

Candida onychomycosisok felmérése a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika beteganyagában

Survey of Candida onychomycoses at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs

SZLÁVICZ ESZTER DR., SZEBÉNYI JÚLIA DR., MOEZZI MEHDI DR., SZEPEŠ ÉVA DR.,
GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A *Candida* nemzetség fajai jól ismert körömpatogének, az onychomycosisok patogenezisében egyre jelentősebb kórokozónak tartják őket. A *Candida* fajok által okozott onychomycosis jellegzetes klinikai képpel járhat, általában a kézkörmök megbetegedéseiért felelősek, és női dominanciát írtak le a betegek körében. Összehasonlítva a vulvovaginitises esetekkel, dominálnak a különböző *non-albicans* fajok a *Candida albicans*szal szemben. Jelen közleményünkben célul tűztük ki a Klinikánk beteganyagában előforduló *Candida onychomycosis*ok felmérését, tekintettel az életkorra és a nemre, társuló megbetegedésekre és a kéz- és lábkörmök elváltozásait okozó kórokozók fajspektrumának vizsgálatára.

Kulcsszavak:

***Candida onychomycosis* – *Candida albicans* és *non-albicans Candida* infekciók – predisponáló faktorok**

SUMMARY

Candida species are well-known pathogens of the nails, they are considered as an emerging contributor in onychomycosis pathogenesis. *Candida onychomycosis* might present a characteristic clinical picture. *Candida* species are usually responsible for the disorders of the finger nails, with the vast majority of patients being female. As compared to vulvovaginitis cases, non-*albicans Candida* infections dominate over *Candida albicans*. In the present article, we aimed to investigate *Candida onychomycosis* cases of our Department, considering age and gender, associated disorders and the pathogenic spectrum of finger and toe nail infections.

Key words:

***Candida onychomycoses* – *Candida albicans* and *non-albicans Candida* infections – predisposing factors**

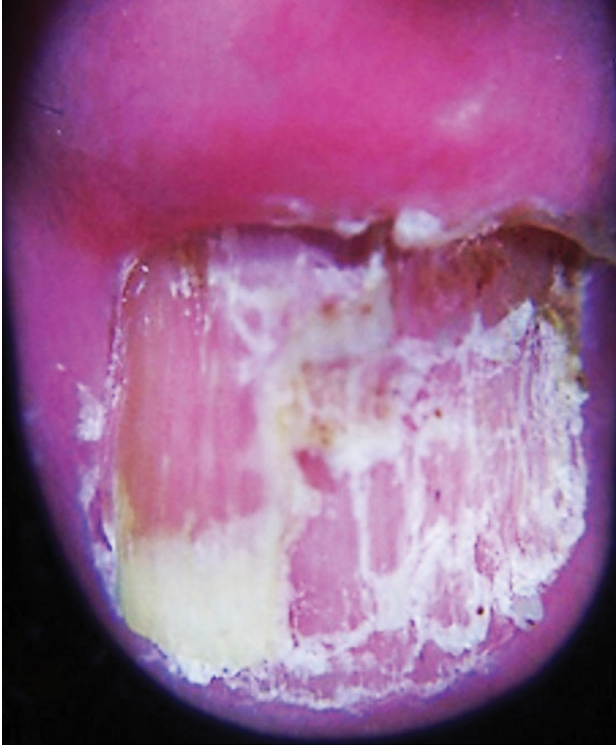
A *Candida* nemzetség fajai fontos szerepet játszanak a bőr- és bőrfüggelékek megbetegedéseiben, számos jól ismert, banális bőr- és venerológiai kórképben merülnek fel kóroki tényezőként (többek között folliculitisben, erythema intertrigoban, onychomycosisban, vulvovaginitis candidosában). Kiterjedt hámvessztéssel járó bőrfolyamatokban szepszis forrása is lehet kolonizációjuk, illetve immunhiányos állapotokban (HIV fertőzöttek/AIDS betegek vagy krónikus mucocután candidiasisok esetén) jellegzetes formában jelenhetnek meg a *Candida* infekciók (1).

