

Onychomykózy

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Centrum pro léčbu dermatomykóz, Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Onychomykóza je infekční onemocnění nehtového aparátu způsobené mikroskopickými houbami: dermatofyty, kvasinkami (hlavně *C. albicans*) a nedermatofytickými oportunními hyfomycety. V 90 % případů jsou vyvolávajícím agens dermatofyty, nejčastěji *Trichophyton rubrum*. Šíření vyvolavatelů závisí na různých faktorech, patří k nim klimatické podmínky, zeměpisná poloha, migrace, diabetes mellitus, syndrom získané imunodeficiency a postižení periferních cév. Laboratorní diagnostika zahrnuje mikroskopické vyšetření, které prokazuje houbové elementy (mycelium a spory) ve vzorku nehtu a kultivaci, která slouží k určení druhu houby. Systémová terapie je téměř vždy úspěšnější než léčba lokální, která se používá u časných forem distálnělaterální subunguální onychomykózy (DLSO), superficiální bílé onychomykózy (SWO) a v případech, kdy je systémová terapie kontraindikována.

Klíčová slova: onychomykózy, klinický obraz, terapie.

Onychomycosis

Onychomycosis is an infection of the nail apparatus by microscopic fungi that include dermatophytes, yeasts (mainly *Candida* species) and nondermatophyte moulds. Dermatophyte infection, mostly due to *Trichophyton rubrum*, is the cause in over 90 % of cases. The distribution of different pathogens depends on various factors such as climate, geography, migration, diabetes, acquired immunodeficiency syndrome and peripheral arterial disease. Laboratory diagnosis consists of microscopy to visualize fungal elements (mycelia and spores) in the nail sample and culture to identify the species concerned. Systemic therapy is almost always more successful than topical treatment, which should only be used in very early DLSO and SWO, or when systemic therapy is contraindicated.

Key words: onychomycosis, clinical picture, therapy.

Med. Pro Praxi 2011; 8(2): 73–76

Etiologie

Termín „onychomykóza“ je širší než pojem „tinea unguium“ a zahrnuje houbové infekce vyvolané dermatofyty, kvasinkami a vzácně i oportunními vláknitými mikromycety (někdy označovanými jako plísně). Pojem „tinea unguium“ zahrnuje pouze dermatofytózy nehtů.

Nejčastějším původcem tinea nehtů je dermatofyt *Trichophyton rubrum* a *T. mentagrophytes*, ostatní dermatofyty jsou vzácnější a postihují spíše nehty rukou (*T. verrucosum*, *Epidermophyton floccosum*) (7). Oportunní mikromycety postihují téměř výhradně dystroficky změněné nehty, patří k nim např. *Scopulariopsis brevicaulis*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Aspergillus*, *Hendersonula*, *Scytalidium*. Pokud jsou prokázány kultivací, neznamená to, že jsou původcem infekce, spory těchto mikromycetů se vyskytují ubikviterně a kožní povrch a nehty pouze kolonizují, jen velmi vzácně jsou primárním patogenem. K potvrzení agens jsou v tomto případě nutné opakovaně pozitivní kultivace s časovým odstupem a současně pozitivní mikroskopický nálezy, při vyloučení přítomnosti dermatofytů. Přínosné je histologické vyšetření.

Kvasinkové infekce nehtů postihují téměř výhradně nehty rukou, nejčastěji je *Candida albicans*.

Prevalence

Podle nedávných studií postihuje onychomykóza 2,7 % až 10 % populace v závislosti na věku a geografické lokalizaci. Je vzácnější v rozvojových zemích a zemědělských oblastech, což souvisí s tím, že se zde trvale nenosí uzavřená obuv a naopak je mnohem častější u starších osob, u nichž je prevalence odhadována na 60 %, vzhledem k celoživotní expozici infekčnímu agens, poruchám periferního prokrvení, diabetu, artritidě, kostním abnormalitám a dalším přidruženým onemocněním (10). Incidence má stoupající tendenci především díky narůstajícímu počtu osob s imunodeficiencí.

Klinický obraz onychomykóz Onychomykózy vyvolané dermatofyty

Distálnělaterální subunguální onychomykóza (DLSO) je nejčastější. Začíná od volného okraje nehtu od hyponychia a šíří se laterálně a proximálně směrem k zadnímu nehtovému valu, ke kterému však nedosáhne. Bývá vždy spojena s tinea plošek nebo meziprstí. Postižený nehet postupně mění barvu, tvar a strukturu. Projevuje se subunguální hyperkeratózou, žlutými pruhy, drolivostí.

