

Aspergilloos ninakõrvalurgetes

Neve Lieberg¹, Peeter Mürsepp¹,
Maret Murde² – ¹TÜ Kliinikumi
kõrvakliinik, ²TÜ Kliinikumi
patoloogiateenistus

Võtmesõnad: aspergilloos, ninakõrvalurked,
diagnoos, ravi

Aspergilloos on kõige sagedasem sinonasaalne seeninfektsioon. Haigus võib kulgeda invasiivse või mitteinvasiivse vormina. Haigestuvad tavaliselt eelnevalt nõrgenenud immuunsusega inimesed. Sagedasim haigustekitaja on *Aspergillus fumigatus*. Infektsiooni diagnoosi kinnitab siinuse koetüki või aspiraadi patohistoloogilise uuringu positiivne vastus. Mitteinvasiivse aspergilloosi ravi kuldstandardiks on FESS (funktsionaalne endoskoopiline siinuste operatsioon), invasiivne aspergilloos nõuab radikaalsemat kirurgilist sekkumist ja süsteemset antifungaalset ravi. Artiklis on ka illustratiivne ülevaade kroonilise sinuiidi ja aspergilloosiga meespatsiendi haigusjuhust.

Aspergillus kuulub hallitusseente perekonda (tuntud umbes 200 liiki). Nad on keskkonnas laialt levinud, neid võib leida õhus, mullas, laguneval orgaanilisel materjalil. Siseruumides võib neid esineda toidul, tolmus. Arvesse tuleb ka saastunud haiglaruumide õhk. Hallitusseened on niitjad, sageli esineb hargnemisi. Iseloomulik tunnuks on seeneniitide ehk hüüfide olemasolu, viimased kannavad paljunemi-

seks vajalikke spoore ja koniidiaid. Mikroskoopiliselt näeb hallitusseene pesa pealispind välja vatjas või sametine ning on sõltuvalt liigist erineva värvusega. Kõige tuntum inimpatogeen on *Aspergillus fumigatus* (1). Sageduselt järgmised patogeenid on *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* (2).

Infitseerumine toimub tavaliselt *Aspergillus*'e spooride sissehingamise teel väliskeskkonnast, haigestuvad sagedamini nõrgenenud immuunsusega isikud.

AVASTAMINE JA AJALUGU

Kuigi esimest korda avastas *Aspergillus*'ele iseloomulikud hüüfid mikroskoobis 1729. a Itaalia bioloog Pier Antonio Micheli, diagnoositi aspergilloosi kui haigust esimest korda 1848. a kopsutuberkuloosi põdeval patsiendil.

1885. a pärinevad esmased kirjeldused nina ja ninakõrvalurgete aspergilloosi kohta (3).

KLASSIFIKATSIOON JA DEFINITSIOON

Aspergilloos ninakõrvalurgetes võib kulgeda invasiivse või mitteinvasiivse vormina (4). Infektsiooni sissepääsuväratiks on ülemised hingamisteed. Invasiivsele aspergilloosile on iseloomulik kas äge fulminantne kulg või hoopis krooniline progressiivne kulg (5, 6). Invasiivne aspergilloos haarab koed sügavuti, levides naaberelunditesse, võimalik on ka haiguse angioinvasiivne levik (kardiaalsele, intraabdominaalsele jm). Mitteinvasiivne aspergilloos on kroonilise kuluga haigus, mis kulgeb ekstramukooselt, haarates tava-

liselt ühe, harvem mitu siinust (7–9). Invasiivne protsess kulgeb enamasti immuundefitsiitsetel isikutel, mitteinvasiivne aga normaalse või nõrgenenud immuunsusega isikutel (10, 11).

Aspergilloos siinustes jagatakse viide tüüpi:

- allergiline sinuiit,
- äge invasiivne sinuiit,
- krooniline nekrotiseeruv sinuiit,
- aspergilloom siinuses,
- *Aspergillus*-granuloom siinuses.

Allergiline sinuiit on analoogne allergilise kopsuaspergilloosiga, see esineb ülitundlikel patsientidel ning on seotud ühe- või mõlemapoolse ninakinnisusega, peavaluga. Ninas võivad esineda polüübid.

