

# Grybelinis rinosinusitas

Justinas Vaitkus<sup>1</sup>, doc. dr. Saulius Vaitkus<sup>1</sup>, Milda Pucėtaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika, <sup>2</sup> LSMU MA Medicinos fakultetas

**Reikšminiai žodžiai:** grybelinis rinosinusitas, alerginis grybelinis rinosinusitas, alerginės gleivės, saprofitinė grybelinė kolonizacija, micetoma (grybelio kamuolys), alerginis grybelinis rinosinusitas, ūminis žaibinis invazinis grybelinis rinosinusitas, lėtinis invazinis grybelinis rinosinusitas, granulomatozinis invazinis grybelinis rinosinusitas.

**Santrauka.** Grybelinis rinosinusitas – grybelių sukeltas ūminis ar lėtinis nosies ir prienosinių ančių gleivinės uždegimas. Suskaičiuojama nuo 20 tūkst. iki 1,5 mln. skirtingų grybelių rūšių. Tačiau tik kelios dešimtys iš tikrųjų gali sukelti infekcines ligas žmonėms. Grybelinis rinosinusitas yra klasifikuojamas į dvi pagrindines formas: invazinę ir neinvazinę. Neinvazinei formai priskiriama saprofitinė grybelinė kolonizacija, micetoma (grybelio kamuolys), alerginis grybelinis rinosinusitas, o invazinei – ūminis žaibinis invazinis grybelinis rinosinusitas, lėtinis invazinis grybelinis rinosinusitas, granulomatozinis invazinis grybelinis rinosinusitas. Šiame straipsnyje apžvelgiama grybelinio rinosinusito formų klinika, diagnostika ir gydymas.

## FUNGAL RHINOSINUSITIS

**Keywords:** fungal rhinosinusitis, allergic fungal rhinosinusitis, allergic mucin, fungal infestation, sinus fungal ball, acute fulminant invasive fungal sinusitis, chronic invasive fungal sinusitis, granulomatous invasive fungal sinusitis.

**Summary.** Allergic fungal rhinosinusitis – fungal induced acute or chronic nasal and sinus inflammation. There is an estimated 20,000 to 1.5 million different fungal species. However, only a few dozen actually cause infectious disease in humans. Fungal sinus disease can be divided in two categories, noninvasive and invasive. Noninvasive disease includes saprophytic fungal infestation, sinus fungal ball, and allergic fungal sinusitis. Invasive disease includes acute fulminant invasive fungal sinusitis, chronic invasive fungal sinusitis, and granulomatous invasive fungal sinusitis. In this article the symptoms, diagnostics and treatment of fungal rhinosinusitis are reviewed.

## Įvadas

Grybelių randama visoje aplinkoje, todėl žmonės kasdien neišvengiamai su jais susiduria. Dažniausiai grybelis į žmogaus organizmą patenka per kvėpavimo takus. Laimei, mūsų imuninė sistema padeda užkirsti kelią grybelio sukeliamai infekcijai. Tiems, kuriems grybelis visgi sukelia ligą, dažniausiai ji būna gerybinės neinvazinės formos. Deja, daliai pacientų pasireiškia invazinė ligos forma. Kadangi invazinė grybelinė infekcija pasireiškia labai agresyvia eiga ir lemia labai didelį mirtingumą, itin svarbu, jog gydytojai savo praktikoje gebėtų laiku atskirti invazinę ligos formą nuo neinvazinės.

## Mikologija

Grybelių yra nuo 20 tūkst. iki 1,5 mln. rūšių. Infekcines ligas žmonėms gali sukelti tik kelios dešimtys jų. Dvi pagrindinės grybelio formos yra mielės ir pelėsiai. Mielės – vienaląstis apie

3–15 μm skersmens organizmas, kuris dauginasi nelytiniu pumpuravimosi būdu. Jeigu pumpurai neatsiskiria, šie grybeliai sudaro vientisą grandinę, vadinamą pseudohifu. Pelėsiai yra daugiakūčiai organizmai apie 2–10 μm skersmens. Jie šakojasi į struktūras vadinamas hifais.

Kitas labai svarbus grybelinio organizmo komponentas yra spora. Spora – tai reprodukcinei struktūrai, kuri gaminama nepalankiomis grybeliui sąlygomis. Sporos gali atlaikyti daugelį nepageidaujamų sąlygų ir plačiai išplinta aplinkoje. Kai sporos patenka į palankias sąlygas, jos pradeda augti. Manoma, jog dažniausiai grybeliai į žmogaus organizmą patenka per kvėpavimo takus sporų pavidalu.