Proximální subunguální onychomykóza (PSO) začíná naopak od proximálního nehtového valu a kutikuly. Projevuje se jako leukonychia,

která se šíří distálně od zadního nehtového valu. Jedná se o vzácnou formu onychomykózy, setkáváme se s ní především u imunodeficitních pacientů.

Bílá superficiální onychomykóza (SWO) je jediný typ onychomykózy, který se šíří po horní ploše nehtu. Bílé křídovité hmoty na povrchu nehtu lze poměrně snadno odstranit a pod nimi je normální růžově prosvítající nehtová ploténka. Etiologickým agens je nejčastěji *T. mentagrophytes*, u dětí *T. rubrum*, vzácně oportunní mikromycety. Nebývá spojena s tinea nohou.

Totální dystrofická onychomykóza (TDO) je nejtěžší stupeň onychomykózy, kdy je celý nehet silně ztlustlý, deformovaný a rozpadá se. V tomto stadiu bývá už poškozena i zárodečná tkáň nehtu a může dojít k jizvení matrix, takže nehet zpravidla nelze úplně vyléčit (6).

Kvasinkové infekce nehtů

Kvasinkové infekce nehtů se dělí na čtyři typy: 1. chronická paronychia se sekundární dystrofií nehtů, 2. distální nehtová infekce, 3. chronická mukokutánní kandidóza a 4. sekundární kandidóza. Chronická paronychia postihují nehty rukou, velký vliv hraje macerace při častém máčení rukou. Distální kvasinková infekce bývá spojena s Raynaudovým fenoménem nebo jinou formou vaskulární insuficiency, klinicky připomíná

DLSO, ale subunguálních keratinových hmot je méně a nepostihuje nehty nohou. Sekundární kandidóza se vyskytuje v kombinaci s jiným onemocněním nehtů, např. psoriázou (9).

Komplikace

Napadené nehty jsou rezervoárem infekce, která se může šířit na další části těla. Onychomykózy zhoršují kvalitu života nejen kosmeticky, ale i omezením sportovních, pracovních i jiných denních aktivit. Často je provází bolestivost napadených nehtů v místě tlaku obuvi a nežídky jsou komplikovány bakteriální infekcí (erysipel). Deformované nehty mohou traumatizovat okolní tkáň, což je nebezpečné u pacientů s diabetem.

Diferenciální diagnóza

Psoriáza, ekzém, Reitřův syndrom, lichen planus, keratoderma blennorrhagicum, trauma, různé typy onychodystrofií (Beauovy linie, syndrom žlutých nehtů, leukonychia), periunguální fibromy, změny vyvolané podáváním léků, např. retinoidy nebo chemoterapeutiky.

Diagnostika

Nejjednodušší metodou je mikroskopické vyšetření s použitím 20% KOH, kultivační vyšetření má nižší záchytnost (kolem 40%), ale je nutné k přesnému určení vyvolávajícího agens (3, 6). Je nutno mít na paměti, že negativní kultivační nález onychomykózu nevylučuje. Další možností je histologické vyšetření, které se používá především při diferenciálně diagnostických rozpacích a k vyloučení nádorových onemocnění nehtů. Molekulárně genetické PCR metody se používají vzhledem k ceně pouze experimentálně.

Terapie

Perorální léčba je účinnější než lokální terapie, její účinnost zvyšuje aplikace antimykotických laků (např. amorolfín, ciclopiroxolamin) a mechanické a chemické odstraňování napadených částí nehtů, např. s použitím 40% urey. Vedlejší účinky systémové terapie se pohybují od 7–12,5% (8). Lokální monoterapie je účinná pouze u časných distálních infekcí a slouží k prevenci reinfekcí vyléčených nehtů. Děti by měly být léčeny lokálně a nebolestivým odstraňováním napadených částí, u těhotných žen je dávana přednost lokální terapii, jediným systémovým antimykotikem skupiny B pro ev. použití v těhotenství je terbinafin (1). Chirurgická ablace není doporučována s výjimkou zarůstajících a silně deformovaných nehtů.