Äge invasiivne sinuiit esineb neutropeeniaga patsientidel (onkoloogilised haiged, hematoloogilised haiged, AIDS jm). Esineb palavik, ninakinnisus, ninas ja kõvas suulaes leidub nekrootilisi koldeid. Kudede lagunemine, infektsioon võib levida *orbita*'sse ja peaaegu piirkonda.

Krooniline nekrotiseeruv sinuiit on analoogne kroonilise nekrotiseeruva kopsuaspergilloosiga. Haigestuvad üldiselt terved inimesed, kuid enam on seda vormi täheldatud hormoonravi saavatel patsientidel, ka suhkurdiabeetikutel.

Aspergilloomi siinustes leitakse kroonilist sinuiiti põdevatel patsientidel.

Aspergillus-granuloom esineb peamiselt troopilise kliimaga maades, nagu Indias, Kesk-Aasias, Ida- ja Lääne-Aafrikas. Peamiseks patogeeniks on *A. flavus*. Esineb ülemiste hingamisteede ahenemine, proptoos. Ravita levib infektsioon ninakõrvalurgetesse, keskkõrva ning peaaegu (12).

DIAGNOOSIMINE

Tõestatud aspergilloosi diagnoos põhineb infektsiooni patohistoloogilisel kinnitusel ja positiivsel külvivastusel normaalselt steriilsest piirkonnast (seenehüüfid kas biopsiamaterjalis või siinuse aspiraadis).

Aspergilloosi diagnoos on tõenäoline ja võimalik, kui patsient on nõrgenenud

immuunsusega, esineb hallitusseente leid mikroskoopial, esinevad haigusele iseloomulikud sümptomid ning radioloogiline leid (13).

Diagnoos üldjuhul hilineb, kuna seen-sinuiidi puhul esinevad patsiendil tavapärasel rinosinuiidi kaebused ning tihti ravitaksegi pikaleveninud ninakinnisust, rinorröad, pea- ja näovalulikkust kui tavapärasest sinuiiti.

Ninakõrvalurgete aspergilloos lokaliseerub kõige sagedamini maksillaarsiinuses, harvem sfenoidaalsiinuses ning veelgi harvem etmoidaal- ja frontaalsiinuses.

Mitteinvasiivse allergilise seensinuiidi korral võib esineda kaasvalt ninapolüpoos, allergia positiivne anamnees, astmaatiline komponent.

Haiguse prognoos on üldiselt hea, haigus allub tavapärasele ravile, võib anda retsidiive. Invasiivne protsess on halva prognoosiga, seotud tüsistuste ja suure letaalsusega. Maksillaarsiinusest võib protsess tungida *orbita*'sse, põhjustades pimedaksjäämist, protsessi levik sealt edasi intrakraniaalsele võib perforereida kõva suulae ja ninavaheseina. Sfenoidaalsiinuse aspergilloos võib põhjustada oftalmopleegiat, nägemishäireid, postorbitaalset valu, ka kesknärvisüsteemi tüsistusi (kavernoossiinuse-, sisemise unearteritromboosi, kraniaalnärvide defitsiiti jm) (14).

DIAGNOOSIMISMEETODID

- Patohistoloogiline uuring, mikrobioloogiline külv (koetükk, siinuse aspiraat). NB! Invasiivse aspergilloosi korral võivad mikrobioloogilised külvid jääda tihti negatiivseks. Külv teostatakse Sabouraud' glükoos-agarile. Hallitusseente samastamiseks tehakse külv Malti ekstrakt-agarile. Verekülvide väärtus on tagasihoidlik, seda isegi dissemineeritud vormide korral, mil positiivseks võib osutuda umbes 5% külvidest.
- KT-l võib esineda limaskestast paksenemine, siinuse totaalne varjustus, siinuse seinte kompressioon, luulised erosioonid. Iseloomulik on kaltsifikaadi ilmestumine

siinuses (15). Kuigi radioloogiline leid on üsna iseloomulik seeninfektsioonile, ei ole see diagnoosi püstitamiseks piisav (sarnaseid muutusi võivad anda võõrkeha, kasvaja, samuti mitmed teised angioinvasiivsed seened jm).

