

Kandidijaza usne šupljine

prof. dr. sc. Marinka Mravak-Stipetić

Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Oralna kandidijaza jedna je od najčešćih oralnih infekcija. Imuni sustav domaćina najmoćniji je čimbenik u zaštiti od infekcije i često najodgovorniji za kliničke manifestacije kandidijaze. Važnost imunskog sustava najbolje pokazuje trajna prisutnost kandidijaze u bolesnika s HIV bolesti. Najčešći oblik bolesti je pseudomembranozna kandidijaza, koja pretežno zahvaća sluznicu obraza, dorzuma jezika i nepca. Gljivična infekcija iz usta može se proširiti i na sluznicu dišnog i probavnog sustava i perioralni dio kože lica. Kandidijaza se liječi lokalno i sustavno antimikoticima iz grupe poliena i azola. Lokalni antifungici predstavljaju lijek izbora u lokaliziranim oblicima bolesti u bolesnika sa normalnom imunosti dok je sustavna terapija potrebna u slučaju proširene infekcije u imunosuprimiranih bolesnika. Potrebno je pri tom voditi računa o izboru antimikotika, njegovim nuspojavama i interakcijama s drugim lijekovima

Kandidijaza opisuje šaroliku grupu bolesti izazvanih ubikvitarnim, saprofitnim gljivicama roda *Candida*, koja obuhvaća više vrsta gljivica, od kojih je *Candida albicans* najzastupljenija. Iako se u obriscima sluznice usta nositelja i bolesnika s oralnom kandidijazom mogu dokazati i druge vrste gljivica kao što su *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida pseudotropicalis* i dr., u 80% slučajeva izoliraju se *C. albicans*, *C. glabrata* i *C. tropicalis*. U bolesnika s HIV bolesti zapažen je pomak u vrsti od *C. albicans* prema *C. glabrati* i *C. krusei*.

Candida je komenzalni organizam i dio normalne oralne flore. Najčešće stanište *Candide* u ustima je površina jezika pa se gljivica može dokazati na kulturi iz obrisaka sluznice dorzuma jezika u 50% zdravih osoba, što ne predstavlja patološki nalaz.

Istovremeno, *Candida* nosi obilježja oportunog patogena, koji je, iako slabih invazivnih sposobnosti, sposoban izazvati oportunističku infekciju u usnoj šupljini, ako za to postoje stvoreni uvjeti.

Neville i sur.¹ istaknuli su tri opća čimbenika koja mogu voditi u klinički evidentnu oralnu kandidijazu: 1) imuni status domaćina, 2) stanje oralne sluznice, i 3) karakterističan oblik *C. albicans* (nalaz hifa obično je povezan s infekcijom).

Imuni sustav domaćina najmoćniji je čimbenik u zaštiti od infekcije *Candidom* i često najodgovorniji za kliničke manifestacije kandidijaze. Važnost imunskog sustava najbolje pokazuje trajna prisutnost kandidijaze u bolesnika s HIV bolesti. Postoje i drugi isto tako važni čimbenici koji mijenjaju otpornost domaćina, a navedeni su u TABlici 1.

Oralna kandidijaza jedna je od najčešćih oralnih infekcija. Njezinom nastanku mogu pridonijeti i čimbenici koji mijenjaju okoliš usne šupljine te posredno ili neposredno utječu na otpornost i stanje oralne sluznice (TABLICA 2).

Tablica 1. Čimbenici koji mijenjaju otpornost domaćina

• Krvne diskrazije ili uznapredovale neoplazme
• Dob (novorođenčad, djeca i starije osobe)
• Terapija zračenjem/kemoterapija
• HIV bolest ili drugi imunološki poremećaji
• Hormonalni poremećaji (hipotireoidizam i hipoparatiroidizam)
• Diabetes mellitus
• Trudnoća
• Terapija kortikosteroidima/hipoadrenokortikizam

Kandidijaza usne šupljine javlja se u nekoliko različitih kliničkih slika. Podjela oralne kandidijaze učinjena je prema:

- pojavi i trajanju infekcije (akutna i kronična),
- kliničkim obilježjima, uključujući boju promjena (bijeke naslage, crvena sluznica),
- morfološkim obilježjima (atrofična sluznica, keratotična sluznica),
- mjestu promjena u ustima (jezik = romboidni glositis, sluznica tvrdog nepca = protetski stomatitis, oblažuća sluznica usta = žarišna kandidijaza, kut usana = *cheilitis angularis*, oralna sluznica+koža-vlasište-nokti = mukokutna kandidijaza).

