

Beata Petkowicz, Marta Skiba-Tatarska, Joanna Wysokińska-Miszczuk
Katedra i Zakład Periodontologii Akademii Medycznej w Lublinie

Kandydoza jamy ustnej

Oral candidiasis

Abstract

The increase in prevalence of local and systemic candidiasis is related with global population aging, implementing invasive diagnostic and therapeutic methods, aggressive cancer treatment, organ and bone marrow transplants, and corticosteroid and immunosuppressive therapy. Clinical observations indicate that the patient's general condition, age, diet and social setting affect the susceptibility to oral candidiasis.

key words: candidiasis, the oral cavity

Wstęp

Grzybica jamy ustnej jest poważnym problemem stomatologicznym, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Infekcja ta, którą wcześniej znano jako chorobę niemowląt i osób wyniszczonych, wyraźnie wiąże się z zachodzącymi zmianami demograficznymi i rozwojem medycyny. Starzenie się społeczeństw oraz powszechne wprowadzenie do leczenia inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, agresywnych metod leczenia nowotworów, transplantacji narządów i szpiku kostnego, leków immunosupresyjnych i kortykosteroidów spowodowało większy niż kiedykolwiek rozwój grzybic powierzchniowych i układowych. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym tych zakażeń są grzyby z rodziny drożdżopodobnych (*Cryptococcaceae*) z rodzaju *Candida*. Z obserwacji klinicznych wynika, że o rozwoju grzybicy (kandydozy) jamy ustnej decyduje odporność organizmu, wiek, sposób odżywiania oraz warunki socjalne. Czynnikiem zwiększającym ryzyko infekcji są pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne (AIDS, choroby nowotworowe, cukrzyca, endokrynopatie). Osoby w podeszłym wieku mają większe predyspozycje do zakażeń grzybiczych. Wynika to w znacznym stopniu z tego, że starość towarzyszy tak zwana wielochorobowość, czyli współwystępowanie kilku chorób, oraz w związku z tym przy-

mowanie wielu leków. Grzyby mogą w różnorodny sposób wpływać na organizm osoby starszej; mogą działać immunosupresyjnie i alergizująco, obniżać jakość życia, pogarszać stan ogólny chorego bez wywoływania jawnych objawów grzybicy narządowej, a nawet prowadzić do zgonu w wyniku kandydozy uogólnionej.

Etiologia i patogenez kandydozy jamy ustnej

Znaczenia drożdżopodobnych grzybów z rodzaju *Candida* w ontocenoze jamy ustnej jednoznacznie nie wyjaśniono. Część autorów uważa, że w zdrowej jamie ustnej bytują one na zasadzie komensalizmu i można uznać je za składnik mikroflory fizjologicznej, inni uznają te grzyby za patogeny będące punktem wyjścia dla grzybic wieloogniskowych różnych narządów, w tym jamy ustnej. Spośród grzybów drożdżopodobnych izolowanych z jamy ustnej *Candida albicans* występuje najliczniej. Gatunek ten jest najważniejszym patogenem kandydozy. Mniej powszechnymi gatunkami są: *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*, *C. famata*, *C. pseudotropicalis*, *C. dubliniensis*. Właściwości patogenne *Candida albicans* ujawniają się poprzez zmienność morfologiczną i antygenową, zdolność adhezji do nabłonka i śródbłonka naczyń, produkcji enzymów hydrolitycznych oraz działalność immunomodulacyjną. Grzyby *C. albicans* mogą występować w kilku formach: drożdżowej (jednokomórkowe blastospory, komórki pączkujące), pseudogrzybni (łańcuchy wydłużonych komórek — pseudostrzępki) lub grzybni prawdziwej mycelialnej (nitkowate struktury bez widocznej granicy między komórkami — strzępki).

Adres do korespondencji:
lek. dent. Beata Petkowicz
Katedra i Zakład Periodontologii
Akademia Medyczna w Lublinie
ul. Karmelicka 7, 20-081 Lublin
tel./faks: (081) 532 44 41

Mimo że od wielu lat prowadzone są badania nad inwazyjnością *C. albicans*, to nadal trudno rozstrzygnąć, w którym momencie jest to nosicielstwo, a w którym już inwazja, oraz od kiedy należy stosować profilaktykę przeciwgrzybiczą. Wiadomo, że czynniki warunkujące rozwój kandydozy wiążą się z właściwościami szczepu oraz obroną organizmu gospodarza. W rozwoju kandydozy ważna jest liczba komórek grzyba atakującego błonę śluzową i jego wirulencja, która zależy od zdolności namnażania, zjawiska przylegania (adherencji), produkcji enzymów oraz toksycznych metabolitów.

