

Grzybice nosa i zatok przynosowych

Fungal rhinosinusitis

Joanna Klempous, Lucyna Pośpiech, Jerzy Rak

Klinika Otolaryngologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

Autorzy dokonali przeglądu doniesień dotyczących grzybiczego zapalenia nosa i zatok oraz przedstawili postępy w diagnostyce i leczeniu tej jednostki chorobowej. Grzybicze zapalenie zatok po raz pierwszy omówiono w literaturze medycznej w 1791 r., a *Aspergillus* jako czynnik chorobotwórczy zapalenia zatok został zidentyfikowany w 1893 r. W ostatnich latach odnotowano wzrost zainteresowania infekcjami zatok przynosowych pochodzenia grzybiczego. Są one częściej rozpoznawane i rejestrowane na całym świecie, szczególnie w Europie, zarówno u pacjentów z obniżoną odpornością organizmu, jak i z prawidłowym układem odpornościowym. Jest to zapewne związane z rozwojem nowych metod diagnostycznych, takich jak: tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (NMR), endoskopia nosa i zatok. Grzybicze zapalenie zatok występuje w postaci inwazyjnej i nieinwazyjnej. Postać inwazyjna może być piorunująca i przewlekła, a nieinwazyjna zlokalizowana (*mycetoma* – guz grzybiczy lub kule grzybicze) oraz alergiczna. Diagnoza grzybiczego zapalenia zatok oparta jest na badaniu histopatologicznym i mikologicznym zawartości zatoki i jej błony śluzowej, uzupełnionym hodowlą grzybów w celu identyfikacji gatunku. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny są bardzo pomocne w rozpoznaniu i klasyfikacji choroby, a także w wyborze odpowiedniej metody leczenia. Grzyby z rodzaju *Aspergillus* są najczęstszą przyczyną grzybiczego zapalenia zatok. Infekcje te mogą być rozważane u wszystkich pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok niereagującym na odpowiednie leczenie. Diagnostyka różnicowa powinna obejmować zakażenia bakteryjne, zapalenia ziarniniakowe i zmiany, takie jak: polipy, mucociele, pyociele, guzy pierwotne i przerzutowe. Wczesne podejrzenie grzybiczego zapalenia zatok, dokładne badanie i leczenie prowadzą do uzyskania dobrych wyników terapeutycznych.

Słowa kluczowe: grzybicze zapalenie zatok, alergia, *Aspergillus*

Abstract

By reviewing the reports concerning the subject of the study, the authors intend to present diagnostic and therapeutical progress in fungal infections. Fungal sinusitis was initially reported in 1791 and *Aspergillus* infection was identified as a cause of sinusitis in 1893. Sinus infections of fungal origin have aroused increasing interest in recent years. They are more often recognised and reported upon throughout the world, principally in Europe, in both immunocompromised and immunocompetent patients. It is probably connected with the development of new diagnostic methods such as: computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), functional endoscopic sinus surgery (FESS). Fungal sinusitis is subclassified into invasive and noninvasive types, each being divided into two subgroups: invasive form may be either fulminant or indolent, and noninvasive disease – localized (*mycetoma*, fungal ball) or allergic. The diagnosis is based on direct histopathologic and mycologic examination of the sinus contents and its mucosa completed by a culture to determine the fungal species involved. CT and MRI are extremely helpful in identifying and classifying the disease and choosing the appropriate treatment as well. *Aspergillus spp.* are the most common organisms in mycotic sinusitis. Fungal infections should be considered in all patients with chronic sinusitis unresponding to appropriate medical treatment. Differential diagnosis should include bacterial infections, granulomatous inflammations and generally all sorts of sinus occupying masses, such as polyps, mucocoele and pyocoele, primary sinus tumors and metastatic tumors. Early suspicion, careful examination and treatment provide the key to achieve favourable results.

Key words: fungal sinusitis, allergy, *Aspergillus*

Wstęp

Problem grzybicy nosa i zatok po raz pierwszy przedstawił w literaturze medycznej już w 1791 r. Plaignaud (cyt. za 7), a *Aspergillus* jako ich czynnik etiologiczny został zidentyfikowany w 1893 r. przez McKenziego (45, 46, 51). W starszych doniesieniach często zamiast terminu *fungus sinusitis* spotykamy określenie *sinus aspergilliosis*, mimo że zapalenie zatok mogą powodować także inne rodzaje grzybów (45).

W ostatnich kilkunastu latach znacznie wzrosła liczba doniesień dotyczących infekcji grzybiczych w obrębie nosa i zatok przynosowych. Jest to zapewne spowodowane wprowadzeniem nowych metod diagnostycznych, takich jak: tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (NMR), chirurgia mikroskopowa, endoskopia nosa i zatok oraz identyfikacja grzybów przy zastosowaniu metod histochemicznych i immunologicznych. Nie bez znaczenia jest także zwiększenie liczby czynników sprzyjających rozwojowi tych zakażeń. Należy do nich zmiana flory mikrobiologicznej układu oddechowego w następstwie powszechnego stosowania intensywnej antybiotykoterapii, leków immunosupresyjnych i steroidów oraz chemio- i radioterapia. Choroby ogólnoustrojowe, takie jak cukrzyca i zespół nabytego upośledzenia odporności – AIDS, również nie pozostają bez wpływu na występowanie tego schorzenia (49). W Stanach Zjednoczonych w latach 1970-1976 zaobserwowano wzrost o 158% liczby szpitalnych zakażeń *Aspergillus*, co było związane ze stale rosnącą liczbą pacjentów z upośledzoną odpornością organizmu (50). Grzybicę zatok przynosowych stosunkowo często rozpoznaje się również u osób z prawidłowym układem odpornościowym (Axelson i wsp., 1978; Grigoriu i wsp., 1979; Stammler, 1985) (cyt. za 11), tzn. z istniejącymi mechanizmami obronnymi, takimi jak właściwości błony śluzowej, odporność komórkowa i humoralna oraz antagonizm bakterii.

