

**Přehled mykotických rinosinuitid a zkušenosti s terapií lokálním antimykotikem u
neinvazivní formy mykotické rinosinuitidy**

MUDr. Vanda Janušková

ORL oddělení nemocnice Frýdek Místek

Přehled použitých zkratk

- ABPA – alergická bronchopulmonální aspergilóza
 AFIFS – akutní invazivní sinusitida (Acute fulminant invasive fungal sinusitis)
 AFS – alergická plísňová sinusitida (Alergic fungal sinusitis)
 AIDS - syndrom získaného selhání imunity
 CIFS – chronická invazivní plísňová sinusitida (Chronic invasive fungal sinusitis)
 CRS – chronická rinosinusitida
 CT – computerová tomografie
 EAA – extrinzická alergická alveolitida
 EMRS - eosinofilní mucinózní rinosinusitida
 FESS – funkční endonazální endoskopická chirurgie
 MRI - vyšetření magnetickou rezonancí
 PND – paranazální dutiny
 RTG – rentgenové vyšetření
 SFB – sinus fungus ball, mycetom
 SFI – saprofytická sinusitida (Saprofytic fungal infection)

Obsah

1. Úvod	3
2. Cíle práce	4
3. Plísně a jejich vlastnosti	5
4. Stručný historický přehled problematiky mykotických rinosinusitid	12
5. Klinické dělení mykotických rinosinusitid	13
6. Vlastní pozorování	28
7. Diskuze	48
8. Závěry	60
9. Souhrn	64
10. Literatura	65
11. Poděkování	71

1. Úvod

Hlubší studie mykotických infekcí v ORL oblasti byly až donedávna spíše na okraji zájmu českých otolaryngologů. Výrazný rozvoj v oblasti diagnostiky a výzkum terapeutických možností byl zaznamenán ve světě a zejména v USA na počátku 80. let, kdy došlo k zásadní změně pohledu na problematiku mykóz ORL oblasti. Byla zavedena nová jednotka - alergická mykotická rinosinitida. Zjistilo se, že má velký podíl na častých recidivách onemocnění u pacientů s chronickou rinosinitidou, pro kterou pacient absolvuje četné operace a výsledek není uspokojivý. Na ORL oddělení ve Frýdku Místku byla zavedena funkční endonazální endoskopická chirurgie (FESS) v r.1993 a při studiu dokumentace pacientů operovaných metodou dle Caldwell-Luca a metodou FESS za období prakticky 10 let jsem zjistila některé omyly v diagnostice, zejména mycetomu. Dále jsem se v praxi setkávala s nemocnými, kteří přes absolvování i několika operací a komplexní konzervativní léčbu chronické rinosinitidy měli přetrvávající problémy. Pacienti užívali řádně lokální kortikoidy, prováděli si laváže nosních dutin vlažnou slanou vodou, docházeli na kontroly, absolvovali operace v různém rozsahu od prosté polypektomie až po opakované nazalizace dutin. To mě vedlo k podrobnějšímu studiu problematiky a pátrání po příčinách neúspěchů léčby. Hlavní motivací mého zaměření na plísně, jako jeden ze zdrojů možné úporné chronicity rinosinitid, byly práce skupiny otolaryngologů a mykologů v Mayo Clinic v Rochestru v USA, kam směřovala i moje studijní cesta v r. 2002. Vedle diagnostických metod mne zaujala i koncepce léčby lokálním antimykotikem, podávaným ve formě spreje. Protože jsem se v dostupné české literatuře, a ani na odborných kongresech, s touto problematikou nesečkala, rozhodla jsem se studium mykóz prohloubit a zúročit v předkládané disertační práci.

2. Cíle práce

1. Podat přehled současných literárních názorů na problematiku mykotických rinosinusitid
2. Retrospektivní studie souboru pacientů léčených promycetom- chronickou mykotickou sinusitidou. Stanovit které diagnostické metody byly nejužitečnější a jaký léčebný postup byl použit, u kterého bylo dosaženo optimálního výsledku.
3. Laboratorní experiment (in vitro) – posoudit efekt zubní výplně (amalgámu) na růst plísní při pracovní hypotéze, že amalgám tlumí růst plísní ve svém okolí.
4. Klinická studie– prospektivní studií ukázat efekt lokálního antimykotika u pacientů s chronickou mykotickou sinusitidou sinusitidou

3. Plísně a jejich vlastnosti

Houby (fungi) tvoří v přírodě velkou skupinu rostlin. Patří sem jednak houby, které známe běžně z lesů a to, co sbíráme, jsou plodnice mycelií uložených v zemi. Patří sem zejména celá řada plísní, kvasinek a organismů jim podobných. Houby jsou organismy heterotrofní, tj. potřebují ke své výživě nutně organické látky, ať už živočišného nebo rostlinného původu. Nejsou tedy schopny asimilace (přeměny anorganických látek v látky organické pomocí chlorofylu a sluneční energie). Houby žijí buď jako saprofyti, symbionti nebo paraziti. Jako saprofyti získávají výživu z odumřelých těl živočišného nebo rostlinného původu. Jako symbionti žijí ve vzájemném prospěchu s vyššími rostlinami. A jako paraziti žijí na úkor rostlin nebo živočichů a způsobují mykózy. Rozdělení hub však není nijak ostré a někdy lze těžko určit, kde končí symbióza a začíná parazitismus. Jsou případy, kdy se symbiont změnil vlivem určitých podmínek v parazita, nebo se houba vyskytuje v několika morfologicky odlišných formách, z nichž jedna je parazitární a druhá typicky saprofytární. Z hlediska botanického tvoří houby samostatný kmen Mycophyta (fungi). Tento kmen se dělí na dva podkmeny a tyto podkmeny na třídy. Botanické dělení hub je poměrně složité a zdánlivě pro potřeby praktické lékařské mykologie podrobné. Proto se časem vytvořilo dělení na plísně, kvasinky a aktinomycety, i když ani toto dělení není optimální, protože naopak vedlo k přílišné schematizaci.

3.1. Charakteristika vyvolavatelů mykotických infekcí

Plísně jsou eukaryontní organismy, které nemají chlorofyl a nutričně jsou buď saprofyti na organickém materiálu nebo jako paraziti živých hostitelů, jak je již uvedeno výše. Reprodukují se jak sexuálně, tak vegetativně. Jsou velice rozšířeny v přírodě, jsou ubikvitární, a jen několik druhů je patogenních pro člověka. U patogenních hub rozlišujeme dva růstové typy – plísňový typ a kvasinkový typ houby.

Plísňový typ (vláknité houby) - základním prvkem je *hyfa* - vlákno různé délky a šířky. Makroskopický útvar složený z rozvětvených hyf se nazývá *mycelium*. Dle funkce a lokalizace má dvě části, mycelium vegetativní, které vrůstá do kultivační půdy a přijímá živiny. Mycelium vzdušné na povrchu půdy může nést reprodukční orgány. Větev mycelia nese *hlavici s vezikulou*, na jejímž povrchu jsou fertilní buňky a rozmnožovací elementy – *konidia* (exospory), nebo jsou endospory obaleny ve sporangiu. Obecně v mykologii *spora* označuje rozmnožovací tělíčko, vzniklé jak vegetativně, tak sexuálně. Kolonie plísní mají část

bazální a část vzdušnou rozvětveného vláknitého mycelia, které podmiňuje chmýřitý vzhled kolonie.

Kvasinkovitý typ houby – buňky jsou kulovité nebo oválné, u některých protáhlé (pseudohyfa, pseudomycelium). Kolonie jsou podobné bakteriálním. Houby, které jsou schopny podle podmínek prostředí růst v obou uvedených typech se nazývají **dimorfní (bifázické)** a patří k nim někteří původci systémových mykóz. *Saprophytické stádium* (v přírodě nebo kultura při 20°C) tvoří mycelium s konidii, kterými se člověk infikuje inhalací. Ve tkáni infikovaného hostitele (a v kultuře při 37°C) se nachází *parazitické stádium* houby, kvasinkové pučící buňky.

3.1.2. Výskyt a přenos hub

Podle vztahu k člověku rozlišujeme exosaprophyty a endosaprophyty. *Exosaprophyté* se vyskytují kosmopolitně a endemicky v prostředí obklopujícím člověka – v půdě, prachu, na rostlinách, zvířatech a ptácích (hnízdě, trus). Člověk se infikuje zpravidla inhalací prachu obsahujícího spory v exponované oblasti. Faktorem ovlivňujícím vznik onemocnění je masivnost infekce a proto tyto exogenní infekce mohou mít též profesionální charakter. Jsou sporadické a nejsou kontagiózní. *Endosaprophyté* postihují sliznice a kůži člověka a jsou nalézány v malém kvantu jako součást fyziologické flóry. Za změněných podmínek makroorganismu, zejména oslabením obranyschopnosti, mohou být zdrojem endogenní infekce.

