

Onichomikozės ir nagų žvynelinės dažnumo sąsajos

Sandra Kavaliauskienė¹, Romualda Povilionytė¹, Jūratė Jakubovskienė¹, Daiva Jasaitienė¹,
Skaidra Valiukevičienė¹, Renata Petrauskienė¹, Rūta Paulina Zarankienė¹,
Erika Skrodenienė², Astra Vitkauskienė²

¹Kauno medicinos universiteto Odos ir venerinių ligų klinika,

²Kauno medicinos universiteto Mikrobiologijos laboratorija

Raktažodžiai: onichomikozė, žvynelinė, dermatofitai, mielės, pelėsiai.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti pažeistų nagų onichomikozės dažnumą sergantiems žvyneline ir šia liga nesergantiems tiriamiesiems.

Medžiaga ir metodai. Į tyrimą įtraukti 559 pacientai (168 vyrai ir 391 moteris) tirti dėl nagų grybinės infekcijos, jiems atlikta mikroskopija ir pasėlis.

Rezultatai. Žvyneline sirgo 30/559 (5,3 proc.) tiriamųjų (9 vyrai ir 21 moteris). Onichomikozės dažnumas (pagal teigiamus pasėlio rezultatus) tarp sergančiųjų žvyneline buvo 7/30 (23,3 proc.) palyginus su 125/529 (23,6 proc.) žvyneline nesergančiais tiriamaisiais ($p > 0,05$). Iš septynių teigiamų pasėlių penkiems (71,4 proc.) sergantiems žvyneline išskirti dermatofitai, po vieną atvejį – mielės arba į mieles panašūs grybai. Iš 125 teigiamų pasėlių nesergantiems žvyneline išskirti dermatofitai, mielės ir pelėsiai, atitinkamai – 66, 43, ir 16 atvejų. Mikroskopinio tyrimo jautrumas, lyginant su pasėliu, dermatofitams yra 87,3 proc., mielėms atitinkamai – 18,6 proc.

Išvados. Onichomikozės dažnumas ir grybo rūšių pasiskirstymas pažeistuose naguose tarp sergančiųjų žvyneline ir šia liga nesergančių tiriamųjų nesiskiria. Onichomikozė nustatyta mažiau nei trečdaliui pacientų, kurie turėjo pažeistus nagus. Pasėlio metodas yra svarbus diagnozuojant onichomikozę ir parenkant sisteminį gydymą.

Įvadas

Nagų grybinė infekcija (onichomikozė) aptinkama kas antram pacientui, turinčiam nagų pažeidimų (1–3). Nagų grybinės infekcijos riziką didina lėtinės kaulų, sąnarių ir kraujagyslių ligos, cukrinis diabetas, imunosupresinės būklės, nagų mechaninės traumos (2), rūkymas, sąlytis su onichomikoze sergančiais asmenimis (3). Sergant žvyneline (psoriaze), nagai pažeidžiami nuo 20 iki 50 proc. atvejų, o sergant psoriaziniu artritu – apie 70 proc. atvejų (4). Duobutės nago paviršiuje, „aliejaus dėmės“ simptomas – tai žvynelinei būdingi nagų pažeidimai. Nago plokštelės sustorėjimą ar spalvos pokyčius sergantiems žvyneline kliniškai sudėtinga atskirti nuo mišriosios nagų grybinės infekcijos (5–10). Žvynelinės sąlygoti nagų pažeidimai didina polinkį užsikrėsti grybine infekcija (7). Literatūroje pateikiami gana prieštaringi duomenys apie onichomikozės dažnumą tarp sergančiųjų žvyneline. Atvejo ir kontrolės tyrimų duomenimis, onichomikozė nustatoma dažniau žvynelinės pažeistų nagų turintiems tiriamiesiems nei kontrolinės grupės tiriamiesiems (6). Kitų autorių duomenimis, ji nustatoma vienodai dažnai (7, 8, 11) arba rečiau (12) sergantiems žvyneline ir kontrolinės grupės tiriamiesiems. Atsižvelgdami į