## Grybelinio rinosinusito klasifikacija

Grybelinis rinosinusitas klasifikuojamas į dvi pagrindines formas: invazinę ir neinvazinę. Neinvazinei formai priskiriama saprofitinė grybelinė kolonizacija, micetoma (grybelio kamuolys),

alerginis grybelinis rinosinusitas, o invazinei – ūminis žaibinis invazinis grybelinis rinosinusitas, lėtinis invazinis grybelinis rinosinusitas, granulomatozinis invazinis grybelinis rinosinusitas.

**Saprofitinė grybelinė kolonizacija.** Grybelis auga nosies, ančių gleivinės paviršiuje, jos nepažeidžia ir sudaro pluteles (šašus). Būdinga neryški sinusito simptomatika ar besimptomė eiga. Diagnozuojama endoskopijos metu pastebėjus šašus (pluteles). Gydoma plaunant nosį ir ančius, kad plutelės pasišalintų. Pacientas turėtų lankytis pas gydytoją kas savaitę kartoti endoskopijos ir šalinti pluteles, iki visiškai pasveiksta.

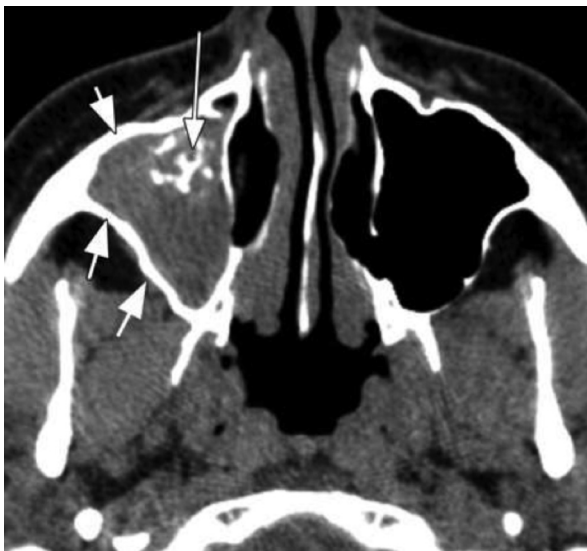
**Grybelio kamuolys (micetoma)** – grybelio micelio sanakaupa viename ar keliuose prienosiniuose ančiuose be invazinių ar granulomatozinių ančių gleivinės pakitimų. Liga prasideda, kai įkveptos grybelio sporos patenka į prienosinius ančius ir pradeda daugintis (69–86 proc. grybelio sporos patenka į žandinius ančius). Dažniausiai grybelio kamuolį sudaro *Aspergillus* rūšis.

Ligos simptomai pasireiškia micetomai užėmus visą ančio spindį ar užkimšus ančio angą, dėl to jie nėra specifiški, o labiau mėgdžioja lėtinio rinosinusito kliniką: spaudimas veido srityje, skausmas, nosies užgulimas, rinorėja. Tik micetomai labai būdingas simptomas yra nuolatinis blogas kvapas, kurį jaučia pats ligonis. Apžiūrint matoma lengvai uždegimo apimta nosies gleivinė, apie 10 proc. pacientų randama polipų. Liga diagnozuojama pagal endoskopijos, kompiuterinės tomografijos (KT) ir biopsijos duomenis. Dažniausiai liga diagnozuojama atlikus KT tyrimą. Kompiuterinėje tomogramoje 59–96 proc. atvejų matomas vienas visiškai arba iš dalies užsikimšęs prienosinis antis, o kitame – švytintis darinys, kurio švytėjimo intensyvumas toks pat kaip kaulo ar metalo (1 pav.).

Chirurginis gydymas yra vienintelis pasirinkimas. Operacijos metu prienosinis antis išvalomas, pašalinamos grybelinės masės ir užtikrinamas tinkamas ančio drenažas. Gydymas vaistais nuo grybelių paprastai nereikalingas, nebent liga vis kartojasi ar pacientas patenka į rizikos grupę, kai gali išsivystyti invazinė ligos forma. Gydyti visada reikia pradėti nuo vietiskai veikiančių preparatų.

