

Onychomycosis – A kórokozók fajspektruma és terápia

Onychomycosis – The spectrum of the pathogens and therapy

MIHALIK NOÉMI DR., NEMES-NIKODÉM ÉVA, MÁTHÉ MIKLÓS DR.,
ROZGONYI FERENC DR., KÁRPÁTI SAROLTA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

Az onychomycosis a népesség 5-20%-át érintő civilizációs betegség. A körmöt érintő elváltozások több mint 50%-ért gomba okozta fertőzések felelősek. A szerzők 2006. 07. 01.-2012. 12. 31. között a Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán onychomycosis miatt kezelt betegek adatait érték el. 17682 körömintát vizsgáltak laboratóriumi, mikroszkópos illetve tenyésztési módszerekkel.

4040 esetben igazolták kórokozó gomba jelenlétét körömbetegségben. A kórokozók meghatározása alapján a kézköröm kaparékokban a sarjadzógombák, a lábköröm kaparékokban a dermatophyton speciesek fordultak elő nagyobb arányban.

Kulcsszavak:

onychomycosis - *Trichophyton rubrum* -
sarjadzó gomba - penészgomba

SUMMARY

Onychomycosis is considered a „disease of civilization” affecting approximately 5-20% of the population. The aim of this study was to evaluate the percentage of cases of onychomycosis caused by each pathogenic group according to the microscopic examination and cultures in a study period of 1st, July 2006. - 31st, December 2012. at the Department of Dermatology, Venerology and Dermatocology, Semmelweis University, Budapest. Pathogenic role of fungi was detected in 4040/17682 samples. According to our results yeasts were the most common pathogens in fingernail samples, in contrast to toenails, where dermatophytes were more frequent.

Key words:

onychomycosis - *Trichophyton rubrum* -
yeast, mould

Az onychomycosis (*Tinea unguium*) gyakoriságának köszönhetően a bőrgyógyászat egyik kiemelt fontosságú területe. Egyes felmérések szerint a körömtérítések több mint feléért gombafertőzések felelősek (1). Az onychomycosis nem csupán kozmetikai probléma, diszkomfort érzés mellett súlyos esetben bakteriális felülfertőződés (erysipelas, cellulitis, phlegmone) rizikóját is fokozza (2). Onychomycosis kialakulására hajlamosít az idősebb életkor, gyakori nedves környezet (úszás, házimunka), elégtelen lábhygiéne, mikózis pedis és interdigitális mikózis, psoriasis, diabetes mellitus, immunfunkció romlással járó állapotok és genetikai tényezők szerepét is igazolták a háttérben. Egyes szerzők szerint a mikózis pedis kezelésével az onychomycosis kialakulása megelőzhető, míg mások a mikózis pedis és onychomycosis külön etiológiájára hívják fel a figyelmet (3-5). Klinikai kép alapján megkülönböztetünk distalis-lateralis subungualis onychomycosist (DLSO), proximalis subungualis onychomycosist (PSO), fehér superficialis onychomycosist (FSO) és totális dystrophiás onychomycosist (TDO). Egyszerre

több lábköröm vagy kézköröm is érintett lehet. Jellemző a körömlemez sárgás-barna elszíneződése, megvastagodása, letöredezése, a köröm alatt morzsálékony massa jelenléte. A lábkörömkön dermatophytonok, a kézkörömkön sarjadzó gombák fordulnak elő gyakrabban. A DLSO és PSO formákban a *Trichophyton rubrum*, a FSO formában a *T. mentagrophytes* fajok a legvalószínűbb kórokozók (6, 7). A diagnózist a klinikai kép mellett a kórokozó gomba azonosítása (mikroszkópos vizsgálat, tenyésztés) jelenti.

A szerzők retrospektív módon elemzik és foglalják össze a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán onychomycosis miatt vizsgált és kezelt betegek körömkaparék mintáiból igazolt gombafertőzések kórokozóinak eloszlási gyakoriságát 2006. július 1. és 2012. december 31. közötti időperiódusban.

Módszerek

Mintavétel: Anamnézis felvétel, fizikális vizsgálat és a kezeletlen beteg köröm alkoholos tisztítása után körömkaparék illetve törmelék nyérése történt steril tárgylemezre.