Mikrobiológiai tulajdonságaikat tekintve gyors növekedés jellemzi őket, 4-6 nap alatt már kimutathatóak a vizsgálati anyagokban, reprodukciójuk multilaterális sar-

jadzással történik. Az egyes fajokat változatos mikroszkópos morfológiai jellemzi: álfonalakat és valódi fonalakat képezhetnek, blasztospóráik nagysága eltérő, a pseudohyphák megvastagodásával chlamydospórák képződhetnek (2,3,4). Főbb virulencia faktoraik sejtfal alkotóik (mannoproteinek, lipidek és kitin), amely révén adherenciájuk valósul meg, illetve a szöveti inváziót elősegítő extracelluláris hidrolázok (proteinázok, foszfolipázok és lipázok) (5,6). Emellett antifungális anyagokat és antimikrobiális peptidokat hatástalanító anyagokat is termelhetnek (5). Tekintettel arra, hogy egyes fajok eleve rezisztensek lehetnek bizonyos gombaellenes hatóanyagokra (ld. *C. glabrata* és *C. krusei* flukonazol rezisztenciája), pontos identifikálásuk

meghatározó lehet a kezelésben (2).

A *Candida* fajok szerepét az onychomycosisok kialakulásában idáig másodlagosnak gondolták, bár egyes közlemények szerint jelentőségük a dermatophytonokéval vetekedhet (5,7,8). A *Candida* onychomycosisokat jellegzetes klinikai kép kísérheti: gyakori az onychomycosis proximális subungualis típusa, amelyet paronychia, súlyos körömdisztrófia kísérhet (1. ábra) (5, 9, 10). Sárgásfehér vagy sötét elszíneződés is megjelenhet a körömlemezen.



1. ábra

Candida krusei okozta totális disztrófiás onychomycosis, paronychiával társulva

Rizikófaktort jelentenek a veleszületett és a szerzett immunhiányos állapotok, az endokrin eltérések közül pedig a diabetes mellitus és a pajzsmirigy betegségek. Mindemellett életmódbeli tényezők, például a dohányzás, malnutrició és a rossz szocioökonómiai státusz is hozzájárulhat a *Candida* onychomycosisok kialakulásához. Bizonyos krónikus bőrbetegségekben (pl. psoriasis, lichen planus) is emelkedett a *Candida* által okozott körömgombás megbetegedések incidenciája (5, 8).

Munkánkban célul tűztük ki a *Candida* onychomycosisok számának és fajspektrumának felmérését Klinikánk beteganyagában. Vizsgálatunk kiterjedt az életkor- és nemi összetétel elemzésére is, illetve a társuló megbetegedéseket is összegeztük. A fajspektrumot a kéz- és lábköröm infekcióiban külön-külön is megvizsgáltuk.

Betegek és módszerek

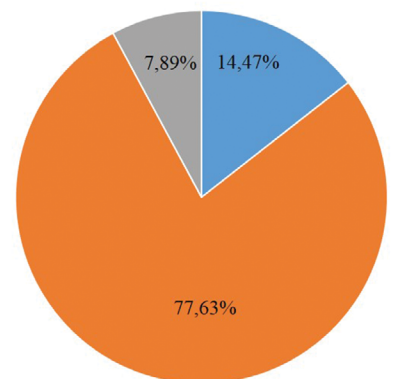
A vizsgálati populációt a 2018.07.01-2020.03.01-ig Klinikánkra onychomycosis gyanújával beutalt betegek képezték. A körömka-

parékok natív mikroszkópos analizisét 20%-os ammónium-hidroxid segítségével készítettük el. A tenyésztést 4%-os Sabouraud glükóz agaron végeztük el, amely 20U/ml penicillint, 40U/ml streptomycint illetve 0,4mg/ml cycloheximidet tartalmazott. A sarjadzó kultúrákat *Candida* krómagaron (CHROMagar, Springfield, USA) és 2% rizisztet tartalmazó rizsagar segítségével identifikáltuk tovább.

