

Távoktatás

A Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Szak- és Továbbképzési Bizottsága távoktatási rendszerében az on-line továbbképzésben meghirdetett közlemények bibliográfiája, melyekre vonatkozó tesztvizsgakérdések a <http://www.etovabbkepzes.hu> internetes oldalon olvashatók.

Szisztémás betegségekhez kapcsolódó szájüregi gombafertőzések a fogorvosi gyakorlatban

Dr. Bródy Andrea, Dr. Czeglédy Ágota, Dr. Dombi Csaba

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Orális Diagnosztika Tanszék

Cikkünk előző részében a nem-immunhiányos betegek orális gombafertőzéseit, annak felismerését, tüneteit és terápiáját elemeztük ki. A betegek másik, növekvő számú csoportját azok képezik¹, akiknek egy szisztémás betegség következtében meggyengült az immunrendszerük, így esetükben a gombás fertőzések más, súlyosabb formában jelentkeznek.

Ezeknek a betegeknek egy része súlyos általános állapotú, és olyan kórházi osztályok kezelése alatt áll, ahol felkészültek az ilyen fertőzések terápiájára, így a gyakorló fogorvos nem találkozik velük. Azonban a gyógyítás hatékonyságának növekedésével, új, hatásos gyógyszeres terápiák egyre szélesebb körben történő alkalmazásával, és a betegek ennek következtében egyre hosszabb túlélésével nő azok száma, akik jó általános állapotuk eredményeképpen járóbetegként keresik fel a fogorvosi rendelőt. Ezért fontosnak tartjuk, hogy a fogorvosok felismerjék és kezelni tudják az ilyen betegeknek kialakuló szájüregi gombás fertőzéseket is, melyeknek a megjelenési formája és a terápiája eltérhet az egészséges immunrendszerű betegektől. Ugyancsak fontos az ilyen állapothoz vezető, a háttérben meghúzódó betegségek ismerete, mert ezek befolyásolják a választott terápiát (a kezelésre alkalmazott gyógyszerek fajtája, dózisa, alkalmazásuk hossza, gyógyszerkölcsonhatások stb.), de előfordulhat az is, hogy a fogorvosnál

jelentkező beteg panasza egy súlyos betegség első tünete, vagy romlásának jele.

Szoros összefüggés ismerhető fel az általános állapot és a szájüreg elváltozásai között.² A következőkben azokat a legfontosabb szisztémás betegségeket tekintjük át a teljesség igénye nélkül, amelyek maguk, vagy éppen a kezelésükre alkalmazott gyógyszerek növelik egy orális gombafertőzés kialakulásának esélyét. Ezen fertőzések súlyossága nagyon széles skálán mozog az alapbetegségnek megfelelően, de még a legenyhébb is fokozott kockázatot hord magában egy súlyos, disszeminált fertőzés kialakulásának szempontjából, ezért az adekvát terápia alkalmazása nagyon fontos.

Allergia

Bizonyos esetekben a mucosa régóta fennálló allergiás irritációja talaján is megtelepedhetnek a gombatorzsek. Például a szájban hosszú ideje meglévő amalgámtömés okozhat ilyen, az alkalmazott gombaellenes terápia csak részleges javulást hoz, a teljes gyógyulás a



1. ábra: Krónikus erythemas candidiasis oralis corticosteroid-tartalmú asztma elleni sprayt használó beteg szájpadlásán

kiváltó ok, azaz az amalgámtömés eltávolítása után következik be.

Asthma bronchiale és krónikus tüdőbetegség

Az alsó légutak leggyakoribb betegsége az asthma bronchiale és a COPD, melyek kezelésében jelentős szerepet játszanak az inhalációs corticosteroid-tartalmú készítmények. Ezek hatásosan csökkentik a tüdőalveolusok gyulladását, ritkábbá teszik a COPD (chronic obstructive pulmonary disease) fellángolásait, javítják a beteg életminőségét, de a cserébe fizetendő ár a mellékhatások számának növekedése és ezen belül a gombás infekciók gyakoribb megjelenése.^{4,5} Egy vizsgálat szerint az inhalációs szteroidokat rendszeresen használók között az orális candidiasis előfordulási aránya 12% körül alakult. Különösen magas a kockázat akkor, ha a beteg az inhalációs gyógyszer mellett orális szteroid, antibiotikum- vagy diabetes elleni kezelésben is részesül. Megjelenése alapján leggyakoribb a krónikus erythemas forma, ami elsősorban a kemény szájpadlásán látható (1. ábra). Panaszt nagyjából az esetek felében okoz.

tive pulmonary disease) fellángolásait, javítják a beteg életminőségét, de a cserébe fizetendő ár a mellékhatások számának növekedése és ezen belül a gombás infekciók gyakoribb megjelenése.^{4,5} Egy vizsgálat szerint az inhalációs szteroidokat rendszeresen használók között az orális candidiasis előfordulási aránya 12% körül alakult. Különösen magas a kockázat akkor, ha a beteg az inhalációs gyógyszer mellett orális szteroid, antibiotikum- vagy diabetes elleni kezelésben is részesül. Megjelenése alapján leggyakoribb a krónikus erythemas forma, ami elsősorban a kemény szájpadlásán látható (1. ábra). Panaszt nagyjából az esetek felében okoz.