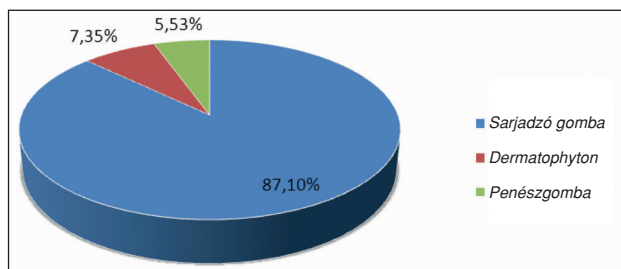
Laboratóriumi diagnózis: A mintákban a gombaelemeket a körömkaparekok 20%-os KOH oldatos előkezelése után fénymikroszkópban 400-600-szoros nagyításban értékeltük. A tenyésztés Sabouraud chloramphenicolal és Sabouraud cycloheximiddel kiegészített agarokon történt szobahőmérsékleten 2 héten keresztül. Identifikálás: A gomba faj meghatározása elsősorban a tenyészet makroszkópos vizsgálata alapján történt a telepek színe, formája, felszíni morfológiája, pigmentje alapján. A mikroszkópos vizsgálathoz a tenyészet felszínéről laktófenolgyapotkék celluxlenyomatot készítettünk és fénymikroszkópban 400-600-szoros nagyításban vizsgáltuk. A gombaspeciek határozása a dermatophytonok elsődleges határozójegyei (makro és mikrokonídiumok, chlamydosporák) és járulékos bélyegei alapján (spirál, karácsonyfa, csomósszerv, rakett hifa), egyéb fonalas gombák esetében konídiumtartók, fialidok, konídiumok elrendeződése, mérete alapján történt.

Eredmények

2006. 07. 01.-2012. 12. 31. között a beérkezett 17682 mintából 4040 minta esetén igazoltuk kórokozó gomba jelenlétét (22,84%). A minták 54,15%-a nőbetegtől, 45,85%-a férfi betegtől származott. A vizsgálatra érkezett betegek átlagéletkora nők esetén 47,9 év, férfiak esetén 54,5 év volt. 1264/4040 esetben kézkörömből, 2776/4040 esetben lábkörömből történt a mintavétel. A mikroszkópos vizsgálat és/vagy tenyésztések során dermatophytonok, sarjadzógombák és penészgombák kórokozó szerepe is igazolásra került. 52,5%-ban sarjadzógomba, 41,66%-ban dermatophyton species, 5,84%-ban penészgomba tenyésztett ki a vizsgálati anyagokból.

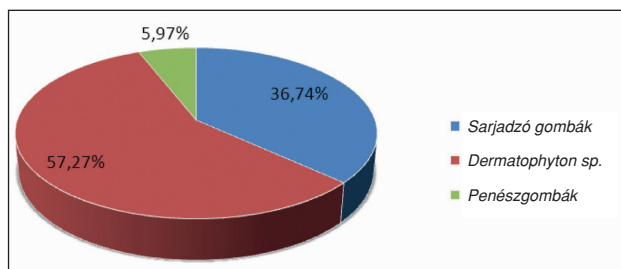
A kézköröm kaparekókból sarjadzó gomba tenyésztett legnagyobb arányban (87,1%) (1. ábra), dermatophyton gomba 7,36%-ban volt kimutatható. A dermatophytonok közül 97,8%-ban *T. rubrum*, 1,1-1,1%-ban *T. interdigitale* és *M. gypseum* tenyésztett. *M. gypseum* csak a kézen volt kimutatható. Penészgombák közül csaknem kizárólag *Aspergillus niger* (97,4%), valamint 2,86%-ban *Scopulariopsis brevicularis* tenyésztett.

A lábköröm kaparekókból a dermatophyton speciek fordultak elő legnagyobb arányban (57,17%) (2., 3. ábra). A dermatophytonok közül a *T. rubrum* volt a leggyakoribb (92%), de *T. interdigitale* (4,52%), *T. mentagrophytes* (2,7%), *T. tonsurans* (0,62%), *Microsporum canis*