prieštarigus literatūros duomenis, atlikome tyrimą, siekdami nustatyti onichomikozės dažnumą pažeistų nagų turintiems tiriamiesiems, sergantiems žvyneline, ir šia liga nesergantiems tiriamiesiems.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Į tyrimą įtraukti Kauno medicinos universiteto Odos ir venerinių ligų klinikos 559 pacientai (168 vyrai ir 391 moteris), kurie 2004–2007 m. tirti dėl nagų grybinės infekcijos, jiems atlikta tiesioginė mikroskopija ir pasėlis. Visi tiriamieji turėjo vieno ar daugiau (rankų ar kojų) nagų pažeidimų, kliniškai priskiriamų onichomikozei. Iš medicininės dokumentacijos retrospektyviai surinkta informacija apie tiriamųjų socialinius ir demografinius veiksnius, klinikinius nagų pažeidimus, žvynelinei būdingus išbėrimus, mikroskopinio tyrimo ir pasėlio rezultatus. Apie kitas odos ligas trūko duomenų. Nagų pažeidimai suskirstyti į formas: 1) baltąją paviršinę (nago plokštelės viršutinio paviršiaus balkšvos spalvos pažeidimas); 2) distalinę ir lateralinę ponaginę (nago plokštelės priekinio ir šoninių kraštų pažeidimas); 3) proksimalinę ponaginę (užpakalinio nago plokštelės krašto pažeidimas); 4) totalinę (visos nago plokštelės ponaginis pažeidimas ar nago distrofija).

Tiriamosios medžiagos mikroskopiniam tyrimui ir pasėliui paimta steriliais instrumentais nukirpus pažeistą nagą ir (ar) išgrandžius ragines nago mases į sterilius mėgintuvėlius. Mikrobiologijos laboratorijoje atlikta natyvinio tepinėlio mikroskopija, tiriamąją medžiagą paruošus su kalio šarmo 20 proc. tirpalu. Grybo kultūroms auginti naudotas Sabūro gliukozės agaras (angl. *Sabouraud agar USP, Lioflmchem s. r. l Bacteriology products, Italy*) ir selektyvi dermatofitų terpė (angl. *BBL Dermatophyte Test Medium Base, Becton, Dickinson and Company, France*) su gentamicinu. Kultūros augintos $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūroje tris savaites. Išskirtų dermatofitų ir pelėsių kolonijų tepinėliai dažyti laktofenolio mėliu (angl. *Lactophenol blue, Merck, Germany*). Mikroskopuojant pagal grybo hifų, mikrokonidijų ir makrokonidijų bei chlamidiosporų kiekį bei išsidėstymą, nustatyta sukėlėjo gentis ir rūšis. Tepinėlyje radus mielinių ląstelių ar pseudohifų, grybų kolonijos išsėtos ant chromogeninės terpės (angl. *CHROM agar Candida BBL*). CHROM agaras inkubuotas 35°C temperatūroje 24–48 val. Pagal išaugusių kolonijų spalvą nustatytos *C. albicans*, *C. tropicalis* ir *C. krusei* rūšys. Kitos *Candida* ir kitų mielių rūšys nustatytos pagal API 20C AUX bioMerieux (Prancūzija) sistemą. Šis tyrimas pagrįstas mielių biocheminio ir fermentinio aktyvumo nustatymu (13). Pagal tyrimo rodmenis apskaičiuotas mikroskopinio tyrimo jautrumas lyginant su pasėlio rezultatais (14).

Atliekant duomenų analizę, tiriamieji, turintys nagų pažeidimų, suskirstyti į dvi grupes: sergantieji žvyneline ir turintys pažeistą vieną ar daugiau nagų (rankų ir (ar) kojų) ($N=30$) ir žvyneline nesergantys tiriamieji, turintys vieną ar daugiau (rankų ir (ar) kojų) nagų klinikinį onichomikozės požymių ($N=529$). Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS programa. Dviejų tiriamųjų grupių kokybinių po-

žymių dažnumas lygintas taikant asimptotinį arksinuso kriterijų (kai $N\geq 30$) arba tikslųjį tikimybių lyginamąjį kriterijų (kai $N<30$). Kai tiriamųjų grupių buvo daugiau nei dvi, požymiams lyginti taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus.

