

Bolesti kože uzrokovane gljivama i suvremeni terapijski principi

Superficial Fungal Infections and Contemporary Treatment Modalities

Mihael Skerlev

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 4

Sažetak Dermatomioze su jedna od najčešćih bolesti unutar skupine dermatoveneroloških bolesti i vrlo čest razlog posjeta liječniku. Patogenost gljiva izrazito je ovisna o imunosnom odgovoru nosioca, stoga su gljive vrlo česti uzročnici oportunističkih infekcija. Ta je problematika danas vrlo aktualna s obzirom na sve veću primjenu imunosupresivne i antibiotske terapije, pojavu HIV-infekcije/AIDS-a, kao i zbog drugih razloga koji smanjuju prirodnu otpornost organizma. U smislu dinamike epidemiologije i kliničke slike, ističemo primjer mikrosporoze. Zanimljivo je da je dugo vremena zoofilna mikrosporoza bila iznimno rijetka. Međutim, u zagrebačkoj regiji je, prema podacima Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za dermatološku mikologiju i parazitologiju (Mikološkog laboratorija) Klinike za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, od 1978. godine (1 slučaj) nadalje, broj kulturom dokazanih izolata *M. canis* u stalnom porastu, a u posljednjem desetljeću doseže epidemijske razmjere (2006. godine = 328). Danas je sasvim jasno da je peroralna terapija antimikotcima neizostavni dio terapije kad za to postoji jasna indikacija i kad je uzročnik verificiran u kompetentnom laboratoriju. Osnovne "klasične" indikacije za peroralnu terapiju dermatomioza su mikoza vlasišta i onihomikoza jer se u tim slučajevima primjenom samo lokalne terapije neće postići zadovoljavajući uspjeh. Međutim, danas se peroralna antimikotika terapija (terbinafin, flukonazol, itraconazol, rjeđe grizeofulvin, dok je peroralna primjena ketokonazola danas gotovo napuštena) primjenjuje i u nekim drugim slučajevima, kao npr. u diseminiranoj mikozu gole kože, kod nekih slučajeva pitirijazis verzikolor, kod imunokompromitiranih bolesnika itd. Treba svakako napomenuti da moramo biti svjesni mogućnosti pojave dermatomioze, katkad i u drugačijem kliničkom obrascu nego što smo uobičajeno navikli te u tom smislu usmjeriti pretrage kako bismo što ranije i preciznije verificirali dijagnozu i na vrijeme započeli adekvatno liječenje. Liječenje dermatomioza, pogotovo u slučaju peroralne terapije, pristupamo samo na temelju pozitivnog rezultata kulture. Svaki drugi pristup danas se smatra neprimjerenim i znači vitium artis.

Cljučne riječi: dermatomioze, promjene, peroralna terapija

Summary Fungal infections are very important in dermatological practice. On the other hand, the clinical appearance of lesions consistent with the fungal infections of the face may simulate other dermatological entities, making the diagnosis difficult. For example, the data regarding the etiology of the fungal infections due to *Microsporum canis* (*M. canis*) ranged from 1 case in the year 1978 verified by culture to 328 positive cultures in 2006 according to the data of the Reference Laboratory for Dermatological Mycology and Parasitology of the Ministry of Health and Social Welfare of the Republic of Croatia at the University Department of Dermatology and Venereology of the University of Zagreb Medical School. The clinical features were rather different, ranging from solitary lesion of 1 cm in diameter up to a multiple "tinea incognita" pattern involving almost the whole face. Fungal infections involving both skin and its appendages represent one of the most common disease and a recalcitrant problem in dermatology demanding appropriate treatment strategy. In many cases introducing the specific, only topical antimycotic therapy, was not sufficient to obtain a good therapeutic result. Topical antimycotic treatment is ineffective as sole therapy, and an oral antimycotic agent is needed to penetrate the hair follicle. Early systemic agents were not entirely satisfactory. Onychomycosis, tinea capitis and disseminated mycoses very often involving face and neck in both immunocompetent and immunocompromised carriers represent a clear indication for systemic antimycotic therapy. Until recently, however, treatment options for such fungal infections were limited. Griseofulvin requires prolonged course of treatment and it is not efficient against yeasts, whereas in the case of ketoconazole, there is a rare but serious risk of hepatotoxicity. Fortunately, new oral antifungal agents such as fungicidal terbinafine and fungistatic itraconazole and fluconazole are now available for these indications. There should be greater awareness of the mycotic infections of the face, to avoid missing the true etiology and to avoid inappropriate treatment.