**Alerginis grybelinis rinosinusitas (AGS)** pasireiškia grybelio sporoms patekus į prienosinį antį ir prasidėjus su IgE susijusioms alerginėms reakcijoms į grybelio baltymus. Pacientai skundžiasi nosies užgulimu, rinorėja, spaudimu veido srityje, čiauduliu, akių niežėjimu ir akių vokų paburkimu. Alerginis grybelinis rinosinusitas diagnozuojamas pagal penkis pagrindinius kriterijus: eozinofilinės gleivės, nosies polipozė, alergija grybeliui, klasikiniai radiologiniai požymiai, paciento imunitetas normalus.

Eozinofilinės gleivės yra patognominis AGS požymis, jos labai tirštos ir labai klampios, dažnai



1 pav.

Micetoma

KT vaizdas: heterogeninio tankio darinys.

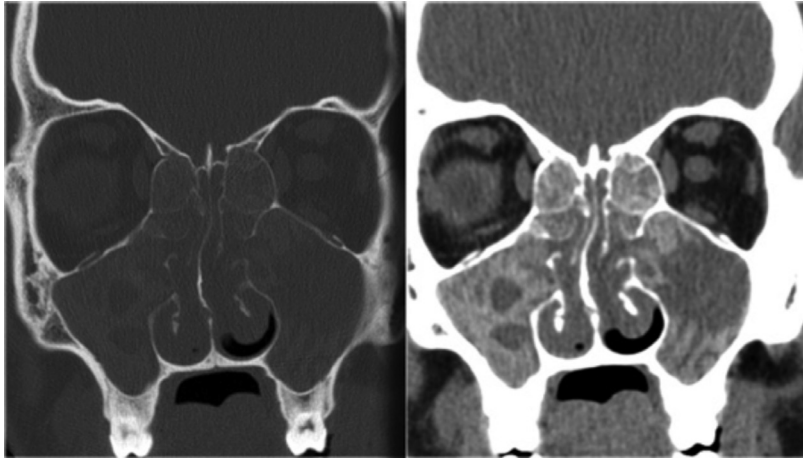
rudos ar tamsiai žalios spalvos. Tiriant mikroskopu randama grybelio hifų, eozinofilų plokštelių ir *Charcot-Leyden* kristalų (maži eozinofiliniai kristalai, susiformavę dėl alerginio uždegimo).

Sergant AGS būdingi vienpusiai KT pakitimai (78 proc. atvejų). Kai liga yra pažengusi, 20 proc. atvejų KT vaizde matoma pažeisto ančio sienos destrukcija. Tik AGS būdingas „dvigubų tankių“ vaizdas, kuris atsiranda dėl sunkiųjų metalų ir kalcio druskų susikaupimo ligos apimtuose ančiuose (2, 3 pav.).

AGS gydyti pradama nuo operacijos, kurios metu pašalinamos tirštos eozinofilinės gleivės, išvalomi ančiai ir sudaromos sąlygos jiems dreuoti ateityje. Po operacijos rekomenduojami vietiskai bei sistemiskai veikiantys gliukokortikoidai, dažnas bei gausus nosies plovimas jūros vandeniu. Kartotinais tyrimais įrodyta, jog sistemiskai veikiančių gliukokortikoidų vartojimas sumažina ligos atsinaujinimo tikimybę. Kiek laiko jais gydyti, nėra nuspręsta, bet dažniausiai vartojami 2–3 mėnesius. Schubert tyrime AGS sistemiskai veikiančiais gliukokortikoidais gydytas 2–12 mėn. Įrodyta, jog ilgesnis gydymas gerokai sumažina ligos atsinaujinimo tikimybę, tačiau smarkiai padidėja šalutinių reiškinių dažnumas ir sunkumas.

**Ūminis žaibinis invazinis grybelinis rinosinusitas (UŽIGS)** yra didžiausia mirtinumą lemianti grybelinio rinosinusito forma (50–80 proc. atvejų). Šia liga dažniausiai serga imunosupresinės būklės pacientai, turintys ryškią neutropeniją (chemoterapija, transplantacija, AIDS) ar sergantys blogai kontroliuojamu cukriniu diabetu.

