

# Grzybica paznokci

Aleksandra Batycka-Baran, Wojciech Baran

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

kierownik kliniki: prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

**Słowa kluczowe:** grzybica paznokci, leczenie.

## Streszczenie

Zakażenia grzybicze skóry i jej przydatków oraz błon śluzowych stanowią istotną grupę chorób infekcyjnych u ludzi. Średnia częstość występowania grzybicy paznokci jest oceniana na ok. 2-13% populacji ogólnej i z roku na rok jest coraz większa. Wśród schorzeń predysponujących do wystąpienia grzybicy paznokci wymienia się: cukrzycę, choroby naczyń obwodowych, neuropatię i zaburzenia układu immunologicznego. Złotym standardem w diagnostyce pozostaje badanie mikologiczne, chociaż wciąż rozwijane są nowe metody wykrywania patogenów grzybiczych, m.in. z zakresu biologii molekularnej. W terapii stosuje się leczenie ogólne, miejscowe i skojarzone, z czego najskuteczniejszą formą wydaje się terapia skojarzona. Niestety, niepowodzenia lecznicze i nawrotowe reinfekcje są wciąż problemem w leczeniu grzybicy paznokci. Pojawiają się ciągle propozycje nowych schematów leczenia ogólnego i miejscowego, a dodatkowo nowe leki przeciwgrzybicze mogą poszerzyć spektrum dostępnych terapii.

**Key words:** onychomycosis, treatment.

## Abstract

Fungal infections of the skin, its appendages and mucous membranes are important part of infectious diseases in humans. Onychomycosis affects about 2-13% of the population and the morbidity increases every year. There are some diseases that predispose to this infection e.g. diabetes, peripheral circulation disorders, neuropathy and immune system disturbances. Mycological examination is currently a gold standard for the diagnosis but other diagnostic tools e.g. molecular genetics techniques are developed. In the treatment three main strategies are present now: topical, oral and combination treatment, from which the last one seems to be the most effective. Treatment failure and stubborn re-infections remain problems in the management of the onychomycosis. The new regimens of oral and topical treatment are proposed and new antifungals which were recently developed broaden the treatment possibilities.

## Wprowadzenie

Grzybica paznokci (onychomikoza) jest jednym z najczęstszych schorzeń spotykanych w codziennej praktyce dermatologicznej. Odpowiada ona za niemal 50% zmian chorobowych aparatu paznokciowego. Zmiany chorobowe częściej dotyczą płytek paznokciowych stóp, co związane jest m.in. z ich wolniejszym wzrostem.

Średnia częstość występowania grzybicy paznokci jest oceniana na ok. 2-13% populacji ogólnej. Wyniki badania epidemiologicznego Achilles, opublikowane w 2003 r. i obejmujące niemal 100 tys. pacjentów z 16 krajów Europy, wykazały jej występowanie u niemal 30% badanych.

Choroba ta stanowi duży problem terapeutyczny, a jej leczenie jest długotrwałe i żmudne. Wykazano, że prowadzi ona do obniżenia jakości życia, co spowodowane jest m.in.: poczuciem dyskomfortu, utratą pewności siebie, a nawet depresją.

## Etiologia

Głównym patogenem powodującym grzybicę paznokci są grzyby dermatofitowe, które odpowiadają za ok. 90% wszystkich przypadków tej choroby. Dominują tutaj dwa gatunki: *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes* var. *granulosum*. W pozostałych 10% przypadków czynnikiem etiologicznym są grzyby drożdżopodobne,

wśród których najczęściej izolowanym gatunkiem jest *Candida albicans* oraz grzyby pleśniowe, głównie *Scopulariopsis brevicaulis*.

Grzybica paznokci, jak wspomniano wcześniej, najczęściej dotyczy paznokci stóp (w ok. 80%), głównie dużych palców. Grzybica paznokci rąk zwykle towarzyszy infekcji grzybiczej paznokci stóp. Zażycie przez proces chorobowy jedynie paznokci rąk jest rzadkie i występuje głównie w przypadku zakażenia grzybami drożdżopodobnymi. Drożdżycy paznokci pojawia się najczęściej u kobiet oraz u pracowników niektórych działów przemysłu spożywczego, co wydaje się być związane z częstą ekspozycją na wilgoć oraz produkty spożywcze zawierające cukier.