Rezultatai

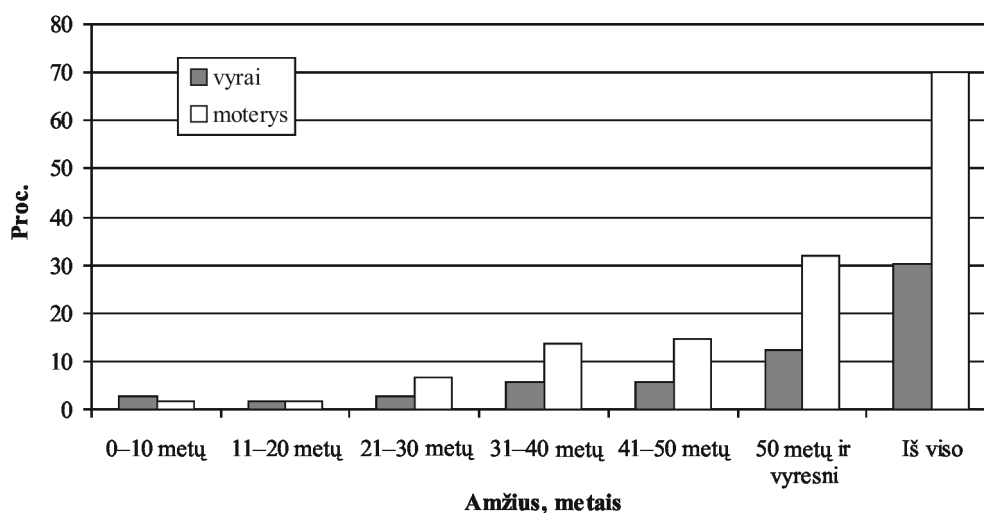
Tiriamųjų amžius – nuo 2 iki 94 metų. Moterų ištirta 2,3 karto daugiau nei vyrų. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal amžių ir lytį pateikiamas paveiksle. Onichomikozės dažnumas (pagal teigiamus pasėlio rezultatus) tarp moterų ir vyrų – 22,3 ir 27,3 proc. ($p>0,05$). Tiriamiesiems iki 30 metų nagų grybinė infekcija nustatyta mažiau nei trečdaliui (15,7 proc.), nuo 31 iki 50 metų ir vyresniems nei 51 metų tiriamiesiems, atitinkamai – 36,8 ir 47,3 proc. ($p=0,0001$).

Žvyneline sirgo 30/559 (5,3 proc.) tiriamųjų (9 vyrai ir 21 moteris). Sergančiųjų žvyneline ir šia liga nesergančiųjų amžiaus vidurkis – atitinkamai 48,8 metų (95 proc. PI 42–55,6) ir 46,6 metų (95 proc. PI 45,1–48,1). Onichomikozės dažnumas (pagal teigiamus pasėlio rezultatus) tarp sergančiųjų žvyneline buvo 7/30 (23,3 proc.) palyginus su 125/529 (23,6

1 lentelė. Onichomikozės mikroskopinio tyrimo (M) ir pasėlio (P) rezultatai

Tyrimų rezultatai	Sergantieji žvyneline		Žvyneline nesergantys tiriamieji	
	N=30	proc.	N=529	proc.
M (+) P (+)	5	16,7	75	14,2
M (+) P (-)	3	10,0	90	17
M (-) P (+)	2	6,7	50	9,5
M (-) P (-)	20	66,6	314	59,3

(+) – teigiamas tyrimo rezultatas; (-) – neigiamas tyrimo rezultatas. N – tiriamųjų skaičius.



Pav. Dėl onichomikozės tirtų vyrų ir moterų skirstinys pagal amžių ($N=559$)

2 lentelė. Sergančiųjų žvyneline ir nesergančių žvyneline tiriamųjų pažeistų nagų mikologinių tyrimų (pasėlių) rezultatai

Sukėlėjų rūšys	Sergantieji žvyneline		Žvyneline nesergantys tiriamieji	
	N=7	proc.	N=125	proc.
Dermatofitai	5	71,4	66*	52,8
Mielės	1	14,3	43	34,4
Pelėsiai	0	0	16	12,8
Kiti	1 ¹	14,3	–	–

* $p < 0,05$ lyginant su kitomis rūšimis.