Autoimmun betegségek

Kialakulásuk oka sokszor ismeretlen, de szerepet játszhatnak benne genetikai faktorok, vírusfertőzés, kémiai ártalom. Olyan állapotok, amikor az immunrendszer a T-sejtek vagy antitestek révén a saját szervezet ellen fordul. Az is előfordul, hogy egyes sejtek túlzott működése mellett hiányos immunválasz alakul ki, mint például a szisztémás lupus erythematosus (SLE) esetén, amikor is a B-sejtek hiperaktivitása mellett a suppressor sejtek működése nem megfelelő. Az autoimmun betegségek egy része szervspecifikus – azaz egyetlen szervre vagy szövetre korlátozódik –, ilyen például az egyes

Dental-trade

A Dental-Trade Kft, a 3shape hazai képviselője.

Miért a TRIOS Oral Scanner®?

- színes szkennelés,
- hordozható,
- érintőképernyős változatban is,
- implantációs protetikához is,
- ultragyors,
- terméktámogatás biztosítása,
- cseregép biztosítása.

Dental-Trade Kft.

1078 Budapest, Marek József u. 31.



+36 70 360 0762



www.dentaltrade.hu



3shape
TRIOS
Oral Scanner®

Már nettó
14.500 €-től!

Próbálja ki a Hungarodent kiállításon
2015. április 24-25-én, a Dental-Trade standján!

típusú diabetes, míg másik fajtája általában a kötőszövetet érinti, ilyen például a rheumatoid arthritis (RA) és a Sjögren-szindróma, valamint az SLE.⁶ Kezelésükre immunuszuppresszív gyógyszereket alkalmaznak, ez pedig fokozza a fertőzések kialakulásának veszélyét, illetve súlyosabbá teszi lefolyásukat. A fertőzésekre kialakuló fokozott fogékonyság oka tehát összetett, kóros immunválasz + immundefektus + immunuszuppresszív kezelés.

Rheumatoid arthritis: A fogorvosi rendelőben gyakran találkozhatunk RA-s betegekkel, akik ma már a korszerű, de agresszív kezeléseik következtében sokkal tovább élnek. Egyre többen részesülnek úgynevezett biológiai terápiában, azaz a biológiai választ módosító gyógyszereket kapnak (tumor nekrozis faktor gátlása, TNF blokádnak), amit gyakran kiegészítenek metotrexattal, vagy szteroid készítményekkel. A biológiai terápia legnagyobb veszélye az infekciók kialakulása, melyben az addig elhatárolt fertőzések szóródása, valamint az egyébként kevésbé virulens, oportunisták kórokozók kapnak kiemelt szerepet⁷ (2. ábra).

Az RA-s betegeknél így háromféle rizikótényezőt is találunk orális Candida-fertőzés kialakulására, úgy, mint az immunrendszer sejtjeinek nem megfelelő működése, a betegség gyógyítására alkalmazott gyógy-

szerek mellékhatásai és a betegek mintegy 65%-ban található csökkent nyáltermelés.³

1-es típusú cukorbetegség: Autoimmun betegség, a szervezet humorális és celluláris támadást indít a beta-sejtek ellen, ami inzulinhiányt idéz elő. Következményeihez tartozik a fertőzésekre való hajlam és a nehezebb gyógyulás.⁸ Különösen gyakran tapasztalunk szájjüregi gombafertőzést a fogsorviselő diabetesesek között, és nem csak az 1-es, de a 2-es típusú betegek esetében is.