Organizm człowieka jest wyposażony w liczne mechanizmy chroniące przed infekcjami grzybiczymi, takie jak: ciągłość nabłonka i jego złuszczenie, pH skóry i błon śluzowych, wydzielanie śliny, obecność saprofitycznych bakterii mogących współzawodniczyć o miejsce przyczepu na powierzchni komórki, a oprócz tego w immunologiczny system obrony: odporność komórkową, w mniejszym stopniu humoralną, sprawny system fagocytarny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, czy też kompletny system dopełniacza.

Wzajemne oddziaływanie między grzybem a organizmem gospodarza jest układem dynamicznym. Kolonizacja niszy jamy ustnej przez grzyb rozpoczyna się od pokonania lokalnych warunków środowiskowych (ciągłość śluzówki), mechanizmów oczyszczających jamę ustną (ślina, odruch kaszlowy), aż do uzyskania kolonizacji powierzchniowej. Przejście kolonizacji w infekcję następuje wówczas, gdy dochodzi do penetracji tkankowej przez grzyb. Procesowi temu służy wydzielanie przez grzyb enzymów oraz tworzenie strzępek. Czynnikiem predysponującym do zakażeń grzybami są między innymi utrata integralności błon śluzowych, cienki

lub owrzodziały nabłonek jako rezultat źle dopasowanych protez, redukcja przepływu śliny, cukrzyca, niedobór żelaza i kwasu foliowego, immunosupresja lub leki (tab. 1).

Zaburzenie równowagi między oczyszczaniem, kolonizacją i inwazją jest przyczyną występowania nawracającej i trudnej do wyleczenia kandydozy jamy ustnej. W przypadku wzmożonej inwazyjności istnieje możliwość przedostania się grzyba do krwi i infekcji całego organizmu. Wystąpienie kandydozy jamy ustnej może być dla lekarza pierwszym i często jedynym sygnałem świadczącym o osłabieniu mechanizmów obronnych chorego. Decyzja o leczeniu przeciwgrzybiczym podjęta w odpowiednim czasie, zwłaszcza u osób starszych, może zapobiec rozwojowi infekcji oraz związanych z nią groźnych powikłań.

Klasyfikacja kandydozy jamy ustnej

W klasyfikacji kandydozy jamy ustnej wyróżnia się 2 główne grupy: kandydozę pierwotną oraz kandydozę wtórną. W kandydozie pierwotnej zmiany grzybicze występują wyłącznie w jamie ustnej (kandydoza pseudobłoniasta, rumieniowa, hiperplastyczna) oraz tkankach okołoustnych, natomiast w kandydozie wtórnej zmiany grzybicze stwierdza się w jamie ustnej, na skórze oraz innych błonach śluzowych (zespoły śluzówkowo-skórne). W kandydozie pierwotnej wyodrębnia się: postać kliniczną ostrą (rumieniowa, rzekomobłoniasta), przewlekłą (rumieniowa, rzekomobłoniasta, hiperplastyczna) oraz inne postacie związane z infekcją *Candida* (stomatopatia protetyczna, zapalenie kątów ust oraz środkowe romboidalne zapalenie języka). Kandydoza wtórna jamy ustnej występuje w wielu zespołach chorobowych: przewlekłej kandydozie śluzówkowo-skórnej, endokrynopatiach, ciężkich złożonych zespołach niedoboru od-

Tabela 1. Czynniki predysponujące do grzybicy jamy ustnej

Table 1. Risk factors for oral candidiasis

Czynniki miejscowe	Czynniki układowe
Redukcja przepływu śliny	Zaburzenia hormonalne
Zmiany nabłonkowe	Cukrzyca
Zmiany w składzie mikroflory	Niedoczynność tarczycy
Dieta wysoko-węglowodanowa	Nadczynność przytarczyc
	Niedoczynność nadnerczy
	Niedobory żelaza lub kwasu foliowego
	Immunosupresja
	Leki
	Niedobory immunologiczne
	Zaburzenia funkcji leukocytów

porności, przewlekłych zespołach ziarniniakowych, nabytych zespołach niedoboru odporności (HIV+) i AIDS. Kandydoza pierwotna występuje zazwyczaj u osób dorosłych, natomiast wtórna może pojawiać się w każdym wieku.