Na temelju navedenih kriterija postavljena je klasifikacija oralne kandidijaze koja obuhvaća sljedeće oblike bolesti²:

1. Akutna pseudomembranozna (mlječac, *soor* ili *thrush* (engl.))
2. Akutna atrofična (antibiotski stomatitis)
3. Kronična atrofična
 - *Stomatitis prothetica*
 - *Cheilitis angularis*
 - *Glossitis rhombica mediana*
4. Kronična hiperplastična/hipertrofična
 - kandidijalna leukoplakija
 - papilarna hiperplazija nepca kod protetskog stomatitisa
 - nodularni romboidni glositis
5. Mukokutana
 - pridružena endokrinopatijama (vezano uz nasljedne sindrome)
 - kronična kod timoma i pridruženih autoimunih bolesti
 - lokalizirana (infekcija usta, kože i noktiju)
 - difuzna (prošireni oblik s razvojem kandidijalnih granuloma)
 - vezana uz imunodeficijencije (HIV).

Tablica 2. Čimbenici koji mijenjaju otpornost sluznice usne šupljine

• Suhoća usta (Xerostomia)
• Antibiotička terapija (lokalna i sustavna)
• Slaba ili nikakva higijena usta, zubi i zubnih proteza
• Loša i nedostatna ishrana te bolesti probavnog sustava
• Nedostatak željeza, folne kiseline i vitamina
• Pušenje duhana
• Oralna epitelna displazija



Slika 1. Akutna atrofična kandidijaza



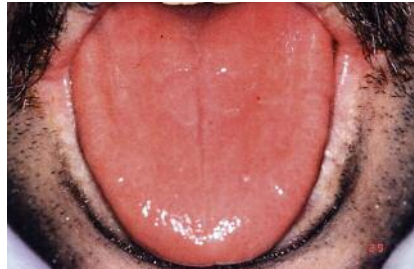
Slika 2. Akutna pseudomembranozna kandidijaza



Slika 3. Cheilitis angularis



Slika 4. Kandidijalna leukoplakija na jeziku



Slika 5. Kronična atrofična kandidijaza



Slika 6. Mukokutana kandidijaza-promjene na noktima

Najčešći oblik oralne kandidijaze je **pseudomembranozna kandidijaza**, koja pretežno zahvaća sluznicu obraza, dorzuma jezika i nepca. Karakterizira je stvaranje mliječno-bijelih naslaga na sluznici koje se lako skidaju, a ispod njih ostaje eritematozna sluznica koja točkasto prokrvari. Potrebno je razlikovati ove naslage od bijelih naslaga na oralnoj sluznici koje predstavljaju nakupine bakterija i odljuštenih epitelnih stanica, a posljedica su loše higijene usta. Ovaj oblik kandidijaze poznat i po imenu *soor* javlja se u najranijoj životnoj dobi kod novorođenčadi, ali prati i stariju životnu dob, osobito bolesnike s diabetes mellitusom i one na dugotrajnijoj terapiji antibioticima i imunosupresivima. Infekcija brzo prolazi nakon lokalne terapije antimikoticima iz grupe poliena (nistatin) i azola (miconazol, clotrimazol), a sustavna terapija (ketoconazol, itraconazol, fluconazol i amfotericin B) potrebna je samo u slučaju imunosuprimiranih bolesnika. Amfotericin B preporuča se u SAD-u u slučaju rezistencije na azole, ali zbog poznatih nuspojava i nefrotoksičnosti u nas se ne propisuje u liječenju oralne kandidijaze. Dijagnoza pseudomembranozne kandidijaze postavlja se pretežno već na temelju kliničke slike, a *Candida* se može dokazati inokulacijom obriska na selektivni medij, *Sabouraud agar*.