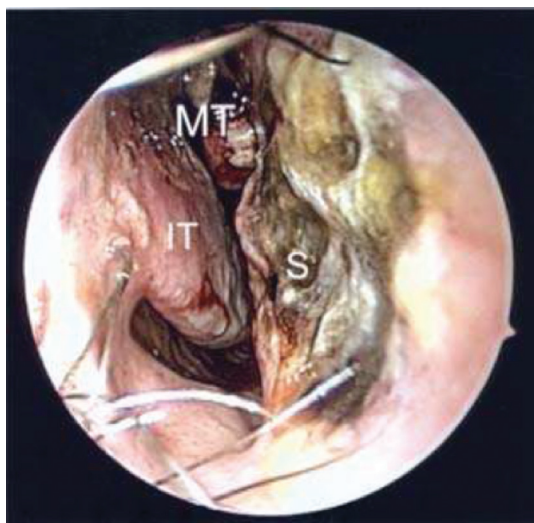
UŽIGS užsikrečiama įkvėpus grybelio sporų, kurios, patekusios į prienosinius ančius, pradeda daugintis ir augti. Grybelis skverbiasi į ančio gleivinę, pažeidžia nervų ir kraujagyslių



2 pav.  
Alerginis grybelinis sinusitas  
Prienosinių ančių KT vaizde matyti „dvigubi tankiai“.



3 pav.  
Eozinofilinis sekretas nosies landoje



4 pav.  
Ūminis žaibinis invazinis grybelinis rinosinusitas  
Matoma nosies gleivinės nekrozė. MT – vidurinė kriauklė, IT – apatinė kriauklė, S – nosies pertvara.

struktūras. Dėl šių pažeidimų išsivysto kraujagyslių trombozė, gleivinės išemija ir nekrozė, kartu prarandamas jutimas. Grybeliui toliau dauginantis, prasideda ančio sienos destrukciją ir jis išplinta už ančio ribų, taip pat plinta palei nervus ir kraujagysles (4, 5 pav.).

Karščiavimas – pats dažniausias simptomas sergant ŪŽIGS (90 proc. atvejų). Dar pasireiškia rinorėja, nosies užgulimas, skausmas veido srityje, veido tirpimas, dvejinimasis akyse, galvos skausmai, traukliai, galvinių nervų nepakankamumas, nosies ar gomurio gleivinių opos. Kadangi liga yra žaibinės eigos ir gali baigtis mirtimi per kelias dienas, ji turi būti diagnozuojama praėjus nedaug laiko nuo susirgimo pradžios. Dėl to visi imunosupresinės būklės pacientai, kuriems pasireiškia karščiavimas ir bent vienas iš sinusito simptomų, turi būti ištirti dėl grybelinio rinosinusito.

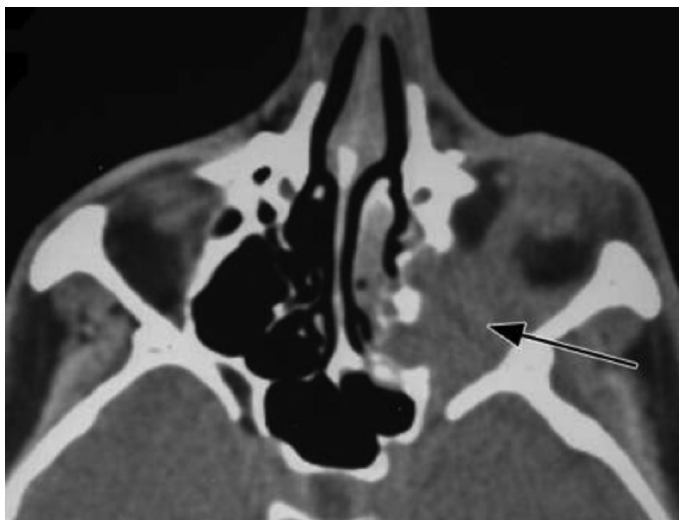
Atliekant nosies endoskopinį tyrimą dažniausiai matoma pilkšva ar juoda gleivinė, kartu sutrikęs gleivinės jautrumas. Biopsinės medžiagos turėtų būti imama visuomet įtarus ŪŽIGS ar pastebėjus gleivinės spalvos pokyčius ar jutimo sutrikimus. Jeigu biopsijos atsakymas neigiamas, biopsinės medžiagos reikėtų imti nuo vidurinės kriauklės ir iš nosies pertvaros, nes liga dažniausiai pažeidžia šias struktūras.