Obraz kliniczny

Kandydoza rumieniowa (atroficzna)

W praktyce klinicznej najczęściej obserwuje się kandydozę w formie rumieniowej (atroficznej). Ta ostro odgraniczona, bolesna zmiana charakteryzująca się czerwonym zabarwieniem i rozlanym zanikiem brodawek nitkowatych na grzbiecie języka, często występuje na przykład jako powikłanie u pacjentów leczonych za pomocą antybiotyków. Kandydoza rumieniowa w infekcji HIV to zazwyczaj asymptomatyczne, czerwone pola lub plamy zlokalizowane na grzbiecie języka bądź na podniebieniu twardym lub jednocześnie w obydwu tych miejscach, jako tak zwane plamy kontaktowe. Taka postać kandydozy może mieć takie same objawy, jak: zapalenie protetycznej jamy ustnej. Dwustopniowa klasyfikacja zapaleń protetycznych według Newtona pozwala różnicować te jednostki chorobowe. W I stopniu zmiany rumieniowe występujące na podniebieniu pod płytą protezy są punktowe o wielkości łebka od szpilki. W II stopniu zmiany rumieniowe obejmują całe podłoże pod płytą protezy. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić zmiany, takie jak: zapalenie błony śluzowej w trakcie chemio- i/lub radioterapii, język geograficzny oraz atrofia z powodu niedoboru żelaza i witaminy B₁₂.

Grzbiet języka jest głównym rezerwuarem mikroflory jamy ustnej, co częściowo wyjaśnia, dlaczego właśnie na grzbiecie języka lokalizują się różne formy grzybic ustnych. Pacjenci z tym schorzeniem szukają pomocy z powodu suchości jamy ustnej lub zaburzeń smaku.

Kandydoza rzekomobłoniasta

Kandydoza rzekomobłoniasta (pleśniawki) są to białawe lub żółtawe, miękkie zmiany o wyglądzie zsiadłego mleka, które po zdjęciu z powierzchni błony śluzowej pozostawiają czerwone, krwawiące podłoże. Zmiany te łatwo można wykryć w rutynowym badaniu jamy ustnej i zazwyczaj są otoczone zdrową błoną śluzową. Proces chorobowy może obejmować całą jamę ustną, a każda pseudobłona zawiera poplątane masy pseudostrzępek z pączkującymi komórkami drożdży, złuszczonej komór-

kami nabłonka oraz resztkami rozpadłych tkanek. Pacjenci skarżą się na objawy suchości i pieczenia jamy ustnej, zaburzenia smaku i utratę apetytu. Kandydoza rzekomobłoniasta rzadko jest bolesna, często przyjmuje wygląd formy rumieniowej (np. po mechanicznym potarciu), a w przypadku małych, dobrze odgraniczonych zmian rumieniowych zmiany rzekomobłoniaste mogą być na ich obwodzie lub odwrotnie. Czasami forma rzekomobłoniasta jest prekursorem zmian rumieniowych (atroficznych) w późniejszym stadium infekcji HIV. W badaniach przekrojowych wykazano, że zmiany rzekomobłoniaste występują częściej w AIDS, a rumieniowe u osób zainfekowanych HIV bez objawów AIDS. Obie postaci kandydozy mają znaczenie prognostyczne w tej infekcji. Kandydoza rzekomobłoniasta może mieć podobny obraz kliniczny jak postać ustna łuszczycy. W tym przypadku pomocne staje się badanie histopatologiczne.

Kandydoza przewlekła hiperplastyczna

Kandydoza przewlekła hiperplastyczna (leukoplakia grzybicza) jest rzadką formą grzybicy o charakterze białych płytek lub grudek. Ta zazwyczaj niehomogenna postać leukoplakii, której powierzchnię infiltrują *C. albicans*, występuje najczęściej u osób palących tytoń w okolicy trójkąta zatrzonowcowego i błony śluzowej kątów ust. W badaniach wykazano, że leczenie antygrzybicze może zmienić obraz tej leukoplakii z formy niehomogennej na homogenną, a całkowite jej cofnięcie wskazuje na wyłącznie grzybiczą etiologię zmiany. Kandydoza hiperplastyczna jamy ustnej może wiązać się z immunologicznymi i endokrynnymi nieprawidłowościami.