Eredmények

2018.07.01-2020.03.01-ig tartó időszakban összesen 1203 eset érkezett Klinikánkra, amelyből 565 (46,97%) bizonyult mikroszkópos vagy tenyésztéses vizsgálattal pozitívnak. A pozitív leletek közül 76 esetben (13,45%) igazolódott *Candida* faj által okozott onychomycosis. Mindössze egy betegnél tudtunk kimutatni dermatophytonnal kevert infekciót (*Tr. rubrum*+*C. glabrata*, lábkörömben). Ennél gyakrabban fordult elő *C. albicans*-non-*albicans* *Candida* által okozott együttes infekció (6 beteg). A *Candida* kéz- vagy lábköröm infekciók esetén a betegek átlag életkora 60,9 év, a nemek arányát megvizsgálva a betegek 72,22%-a nő, 27,78%-a férfi volt.

Az egyes *Candida* fajok 59,21%-ban betegítették meg a kézkörömöt, 40,79%-ban mutattuk ki a lábkörömök érintettségét és 3,95%-ban a kéz- és lábköröm együttes infekcióját. Másik oldalról megvizsgálva viszont a kézkörömök fertőzéseinek háttérében túlnyomórészt *Candida* fajokat találunk (86,54%), dermatophytonok és penészek által okozott infekció jóval kisebb számban fordult elő. A láb és kézkörömök esetén is dominálnak a non-*albicans* *Candida*ák, összességében 77,63%-ban igazolódott jelenlétük (2. ábra). A non-*albicans* fajokat tekintve a *C. parapsilosis* (44,64%); *C. glabrata* (37,5%), *C. krusei* (14,29%), *C. tropicalis* és *C. guilliermondii* (1,79-1,79%) esetekkel találkoztunk (3. ábra). A kézkörömök esetében valamelyest magasabb volt a *C. albicans* aránya, amelyet statisztikai vizsgálattal nem találtunk szignifikánsnak (Kruskal Wallis