Key words: fungal skin infections, changes, oral treatment

Dermatomikoze su bolesti kože i kožnih adneksa (vlasišta, nokt) uzrokovane gljivama (grčki: μύκηες=gljiva). Danas je poznato više od 100.000 vrsta gljiva od kojih njih pedesetak može biti patogeno za čovjeka. Ujedno napominjemo da je "gljiva" biološki pojam bez obzira na veličinu te, stoga, često rabljen deminutiv "gljivica" nema stručno opravdanje.

Dermatološka mikologija tradicionalna je, i s druge strane, vrlo dinamična grana dermatovenerologije. Dermatomikoze su jedna od najčešćih bolesti unutar skupine dermatoveneroloških bolesti i vrlo česti razlog posjeta liječniku. Smatra se npr. da oko 15% ljudi boluje od dermatomikoze stopala. Što se, npr., onihomikoze tiče, njezina učestalost raste progresivno sa životnom dobi (od 5 do 10% u dobi od 30 godina do 50–70% nakon 60. godine, ovisno o literaturnom izvoru podataka) (1-3). Općenito, gljive mogu biti patogene za čovjeka u smislu direktnog naseljavanja na kožu i u unutrašnje organe (dermatomikoze i sistemske mikoze), u smislu produkcije mikotoksina (micetizam) ili u smislu alergenske stimulacije. Patogenost gljiva izrazito je ovisna o imunomnom odgovoru nosioca, stoga su gljive vrlo česti uzročnici oportunističkih infekcija. Ta je problematika danas vrlo aktualna s obzirom na sve veću primjenu imunosupresivne i antibiotske terapije, pojavu HIV-infekcije/AIDS-a, kao i zbog drugih razloga koji u današnjem ekološkom sustavu smanjuju prirodnu otpornost organizma (3, 4).

Klasifikacija dermatomikoza

Dermatomikoze se mogu podijeliti u: a) dermatomikoze uzrokovane dermatofitima ili **dermatofitoze**, b) dermatomikoze uzrokovane **kvascima** i c) dermatomikoze uzrokovane **plijesnima**. Opis svih navedenih dermatomikoza bio bi, smatramo, preopširan za ovu prigodu to više što čitatelj kojeg posebno zanima ovo područje može naći taksativno prikazane dermatomikoze u klasičnim dermatovenerološkim udžbenicima. Stoga se u ovom tekstu navode neke značajke dermatofitoza u kontekstu odstupanja od uobičajenih obrazaca, s posebnim osvrtom na mikrosporozu. Terapijska načela navedena su nešto opširnije.

Dermatofitoze

Dermatofitoze su dermatomikoze uzrokovane dermatofitima. Zajedničko svojstvo dermatofita je sklonost invadiranju rožnatog sloja kože, noktiju i dlaka i sposobnost razgradnje keratina. Dermatofiti su najčešći uzročnici gljivičnih bolesti kože i posvuda su rasprostranjeni. Pojedine vrste gljiva prirodno žive u tlu (geofilne gljive) ili parazitiraju na životinjama (zoofilne gljive), odnosno samo na čovjeku (antropofilne gljive). Sve tri vrste mogu biti uzročnici bolesti u čovjeka. Zoofilne gljive, u usporedbi s ostalim vrstama, uzrokuju najjaču upalnu reakciju, što se manifestira akutnim tijekom bolesti.

Etiologija

Svi dermatofiti patogeni za čovjeka dijele se u sljedeća tri roda: **Trichophyton**, **Microsporum** i **Epidermophyton**. Stoga se, tradicionalno, dermatofitoze prema rodu uzročnika dijele na trihofitozu (trihofitiju), mikrosporozu (mikrosporiju) i epidermofitozu (epidermofitiju).