3.1.3. Patogeneze mykotického onemocnění

Houby mohou působit několikerým mechanismem:

- a) prostřednictvím toxických látek-mykotoxinů, které zpravidla alimentární cestou vyvolávají akutní nebo chronické intoxikace.
- b) antigeny plísní se mohou uplatnit jako výrazné alergeny.
- c) aktivně jako parazitě člověka jsou patogenní houby původci mykóz.

Dle postižených struktur rozlišujeme dvě skupiny mykóz - superficiální a systémové. Superficiální mykózy zahrnují postižení keratinových struktur (kůže, vlasy, nehty) a mají význam v dermatologii. Systémové mykózy zasahují také kůži a sliznice, ale houby mohou pronikat do tkání a její infiltrací vyvolávat generalizované hematogenní infekce s disseminací v různých orgánech. Jejich průběh může být vážný až fatální.

3.1.4. Vznik a rozvoj onemocnění

Je komplexní proces, v němž hraje roli řada faktorů, jak ze strany mikroorganismu, tak ze strany hostitele. Podrobněji bude uvedeno v následujících pododstavcích.

3.1.5. Faktory uplatňující se při vzniku mykotické infekce

Specifické faktory, jakými se virulence plísně manifestuje, mohou být mechanické, humorální nebo se vzájemně překrývají.

3.1.5.1. Mechanické

K mechanickým faktorům některých hub patří vláknitá forma plísně, dále schopnost ubránit se fagocytóze a schopnost adheze na biologické i umělé povrchy. Mechanický tlak vláknitých výběžků, fungálních filament, vede k rozrušení kontinuity tkáně a umožňuje penetraci plísně do hlubších struktur. Tím jsou vytvořeny podmínky pro vznik orgánové mykózy. Inhalované spóry se během germinace ve sliznici dýchacích cest transformují do hyfální formy, která je patogenní. Filamenta umožňují průnik i neporušenou cévní stěnou a neporušenou membránou slizničního epitelu. Houba, fagocytována polymorfonukleárním leukocytem ve své mononukleární kvasinkové fázi růstu, je schopna při morfogenezi ve vláknitou formu, svými filamenti rozrušit stěnu fagocytujícího polynukleáru, který je tím destruován. Dlouhé hyfy filamentózních plísní se uplatňují i jako prvotní překážka fagocytózy.

Hyfy jsou významné nejen svou mechanickou funkcí, ale i produkcí inhibitorů granulocytů. Jiným faktorem virulence hub je jejich schopnost adheze. Tato vlastnost jim umožňuje přichytit se a udržet na buňkách stratum corneum kůže, slizničního epitelu, endotelu cév a srdečních chlopní, umělých površích katetrů, implantovaných cizích tělesech, zubních protézách atd. K vlastnímu přežití a růstu v tkáni není adherence na sliznice bezpodmínečně nutná.

3.1.5.2. Humorální faktory

Mezi humorální mechanismy virulence patří produkce endotoxinů a exoenzymy. Endotoxiny mohou blokovat imunitní reakce. Masivním uvolněním antigenního materiálu do tkáně mohou navodit imunotoleranci, mohou blokovat mobilizaci makrofágů, proliferaci T-lymfocytů, inhibovat fagocytózu, a intracelulární eliminaci plísně. Exoenzymy jsou významnějšími faktory patogenity. Nejznámější jsou proteinázy, fosfolipázy A, lysofosfolipázy atd. Přispívají k proniknutí infekce do hlubších struktur. Lytickým působením některých enzymů lze

vysvětlit i účinek výše zmíněného mechanického tlaku fungálních filament při penetraci do tkáně. Navíc se fibrinolytickou aktivitou uplatňují při vzniku krvácivých komplikací. Na vzniku a rozvoji infekce se podílejí i další vlastnosti plísní, jde zejména o termotoleranci plísně, schopnost využívat nutriční látky hostitele, obstát v souboji o potravu s jinými mikroorganismy.

3.1.6. Podíl hostitele na vzniku plísňové infekce.

Při oslabení organismu a snížení jeho obranyschopnosti jsou dány podmínky k uplatnění málo patogenních druhů a rozvoji generalizovaných mykóz. Také přechod komenzálních kvasinkovitých hub (komezál je neškodný příživník živící se zbytky potravy hostitele) k parazitismu a vznik endogenní infekce je sekundárním projevem nefyziologického stavu organismu.

Příčiny umožňující invazivní mykotickou infekci jsou jednak **endogenní** - patří sem především deficity imunity zejména v celulární složce, endokrinní poruchy jako je diabetes mellitus, dále gravidita, nutriční karence, maligní tumory a jiné celkově oslabující choroby a také místní poruchy usnadňující průnik houby.

Mezi **exogenní faktory** patří především léčebné zásahy do organismu. Chirurgické výkony (např. transplantace a hrudní chirurgie), léčba kortikosteroidy, imunosupresivy, cytostatiky a radiační terapie potlačují imunologickou reaktivitu již oslabených nemocných. Při léčbě antibiotiky, zejména širokého spektra, vznikají mykotické komplikace jako následek poruchy mikroflóry sliznic.

Při vzniku oportunní infekce má zásadní důležitost selhání obrany hostitele: mezi neimunní obranné faktory patří především stav anatomických bariér a lokální mechanismy rezistence včetně složení mikroflóry na sliznicích; mezi imunitní patří pak nespecifické mechanismy a specifická odpověď. Význam má stav výživy, charakter základního onemocnění a způsob jeho léčby.

Mezi **nespecifické (neimunní) obranné mechanismy** hostitele patří: neporušené anatomické bariéry kůže a sliznice. Na sliznicích se navíc uplatňují i sekrety a další faktory včetně slin, nedostatečná sekrece hlenu a snížené množství slizničních imunoglobulinů IgA. Porušení anatomických bariér např. způsobuje cytostatická léčba, protože při protinádorové chemoterapii jsou těžce poškozovány buňky s vysokou mitotickou aktivitou. Tím dochází k vzniku erozí až ulcerací, v respiračním traktu je stejným mechanismem poškozován mukociliární transport. Sliny obsahují histaminy, bílkoviny bohaté na histidin s významnou

kandidacidní aktivitou, se schopností zničit blastokonidia, zabránit germinaci, event. germinující kandidy zabít. Chemo i radioterapie mění sliny kvantitativně i kvalitativně. Dochází k poklesu slizničních protilátek IgA, amylázy, poklesu pH a vzestupu koncentrace sodíkových iontů. Popáleniny a rozsáhlejší operační výkony jsou rizikem nejen z hlediska porušení bariéry, ale v dalším období se nebezpečí infekce potencuje současnou malnutricí, terapií antibiotiky, zavedením katetrů močových a dýchacích cest. Parenterální alimentace je riziková podáváním roztoků cukrů, které jsou dobrým růstovým médiem většiny hub a aplikace tuků poskytuje nutriční substrát lipofilním houbám. Antibiotická terapie vytváří v důsledku narušení mikroflóry příhodné podmínky pro růst hub. Mykotické superinfekce po antibiotické terapii jsou časté a postihují i nemocné, u kterých je léčba antibiotiky jediným rizikovým faktorem. Imunokompetence v užším smyslu je dána kvalitou celulárních a humorálních mechanismů.

Mezi **imunitní reakce nespecifického** charakteru patří především fagocytární aktivita neutrofilů, makrofágů a komplementový systém. Neutrofilů snáze ničí kvasinkovou formu plísně, hyfální výběžky hub ničí nejspíše oxidativním systémem, ne fagocytózou. Granulocyty obsahují např. kandidacidní substanci, která se uvolní do tkáně při uhynutí buňky. Protinádorová chemo a radioterapie způsobuje dlouhodobou granulocytopenii, léčba kortikoidy vede k potlačení fagocytární aktivity makrofágů, k zeslabení schopnosti ničit hyfy a omezení migrace neutrofilů. Omezenou aktivitu mají i neutrofilů diabetiků. Inhibiční efekt na migraci neutrofilů mají i rifampicin a vyšší koncentrace amphotericinu.

Porušené specifické obranné mechanismy hostitele jsou například v těchto případech: porucha imunity zprostředkované T-lymfocty je vyjádřena zejména u maligních lymfoproliferativních onemocnění a u nemocných s AIDS, dále u nemocných se sarkoidózou a dalších chorob léčených imunosupresivou a cytostatiky. Infekce u těchto nemocí jsou způsobeny nejčastěji dimorfními houbami. Mechanismy humorální imunity se při obraně proti plísňové infekci uplatňují méně. Cirkulující protilátky neutralizují exoenzymy uvolňované během invazivní fáze plísňové infekce. V některých případech se může protilátková imunitní odpověď uplatnit negativně. Za prvé tvorbou cirkulujících imunokomplexů, které pokud vznikají v mírném nadbytku antigenu a dosahují střední velikosti, mohou být patogenní a vyvolat orgánové poškození. Za druhé vysokou produkcí specifických IgE globulinů, které vazbou na Fc receptory mastocytů vedou k uvolnění mediátorů alergické reakce.