Problem grzybicy nosa i zatok przynosowych jest powszechniejszy niż się uważa. Stammler stwierdził infekcję grzybiczą u prawie 10% chorych wymagających leczenia chirurgicznego z powodu zapalenia zatok (cyt. za 23).

Czynniki etiologiczne

Spośród grzybów, które są patogenne dla człowieka, tylko nieliczne wywołują proces chorobowy w zatokach przynosowych. Najczęściej rozpoznawane jest zakażenie grzybami z rodziny *Aspergillaceae* (6, 23). Głównym czynnikiem patogenetycznym w ponad 90% przypadków jest *Aspergillus fumigatus* (13, 18, 32, 44), rzadziej *Aspergillus flavus* – występuje endemicznie w Sudanie i Indiach (6, 13, 32, 34, 44, 46, 48), *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus glaucus* i *Aspergillus nidulans* (24, 48). W obrębie zatok można rozpoznać także zakażenie wywołane przez grzyby z rodzajów *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora* oraz *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*) (23, 24, 48, 51). Benda i wsp. opisują przypadek zapalenia zatok wywołany przez *Malbranchea pulchella* (2).

Aspergillus fumigatus występuje powszechnie w środowisku jako saprofita na rozkładających się substancjach organicznych (18, 23). W ten sam sposób rozwija się na błonie śluzowej nosa i zatok, czerpiąc substancje odżywcze ze znajdującej się na niej wydzieliny. Stany zapalne

zatok spowodowane infekcją bakteryjną lub wirusową stwarzają dogodne warunki do jego rozwoju. Ponieważ *A. fumigatus* nie ma właściwości keratolitycznych, nie nacieka błony śluzowej, o ile jej powierzchnia jest nieuszkodzona (18). W zatokach panują dogodne warunki do jego rozwoju: małe stężenie tlenu, niskie pH, temperatura około 37°C, duża wilgotność oraz brak światła (6, 23). Grzyby z rodzaju *Aspergilloma* saprofitują w nosie, jamie ustnej i przewodzie pokarmowym (13).

W patologii zatok u ludzi można wyodrębnić zakażenie drogą powietrzną i zakażenie zębopochodne. Głównie występuje zakażenie przez powietrze. Inhalowane zarodniki zasiedlają drogi oddechowe. Gdy zawiodą mechanizmy obronne organizmu, takie jak funkcja rzęsek śluzówki dróg oddechowych i aktywność makrofagów, zarodniki przekształcają się w grzybnie i stają się patogenami (13). Drugi sposób to zakażenie zębopochodne w przypadkach zbyt agresywnej interwencji stomatologicznej, np. wtłoczenie korzenia zęba do zatoki. Same materiały do wypełniania kanałów zębowych, np. paraformaldehid, sprzyjają ponadto rozwojowi grzybicy kropidlakowej (6, 13, 18, 22).

Czynniki predysponujące do pojawienia się grzybiczego zapalenia zatok mają różną genezę i są związane z:

- 1) rodzajem i istotą grzyba,
- 2) stanem zatok,
- 3) stanem zębów,
- 4) czynnikami środowiskowymi i ogólnymi.

Ad 1) Grzyby z rodzaju *Aspergillus* są jedynymi grzybami chorobotwórczymi dla człowieka, które wydzielają endotoksyny. Toksyny wydzielane przez *Aspergillus fumigatus* odgrywają małą rolę w patologii, zaś przez *Aspergillus flavus* – aflatoksyny, szczególnie B1, są zdolne zniszczyć śluzówkę zatok, umożliwiając zasiedlenie grzyba (13).

Ad 2) W zatokach, jak już wspomniano, istnieją dobre warunki do rozwoju grzybów, szczególnie w przypadku niewydolności kompleksu ujściowo-przewodowego.

Ad 3) W przypadku patologii korzeni zębów przedtrzonowych i trzonowych szczęki, w ziarniniaku przyszczytowym, przy przetokach ustno-zatokowych, podczas leczenia kanałów zębów, gdzie używany jest amalgamat, częściej spotykano grzybicze zapalenie zatok. Pewne jony metali ułatwiają wzrost grzybów, np. tlenek cynku, który wchodzi w skład materiałów stomatologicznych (1, 6, 25).

Ad 4) Czynniki środowiskowe i ogólne to:

- duża koncentracja zarodników grzybów w powietrzu, związana np. z wykonywaniem określonego zawodu (rolnicy, ogrodnicy),
- czynniki klimatyczne, jak temperatura i wilgotność, które tłumaczą różnice w występowaniu grzybicy na poszczególnych kontynentach (inne czynniki etiologiczne w Europie, Azji, Ameryce).

Do innych czynników o charakterze ogólnym należy żywność (np. fermentujące sery lub mleko) oraz wspomniane wyżej leki i metody lecznicze (13).

Aspergiloza zatok przynosowych

Aspergiloza zatok dotyczy głównie osób dorosłych, czterokrotnie częściej stwierdzana jest u kobiet, niż u mężczyzn (23). Niektórzy autorzy nie wskazują jednak na jakąkolwiek przewagę płci. Zmiany chorobowe umiejscawiają

się przede wszystkim w zatokach szczękowych i sitowych (13). Część przypadków występuje obustronnie (21, 25). Stosunek grzybni do błony śluzowej jest podstawą podziału aspergilozy na formy nieinwazyjne, gdy grzyb rozwija się zewnątrzśluzówkowo, nie powodując nacieczenia i zniszczenia tkanek, oraz na formy inwazyjne, w których dochodzi do zajęcia błony śluzowej i głębiej położonych struktur (6, 18, 44, 45). Henick i Kennedy (1995) (cyt. za 23) wyróżnili 4 postacie kliniczne grzybiczego zapalenia zatok przynosowych:

- 1) nieinwazyjna,
- 2) alergiczna,
- 3) inwazyjna,
- 4) o piorunującym przebiegu.