Neki autori dermatofitoze opisuju prema anatomskoj lokalizaciji promjena (npr. dermatomycosis ili tinea pedis, manus, capitis itd.), bez obzira na rod dermatofita koji ih uzrokuje (4-6). Oba su pristupa opravdana.

Patogeneza

Patogeneza se svodi na odnos između invazivne, keratolitičke sposobnosti gljive i jačine imunomnog odgovora nosioca. U obrani od infekcije sudjeluju nespecifični i specifični (imunomni) mehanizmi. Što se nespecifičnih mehanizama tiče, zdrava i intaktna koža tvori čvrstu barijeru za prodor dermatofita, dok oštećena koža i vlaga mogu pogodovati invaziji dermatofita. Stoga je i česta lokalizacija dermatofitoza na dijelovima kože koji se međusobno taru (intertriginozne regije, npr. interdigitalni prostori stopala). Čini se da zasićene masne kiseline loja djeluju inhibitorno na rast dermatofita (7, 8). Time se tumači činjenica da neke mikoze vlasišta (npr. mikoza uzrokovana s *Microsporum audouinii*) spontano regrediraju u pubertetu kada je produkcija loja povećana (9). Neke bakterije isto tako inhibiraju rast dermatofita, dok neke, kao npr. *Staphylococcus aureus*, mogu djelovati kopatogeno. Što se specifičnih obrambenih mehanizama tiče, postoji još puno nepoznanica, međutim, jasno je da celularni imunitet igra važniju ulogu od humoralnoga. Naime, vrlo je vjerojatno da Langerhansove stanice u epidermisu prezentiraju dermatofitski antigen imunokompetentnim stanicama. Nakon toga obično slijedi upalna reakcija različita intenziteta, tako da neke infekcije uzrokovane dermatofitima mogu proteći gotovo neprimjetno, dok su neke, kao npr. duboka trihofitoza vlasišta (kod djece), odnosno, ponekad i brade ili podlaktice (kod odraslih muškaraca), vrlo burne (slika 1). Čini se da cirkulirajuća antitijela nemaju zaštitnu ulogu (2, 7, 8).



Slika 1. *Granuloma trichophyticum Majocchi* (duboka mikoza kod odraslog muškarca)

Dijagnostika

Navodimo temeljne postupke mikološke dijagnostike: *navitni mikroskopski preparat i kultura*; osnovni element laboratorijske mikološke dijagnostike su nativni preparat i kultura iz materijala uzetog s klinički promijenjene kože, sluznice, noktiju ili vlasišta; u svrhu kulture, materijal se kultivira na modificiranu Sabouraudovu hranjivu podlogu i za 7–14 dana determinira se vrsta na temelju makroskopskih i mikroskopskih karakteristika. Važno je napomenuti bolesniku da barem 5 dana prije mikološke pretrage ne primjenjuje nikakvu lokalnu terapiju (9, 10). Fluorescentna (Woodova) svjetiljka: obasjane UV svjetlošću valne duljine oko 360 nm, neke gljive fluoresciraju točno određenom bojom, npr. *Microsporum canis* zeleno, pa se to svojstvo također iskorištava u dijagnostičke svrhe.

U smislu dinamike epidemiologije i kliničke slike, ističemo primjer **mikrosporoze**.

Microsporiasis

(mikrosporoza, mikrosporija)