¹*Geotrichum penicillatum*; N – teigiamų pasėlių skaičius.

(–) – nenustatyta.

proc.) žvyneline nesergančiais tiriamaisiais ($p > 0,05$). Teigiami mikroskopinio tyrimo ir neigiami pasėlio rezultatai tarp sergančiųjų žvyneline ir nesergančių šia liga tiriamųjų grupėje nustatyti atitinkamai – 3/30 (10,0 proc.) ir 89/529 (16,8 proc.) atvejais (1 lentelė). Iš septynių teigiamų pasėlių sergantiesiems žvyneline (71,4 proc.) penkiais atvejais išskirti dermatofitai, po vieną atvejį – mielės arba į mieles panašūs grybai. Iš 125 teigiamų pasėlių žvyneline nesergančių tiriamųjų grupėje išskirti dermatofitai, mielės ir pelėsiai, atitinkamai – 66, 43 ir 16 atvejų (2 lentelė). Dermatofitų nustatyta dažniau nei kitų grybo rūšių (2 lentelė). Mikroskopinio tyrimo jautrumas, lyginant su pasėlio, dermatofitams yra 87,3 proc., mielėms atitinkamai – 18,6 proc.

Viso nago pažeidimas sergantiesiems žvyneline ir šia liga nesergantiems tiriamiesiems nustatytas atitinkamai – 19 (63,3 proc.) ir 251 (47,4 proc.) atvejų. Tarp šių tiriamųjų grupių baltasis paviršinis nago pažeidimas nustatytas atitinkamai – 3 (10,0 proc.) ir 86 (16,3 proc.), distalinis ir lateralinis pažeidimas – 7 (23,3 proc.) ir 167 (31,7 proc.), proksimalinis – 1 (3,3 proc.) ir 23 (4,4 proc.) atvejais. Nago pažeidimo formų dažnumas tarp sergančiųjų žvyneline ir šia liga nesergančių tiriamųjų statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Diskusija

Atsižvelgiant į mikroskopijos ir (ar) pasėlio rezultatus, onichomikozės paplitimas įvairiose šalyse svyruoja nuo 3 proc. (15) iki 14–18 proc. (10, 16, 17). Neatsitiktinių momentinių tyrimų duomenimis,

Lietuvoje nagų grybinės infekcijos dažnumas – 38,3 proc. (18); dažniausiai pasėlyje išskirti dermatofitai (48 proc.) ir mielės (38 proc.), rečiau pelėsiai (9 proc.) (19). Šio tyrimo metu onichomikozė nustatyta mažiau nei trečdaliui tiriamųjų, vienodai dažnai vyrams ir moterims. Kitų tyrimų (17), bet ne visų (15, 18, 19) analogiškų tyrimų duomenimis, nagų grybinė infekcija dažniau paplitusi tarp vyrų nei tarp moterų. Onichomikozės dažnumas didėja su amžiumi (1, 7, 10, 11, 15, 18, 19). Apie du kartus dažniau ji nustatoma tarp vyresnių nei 50 metų asmenų. Šio tyrimo duomenimis, mažesniai onichomikozės dažnumui, lyginant su kitais tyrimais (1–3, 18), įtakos galėjo turėti keletas priežasčių. Pirmą, pagal amžių varijuojanti tiriamųjų grupė. Antra, tyrimo duomenims įtakos galėjo turėti tiriamosios medžiagos paėmimo kokybė. Trečia, onichomikozė diagnozuota remiantis pasėlio rezultatais, o kitų tyrėjų (18) ir pagal mikroskopinio tyrimo duomenis.

Panašiai kaip kiti tyrėjai (7, 8, 10, 11) nagų grybinę infekciją mes nustatėme apie 20 proc. sergančiųjų žvyneline, bet ne dažniau nei tarp nesergančiųjų šia liga. Dėl onichomikozės tirti tik kliniškai pažeisti nagai, nes sveikuose naguose patogeninių grybų nustatoma retai (0,7 proc. atvejo) (6). Literatūros duomenimis (1) ir mūsų atlikto tyrimo duomenimis, dermatofitų pasėlyje nustatyta daugiau nei pusei tiriamųjų, rečiau – mielės ir pelėsiai. Kelių tyrimų metu (8, 12), išskyrus šį tyrimą, nustatyta, kad žvynelinės pažeistuose naguose dažniau aptinkama mielė nei dermatofitų (3 lentelė).