Inne zmiany związane z infekcją Candida

Niektóre zmiany zapalne, takie jak: zapalenie kątów ust, środkowe romboidalne zapalenie języka, protetyczny lub linijny rumień dziąsłowy mogą się wiązać z infekcją *Candida*. Zapalenie kątów ust (*Angular cheilitis*) charakteryzuje się czerwonymi pęknięciami biegnącymi promieniście od kątów ust, które są pokryte suchą błoną lub strupem. Złuszczenie i pęknięcia mogą obejmować również czerwień wargową jak w przypadku złuszczonego zapalenia warg. Zapalenia kątów ust zazwyczaj występują obustronnie, rzadziej jednostronnie bądź z innymi formami kandydozy. Inne zmiany błony śluzowej, jak na przykład liszaj płaski, mogą być wtórnie zainfekowane przez organizmy *Candida*, co wpływa na pogorszenie ciężkości choroby. W takich przypadkach skuteczne jest leczenie przeciwgrzybicze.

Obraz histopatologiczny**Kandydoza rumieniowa**

Kandydoza rumieniowa charakteryzuje się nabłonkową atrofią lub brakiem powierzchniowej warstwy rogowaczącej nabłonka. Rumień powstaje w wyniku unaczynienia lub przekrwienia błony śluzowej. Infiltracji strzępek do nabłonka zazwyczaj się nie obserwuje, a powierzchnia nabłonka zawiera rezydujące blastospory. Występuje również znaczna komórkowa reakcja immunologiczna.

Kandydoza rzekomobłoniasta

W obrazie histopatologicznym kandydoza rzekomobłoniasta charakteryzuje się penetracją strzępek z powierzchni nabłonka do warstwy komórek kolczystych. Końce strzępek bogate w enzymy, takie jak proteinazy i lipazy, powodują lizę oraz niszczenie komórek nabłonka, stwarzając korzystne środowisko dla dalszej inwazji. Niszczenie desmosomalnych mostków międzykomórkowych zwiększa przestrzenie międzykomórkowe i ułatwia przemieszczanie się komórek zapalnych z podścieliska do okolic położonych najbliższej strzępek. Taka ogniskowa agregacja makrofagów, limfocytów i granulocytów w międzykomórkowych jamach, utworzonych dzięki aktywności enzymatycznej, jest przyczyną tworzenia mikroropni. W obrazie histopatologicznym widoczne są śródnabłonkowe komórki dendrytyczne (komórki Langerhansa) oraz przekrwione naczynia podnabłonkowe.

Kandydoza przewlekła hiperplastyczna

Kandydoza hiperplastyczna (leukoplakia grzybicza) występuje w postaci czerwonych i/lub białych plam. Charakteryzuje się głęboką penetracją strzępek w warstwie powierzchniowej nabłonka. W obrazie morfologicznym nabłonek jest hiperplastyczny, akantocytowy i przeplatany ogniskami atrofii komórkowej. Podnabłonkowo uwidacznia się stan zapalny w stopniu średnim lub ciężkim. Śródnabłonkowo widoczne są komórki zapalne z powstającymi mikroropniami. O mobilizacji obron-

nej świadczy komórkowa reakcja immunologiczna przeciwko drożdżom, jednak nie zawsze zakończona sukcesem. Istnieją sugestie, że hiperplazja nabłonkowa jest jedną z form obrony organizmu przed inwazją grzyba.

Leczenie kandydozy jamy ustnej

Prawdziwe jest stwierdzenie, że kandydoza jest chorobą osób chorych. Właściwe leczenie choroby podstawowej, dobra higiena jamy ustnej, rehabilitacja protetyczna, eliminacja miejscowych czynników drażniących, suplementacja diety w witaminy, wyrównywanie innych niedoborów, a nawet profilaktyczne podawanie leków przeciwgrzybiczych są podstawowymi działaniami w prewencji kandydozy jamy ustnej.

Zaleca się stosowanie leków przeciwgrzybiczych przez okres 7–14 dni. Po zakończeniu właściwego leczenia zaleca się przedłużenie terapii przez 14 dni, aby zapobiec nawrotom. Osobom noszącym uzupełnienia protetyczne zaleca się wymianę protez na nowe po zakończonym okresie leczenia.