Mikrosporoza je infekcija kože ili vlasišta uzrokovana gljivom roda *Microsporum*. Najčešći uzročnik je zoofilna vrsta *Microsporum canis* (*M. canis*). Izvor infekcije je zaražena mačka, rjeđe pas, dok je prijenos bolesti s čovjeka na čovjeka rjeđi. U posljednje vrijeme, međutim, opisuju se i neke druge životinje, npr., zec, kunić, činčila, pa čak i divlje životinje u vlasništvu cirkusa (tiger) kao izvor zaraze (5, 6). Zanimljivo je da je dugo vremena zoofilna mikrosporoza bila iznimno rijetka. Međutim, u zagrebačkoj regiji je, prema podacima Referentnog centra Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za dermatološku mikologiju i parazitologiju (Mikološkog laboratorija) u Klinici za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, od 1978. godine (1 slučaj) nadalje broj izolata *M. canis* dokazanih kulturom u stalnom porastu, a u posljednjem desetljeću doseže epidemijske razmjere (2006. godine = 328 izolata dokazanih kulturom) (5, 6, 9, 10). Što se naših susjednih zemalja tiče, bolest je vrlo učestala u Italiji, Austriji, Mađarskoj i Sloveniji (5, 6, 9, 10). Karakteristična sezona najučestalijeg pojavljivanja bolesti je kraj ljeta i početak jeseni. Najčešće obolijevaju djeca predškolske i rane školske dobi, ali bolest može zahvatiti bilo koju dobnu skupinu. Bolest se pojavljuje na vlasištu ili na goljoj koži, dok je zahvaćenost noktiju iznimna. U vlasištu su karakteristična okruglasta žarišta, prekrivena pitirijaziformnim ljuskama, u kojima se vidi slomljena, dekolirana kosa. Tipične promjene na goljoj koži sastoje se od solitarnih ili multiplih okruglih, relativno malih žarišta (promjera 1–2 cm), s izraženim, eritemoskvamoznim rubom i središnjom regresijom. Predilekcijska lokalizacija su vrat, trup i gornji udovi, što odgovara mjestu najčešćeg dodira sa zaraženom mačkom. Promjene su obično praćene umjerenim svrbežom. Broj žarišta može biti vrlo velik. Posebno navodimo slučaj trogodišnje djevojčice s više od sto okruglih žarišta na goljoj koži; vlasište je bilo također promijenjeno. Napominjemo da je djevojčica prije posjeta dermatologu bila neadekvatno liječena kombinacijom kortikosteroida i an-

tibiotika za lokalnu primjenu (Geokorton, ung., jer se nije pomišljalo na dermatomikozu, niti je bolesnica bila laboratorijski obrađivana u tom smislu), što je moglo pridonijeti širenju bolesti. Općenito, izrazito se zalažemo za etiološki opravdano liječenje dermatomikoza, kako bi se izbjegle iatrogene (katkad vrlo izražene) komplikacije (slika 2). Epidemiološka anamneza u smislu kontakta s mačkom ili psom i karakteristična klinička slika upućuju na dijagnozu koju verificiramo dokazom uzročnika u direktnom mikroskopskom preparatu i u kulturi.



Slika 2. *Tinea incognita* – neprepoznata i iatrogeno inducirana dermatomikoza lica

Kao promjenu “standardnog obrasca” kliničke slike mikrosporoze vlasišta, u tijeku posljednjih 5 godina primjećujemo kliničku sliku duboke mikoze vlasišta (kerion Celsi) uzrokovane vrstom *M. canis* (52 bolesnika) (slika 3) ili *M. gypseum* (8 bolesnika), što je u prethodnom razdoblju bilo “rezervirano” samo za gljive roda *Trichophyton* (9).



Slika 3. Mikrosporoza (*M. canis*) na licu i okcipitalnom dijelu vlasišta

U posljednje se 4 godine opaža pojava gljive vrste ***Trichophyton tonsurans***, koja se prije toga iznimno rijetko pojavljivala u Hrvatskoj (slika 4). Vjeruje se da je infekcija prenesena iz susjedne Mađarske, prvi put, čini se, nakon natjecanja u hrvanju. Bolest se, stoga, najčešće zadržava unutar sportskih kolektiva u obliku duboke mikoze vlasišta



Slika 4. *Trichophyton tonsurans var. sulphurea* – relativno nova vrsta gljive u Hrvatskoj, kultura na modificiranoj Sabouraudovoj hranjivoj podlozi

u adolescentnoj dobi (mikoze vlasišta karakteristično se inače pojavljuju prije puberteta i, za razliku od prethodno navedene mikoze, vrlo rijetko perzistiraju tijekom puberteta) (9).