Klasyfikacja deShazo (43-45) przedstawia się natomiast następująco:

- 1) alergiczne grzybicze zapalenie zatok,
- 2) nieinwazyjne grzybicze zapalenie zatok typu *mycetoma*,
- 3) ostre, piorunujące inwazyjne grzybicze zapalenie zatok,
- 4) przewlekłe inwazyjne grzybicze zapalenie zatok,
- 5) ziarniniakowe inwazyjne grzybicze zapalenie zatok.

Poniżej przedstawiamy charakterystykę niektórych postaci grzybic:

Nieinwazyjne grzybicze zapalenie zatok przynosowych typu *mycetoma*

Po raz pierwszy zostało opisane przez Schuberta w 1855 r. (cyt. za 6).

Jest ono najczęściej rozpoznawaną formą grzybiczego zapalenia zatok u osób dorosłych ze sprawnym układem odpornościowym (13, 18). Chorują zarówno mężczyźni, jak i kobiety (13), według niektórych autorów (15, 46) – częściej kobiety. Obecnie postać ta jest zwykle przyczyną przewlekłego, jednostronnego zapalenia zatok niereagującego na typowe leczenie (13, 21). Zmiany są stwierdzane przede wszystkim w zatokach szczękowych (44, 46, 50), czasami zaś w zatokach klinowych, sitowych i czołowych (13). W świetle zatoki lub w kompleksie ujściowo-przewodowym stwierdza się obecność mas grzybiczych zalegających przez długi okres (miesiące lub nawet lata). Stan tego kompleksu, szczególnie jego niedrożność jako następstwo przewlekłego zapalenia, alergii czy odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosa, jest zasadniczym problemem w przebiegu tego schorzenia (23). Objawy zgłaszane przez pacjentów nie są charakterystyczne. Są to: niespecyficzne bóle i uczucie rozpierania twarzy (działanie mikotoksyn na zakończenia nerwowe?), okresowe obrzęki twarzy, uczucie pełności w nosie, kakosmia, spływanie wydzieliny śluzowo-ropnej przez nozdrza tylne i związany z tym nocny kaszel (13, 44, 46). W rinoskopii przedniej w jamach nosa stwierdza się niezmienną błonę śluzową lub zmiany polipowate oraz gęstą, szarozieloną wydzielinę jedno- bądź obustronnie. Niektórzy autorzy, np. deShazo i wsp. (46) opisują neurologiczne powikłania guza grzybiczego (*mycetoma*), takie jak zapalenie nerwu wzrokowego czy porażenie mięśni okoruchowych spowodowane prawdopodobnie mikotoksynami. W badaniu radiologicznym stwierdza się cechy przewlekłego, najczęściej jednostronnego zapalenia zatok, tzn. zmniejszoną przejrzystość lub całkowite zacielenie, czasami także cechy uważane za patognomiczne dla grzy-

bicy kropidlakowej, czyli jednolite zacielenie zatoki z pozostawieniem półksiężycowatej powietrznej przestrzeni między masami grzyba a górną ścianą, co wynika z kształtu rosnącej grzybni. Oprócz tego obserwowano ograniczone cienie o zwiększonej gęstości, przypominające cienie metaliczne lub przemieszczony materiał do wypełnień kanałów zębowych (13). Stammberger postawił hipotezę, że zmiany te składają się głównie z fosforanów i siarczanów wapnia odkładających się w centralnej nekrotycznej części mas grzyba (cyt. za 6, 13, 18). Legent uważa, że są to ciała obce, zębopochodne, które jak już wspomniano, mogą sprzyjać rozwojowi grzybicy (13). Praktycznie nie obserwuje się zniszczenia struktur kostnych, chociaż czasami w pewnych przypadkach widoczne są strefy deformacji kości pod postacią ścięć lub przemieszczenia, spowodowane rozwijającymi się masami grzybiczymi (21, 36, 46). Sugeruje to pseudoguzowaty charakter zmian, ale nie jest związane z naciekiem kostnym grzyba. Badanie TK jest bardziej pomocne w diagnostyce ze względu na większą czułość (13, 36, 46). Stwierdza się w nim obwodowe rozrzedzenie tkanek miękkich wokół ścian kostnych i guzkowe śluzowo-okostnowe zgrubienie z miejscowym rozrzedzeniem struktur. Badanie NMR pokazuje spadek intensywności sygnału na T₁ wpływającego na obniżenie obrazów magnetycznego rezonansu i skrajnie niski sygnał na T₂, co sugeruje podwyższony poziom jonów magnezu, manganu i żelaza w masach grzybiczych (13, 24, 36). Badanie endoskopowe środkowego przewodu nosowego pozwala niekiedy dostrzec obecność brunatnego, fusowatego i kruchego materiału. W czasie sinusoskopii można dostrzec zalegające w świetle zatoki, ograniczone brunatne masy, które tworzą guz grzybiczy (*mycetoma*) lub kule grzybicze (*fungal ball*). Niekiedy w zatokach można stwierdzić gęste, galaretowate, szarozielone czopy śluzowe, całkowicie blokujące ich światło (23). Ostateczne rozpoznanie grzybicy kropidlakowej ustalane jest na podstawie badania histopatologicznego pobranych mas grzyba, pozwalającego również różnicować postać inwazyjną i nieinwazyjną (13, 23, 44-46, 50). W obrazie mikroskopowym typowe strzępki grzybni są wąskie i regularnie dzielą się dychotomicznie. Odgałęzienia rozchodzą się promieniście pod ostrym kątem. Powoduje to, że grzybnia przyjmuje kulisty kształt. Do rozpoznania wystarcza barwienie preparatów hematoksyliną i eozyną (18). Cechą charakterystyczną nieinwazyjnego zapalenia zatok jest brak histologicznych objawów nacieku grzybów w błonie śluzowej zatok, naczyniach krwionośnych lub kościach w barwieniu metodą Gomori lub PAS. W wydzielinie z zatok nieobecny jest śluz alergiczny (46). Jej posiew na podłoża mikologiczne jest zaś sposobem identyfikacji szczepu, rodzaju i gatunku. Jest to jednak metoda niewygodna i czuła tylko w 30-50%. Materiał należy przesłać do laboratorium w ciągu kilku godzin, w szczelnym i sterylnym pojemniku. Hodowla na specjalnych podłożach (agar Sabourauda) trwa przynajmniej tydzień i wymaga specjalnych warunków (13). Diagnostyka różnicowa powinna obejmować przewlekłe zakażenia bakteryjne, zapalenia ziarniniakowe, zmiany polipowate zatok, *mycocele*, *pyocele*, pierwotne i przerzutowe guzy zatok. Leczenie nieinwazyjnego grzybiczego zapalenia zatok jest przede wszystkim chirurgiczne i ma na celu usunięcie mas grzybiczych z zatoki oraz przywrócenie jej drenażu i wentylacji. Stosuje się operację z dostępu zewnętrznego metodą Caldwell-

