

Luka Pušnik¹, Anže Jerman², Grega Kragelj³, Jure Urbančič⁴

Invazivna aspergiloza obnosnih votlin – klinični prikaz primera

Invasive Aspergillosis of the Paranasal Sinuses – A Clinical Case

POVZETEK

KLJUČNE BESEDE: glivični rinosinuzitis, aspergillus fumigatus, maksilarni sinus, računalniška tomografija

Aspergiloza je druga najpogostejša glivična okužba, ki se pojavlja pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom. Najpogosteje prizadene spodnja dihalna, obnosna votlina pa so po pogostosti na drugem mestu. Klinična slika aspergiloze obnosnih votlin je odvisna predvsem od imunskega statusa bolnika, kaže pa se lahko kot neinvazivna oblika npr. sinusi micetom ali alergijski glivični rinosinuzitis, pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo pa kot invazivna aspergiloza obnosnih votlin. Slednja ima lahko fulminanten potek z obsežnim uničenjem lateralne nosne stene in obnosnih votlin ali pa poteka kot kronična bolezen s postopno infiltracijo perifernih živcev. V prispevku je predstavljen klinični primer starejšega bolnika s številnimi pridruženimi kroničnimi boleznimi, pri katerem smo s CT-preiskavo prikazali novotvorbo v maksilarnem sinusu ter pterigopalatini kotanji. Dodatno smo opravili endoskopijo nosu in odvzeli biopsijske vzorce, s katerimi smo dokazali invazivno aspergilozo obnosnih votlin. Bolnika smo zdravili z operativnim posegom in protiglivično terapijo, kar velja za zlati standard zdravljenja invazivne aspergiloze.

ABSTRACT

KEY WORDS: fungal rhinosinusitis, aspergillus fumigatus, maxillary sinus, computed tomography

Aspergillosis is the second most common fungal infection that occurs in immunocompromised patients. The lower respiratory tract is most commonly affected, and the paranasal sinuses are the second most frequent location. The clinical picture of aspergillosis of the paranasal sinuses depends mainly on the patients' immune status. It can be manifested as a non-invasive form, e.g. sinus mycetoma or allergic fungal rhinosinusitis, and in immunocompromised patients, as invasive aspergillosis of the paranasal sinuses. The latest can have a fulminant course with extensive destruction of the lateral nasal wall and paranasal sinuses, or a chronic form with slow infiltration of the peripheral nerves.

¹ Luka Pušnik, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Anže Jerman, dr. med., Otorinolaringološka ambulanta, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice; anze.jerman@gmail.com

³ Asist. dr. Grega Kragelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁴ Asist. dr. Jure Urbančič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

This article presents a clinical case of an elderly patient with several chronic diseases in whom a CT scan showed a neoplasm in the maxillary sinus and pterygopalatine fossa. Nasal endoscopy was performed for further diagnostics and biopsy samples confirmed invasive aspergillosis of the paranasal sinuses. The patient was treated with surgery and antifungal therapy, which is considered to be the gold standard for the treatment of invasive aspergillosis.

UVOD

Aspergillus spp. so rod povsod razširjenih plesni iz debla *Ascomycota*, ki povzročajo skupino bolezni, imenovanih aspergiloza. Po pogostosti so druga najpogostejša glivična okužba (takoj za *Candida* spp.), ki se pojavlja pri bolnikih z imunskimi pomanjkljivostmi in pljučnimi boleznimi. Primarna pot okužbe je običajno skozi dihalo (1). *Aspergillus* spp. ob vdihovanju konidijev najpogosteje prizadene pljuča, nekoliko redkeje obnosne votline, ob hudi imunski pomanjkljivosti pa se lahko razširi tudi na kostno tkivo, osrednje živčevje ali oddaljena mesta npr. jetra in vranico. Pri ljudeh najpogosteje izoliramo *Aspergillus fumigatus*, v obnosnih votlinah pa najpogosteje dokažemo *Aspergillus flavus*. Okužbo z *Aspergillus* spp. lahko glede na potek bolezni delimo v neinvazivno ter invazivno. V prvo skupino uvrščamo sinusni micetom, alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo in alergijski glivični rinosinuzitis; v drugo skupino invazivnih okužb pa sodijo invazivna pljučna ter traheobronhialna aspergiloza, invazivna aspergiloza obnosnih votlin, invazivna aspergiloza osrednjega živčevja in aspergilni hrbtenični osteomielitis (2–4).