Radiologiniai tyrimai yra labai svarbūs diagnozuojant ŪŽIGS. vienpusis nosies minkštųjų audinių sustorėjimas KT yra būdingas, bet nespecifiškas požymis. Ligai progresuojant, matomas prienosinių ančių gleivinės mažo tankio sustorėjimas, kartu greita, agresyvi ančio sienos destrukcija. Dažni vienpusiai pakitimai pleištinuose (sfenoidaliniuose) ir akytkaulio (etmoidaliniuose) prienosiniuose ančiuose. Grybeliai gali plisti šalia kraujagyslių už ančio ribų, nors ančio siena ir nepažeista.

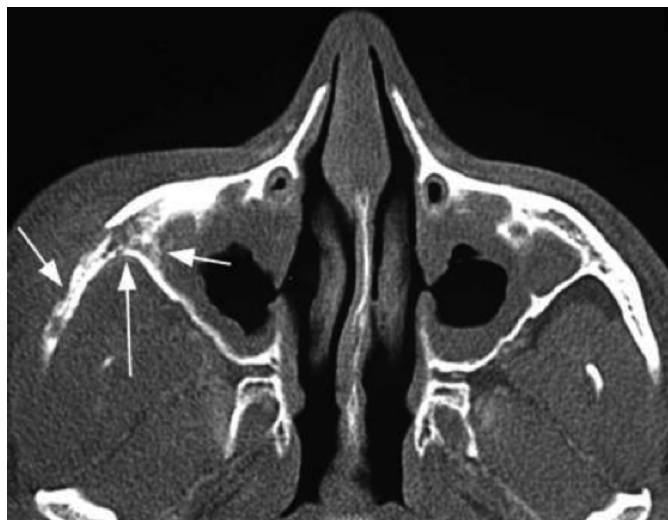
ŪŽIGS gydomas derinant chirurginį gydymą su medikamentiniu. Vienas iš svarbiausių gydymo aspektų – imunosupresinės būklės korekcija. Cukrinio diabeto ligoniams, kurie kenčia nuo ketoacidozės, reikia ją koreguoti, nes taip jų išgyvenamumas padidėja 80 proc. Naudojant granulocitus stimuliuojantį faktorių kartu su kraujo perpylimu labai svarbu išlaikyti absoliutų neutrofilų skaičių didesnę negu  $1000/\text{mm}^3$ . Mažesnis neutrofilų skaičius lemia blogesnę baigtį.

Turi būti pradėta gydyti ir sistemškai veikiančiais preparatais nuo grybelių. Kad mukormikozė būtų išnaikinta, siūloma skirti amfotericino B  $1 \text{ mg/kg/d}$ . Tačiau gydant šiuo vaistu reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją, nes 80 proc. pacientų pasireiškia nefrotoksinis poveikis. Jeigu nėra mukormikozės, geriau skirti ne tokius toksinius preparatus – intrakonazolį ar varikonazolį.

Chirurginis gydymas padeda sumažinti patogeno kiekį, pašalinami nekroziniai audiniai.



5 pav.  
Kairiojo žandinio ančio vidurinės sienos destrukcija



6 pav.  
Dešiniojo žandinio ančio šoninės sienos destrukcija

Audiniai turi būti šalinami, kol pradeda kraujuoti iš žaizdos kraštų. Pradinėse ligos stadijose rekomenduojama endoskopinė nosies operacija, nes ji mažiau žalojanti. Kai liga pažengusi (pažeista oda, akiduobė, gomurys), rekomenduojama atvira operacija. Jei reikia didelės operacijos, būtina gerai įvertinti paciento prognozę. Pavyzdžiui, kai liga išplitusi į kaukolės pamatą ar kaukolės ertmę, mirštamumas yra didesnis negu 70 proc., nepaisant to, ar pacientas buvo operuotas ar ne.

**Lėtinis invazinis grybelinis rinosinusitas (LIGS)** yra reta liga, kurios klinikinė išraiška tokia pati kaip ŪŽIGS, bet LIGS simptomai progresuoja gerokai lėčiau (nuo kelių mėnesių iki metų) ir šia liga serga normalaus imuniteto asmenys. Dažniausias sukėlėjas yra *Aspergillus* rūšies grybelis (80 proc. atvejų). Ligą gali sukelti ir *Mukor*, *Rhizopus*, *Candida* grybeliai.