Preparaty przeciwgrzybicze:

- nystatyna — roztwór do pędzlowania 4 × dziennie lub tabletki do ssania 500 000 j.m. 4 × dziennie;
- natamycyna — drażetki 0,1 g 34 × dziennie lub krem (Pimafucin) lub płyn (Pimafukort);
- mikonazol — 2-procentowy krem 4 × dziennie (Daktarin);
- ketokonazol — tabletki 0,2 g 1 × dziennie lub 2-procentowy krem (Nizoral);
- klotrymazol — 1-procentowy krem (Clotrimazol) lub tabletki do ssania 0,01g 5 × dziennie;
- flukonazol — kapsułki 0,1g 1 × dziennie doustnie (Diflukan);
- amfoterycyna B — 3-procentowa zawiesina do przymoczek 4 × dziennie (Fungizone).

Dodatkowo:

- płukanki z chlorheksydyną do płukania jamy ustnej;
- terapia witaminowa — preparaty z grupy B;
- dieta uboga w węglowodany, bogata w owoce i jarzyny, jogurty, kefir, mleko.

Streszczenie

Starzenie się społeczeństw oraz powszechne wprowadzenie do leczenia inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych, agresywnych metod leczenia nowotworów, transplantacji narządów i szpiku kostnego, leków immunosupresyjnych i kortykosteroidów spowodowało większy niż kiedykolwiek rozwój grzybic powierzchniowych i układowych. Z obserwacji klinicznych wynika, że o rozwoju grzybicy (kandydozy) jamy ustnej decyduje odporność organizmu, wiek, sposób odżywiania oraz warunki socjalne.

słowa kluczowe: drożdżycza, jama ustna

PIŚMIENNICTWO

1. Batura-Gabryel H.: *Niektóre aspekty kandydozy*. Mikol. Lek. 1999; 6: 113–118.
2. Farah C.S., Ashman R.B., Challacombe S.J.: *Oral candidosis*. Clin. Dermatol. 2000; 18: 553–562.
3. Jainkittivong A., Aneksuk V., Langlais R.P.: *Oral mucosal conditions in elderly dental patients*. Oral Dis. 2002; 8: 218–223.
4. Kurnatowska A.J.: *Występowanie grzybów w ontocenozie jamy ustnej a zmiany błony śluzowej*. Mikol. Lek. 2003; 10: 295–298.
5. Lewińska-Chełstowska M., Banach J.: *Kandydoza jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną A i takrolimusem*. Dent. Med. Probl. 2004; 41: 671–674.
6. Lockhart S., Joly S., Vargas K., Swails-Wenger J., Enger L., Soll D.: *Natural defenses against Candida colonization breakdown in the oral cavities of the elderly*. J. Dent. Res. 1999; 78: 857–868.
7. Majewska A., Sozańska Z., Kasiak M., Czajczyńska-Waszkiewicz A.: *Występowanie grzybów drożdżopodobnych w jamie ustnej a intensywność próchnicy zębów*. Mikol. Lek. 2000; 7: 71–75.
8. Nawrot U., Karpiewska A.: *Patogeneza zakażeń wywołanych przez Candida albicans*. Mikol. Lek. 2002; 9: 137–143.
9. Reichart P.A., Samaranayake L.P., Philipsen H.P.: *Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review*. Oral Dis. 2000; 6: 85–91.
10. Sitheeque M.A.M., Samaranayake L.P.: *Chronic Hyperplastic Candidosis/Candidiasis (Candidal Leukoplakia)*. Crit. Rev., Oral Biol. Med. 2003; 14: 253–267.
11. Szymankiewicz M., Kowalewski J.: *Ocena zdolności do wytwarzania śluzu przez grzyby Candida albicans, w zależności od miejsca izolacji szczepów*. Mikol. Lek. 2005; 12: 248–252.
12. Szymankiewicz M., Kowalewski J.: *Zakażenia wywołane przez grzyby Candida. Czynniki predysponujące*. Mikol. Lek. 2005; 12: 189–192.
13. Webb B., Thomas C., Willcox M., Harty D., Knox K.: *Candida-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review*. Aus. Dent. J. 1998; 43: 45–50.