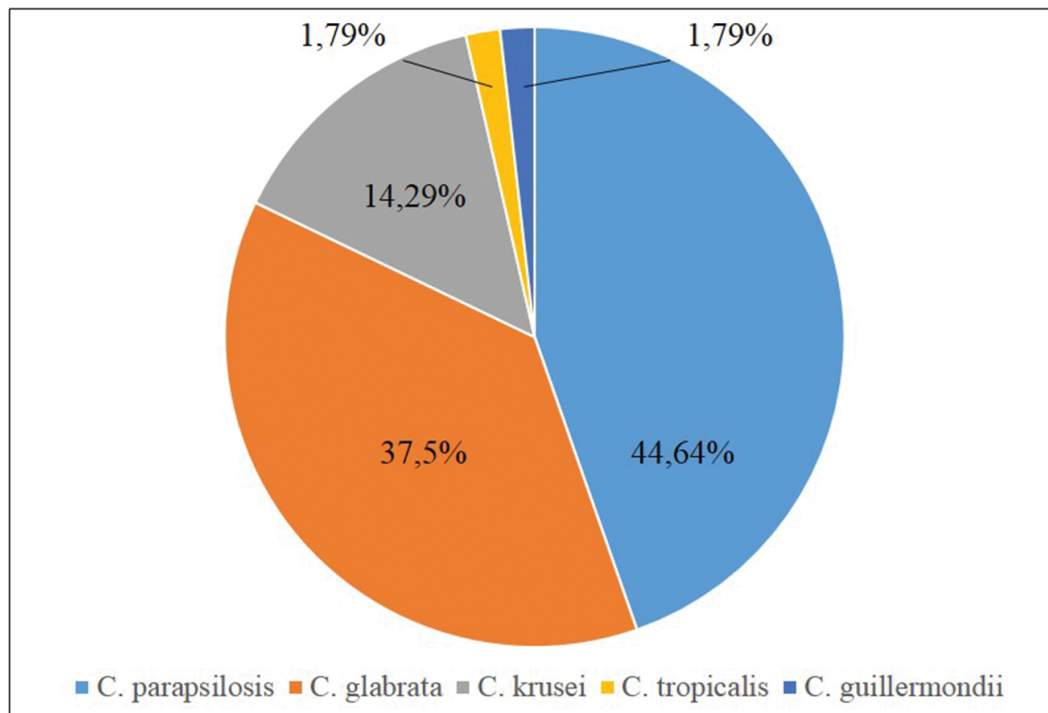


2. ábra

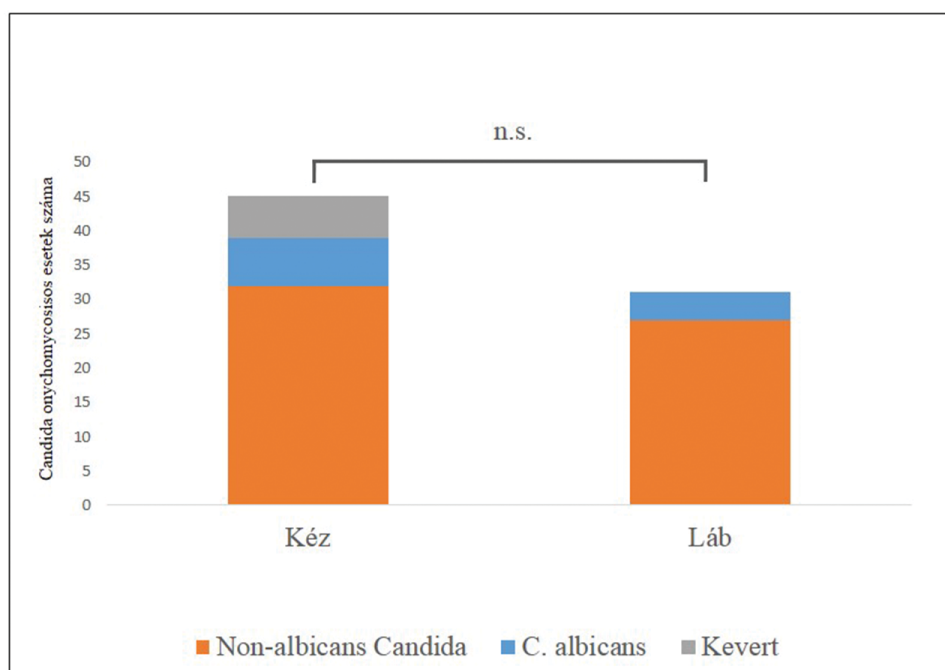
Candida albicans és non-*albicans* *Candida* infekciók aránya (n=76)

teszt, $p=0,16$) (4. ábra).