- Antigeneemia määramine kehavedelikest (galaktomannani määramine ELISA-meetodil). Tegemist on *Aspergillus*'e liikide rakuseina komponendiga, mille leidumine vereseerumis kinnitab invasiivse aspergilloosi diagnoosi. Teine määratav rakuseina komponent vereseerumis on glükaan (16, 17). Mõlemad markerid viitavad küll kindlalt seeninfektsioonile, kuid nad pole spetsiifilised ainult *Aspergillus*'e liikidele, positiivse vastuse võivad anda ka teised hallitusseened (nt *Fusarium*, *Scedosporium* jt) (18).

Enam on kasutatud leidnud galaktomannani määramine vereseerumist, sest seda leidub nakatunu vereseerumis juba haiguse varajases staadiumis, kui teised sümptomid pole veel välja kujunenud või on üsna ebaspetsiifilised. Galaktomannani tiitri määramist saab kasutada ka ravi tõhususe hindamiseks. Kui ravi foonil galaktomannani tase seerumis tõuseb, siis on invasiivse seeninfektsiooni progresseerumise oht ning kaaluda tuleks raviskeemi või taktika muutmist (19, 20).

- Polümeraasahelreaktsioonil põhinev *Aspergillus*-spetsiifiliste seenegenide amplifitseerimine (tavaliselt ribosomaalse DNA geenid) on muutumas aspergilloosi diagnostikas paljutöotavaks meetodiks (21–23).
- Spetsiifilised allergiaanalüüsid (eosinofiilia, nahatestid, IgE, IgG tõus, viskoosset allergilisest ninasekreedist ehk mutsiinist eosinofiilia, hüüfide, Charcot'-Leydeni kristallide leid). *Aspergillus*-antigeenide nahatestid on kasutatavad ainult allergilise aspergilloosi diagnostikas.

ASPERGILLOOSI RAVI

Profülaktika antifungaalsete preparaatidega on mõeldav suure haigusriskiga patsientide

puhul (pikaajaline neutropeenia, transplantatsioonipatsiendid, pikaajaline glükokortikosteroidide, tsütostaatikumide kasutamine, pärilikud immuundefitsiitsed seisundid jm).

MITTEINVASIIVSE SINONASAALSE ASPERGILLOOSI RAVI

- Endonasaalne endoskoopiline ravi (FESS) (24) (siinuste puhastamine polüübmassist, seenemassist, limast ning loomulike avauste laiendamine, ventilatsiooni ja drenaazi taastamine).
- Toopiline hormoon, vajaduse korral lühiajaliselt süsteemne hormoon.
- Antihistamiinikumid.

Mitteinvasiivsed vormid ei vaja üldjuhul süsteemset antifungaalset ravi.

INVASIIVSE SINONASAALSE ASPERGILLOOSI RAVI

Invasiivse aspergilloosi korral soovitatakse radikaalset kirurgilist ravi ning sellele järgnevat agressiivset antifungaalset ravi (25). Lõikuse valik sõltub protsessi ulatusest ja lokaliseerimisest. Ulatuslikumate protsesside korral on tehtud lateraalset rinotoomiat, kraniotoomiat. Tavajuhtude puhul on osutunud piisavaks kas FESS või Caldwelli-Luci operatsioonid või nende omavaheline kombineerimine.

FESS on küll patsiendi jaoks väikseima traumaatiliseusega, kuid puuduseks võib vahel olla piiratud nähtavus ja piiratud juurdepääs siinusele (nt põskkoopa eesseinale), mükotoilise koe jäämine siinusesse annab võimaluse retsidiivide tekkeks. Postoperatiivne jälgimisperiood on 6–12 kuud.

Süsteemse antifungaalse ravi eesmärk on ära hoida haiguse dissemineerumist ja retsidiiveerumist. Tõestatud *Aspergillus*-infektsiooni korral on valikpreparaadiks itrakonasool või vorikonasool. Kui haigus-tekijata ei ole veel teada, alustatakse empiirilist ravi amfoteritsiin B-ga, kuna ravim toimib ka teistesse invasiivsetesse mükooosidesse. Ravimeid võib siinusesse manustada ka lokaalselt, kuid nende tõhususe kohta

puuduvad kindlad andmed. Ehhokandiinid on uuem seeneravimite põlvkond, kuid ka nende tõhusus sinonasaalse aspergilloosi ravis vajab rohkem uuringuid.

