

Krooniline sinusiit tsüstilise fibroosi korral haigusjuhu näitel

Mihkel Plaas¹

Tsüstiline fibroos (TF) on autosoom-retsessiivselt päritav haigus, mis põhjustab tihkete sekreetide teket kogu kehas. TFi korral esineb sagedasti, peaaegu 100%-l juhtudest krooniline rinosinusiit (KRS). Samuti on TF sagedasim ninapolüpoosi põhjustaja lastel ning ninapolüpoosiga lapsi tuleks kindlasti TFi suhtes uurida. Tsüstilise fibroosiga seotud KRSi (TF-KRS) haiged alluvad halvasti medikamentoosle ravile. Ninakõrvalkoobaste endoskoopiline operatsioon (FESS) on ohutu ja tõhus ravimeetod nii lastele kui ka täiskasvanutele ning parandab oluliselt KRSi-haigete elukvaliteeti. TF-KRSi korral rakendatakse laiendatud maksillaarset antrotoomiat, mis hõlbustab postoperatiivset lavaaži. On tõendatud, et ka asümptomaatilistele TF-KRSi patsientidele tuleks rakendada FESSi, mis võimaldab eemaldada ninakõrvalkoobastes pesitsevad patogeensed mikroobid.

Eesti Arst 2018;
97(7):375–378

Saabunud toimetusse:
23.05.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
28.05.2018
Avaldatud internetis:
27.08.2018

¹TÜ Kliinikumi kõrvakliinik

Kirjavahetajaautor:
Mihkel Plaas
mihkel.plaas@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
krooniline rinosinusiit,
sinusiit, tsüstiline fibroos,
sinusiit lastel, FESS

Tsüstiline fibroos (TF) on autosoomne retsessiivne pärilik haigus, mille esinemissagedus on 1 juhtum 2000 kuni 6000 sünni kohta (1). Haiguse põhjuseks on mutatsioon 7. kromosoomi CFTR geenis (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). See põhjustab klooritranspordi häiret ning tihkete, viskoosete sekreetide teket kogu kehas (2). TFi puhul on iseloomulik klassikaline sümptomite triaad: krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, pankrease eksokriinne puudulikkus ning klooriioonide suurenenud kontsentratsioon higis, kuid esineb ka leebemaid ja atüüpilisi vorme (3).

Krooniline rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete limaskestas põletik, mille puhul sümptomid kestavad üle 12 nädala. Haiguse diagnoosimiseks peab esinema kaks põhisümptomit neljast: limasmädane eritis ninast, ninakinnisus, halvenenud lõhnatundlikkus ja/või valu/survetunne näo piirkonnas. Kindlasti peab esinema kas ninakinnisus ja/või sekreet ninast. Diagnoosi peab kinnitama objektiivne leid endoskoopial või KT-uuringul (2).

TF-patsiendid on väga vastuvõtlikud varase ja ravile halvasti alluva kroonilise rinosinusiidi (KRS) suhtes. Tõenäoliselt põhjustab paks ja tihke sekreet paranasalsiinuste väljavoolutraktide ummistust ja mukotsiliaarse transpordi häirumist (2). Rinosinusiidi esinemissagedus TFi korral on sisuliselt 100% (4) ning ca 50%-l haigetest esineb ninapolüpoos (5, 6).

Lapseas on KRSi diagnoosida keeruline, kuna selle kliiniline pilt on eristamatu

adenoidi hüpertroofia ja/või adenoidiidi kliinilisest pildist. Köha ja mädane eritis ninast on lastel sagedased kaebused ka teiste haiguste puhul ning tihti tuleb diagnoos püstitada vaid vanematelt saadud teabe alusel (2). Ilmselt seetõttu on KRS lastel mõneti aladiagnoositud, kuna tavaliselt sellele diagnoosile laste puhul ei mõeldaks.

Tsüstilise fibroosiga seotud KRSi korral (TF-KRS) esineb lastel oluliselt sagedamini ninapolüpoosi kui n-ö tavalise KRSi korral (86% vs. 16%) (7) ning TF on sagedasim ninapolüpoosi põhjustaja laste hulgas (8). Seega tuleks iga ninapolüpoosiga last uurida TFi suhtes (1).

KRS on elukvaliteeti oluliselt halvendav haigus nii täiskasvanutel kui ka lastel (2). Ühe uuringu järgi on KRSist tingitud elukvaliteedi halvenemine lastel isegi suurem kui näiteks astma, aktiivsus-tähelepanuhäire, juveniilse reumatoidartriidi või epilepsia korral (9).