3.2. Někteří vyvolavatelé systémových mykóz

Rod candida - jsou kvasinkovité organismy, které se vyskytují všude na světě. V naší oblasti jsou prvořadými původci systémových a slizničních mykóz. Nejčastějším původcem je C. albicans, C. tropicalis, příležitostně C. pseudotropicalis, C. sellatoidea, C. krusei a další. Kandidy osidlují u zdravých lidí v malém kvantu především gastrointestinální trakt, ve 20-60% hlavně orofarynx a rektum. Kolonizace je hlavním zdrojem pro endogenní infekci. Vlivem predisponujících faktorů se stává invazivním parazitem. Provokujícím momentem může být oslabení organismu (alkoholismus, diabetes mellitus, gravidita), nebo nevhodným způsobem podávaná antibiotika. Velmi vážným onemocněním jsou kandidózy plic. Smrtný průběh může být zvláště u kojenců. Cryptococcus neoformans je pravá kvasinkovitá houba, která se vyskytuje kosmopolitně jako saprofyt v přírodě. Zdrojem a rezervoárem infekce jsou ptačí hnízdiště a trus kontaminující půdu. Infekce je většinou exogenní a přenáší se inhalační cestou. Onemocnění začíná nejčastěji postižením plic.

Rod Aspergillus jsou houby plísňového typu. Patří k nejrozšířenějším patogenním houbám v prostředí člověka. Vyskytují se kosmopolitně jako saprofyti na různých přirozených substrátech, nově je zjištěn výskyt taktéž ve ventilačních systémech budov. Rod *Aspergillus* zahrnuje asi 150 druhů, z nichž nejčastějším původcem infekcí je A. fumigatus, A. flavus, A. niger. Přenos se děje inhalací spór houby. Vzhledem k ubikvitarnosti *Aspergillů* v přírodě je častá kolonizace dýchacích cest bez projevů choroby. *Aspergily* jsou typické potencionální patogeny a vznik onemocnění podporují profesionální vlivy (masivnost infekce) a hlavně zvýšená vnímavost hostitele. *Aspergilóza* dýchacích cest se projevuje v několika formách:

- ohraničený aspergilom
- pneumonie
- alergická aspergilóza
- bronchitída
- pleuritída

Aspergily mají sklon k invazi do cév. Diseminace postihuje různé orgány, zejména systém kardiovaskulární, gastrointestinální a centrální nervovou soustavu. Pro průkaz je nutná kultivace. Na Saboraundově půdě vyrostou kolonie do 2-4 dní. Histoplasma capsulatum - je dimorfní houba, která se vyskytuje endemicky v USA. Promořenost populace v endemické oblasti je až 90%. Manifestní lokalizované plicní postižení se podobá tuberkulóze.

Blastomyces dermatitis – je rovněž dimorfní houba s endemickým výskytem v USA, vyvolávající pneumonie.

Rod Penicilium je saprofytický rod vyvolávající za jistých podmínek onemocnění dýchacích orgánů nebo onychomykózy či otomykózy. Onemocní nejčastěji jedinci vystavení prachu.

Rod Mucor, spolu s ním rod **Absidia**, **Rhizopus** - plísně řádu Mucorales, třídy Phycomycetes: jsou vyvolavateli infekcí nazývaných mukormykózy (fykomykózy). Fykomycety jsou kosmopolitně rozšířené saprofyty. Jako stálou flóru je nalezneme zvláště v půdě, seně, na ovoci. Člověk se infikuje inhalací nebo alimentárně. Mukormykóza probíhá ve třech formách - hluboká, benigní podkožní a vzácná kožní. Systémové mukormykózy jsou vždy sekundární, na bázi metabolických a jiných poruch. Častý výskyt bývá u dialyzovaných nemocných, jimž je podáván z důvodů potransfuzní hypersiderémie a hemosiderózy desferoxamin. Mucorales jsou schopny využívat železo ke svému růstu mnohem snáze z chelační vazby, než když je vázané na bílkoviny. Desferoxamin navíc zhoršuje funkce granulocytů a lymfocytů, a tak i nepřímým imunopresivním efektem podporuje růst plísně. Významným predilekčním faktorem je diabetes mellitus s acidózou. Infekce jsou vysoce invazivní. Původci mají vysokou afinitu k cévám, rychle prorůstají artérie a vény, působí trombózy a rozsáhlé nekrózy tkáně. Dle klinického obrazu a brány vstupu se rozlišuje forma plicní, gastrointestinální, rinocerebrální, disseminovaná. Mukormykóza má ze všech lidských mykóz nejrychlejší průběh a velmi špatnou prognózu.

4. Stručný historický přehled problematiky mykotických rinosinuitid

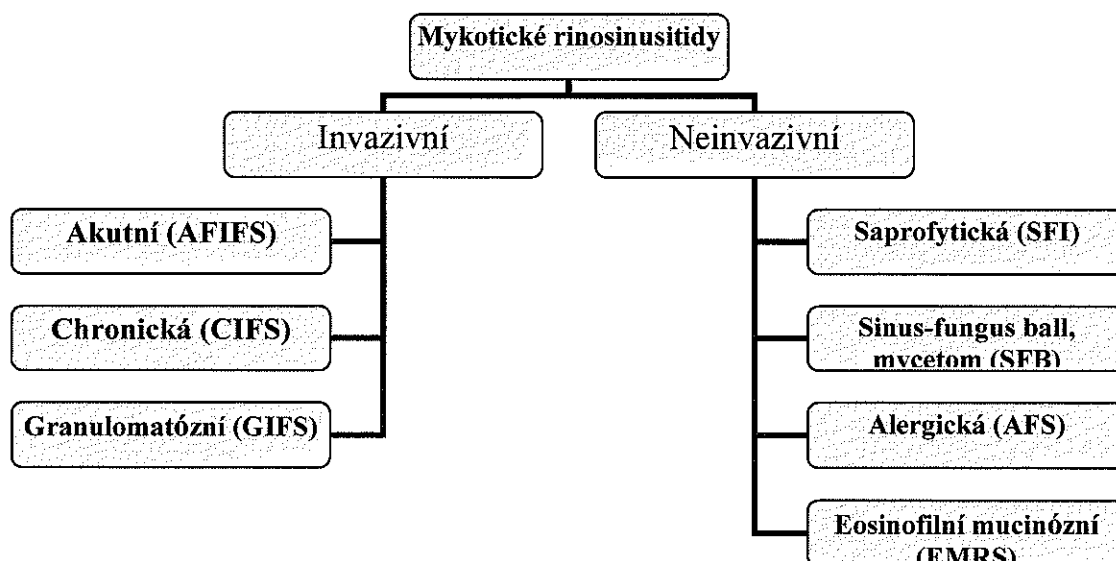
Jako první, kdo popsal plísňové onemocnění vedlejších nosních dutin v r. 1792, je uváděn Plaignaud.^(13,60) První aspergilózu nosu a PND popsal v r. 1885 Schubert⁽⁶⁹⁾, ve stejném roce Paltauf poprvé popsal disseminovanou formu invazivní mykózy s intrakraniálním šířením.⁽⁷⁹⁾ Až do 50. let 20. století byla úmrtnost při invazivní mykóze 100%. Šance na přežití pacientů se v té době zvětšily na 50 – 60% s objevem amphotericinu B, který byl poprvé použit v 50. letech. Větší zájem plísňovým onemocněním byl věnován počátkem 70. let 20. století. Autoři z Grazu v r. 1976 popsal 82 případů, z toho více než 90% jich bylo způsobeno Aspergilovou infekcí a srovnávají své výsledky s Kechtem, který zhodnotil 98 případů z literatury.⁽⁶⁹⁾ Nárůst plísňových onemocnění v této a nynější době není podle těchto autorů dán absolutním nárůstem onemocnění, ale zlepšením diagnostických metod, histologickou analýzou a rozvojem operačních technik, které umožňují odebrat materiál nejen ze sliznice nosu, ale i nitra vedlejších nosních dutin.⁽⁶⁵⁾ K podstatnému rozšíření náhledu na plísňová onemocnění dochází počátkem 80. let, kdy Millar (1981), Lamb, Safirtein (1980), Katzeinstein 1983⁽²⁶⁾ si všímají a popisují histologickou podobnost mezi alergickou bronchopulmonální aspergilózou (ABPA) a nálezem ve vedlejší nosní dutině. Poprvé zazní název alergická mykotická sinusitida, zpočátku jako aspergillová. De Shazo^(61,62) popisuje rozsáhlý výskyt alergické mykotické sinusitidy na jihu USA (Texas, Missouri, Alabama), Allphin⁽²⁾, Bartynski⁽⁶⁾ prezentují na souboru nemocných, že alergická mykotická sinusitida (AFS) může být způsobena nejenom aspergilovou infekcí, a uvádějí další druhy, jako *Curvularia*, *Candida*, *Alternaria*, *Fusarium* a *Bipolaris*. Robson v r. 1989⁽⁵⁷⁾ provedl změnu v názvu alergická aspergillová sinusitida na alergická plísňová sinusitida, protože zjistil, v souladu s jinými autory, že toto onemocnění není způsobeno pouze druhem *Aspergillus*, ale vyvolavatelem nemoci může být dalších 12-15 druhů plísní. V té době se objevují i další práce, které ukazují podíl saprofytů na této nemoci. Výsledkem těchto publikací a výzkumů je změna názvu na alergické fungální sinusitidy (AFS). Případy, kdy nejsou splněna kritéria pro zařazení do AFS skupiny, označujeme jako AFS-like sy,⁽⁵⁰⁾ nebo eozinofilní mucinózní rinosinusitida (EMRS), nebo alergická mucinózní rinosinusitida bez plísní. Waxman⁽⁷⁷⁾ si rovněž všímá podobnosti AFS s ABPA a zjišťuje zvýšenou koncentraci sérových IgE, která klesne po operaci u nemocných s AFS. Je vyslovena hypotéza, že alergická reakce na plísňové elementy v nosní a vedlejších nosních dutinách může být v 5 až 7% (a podle jiných autorů až ve 20%) příčinou reoperací u chronických rinosinuitid.^(8,13,14,18,26,30) V současné době je zaměřen výzkum