### /// Czynniki ryzyka

Na rozwój grzybicy paznokci wpływają zarówno czynniki środowiskowe, jak i predyspozycje genetyczne. Grzybica paznokci może wystąpić w każdym wieku, częściej jednak dotyczy osób starszych, na co wpływ ma m.in. wolniejszy wzrost płytki paznokciowej i jej gorsze ukrwienie, związane z częstszym występowaniem zaburzeń krążenia obwodowego w tej grupie chorych (ramki: 1 i 2)

Wykazano również wpływ czynników genetycznych na rozwój grzybicy paznokci. Zaobserwowano, że choroba ta występuje częściej w pewnych rodzinach, natomiast nie pojawia się u osób

#### Ramka 1. Czynniki ryzyka grzybicy paznokci

starszy wiek
częste urazy paznokci
płeć męska
uprawianie sportu
noszenie ciasnego obuwia
praca w wilgotnych i ciepłych warunkach
korzystanie z miejsc użyteczności publicznej (m.in. baseny, sauny, przebieralnie)
infekcje grzybicze w innej lokalizacji, szczególnie obejmujące skórę rąk i stóp
czynniki genetyczne

#### Ramka 2. Schorzenia predysponujące do wystąpienia grzybicy paznokci

cukrzyca
choroby naczyń obwodowych
neuropatie
zaburzenia układu immunologicznego

niespokrewnionych, żyjących w tym samym środowisku. Wstępne badania dotyczące problemu genetycznego uwarunkowania podatności na infekcje grzybicze wykazały obecność antygenu HLA-DR52 tylko w grupie osób chorych i antygenu HLA-DR53 jedynie wśród zdrowych ochotników z grupy kontrolnej. Nie można jednak na obecnym etapie badań formułować jednoznacznych wniosków i problem ten wymaga kolejnych eksperymentów.

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny grzybicy dermatofitowej zależy m.in. od mechanizmu infekcji i zaawansowania procesu chorobowego.

Objawy choroby obejmują:

- zmianę zabarwienia płytki paznokciowej (chromonychia)
- rogowacenie podpaznokciowe i pogrubienie płytki paznokciowej (pachyonychia)
- oddzielenie się płytki paznokciowej od łożyska (onycholiza)
- jej kruchość i łamliwość (onychoreksja)
- w zaawansowanych postaciach może dojść do pogrubienia, powiększenia i szponowatości paznokcia (onychogryfoza) oraz zniekształcenia i zniszczenia płytki paznokciowej (onychodystrofia).

Infekcja grzybicza najczęściej obejmuje jedną lub dwie płytki paznokciowe, zwykle nie występuje stan zapalny wałów paznokciowych. Często zajęty jest paznokieć pierwszego i piątego palca stopy, co może być związane z uciskiem wywieranym przez obuwie.

Wyróżnia się pięć postaci klinicznych grzybicy dermatofitowej, przedstawionych w tab. 1. (s. 20).