Sjögren-betegség, a nyáltermelés különböző okokból bekövetkező csökkenése

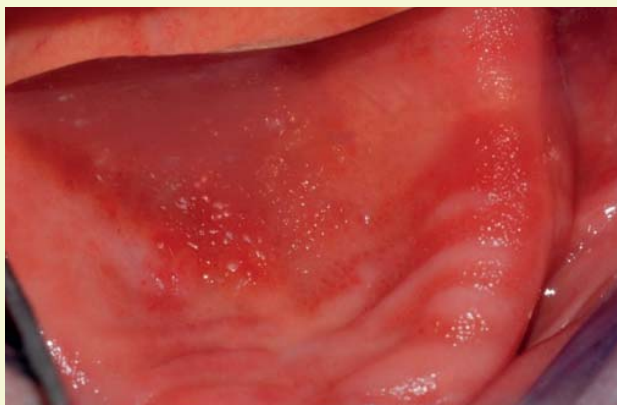
Több olyan autoimmun betegség is ismert, melyhez az exogen mirigyek váladéktermelésének – ideértve a nyáltermelést is – csökkenése köthető. Az elsődlegesen kialakuló Sjögren-szindróma mellett (sicca szindróma) a xerostomia társulhat a már említett RA-n kívül a szisztémás lupus erythematosushoz és a progresszív szisztémás sclerosishoz.

Ezzel a problémával gyakran találkozunk idősebb női betegekben, tünetei, a csökkent nyáltermelés következményei jól láthatóak a vizsgálatnál: száraz, tapadós, barázdált nyelv, a szájnyalkahártya erythemája, szájegés és diszkomfort. Ez az állapot nagyon hajlamosít gombás fertőzés kialakulására⁹, és a tünetek hasonlósága miatt nehéz megítélni, hogy az alapbetegség vagy a felülfertőződés okozza-e a beteg panaszait. Amennyiben az alapbetegség több szervrendszert érint, akkor immunuszuppresszív kezelés is szükségessé válhat, ami tovább növeli a fogékonyságot a gombás fertőzések iránt.

Más okok miatt is csökkenhet a nyáltermelés, például kemoterápia, a fej-nyaki területet ért besugárzás, fertőzés miatt.

HIV, AIDS

A HIV-fertőzött betegek immunrendszere a T-lymphociták súlyos károsodása miatt nem működik megfelelően, ezért ezek a betegek nagyon hajlamosak a különböző fertőzésekre. A HIV-re jellemző elváltozások jelentős része a fej-nyaki régióban jelentkezik (lympadenopathia, infekciók, hajas leukoplakia, Kaposi-szarkóma, gingivalis és periodontalis betegségek), és gyakran éppen első klinikai jelei a fertőzésnek. Az orális candidiasis nem csak előjelzője más oportunisták fertőzések várható megjelenésének, de a HIV-fertőzés stádiumának markereként is használatos. A kialakuló xerostomia csak súlyosbítja az álla-



2. ábra: Álhártyás Candida-fertőzés biológiai terápiával kezelt RA-s beteg szájpadlásán



3. ábra: Immunhiányos beteg krónikus mucocutan candidiasisa

potot. Ha a fogorvos egy fiatal beteg szájában gombás fertőzés jeleit tapasztalja más kézenfekvő ok nélkül (szteroid vagy antibiotikum-terápia, ismert betegség stb.), akkor nagy az esélye a HIV-fertőzésnek. A candidiasis gyakran pseudomembranosus formában jelenik meg – letörölhető lepedék, mely alatt erosiv, erythemas mucosa marad –, azonban ugyancsak látható a krónikus erythemas és a hyperplasticus – candida leukoplakia, krónikus mucocutan – forma is (3. ábra).

Sűrűn társul hozzájuk angular cheilitis is, median rhomboid glossitis, valamint a gingiván megjelenő linearis gingivalis erythema. Ez utóbbi gyakorlatilag mindig HIV-fertőzéshez társul, 2 milliméter szélesen, szalagszerűen végighúzódó piros terület a marginális gingiván, mely nem jár tasakképződéssel.¹¹ Gyakran jelentkezik a gombás fertőzés a HIV korai stádiumában a szájpardon és a nyelven megjelenő rózsaszínű vagy piros papillaris elváltozásokkal. Fontos tehát kiemelni, hogy az általános hiedelemmel szemben nem csak az álhártyás formával találkozhatunk. Elsősorban a buccan láthatjuk a másik hyperplasticus alakot, a candida leukoplakiát, mely letörölhetetlen fehér lepedék.¹² A Candida-fertőzés megjelenése olyan szorosan igazodik a HIV stádiumához, hogy a WHO is elfogadta fontos indikátor betegségként.

Figyelembe véve azokat a tényeket, hogy a HIV-fertözöttök száma nő, hogy a betegség lefolyása során szinte biztosan kialakul valamikor orális candidiasis, és hogy az AIDS-es betegek 10–12%-a hal meg végül valamilyen gombás fertőzés miatt,¹² elengedhetetlen a gyakorló fogorvosok részéről is ismereteik bővítése ebben a témakörben.