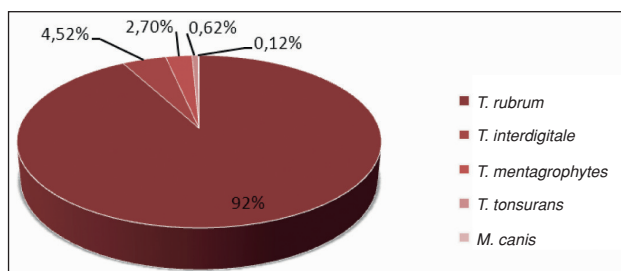
1. ábra

Kórokozó gombák előfordulási gyakorisága kézköröm kaparekókból



2. ábra

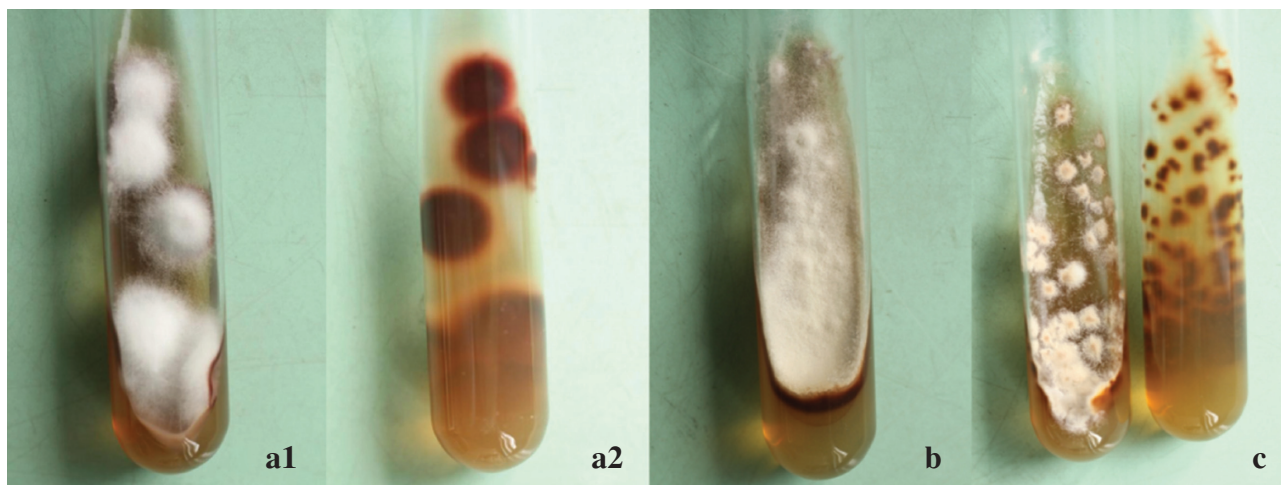
Kórokozó gombák előfordulási gyakorisága lábköröm kaparekókból



3. ábra

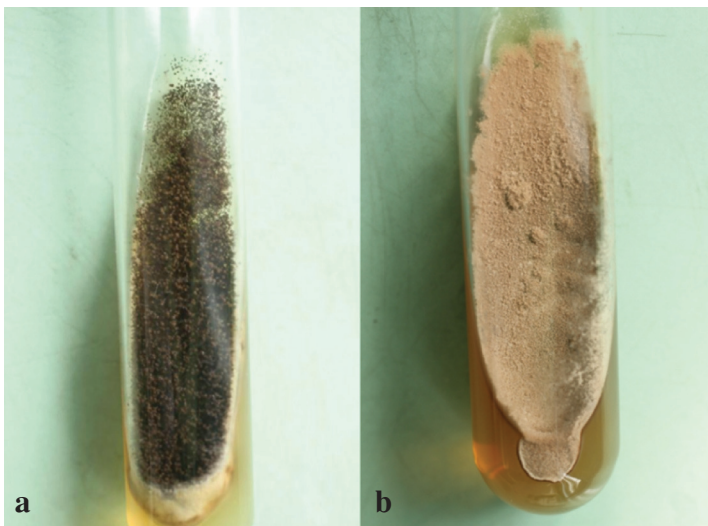
A dermatophyton gombák faj szerinti eloszlása a lábköröm kaparekókból

(0,12%) is előfordultak. *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* és *M. canis* csak a lábról vett mintákban volt kimutatható. A pozitív lábköröm kaparekók 36,74%-a sarjadzógomba



4. ábra

A körömkaparekókból előforduló dermatophyton gombák tenyészetei Sabouraud agaron
a1, a2: *T. rubrum*, b: *T. mentagrophytes*, c: *T. tonsurans*



5. ábra

A körömkaparákban előforduló penészgombák tenyészteti Sabouroud agaron a: *A. niger*, b: *S. brevicularis*

kóroki szerepét mutatta (4. ábra). A lábköröm kaparákok 5,97%-ából penészgomba tenyésztett: 54,8%-ban *Aspergillus niger*, 45,2%-ban *Scopulariopsis brevicularis* fertőzés igazolódott (5. ábra).