předních pracovišť právě na objasnění problematiky této jednotky, zejména co se týče diagnostických kritérií a léčebného postupu. V další kapitole bude podán detailní přehled jednotlivých forem mykotické sinusitidy, včetně symptomů, diagnostiky a terapie.

5. Klinické dělení mykotických rinosinusitid

Nejvíce rozšířené dělení mykotických sinusitid v současné době je dělení na invazivní a neinvazivní formu podle histopatologického průkazu plísňových elementů pronikajících do tkáně. U invazivní formy je histopatologický průkaz plísňových elementů ve sliznici dutin, v podslizničních tkáních, cévách a kostech. U neinvazivní formy mykotických sinusitid nejsou plísně ve tkáních přítomny v histopatologickém vyšetření. ^(4,21,28,31,43,64,73,78) Obě základní formy jsou dále rozděleny do podskupin podle histopatologického obrazu, časového průběhu, klinických symptomů a stavu imunitního systému hostitele.

Schéma dělení mykotických sinusitid:



5.1. Invazivní mykotická rinosinitida

Může mít akutní (fulminantní) nebo chronický průběh odvislý podle imunitního stavu hostitele. Postihuje 2% imunokompromitovaných jedinců. Rizikovými faktory pro invazivní formu mykózy jsou cytotoxické léky, radioterapie, chemoterapie, dlouhodobé podávání širokospektrých ATB, systémových kortikoidů, desferoxaminová terapie, transplantace kostní dřeně nebo orgánů, expozice hliníkem, prolongovaná hospitalizace, malignita, AIDS, metabolické nemoci jako diabetes mellitus a chronické selhávání ledvin, dále cirhóza jater, hepatitida, septikémie. ^(4,5,43,48,67,72,76) Za typického vyvolavatele akutní nemoci se považují saprofytické houby jako *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absidia*, *Mucor*, *Aspergillus*. Infekce vzniká nejčastěji inhalací spór z okolí, ačkoliv i kožní cesta je rovněž popisována. Plísně se dostanou do organismu skrz bariéru kůže a sliznice. Základním znakem je cévní invaze. Plísně proliferují v cévní lamina interna, kterou tímto oddělují od lamina media. Tím, jak plísně proliferují, jejich hyfy penetrují endotelium, dochází k trombotickému zánětu cévy, k infarktu a krvácení. Cévní invaze – cévní trombóza – tkáňová nekróza tvoří cyklus, ve kterém cévní okluze vede k poklesu tkáňového kyslíku, zhoršující se acidóze, která udržuje příznivé prostředí pro další růst plísní, vedoucí k další invazi, trombóze a tkáňové nekróze a cyklus se opakuje. Úmrtí nastává ve 12% u izolovaného postižení paranazálních dutin, v 50% u rinocerebrální formy, v 81% u intrakraniální a disseminované formy. ^(72,76)

5.1.1. Akutní fulminantní invazivní mykotická rinosinitida

Je časově ohraničena na dobu kratší 4 týdnů, limitována na výskyt u imunokompromitovaných jedinců. Klinické projevy jsou odvislé od imunitního stavu hostitele a jeho metabolismu. Ve svých počátcích se může projevovat jako akutní bakteriální sinusitida. Jelikož tato forma má fatální průběh až 81% u disseminované a intrakraniální formy, ⁽⁷⁶⁾ doporučuje se u imunokompromitovaných jedinců při neustupujících projevech sinusitidy do 72 hodin po podání antibiotik, provést nosní endoskopické vyšetření, pečlivé vyšetření hlavových nervů a rentgenové vyšetření. Při endoskopickém vyšetření je patrná slizniční bledost, jakožto první manifestační příznak plísněvé invaze cév a může být ponechána bez povšimnutí, pokud se vyšetřující zaměří na hledání typických černých nekrotických příškvarů, které jsou základním znakem již pokročilé mykotické infekce. Snížená citlivost jednotlivých oblastí v obličeji a dutiny ústní může předcházet vývoji objektivních změn v nosní sliznici a v dutinách a znamená postižení hlavových nervů, které signalizuje šíření infekce z nosní a paranazální dutiny do intrakrania. S postupující progresí

nemoci se přidávají další příznaky jako jsou oční bolest, otok a bolest v obličeji, nosní obstrukce, krvavá nosní sekrece, teplota, postupně se objevující černé nekrotické příškvary. Typické nekrotické příškvary jsou přítomny ve 40% případů.^(5,43) Ze zobrazovacích metod je nejpřínosnější CT vyšetření axiální a koronární řezy se zaměřením nejenom na paranazální dutiny, ale i na známky intrakraniální expanze a známky expanze do orbity. Pokud je vysloveno podezření na expanzivní proces dle nálezu na CT snímcích, doporučuje se doplnit vyšetření MRI. Na rentgenových a CT snímcích není patrná ve 12% případu žádná abnormalita nebo je přítomno jen mírné ztlustění sliznice nosní a paranazální dutiny. Typický nálezu na CT snímcích zobrazuje kostní erozi, expanzi procesu mimo nosní a paranazální dutiny. MRI vyšetření je přínosné pro brzký průkaz meningeální, intraparenchymální a intrakraniální cévní okluze, často dříve než se u pacienta plně rozvinou klinické příznaky. Diagnóza je stanovena na základě komplexu souboru příznaku nemoci, endoskopického vyšetření, nálezu na rentgenovém vyšetření s varujícím signálem, že se jedná o imunokompromitovaného jedince s velkou pravděpodobností invazivní mykotické formy infekce. Diagnóza je potvrzena histologickým průkazem cévní invaze. Histologický nálezu je charakterizován plísňovou invazí do sliznice, podslizničního vaziva, krevních cév, včetně event. karotidy, kavernózního sinu, dále jsou prokázány vaskulitidy s trombózou, hemorragie, a tkáňové infarkty. Přítomnost cévní invaze je zásadní pro diagnózu invazivní mykotické infekce. Kultivace je zřídka dostatečná pro stanovení diagnózy vzhledem k ubikvitárnímu výskytu plísní, navíc je problematická jejich izolace a kultivace.

Terapie je indikována ihned při vyslovení podezření na invazivní mykotickou infekci, aniž by tato byla potvrzena histologicky. Terapie je komplexní.^(4,5,43,48,72,76)

- A) systémová antimykotika
- B) korekce metabolické acidózy
- C) chirurgická intervence
- D) normalizace absolutního počtu neutrofilů

Ad A) Ze systémových antimykotik je doporučován amphotericinB samotný nebo v kombinaci s flutikazonem a nebo novější lipofilní verze amphotericinB. Caspofungin, zástupce nové echinocandinové třídy antimykotik, je lépe tolerovatelný než amphotericinB a je indikovaný v případech, kdy je perzistentní teplota a neutropenie. Pokud je vyvolávajícím patogenem *Aspergillus*, pak standartně používané antimykotikum je voriconazole a posaconazole. Lokální antimykotická terapie je zvažována až po chirurgické intervenci, jako je například intratecální a intracavitární aplikace amphotericinu B. Příkladem lokální terapie

v oblasti paranazálních dutin, je zavedení ET-WASH stentu pooperačně do prostoru po ethmoidektomii.

Ad B) doporučována kromě klasické medikamentózní úpravy acidózy taktéž hyperbarická kyslíková komora. Předpokládá se, že vyšší tlak kyslíku pomáhá zmírnit acidózu a tím zlepšit fagocytární aktivitu neutrofilů. Je důležitá kontrola a úprava hladiny glukózy.

Ad C) představuje radikální chirurgické odstranění nekrotických hmot až do zdravé tkáně. Hranicí, která určuje rozsah chirurgického zákroku, je krvácení při zákroku, které je známkou již zdravé tkáně. Černé, nekrotické příškvary nekrvácejí. Při postižení sphenoidálních dutin či maxilární dutiny, je sphenoidektomie, resp. maxilektomie jako definitivní metoda eradikace této infekce standartem.