ASPERGILOZA OBNOSNIH VOTLIN

Obnosne votline so po pogostosti takoj za pljuči ena izmed najpogostejših lokacij aspergiloze. Okužba je lahko primarna, kadar se glive preko zraka prenesejo do obnosnih votlin, občasno pa je posledica razsejane pljučne oblike bolezni. Klinična prizadetost je odvisna pretežno od imunskega statusa

bolnika in poteka huje pri osebah z oslabiljenim imunskim sistemom. Zaradi visoke smrtnosti aspergiloze obnosnih votlin je potrebno zgodnje prepoznavanje invazivne kot tudi neinvazivne oblike, saj lahko neinvazivna oblika ob oslavitvi imunskega sistema napreduje v invazivno. Aspergiloza obnosnih votlin se lahko kaže kot tri različne oblike bolezni, ki so predstavljene v nadaljevanju prispevka (1, 5).

SINUSNI MICETOM

Micetom sodi med neinvazivne okužbe obnosnih votlin in se pojavlja tudi pri imunsko kompetentnih osebah. Pojavlja se enostransko, in sicer najpogosteje v maksilarnem sinusu, ki mu po pogostosti sledi sfenoidni sinus. Klinično je bolnik občasno povsem asimptomatski, lahko pa ima dolgotrajne simptome, ki se kažejo z zamašenostjo ene nosnice ali enostranskim gnojnim izcedkom. Pridruženi so lahko še subjektivno zaznavanje smradu (kakozmija), obrazna bolečina, epistakse, redkeje pa tudi izbočenost zrkla (proptoza). Ob razvoju imunske pomanjkljivosti lahko okužba postane invazivna in tudi ogrozi življenje bolnika, zato je kirurška odstranitev micetoma zlati standard zdravljenja (6).

ALERGIJSKI GLIVIČNI RINOSINUZITIS

Alergijski glivični rinosinuzitis je neinvazivna oblika kroničnega rinosinuzitisa z značilnimi kliničnimi, radiografskimi in histopatološkimi najdbami. Pogostejši je pri ljudeh v okolju s toplim in vlažnim podnebjem ter nižjim socio-ekonomskim sta-

tusom. Klinično bolezen običajno poteka kot kronični rinosinuzitis z nosno polipozo. Zanj je značilen z imunoglobulini razreda E posredovan imunski odgovor na antigene gliv (7). Leta 1994 sta Bent in Kuhn opisala glavna in pomožna merila, ki opredeljujejo alergijski glivični rinosinuzitis, ter so v veljavi še danes (8). Za postavitve diagnoze mora bolnik izpolnjevati štiri glavna merila:

- s kožnimi testi ali serološko dokazana preobčutljivostna reakcija po tipu I,
- prisotnost nosne polipoze,
- značilne najdbe na CT in
- prisotnost eozinofilnega agregata, imenovanega alergijski mucin.

K diagnozi vodijo tudi pomožna merila, ki pa niso ključna za postavitve diagnoze. Mednje sodijo prisotnost astme, serumska eozinofilija, pretežna enostranska prizadetost, prisotnost kostnih erozij in Charcot-Leydenovi kristali v biopsijskem vzorcu. Zdravljenje bolezni je zahtevno in vključuje kirurško odstranitev polipov ter nadzorovanje alergijske reakcije s kortikosteroidi (3, 9, 10).