Vaatamata sellele, et KRS on TFi korral väga sage, puuduvad praegu spetsiifilised vahendid (küsimustikud), millega hinnata, kuidas mõjutab KRS tsüstilise fibroosiga laste elukvaliteeti (10). Kõige laialdasemalt on TFi elukvaliteedi hindamisel kasutusel küsimustik CFQ-R (11), kuid selles puudub eraldi osa rinosinusiidi hindamiseks.

NINAKÕRVALURGETE JA ALUMISTE HINGAMISTEED E INFEKTSIOONIDE SEOS

Kõige sagedamini on ninakõrvalurgetest nende haigestumise korral võetud proo-

videst leitud *Pseudomonas aeruginosa*'t, *Staphylococcus aureus*'t ja *Streptococcus viridans*'i. Seejuures on leitud märkimisväärt korrelatsioon paranasaalsiinustest võetud külvi ja BAList (bronheoalveoraalne lavaaž) võetud külvi vahel (2).

Keskkond ninakõrvalurgetes ja alumistes hingamisteedes on sarnane (12). Seetõttu arvatakse, et paranasaalsiinused on hea ja „turvaline” paik bakteritele arenemiseks, muteerumiseks ja ravimiresistentsuse saavutamiseks (2, 12). Hilisemas järgus võivad need bakterid juba migreeruda alumistesse hingamisteedesse (12). TF-haigetel on võimalik ninakõrvalurgetest leida ravimiresistentsid bakteritüvesid juba enne krooniliste kopsuinfektsioonide teket (2).

RAVI

Eelnevat arvestades on TF-haigetel oluline KRS varakult avastada ja seda ravida. TF-KRSi raviks kasutatakse ninasiseseid steroidpreparaate (INKS), sekreedi viskoossuse vähendamiseks alfadornaasi ninasisesi ja ninasiseseid antibiootikume (Eestis ei ole praegu müügil ühtegi ninasisest toopilist antibiootikumi) ning rakendatakse ka ninakõrvalkoobaste endoskoopilist operatsiooni (FESS) (2). TF-KRSi korral on INKSi mõju aga mõnevõrra väiksem kui n-ö tavalise KRSi korral (1). Üldiselt varieeruvad kliinilised käsitusviisid haiglata ja riigiti tugevalt, sest puudub n-ö kuldstandard (10).

FESS

FESS (funktsionaalne endoskoopiline siinuse operatsioon) on üldine mõiste, hõlmates ninakõrvalkoobaste endoskoopilisi operatsioone nagu maksillaarne antrostoomia, etmoidektomia, sfenoidotomia ja frontotomia.

FESS on KRSi puhul elukvaliteeti parandav operatsioon ning see efekt on samaväärne nii TF-KRSi kui ka tavalise KRSi korral (2). TF-KRSi korral on aga sagedamini vajalikud reoperatsioonid (1). Lisaks elukvaliteedi parandamisele võimaldab FESS teoreetiliselt likvideerida ka paransaalsiinustes pesitsevad patogeenid (12).

Ka lastele on KRSi ja TF-KRSi korral FESS turvaline, hästi talutav, efektiivne ja elukvaliteeti parandav ravimeetod (1, 8, 13, 14).

Kuna TF-KRSi korral esineb sekreedi peetumine põskkoobastes ning reoperatsioonide vajadus on sagedane, soovatakse TF-KRSi korral teha laialdased maksillaarsed

antrostoomiad (nn megaantrostoomiad), et operatsioonijärgsel perioodil oleks võimalik põskkoopaid puhastada ja loputada (1, 2).

On olemas teatud tõendid selle kohta, et FESSi võiks teha ka asümptomaatilistele TF-KRSi patsientidele. On leitud, et FESS vähendab kopsuinfektsioonist tulenevaid hospitaliseerimisi kopsusiiriku saanud TF-haigete hulgas (15). Väljaspool transplantaatsioonimeditsiini käsitlevat kirjandust on aga avaldatud tulemused FESSi mõju kohta TF-haigete kopsufunktsioonile vastukäivad (1).