Navodimo sve veće značenje lipofilnog kvasca **Malassezia** (*M.*) species (poglavito *M. furfur*), prethodno klasificiranog kao *Pityrosporum* (*P.*) *orbiculare*, odnosno *P. ovale* u etiopatogenezi seboroičnog dermatitisa, atopijskog dermatitisa i nekih oblika psorijaze. Prikazani rezultati temelje se na vlastitoj modifikaciji hranjive podloge za rast *Malassezia* spp (6).

Napomene o lokalnoj i sustavnoj antimikotskoj terapiji

Prije rasprave o antimikoticima treba navesti neke opće mjere koje su terapijski važne, a o kojima katkad ne vodimo dovoljno računa. Od općih mjera u terapiji dermatomikoza važno je prepoznavanje i liječenje bolesti koja je mogla dovesti do izražene kliničke slike mikoze (npr. dijabetes, imunokompromitacija) i uklanjanje tzv. predisponirajućih čimbenika kao što su prekomjerno znojenje, vlaga i trljanje kože o kožu (intertriginozna područja kao pazuha i prepone te submamarna regija). Danas se u slučajevima mikoze vlasišta potpuno šišanje savjetuje nešto rjeđe s obzirom na dobru učinkovitost peroralnih antimikotika. Šišanje se, ipak, može savjetovati kao pomoćna mjera pri liječenju favusa i opsežnih mikoza vlasišta.

Dermatomikoze općenito liječe se primjenom lokalnih i sistemskih pripravaka.

Lokalna terapija

Danas se na tržištu nalazi velik broj lokalnih antimikotičkih sredstava u različitim oblicima kao masti, kreme, posipi ili otopine. U velikoj mjeri danas se primjenjuju derivati imidazola kao npr. klotrimazol, mikonazol, ekonazol, kao i alilaminski pripravak terbinafin (potonji se primjenjuje i su-

stavno, v. poslije!). Lokalna se terapija u prosjeku provodi 2 do 4 tjedna, a lijek se aplicira dvaput na dan. U slučajevima inflamiranih ili sekundarno inficiranih promjena (bakterijska superinfekcija) potrebno je dodatno antiinflamatorno i antibakterijsko liječenje (slika 5). Lokalno se liječenje provodi, ponajprije, kod dermatomikoza glatke kože.



Slika 5. Duboka mikoza brade, sa znakovima sekundarne pioderimizacije: vidljive i makromorfološke i mikromorfološke (spiralne bife) karakteristike kulture *Trichophyton mentagrophytes* na modificiranoj Sabouraudovoj hranjivoj podlozi

Sustavna terapija

Za neke oblike dermatofitoze primjenjuje se sistemska, najčešće peroralna terapija. Osnovne indikacije za peroralnu terapiju dermatomikoza su mikoza vlasišta i onihomikoza jer se u tim slučajevima primjenom samo lokalne terapije neće postići zadovoljavajući uspjeh. Međutim, danas se peroralna antimikotska terapija primjenjuje i u nekim drugim slučajevima, kao npr. u diseminiranoj mikozi gole kože, kod nekih slučajeva pitirijazis verzikolor, kod imunokompromitiranih bolesnika itd. Relativno dobra strana peroralne antimikotske terapije jest činjenica što se uzročnik može (i mora) laboratorijski verificirati na temelju rezultata mikološke obrade (nativni preparat i kultura) i što se terapijski učinak također može egzaktno pratiti na isti način. Naglašavamo npr. da su neliječene dermatomikoze progresivno žarište, kako za samog bolesnika tako i za njegovu okolinu. U svrhu peroralne terapije danas se najčešće primjenjuju fungicidni antimikotik **terbinafin** – 250 mg na dan za odrasle, kao i derivati azola – **itrakonazol** – 400 mg na dan kao pulsna terapija (viša doza lijeka u određenim intervalima) prvi tjedan u mjesecu, 2 x 100 mg na dan kao kontinuirana terapija (svaki dan tijekom terapije), i **flukonazol** – kao pulsna terapija 150 mg 1 x na tjedan ili 1–2 x 50 mg na dan kao kontinuirana terapija. Pulsna terapija prethodno navedenim antimikoticima traje, u načelu, 2 mjeseca za onihomikozu šaka i 3 mjeseca za onihomikozu stopala. **Grizeofulvin** (**Griseofulvin-M**, mikroliofilizirani oblik), 10–20 mg/kg tjelesne težine, katkad se kao najstariji peroralni antimikotik i danas rabi u nekim slučajevima mikoze vlasišta dječje dobi. Grizeofulvin je kontraindiciran u trudnoći te kod jetrenih i bubrežnih bolesnika, a od nuspojava izaziva