INVAZIVNA ASPERGILOZA OBNSOJNIH VOTLIN

Za invazivno obliko aspergiloze obnosnih votlin je značilno prodiranje hif gliv v sluznico obnosnih votlin, kosti, orbitalno tkivo in tudi vzdolž večjih žil, kar lahko vodi do tromboze kavernoznega sinusa ali okužbe osrednjega živčevja (11). Klinične in radiološke ugotovitve so lahko zavajajoče, saj so lezije lokalno destruktivne in posnemajo neoplazmo. Običajno se bolezen pojavi pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo, predvsem zaradi malignih bolezni, stanja po presaditvi organov, sladkorne bolezni, hematološke bolezni ali napredovalega sindroma pridobljene imunske pomanjkljivosti (12). Bolezen lahko poteka fulminanto ali kronično. Za fulminanten potek je značilen nenaden začetek in napredovanje bolezni,

običajno znotraj enega tedna, ter se kaže z obsežnim uničenjem lateralne nosne stene in obnosnih votlin. Okužba se pogosto razširi tudi v sprednjo možgansko kotanjo; dodatno pa po krvnem obtoku do pljučnega tkiva, vranice in jeter (13). Druga oblika bolezni, tj. kronična invazivna oblika, pa se najpogosteje kaže kot nevropatija možganskih živcev, dodatno pa s pojavom obrazne bolečine zaradi infiltracije struktur. Obe obliki bolezni se pogosto končata s smrtjo bolnika (11, 14).

PRIKAZ PRIMERA

77-letni bolnik s številnimi pridruženimi boleznimi (virusni hepatitis, jetrna ciroza z gastroezofagealnimi varicami, kronična ledvična bolezen in arterijska hipertenzija) je bil obravnavan pri nevrologu zaradi glavobola in poslabšanja vida na desno oko. Ob kliničnem pregledu je bila prisotna pareza III., IV. in VI. možganskega živca ter ptoza desne veke. Opravili so CT, ki je prikazal tumorsko maso v predelu zadnje stene in stropa desnega maksilarnega sinusa. Novotvorba se je dodatno širila lateralno preko pterigopalatine kotanje do infratemporalne kotanje, navzgor do konusa orbite in navzad do stranske stene zagozdnice (slika 1). Bolnik je bil premeščen na



Slika 1. CT invazivne aspergiloze. Slika prikazuje spremembo v desni pterigopalatini kotanji, ki se širi lateralno do infratemporalne kotanje, navzgor v orbito in navzad proti lateralni steni sfenoidalnega sinusa.

RAZPRAVA

Pojavnost invazivne aspergiloze se v zadnjih letih povečuje predvsem zaradi naraščanja števila bolnikov z imunskimi pomanjkljivostmi (12). Invazivno aspergilozo pa lahko opazimo tudi pri imunsko kompetentnih bolnikih ali bolnikih z blago oslajenim imunskim sistemom, kot na primer pri našem bolniku, ki je imel številne pridružene bolezni – arterijsko hipertenzijo, jetrno cirozo in kronično ledvično bolezen. Glede na kliničen potek bolezni lahko invazivna aspergiloza poteka počasi progresivno ali kot agresivna fulminantna oblika. Bolezen je pri našem bolniku potekala kot kronično progresivna oblika z infiltracijo živčnih struktur, kar je povzročilo simptome, ki so pogosto opisani v objavljeni literaturi – infiltracija perifernih živcev s parezami živcev, poslabšanje vida ter glavobol (13, 15, 16). Sprva se bolezen lahko kaže tudi z blagimi simptomi sinuzitisa, sčasoma pa povzroči uničenje tkiva v sinusih. Diferencialno diagnostično lahko podobno klinično ali radiološko sliko povzročajo številne tvorbe npr. nosni polipi, maligni tumorji, bakterijski sinuzitis, tujki in rinitis, zato je za končno diagnozo treba vključiti mikrobiološko diagnostiko in histopatološki pregled tkiva (1, 11, 17).