-Luca, zewnętrzną ethmoidektomię i operacje osteoplastyczne zatoki czołowej. Obecnie najkorzystniejsze są zabiegi przeprowadzane wewnątrznosowo za pomocą techniki endoskopowej i mikroskopu operacyjnego. Zazwyczaj nie jest potrzebna chemioterapia lekami przeciwgrzybiczymi (6, 13, 18, 23, 36, 48).

Alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych (allergic fungal sinusitis – AFS)

Po raz pierwszy opis tej jednostki chorobowej podał w 1981 r. Millar. Autor ten wskazał na podobieństwo między alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną (*allergic bronchopulmonary aspergillosis* – ABPA) a alergicznym kropidlakowym zapaleniem zatok (13, 23, 39). W 1983 r. Katzenstein i wsp., na podstawie badań retrospektywnych grupy 113 pacjentów, wykazali u 7 osób występowanie rozległych polipów w jamach nosa, zaawansowanych zmian błony śluzowej zatok przynosowych stwierdzonych na podstawie RTG oraz obecność w wydzielinach z zatok eozynofili, kryształów Charcot-Leydena i strzępków grzybni (cyt. za 13, 23, 30). W 1989 r. Robson zaproponował termin *allergic fungal sinusitis* (AFS), ponieważ w badaniach wykazano obecność w zatokach także innych, niż z rodzaju *Aspergillus*, grzybów, takich jak: *Curvularia*, *Alternaria*, *Dreschlera*, *Bipolaris* (8, 13, 40, 44). Clark i wsp. opisują po raz pierwszy zakażenie *Schizophyllum commune* (9). Obecność *Aspergillus fumigatus* ocenia się w badanych przypadkach tylko na około 15% (13). AFS jest o wiele częściej wywoływane przez *Dematiaceous* niż *Aspergillus spp.* (39, 41, 44). Alergiczne grzybicze zapalenie zatok dotyczy przeważnie osób młodych (często dzieci [5]) z atopią w wywiadzie, chorujących na astmę, przewlekłe zapalenie zatok, u których stwierdza się nawracające polipy nosa (3, 7, 13, 23, 33, 39, 40, 44, 47, 48). Bent i wsp. podają, że AFS występuje w 6-8% przypadków przewlekłego zapalenia zatok wymagającego interwencji chirurgicznej (4, 14). Jest to zazwyczaj łagodna, powolnie przebiegająca choroba nieinwazyjna, czasami jednak mogą pojawić się (szczególnie u dzieci) deformacje twarzy, powikłania neurologiczne związane z rozrostem wewnątrzczaszkowym i naciekiem podstawy czaszki (5, 13, 26). Kinsella i wsp. zaproponowali nawet utworzenie nowej jednostki chorobowej *skull base allergic fungal sinusitis* (SBAFS), która łączy kryteria histologiczne AFS z cechami zniszczenia kości czaszki w badaniu TK (19). Zmiany te muszą być różnicowane z formami inwazyjnymi i procesem nowotworowym (13). Ostatnio zwraca się uwagę na powikłania okulistyczne: diplopię, *egzophthalmus*, opadnięcie powieki, a nawet ślepotę (7, 11, 20, 29). Cody i wsp. podają, że u około 17% pacjentów z AFS występują zmiany w obrębie oczodołów (10). Są one związane z ekspansją alergicznego śluzu z zatok w kierunku oczodołu, co prowadzi do nekrozy z ucisku i następowej erozji kości oczodołu. Mechanizm ślepoty polega prawdopodobnie na ucisku nerwu wzrokowego, ale może też wynikać z toksycznego działania produktów grzybów (7). Patogeneza AFS nie jest do końca poznana. Przypuszcza się, że wszędzieobecne grzyby dostają się do zatok i namnażają się w warunkach beztlenowych. U pacjentów rozwija się reakcja alergiczna na elementy grzybów i zostaje wyprodukowana cienka warstwa śluzu. Nie wyjaśniono dotychczas, czy występujące w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok przy-