HAIGUSJUHT

54 a meespatsient viibis korduvalt kõrva-kliinikus diagnoosidega *sinusitis chronica maxillae sin* ja *aspergillois*. *Anosmia*. *Diabetes mellitus*. *Morbus hypertensivus*. Ambulatoor-

selt diagnoositud seeninfektsioon põskkoopas ja saanud ravi itrakonasooliga (Orungal). Kuna kaebused püsisid, suunati patsient põskkoopa radikaaloperatsioonile.

KTs nähtav vasakpoolse põskkoopa täielik tumestus, seal ka enam kontrastereuvad alad (vt foto 1a ja 1b), ostiomeetaalne kompleks täiesti obstrueeritud. MRT-uuringul sarnane leid (vt foto 2). Operatsioonil saadud põskkoopast mädane ja seene-

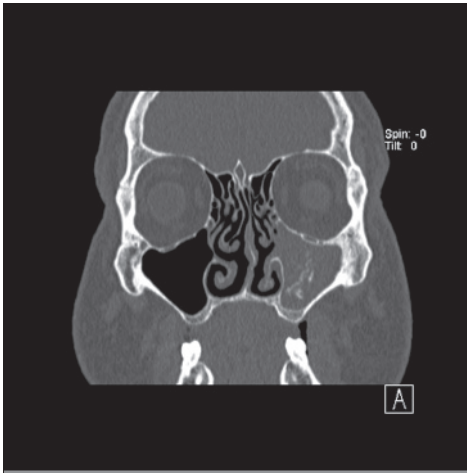


Foto 1a. KT-uuring: koronaalne lõige. Vasem põskkoopas totaalselt varjustatud, koepas näha seentele iseloomulikku kaltsifikaati. Ostiomeetaalne kompleks täiesti obstrueeritud.

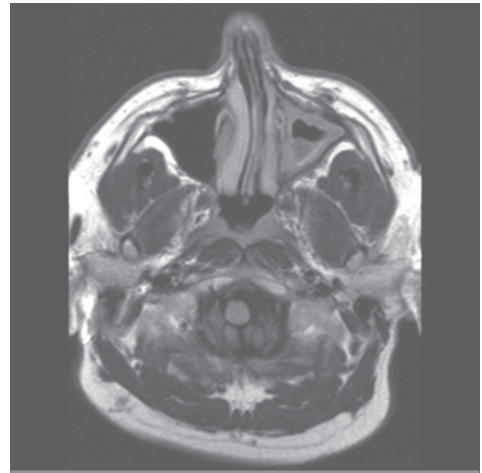


Foto 2. MRT-uuring: vasema põskkoopa intensiivne seinapidine varjustus.

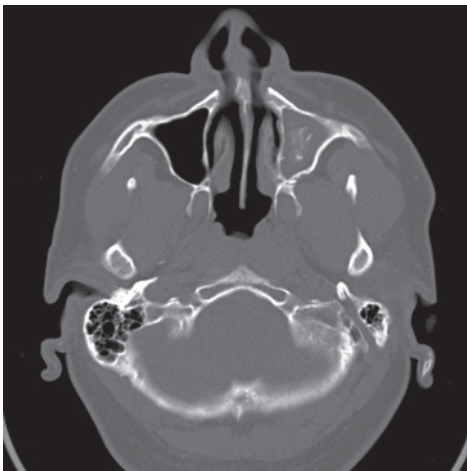


Foto 1b. KT-uuring: aksiaalsel ülesvõttel on näha vasaku põskkoopa totaalne varjustus ning seentele iseloomulik kaltsifikaat.

kogumikke, limaskest tugevalt paksenenud. Põskkoopas puhastatud. Operatsiooni ajal viidud põskkoopasse amfoteritsiin B lahust (Ampho-Monarol). Mikrobioloogilises külvis kasvas *S. pyogenes* 4+, mis tundlik penitsilliini, klindamütsiini, erütromütsiini ja klaritromütsiini suhtes. Histoloogilises vastuses tihedalt kogumikena asetsevad seenorganismid, mille hüüfid hargnevad umbes 40kraadise nurga all, PAS-värvingul nõrk positiivsus, *crocott*-värving seente suhtes positiivne. Leid iseloomulik *Aspergillus*'ele (M. Murde) (vt foto 3, 4, 5, 6 ja 7). Patsiendile ordineeritud järgnevalt Orungal-ravi.

