

MAGDALENA LEWIŃSKA-CHELSTOWSKA, JADWIGA BANACH

Kandydoza jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną A i takrolimusem

Oral Candidiasis in Renal Transplant Patients Medicated with Cyclosporin A and Tacrolimus

Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM w Szczecinie

Streszczenie

Wprowadzenie. Pacjenci po przeszczepieniu narządów są poddani leczeniu immunosupresyjnemu. Terapia ta, której zadaniem jest ochrona przeszczepionego organu przed odrzuceniem nie jest obojętna dla organizmu. Jednym z powikłań jest kandydoza jamy ustnej występująca u pacjentów leczonych cyklosporyną A (CsA). Od niedawna na rynku farmaceutycznym pojawił się nowy lek takrolimus, którego wpływ na błonę śluzową jamy ustnej nie jest jeszcze dobrze zbadany.

Cel pracy. Zbadanie i porównanie częstości występowania kandydozy jamy ustnej u pacjentów leczonych cyklosporyną A oraz takrolimusem.

Materiał i metody. Spośród 54 pacjentów po przeszczepieniu nerki wyodrębniono dwie grupy po 27 osób w zależności od stosowanego leku immunosupresyjnego. W grupie pacjentów leczonych CsA było 12 kobiet i 15 mężczyzn (średnia wieku 39 lat). W grupie pacjentów leczonych takrolimusem było 8 kobiet i 19 mężczyzn (średnia wieku 39 lat). Wszyscy badani przyjmowali ponadto mikofenolan mofetylu, azatioprynę, prednizon oraz diltazem – lek blokujący kanały wapniowe. Badanie przeprowadzono w pierwszym miesiącu po przeszczepie nerki, lecz nie wcześniej niż po upływie 7 dni od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej. Wszystkie rozpoznania kliniczne kandydozy jamy ustnej potwierdzono badaniami mikologicznymi w laboratorium. Oceniano również ciężkość zmian, kwalifikując pacjentów do jednej z trzech grup (postać łagodna kandydozy, średnio zaawansowana oraz ciężka).

Wyniki. Spośród 54 zbadanych pacjentów kandydozę rzekomobłoniastą jamy ustnej w postaci średnio zaawansowanej rozpoznano u 11 (20,4%) osób. W grupie pacjentów leczonych cyklosporyną A było 4 (14,8%) chorych, a w grupie przyjmującej takrolimus 7 (25,9%) chorych. Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej ($p = 0,262$) między grupami lekowymi, mimo iż w grupie II odsetek chorych był nieco wyższy. We wszystkich posiewach stwierdzano wzrost kolonii *Candida albicans*.

Wnioski. Nie można jednoznacznie stwierdzić, który z badanych leków immunosupresyjnych bardziej predysponuje do powstania kandydozy jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 671–674**).

Słowa kluczowe: przeszczepianie nerek, cyklosporyna A, takrolimus, efekty uboczne.

Abstract

Background. All organ transplant patients undergo an immunosuppressive therapy aimed at protecting the transplanted organ from being rejected. However, the said therapy is not neutral for the system. One of several complications is the oral candidiasis which affects patients treated with cyclosporin A (CsA). Recently, a new medicine called tacrolimus has been launched on the pharmaceutical market but its impact on the oral mucosa has not yet been well known.

Objectives. In this review, we study the occurrence and expression of changes on the oral mucosa (oral candidiasis) in renal transplant patients treated with cyclosporin A and tacrolimus.

Material and Methods. A sample group of 54 patients was divided into two subgroups of 27 by the type of immunosuppressive drug taken by them. The subgroup of CsA-treated patients consisted of 12 women and 15 men (at the age of 39, on average). The subgroup of tacrolimus-treated patients consisted of 8 women and 19 men (at the age of 39, on average). Moreover, all the examined persons were taking a mycophenolate mofetil, azathioprine, prednisone and calcium channel blocker – diltiazem. The examination was carried out within a month from the trans-

plantation but no sooner than 7 days from the beginning of the immunosuppressive therapy. All cases of clinical diagnosis of oral candidiasis were confirmed by mycological tests. The severity of lesions was evaluated by dividing the patients into three groups suffering from a mild, moderate and severe form of the disease, respectively.