Gyógyszeres terápia okozta gombás fertőzések

Az immunrendszer működését gyengítő gyógyszerek egyik jelentős mellékhatása az infekciók, ezen belül a

gombafertőzések számának és súlyosságának növekedése. Ilyen nagy gyógyszer csoportok a kemoterápiás, immunszuppresszív, biológiai terápia gyógyszerek és a kortikoszteroidok. Ugyancsak a gombás fertőzések kialakulásának kedveznek a hosszabb, széles spektrumú, esetleg kombinációs antibiotikum-terápiák, így ez is egy ok arra, hogy újból felhívjuk a figyelmet az antibiotikumok megfontolt és felelős alkalmazására. Egy intenzív osztályon végzett vizsgálat szerint növeli a rizikót a protonpumpa-gátlók egyidejű szedése.¹³ A fenti gyógyszerek alkalmazóiként a veszélyeztetett csoportokhoz tartoznak a rosszindulatú daganatos, vérképzőrendszeri és autoimmun betegek, az intenzív ellátásra szorulók, valamint az idősothtonok lakói.

Sugárterápia

A kemoterápiás kezelések is képesek károsítani a szájüreg nyálkahártyáját, de amíg ezek a kezelés felfüggesztése után meggyógyulnak, addig a sugárterápia tartós károsodást okoz a fej-nyak régió szöveteiben, ezzel komolyan növelve a súlyos, krónikus fertőzések veszélyét. Gyakori mellékhatás a xerostomia, a fogak romlása, mucositis, csontnecrosis, a nyálmirigyek sérülése, az ízlelés romlása, és mindezek eredményeképpen a nem megfelelő táplálkozás. Ezek a tényezők külön-külön is, de egymást erősítve még jobban növelik a lehetőségét a Candida-fertőzés kialakulásának.

Ritka gombafertőzések

A szervezet meggyengült immunállapota talaja lehet olyan opportunist gombafajok patogénné válásának, melyek egészséges embert nem betegítenek meg, azonban fertőzés esetén nagyon súlyos, roncsoló léziókat okoznak, és a beteg életét is veszélyeztetik. A következőkben a leggyakrabban előforduló törzseket ismertetjük:

Aspergillosis: A Candida-fertőzés után a leggyakoribb opportunist gomba. Leggyakrabban az *Aspergillus fumigatus* törzs okoz betegséget. Többnyire belégzés útján jutnak a spórák a légutakba, és bronchopulmonaris aspergillosist okoznak. Ugyancsak jellemző az orofaciális megjelenése az arc melléküregeiben, a szájüregben, a gégeben és az arc bőrén. A szájüregi aspergillosis sárgás vagy fekete elszíneződés, nekrotizáló, fekélyes alapon, elsősorban a kemény szájpardon és a nyelv hátsó felén. A gombafonalak bejutnak az erekbe, azok falain keresztül elzárják azokat, így további elhalások alakulnak ki, és a fertőzés generalizálódhat, amely a beteg halálát okozhatja. Krónikusan elzáródott sinusban a gombafonalakból aspergilloma is kialakulhat.

Blastomycosis: Okozója a *Blastomyces dermatitidis*, mely elsősorban az amerikai földrészen található meg, belég-

zés útján fertőz spóráival. Bőr-, tüdő- és disszeminált, mély fertőzéseket okoz. A szájüregben a tünetek a disszeminált forma részeként alakulnak ki fekélyek, granulomatosus és verrucosus léziók formájában.

Cryptococcosis: Világszerte elterjedt okozója, a *Cryptococcus neoformans*, ami madárürülékben található meg. Elsősorban meningo-encephalitist és tüdőbetegséget okoz, ez utóbbit sokszor tünetmentesen. Csökkent immunvédekezés esetén azonban disszeminálódhat, érintve szinte valamennyi szervet, beleértve az orális mucosát és a fej bőrét is. Lilás csomókat vagy fekélyeket látunk a gingíván, a kemény és lágy szájpadon, a pharynxban, illetve foghúzás után az alveolusban. A szájüregben előforduló *cryptococcosis* esetek döntő részét AIDS beteg esetében jelentették.¹¹

Coccidiomycosis: A *Coccidioides immitis* belégzett spórája okozza, elsősorban az amerikai földrészen fordul elő. Többnyire tüdőfertőzést okoz lázzal és néha erythema multiforméval. A szájüregi tünetek a disszeminált fertőzés részei.