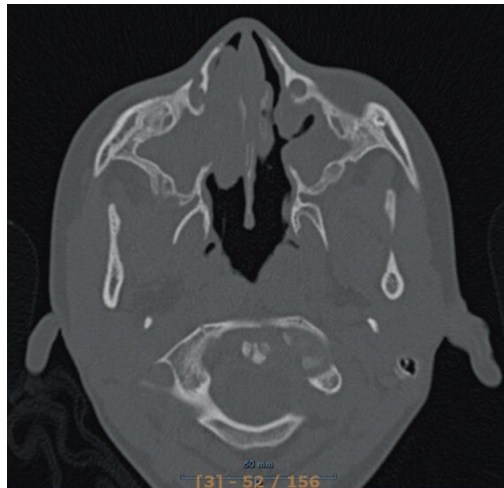
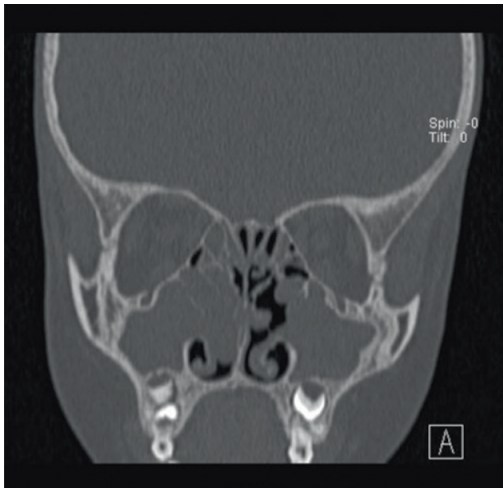
HAIGUSJUHT

9 aasta vanusel poisilapsel diagnoositi tsüstiline fibroos 2013. aastal (3 aasta 10 kuu vanuses). Geneetilise analüüsi tulemusena leiti CFTR geenis 2 haigusseoselist mutatsiooni: c.262_263delTT valgus p.Leu881lefs*22 (varem tuntud kui 394delTT mutatsioon) ja 11. eksonis mutatsioon c.1521_1523delCTT valgus p.Phe508del. Kliiniliselt on tegemist kombineeritud (nii soole kui ka respiratoorse) ilmingutega haigusvormiga.

Alates 2013. aastast on patsient olnud regulaarsel jälgimisel pediaatrite juures ning saanud ensüümasendusravi (lipaasi, amülaasi ja proteaasiga). Anamneesist on teada, et väikelapseas oli ta harva haige, kuid lasteaias käimisega seoses esines pika kuluga bronhiit. Kõht on olnud lapsel ettevõlvunud juba imikueast alates. Kaalu- ja kasvuiive on olnud rahuldav.

Esimene teadaolev pöördumine kõrva-nina-kurguarsti vastuvõtule oli 2012. aastal seoses tugeva ninahingamistakistuse, öise nohisemise ja sagedaste nohude tõttu. Selleks hetkeks ei olnud veel TFi diagnoositud ning leiti adenoidi hüpertroofia. Püsiva ninahingamistakistuse tõttu tehti 2014. aasta aprillis adenoidektomia. Kuigi ninahingamistakistus jäi püsima ka pärast operatsiooni, arvati, et tegemist võiks olla operatsioonijärgse harjumusliku suuhingamisega. Ägedaid sinusiite oli patsient selleks hetkeks põdenud ühe korra.

Tagantjärele võiks arvata, et juba 2014. aastal oli krooniline rinosinusiit ilmselt olemas. Selle kliinilise pildi kriteeriumid (2) olid täidetud ning peamine diferentsiaaldiagnostiline haigus – adenoidi hüpertroofia – oli operatiivselt ravitud ning sümptomid ei taandunud. Kuigi siis eesmisel rinoskoopial kroonilisele rinosinusiidile viitavaid tunnuseid (mädanekreet, polüübid) ei nähtud, peab



Pilt 1. Operatsioonieelne KT-uuring – koronaarne ja aksiaalne lõige paranasaaalsiinustest. Täielikult on mõlemal pool varjustatud põskkoopad ja etmoidaalarakustik, parem *recessus frontalis* ning otsmikukoobas. Vasak otsmikukoobas ning sfenoidurked on välja arenemata.

arvestama, et eesmine rinoskoopia võimaldab hinnata vaid nina eesmist kolmandikku ning rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt on ka lastel KRSi kahtluse korral nõutav KT või CBCT (*cone-beam computed tomography*) uuringu või ninaendoskoopia tegemine.

KRSi ka siis ei diagnoositud; diagnoositi hoopis vasomotoorset riniiti ning raviks määrati flutikasooni ninasprei (mis tegelikult oleks ka KRSi korral olnud esmane ravivalik). Alates 2015. aasta septembrist lisati raviskeemi ka inhaleeritav alfadornaas.