**Tabela 1. Postacie kliniczne grzybicy dermatofitowej**

Postać	Opis
<p><b>I.</b> Grzybica dystalna i boczna podpłytkowa (distal and lateral subungual onychomycosis; DLSO)</p>	<p>Najczęstsza postać, która wywołana jest głównie przez <i>Trichophyton rubrum</i>. Dermatofit wnika do paznokcia od jego końca dystalnego i/lub od strony bocznej, a infekcja obejmuje również łożysko i postępuje dośrodkowo. Postać ta manifestuje się początkowo białawym lub żółtawokremowym przebarwieniem zajętej części płytki paznokciowej, jej zmatowieniem, kruchością i łamliwością. Z czasem paznokieć stopniowo oddziela się od łożyska (onycholiza), dochodzi do rogowacenia podpaznokciowego i pogrubienia płytki paznokciowej.</p>
<p><b>II.</b> Grzybica paznokci powierzchniowa (superficial onychomycosis; SO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obejmuje prawie wyłącznie paznokcie stóp i często towarzyszy grzybicy międzypalcowej stóp. Postać ta wywołana jest zwykle przez <i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>. Na grzbietowej powierzchni paznokcia występują zlewające się, kredowobiałe, „proszkowate” plamy, które są kruche i łatwo można je usunąć mechanicznie. Penetracja dermatofitów w głąb płytki jest tu minimalna.</li> <li>• Oprócz postaci białej powierzchniowej grzybicy paznokci (white superficial onychomycosis – WSO), opisanej powyżej, wyróżnia się również czarną powierzchniową onychomycozę (black superficial onychomycosis – BSO), która może być wywołana przez <i>Trichophyton rubrum</i> lub grzyb niedermatofitowy – <i>Scytalidium dimidatum</i>; w tym przypadku kolor zajętej płytki jest niemal czarny.</li> </ul>
<p><b>III.</b> Postać wewnątrzpłytkowa (endonyx onychomycosis; EO)</p>	<p>Rzadka w naszej szerokości geograficznej postać grzybicy paznokci. Infekcja rozwija się tutaj wewnątrz płytki paznokciowej, nie obejmując zwykle łożyska. Postać ta wywołana jest często przez <i>Trichophyton violaceum</i> oraz <i>Trichophyton soudanense</i>, a jej objawem jest białawe, plamiste zabarwienie płytki, która łatwo się rozwarstwia i można usunąć jej górne fragmenty.</p>
<p><b>IV.</b> Odmiana podpłytkowa proksymalna (proximal subungual onychomycosis; PSO)</p>	<p>Znacznie rzadsza; występuje głównie u osób z zaburzeniami układu immunologicznego. Dotyczy często paznokci rąk i wywołana jest zwykle przez <i>Trichophyton rubrum</i>. Dermatofit wnika do płytki paznokciowej od strony proksymalnego wału paznokciowego, zajmując macierz paznokcia, a następnie płytkę paznokciową. Schorzenie rozpoczyna się zwykle jako biała plama w bliższej części płytki (<i>leukonychia mycotica</i>). Jest to postać trudna do opanowania, zaś uszkodzenie macierzy paznokcia może prowadzić do upośledzenia jego wzrostu, a nawet do nieodwracalnej utraty płytki paznokciowej.</p>
<p><b>V.</b> Całkowita dystroficzna onychomikoza (total dystrophic onychomycosis; TDO)</p>	<p>Najcięższa postać grzybicy paznokci. Może być następstwem każdej z powyższych postaci albo być schorzeniem pierwotnym w przebiegu przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych (<i>chronic mucocutaneous candidiasis – CMC</i>). Postać TDO jest także spotykana częściej u osób zakażonych wirusem HIV.</p>

Charakterystyczną cechą grzybicy paznokci wywołanej przez grzyby drożdżopodobne jest towarzyszący jej stan zapalny wałów paznokciowych, które stają się obrzęknięte i zaczerwienione. Stan ten określany jest terminem paronychia. W przebiegu infekcji często dochodzi do zajęcia macierzy paznokcia. Nowo powstająca płytka paznokciowa wykazuje poprzeczne pobruzdowanie, tzw. bruzdy Beau.

Objawem zakażenia jest także pogrubienie, zmatowienie i zmiana zabarwienia płytki paznokciowej, która staje się szarozółta. U części chorych występuje onycholiza. W niektórych przypadkach może dojść do częściowego lub całkowitego zniszczenia paznokci, szczególnie w przebiegu przewlekłej drożdżycy skóry i błon śluzowych.

*Pleśńnica paznokci* spowodowana przez *Scopulariopsis brevicaulis* zajmuje głównie paznokcie paluchów, prawdopodobnie ze względu na kontakt z wewnętrzną powierzchnią obuwia, będącą rezerwuarem grzyba. Charakterystyczne jest występowanie białozółtawych, podłużnych pasm prześwitujących przez nienaruszoną powierzchnię płytki oraz obecność kruchych mas rogowych pod paznokciem. Nie dochodzi do onycholizy.

### Diagnostyka

Podstawą prawidłowego rozpoznania zakażeń grzybiczych paznokci i identyfikacji patogenu pozostaje badanie mikologiczne, które stanowi złoty standard diagnostyczny. Niewykonanie tego badania może prowadzić do błędów terapeutycznych. Wiele innych chorób może wpływać na wygląd płytki paznokciowej, m.in.: choroby uwarunkowane genetycznie, choroby dermatologiczne i układowe oraz urazy.