Ad D) pro zvýšení počtu neutrofilů je doporučována transfuze bílých krvinek a aplikace granulocytárního stimulačního faktoru. Dále je doporučováno podávání interferonu gama, který mimo jiné zvyšuje aktivitu monocytů a makrofagů.⁽³⁾

Sledování a kontroly: krátkodobé sledování představuje denní sledování symptomů a nosní endoskopie s ověřením vitality tkání v nose a paranazálních dutinách. Po ústupu symptomu a úpravě nálezu v dutinách nastupuje dlouhodobé sledování, které zahrnuje týdenní endoskopii nosu a paranazálních dutin až do úpravy počtu neutrofilů. Poté, co je počet neutrofilů normalizován, následuje měsíční endoskopické vyšetření až do doby, kdy je imunitní stav upraven, je kompletní rezoluce krust a je restaurována sliznice v nosní a paranazálních dutinách, ustoupila kostní sekvence. Sledování je ukončeno za 6 měsíců po této úpravě.

5.1.2. Chronická invazivní mykotická rinosinitida

Je časově vymezena na dobu trvající delší než 4 týdny. Na rozdíl od její akutní formy, vyvolávajícím činitelem je v 80% *Aspergillus fumigatus*.⁽⁴⁾ Postihuje imunokompetentní jedince a diabetiky. Histologicky je typická nekróza sliznice, submukózy, krevních cév, s malým stupněm zánětlivých změn. Klinické příznaky jsou shodné s příznaky chronické bakteriální sinusitidy, typická je rezistence na konvenční terapii. Diagnóza je často stanovená až v době, kdy nastane obličejová deformace, změny vidění, proptóza nebo neurologické symptomy z postižení hlavových nervů. Pro stanovení diagnózy je indikováno endoskopické

vyšetření nosu a paranazálních dutin, CT vyšetření s následným doplněním MRI při podezření na expanzi procesu.⁽⁵⁾

Terapie představuje kombinaci systémových antimykotik s resekcí poškozených tkání až do zdravé tkáně. Sledování a kontroly jsou totožné se schématem sledování u akutní formy.

5.1.3. Granulomatózní invazivní mykotická rinosinusitida

Jedná se o vzácný případ invazivní mykotické rinosinusitidy, jejíž výskyt je limitován na oblast Afriky. *Aspergillus flavus* je vyvolávajícím patogenem. Klinické příznaky jsou identické s příznaky u chronické invazivní mykotické rinosinusitidy, stejně tak i diagnostické metody. Jediný rozdíl mezi těmito dvěma entitami je v histopatologickém nálezu a v terapii. U granulomatózní formy je nález granulomu s velkými buňkami s tlakovou nekrózou a erozemi. V terapii nepanuje shoda, na jedné straně je doporučována kombinace antimykotik s chirurgickým zákrokem, na straně druhé je považováno chirurgické řešení za dostačující a antimykotika nejsou indikována.⁽⁴⁾

5.2. Neinvazivní mykotické sinusitidy

5.2.1. Saprofytická plísňová manifestace

Je případ, kdy je nález plísňových spor v hlenových krustách dýchacích cest. Nález může být v jedné nebo více dutinách. Vyskytuje se u pacientů se supurativní chronickou sinusitidou, u pacientů po agresivní sinonazální operaci nebo u pacientů se suchou atrofickou rinitidou. Pozitivní mykologická kultivace s absencí alergického hlenu s nedostatkem klinické manifestace invazivního růstu předpokládá pouze saprofytický růst. Incidence je neznámá. Jako terapie se doporučuje denní proplachování nosní dutiny slanou vodou s týdenními endoskopickými kontrolami až do doby, než dojde k ústupu potíží a tvorbě krust. Není nutné rutinní podávání lokálních antimykotik, ale v případě torpidní tvorby plísňových hlenových krust, jsou antimykotika indikována.⁽⁴⁾

5.2.2. Mycetom (sinus fungus ball)

Je extramukozální kolekce hyf, obvykle v maxilární dutině, která vyvolává minimální nebo žádnou reakci hostitele. Postihují jedince imunokompetentní. Je zvažován podíl odontogenní etiologie, traumatu, přítomnosti cizího tělesa a chronického zánětu v dutině. *Aspergillus* je ve většině případů vyvolávajícím patogenem.^(4,32) Symptomy vyplývají z obstrukce vývodu

dutiny masou mycetomu. Klinicky se toto onemocnění projevuje chronickou nebo recidivující rinosinuitidou, většinou jednostrannou. Po přeléčení antibiotiky a výplachů dutiny bývá přechodné zlepšení stavu. Nejsou výjimkou pacienti, kteří absolvují 20 i více punkcí. Po skončení terapie dochází k návratu potíží. Tento proces může trvat měsíce i roky, kdy pokračuje růst hmyf v dutině. V 60% případů je postižena maxilární dutina. Plíseň má geneticky daný kulovitý (cibulovitý) růst, v centru dochází k odumírání buněk, což je místo, kam se ukládají soli vápníku, fosforu, mědi apod. Na RTG snímcích je nález zastření dutiny a kontrastního stínu, který odpovídá uloženým solím vápníku a fosforu. Terapie mycetomu spočívá ve vybavení hmot z dutiny a zajištění její ventilace. V minulosti byl prováděn operační zákrok dle Caldwell-Luca. S rozvojem endoskopických metod se stal endoskopický chirurgický (FESS) přístup zlatým standardem v terapii mycetomu. Výhodou FESS je krátká doba hospitalizace, krátká rekonvalescence, minimální komplikace ve smyslu minimálních změn anatomických struktur, menší bolesti operovaného pole.^(4,32) Nejsou indikována antimykotika. Prognóza je dobrá, nebývají recidivy.

5.2.3. Alergická mykotická rinosinuitida (AFS)

Stále ale není zcela jasná patogeneze tohoto onemocnění.^(38,39) Není ujasněno, zda jsou plísně iniciátorem alergického onemocnění či působí jako katalyzátor. Dle Kuhna⁽²⁶⁾ mají pacienti s AFS po desetiletí normálně fungující imunitní systém, ale jsou geneticky predisponováni ke vzniku alergické reakce na cizí látky z okolí, včetně plísní. Pravděpodobným spouštěcím mechanismem je plísněvý toxin, resp. plísněvé toxiny, které aktivují imunitní odpověď po desítkách let normální aktivity. Jestliže je už jednou tato reakce nastartována, nosní sliznice je pomalu a postupně poškozována zánětlivými mediátory (viz níže). Chronická rinosinuitida je první krok ke vzniku a rozvoji AFS. Jako spouštěcí mechanismus může sloužit také opakující se bakteriální záněty v paranazální dutině. Dle jiných autorů AFS představuje chronickou neinvazivní autoimunní reakci na plísněvé elementy u atopického pacienta.⁽⁸⁾ Patofyziologicky se uvažuje o tom, že jedinec s polypy, astmatem a rinitidou může mít více viskózní sekret, na kterém se dobře uchytí vdechnutá spóra plísně. Ciliosťaza, která je plísněmi produkována, urychluje proces ulpívání plísněvých spór na sliznici. Plísněvé spóry začnou proliferovat. Atopický hostitel vystavený plísním reaguje produkcí IgE (typ I hypersenzitivní reakce) nebo produkcí imunokomplexu (typ II hypersenzitivní reakce) a eosinofilní odpovědí na proteinové komponenty plísní. Typické jsou zánětlivé změny v kombinaci s viskózním, alergickým hlenem, který obturuje drenážní vývod paranazální

dutiny a tím vytváří vhodné podmínky pro růst a další množení plísní a rovněž i další produkci alergického hlenu. Tímto vzniká začarovaný kruh, v jehož výsledku je poškození sliznice paranazálních dutin, tlaková atrofie kosti a její remodelace, uvolňování zánětlivých mediátorů, jako je velký základní protein (MBP), eosinofilní peroxidáza, eosinofilní neurotoxin, tumor necrosis factor beta, interleukiny IL-4, -5, -6 a -13. ^(4,5,29) MBP je navíc schopen produkovat histamin. *Aspergillus* (stejně jako řada dalších plísní) je schopen produkovat elastázu a proteázu, které potencují poškození sliznice. Onemocnění se v některých případech může projevovat ve svých počátcích značně dramaticky, otokem obličeje, intrakraniální invazí, akutní ztrátou zraku. Avšak typický AFS pacient trpí na chronickou rinosinuitidu, která nereaguje na medikamenty, může být přidruženo astmat, nosní polypy, atopie. Jelikož onemocnění má chronický charakter, dochází k pozvolnému nárůstu potíží, jako je narůstající nosní obstrukce, produkce hustých, semisolidních nosních krust a zduření sliznic. Dochází k pozvolné akumulaci hlenu v paranazální dutině. Onemocnění je nebolestivé. Pokud se objeví bolest v dutině, její příčinou je bakteriální komplikace. Pacient procesu nemusí přikládat důležitost a potíže opomíjí. Proto může dojít až k rozšíření procesu do orbity, proptóze, diplopii, apod. Většinou je absence klinických zánětlivých změn.⁽¹³⁾ Nejčastěji dochází k tlakové atrofii kosti zadní stěny frontálního sinu, stropu ethmoidů, laminy papyracey, tedy chová se jako mukokéla. Pro onemocnění jsou typické časté recidivy po operaci a tyto recidivy jsou několikeré. Donedávna byly značné rozpory v diagnostických kritériích.