2 kuu möödumisel uuesti vasakpoolne mädane sinuiit, loputatud korduvalt siinust ning viidud ka põskkoopasse Ampho-Monaroli lahust. Uuel röntgeni-

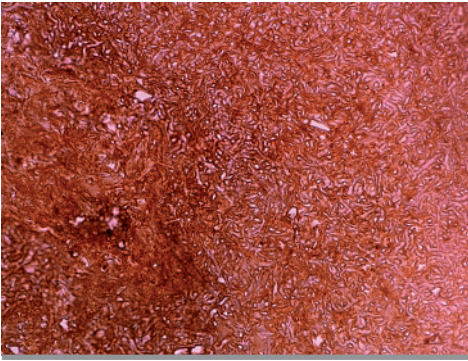


Foto 3. *Aspergillus*'e kogumikud (immunohistokeemiline värving *Aspergillus*'e antikehaga, suurendus 40 korda).

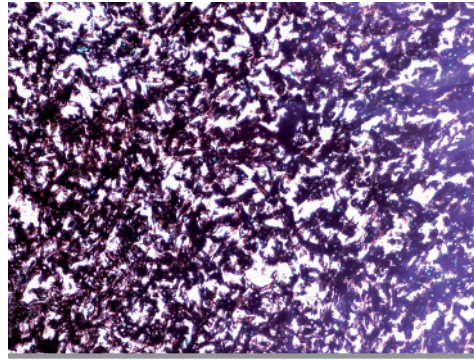


Foto 6. *Aspergillus*'e kogumikud (spetsiifiline *crocott*-värving seentele).

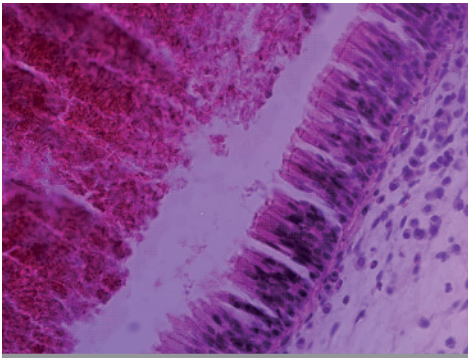


Foto 4. Vasemal *Aspergillus* ja paremal limaskest respiratoorse epiteeliga pinnal, selle all lümfoplasmotsütaarne põletikuline infiltraat (suurendus 40 korda).

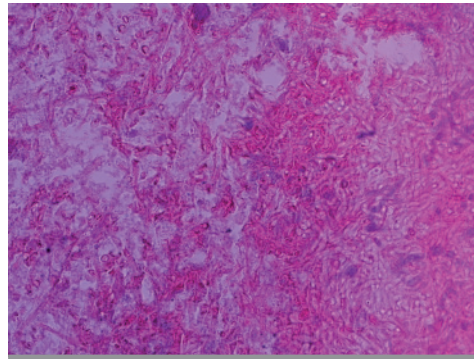


Foto 7. *Aspergillus*'e kogumikud (värving hematoksüliin-eosiiniga).

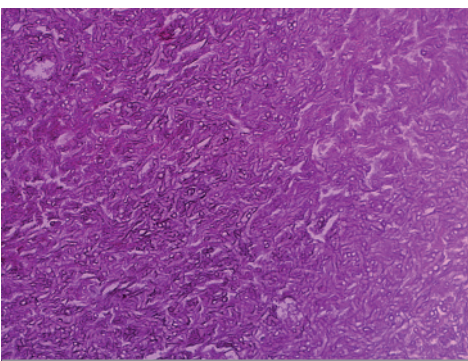


Foto 5. *Aspergillus*'e kogumikud (PAS-värving).

ülesvõttel mõõdukas vasakpoolne põskkoopaa tumestus. Teostatud resinosotomia, operatsioonileid tagasihoidlik, ei leidu mäda ega seenekogumikke, vähesel määral granulatsioone. Tehtud mikrobioloogilises külvis

aeroobseid ja anaeroobseid mikroobe ei kasva, histoloogilises uuringus koematerjal osaliselt polüüpjas ja kohati kaetud respiratoorse epiteeliga, mille alusi kohevas sidekoes mõõdukas kuni rohke lümfotsüütidest, plasmarakkudest ja vähestest eosinofiilidest põletikuline infiltraat, kohati limanäärmeid. Seenstruktuure esile ei tule. Tegemist kroonilise polüpoosse sinuiidiga (M. Murde).