Badanie mikologiczne składa się z badania bezpośredniego i hodowli. Kluczowym i krytycznym jego elementem jest pobranie materiału, który według zaleceń powinien pochodzić z proksymalnej części zmian chorobowych. Wiąże się to często z dyskomfortem dla pacjenta, wymaga też

większej ilości czasu. Niezmiernie istotne jest także, by narzędzia używane do pobierania materiału były sterylne. Badanie bezpośrednio wykonywane jest z użyciem 10-20% roztworu zasady potasowej (KOH), która rozjaśnia elementy płytki paznokciowej i umożliwia zaobserwowanie elementów grzyba. Jako dodatek przyspieszający ten proces stosuje się dwumetylosulfotlenek (DMSO). Metodą zwiększającą czułość i swoistość badania bezpośredniego jest zastosowanie kalkofluoru, który wiąże celulozę i chitynę; w świetle ultrafioletowym widoczne są elementy grzyba. Badanie bezpośrednio jest tanie i szybkie – wynik otrzymuje się w ciągu 30 minut, nie pozwala to natomiast na określenie gatunku patogenu.

Drugą część badania mikologicznego stanowi założenie hodowli na określonych podłożach, najczęściej na podłożu Sabouraud i na podłożu Sabouraud z dodatkiem aktidionu (cykloheximid). Materiał inkubuje się przez okre-

ślony czas w odpowiedniej temperaturze. Badanie to umożliwia dokładniejsze określenie patogenu i identyfikację gatunkową. Jest to badanie dokładne, ale wynik np. dla grzybów dermatofitowych otrzymuje się dopiero po 4 tygodniach. Do rzadziej

stosowanych metod należy biopsja i badanie histopatologiczne z zastosowaniem odpowiednich barwień, takich jak: PAS, błękit toluidyny, hematoxylina i eozyjna, czy impregnacji srebrem.

Wciąż opracowywane są także nowe metody diagnostyczne, których jednak nie stosuje się rutynowo. Jedną z nich jest metoda immunologicznej detekcji grzybów, z zastosowaniem znakowanych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko określonym ich antygenom.

Rozwijane i udoskonalane są również metody biologii molekularnej, takie jak łańcuchowa reakcja polimeryzacji (polymerase chain reaction – PCR) i PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, RFLP).

---

**Bada niebezpieczne jest tanie i szybkie – wynik otrzymuje się w ciągu 30 minut, nie pozwala to natomiast na określenie gatunku patogenu**

---

## Leczenie

Należy pamiętać, że w przypadku rozpoznania grzybicy paznokci, nawet przy niewielkim nasileniu zmian, zawsze konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia. Nieleczona grzybica paznokci może szerzyć się na pozostałe paznokcie i doprowadzić nawet do zniszczenia płytki paznokciowej. Dodatkowo może spowodować zakażenie w innym miejscu, np. na dłoniach, a także być przyczyną skórnych reakcji alergicznych, tzw. mikidów. Chory jest również źródłem infekcji dla innych ludzi. Leczenie grzybicy paznokci jest trudne, długotrwałe i wymaga dobrej współpracy z pacjentem.

### Leczenie miejscowe

Wskazaniem do leczenia miejscowego jest grzybica paznokci bez zajęcia macierzy. Jedynie we wczesnych stadiach grzybicy dystalnej i bocznej podpłytkowej, a także w odmianie powierzchniowej może być ono wystarczające. Jego niewątpliwą zaletą jest brak działań ubocznych i interakcji obecnych przy terapii systemowej.

Wcześniejsze formuły leków (maści, kremy, płyny) nie zapewniały przylegania, penetracji oraz odpowiednio długiego kontaktu. Tę sytuację zmieniło wprowadzenie lakierów leczniczych.

**Amorolfina** dostępna na rynku w postaci lakieru jest związkiem z rodziny morfolin i działa poprzez hamowanie syntezy ergosterolu (blokuje enzymy – 14 $\alpha$ -reduktazę i 7,8 $\Delta$ -izomerazę), co powoduje zahamowanie wzrostu grzyba. Wrażliwe na nią są grzyby dermatofitowe, drożdżopodobne, ale nie pleśnie.