nosowych strzępki grzyba saprofityją na zagęszczonym śluzie zalegającym w zatokach, czy też stanowią zasadniczy antygen w reakcji alergicznej (Washburn i wsp. 1988) (cyt. za 23). W przeciwieństwie do nieinwazyjnego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych, w alergicznym zapaleniu zatok występuje stosunkowo niewielka ilość mas grzybiczych. Nie obserwuje się też naciekania błony śluzowej przez strzępki grzyba (23). Nie do końca pozostaje poznana patofizjologia AFS. W rozwoju reakcji alergicznej rozważa się I i III typ reakcji nadwrażliwości (7, 13, 32, 37, 41), podobnie jak w alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej. W reakcji nadwrażliwości natychmiastowej na antygeny kropidlaka spotyka się głównie uczulenie na Asp-5, alergen zawarty w zarodnikach, które dostają się do zatok. W reakcji typu III (kompleksów immunologicznych) najczęściej mamy do czynienia z antygenem Asp f I zawartym w strzępkach grzybni (41). Oba typy tych reakcji powodują wyzwolenie produktów degranulacji mastocytów, działanie kompleksów immunologicznych i w konsekwencji obrzęk, hiperplazję śluzówki zatok, zmiany w klirensie rzęskowo-śluzówkowym oraz dysfunkcję kompleksu ujściowo-przewodowego. Wszystko to prowadzi do przedłużenia kontaktu alergenu ze śluzówką i powoduje powstanie ciągu reakcji „błędnego koła” (11, 13). Istnieją nadal kontrowersje, czy AFS jest spowodowane reakcją alergiczną na antygeny grzyba, czy też typową infekcją. Manning i wsp. (28) próbują udowodnić, że AFS jest reakcją nadwrażliwości zależną od IgE i IgG, a późna faza zapalna związana jest z uwalnianiem mediatorów eozynofili.

Kryteria diagnostyczne dla AFS są podobne do tych, które zostały opisane dla aspergilozy oskrzelowo-płucnej. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu:

- 1) obecności eozynofili we krwi obwodowej,
- 2) natychmiastowej reakcji alergicznej w teście skórnym z antygenem grzyba,
- 3) przeciwciał precypitujących klasy JgG przeciwko antygenom,
- 4) podwyższonego poziomu całkowitej IgE,
- 5) niedrożności nosa z powodu obrzęku błony śluzowej i/lub polipów,
- 6) zmian widocznych w badaniu TK w postaci obszarów zagęszczeń oraz charakterystycznego obrazu uwidaczniającego przerost błony śluzowej wokół obszaru osłabionego sygnału w badaniu NMR,
- 7) charakterystycznego obrazu w badaniu mikroskopowym śluzu z jam nosa lub zatok (z lub bez dodatkowego posiewu w kierunku grzybów).

Rozpoznanie można postawić przy spełnieniu wszystkich 7 kryteriów. Gdy spełnionych jest 6 warunków, diagnoza tego schorzenia jest prawdopodobna (Rosenberg i wsp., 1977; Loury i wsp., 1993; Henick i Kennedy, 1995) (cyt. za 23).

Leczenie AFS to zabieg chirurgiczny (wewnątrz- lub zewnątrznosowo) prowadzący do oczyszczenia zatok z zalegającego śluzu, grzybni i polipów. Istotne jest przywrócenie drenażu i wentylacji zatok. Leczenie lekami przeciwgrzybiczymi nie wydaje się odgrywać istotnej roli (7, 13, 20, 23, 39, 41, 47). Kontrowersyjna pozostaje nadal pooperacyjna doustna kortykosteroidoterapia. Większość autorów uważa ją jednak za celową (20, 23, 38, 42, 43). U dzieci preferowana jest kortykosteroidoterapia stosowana miejscowo (29). Duże nadzieje w leczeniu AFS pokładane są w pooperacyjnej immunoterapii. Zmniejsza ona liczbę na-

wrotów polipów nosa, pozwala na zmniejszenie dawek steroidów stosowanych ogólnie i miejscowo (16, 20, 27, 47).

Inwazyjne przewlekłe grzybicze zapalenie zatok

Jest to przewlekły proces chorobowy zatok. Dochodzi w nim do zajęcia błony śluzowej i głębiej położonych struktur. Występuje zarówno u osób z prawidłową, jak i upośledzoną odpornością. Postępuje powoli obejmując przez ciągłość otaczające tkanki (kości, naczynia i oponę twardą). Zniszczenia struktur kostnych ścian zatok, oddzielających je od oczodołu lub wnętrza czaszki, umożliwiają rozszerzenie procesu chorobowego. W związku z tym można obserwować objawy charakterystyczne dla zatokopochodnych powikłań oczodołowych lub śródczaszkowych (Lowe i Bradley, 1986; Crivelli i Riviera, 1970; Fuchs i wsp., 1985) (cyt. za 23). Często występuje zespół szczytu oczodołu z upośledzeniem ostrości widzenia i unieruchomieniem gałki ocznej (44). Najczęściej proces toczy się w zatoce szczękowej i sitowiu przednim, rzadziej natomiast w sitowiu tylnym, zatoce klinowej lub czołowej (23). Choroba może rozpoczynać się jako proces łagodny zlokalizowany (*mycetoma*) i stać się procesem inwazyjnym w wyniku immunosupresji związanej np. z cukrzycą czy kortykosteroidoterapią (31, 44). Obraz kliniczny koresponduje ściśle ze stanem immunologicznym pacjenta (17). Zajęcie zatoki jamistej często prowadzi do śmierci z powodu obfitych krwotoków (44). W badaniu histopatologicznym spotykamy się z martwicą tkankową wraz z nieznacznym otaczającym naciekiem zapalnym. Obecne mogą być konglomeraty grzyba przypominające „guz grzybiczy”. Grzybnie spotykamy w błonie śluzowej i podśluzowej oraz w przyległych tkankach (45). Charakterystyczne jest występowanie *vasculitis* i komórek Langerhansa wokół strzępek grzyba. Ważne jest, aby pobrać dużą liczbę preparatów, bo ilość nacieczonych miejsc w błonie śluzowej może być niewielka (23). Również w celu przeprowadzenia badania mikologicznego wskazane jest pobranie wycinka, ponieważ hodowla materiału uzyskanego przez aspirację może być w tych przypadkach fałszywie dodatnia w następstwie zanieczyszczenia grzybami występującymi w otoczeniu (23). Leczenie jest, tak jak w innych postaciach choroby, przede wszystkim chirurgiczne. Dodatkowo stosuje się uzupełniającą chemioterapię (amfoterycyna B) (6, 23, 44, 51).