Akutna atrofična kandidijaza ili antibiotska upala usta (engl. *Antibiotic sore mouth, antibiotic stomatitis*) posljedica je dugotrajne antibiotske terapije uslijed koje dolazi do superinfekcije *Candidom*. Cjelokupna oralna sluznica je upaljena, crvena i vrlo osjetljiva, a sluznica dorzuma jezika glatka, bez filiformnih papila (atrofična) i žarkocrvena. Obično je prisutno pečenje jezika i poremećaj okusne osjetljivosti. Bolesnici s kroničnim nedostatkom željeza također mogu imati sklonost razvoju ovog oblika kandidijaze. Liječi se uglavnom lokalnom terapijom, mikonazol gelom ili kremom, odnosno nistatin kapima.

Kronična atrofična kandidijaza ima tri poznata klinička oblika, koja se mogu javiti zasebno, ali nerijetko se javljaju sva tri istodobno u istog bolesnika. Prvi i najučestaliji oblik je *stomatitis protetica*, koji se javlja u više od 50% nositelja zubnih proteza. Karakterizira ga upala i eritem sluznice samo onog dijela nepca koje je pokriveno bazom proteze. *Candida* se može dokazati na kulturi obriska sluznice nepca, kao i s izbrusaka materijala baze proteze. To je važno imati u vidu pri liječenju protetskog stomatitisa, čija terapija treba obuhvatiti terapiju sluznice, ranije spomenutih antimikotici- ma, i terapiju proteze. Proteza se uranja i ostavlja preko noći u otopinu

postojanog antiseptika (npr. klorheksidin i octenidindihidroklorid) ili bornu vodu. Drugi oblik je angularni *cheilitis* ili žvale, koji dobro odgovara na lokalnu antimikotsku terapiju nakon što se dokaže gljivična infekcija. Bez prethodnog dokaza gljivične infekcije ne smije se *a priori* zaključivati o *Candidi* kao jedinom uzroku jer ovaj oblik *cheilitisa* može biti posljedica i nekog drugog poremećaja (gubitka visine zagriža zbog gubitka zuba ili zbog loše proteze, hipovitaminoze B2, nedostatka željeza, sideropenične anemije, infekcija strepto i stafilokokima). U slučaju dokaza i bakterijske infekcije uz gljivičnu, terapija se uspješno provodi premazivanjem kutova usana topikalno kremama koje sadrže kombinaciju klotrimazola, betametazona i gentamicina. *Glossitis rhombica mediana* kao treći oblik prepoznaje se po karakterističnoj kliničkoj slici: pojavi eritema u obliku romba na stražnjoj trećini sluznice dorzuma jezika. Eritem može zamijeniti pojava čvorastih zadebljanja sluznice jezika pa nastaje nodularni romboidni *glossitis* koji se opazi u HIV bolesnika. Liječi se topikalno antimikoticima, mikonazol gelom ili kremom, klotrimazol kremom, nistatin kapima.

Kronična hiperplastična kandidijaza ili kandidijalna leukoplakija nastaje kao posljedica prodora *Candide* u dublje slojeve epitela gdje se počinje razmnožavati, što izaziva upalni, proliferativni odgovor tkiva domaćina. Kao posljedica toga nastaju bijeli plakovi (nalik leukoplakiji) na sluznici obraza, retroangularno, na nepcu i jeziku koji se, za razliku od bijelih naslaga u pseudomembranoznoj kandidijazi, ne mogu skinuti obriskom sa sluznice. Razlikovanje kandidijalne leukoplakije od leukoplakija druge etiologije temelji se na nalazu hifa u preparatu tkiva bojenom PAS metodom.

U kandidijalnoj leukoplakiji pojava epitelnje displazije čak je 4-5 puta češći nalaz negoli u leukoplakijama druge etiologije. Dokazani hiperplastični učinak *Candide* na epitel *in vitro* ukazuje da *Candida* može biti i promotor karcinogeneze, a ne samo bezazleni čimbenik oportunističke infekcije. Terapija se provodi lokalno antimikoticima u kombinaciji s preparatima salicilne kiseline ili tretinoinom isključivo topikalno.