Drugą substancją dostępną w formie lakieru jest **cyklopiroks** – pochodna pirydynonu. Działa on jako substancja chelatująca i wpływa na enzymy mitochondrialne zależne od żelaza, oprócz tego zaburza transport do komórek grzyba, co redukuje syntezę białek i kwasów nukleinowych. Ma bardzo szerokie spektrum działania – na niemal

wszystkie ludzkie patogeny grzybicze. Zaletą tych preparatów jest długi kontakt z paznokciem oraz wzrost stężenia leku po odparowaniu rozpuszczalnika – dla lakierów z amorolfiną z 5% do 19,8%, a z cyklopiroksem z 8% do 34,8%.

Badania *in vitro* i *in vivo* dały dobre wyniki dotyczące penetracji i kumulacji tych leków w płytce paznokciowej. Ich skuteczność w leczeniu grzybicy paznokci wynosi od 32% do 70%. Modyfikacją terapii miejscowej jest tzw. terapia wspomagana, polegająca na nakładaniu na płytkę paznokciową dodatkowo agaru Sabouraud, co ma pobudzić grzyby do przejścia w formy wrażliwe na leczenie.

Obecnie na rynku są także dostępne preparaty bez recepty, w postaci lakieru, zawierające w składzie klimbazol.

### Leczenie ogólne

Zdecydowana większość przypadków grzybicy paznokci wymaga leczenia ogólnego. Obecnie stosowane są tu trzy substancje: itraconazol, terbinafina i flukonazol.

## Zdecydowana większość przypadków grzybicy paznokci wymaga leczenia ogólnego

**Itrakonazol** to pochodna triazolu. Lek ten blokuje konwersję lanosterolu w ergosterol (na drodze demetylacji zależnej od cytochromu P-450) i jest bardziej swoisty od ketokonazolu dla cy-

tochromu P-450 grzybów, co ma wpływ na zmniejszenie ryzyka działań ubocznych. Itrakonazol jest lipofilny, jego stężenie terapeutyczne w skórze utrzymuje się przez 2-4 tygodnie od zakończenia przyjmowania leku. Działa on skutecznie przeciwko dermatofitom, grzybom drożdżopodobnym, drożdżakom oraz niektórym grzybom pleśniowym.

Itrakonazol stosuje się w dawce 200 mg/d, a ze względu na jego właściwości farmakologiczne skuteczna jest także terapia pulsowa 2 x 200 mg/d przez 7 dni w miesiącu, odpowiednio 2 pulsy w leczeniu grzybicy paznokci rąk oraz 3 pulsy w leczeniu grzybicy paznokci stóp. Kliniczna skuteczność monoterapii tym lekiem oceniana jest na 24-81%.

**Terbinafina** to związek z grupy alliloamin, który działa blokując biosyntezę ergosterolu (hamuje epoksydację skwalenu). Spektrum jego działania obejmuje dermatofity i grzyby drożdżopodobne *Candida*. Lek ten jest stosowany w terapii ciągłej, w dawce 250 mg/dobę przez 6 tygodni w terapii grzybicy rąk i 12 tygodni w terapii grzybicy stóp. Skuteczność leku wynosi od 35 do 78%.

Niektóre badania wykazały wyraźną przewagę terapii ciągłej terbinafiną nad pulsową itrakonazolem, opublikowano również całkowicie odwrotne wyniki i obecnie nie ma przekonujących dowodów wskazujących na wyższość któregoś z tych preparatów.

**Flukonazol**, podobnie jak itrakonazol jest pochodną triazolu i wpływa na syntezę ergosterolu. Jest on hydrofilny, co może przyspieszać jego penetrację do płytki paznokciowej, działa skutecznie na dermatofity i grzyby drożdżopodobne (m.in. *Candida*).

Stosowany jest w dawce 150 mg/tydzień przez 3 miesiące w grzybicy paznokci rąk i 6 miesięcy w grzybicy paznokci stop. Wykazano, że wydłużenie czasu terapii zwiększa jego efektywność.

