特異性吞噬能力而讓先前出現的表淺黴菌能成功地向下侵犯感染。我們的病人長期接受類固醇及免疫抑制劑的治療且之前又有表淺黴菌感染，加上並沒有有一些外傷的病史，所以我們認為本病例是因爲宿主的抵抗力改變而造成先前的表淺黴菌感染向下侵犯所致。

Majocchi's granuloma是皮癬菌經由毛囊向下侵犯至真皮而導致的黴菌性毛囊炎及週圍毛囊炎。由於局部藥物無法有效滲入深層皮膚，所以局部的抗黴菌藥物並不建議使用，一般需要口服抗黴菌藥物¹⁰。Griseofulvin^{4,11}、ketoconazole^{4,12}和terbinafine¹³的治療都被報告過。在1998年有7名病人以itraconazole脈衝治療(200mg b.i.d一週，休息兩週後再給200mg b.i.d藥一週)而痊癒¹⁰。有些作者建議對於皮膚或指甲受到*T. rubrum*慢性感染的病人，在做免疫抑制劑治療之前先給予抗黴菌的治療

，以預防此併發症的發生⁶。

REFERENCES

1. Janniger CK: Majocchi's granuloma. *Cutis* 50: 267-268, 1992.
2. Radentz WH, Yanese DJ: Papular lesions in an immunocompromised patient. *Arch Dermatol* 129: 1189-1190, 1993.
3. Smith KJ, Neafie RC, Skelton HG, *et al.*: Majocchi's granuloma. *J Cutan Pathol* 18: 28-35, 1991.
4. Jacobs PH: Majocchi's granuloma (due to therapy with steroid and occlusion). *Cutis* 38: 23, 1986.
5. Nishiyama CT, Isikaqa T: Six cases of tinea profunda probably caused by use of steroid ointment. *Jpn J Med Mycol* 18: 22-28, 1977.
6. Gupta S, Kumar B, Tadotra BD, *et al.*: Majocchi's granuloma trichophyticum in an immunocompromised patient. *Int J Dermatol* 39: 140-141, 2000.
7. Novick NL, Tapia L, Bottone EJ: Invasive *Trichophyton rubrum* infection in an immunocompromised host. *Am J Med* 82: 321-325, 1987.
8. Marsh TW, Artis WM: Host defence mechanisms and the superficial fungus infections. *Dermatol Clin* 2: 67-79, 1984.
9. Tagami H, Kudoh K, Takematsu H: Inflammation and immunity in dermatophytosis. *Dermatologica* 179(Suppl 1): 1-8, 1989.
10. Gupta, -A-K, Groen, -K, Woestenborghs, -R, *et al.*: Itraconazole pulse therapy is effective in the treatment of Majocchi's granuloma: a clinical and pharmacokinetic evaluation and implications for possible effectiveness in tinea capitis. *Clin Exp Dermatol* 23: 103-108, 1998.
11. Blank H, Smith JG: Widespread *Trichophyton rubrum* granulomas treated with griseofulvin. *Arch Dermatol* 81: 779-789, 1960.
12. Baker RL, Para MF: Successful use of ketoconazole for invasive cutaneous *Trichophyton rubrum* infection. *Arch Intern Med* 144: 615-617, 1984.
13. Gupta AK, Prussick R, Sibbald RG, *et al.*: Terbinafine in the treatment of Majocchi's granuloma. *Int J Dermatol* 34: 489, 1995.