Doporučený postup pro praktické lékaře

- Nej důležitější prevencí onychomykóz je včasná, pravidelná a dostatečně dlouhá léčba mykózy v mezprstech nohou a plosek, v léčbě je nutné pokračovat ještě 14 dní po vymizení příznaků.
- K systémové terapii onychomykóz nohou vyvolaných dermatofyty je vhodný terbinafin 250 mg denně po dobu 3 měsíců nebo itraconazol 400 mg denně v pulzním režimu (jeden týden v měsíci s následnou třítydenní pauzou).
- Nehty po ukončení doporučené léčby perorálním terbinafinem a itraconazolem nemusí mít normální vzhled. Terapeutické koncentrace perorálních antimykotik v nehtovém aparátu přetrvávají u nehtů ruky ještě 3 měsíce a u nehtů nohy po dobu 6 měsíců od ukončení terapie.
- Mykologické vyšetření má nejvyšší záchytnost před zahájením antimykotické terapie. Pokud byl pacient léčen, je nutno na měsíc před vyšetřením nehtů a 2 týdny před odběrem kožních šupin léčbu vysadit.
- Negativní kultivační nález onychomykózu nevylučuje a naopak pozitivní nález oportunních mikromycet nemusí vždy znamenat infekci, vhodné je odběr opakovat v odstupu 3 týdnů.
- Absolutní kontraindikací podávání perorálního itraconazolu je současná léčba terfenadinem, astemizolem, cisapridem, chinidinem, midazolamem, triazolamem a statiny.
- Lokální léčba je vhodná při postižení méně než 25% plochy nehtové ploténky nebo jako doplněk léčby celkové, kdy zvyšuje její účinnost. Nejlepším vehikulem lokálních antimykotik je nehtový lak, roztok, event. mast s ureou.
- Chemomechanická abraze nehtových plotének pilováním po předchozí aplikaci keratolytik významně redukuje fungální nálož a zlepšuje penetraci lokálních antimykotik do nehtové ploténky.

Perorální terapie

Terbinafin patří mezi allylaminy, byl syntetizován v roce 1974. V Evropě se užívá od r. 1991. Doporučené dávkování je 250 mg denně po dobu 8 (nehty rukou) nebo 12 týdnů (nehty nohou). Působí fungicidně bloádou enzymu skvalenepoxidázy při syntéze fungálního ergosterolu. K vyléčení dochází u 70% pacientů s dermatofytózou, k léčbě kvasinkové infekce musí být podáván dlouhodoběji, má nižší efekt na *C. albicans* než *C. parapsilosis* (5). K nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, GIT obtíže a exantémy. Při podávání může dojít k exacerbaci lupus erythematosus. Nedoporučuje se podávat u onemocnění jater a ledvin. Před zahájením léčby by měly být provedeny jaterní testy. U osob s imunodeficiencí by měl být při dlouhodobém podávání kontrolován krevní obraz. Ve srovnání s azoly vykazuje méně lékových interakcí, je třeba opatrnosti při podávání tricyklických antidepresiv. Lék lze podávat dětem a imunodeficientním pacientům.

Itraconazol je triazolové antimykotikum, byl syntetizován v r. 1980. Blokuje cytochrom P-450 dependentní C14- α -demetylázu při syntéze fungálního ergosterolu. Je doporučována pulzní terapie, 400 mg denně (2 $\times$ 200 mg/d) vždy jeden týden v měsíci s následnou třítydenní pauzou. Pro léčbu nehtů nohou jsou doporučovány tři pulzy, pro nehty rukou dva pulzy. K vedlejším účinkům patří GIT obtíže, bolesti hlavy a exantémy. Intenzita reakcí je nižší při pulzním než při kontinuálním dávkování. Je nutno monitorovat jaterní funkce. Nesmí být podáván pacientům s ventrikulární dysfunkcí a městnavým srdečním selháním v anamnéze. Azoly interferují s cytochromem CYP3A4 (itra-