### /// Leczenie skojarzone

Wydaje się, że największą skuteczność w terapii grzybicy paznokci ma leczenie skojarzone, opierające się na połączeniu leczenia doustnego i miejscowego. Leki miejscowe eradykują grzyba w płytce paznokciowej, a stosowane ogólnie – w łożysku paznokcia. Skraca to czas kuracji, zmniejsza ryzyko wystąpienia oporności, poszerza spektrum działania całej terapii i zmniejsza ryzyko działań ubocznych leków doustnych.

W opublikowanych badaniach klinicznych stosowano kombinacje:

- amorolfiny z itrakonazolem – skuteczność 84-94%
- amorolfiny z flukonazolem – skuteczność 75-82%

- amorolfiny z terbinafiną – skuteczność 72%
- w jednym z badań porównano efektywność łączenia itrakonazolu, terbinafiny i flukonazolu z amorolfiną; uzyskano wyleczenie w 71% do 73% przypadków, bez istotnych różnic pomiędzy preparatami doustnymi.

### /// Leczenie wspomagające

W leczeniu grzybicy paznokci dużą rolę odgrywa też leczenie wspomagające, polegające na usuwaniu mas grzybiczych za pomocą preparatów keratolitycznych, takich jak: *preparaty z 40-50% mocznikiem*.

Natomiast przy znacznym zajęciu płytki paznokciowej i oporności

na leczenie można zalecić **leczenie chirurgiczne**, które obecnie polega na fragmentarycznym usunięciu płytki paznokciowej, co znacznie zmniejszyło liczbę

powikłań klasycznego, całkowitego usunięcia paznokcia.

Niezmiernie ważnym elementem leczenia jest przeprowadzenie **dezynfekcji obuwia**. Najskuteczniejsze jest zastosowanie formaliny – 10% roztwór tej substancji umieszcza się w naczyniu o dużej powierzchni parowania i razem z butami zamyka się na 24-48 godzin w szczelnym worku foliowym. Należy pamiętać o ewentualnym alergizującym działaniu formaliny. Zaniechanie tej procedury może doprowadzić do ponownej infekcji.

Bardzo ważna jest też **profilaktyka zakażeń grzybiczych** polegająca na noszeniu wygodnego i przewiewnego obuwia, bawełnianych lub wełnianych skarpet, dokładnym suszeniu stóp i rąk po kąpielach. Osoby korzystające z miejsc użytku publicznego, takich jak baseny, łaźnie, sauny, czy kluby fitness powinny koniecznie nosić własne klapki. Należy podkreślić też potrzebę równoległego leczenia grzybicy stóp oraz badania rodziny osoby chorej w celu eliminacji potencjalnego źródła infekcji.

**Wyda się, że największą skuteczność terapii grzybicy paznokci osiągnie się na połączeniu leczenia doustnego i miejscowego.**

### /// Leczenie eksperymentalne

Nowym preparatem dostępnym w formie lakiery jest **tiokonazol** – preparat azolowy nie został zarejestrowany w Polsce.

Natomiast nowym lekiem ogólnym stosowanym w grzybicy paznokci jest **rawukonazol**, preparat triazolowy drugiej generacji. Według obecnie dostępnych badań schemat dawkowania rawukonazolu – 200 mg/d przez 12 tygodni – umożliwił całkowite wyleczenie (ujemne badanie mikologiczne i brak zmian lub przynajmniej 30% poprawa kliniczna) u 56% badanych.

Inne nowe leki azolowe badane obecnie u chorych z grzybicą paznokci to **posakonazol**, **pramikonazol** i **albakonazol** – wyniki badań klinicznych nie zostały jeszcze opublikowane.

Pozostałe leki, które być może znajdą zastosowanie w leczeniu grzybicy paznokci to:

- syntetyczna pochodna pirydonu – **rilopirox**
- leki z grupy imidazoli  
– **lakonazol**, **eberkonazol**
- pochodna benzylaminy  
– **butenafina**
- preparat z grupy echinokandyn  
– **kaspofungina**.

**Piśmiennictwo** u Autorów

**Adres Autorki:**

dr Aleksandra Batycka-Baran

e-mail: ola.batycka@interia.pl