preosjetljivost na sunčevo svjetlo. Nije djelotvoran kod infekcije kvascima i liječenje ovim lijekom u pravilu traje duže u usporedbi sa suvremenim peroralnim antimikoticima. Primjena ketokonazola u obliku tableta danas je bitno smanjena s obzirom na prethodno navedene nove generacije pripravaka azola. Liječenje dermatomikoza je dugotrajno; za mikožu vlasišta prosječno traje 2 do 3 mjeseca, a za onihomikožu prosječno 3 mjeseca. Što se primjene terbinafina i mikrosporoze vlasišta tiče, napominjemo da smo i na temelju vlastitih iskustava spoznali da je potrebna doza viša od uobičajene, no, završna ispitivanja u tom smislu još su u tijeku. Peroralni se antimikotik preporuča uzimati poslije obroka. Treba obratiti pozornost na interakciju peroralnih antimikotika s drugim lijekovima (npr. itrakonazol-peroralni hipolipemici!), kao i na nuspojave. Stoga, prije i u tijeku višemjesečne terapije peroralnim antimikoticima, treba obvezatno provjeriti biokemijsku aktivnost jetrenih enzima i razinu kolesterola i triglicerida u serumu. Kod izraženijih slučajeva genitalne kandidoze (vulvovaginalna kandidoza, odnosno balanoposthitis candidamycetica) primjenjuje se flukonazol, kao unidoza od 150 mg, ili itrakonazol 2 x 100 mg na dan tijekom jednog dana. Terapiju je, logično, moguće produžiti dok se ne postigne zadovoljavajući terapijski učinak. Kod izraženijih slučajeva pitirijazis verzikolor indicirana je i primjena peroralnih azola (itrakonazol 2 x 100 mg na dan 7–14 dana, ili flukonazol, 2 x 50 mg na dan 7–14 dana). Primjena peroralne antimikotične terapije ne isključuje i istodobnu primjenu lokalne. **Vorikonazol** (pazi – mogućnost oftalmoloških nuspojava!) i **kasprofungin** (11, 12) (infekcije kvascima) za sada se češće primjenjuju kod

sustavnih mikoza i kandidoze gornjeg dijela probavnog sustava, stoga odredbe o njihovoj primjeni premašuju okvir ovog teksta.

Danas je sasvim jasno da je peroralna terapija antimikotika neizostavni dio terapije kad za to postoji jasna indikacija i kad je uzročnik verificiran u kompetentnom laboratoriju (13, 14).

Razvijaju se i novi peroralni antimikotici s pomoću kojih bi se trebao postići što bolji antimikotski učinak uz što kraće trajanje liječenja i što manje nuspojave. U tom smislu navodimo i vlastito iskustvo s razvojem **ikofungipena (PLD-118)** (15, 16), lijeka koji je (bio) u fazi ispitivanja u okviru PLIVINA programa istraživanja i razvoja. Područje peroralne antimikotske terapije i dalje ostaje jednim od najizazovnijih u području dermatološke mikologije i dermatovenerologije uopće.