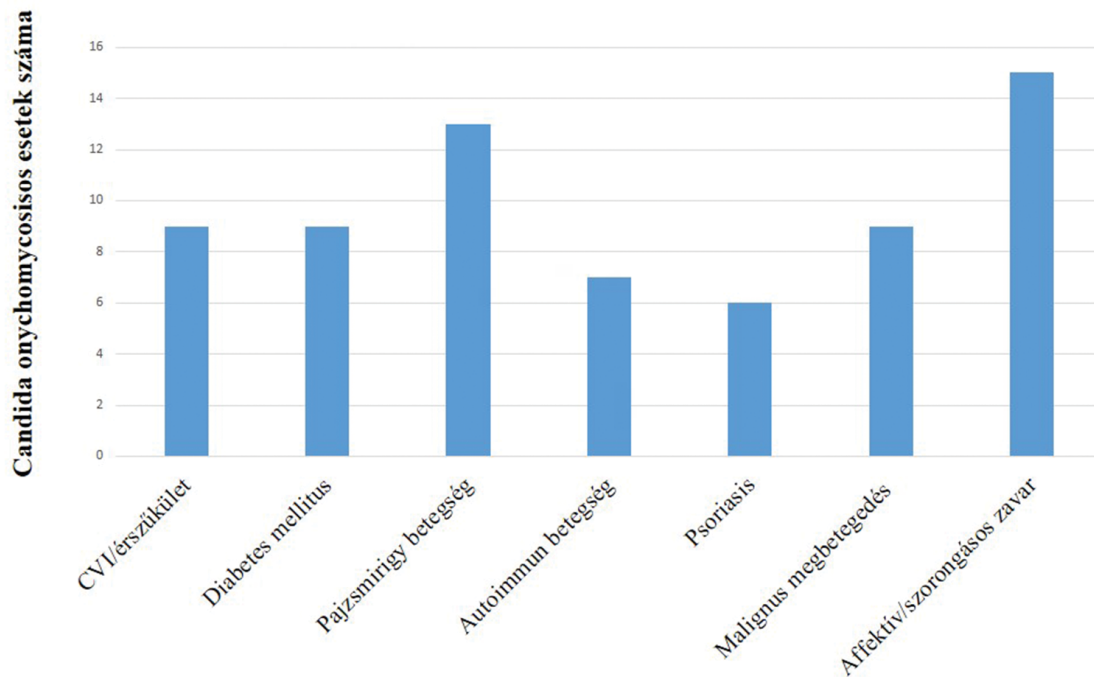
A vizsgálat során áttekintettük az onychomycosisok háttérben álló társbetegségeket is (5. ábra). A bőrbetegségek közül jól ismert hajlamosító tényező onychomycosis-



3. ábra
Non-albicans Candidák fajspektruma
onychomycosisokban



4. ábra
Candida albicans és non-albicans *Candida* fajok megoszlása a kéz- és lábköröm onychomycosisaiban



5. ábra

*Candida onychomycosis*okhoz társuló betegségek beteganyagunkban

ra a pikkelysömör, beteganyagunkban 6 esetben (8,33%) igazolódott psoriasis a háttérben. Az egyéb társbetegségek közül 13 betegnél (18,06%) pajzsmirigy betegség szerepelt, emellett diabetes mellitus és a perifériás keringés zavarai 9-9 esetben (11,84%) asszociálódtak. Említésre méltóak még az autoimmun (7 eset, 9,21%) illetve malignus betegségek (9 eset, 11,48%), és meglepően magas arányban fordultak elő a *Candida onychomycosis*os esetek között hangulati- és szorongásos zavarok (15 eset, 20,83%).

Megbeszélés

Az általános vélekedés alapján a Candidákat a dermatophytonok után a második legfontosabb patogenetikai tényezőnek tekintik az onychomycosisok kialakulásában, azonban bizonyos szerzők szerint jelentőségük a dermatophytonokéval megegyezhet (5,7,8). Jelen munkánk során kifejezetten a köröm *Candida* infekcióinak elemzését tűztük ki célul. Betegeink között csak alig néhány serdülőkori és fiatal felnőttkori eset volt, döntő többségük az idősebb korosztályba tartozott. Halmy Klára és munkatársainak 2013-ban megjelent közleménye a 2000-2011 közötti periódus eredményeit ismertette, a vizsgálat a sarjadzó gombák mellett a dermatophytonokat és penészeket (pl. *Aspergillus niger*, *Scopulariopsis brevicaulis*) is tartalmazta. A betegek életkora 52,5 év körül alakult. (8).