Intranasaaalse kortikosteroidravi foonil ninahingamistakistus ja püsiv sekretsioon ninast aga püsis, lisaks tekkis öine norskamine. Adenoidi taastekke kahtluse ja norskamise tõttu suunati patsient novembris 2017 TÜ Kliinikumi kõrvakliinikusse readenoidektoomiaks ja tonsillektoomiaks.

Haiglasse saabudes oli mõlemal pool näha nina keskkäikude turse ja rohekas (mädan) sekreet. Mandlid olid suured, krüptilised. Tehti tonsillektoomia.

Kliinilise pildi ja anamneesi põhjal jäi aga kahtlus KRSi suhtes. Patsient suunati seejärel paranasaaalsiinuste KT-uuringule, kus olid nähtavad totaalsed varjustused mõlemal pool etmoidaalarakkudes ja põskkoopastes, paremas *recessus frontalis*'es ja otsmikukoobas. Vasak otsmikukoobas ja sfenoidurked olid välja arenemata (vt pilt 1). Raviskeemi lisati peale INKSi ninaloputused füsioloogilise lahusega.

Oluline ninahingamistakistuse süvenemine tekkis jaanuaris 2018. Patsient pöördus kohaliku haigla erakorralise meditsiini

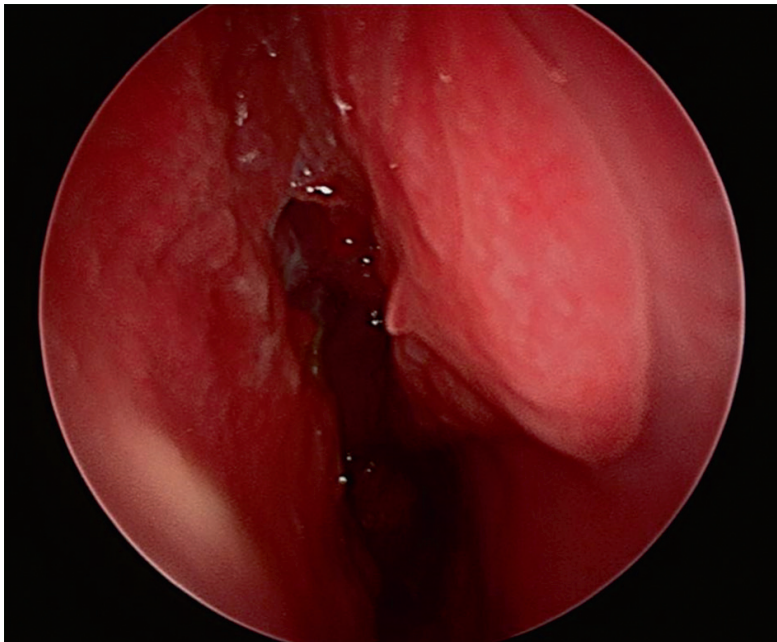
osakonda. Probleemiks oli õhuvoolu täielik takistus paremas ninapooles.

TÜ Kliinikumi kõrvakliinikusse hospitaliseeriti patsient uuesti märtsis 2018. Ninahingamine paremal poolel peaaegu puudus. Rinoskoopial ilmnis, et parem ühine ninakäik oli täielikult sulgunud polüüübimasside tõttu, samuti esines polüpoos vasakus ninapooles. Kuna INKS selleks hetkeks mingit toimet avaldanud ei olnud, lisati selle asemele raviskeemi antileukotrieen (montelukast annuses 5 mg üks kord päevas).

Aprillis 2018 tehti patsiendile mõlemapoolne nina endoskoopiline operatsioon (FESS). Mõlemalt poolt eemaldati ulatuslikud polüüübimassid. *Processus uncinatus* oli mõlemal pool surutud anteromediaalsele. Tehti mõlemal pool maksillaarsed antrostoomiad, eesmine ja tagumine etmoidektoomia ning paremal puhastati *recessus frontalis* ja *sinus frontalis*. Kõik paranasaaalsiinused olid täidetud polüüübimassi ja mädase sekreediga. Histoloogilise uuringu alusel oli tegemist valdavalt eosinofiilse polüpoosiga.

Operatsioonijärgseks raviks määrati suukaudne antibiootikum, antileukotrieen ja ninaloputused füsioloogilise lahusega. Operatsioonijärgsel kontrollil mais 2018 mingit ninahingamise takistust ei esinenud. Esines mõõdukal hulgal mädaslimast sekreeti mõlemas ninapooles.