Diagnostická kritéria ⁽²⁹⁾ 1. nosní polypóza 2. alergický hlen 3. CT nález s charakteristickým nálezem zvýšeného kontrastu 4. pozitivní histologický nebo kultivační průkaz plísní 5. typ I hypersenzitivní reakce, byla používána do r. 1994.

V r. 1995 byla tato klasifikace přehodnocena na následující: 1. sinusitida potvrzená na CT nebo RTG snímcích 2. průkaz alergického hlenu 3. průkaz plísňových elementů 4. absence imunodeficience a diabetu 5. vyloučení invazivní plísňové nemoci. Podle některých autorů je pro stanovení diagnózy nutná zvýšená hladina IgG a IgE. Zvýšené hladiny protilátek, pozitivní kožní testy jsou některými autory zpochybňovány, protože např. kožní testy jsou pozitivní pouze u 1/3 pacientů a vysoká hladina imunoglobulinů je asi u 50% jedinců.⁽⁴¹⁾ Nosní polypy se vyskytují v 66% ^(13,26,35) a 75%.⁽³⁶⁾ Astma bronchiale bývá u těchto pacientů v 65%.⁽⁴¹⁾ Vzhledem k výše uvedeným nejednotným nálezům IgE u pacientů, byly pozitivní testy IgE vyloučeny z požadovaných kritérií.⁽⁵⁹⁾

V současné době u alergické mykotické rinosinuitidy (AFS) v zásadě panuje shoda ve 3 kritériích:

1. přítomnost alergického hlenu (shluky eosinofilů a produktů jejich rozpadu, tj. Charcot-Leydenových krystalů a velkých základních proteinů), přítomnost plísňových organizmů v hlenu
2. průkaz plísňových elementů histologicky, kultivačně nebo obojím^(4,41)
3. známky chronické rinosinuitidy na CT nebo MRI snímcích.

Ad 1. Histologicky je prokázán tzv. **alergický hlen** popisovaný jako viskózní, barevně kolísající od světle hnědé až po tmavě hnědou, zelenou či černou barvu. Někdy je označován jako „peanut butter“ hlen. Je složen z eosinofilů, Charcot-Leydenových krystalů, které obklopují shluk větvených, mimoslizničně uložených plísňových elementů.^(4,29,34,73)

Ad 2. Co se týče způsobu odběru materiálu na kultivaci, doporučuje se odběr peroperačně. Dle autorů z Mayo Clinic⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ je dostatečný proplach nosní dutiny podobným způsobem, jak je dále uvedeno v naší práci. Důraz je kladen na jednotnost postupu a na sterilitu odběru za účelem zamezení kontaminace. Kultivační nález napomáhá diagnostice, ale pozitivita kolísá mezi 44-100%.⁽⁴⁾ Negativní nález nevylučuje alergickou plísňovou sinusitidu. K diagnostice napomůže histopatologický průkaz plísní v alergickém hlenu. Barvením hematoxylin a eosin získáme obraz hlenu připomínající chondroid. Plísně jsou roztroušeny a jejich identifikace je obtížná. Histopatologa je proto vždy zapotřebí upozornit, aby se zaměřil na plísně a použil speciální metody barvení (Grocot, Fontana Mason, Gomori), kdy se roztroušené plísně zbarví do černa nebo tmavě hnědé barvy. Histologicky je možné odlišit invazivní a neinvazivní proces. U AFS je průkaz hyf bez známek invaze do tkání.⁽¹⁴⁾

Ad 3. Na CT se zobrazí heterogenní denzita, hypodenzní oblasti korespondují s alergickým mucinem, vysoká denzita koresponduje se solemi kalcia ve ztlustělé sliznici. Jelikož se na CT neprokáže nález menší než 1 cm v průměru, CT není senzitivní vyšetření a ani specifické pro malé nálezy plísní.^(18,41) Na MRI v T1 váženém obraze je izo nebo hypointenzní signál, v T2 váženém obraze je značný pokles signálu nebo signál není. Podle těchto znaků usuzujeme na plísně.^(13,18) Kostní rezorbce je způsobena tlakovou nekrózou nebo destruktivním efektem četných mediátorů zánětu. Nález MRI izo nebo lehce hypodenzní tkáně nám pomůže odlišit plísně proti neoplasmatickému procesu a bakteriální infekci, pro které je typická hyperdenzita.^(8,60)

Terapie: ^(5,8,13,29,32,34,56)

A) Operační řešení spočívá v odstranění zbytnělé sliznice, polypů a ponechání jen zdravé tkáně. Důraz se klade na zajištění ventilace dutiny v souladu s koncepcí funkční endonazální chirurgie (FESS). Příkladem jsou velká maxilární antrostomie, kompletní ethmoidektomie s odstraněním kostních lamel a fragmentu z lební báze, široká sphenoidektomie. Jestliže jsou postiženy frontální dutiny, je nutná frontální sinusotomie s obětováním střední skořepy. ^(5,29,32,34) Stereotaktický navigační systém je velice užitečný zejména u reoperací. Pro snížení možné recidivy je potřeba zabezpečit ventilaci dutin i do budoucna, například eliminací veškerých anatomických abnormalit, které by mohly znamenat překážku ve ventilaci a překážku v aplikaci topických medikamentů.

B) systémové kortikoidy jsou indikovány 1-2 týdny před operací a vedou ke zmenšení polypů, redukci zánětlivých změn a zmenšení krevních peroperačních ztrát. ⁽²⁹⁾ Doporučuje se podávat společně s kortikoidy i antibiotika 1 týden před operací. ⁽⁴⁾ V podávání systémových kortikoidů je pokračováno i v pooperačním období.

Pooperační péče ^(5,7,8,13,22,29,32,34,38,39)

A) jsou doporučovány dlouhodobě proplachy nosních a vedlejších nosních dutin slanou vlažnou vodou 2x denně. Od laváží se očekává mechanické odstranění alergenu, tj.-vyplavení plísňových elementů.

B) většinou se doporučují systémové kortikoidy v klesající dávce po dobu 1 měsíce. Terapie orálními kortikoidy není ujasněna a různá literární sdělení se liší v různě dlouhé době podávání, a to od předoperačního podání až po užívání několik dní, týdnů až několik měsíců (12 měsíců) pooperačně.

C) doporučují se lokální kortikoidy za účelem zklidnění lokálního zánětu. ^(4,64)

D) imunomodulační preparáty – cílem podávání imunopreparátu je zejména potřeba snížit dávkování a dobu podávání systémových kortikoidů z důvodu jejich nežádoucích vedlejších účinků. ⁽²⁹⁾ Doporučovaná je terapie anti-leukotrieny, které mají své místo v terapii astmatu, ⁽⁵⁴⁾ například montelukast, zafirlukast, pranlukast, zileuton.

E) systémová antimykotika vedou ke snížení tzv. loadu neboli množství plísňových elementů v sliznici a hlenu a tím ke snížení alergické reakce na tyto elementy. Nejčastěji je používán

amphotericin B, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol.^(29,64) Dle jiných autorů onemocnění nevyžaduje systémová antimykotika.^(14,66,67)

F) lokální antimykotika – jako například ketokonazol a amphotericinB (fungizone) jsou nově zavedené medikamenty. Medikamenty se aplikují do nosní dutiny s cílem zredukovat množství či zcela vymýt plísňové elementy a tak odstranit alergen.^(38,39) Jejich výhodou je nižší dávkování než u systémových antimykotik, lokální aplikace a tím i eliminace toxických vedlejších účinků typických pro systémová antimykotika. Vedou ke snížení plísňových elementů v alergickém hlenu a tím vedou ke snížení alergické reakce na ně.⁽⁶⁴⁾ Názory na dávkování a na dobu podávání nejsou jednotné. Shirazi⁽⁶⁴⁾ doporučuje podávat lokálně vodný roztok amphotericin B v dávce 250mikrog/mL po dobu 6 týdnů. Wechsta⁽⁷⁸⁾ doporučuje amphotericinB aplikovaný ve formě nosního spreje dobu 2 měsíců v koncentraci 3mg/ml. Ponikau doporučuje podávat lokálně amphotericinB v dávce 4x 100 µg/ml ve formě spreje v délce užívání 4-12 týdnů. V dalších pracích se doporučuje podávání antimykotik hned pooperačně,^(38,39,22,58) ale chybí přesné údaje stran dávkování a délky podávání.