Beteganyagunkban a *Candida onychomycosis*ok átlagéletkora 60,9 év. Összhangban a hazai és külföldi irodalmi adatokkal, mi is kimutattuk a *Candida onychomycosis*okkal kapcsolatban korábban már leírt női dominanciát (5). A nemi arány eltolódásának magyarázata még nem pontosan ismert. Felvetették a vaginális flórából történő autoinokuláció lehetőségét illetve a házimunkához társuló vegyszerek, detergensok és a nedves környezet hozzájárulását is (5, 10).

Jayatilake és munkatársainak összefoglaló közleménye alapján a Candidák főképp a kézkörmöket érintik, és a kézköröm infekcióinak több mint felének háttérben *Candida* infekció merül fel (5). A kézkörmök fertőzéseiben háztartási és munkahelyi körömtrauma (fizikai és kémiai károsító hatások) illetve a dohányzás is fontos szerepet játszhat (5, 10). Klinikánk beteganyagában ugyanakkor magas számban találoztunk a lábkörmök érintettségével is, a kézkörmöket érintő onychomycosis aránya kevésbé volt szembeötlő. Ugyanakkor a kézkörmök onychomycosisainak döntő többsége, közel 90%-a, bizonyult *Candida* által kiváltott fertőzésnek. Az eredmények alapján tehát valószínűsíthető, hogy a lábkörmök megbetegedésiben is egyre növekszik jelentőségük.

Míg a fajspektrumot tekintve korábban a *C. albicans* szerepét hangsúlyozták (7), vizsgálatunkban mind a kéz- mind a lábkörmök esetén egyértelműen domináltak a non-albicans *Candida*ok, erre az eredményre jutottak más

kutatócsoportok is (5,8). A kéz esetén azonban felvetették a *C. albicans* magasabb arányban való előfordulását (5,8). Klinikánk beteganyagában a *C. albicans* a kézkörmökben valamelyest gyakoribb, azonban a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A non-albicans Candidák közül a *C. parapsilosis* és *C. krusei* fajoknak tulajdonítanak egyre fontosabb szerepet, amely felméréseinkben is igazolódott (8,11). Magas arányban mutattuk ki a *Candida glabrata* faj jelenlétét is.

A társbetegségek közül leggyakoribbnak a pajzsmirigy betegségek (hypo- és hyperthyreosisos esetek egyaránt prezentáltak), valamint a szorongásos/affektív zavarok igazolódtak. A pajzsmirigybetegség- *Candida* onychomycosis kapcsolatát egyéb közlemények is támogatják, bár részleteiben még nem ismert ennek a háttere (5,12). A pszichológiai zavarok esetén - hasonlóan más, pszichoszomatikus jellegű megbetegedésekhez - fontos kérdés, hogy valójában az okkal, vagy a következménnyel állunk szemben. Kényszeres zavarok (túlzott kézmosás, detergens használat), körömrágás, krónikus stresszhez társuló immunszuppresszió és a rossz szocioökonómiai státusz egyaránt felmerülhet a jelenség okaként.

A psoriasis és *Candida* onychomycosis társulása is gyakori, ráadásul pikkelysömörben egyértelműen háttérbe szorulnak a dermatofytonok a Candidákkal szemben (8,13). Mivel mindkét kórképben észlelhetünk onycholysist, körömlemez elszíneződést, elkülönítésük diagnosztikai kihívást is jelenthet. Robert és munkatársai *Candida* onychomycosisokra vonatkozó klasszifikációja is figyelembe veszi a psoriasis- *Candida* onychomycosis kapcsolatot, főbb csoportként a következőket javasolták: 1) krónikus paronychia szekunder körömdisztrófiával, 2) disztális köröminfekció, 3) krónikus mucocután candidiasishoz asszociált *Candida* infekció, 4) szekunder candidiasis például psoriasis, lichen planus talaján (14).