Endoskoopilisel kontrollil (vt pilt 2) oli näha, et mõlemal pool olid ühised ja keskmised ninakäigud polüpoosivabad, kuid samuti oli näha limasmädane sekreet keskkäikudes. Edasiseks raviks määrati lokaalne



Pilt 2. Operatsioonijärgne endoskoopiline pilt paremast keskmisest ninakäigust. Nähtav on limasmädane sekreet keskmises ninakäigus.

antibiootikum tsiprofloksatsiiniga, nina-loputusused füsioloogilise lahusega ja INKS.

HAIGUSJUHT KOKKUVÕTE

Kirjeldatud haigusjuhtum illustreerib ka kirjanduses toetatud teooriat, et kroonilise rinosinusiidi diagnoos kipub laste puhul hilinevama, kuna üldiselt peetakse KRSi täiskasvanute haiguseks. Nagu eelnevalt välja toodud, ongi kliiniliselt lapsea KRS eristamatu adenoidi hüpertrofiast. Kui aga ninahingamise takistus püsib ka adenoidectomy järel, tuleks last edasi uurida KRSi suhtes. Eriline valvus tuleks säilitada just TF-patsientide puhul, sest neil on rinosinusiidi esinemissagedus sisuliselt 100%. KRSi täpne diagnoosimine eeldab aga KT (või CBCT) uuringu või ninaendoskoopia tegemist. Ka lastel on konservatiivse ravi ebaõnnestumise korral näidustatud FESS, mis on tõhus ja ohutu ravimeetod.

SUMMARY

Chronic rhinosinusitis in children with cystic fibrosis: a case report

Mihkel Plaas¹

Cystic fibrosis (CF) is a progressive genetic disorder with an autosomal recessive inheritance pattern. The condition is character-

ized by ongoing infections in the lungs and continuous aggregation of thick mucus secretion. Chronic rhinosinusitis (CRS) is extremely common in CF patients, with an incidence rate approaching 100%. Further, CF is the most common cause of nasal polyposis in the paediatric population. Considering this, checking of all children who present with polyps for CF is strongly recommended. Typically, CF related CRS (CF-CRS) is resistant to conservative therapy, frequently necessitating more invasive interventions. Endoscopic sinus surgery (FESS) is an effective and safe treatment modality that reliably improves quality of life in both adults and children with CRS. Maxillary mega-antrostomies are typically recommended for CF-CRS cases, given the high need for follow-up surgeries and to aid post-operative lavage. There is some evidence indicating the utility of FESS for asymptomatic CF-CRS patients too, as this could help eradicate potential pathogens in the maxillary sinuses.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22–209.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;3:1–298.
- Moor R, Julge K, Kivivare M, et al. Tsüstiline fibroos – Eesti patsientide kliinilised andmed 2011. aastal. *Eesti Arst* 2013;92:186–94.
- Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1996;106:1005–9.
- Mainz JG, Koitschev A. Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:163–74.
- Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, Stewart MG, April MM. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:988–92.
- Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric Sinusitis: The Role of Endoscopic Sinus Surgery in Cystic Fibrosis and Other Forms of Sinonasal Disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:422–6.
- Fetta M, Tsilis NS, Segas JV, Nikolopoulos TP, Vlastarakos P V. Functional endoscopic sinus surgery improves the quality of life in children suffering from chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017;100:145–8.
- Cunningham MJ, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1363–8.
- Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2017;2:276–80.
- Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, et al. Erratum to: Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample. *Qual Life Res* 2012;21:1279–90.
- Aanaes K, Johansen HK, Skov M, et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients – Can chronic lung infections be postponed? *Rhinology* 2013;51:222–30.
- Jones J, Parsons D, Cuyler J. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;28:25–32.
- Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, Maragoudakis P, Nikolopoulos TP. Functional Endoscopic Sinus Surgery Improves Sinus-Related Symptoms and Quality of Life in Children With Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Analysis and Meta-Analysis of Published Interventional Studies. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52:1091–7.
- Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: A 10-year experience. *Transplantation* 2004;77:134–6.

¹ Ear Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondance to:
Mihkel Plaas
mihkel.plaas@kliinikum.ee

Keywords:
chronic rhinosinusitis,
sinusitis, cystic fibrosis,
paediatric sinusitis,
endoscopic sinus surgery