Results. In the group of 54 patients, moderate pseudomembranous candidiasis was diagnosed in 11 (20.4%) cases. In the subgroup of CsA-treated patients 4 (14.8%) persons were affected, and in the tacrolimus-treated one – 7 (25.9%). No difference of a statistical significance ($p = 0.262$) was found to exist between the two subgroups, although the resulting percentage was slightly higher in the second one. A growth of all the *Candida albicans* cultured colonies was observed.

Conclusions. It is impossible to make an explicit statement which of the two immunosuppressive medications predominantly predisposes renal transplant patients to develop candidiasis (**Dent. Med. Probl.** 2004, 41, 4, 671–674).

Key words: renal transplantation, cyclosporine A, tacrolimus, side effects.

W ostatnich latach obserwuje się rozwój chirurgii transplantacyjnej. Wprowadzane są na rynek coraz to nowsze leki immunosupresyjne chroniące przeszczepiony organ przed odrzuceniem. W terapii immunosupresyjnej najczęściej jest stosowana cyklosporyna A (CsA) oraz stosunkowo nowy lek takrolimus (FK506). Niestety, działanie wszystkich leków immunosupresyjnych wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia działań ubocznych zarówno ogólnoustrojowych, jak i miejscowych, często występujących w postaci zmian na błonie śluzowej jamy ustnej.

Hamując humoralne i komórkowe reakcje odpornościowe, CsA i takrolimus stwarzają większą możliwość nadkażenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego, a także niekontrolowanego namnożenia się flory bakteryjnej saprofitycznej, która do czasu przeszczepu nie stwarzała żadnych zagrożeń [1, 2].

Zakażenia bakteryjne i grzybicze, obserwowane bezpośrednio po transplantacji, mogą być nabyte tuż po operacji chirurgicznej i wnikać przez dreny i cewniki ze środowiska szpitalnego. W późniejszym czasie ich główną przyczyną jest nasilenie stanu immunosupresji. Drobnoustrojami patogennymi w zakażeniach bakteryjnych są najczęściej: *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* i *Streptococci* [1–3].

Badania wykazują, że kandydoza (wywoływana głównie przez grzyby z rodzaju *Candida* oraz *Aspergillus fumigatus*) rozwija się u 20–60% osób poddanych transplantacji narządów. Na błonie śluzowej jamy ustnej w czasie nasilonej immunosupresji najczęściej występuje jej postać rzekombioniasta. Charakteryzuje się powstawaniem grubego, żółtego lub kremowego nalotu w formie błon rzekomych. Usunięcie tych zmian powoduje powstanie bolesnych, rumieniowych, krwawiących nadżerek. Zmiany grzybicze umiejscawiają się najczęściej na błonie śluzowej podniebienia, policzków, gardła i na grzbiecie języka. Chorzy zgłaszają wiele dolegliwości subiektywnych, jak: pieczenie, ból, suchość w jamie ustnej oraz nadwrażliwość na przyjmowane pokarmy [4–7].

Infekcje wirusowe u pacjentów po przeszczepieniu nerek pojawiają się po około czterech tygodniach od zabiegu. Do najczęstszych należą zakażenia: wirusem cytomegalii (CMV) oraz wirusem Epsteina-Barr (EBV), który może powodować rozwój chorób limfoproliferacyjnych [8, 9].

Nierzadko też pacjenci po przeszczepieniu zarażają się ludzkim wirusem brodawczaka (*human papillomavirus* – HPV), powodującym powstawanie egzofitycznych tworów brodawkowatych na błonie śluzowej jamy ustnej i na skórze. Zmiany te stwarzają duże ryzyko metaplastji nowotworowej [10–14].

Kandydoza jamy ustnej jest jednym z najczęściej spotykanych powikłań terapii immunosupresyjnej. Choroba ta jest nie tylko uciążliwa dla pacjenta i trudna w leczeniu, ale także może zaburzyć prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu.

Od czasu wprowadzenia cyklosporyny A minęło już ponad 20 lat. Ukazało się wiele prac naukowych opisujących jej wpływ na błonę śluzową jamy ustnej i przyzębie. Na temat preparatu takrolimus niewiele jest prac o jego faktycznym wpływie na stan błony śluzowej jamy ustnej. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, iż badacze nie są jednomyślni co do częstości występowania kandydozy jamy ustnej wśród pacjentów przyjmujących cyklosporynę A oraz takrolimus.