A terápia választás szempontjából egyaránt fontos a pontos fajmeghatározás és a rezisztencia vizsgálatok: a jelentős arányban előforduló *C. krusei* és *glabrata* flukonazol rezisztensek, míg a *C. parapsilosis* kapcsolatban itraconazol és flukonazol rezisztenciáról is tudósítanak (15,16). Szisztémás itraconazol alkalmazása esetén a lökésterápia bizonyult a leghatékonyabbnak (2x200mg itraconazol 7 napig, majd 3 hét szünet), kézkörmök esetén a kezelés minimális hossza 2-3 hónap; míg a lábkörmökénél 3-4 hónap. A flukonazol adása ellenben heti 1x150mg dózisban javasolt, köröm lenövésig (15). Amennyiben szisztémás terápia bármilyen okból adódóan kontraindikált, lokális amorolfín kezelés javasolt. Az egyéb terápiák (sebészi körömlevétel, lézer- és PDT kezelések) hatékonysága kérdéses (5,15). Összegzésként elmondható, hogy a rizikófaktorok, társbetegségek ismerete a megelőzésben, illetve a kórokozó spektrum és antifungális rezisztencia körültekintő meghatározása a terápiában nyújthat jelentős segítséget.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció a Nemzeti Tehetség Program Nemzet Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj 2019 keretében készült el.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Reményik É.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina (2013) 136-143.
2. Simon G., Török I.: Gombás betegségek laboratóriumi diagnosztikája és terápiája - Dermato- és nyálkahártya mikózisok klinikuma. Kornétás Kiadó (1998) 65-70.
3. Campbell C. K., Johnson M. E.: Identification of Pathogenic Fungi. 2nd Edition, Wiley-Blackwell (2013) 263-288.
4. Heymer T., Seeliger H. P. R.: Diagnostik pathogener Pilze des Menschen und seiner Umwelt. Lehrbuch und Atlas. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1983) 54-65.
5. Jayatilake J.A., Tilakaratne W. M., Panagoda G. J.: Candidal onychomycosis: a mini-review. Mycopathologia. (2009) 168(4), 165-173.
6. Halmy K.: Sarjadzógombák adherencia kapacitásának vizsgálata köröm keratinocytákon. BVSZ. (2010) 86(4), 108-110.
7. Daniel C. R., Gupta A. K., Daniel M. P., Sullivan S.: Candida infection of the nail: role of Candida as primary or secondary pathogen. Int J Dermatol. (1998) 37(12), 904-907.
8. Halmy K., Juhász Á., Bálint Á.: Népbetegség-e az onychomycosis? Felmérő vizsgálatok 2000-2011. BVSZ. (2013) 89(3), 75-80.
9. Piraccini B. M., Alessandrini A.: Onychomycosis: A Review. J Fungi. (2015) 1(1), 30-43.
10. Elewski B. E. Onychomycosis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management Clin Microbiol Rev. (1998) 11(3), 415-429.
11. Trofa D., Gácser A, Nosanchuk J. D.: Candida parapsilosis, an Emerging Fungal Pathogen. Clinical Microbiology Reviews. (2008) 21(4), 606-625.
12. Macura A. B., Gasińska T., Pawlik B.: Nail susceptibility to fungal infections in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. Przegł Lek. (2005) 62(4), 218-221.
13. Larsen G. K., Haedersdal M., Svejgaard E. L.: The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. Acta Derm Venereol. (2003) 83(3), 206-209.
14. Roberts D. T., Taylor W. D., Boyle J.: Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. (2003) 148(3), 402-410.
15. Westerberg D. P., Voyack M. J.: Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. Am Fam Physician. (2013) 88(11), 762-70.
16. Neji S., Hadrich I., Trabelsi H., Abbes S., Cheikhrouhou F., Sellami H., Makni F., Ayadi A.: Virulence factors, antifungal susceptibility and molecular mechanisms of azole resistance among *Candida parapsilosis* complex isolates recovered from clinical specimens. J Biomed Sci. (2017) 24(1), 67.

Érkezett: 2020. 03. 25.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 27.