Megbeszélés

Az onychomycosis diagnózisát a klinikai kép és a mikrobiológiai eredmény alapján lehet felállítani. Tenyésztés mellett a mikroszkópos vizsgálat is része a laboratóriumi vizsgálatnak, mert a számos esetben negatív tenyésztési eredmény mellett a mikroszkópos vizsgálat pozitivitása vezet diagnózishoz. (8) A hagyományos diagnosztikai módszerek mellett rendkívül hasznos vizsgálat a PCR technika is, amely magas szenzitivitásával segíti a diagnózist, valamint magas negatív prediktív értéke is van (9).

Egy mikroorganizmus jelenlétének kimutatása a mintából ugyanakkor nem jelenti minden esetben kórokozó szerep betöltését az onychomycosis hátterében. Legtöbb esetben az onychomycosis diagnózisa kimondható, ha dermatophyton tenyészik ki a mintából. Sarjadzó- vagy penészgomba pozitivitás esetén a klinikai kép a meghatározó.

Problémát jelent az onychomycosis kórokozójának meghatározásában, ha a beteg a mintavétel előtt valamilyen szisztémás vagy helyi antimykotikum (lakk) kezelést alkalmazott, ami számos fals-negatív eredményhez vezethet. Ilyen esetben javasolt a mintavétel megismétlése.

A köröm növekedésének üteme a patogenezis egyik fontos tényezője. A kézköröm növekedése 3-4 mm/hónap, a lábkörömöké 1-2 mm/hónap. Az onychomycosis a lábkörömöket 5-6-szor gyakrabban érinti (vizsgálatunkban a pozitív minták 68,71%-a), ami a lassabb növekedésnek, az interdigitális régió nedvesebb voltának valamint a talpat érő mechanikai hatásnak köszönhető.

A körömöt érintő elváltozások gyakoribbak a felnőtt, idősebb populációban. Az életkor előrehaladásával a körömlemez vastagodik, keményebbé válik és a növekedési ütem lassul, a patogén gombákkal való expozíció időtarta-

ma növekszik. A vizsgálati időszak alatt a körömkaparákok 22,84%-ában igazoltuk kórokozó gomba jelenlétét, melyből több mint 54% nöbeteg-től származott. Alvarez és mtsai. már leírták, hogy a betegség sokkal gyakoribb nőkben, ami feltételezhetően a nők gyakoribb orvoshoz fordulásának köszönhető (10).

A dermatophyton törzsek onychomycosisban betöltött kórokozó szerepe nem kétséges, Magyarországon a lábkörömökön kialakuló kórkép etiológiáját figyelembe véve a leggyakoribb (57,27%) (11-13). Az onychomycosis hátterében világszerte vezető helyen áll a *Trichophyton rubrum*, amely igaz a vizsgálati csoportunkra is (92%). Számos irodalmi adat utal az *Epidermophyton floccosum* kórokozó szerepére is, de ez a kórokozó a vizsgálatunk időtartama alatt nem került kimutatásra (14).

A penészgombák előfordulása az onychomycosisban kevésbé gyakori. Számos szaprofita penészgomba a transiens flóra tagja. A mintában kimutatott penész ezen kívül laboratóriumi kontaminációnak is tekinthető. A penészgombák kórokozó szerepét igazolja azonban, hogy egyes fajok keratináz és proteáz enzimeket termelnek súlyos szerkezeti defektust okozva a körömökön (15). A penészgombák közül egy német és egy iráni tanulmánnyal ellentétben a vizsgált magyar betegpopulációban az *Aspergillus niger* (97,14% kézkörömben, 54,8% lábkörömben) volt a leggyakoribb kórokozó (16, 17).

A körömök kevert fertőzése is gyakran leírt jelenség, főleg a kézkörömök érintettsége esetén jellemző. A dermatophytonok *Candida albicans*-sal való társfertőzése ritka, sokkal gyakoribb a *T. rubrum* és *C. parapsilosis* együttes előfordulása (18).