Kronična mukokutana kandidijaza zahvaća istodobno više sluznica, kožu, nokte, vlasište i druga tkiva, a razvija se kao rezultat oštećene T-stanične imunosti u bolesnika. Opisano je nekoliko oblika vezanih uz endokrinopatije koje se javljaju u sklopu nekih nasljednih sindroma, zatim kod bolesti timusa i u nekim autoimunim bolestima. Oralne i kutane lezije liječe se trajnim uzimanjem

sustavnih antimikotika (flukonazol, ketokonazol), a ukoliko se liječenje prekine, lezije vrlo brzo recidiviraju.

U dopunu polienima, kao najstarijoj grupi lijekova u liječenju kandidijaze, od kojih se po svojim antibiotskim obilježjima ističe i danas "dobri stari" nistatin, u kliničku praksu u novije vrijeme uvedeni su derivati imidazola (klotrimazol), prvenstveno za topikalnu primjenu. Za sustavnu terapiju koriste se ketokonazol, itrakonazol i flukonazol. Flukonazol i polien amfotericin B mogu se dati i intravenozno u liječenju rezistentnih oblika kronične mukokutane i difuzne mukokutane kandidijaze uz nužno praćenje jetrene i bubrežne funkcije.

Oprez je potreban pri propisivanju navedenih azola u sustavnoj terapiji s obzirom na niz nuspojave koje ti lijekovi mogu izazvati. Kad je davanje tih lijekova ograničeno na kraći rok, nuspojave – porast enzima jetre, abdominalne boli ili svrbež – rijetke su. Flukonazol je djelotvorniji od ketokonazola, ali dulja primjena može dovesti do rezistencije na lijek. To je opaženo u bolesnika s HIV bolesti u kojih je oralna kandidijaza liječena flukonazolom. Iako ga u takvim slučajevima može zamijeniti itrakonazol, ipak flukonazol ostaje glavno uporište u terapiji oralne kandidijaze u HIV bolesnika. Međutim, dobro je znati da flukonazol djeluje s nizom drugih lijekova te se mora propisivati uz oprez u bolesnika koji primaju antikoagulantne lijekove, fenitoin, ciklosporin i oralne hipoglikemike. Sa sedativima triazolamom ili midazolom azoli pojačavaju sedaciju. Uzimanje azola s oralnim antidijabeticima pospješuje hipoglikemiju. Azoli uzeti s antikoagulantnim lijekom varfarinom usporavaju zgrušavanje krvi. Istovremeno uzimanje ketokonazola (ili itraconazola) i cisaprida ili antihistaminika (terfenadina ili astemizola) povezano je s pojavom ventrikularnih aritmija i ozbiljnih kardiovaskularnih poremećaja. Sustavna primjena azola u liječenju oralne kandidijaze tijekom trudnoće se ne preporuča, kako za zdrave žene tako i za oboljele od HIV bolesti.³ Za liječenje ili prevenciju oralne kandidijaze preporuča se topikalna primjena nistatina, dok se amfotericin B tijekom trudnoće nastoji izbjeći zbog nefrotoksičnog djelovanja i razvoja anemije. Oralna kandidijaza u djece može se liječiti lokalno nistatin kapima (2-6 ml svakih 6 sati) te mikonazol oralnim gelom ili klotrimazol pastilama. Gentiana violet se ne preporuča, kako zbog lošeg estetskog učinka (intenzivno bojenje sluznice i zuba plavoljubičasto), čime se maskira i prava klinička slika, tako i zbog moguće toksične reakcije na sluznici i konačno upitnog terapijskog djelovanja. **M**

LITERATURA

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 163-9.
2. Lynch DP. Oral Candidiasis: history, classification and clinical presentation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78(2):189-93.
3. Rosenberg SW, Arm RN, eds. Clinician's Guide to treatment of Common Oral Conditions. Baltimore: The American Academy of Oral medicine, 1997; 5-7.