conazol a ketoconazol) a CYP2C9 (flukonazol). Azolová antimykotika se nesmí užívat společně s léky určenými k léčbě alergie (terfenadin, astemizol a mizolastin); s prokinetikem cisapridem; s léky snižujícími hladinu cholesterolu (simvastatin a lovastatin); s léky proti nespavosti (midazolam a triazolam); s antipsychotikem pimozidem; s léky určenými k léčbě nepravidelností srdečního rytmu, obsahujícími např. chinidin a dofetilid. Itraconazol je vhodný k léčbě dermatofytóz i kandidóz, dle klinických studií dosahuje vyléčení průměrně u 54% pacientů. Další azolové antimykotikum je flukonazol, někteří autoři doporučují podávat flukonazol v dávce 150 mg 1krát týdně po dobu 9–18 měsíců (4, 10), ale lék je zatím spíše rezervován pro léčbu systémových mykotických infekcí a vulvovaginálních kandidóz. Použití ketokonazolu je limitováno potenciální hepatotoxicitou. Z tohoto důvodu není vhodný pro dlouhodobou léčbu onychomykóz a nedoporučuje se u dětí.

Vývoj nových antimykotik stále pokračuje. Ve studiích in vitro je vysoce účinný nedávno syntetizovaný arylguanidin abafungin inhibující enzym sterol-C24-metyltransferázu, který působí jak na rostoucí, tak na klidové formy dermatofytů (2).

Lokální léčba

Antimykotické laky jsou indikovány k zevnímu ošetření nehtů pokud není postižena lunula nebo pokud je kontraindikována systémová terapie. V České republice je registrován lak s amorolfinem, v USA a Kanadě a některých zemích EU lak s 8% ciclopiroxem a lak s 28% tioconazolem (8). Laky se používají většinou dvakrát týdně a léčba je doplňována mechanickým

a chemickým odstraňováním napadených částí nehtu (pilováním). K chemické nekrvavé ablaci lze použít např. 40% ureu buď v magistraliter krémě nebo v kombinaci s bifonazolem v sadě na nehty. Ostatní zevní antimykotické prostředky (roztoky, krémy, masti, zásypy) se používají především k léčbě tiney nohou a k prevenci rekurencí. V poslední době se objevují práce využívající laserterapii a fotodynamickou léčbu (11).

Profylaxe, prevence

Houby přežívají lépe ve vlhkém a teplém prostředí, dlouhodobě např. na dřevěných roštech podlah v sauně, na plovárnách, ve společných sprchách a lázeňských provozech. V těchto zařízeních je nutné nosit vlastní obuv a nohy profylakticky ošetřit např. antimykotickým sprejem. K dalším opatřením patří včasná léčba

interdigitálních mykóz a mykóz plosek, nošení prodyšné obuvi a obuvi s otevřenou špičkou, bavlněných ponožek, prevence pocení, antihi-drotika, případná dezinfekce obuvi. U recidivujících mykóz nohou se doporučuje dvakrát týdně promazat kůži plosek i prstů některým z antimykotických extern.

Literatura

1. Baran R, Hay RJ, Garduno JL. Review of antifungal therapy, part II: treatment rationale, including specific patient populations. *J Dermatolog Treat* 2008; 19(3): 168–175.
2. Borelli C, Schaller M, Niewerth M, et al. Modes of action of the new arylguanidine abafungin beyond interference with ergosterol biosynthesis and in vitro activity against medically important fungi. *Chemotherapy*. 2008; 54: 245–259.
3. Elewski B. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(2): 6–9.
4. Gupta AK, Lambert J, Revuz J, Shear N. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses. *Eur J Dermatol*. 2001; 11(1): 6–10.

5. Gupta AK, Shear NH. A risk-benefit assessment of the newer oral antifungal agents used to treat onychomycosis. *Drug Saf* 2000; 22(1): 33–52.

6. Jedličková A, Mašata J, Skořepová M. Lokální mykózy. Praha: Jessenius Maxdorf, 2008.

7. Kuklová I, Kučerová H. Fungal infections in Prague, Czech Republic, between 1987 and 1998. *Mycoses* 2001; 44: 493–496.

8. Litvik R. Lokální a systémová léčba onychomikoz – doporučení pro praxi. *Remedia on line*, 1/2009.

9. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 402–410.

10. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003; 149(Suppl. s 65): 5–9.

11. Smijs TG, Pavel S. The susceptibility of dermatophytes to photodynamic treatment with special focus on *Trichophyton rubrum*. *Photochem Photobiol* 2011; 87(1): 2–13.

doc. MUDr. Ivana Kuklová, CSc.

Centrum pro léčbu dermatomikoz

Dermatovenerologická klinika

1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2

ivana.kuklova@lf1.cuni.cz