A betegséget gyakran alulértékelik, bár progresszióra való hajlama és fertőző volta miatt kezelést igényel. A forgalomban levő szisztémás antimykotikumok az ergosterol képzést gátolják. A leggyakoribbnak tekintett dermatophyton fertőzés esetén a terbinafin választandó 250 mg/nap dózisban (19-22). Lábköröm érintettsége esetén 3-4 hétig, kézköröm érintettség esetén 2 hónapig javasolt a kezelés folytatása. A terbinafin, amelynek fungicid hatása van a dermatophyton gombákra és a *C. parapsilosis*-ra, további előnye az azol készítményekkel szemben, hogy kevesebb a mellékhatása és a ritkábbak az alkalmazásakor megfigyelt gyógyszerinterakciók (23, 24). A terbinafin folyamatos kezelés mellett jó terápiás eredménnyel bír az itraconazol lökéskezelés is: 400 mg/nap/1hét itraconazol, majd 3 hét szünet. Lábkörömök fertőzöttsége esetén 3, kézkörömök fertőzöttsége esetén 2 lökés ajánlott. Az onychomycosis kezeléséhez a fluconazole terápia (150-300 mg/hét) is hozzátartozik, amit a teljes gyógyulás eléréséig, azaz a körömök lenövéséig kell alkalmazni, de eredményessége nem közelíti meg a terbinafine-ét (25, 26).

S. brevicularis vagy *A. niger* okozta patogén penész esetén a terbinafin nem eredményes, ilyenkor az itraconazoltól várható siker.

A sarjadzó gombák identifikálása a vizsgálat során nem történt meg, tekintettel arra, hogy a leggyakrabban

kitenyésző *C. albicans* és *C. parapsilosis* fajok által okozott fertőzés kezelése megegyezik (per os itraconazol adandó 200 mg/nap dózisban), valamint a fluconazol rezisztens fajok (*C. glabrata* és *C. krusei*) előfordulása ritka a köröm fertőzésekben. Kézköröm érintettség esetén 6, lábköröm érintettség esetén 12 héten át kell folytatni a kezelést.

A szisztémás kezelést több körmöt érintő és/vagy egész körömlemezt destruáló fertőzéseknél ki kell egészíteni helyi kezeléssel. Ugyanakkor lokális kezelés (antimikotikus ecsetelők, krémek) önmagában általában nem vezet teljes gyógyuláshoz. A terápia kudarca emellett diagnosztikus tévedésnek, a beteg nem megfelelő együttműködésének, antimikotikum-rezisztenciának és a társbetegségek miatt szedett egyéb gyógyszer – antimikotikum interakciójának köszönhető.

Következtetés

Az onychomycosis népbetegség, súlyos egészségügyi probléma szerte a világon (27). Diagnózisához elengedhetetlen a klinikai kép helyes értelmezése, direkt mikroszkopos vizsgálat és tenyésztés elvégzése. Mivel a kórokozó gombák spektruma folyamatosan változik, fontosak az epidemiológiai felmérések. Az egyre bővülő rezisztencia viszonyoknak köszönhetően a helyes kezelés megválasztásához nélkülözhetetlen a kórokozó gomba identifikálása. A Semmelweis Egyetem Bőr- Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán kezelt onychomycosisok összefoglalása későbbi kutatások szempontjából referencia adatbázisnak tekinthető, a kórokozó gombák fajspektrumának ismerete szükséges a preventív és oktató célú munkához.