Šio tyrimo mikroskopinio tyrimo jautrumas dermatofitams yra 87,3 proc., mielėms atitinkamai – 18,6 proc. Literatūros duomenimis, diagnozuojant dermatofitus, fluorescencinė mikroskopija yra paprastas, greitas, jautresnis ir specifiskesnis tyrimas nei mikroskopija su kalio šarmu (KOH) (20). Palyginus šį metodą su kitais, nustatyta, kad biopsija ir histologinis tyrimas su jodo rūgšties reagentu (angl. *periodic acid-Schiff reagent, PAS*) yra jautriausias tyrimas onichomikozei nustatyti, antroje vietoje – KOH, trečioje – pasėlis (jautrumas atitinkamai – 92, 80 ir 59 proc.). Didžiausiu tyrimo specifiskumu pasižymi pasėlis (21). Onichomikozės diagnostikos

3 lentelė. Sergančiųjų žvyneline ir nesergančių žvyneline tiriamųjų mikologinių tyrimų rezultatų palyginimas, pateikiamas skirtingų tyrėjų

Tyrimo autorius, metai	Sergantieji žvyneline			Žvyneline nesergantys tiriamieji		
	N	dermatofitai (proc.)	mielės (proc.)	N	dermatofitai (proc.)	mielės (proc.)
H. Götz ir kt., 1974 (12)	100	14,0	16,0	1000	32,7	–
A. K. Gupta ir kt., 1997 (6)	561	8,0	0,5	922	4,4	0,3
H. Ständer ir kt., 2001 (8)	250	9,8	23,9	102	10,8	6,9
G. K. Larsen ir kt., 2003 (7)	79	10,1	12,7	142	8,5	4,9
Mūsų tyrimas	30	16,7	3,3	529	12,5	8,1

Tirti rankų ir kojų nagai (7, 8); tirti tik kojų nagai (6, 12).

N – tiriamųjų skaičius; (–) – duomenys nepateikti.

metodų tikslumas labai priklauso nuo nago mėginių paėmimo metodikos ir vietos. Nagų grybelinės infekcijos diagnostika žymiai pagerėja, kai mėginys paima apmokytas personalas, kai mėginys atliekamas ne iš distalinės bet iš proksimalinės pažeisto nago dalies, be to, medžiaga paimama elektriniu gražtu, bet ne išgrandant kiurete (22). Mūsų tyrimas neišvengė ribojimų. Retrospektyviai tirta maža sergančiųjų žvyneline imtis, tiriamoji medžiaga paimta nukerpant nagus ir (ar) išgrandant ragines mases.

Išvados

Onichomikozės dažnumas ir grybų rūšių pasiskirstymas pažeistuose naguose tarp sergančiųjų žvyneline ir šia liga nesergančių tiriamųjų nesiskiria. Nagų grybinė infekcija nustatoma mažiau nei trečdaliui pacientų, kurie turi pažeistus nagus. Daugiau kaip pusę onichomikozės atvejų sukelia dermatofitai, trečdali – mielės, dešimtadali – pelėsiai. Pasėlio rezultatai svarbūs diagnozuojant onichomikozę ir parenkant sisteminį gydymą.

Relationships between the incidence of onychomycosis and nail psoriasis

Sandra Kavaliauskienė¹, Romualda Povilionytė¹, Jūratė Jakubovskienė¹, Daiva Jasaitienė¹,
Skaidra Valiukevičienė¹, Renata Petrauskienė¹, Rūta Paulina Zarankienė¹,
Erika Skrodenienė², Astra Vitkauskienė²

¹Department of Skin and Venereal Diseases, Kaunas University of Medicine,

²Laboratory of Microbiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: onychomycosis; psoriasis; dermatophytes; yeasts; moulds.