Grzybicze zapalenie zatok o piorunującym przebiegu

Postać tę opisał McGill w 1980 r. i jest ona definiowana jako rozległe, nekrotyzujące *mucoperiostitis*, często prowadzące do śmierci w ciągu 24–48 godzin. Związane jest to z lokalną inwazją grzyba i ogólnym rozsiewem drogą krwionośną (cyt. za 13). Histopatologicznie występuje naciek grzybni na naczynia krwionośne (w tym odgałęzienia tętnicy szyjnej wspólnej, zatokę jamistą), *vasculitis* z zakrzepicą, zawały tkankowe i martwica kości (13, 44). Choroba występuje u osób z upośledzonym układem odpornościowym – z białaczką, zaawansowaną cukrzycą, AIDS (51), po długiej i intensywnej antybiotykoterapii, po leczeniu immunosupresyjnym i cytostatycznym, np. po przeszczepach szpiku (18). Sporadycznie występuje u osób uprzednio zdrowych (2). Obserwujemy zazwyczaj ostry początek z septyczną gorączką, kaszlem, owrzodzeniami błony śluzowej nosa, krwotokami z nosa i bólami głowy (44).

Czynnikami etiologicznymi mogą być grzyby *Mucor pusillus*, *Mucor racemosus* lub *Rhizopus nigricans* (24), a także *Aspergillus fumigatus*, *Cunninghamella* i *Saksengea* (45). Niektórzy autorzy używają dla tej postaci choroby nazwy mukormikoza nosowo-mózgowa (24, 44). Początkowo zajęta jest błona śluzowa nosa i zatok, stąd *per continuationem* zakażone zostają tkanki oczodołu (24). Drogą krwi grzyby dostają się do ośrodkowego układu nerwowego, powodując zapalenie opon, zmiany ogniskowe w jądrach podstawy i pniu mózgu. Tak zlokalizowane zmiany, włącznie z zajęciem oczodołu, są częstą przyczyną zaburzeń w przepływie płynu mózgowo-rdzeniowego i związanego z tym wodogłowia, upośledzenia czynności nerwu II, porażenia nerwów zaopatrujących mięśnie gałki ocznej (nerw III, IV, VI) oraz nerwu VII. Poza tym mogą pojawić się niedowłady spastyczne kończyn. Infekcja wraz z zaatakowaniem ośrodkowego układu nerwowego powoduje ciężki stan chorego, zwykle przebiega szybko, czasem prowadzi do śmierci. (24). Rombaux i wsp. opisują przypadek rozsianej infekcji *Fusarium* u pacjenta z ostrą białaczką mieloblastyczną (37). Ellison i wsp. opisują natomiast pierwszy przypadek zakażenia u chorego na leukemię grzybem saprofitycznym – *Scopulariopsis acremonium*, który nie był wcześniej uznawany za czynnik powodujący choroby o charakterze inwazyjnym u ludzi (12). Rozpoznanie nie jest łatwe, a leczenie musi być podjęte jak najszybciej (interwencja chirurgiczna – zależna od stopnia nacieczenia okolicznych struktur, amfoterycyna B i próby wyrównania neutropenii). Rokowanie w tej postaci choroby jest poważne, a możliwość uzyskania wyleczenia zależy od wcześniej wdrożonego odpowiedniego leczenia (23). W praktyce laryngologicznej najczęściej rozpoznaje się tę postać choroby podczas konsultacji na oddziałach zakaźnych, neurologicznych i neurochirurgicznych, co jest oczywiście związane z przebiegiem klinicznym choroby (23).

Inwazyjne ziarniniakowe grzybicze zapalenie zatok

Występuje u pacjentów z prawidłowymi mechanizmami odpornościowymi organizmu. Wywoływane jest przez *Aspergillus flavus* i spotyka się je endemicznie w Sudanie (6, 13, 46, 48), Indiach, Pakistanie i Stanach Zjednoczonych (44, 45). Proces chorobowy może rozprzestrzeniać się na oczodoł, opony mózgowe i mózg. Badanie histopatologiczne pokazuje rozległy naciek grzybiczy otaczających tkanek, ziarniniaki z komórkami olbrzymimi i komórkami plazmatycznymi, limfocytami oraz histiocytami. Leczenie ltrakonazolem w dawce 8–10 mg/kg na dzień wydaje się zmniejszać nawroty choroby (44).

Jednostką chorobową niewystępującą w naszej strefie klimatycznej, ale wartą wspomnienia jest przewlekła nosowo-twarzowa zygomikoza. Wywołuje ją grzyb *Conidiobolus coronatus* występujący szeroko w Afryce, Brazylii, Kolumbii i Wyspach Karaibskich. Chorują przede wszystkim pracownicy rolni, mężczyźni. Do zakażenia dochodzi przypuszczalnie przez drobne skaleczenia i ukłucia owadów. Zarodniki grzyba są implantowane w jamie nosowej. Objawy to: obrzmienie tkanek nosa, w szczególności małżowin nosowych, blokada otworów nosowych przez guzy śluzówki, obrzęk policzków, wargi górnej, krwawienia z nosa. Należy różnicować tę jednostkę chorobową z guzami jamy nosowej. Choroba ta nie grozi śmiercią, ale jest oporna na leczenie i wykazuje skłonność do szerzenia się (24).