LIGS simptomai labai panašūs į lėtinio rinosinusito, dėl to labai sunku LIGS diagnozuoti pradinių stadijų. LIGS reikėtų įtarti esant atsparumui antibiotikams, kraujavimui iš nosies, veido odos jautrumo bei regėjimo pakitimams, traukuliams ir kai vartojant vietiskai veikiančius gliukokortikoidus simptomai blogėja. Diagnozuojama endoskopuojant ir atliekant KT. Endoskopinis LIGS vaizdas skiriasi nuo ŪŽIGS: matoma nosies gleivinės edema, šašai, dengiantys nosies gleivinę, tirštos gleivės ir nosies polipai. Labai retai randama išopėjimų. Jeigu įtariama grybelinė infekcija, rekomenduojama atlikti biopsiją. Vertinant mikroskopiškai, nustato-

ma tokia pati grybelio invazija į gleivinę, kraujagyslių ir nervų struktūras kaip esant ŪŽIGS, tačiau uždegimo ląstelių randama daug mažiau ar jų išvis nėra. Labai svarbu pabrėžti, jog LIGS atveju mikroskopuojant nerandama granulomų – tai labai svarbus požymis, padedantis atskirti LIGS nuo granulomatinio invazinio grybelinio rinosinusito.

Atliekant veido daubų KT matomi lygiai tokie patys pakitimai kaip sergant ŪŽIGS: vienpusis procesas, kaulo destrukcija, ligos išplitimas už ančio ribų (6 pav.) **Granulomatozinis invazinis rinosinusitas (GIS)** pasireiškia identiškais simptomais kaip LIGS, skiriasi tik pažeidimo vieta, mikroskopinis vaizdas (daugiabranduolės gigantiškos ląstelės) ir sukėlėjas. GIS yra labai reta liga, kurią sukelia išskirtinai tik *Aspergillus flavus* grybelio rūšis. Gydymą galima pradėti nuo varikonazolio vartojimo, kartu visada šalinant pažeistus audinius.

### Išvados

Grybelių yra visur, taigi kasdieninis susidūrimas su jais neišvengiamas. Paprastai žmogaus imuninė sistema susidoroja su grybeliu jau nosies landoje, o pasireiškus infekcijai, labiausiai tikėtina, jog ligos eiga bus gerybinė. Vis dėlto, jeigu įprastinis gydymas neveiksmingas, reikėtų įtarti invazinę ligos formą. Visais atvejais, jei pacientas, kurio imuninė funkcija sutrikusi, skundžiasi sinusito simptomais bei karščiavimu, reikėtų įtarti invazinę grybelinio sinusito formą.

Šie pacientai turi būti kruopščiai tiriami, atliekama biopsija.

Chirurginis gydymas – pagrindinis gydant grybelinį sinusitą. Kai liga yra invazinės formos, pakitę audiniai turi būti šalinami, kol bus pasiekti kraujuojantys žaizdos kraštai. Tačiau prieš atliekant chirurgines procedūras reikia gerai apsvarstyti operacijos apimtį ir galimybes pacientui išgyventi. Invazinei ligai gydyti kartu su operacija turėtų būti skiriama ir sisteminei veikiančių preparatų nuo grybelių. Pašalinus infekcijos židinį, būtina atidžiai pacientą stebėti. Kad liga neatsinaujintų, reikia nuolat šalinti pakitusią gleivinę ir pluteles (šašus). Biopsija turėtų būti atliekama bet kurioje įtartinoje vietoje, nes atsinaujinusi liga gali nesukelti jokių simptomų.

### Literatūra

1. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, et al. Head and Neck Surgery – Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
2. Ramadan HH, Meyers AD, Close LG, et al. Fungal Sinusitis. eMedicine by WebMD [Internet]. 2011 Aug 19 [cited Jan 15 2012]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/863062-overview>
3. McClay JE, Meyers AD, Marple B, et al. Allergic Fungal Sinusitis. eMedicine by WebMD [Internet]. 2009 Nov 17 [cited Jan 15 2012]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/834401-overview>.
4. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. Drugs. 2004;64(4):363-74.
5. Mirante JP, Krouse JH, Munier MA, et al. The role of powered instrumentation in the surgical treatment of allergic fungal sinusitis. Ear Nose Throat J. Aug 1998;77(8):678-80, 682.