Zaključak

U zaključku treba svakako napomenuti da moramo biti svjesni mogućnosti pojave dermatomikoze, katkad i u drugačijem kliničkom obrascu nego što smo uobičajeno navikli (13, 14) te u tom smislu usmjeriti pretrage kako bismo što ranije i preciznije verificirali dijagnozu i na vrijeme započeli adekvatno liječenje. Liječenju dermatomikoza, pogotovo u slučaju peroralne terapije, pristupamo samo na temelju pozitivnog rezultata kulture. Svaki drugi pristup danas se smatra neprimjerenim i znači *vitium artis*.

Literatura

1. DE DONCKER P. Itraconazole and terbinafine in perspective: from petri dish to patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12(Suppl):10-6.
2. ELEWSKI BE, HAY R. Novel treatment strategies for superficial mycoses: introduction. *J Amer Acad Dermatol* 1999;40(Suppl):1-2.
3. SCHER RK. Onychomycosis: therapeutic update. *J Amer Acad Dermatol* 1999;40(Suppl):21-6.
4. EVANS EGV, SEAMAN RAJ, JAMES IG. Short-duration therapy with terbinafine 1% cream in dermatophyte skin infection. *Br J Dermatol* 1994;130:83-7.
5. LIPOZENČIĆ J, SKERLEV M, OROFINO-COSTA R i sur. A randomized, double-blind, parallel-group, duration-finding study of oral terbinafine and open-label, high-dose griseofulvin in children with tinea capitis due to *Microsporum* species. *Br J Dermatol* 2002;146:816-23.
6. LIPOZENČIĆ J, SKERLEV M, PAŠIĆ A. An overview: the changing face of cutaneous infections and infestations. *Clin Dermatol* 2002;20:104-8.
7. SAHGAL N, MONK B, WASIL M, MAGAN N. Trichophyton species: use of volatile fingerprints for rapid identification and discrimination. *Br J Dermatol* 2006; 155:1209-16.
8. ROMANO C, MARITATI E, GIANNI C. Tinea incognita in Italy: a 15-year survey. *Mycoses* 2006;49:383-7.
9. ČAJKOVAC V, SKERLEV M. Bolesti kože uzrokovane gljivama i kvascima (dermatomikoze i saprofitije). U: Lipozenčić J. i sur, ur. *Dermatovenerologija*. Sveučilište u Zagrebu. Zagreb: Naklada Zadro; 2008: (u tisku).
10. SKERLEV M, ČAJKOVAC V. Bolesti kože uzrokovane gljivama. *Dermatofitoze U: I. Dobrić i sur, ur. Dermatovenerologija*. Zagreb: Grafoplast; 2005: 96-104.
11. JOHNSON MD, PERFECT JR. Caspofungin: First approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:807-23.
12. PERFECT JR. New antifungal agents. *Transpl Infect Dis* 2002; 4:52-61.
13. CELIĆ D, RADOŠ J, SKERLEV M, DOBRIĆ I. What do we really know about "tinea incognita"? *Acta Dermatovenerol Croat* 2005;13(1):17-21.
14. PUSTIŠEK N, SKERLEV M, BASTA-JUZBAŠIĆ A, LIPOZENČIĆ J, MARINOVIĆ B, BUKVIĆ-MOKOS Z. Tinea incognita caused by Trichophyton mentagrophytes – a case report. *Acta Dermatovenerol Croat* 2001 Dec;9(4):283-6.
15. HASENOEHRL A, GALIC T, ERGOVIC G i sur. *In vitro* activity and *in vivo* efficacy of icofungipen (PLD-118), a novel oral antifungal agent, against the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; Sep;50(9):3011-8.
16. PETRAITIS V, PETRAITIENE R, KELAHER AM i sur. Efficacy of PLD-118, a novel inhibitor of Candida isoleucyl-tRNA synthetase, against experimental oropharyngeal and esophageal candidiasis caused by fluconazole-resistant *C. albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3959-67.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Mihael Skerlev, dr. med.
 Klinika za kožne i spolne bolesti
 Kliničkog bolničkog centra Zagreb i
 Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
 10000 Zagreb, Šalata 4
 E-mail: mskerlev@kbc-zagreb.hr

Primljeno / Received

30. 12. 2007.
 December 30, 2007

Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.
 January 29, 2008