IRODALOM

1. Faergemann J., Baran R.: Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2003) *Sep*, 149 Suppl 65, 1-4.
2. Roujeau J. C., Sigurgeirsson B., Korting H. C., Kerl H., Paul C.: Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology.* (2004) 209(4), 301-7.
3. Takehara K., Oe M., Tsunemi Y., Nagase T., Ohashi Y., Iizaka S., Ueki K., Tsukamoto K., Kadowaki T., Sanada H.: Factors associated with presence and severity of toenail onychomycosis in patients with diabetes: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud.* (2011) *Sep*;48(9), 1101-8.
4. Faergemann J., Correia O., Nowicki R., Ro B. I.: Genetic predisposition—understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2005) *Sep*;19 Suppl 1, 17-9.
5. Sigurgeirsson B., Steingrímsson O.: Risk factors associated with onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2004) *Jan*;18(1), 48-51.
6. Foster K. W., Ghannoum M. A., Elewski B. E.: Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* (2004) *May*;50(5), 748-52.
7. Ploysangam T., Lucky A. W.: Childhood white superficial onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: report of seven cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (1997) *Jan*;36(1), 29-32.
8. Yadav S., Saxena A. K., Capoor M. R., Ramesh V.: Comparison of direct microscopic methods using potassium hydroxide, periodic acid Schiff, and calcofluor white with culture in the diagnosis of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2013) *Mar*;79(2), 242-3.
9. Chandran N. S., Pan J. Y., Pramono Z. A., Tan H. H., Seow C. S.: Complementary role of a polymerase chain reaction test in the diagnosis of onychomycosis. *Australas J Dermatol.* (2013) Feb 21.
10. Alvarez M. I., González L. A., Castro L. A.: Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* (2004) *Aug*;158(2), 181-6.
11. Halmy K., Juhász Á., Bálint Á.: A nem dermatophyton penészgombák előfordulása onychomycosisban / Occurrence of non-dermatophytic moulds in onychomycosis *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2010) 86(1), 18–21.
12. Dhib I., Fathallah A., Yaacoub A., Zemni R., Gaha R., Said M. B.: Clinical and mycological features of onychomycosis years retrospective study (1986-2007). in central Tunisia: a 22 years retrospective study (1986-2007) *Mycoses.* 2012 Oct 25. doi: 10.1111/myc.12016.
13. Ghannoum M. A., Hajjeh R. A., Scher R., Konnikov N., Gupta A. K., Summerbell R., Sullivan S., Daniel R., Krusinski P., Fleckman P., Rich P., Odom R., Aly R., Pariser D., Zaia M., Rebell G., Leshner J., Gerlach B., Ponce-De-Leon G. F., Ghannoum A., Warner J., Isham N., Elewski B.: A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* (2000) *Oct*;43(4), 641-8.
14. Tchernev G., Penev P. K., Nenoff P., Zisova L. G., Cardoso J. C., Taneva T., Ginter-Hanselmayer G., Ananiev J., Gulubova M., Hristova R., Nocheva D., Guarneri C., Martino G., Kanazawa N.: Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wien Med Wochenschr.* (2013) *Jan*;163(1-2), 1-12.
15. Yin L. J., Hsu T. H., Jiang S. T.: Characterization of acidic protease from *Aspergillus niger* BCRC 32720. *J Agric Food Chem.* (2013) *Jan*;61(3), 662-6. doi: 10.1021/jf3041726.
16. Mügge C., Hausteiner U. F., Nenoff P.: Causative agents of onychomycosis—a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2006) *Mar*;4(3), 218-28.
17. Aghamirian M. R., Ghiasian S. A.: Onychomycosis in Iran: epidemiology, causative agents and clinical features. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* (2010) 51(1), 23-9.
18. Järv H., Naaber P., Kaur S., Eisen M., Silm H.: Toenail onychomycosis in Estonia. *Mycoses.* (2004) *Feb*;47(1-2), 57-61.
19. Shemer A.: Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther.* (2012) *Nov-Dec*;25(6), 582-93.
20. Singal A., Khanna D.: Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2011) *Nov-Dec*;77(6), 659-72.
21. Yin Z., Xu J., Luo D.: A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatolog Treat.* (2012) *Dec*;23(6), 449-52.
22. Török I., Simon G., Dobozy A., Farkas B., Mészáros C., Nebenführer L., Szepes E., Tóth E.: Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial. *Mycoses.* (1998) *Jan-Feb*;41(1-2), 63-5.
23. Bakos N.: Az onychomycosis előfordulási gyakorisága és kezelésének speciális szempontjai idős korban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2005) 81:5, 209-213.
24. Soós Gy.: Az empirikus és célzott antimycotikus kezelés farmakokinetikája In: Az orvosi mikológia gyakorlati kérdései. Golden Book Kiadó 2000.
25. Havu V., Heikkilä H., Kuokkanen K., Nuutinen M., Rantanen T., Saari S., Stubb S., Suhonen R., Turjanmaa K.: A double-blind, randomized study to compare the efficacy and safety of terbinafine (Lamisil) with fluconazole (Diflucan) in the treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol.* (2000) *Jan*;142(1), 97-102.
26. Salo H., Pekurinen M.: Cost effectiveness of oral terbinafine (Lamisil) compared with oral fluconazole (Diflucan) in the treatment of patients with toenail onychomycosis. *Pharmacoeconomics.* (2002) 20(5), 319-24.
27. Roseeuw D.: Achilles foot screening project. Preliminary results of patients screened by dermatologists. *J EADV* (1999), 12S1, 6-9.

Érkezett: 2013. 03. 25.

Közlésre elfogadva: 2013. 05. 25.