Celem pracy było zbadanie i porównanie częstości występowania kandydozy jamy ustnej u pacjentów leczonych cyklosporyną A oraz takrolimusem.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w Zakładzie Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM w Szczecinie w latach 2001–2002.

Spośród 54 badanych pacjentów po przeszczepieniu nerki wyłoniono dwie grupy po 27 osób w zależności od przyjmowanego leku immunosupresyjnego.

Grupa I (CsA) – pacjenci leczeni cyklosporyną A. W grupie tej znalazło się 12 kobiet w wieku 21–61 lat (średnia wieku 33 lata) i 15 mężczyzn w wieku 22–67 lat (średnia wieku 26,5 lat).

Grupa II (FK506) – pacjenci leczeni preparatem takrolimus. W grupie tej było 8 kobiet w wieku 21–61 lat (średnia 41,8 lat) i 19 mężczyzn w wieku 18–60 lat (średnia wieku 38,5 lat).

W obu grupach pacjentom podawano ponadto inne leki immunosupresyjne: azatioprynę, mikofenolan mofetylu oraz prednizon. Wszyscy pacjenci otrzymywali także lek blokujący kanały wapniowe – diltiazem.

Badanie przeprowadzono w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu nerki, lecz nie wcześniej niż po upływie 7 dni od rozpoczęcia terapii immunosupresyjnej.

W czasie badania zebrano szczegółowy wywiad dotyczący ogólnego stanu zdrowia pacjenta, przebytych chorób, przyjmowanych leków oraz pytano o dolegliwości pochodzące z przyzębia, nałogi i nawyki higieniczne.

W badaniu przedmiotowym oceniano wzrokiem stan błony śluzowej jamy ustnej, policzków, przedsionka oraz jamy ustnej właściwej. W następnej kolejności badano stan uzębienia i przyzębia.

Wszystkie rozpoznania kliniczne kandydozy jamy ustnej potwierdzono badaniami mikologicznymi w laboratorium.

Oceniano również ciężkość zmian i na tej podstawie kwalifikowano pacjentów do jednej z trzech grup: postać łagodna kandydozy, postać średnio zaawansowana oraz postać ciężka.

Wyniki

W analizie statystycznej wykorzystano test χ^2 z poprawką Yatesa. Przyjęto poziom istotności $p \leq 0,05$. Spośród 54 zbadanych pacjentów kandydozę rzekomobłoniastą jamy ustnej w postaci średnio zaawansowanej rozpoznano u 11 (20,4%) osób. W grupie pacjentów leczonych cyklosporyną A było 4 (14,8%) chorych, a w grupie przyjmującej takrolimus 7 (25,9%) chorych. Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej ($p = 0,262$) między grupami lekowymi, mimo iż w grupie II odsetek chorych był nieco wyższy.

We wszystkich dodatnich posiewach stwierdzano wzrost kolonii *Candida albicans*.

Omówienie

W mikroflorze organizmu ludzkiego grzyby niedoskonałe, czyli drożdże występują regularnie. W jamie ustnej mogą bytować latami, nie wywołując żadnego stanu chorobowego, choć większość z nich jest potencjalnie patogenna. *Candida albicans*, będąca organizmem dwumorficznym, może występować w formie drożdżopodobnej jako komensal o małej inwazyjności bądź w postaci mycelialnej – inwazyjnej. Dlatego też osoby zdrowe mogą być nosicielami drożdży przy jednoczesnym braku objawów zakażenia w jamie ustnej.

Czynnikami decydującymi o rozwinięciu się kandydozy są właściwości patogenne szczepu oraz załamanie się mechanizmów obronnych gospodarza. Dlatego też w grupie szczególnego ryzyka znajdują się pacjenci po przeszczepieniu narządów poddani agresywnej i długotrwałej terapii immunosupresyjnej.

Z obserwacji własnych wynika, iż u pacjentów po przeszczepieniu nerki w pierwszym miesiącu przyjmowania leków immunosupresyjnych kandydoza rzekomobłoniasta jamy ustnej wystąpiła u 20,4% badanych. Wyniki te są zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy wykazali, że drożdżycę jamy ustnej rozwija się u 20–60% (a nawet do 100%) osób poddanych transplantacji narządów [4–7].