Kokkuvõtteks selle patsiendi haigusloo kohta võib öelda, et tähtis on kompleksne sinuiidi ravi, nii lokaalne konservatiivne ravi (põskkoopaa loputused, ravimite viimine põskkoopasse ja ka mitmekordne mikrobioloogiline uuring) kui ka kirurgiline põskkoopaa ravi. Lisaks üldine seenevastane ravi, soovitatavalt itrakonasoolirühma preparaatidega intravenoosselt. Võimalikud retsidiivid.

Neve.Lieberg@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1824–33.
- Walsh TJ, Groll AH. Overview: non-fumigatus species of *Aspergillus*: perspectives on emerging pathogens in immunocompromised hosts. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1366–7.
- Schubert J. Zum Kasuistick des *Aspergillus* mykosen. *Dtsch Arch Klin Med* 1885;36:16.
- Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:545–61.
- De Shazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;337:254–9.
- Castelnuovo P, De Bernardi F, Cavanna C, et al. Invasive fungal sinusitis due to *Bipolaris hawaiiensis*. *Mycoses* 2004;47:76–81.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 3):225–64.
- Hora JF. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. *Laryngoscope* 1965;75:768–73.
- Katzstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89–93.
- Ferguson BJ. Fungus ball of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:389–98.
- Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Ferrie JC, et al. Paranasal sinus fungus ball and surgery: a review of 175 cases. *Rhinology* 2005;43:34–9.
- Seeninfektsioonid. Seeninfektsioonide laboratoorse diagnostika arendusprojekt. Toim. Järv H, Lehtmaa J, Maimets M, Naaber P, Ruubas I, Uusküla A. Tartu Ülikooli Kliinikum. Tõlgitud väljaandest: Richardson MD, Warnock DW. Fungal infections. Diagnosis and management. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 1997.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7–14.
- Elwany S, Elsaied I, Thabet H. Endoscopic anatomy of the sphenoid sinus. *J Laryngol Otol* 1999;113:122–6.
- Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44:373–9.
- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1–3)-beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654–9.
- Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199–205.
- Pickering JW, Sant HW, Bowles CA, et al. Evaluation of a (1–3)-beta-D-glucan assay for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 2005;43:5957–62.
- Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002;34:939–43.
- Anaissie EJ. Trial design for mold-active agents: time to break the mold-aspergillosis in neutropenic adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:1298–306.
- White PL, Linton CJ, Perry MD, et al. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis* 2006;42:479–86.
- Lass-Flörl C, Günsilius E, Gastl G, et al. Clinical evaluation of Aspergillus-PCR for detection of invasive aspergillosis in immunosuppressed patients. *Mycoses* 2005;48(Suppl 1):12–7.
- White PL, Archer AE, Barnes RA. Comparison of non-culture-based methods for detection of systemic fungal infections, with an emphasis on invasive *Candida* infections. *J Clin Microbiol* 2005;43:2181–7.
- Martin TJ, Smith TL, Smith MM, et al. Evaluation and surgical management of isolated sinus disease. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;128:1413–9.
- de Carpentier JP, Ramamurthy L, Denning DW, et al. An algorithmic approach to *Aspergillus* sinusitis. *J Laryngol Otol* 1994;108:314–8.

SUMMARY

Aspergillosis in paranasal sinuses

Aspergillosis is the most common fungal infection of the paranasal sinuses, which needs to be recognized as it requires surgical treatment.

Paranasal fungal sinusites are classified into two categories: invasive and non-invasive pathologies. Invasive forms include acute fulminant fungal sinusitis and chronic invasive mycosis. Non-invasive forms include allergic fungal sinusitis and fungus ball.

Aspergillus fumigatus is the most common species recovered from cases of invasive aspergillosis. The next most commonly recovered species are *A. flavus*, *A. niger* and *A. terreus*.

Diagnosis for proven aspergillosis requires histopathological documentation of infection and a positive result of the culture of a specimen from a normally sterile site.

Functional endoscopic sinus surgery is the golden standard for treatment of non-invasive aspergillosis and there is no need for antifungal therapy. Invasive aspergillosis requires more aggressive surgery and antifungal therapy to prevent dissemination and relapses of the disease.

An illustrative overview of the case of a 54-year-old man with chronic sinusitis and aspergillosis is given.