G) antibiotika – většinou jsou podávána již týden před operací a doporučuje se pokračovat v jejich podávání několik dalších týdnů po operačním zákroku.⁽⁴⁾

Sledování a kontroly pacientů:

Výše uvedená pooperační péče je doplněna pravidelnými endoskopickými kontrolami 7.,14.,42. den po operaci, následně každý měsíc až do doby, kdy je pacient bez potíží celý jeden rok. Současně je měsíčně sledována hladina IgE. Poté, co jsou pacienti bez potíží 1 rok, jsou jejich endoskopické kontroly jednou za 2 měsíce.⁽²⁹⁾

AFS je onemocnění, které se vyznačuje častými recidivami. Během posledních let se vytvořil jednotný názor na 3 základní diagnostická kritéria AFS, ale stále není jednotný terapeutický postup. Důraz je kladen na pečlivé odstranění veškeré ztlustělé sliznice z paranazální dutiny, dostatečná ventilace dutiny a snížení množství plísňových elementů v dutině medikamenty a lavážemi.^(38,39)

5.2.4. Eosinofilní mucinózní rinosinusitida (EMRS)

Názory na definici této entity jsou nejednotné. Podle některých autorů je EMRS totožná s AFS.⁽⁴⁾ Podle jiných autorů je podskupinou chronické rinosinusitidy spolu s AFS.^(50,51)

Dříve byla role plísňových elementů u chronických rinosinuitid limitována pouze na úzkou skupinu AFS. Ale použitím nových diagnostických metod, které vykazují vyšší senzitivitu a specifitu pro průkaz plísní, byla role plísní přehodnocena. Nová diagnostická jednotka – eosinofilní chronická rinosinuitida byla vytvořena na základě průkazu non-IgE imunologického mechanismu s predominancí eosinofilní zánětlivé reakce vůči plísním. Role plísní v tomto případě je neinvazivní a nejedná se o plísňový zánět jako takový. ^(50,51) Zánět, který zde vzniká, je důsledkem aberantní imunitní reakce na určitý druh plísní. Ačkoli jsou plísně ubikvitární a byly nalezeny jak u nemocných, tak u zdravých jedinců, pouze pacienti s chronickou rinosinuitidou reagují eosinofilním zánětem. Tyto nové poznatky vedly ke změně náhledu na patogeny chronické rinosinuitidy směrem od bakteriálního patogenního činitele k plísňovému vyvolavateli. ⁽⁵⁹⁾ Tato diagnostická jednotka je taktéž nazvána jako non-alergická, non-IgE zprostředkována mykotická rinosinuitida. ⁽²¹⁾ Role plísní, jakožto imunostimulátoru a nebo superantigenu, je rovněž zvažována. ⁽¹⁾

Onemocnění se vyznačuje eosinofilní infiltrací nosní sliznice nezávisle na atopií a na hladině IgE. Ačkoli se plísně vyskytují ve sliznici jak zdravých, tak i nemocných jedinců, pouze u nemocných jedinců byla nalezena reakce eosinofilů v hlenu. Plísně u EMRS pacientů stimulují zánětlivou reakci, vedoucí k tomu, že eosinofily migrují z cévního systému do nosní tkáně a vstupují do nosního hlenu. Stejný mechanismus je v případě paranazálních dutin. Eosinofily atakují plísňové elementy a zničí je za produkce toxických substancí. Degranulace eosinofilů a uvolnění toxinů vede ke zničení plísní, ale zároveň vede k narušení slizniční bariéry. ⁽²⁸⁾ Příkladem toxinů a prozánětlivých mediátorů uvolněných degranulací eosinofilů jsou velký základní protein, eosinofilní catatonický protein, neurotoxin. Pokud jsou uvolněny, jsou toxické i k okolním tkáním. Velký základní protein také antagonizuje M2 muscarinické receptory v dýchacích cestách a přispívá tímto k hyperaktivitě dýchacích cest. Eosinofily jsou také základním zdrojem remodelačních faktorů, jako jsou například růstový faktor beta, růstový faktor alfa, destičkový růstový faktor, cévní endoteliální faktor apod. Eosinofily produkují leukotrieny, interleukiny Il-5, IL-4. ⁽²¹⁾

Eosinofilní zánět probíhá s nosní polypózou nebo bez ní, je nezávislý na atopií a není přítomen ani u zdravých jedinců, ani u nemocných s akutní bakteriální či akutní virovou sinusitidou. ⁽⁵¹⁾ Eosinofilní zánět je heterogenní, což znamená, že v histologickém obraze vidíme oblasti s větší či menší eosinofilní infiltrací. Eosinofilní toxiny se formují do shluků v hlenu a uvolněný velký základní protein se vyskytuje v množství daleko přesahujícím množství potřebné k poškození epitelu. Pouze vnější vrstvy tkání jsou poškozeny. Toto povrchové poškození epitelu může vést ke zvýšené dispozici pacientů s chronickou

rinosinitidou k rozvoji sekundární bakteriální infekce vedoucí k akutní exacerbaci, která se projeví klinickými příznaky. Protože bakterie vedou k neutrofilnímu zánětu, můžeme nalézt jak neutrofilní zánět (způsobený bakteriálními patogeny), tak eosinofilní zánět (způsobený reakcí eosinofilů na plísňové elementy) u pacienta.⁽⁵¹⁾

Klíčovou otázkou zůstává, zda eosinofily hrají v případě chronické rinosinitidy obrannou roli, podobnou té, kterou mají u parazitární infekce, kde se akumuluji kolem plísní. Akumulace a následná degranulace eosinofilů vede k zahubení parazita. Poslední studie ukazují, že shluky eosinofilů v hlenu u pacientu s chronickou rinosinitidou jsou velice podobní těm, které se vytvářejí kolem parazitů.

Ačkoli někteří pacienti mají zvýšenou hladinu IgE, není žádný důkaz, že tyto IgE vedou přímo k rozvoji EMRS. Uvažuje se o tom, že zvýšená hladina IgE může být v souvislosti s komorbiditou AFS a eosinofilní zánět je nezávislý na této hladině.⁽⁵¹⁾ U pacientů s EMRS je zjištěn v 25% deficit IgG1.⁽²⁰⁾ Signifikantně zvýšená hladina IL-5, cytokinu, který ovlivňuje eosinofilní diferenciaci, přežití a aktivaci, je prokázána pouze ve vzorcích pacientů a nebyla nalezena u zdravého kontrolního souboru. Stejně tak byla zvýšená hladina IgG 5-ti násobně u pacientů proti kontrolní zdravé skupině. Hladina IgG korelovala s hladinou IgG u pacientů.⁽⁵¹⁾

Klinické příznaky odpovídají chronické rinosinitidě s dlouhotrvající kongescí, produkcí hustého hlenu, ztrátou čichu, intermitentní exacerbací kvůli sekundární bakteriální infekci. Onemocnění vede ke snížení kvality života ve větším stupni, než je u pacientů s městnavým srdečním selháním.⁽⁵²⁾ Pro odlišení EMRS a bakteriální chronické rinosinitidy nám slouží CT zobrazovací metody a průkaz eosinofilního zánětu histopatologickým vyšetřením.

Na CT snímcích je znatelný rozdíl v nálezů mezi bakteriální sinusitidou a EMRS. Pokud jsou na snímcích menší či větší bubliny a minimální slizniční ztlustění, pak se nejspíše jedná o akutní nebo subakutní bakteriální sinusitidu. EMRS je charakterizována viditelnými polypózními změnami sliznice a eventuálně drobnými polypy v některých případech. Pokud se přece jenom objeví bubliny na CT snímku u EMRS, pak to znamená, že u pacienta právě probíhá akutní bakteriální či virová exacerbace nemoci v souvislosti s EMRS.^(5,63)

Průkaz plísňových elementů je velice problematický.⁽⁵⁹⁾ Používá se barvení stříbrem dle Gomoriho, imunofluorescenční barvicí techniky, PCR s průkazem plísňové DNA (prokázáno v 96%, 82% resp.100%).⁽⁵¹⁾

Terapie:

A) lokální antimykotika jsou uváděna jako nová léčebná modalita. Doporučuje se dlouhodobé podávání lokálních antimykotik s cílem snížení množství plísňových elementů

v nosní a paranazálních dutinách a tím vést k poklesu eosinofilní reakce.⁽⁵¹⁾ Dlouhodobé podávání antimykotik rovněž zamezí kolonizaci, resp. rekolonizaci plísněmi, a tak progresi či recidivě nemoci.^(53,64) Doporučovaná délka podávání lokálních antimykotik je mezi 3-6 měsíci. Podmínkou úspěšné aplikace medikamentu je zprůchodnění nosní dutiny, ventilace paranazálních dutin a eliminace veškerých anatomických abnormalit, které by bránily průniku antimykotika do cílové oblasti.⁽⁶⁴⁾

B) imunomodulační preparáty, jako například modifikátory leukotrienu, desenzibilizace aspirinem, anti-IL-6 protilátky jsou nově zařazeny do léčebného algoritmu.⁽¹⁾

C) je používán anti-eosinofilní preparát imatinib, který redukuje počet eosinofilů a mastocytů.⁽¹⁾

D) antibiotika jsou indikována v případě bakteriální superinfekce. Jsou doporučovány makrolidy pro jejich protizánětlivý efekt a pozitivní vliv na tkáňovou reparaci. Makrolidy inhibují zánětlivé mediátory jako IL-1 a IL-8. Například clarithromycin inhibuje růstový faktor beta a nukleární faktor kappa. Efekt makrolidů je z tohoto úhlu pohledu ekvivalentní efektu prednisolonu⁽¹⁾

E) laváže nosu vlažnou slanou vodou s cílem mechanického snížení koncentrace plísňových elementů

F) lokální kortikosteroidy

G) Systémové kortikoidy vedou k redukcí zánětlivých mediátorů a inhibují produkci, migraci a aktivaci eosinofilů. Dlouhodobé podávání vede k nežádoucím vedlejším účinkům, pro které se systémové kortikoidy užívají kratší dobu a v kombinaci s výše uvedenými medikamenty a postupy.