Zaobserwowano ponadto, iż grzybica jamy ustnej pojawia się niezależnie od ustalonego schematu terapii immunosupresyjnej i w równym stopniu dotyczy pacjentów przyjmujących cyklosporynę A (14,8%) oraz takrolimus (25,9%). Potwierdzają to wielośrodkowe badania przeprowadzone w USA i Japonii [15, 16]. Według podobnych badań europejskich statystycznie częściej ($p = 0,013$) zakażenia grzybicze występują u pacjentów leczonych takrolimusem (17,8%) niż cyklosporyną A (9,7%) [1].

Nie można zatem jednoznacznie stwierdzić, który z leków immunosupresyjnych bardziej predysponuje do pojawienia się kandydozy jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Wszyscy chorzy poddani leczeniu immunosupresyjnemu są w równym stopniu narażeni na wystąpienie tej choroby. Wynika stąd potrzeba objęcia ścisłą opieką stomatologiczną pacjentów po przeszczepach narządów zarówno hospitalizowanych tuż po zabiegach przeszczepienia, jak i w późniejszym okresie leczenia immunosupresyjnego.

Piśmiennictwo

- [1] MAYER A. D., DMITREWSKI J., SQUIFFLET J. P.: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997, 64, 436–443.
- [2] SINGH N., GAYOWSKI T., WAGENER M., YU V. L.: Infectious complications in liver transplant recipients on tacrolimus: prospective analysis of 88 consecutive liver transplants. *Transplantation* 1994, 58, 774–778.

- [3] HANTS D. W., MOHANAKUMAR T.: Transplantation and immunology. In: Surgery: scientific principles and practice. Ed. Greenfield L. J. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1993, 461–500.
- [4] BORAKOWSKA M., PREISLORN M., STAWICKA R., SZYMAŃSKA D., NAMIUK A., SAMSEL I., TELŻYŃSKI M., OLAS M.: Zmiany w jamie ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerek lub serca objętych leczeniem immunosupresyjnym. Nowa Stomat. 1999, 4, 10, 31–33.
- [5] SŁOWIŃSKA S. M., PIERZYŃSKA E., FOIK T.: Występowanie grzybów z rodzaju *Candida* w jamie ustnej u pacjentów z zapaleniem dziąseł i zapaleniem przyzębia. Nowa Stomat. 2000, 3, 51–54.
- [6] WAKAYAMA M.: Deep-seated mycosis in patients with solid organ transplantation – a study of autopsied cases in the United States. Kansenshogaku-Zasshi, 2000, 74, 378–786.
- [7] KING G. N.: Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1994 78, 718–726.
- [8] SOKAL E. M., CARAGIOZOGLOU T., LAMY M., REDING R., OTTE J. B.: Epstein-Barr virus serology and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in pediatric liver transplant recipients. Transplantation 1993, 56, 1394–1398.
- [9] UEMOTO S., TANAKA K., FUJITA S.: Infections complications in living related liver transplantation. J. Pediatr. Surg. 1994, 29, 514–517.
- [10] BEAUDENON P.: A new type of human papillomavirus associated with oral focal epithelial hyperplasia. J. Invest. Dermatol. 1987, 88.
- [11] CIECHOWICZ K.: Analiza histopatologiczna i PCR błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów po przeszczepieniu nerki allogenicznej z aktywnym zakażeniem ludzkim wirusem brodawczaka (HPV). Nowa Stomat. 2002, 1, 37–40.
- [12] BUSTOS D. A.: Human papillomavirus infections in cyclosporin-induced gingival overgrowth in renal allograft recipients. J. Periodontol. 2001, 72, 741–744.
- [13] LEIGH I. M.: Role of human papillomavirus in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. J. Acquir. Immune. Defic. Synd. 1999, 1, Suppl. 1, 49–57.
- [14] LASIC-MATAS N.: Kaposi sarcoma in patients with kidney transplantation. Lijec. Vjesn. 1994, 116, 95.
- [15] JENSIK S. C.: I. FK506 Kidney Transplant Study Group.: Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. Transplant. Proc. 1998, 30, 1290–1291.
- [16] MIHATSCH M. J.: The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. Clin. Nephrol. 1998, 49, 356–363.

Adres do korespondencji:

Magdalena Lewińska-Chełstowska
Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej PAM
ul. Zadumana 11/27
02-206 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.07.2004 r.
Po recenzji: 28.07.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 28.07.2004 r.

Received: 20.07.2004
Revised: 28.07.2004
Accepted: 28.07.2004