Kirurški poseg hkrati z uporabo sistemske protiglivične terapije velja za zlati standard zdravljenja invazivne kot tudi neinvazivne oblike aspergiloze. S kirurškim posegom poskušamo odstraniti žarišča okužbe in nekrotično tkivo, hkrati pa omogočimo boljše prodiranje protiglivičnih učinkovin. Sistemska terapija vključuje različne antimikotične učinkovine – amfotericin B, vorikonazol in posakonazol, izbira zdravila pa je prilagojena posamezniku in povzročitelju (13). Redni pooperativni pregledi in nadzor zdravstvenega stanja pomembno prispevajo k okrevanju bolnika in pomagajo pri odkrivanju ponovitve bolezni, do katere je najverjetneje prišlo tudi pri našem bolniku (18).

ZAKLJUČEK

Invazivna aspergiloza je redka oportunistična okužba, ki se lahko klinično kaže kot hitra fulminantna oblika, ki povzroča obsežno destrukcijo tkiva v kratkem času, ali kot kronična indolentna oblika z manj izraznimi simptomi. Za doseganje uspešnega zdravljenja bolezni je potrebna zgodnja prepoznavna, kirurška odstranitev mrtvine in glivične okužbe ter zdravljenje s protiglivičnimi učinkovinami, včasih tudi dolgotrajno ali dosmrtno.

LITERATURA

1. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021; 35 (2): 415–34.
2. Perčič S, Ihan A. Invazivna aspergiloza pri nekonvencionalnih bolnikih. *Med Razgl.* 2013; 52 (1): 61–9.
3. Kuhn FA, Swain R. Allergic fungal sinusitis: Diagnosis and treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11 (1): 1–5.
4. Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 33 (1): 140–18.
5. Jenks J, Hoenigl M. Treatment of aspergillosis. *J Fungi.* 2018; 4 (3): 98.
6. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33 (2): 389–98.
7. Gupta AK, Shah N, Kameswaran M, et al. Allergic fungal rhinosinusitis. *Clin Rhinol.* 2012; 5 (2): 72–86.
8. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Neck Surg.* 1994; 111 (5): 580–8.
9. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1998; 108 (10): 1485–96.
10. Laury AM, Wise SK. Allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013; 27 (3): 26–7.
11. Knipping S, Holzhausen HJ, Koesling S, Bloching M. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses and the skull base. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2007; 264 (10): 1163–9.
12. Alrajhi AA, Enani M, Mahasin Z, Al-Omran K. Chronic invasive aspergillosis of the paranasal sinuses in immuno-competent hosts from Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65 (1): 83–6.
13. Masaki M. Aspergillosis of the paranasal sinus. *Jibi Inkoka Tembo.* 1982; 25 (2): 138–43.
14. Kędziora K, Słomiński JM, Gil K, et al. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses, lung and brain. *Pneumonol Alergol Pol.* 2008; 76 (5): 400–6.
15. Tamgadge AP, Mengi R, Tamgadge S, Bhalerao SS. Chronic invasive aspergillosis of paranasal sinuses: A case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012; 16 (3): 460–4.
16. Vinay K, Khullar G, Yadav S, et al. Granulomatous invasive aspergillosis of paranasal sinuses masquerading as actinomycosis and review of published literature. *Mycopathologia.* 2014; 177 (3–4): 179–85.
17. Saleh HA, Bridger MWM. Invasive aspergillosis of the paranasal sinuses: A medical emergency. *J Laryngol Otol.* 1997; 111 (12): 1168–70.
18. Nakamaru Y, Fukuda S, Maguchi S, et al. A case of invasive aspergillosis of the paranasal sinuses with a feature of allergic aspergillus sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2002; 126 (2): 204–5.