Podsumowanie

Na podstawie nielicznych publikacji można stwierdzić, że zapalenia grzybicze nosa i zatok nie są powszechnym problemem. Ostatnie postępy w endoskopii i TK zachęciły jednak naukowców do szerszego zajęcia się tą jednostką chorobową. Istnieje nadal wiele kontrowersji, ponieważ zapalenie grzybicze zatok jest klinicznie niespecyficzną jednostką chorobową. W jej rozwoju mogą mieć udział różne czynniki, takie jak: uwarunkowania anatomiczne (budowa kompleksu ujściowo-przewodowego), niedotlenienie tkanek, czynniki traumatyczne, masowa ekspozycja na zarodniki grzybów, alergia i immunosupresja. Szczególnie ważny jest stan układu odpornościowego pacjenta, ponieważ koreluje z nim ciężkość zakażeń grzybiczych (im bardziej upośledzona odporność, tym cięższe zakażenie). Dlatego też z postaciami inwazyjnymi spotykamy się u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, po przeszczepach szpiku kostnego, czy chorych na cukrzycę. Postacie nieinwazyjne występują u osób z prawidłowym układem odpornościowym. Najczęstszą przyczyną zakażeń jest *Aspergillus fumigatus*, szeroko rozpowszechniony w środowisku. Zakażenia grzybicze zatok powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej wytrzeszczu, a także złośliwych procesów rozrostowych. Coraz częściej rozpoznawane jest alergiczne grzybicze zapalenie zatok. Zwykle grzybica kropidlakowa zatok traktowana jest jako zębopochodne zapalenie zatok, ze względu na obecność w badaniach RTG i TK struktur o zwiększonej gęstości zawartych w zatokach. Ostateczne rozpoznanie jest ustalane na podstawie badania histopatologicznego.

Miejmy nadzieję, że nowy pogląd na etiologię i patogenезę grzybiczych zapaleń nosa i zatok wraz z postępem w diagnostyce doprowadzi do udoskonalenia terapii.

Piśmiennictwo

1. Beck-Mannagetta J., Necek D., Grasserbauer M.: *Solitary aspergillosis of maxillary sinus, a complication of dental treatment*. Lancet, 1983, 26, 1260-1260.
2. Benda T.J., Corey J.P.: *Malbranchea pulchella fungal sinusitis*. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1994, 110, 501-504.
3. Bent J.P.-3rd, Kuhn F.A.: *Allergic fungal sinusitis/polypoidosis*. Allergy Asthma Proc., 1996, 17, 259-268.
4. Bent J.P.-3rd, Kuhn F.A.: *Diagnostics of allergic fungal sinusitis*. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1994, 111, 580-588.
5. Bogacka E.: *Grzyby jako alergeny*. [w:] *Zarys mikologii lekarskiej*. red. E. Baran. Volumes, Wrocław, 1998, 505-527.
6. deCarpentier J.P., Ramamurthy L., Denning W., Path M.R., Taylor P.H.: *An algorithmic approach to aspergillus sinusitis*. J. Laryngol. Otol., 1994, 108, 314-318.
7. Carter K.D., Scott M.G., Carpenter K.M.: *Ophthalmic manifestations of allergic fungal sinusitis*. Am. J. Ophthalmol., 1999, 127, 189-195.
8. Chrzanowski R., Rupp N.T., Kuhn F.A., Philips A.E., Dolen W.K.: *Allergic fungi in allergic fungal sinusitis*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 1997, 79, 431-435.
9. Clark S., Campbell C.K., Sandison A., Choa D.I.: *Schizophyllum commune: an unusual isolate from a patient with allergic fungal sinusitis*. J. Infect., 1996, 32, 147-150.
10. Cody D.T., Neel H.B., Ferreira J.A., Roberts G.D.: *Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience*. Laryngoscope, 1994, 104, 1074-1079.
11. Daghistani K.J., Jamal T.S., Zaher S., Nassif O.I.: *Allergic aspergillus sinusitis with proptosis*. J. Laryngol. Otol., 1992, 106, 799-803.
12. Ellison M.D., Hung R.T., Harris K., Campbell B.H.: *Report of the first case of invasive fungal sinusitis caused by Scopulariopsis acremonium*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1998, 124, 1014-1016.