Summary. The aim of the study was to determine the incidence of onychomycosis in affected nails among psoriatic and nonpsoriatic patients.

Material and methods. The study included 559 patients (168 males and 391 females) examined for fungal infection of nails using direct microscopy and culture tests.

Results. Of the 559 patients, 30 (5.3%) (9 males and 21 females) had psoriasis. The incidence of onychomycosis (determined according to positive results of culture tests) among psoriatic patients was 23.3% (7/30) as compared to 23.6% (125/529) among nonpsoriatic patients ($P>0.05$). Among psoriatic patients, dermatophytes were detected in 5 (71.4%) of the 7 cases, and in the remaining 2 cases, yeast and yeast-like fungi were found. Among nonpsoriatic patients, dermatophytes, yeast, and mould were detected in 66, 43, and 16 cases of the 125 positive cultures, respectively. The sensitivity of the microscopic examination versus culture for the identified dermatophytes and yeasts was 87.3% and 18.6%, accordingly.

Conclusions. There was no difference in the incidence of onychomycosis and distribution of fungal infections among psoriatic and nonpsoriatic patients. Onychomycosis was detected in less than one-third of the patients with clinically affected nails. The culture test is an important tool in diagnosing onychomycosis and selecting systemic treatment.

Literatūra

1. Szepletowski JC, Reich A, Garlowska E, Kulig M, Baran E. Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other. *Arch Dermatol* 2006;142:1279-84.
2. Veer P, Patwardhan NS, Damle AS. Study of onychomycosis: prevailing fungi and pattern of infection. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:53-6.
3. Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Ther* 2007;20:31-46.
4. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatology*. Berlin: Springer-Verlag; 2000.
5. Kaçar N, Ergin S, Ergin Ç, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2006;32:1-5.
6. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR 3rd, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:786-9.
7. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Br J Dermatol* 2003;83:206-9.
8. Ständer H, Ständer M, Nolting S. Incidence of fungal involvement in nail psoriasis. *Hautarzt* 2001;52:418-22.
9. Kovich OI, Soldano AC. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *J Dermatol Ther* 2007;20:11-6.
10. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003;317-21.
11. Hammerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:1125-8.
12. Götz H, Patiri C, Hantschke DM. Das Wachstum von Dermatophyten auf normalem und psoriatischem Nagelkeratin. *Mykosen* 1974;17:373-7.
13. Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Vitkauskienė A. Mielinių grybų jautrumas priešgrybiniams antibiotikams Kauno medicinos universiteto klinikose. (Susceptibility of yeasts to antifungal agents in Kaunas University of Medicine Hospital.) *Medicina (Kaunas)* 2006;42:294-9.
14. Grabauskas V, Misevičienė I, Padaiga Ž, Klumbienė J, Pet-

- kevičienė J, Zaborskis A, et al. Fundamentinė epidemiologija. (Fundamental epidemiology.) Kaunas: KMU leidykla; 2003.
15. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992;126(39):23-7.
 16. Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, et al. 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;43:641-8.
 17. Heikkilä H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol* 1995;133:699-703.
 18. Lapinskaitė G, Glazauskienė I. Pėdų onichomikozijų paplitimas Lietuvoje. Pirmasis įvertinimas: odos ligomis sergantys pacientai. (Prevalence of onychomycosis in Lithuania. First evaluation: in dermatological patients.) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2002;6:403-4.
 19. Čeburkovas O, Petkevičius A, Lapinskaitė G, Marčiukaitienė IO. Ligonių, sergančiųjų onichomikoze, analizės duomenys. Epidemiologinis tyrimas „Sveiki nagai 2000“. (Analysis of patients with onychomycosis in Lithuania. Epidemiological study “Healthy nails 2000.”) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2001;2:145-8.
 20. Haldane DJ, Robart E. A comparison of calcofluor white, potassium hydroxide, and culture for the laboratory diagnosis of superficial fungal infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990;13:337-9.
 21. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:193-7.
 22. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Collection of fungi samples from nails: comparative study of curettage and drilling techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:182-5.

*Straipsnis gautas 2009 01 19, priimtas 2010 03 05
Received 19 January 2009, accepted 3 March 2010*