Kezelés

A bármilyen okból meggyengült immunrendszerű betegeknek korábban automatikusan szisztémás antifungális szereket adtak. Aggasztóan nő azonban a polirezisztens törzsek száma – elsősorban HIV-pozitív egyéneknél –, ezért javasolt lokális terápiával kezdeni. Nálunk gyakorlatilag csak a Nystatin és a borax glicerin érhető el a lokális szerek közül, illetve egyes szerzők ajánlják a clotrimazole-tartalmú hüvelytabletta vagy krém használatát külsőleg készítményként.¹¹ Alkalmazható Amphotericin B lokálisan, nálunk ugyan nem kapható, de egyedi importból beszerezhető (AmphoMoronal). A szájüregi gombás fertőzések döntő részét *Candida albicans* törzsek okozzák. Amennyiben a lokális kezelés nem hatásos, szisztémás antifungális szert kell alkalmazni. A kezelést általában fluconazzal kezdik, amennyiben nem hatásos, a fertőzés súlyosságának és a gomba rezisztenciájának függvényében itraconazzal, amphotericin B-vel vagy más, széles spektrumú antifungális szerrel folytatják. Ez utóbbiak nagy része intravénás készítmény, így a fogorvosi kezelés során nem alkalmazzuk. Az itraconazol hatásos ugyan néhány, flukonazolra rezisztens *Candida* törzssre, de a kapszula felszívódása megbízhatatlan, így szisztémás fertőzésben nem használják.

Kifejezetten szájüregi alkalmazásra fejlesztették ki viszont a flukonazol orális szuszpenziót, mely lokális és szisztémás hatást is kifejt.¹³

A fluconazol és itraconazol adagolása jelentősen eltér a nem-immunhiányos betegnél alkalmazott dózisoktól, azoknál sokkal magasabb – például a fluconazol eseté-

ben napi 100-200 mg egy egyszeri, 4–800 mg-os telítődózis után –, és alkalmazásuk ideje is hosszabb. Általában legalább 10–14 nap, de lehet sokkal több is.

A pontos adagolást egyénileg kell mindig meghatározni a beteg immunstátusa és általános állapota, a fertőzés súlyossága és a gombatorzs esetleges dózisdependenciája figyelembevételével, a gyógyszerek alkalmazási előiratai alapján. Az azoloknak sok a gyógyszerkölcsonhatása, ezeknél az emelt adagoknál nagy figyelmet kell erre is fordítani.

Az immunhiányos betegek szájüregi gombás fertőzései erősen hajlamosak a kiújulásra,¹⁵ ezeknek a járóbetegeknek a folyamatos ellenőrzése, gondozása a fogorvos feladata.

Irodalom

1. Prinz Gyula, Sinkó János: Az invazív gombafertőzések növekvő jelentősége LAM 2011; 21(5):375–380.
2. T. Axéll: The oral mucosa as a mirror of general health or disease Scand J Dent Res. 1992 Feb;100(1):9-16.
3. JL Jensen1,* , T. Uhlig2, TK Kvien2 and T. Axéll1: Characteristics of rheumatoid arthritis patients with self-reported sicca symptoms: evaluation of medical, salivary and oral parameters Oral Diseases Volume 3, Issue 4, pages 254–261, July 1997
4. Yang IA1, Clarke MS, Sim EH, Fong KM.: Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD002991. doi: 10.1002/14651858.CD002991. pub3.
5. W.A Kennedy et al.: Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. Journal of Clinical Epidemiology 53 (2000) 696-701.
6. Crispian Scully: Medical problems in Dentistry Elsevier 2010 6. kiadás 425p
7. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja. A biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazása
8. Boda Zoltán, Tornai István: Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerész hallgatóknak Medicina 2009, 188 p
9. Lida Radfar et al.: Fungal load and candidiasis in Sjögren's syndrome Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96:283-7.
10. Chellammal R.: Oral Candidiasis in HIV infected patients. IJCRR. 2014; 6(10): 100-107.
11. Lakshman P. et al: Oral mucosal fungal infections Periodontology 2000. Vol 49. 2009, 39-59.
12. Crispian Scully: Oral manifestation of HIV infection and their management. I. More common lesions Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991 Vol 71 (2) 158-171.
13. Ramya Chellammal: Oral candidiasis in HIV Infected Patients Int J Cur Res Rev, May 2014. Vol 06 (10) 100-107.
14. H. Mojazi Amiri et al.: Risk factors of *Candida* colonization in the oropharynx of patients admitted to an intensive care unit Journal de Mycologie Médicale 2012. 22 301-307.
15. Jon A.Sangeorzan et al.: Epidemiology of Oral Candidiasis in HIV-Infected Patients: Colonization, Infection, Treatment, and Emergence of Fluconazole Resistance The American Journal of Medicine 1994. Vol 97 339-346.