13. Eloy P., Bertrand B., Rombeaux P., Delos M., Trigaux J.P.: *Mycotic sinusitis*. Acta Otorhinolaryngol. Belg., 1997, 51, 339-352.
14. Ence B.K., Gourley D.S., Jorgensen N.L., Shagets F.W., Parsons D.S.: *Allergic fungal sinusitis*. Am. J. Rhinol., 1990, 4, 169-179.
15. Ferreira J.A., Carlson B.A., Cody D.T.: *Paranasal sinus fungus balls*. Head Neck, 1997, 19, 481-486.
16. Folker R.J., Marple B.F., Mabry R.L., Mabry C.S.: *Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens*. Laryngoscope, 1998, 108, 1623-1627.
17. Gungor A., Adusumilli V., Corey J.P.: *Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression – a case report*. Ear Nose Throat J., 1998, 77, 207-210, 215-215.
18. Hassman-Poznańska E., Skotnicka B., Przyłipiak J., Żółkowski K., Zimnoch L.: *Nieinwazyjna aspergiloza zatok przynosowych*. Otolaryngol. Pol., 1997, 51, suppl. 24, 356-359.
19. Kinsella J.B., Rassekh C.H., Bradfield J.L., Chaljub G., McNeese S.W., Gourley W.K., Calhoun K.H.: *Allergic fungal sinusitis with cranial base erosion*. Head Neck, 1996, 18, 211-217.
20. Klapper S.R., Lee A.G., Patrinely J.R., Stewart M., Alford E.L.: *Orbital involvement in allergic fungal sinusitis*. Ophthalmology, 1997, 104, 2094-2100.
21. Klossek J.M., Serrano E., Peloquin L., Percodani I., Fontanel J.P., Pessey J.J.: *Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses*. Laryngoscope, 1997, 107, 112-117.
22. Krennmair G., Lenglinger F.: *Maxillary sinus aspergillosis diagnosis and differentiation of the pathogenesis based on computed tomography densitometry of sinus concretions*. J. Oral Maxillofac. Surg., 1995, 53, 656-657.
23. Krzeski A., Donald C. Lanza: *Grzybica zatok przynosowych*. [w:] *Choroby nosa i zatok przynosowych*. red. A. Krzeski, G. Janczewski. Sanmedia, Warszawa, 1997, 229-237.
24. Kurnatowski P.: *Grzybyce dróg oddechowych*. [w:] *Zarys mikologii lekarskiej*. red. E. Baran. Volumes, Wrocław, 1998, 379-391.
25. Legent F., Billet J., Beauvillain C., Bonnet J., Migeville M.: *The role of dental filings in the development of Aspergillus sinusitis: a report of 85 cases*. Arch. Otolaryngol., 1989, 246, 318-320.
26. Lydiatt W.M., Sobba H.A., Huerter J.U. Jr., Leibrock L.G.: *Allergic fungal sinusitis with intracranial extension and frontal lobe symptoms: a case report*. Ear Nose Throat J., 1994, 73, 402-404.
27. Mabry R.L., Mabry C.S.: *Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: the second year*. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1997, 117, 367-371.
28. Manning S.C., Holman M.: *Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis*. Laryngoscope, 1998, 108, 1485-1496.
29. Manning S.C., Vuitch F.R., Weinberg A.G., Brown O.E.: *Allergic aspergillosis: a newly recognized form of sinusitis in the pediatric population*. Laryngoscope, 1989, 99, 681-685.
30. Marple B.F., Mabry R.L.: *Comprehensive management of allergic fungal sinusitis*. Am. J. Rhinol., 1998, 12, 263-268.
31. Mirza N., Montone K.T., Stadtmayer T.A., Lanza D.C.: *A schematic approach to preexisting sinus disease for the immunocompromised individual*. Am. J. Rhinol., 1998, 12, 93-98.
32. Mukherji Suresh K., Figueroa R.E., Ginsberg L.E., Zeifer B.A., Marple B.F., Alley J.G., Cooper L.L., Nemrek W.R., Yousen D.M., Jones K.R., Kupferberg S.B., Castillo M.: *Allergic fungal sinusitis CT findings*. Radiology, 1998, 207, 417-422.
33. Muntz M.R.: *Allergic fungal sinusitis in children*. Otolaryngol. Clin. North Am., 1996, 29, 185-192.
34. Panda N.K., Sharma S.C., Chakrabarti A., Mann S.B.: *Paranasal sinus mycoses in North India*. Mycoses, 1998, 41, 281-286.
35. Radner A.B., Witt M.D., Edwards J.E. Jr.: *Acute invasive rhinocerebral zygomycosis in an otherwise healthy patient: case report and review*. Clin. Infect. Dis., 1995, 20, 163-166.
36. Roithmann R., Shankar L., Hawke M., Chapnik J., Kassel E., Noyek A.: *Diagnostic imaging of fungal sinusitis: Eleven new cases and literature review*. Rhinology, 1995, 33, 104-110.
37. Rombeaux P., Eloy P., Bertrand B., Delos M., Doyen C.: *Lethal disseminated Fusarium infection with sinus involvement in the immunocompromised host: case report and review of the literature*. Rhinology, 1996, 34, 237-241.

38. Roth M.: *Should oral steroids be the primary treatment for allergic fungal sinusitis?* Ear Nose Throat J., 1994, 73, 928-930.
39. Schnadig V.J., Rassekh C.H., Gourley W.K.: *Allergic fungal sinusitis. A report of two cases with diagnosis by intraoperative aspiration cytology.* Acta Cytol., 1999, 43, 268-272.
40. Schubert M.S., Goetz D.W.: *Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis.* J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 102, 387-394.
41. Schubert M.S., Goetz D.W.: *Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up.* J. Allergy Clin. Immunol., 1998, 102, 395-402.
42. Schwartz H.J.: *Allergic fungal sinusitis: experience in an ambulatory allergy practice.* Ann. Allergy Asthma Immunol., 1996, 77, 500-502.
43. deShazo R.D.: *Fungal sinusitis.* Am. J. Med. Sci., 1998, 316, 39-45.
44. deShazo R.D., Chapin K., Swain R.E.: *Fungal sinusitis.* N. Engl. J. Med., 1997, 337, 254-259.
45. deShazo R.D., O'Brien M., Chapin K., Soto-Aguilar M., Gardner L., Swain R.: *A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis.* Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1997, 123, 1181-1188.
46. deShazo R.D., O'Brien M., Chapin K., Soto-Aguilar M., Swain R., Lyons M., Bryars W.C., Alsip S.: *Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma.* J. Allergy Clin. Immunol., 1997, 99, 475-485.
47. deShazo R.D., Swain R.E.: *Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis.* J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 96, 24-35.
48. Swift A.C., Denning D.W., Path M.R.: *Skull base osteitis following fungal sinusitis.* J. Laryngol. Otol., 1998, 112, 92-97.
49. Teh W., Matti B.S., Marisiddaiah H., Minamoto G.Y.: *Aspergillus sinusitis in patients with AIDS: report of three cases and review.* Clin. Infect. Dis., 1995, 21, 529-535.
50. Warren H.R., Batsakis J.: *Sinus aspergillosis and allergic fungal sinusitis.* Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1991, 100, 427-430.
51. Zapater E., Armengot M., Campos A., Montali J., Pedro F., Bastera J.: *Invasive fungal sinusitis in immunosuppressed patients. Report of three cases.* Acta Otorhinolaryngol. Belg., 1996, 50, 137-142.

Adres do korespondencji:

Lek. med. Joanna Klempous
Katedra i Klinika Otolaryngologii AM
ul. Chałubińskiego 2
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 21 lutego 2000 r.
Zaakceptowano do druku: 20 marca 2000 r.