5.3. Shrnutí problematiky mykotických rinosinusitid

Rozdíl mezi jednotlivými mykotickými sinusitidami je zásadní a důležitý pro terapii a hlavně pro prognózu pacienta.

U invazivní formy mykotické sinusitidy je potřeba zahájit empirickou antimykotickou terapii ihned poté, co u imunokompromitovaného pacienta nedojde ke zmírnění symptomů bakteriální sinusitidy do 72 hodin po nasazení antibiotik. Nelepšící se stav signalizuje, že se může jednat o plísňovou invazivní rinosinusitidu maskovanou za projevy typické pro bakteriální rinosinusitidu. Časová prodleva může pacienta ohrozit na životě. Terapie je kombinována a v zásadě spočívá v podávání systémových antimykotik, radikální chirurgické intervenci a korekci vnitřního prostředí.

U mycetomu je diagnóza stanovena podle klinických příznaků, zobrazovacích metod a histologie, terapie spočívá v chirurgickém vybavení mas z dutiny. Nebývají recidivy. Je možná záměna s cizím tělesem v dutině.

Problematickou skupinu tvoří alergická mykotická rinosinusitida a eosinofilní rinosinusitida. V případě AFS je po letech rozporuplných názorů shoda ve 3 výše uvedených základních kriteriích pro stanovení diagnózy AFS. V léčbě je doporučováno operační řešení a užívání lokálních i systémových kortikoidů, proplachy nosních i vedlejších nosních dutin, imunoterapie, aplikace lokálních antimykotik se jeví slibně. Není názorová jednota na dávkování a dobu podávání lokálních antimykotik.

V literárních údajích je několik definic EMRS. V zásadě shoda panuje v tom, že se jedná o aberantní imunologickou odpověď organismu na plísňové elementy v podobě eosinofilního zánětu. Degranulace eosinofilů vede k uvolnění působků, které zničí nejen plísně, ale poškozují i slizniční epitel. Průkaz plísni je velice problematický a zatím, jako nejspolehlivější se jeví průkaz plísňové DNA metodou PCR, avšak tato metoda není volně dostupná pro každé pracoviště. Terapie spočívá v chirurgické intervenci metodou FESS a podávání lokálních antimykotik. Jako u AFS, tak i zde není dostatek údajů a validních souborů pro jednoznačný závěr – jakou dávku antimykotik a jak dlouho je podávat. Jestliže vezmeme v potaz, že plísně se vyskytují ubikvitárně, pak v rámci prevence kolonizace či rekolonizace plísňemi je vhodnější dlouhodobější podávání antimykotik. Chybí dosud u této jednotky podrobnější literární údaje a jasná diagnostická kritéria, jakož i jednoznačně stanovený terapeutický postup.

5.4. Vztah a podobnost mykotických onemocnění dolních dýchacích cest a rinosinusitid.

Inhalace spór na částech prachu může vést k mykotickému onemocnění i dolních dýchacích cest. Rozlišujeme 3 formy mykotického onemocnění: alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), non-aspergilová alergická bronchopulmonální mykóza (ABPM) a extrinsická alergická alveoloiditida (EAA).^(25,55)

ABPA: Je forma hypersenzitivní pneumonie, která se vyskytuje u pacientů s astmatem nebo cystickou fibrózou. Velice vzácně je u jedinců s klinickou absencí astmatu. Jedná se o modelový případ reakce plicního obranného systému na saprofytické plísň v bronchiálním hlenu. Reakce vede k bronchiektaziím, fibróze bronchiolů a je charakterizována řadou příznaků od středního astmatu až po konečné stadium fibrotické plicní nemoci. Nejčastějším vyvolávajícím elementem je *Aspergillus fumigatus*. Typ alergické reakce je I, III a typ IV.

ABPM: nejčastějším vyvolavatelem je *Candida albicans*. Z ostatních patogenů lze někdy vypěstovat *Cladosporium*, *Curvularia species*. ABPM není popsána u případů cystické fibrózy. Typ alergické reakce je I,III, IV.

EAA: zahrnuje široké spektrum plicních intersticiálních a alveolárních nemocí způsobených opakovanou expozicí různým druhům organického prachu a profesionálních chemikálií. Častou příčinou jsou plísň, z nich bývá prokázána *Alternaria species*, *Aspergillus clavatus*, *A.fumigatus* a další. Zánětlivá reakce zahrnuje aktivaci mastocytů, tvorbu imunokomplexů, a prozánětlivých cytokinů jako IL-1,2,3,12, interferon gama atd. Typ reakce je III a IV. Průkaz mykologické kultivace se považuje za dostačující pro stanovení diagnózy mykotického onemocnění. Nemnoho autorů se zabývá vztahem onemocnění horních a dolních dýchacích cest, konkrétně AFS a ABPA.

Podle některých autorů^(56,69) se jedná o onemocnění horních i dolních dýchacích cest souběžně s tím, že není diagnostikována mykotická sinusitida, protože se na ni nepomýšlí, vyšetřování není vedeno tímto směrem. Navrhují název SAM – sinobronchiální alergická mykóza.

6. Vlastní pozorování

6.1. Soubor pacientů s ohraničenou formou benigní mykotické rinosinuitidy

ÚVOD DO PROBLEMATIKY byl proveden v předchozí kapitole.

MATERIÁL A METODIKA

Jedná se o retrospektivní studii souboru pacientů s diagnózou mycetomu stanovenou na základě histopatologického či kultivačního průkazu plísni v kombinaci s nálezem na CT/RTG snímcích a operačního nálezu.

Soubor pacientů byl vytvořen na základě revize klinické a laboratorní dokumentace všech nemocných, kteří se podrobili FESS za období 1993 – 2001 na ORL oddělení ve Frýdku-Místku a za období 1991 – 2002 na Klinice ušní, nosní a krční FN v Hradci Králové. Pátrali jsme po histologických, cytologických a kultivačních nálezech, RTG popisech a operačních zprávách, které by svědčily pro diagnózu mycetomu.

Na základě předoperačních klinických příznaků, CT a/nebo RTG snímku, operační techniky, operačního nálezu, histopatologického či kultivačního nálezu a pooperačního stavu bylo vybráno celkem 44 jedinců, kteří splňovali kritéria pro stanovení diagnózy mycetomu. Zajímalo nás, v kolika případech se jednalo o mylné předoperační podezření na zapadlou zubní výplň do vedlejší nosní dutiny a dále nás zajímal event. odontogenní původ mykotické sinusitidy.

Popis souboru

Celkem se jedná o 44 jedinců, z toho 29 žen (66%) a 15 mužů (34%). Věk pacientů se pohyboval v rozmezí od 22 let do 82 let, průměrný věk činil 53 let. Pacienti udávali délku potíží v rozmezí od 3 týdnů do 15 měsíců, v průměru 5 měsíců. Výjimku tvoří 5 pacientů, kteří udávali potíže v délce 5, 5, 8, 13, 23 let.

Tabulka 1 Věk, pohlaví pacientů, délka potíží (n=44)

Pohlaví	
Muži	15 (34%)
Ženy	29 (66%)
Věk	22 - 82 let (v průměru 53 let)
Délka potíží	3 týdny - 15 měsíců (v průměru 5 měsíců)
	U 5 jedinců potíže v délce 23, 13, 8, 5 a 5 let.

VÝSLEDKY

Klinické příznaky:

Na tlakové bolesti hlavy a nosní sekreci si stěžovalo 28 nemocných (64%), u 6 pacientů (14%) se k těmto potížím přidalo slzení oka, dislokace očního bulbu byla pozorována u 3 pacientů (7%). Nosní polypy se vyskytly u 3 jedinců (7%). Ojedinele si pacienti stěžovali na bolesti ucha, bolesti v krku, u jednoho pacienta předcházel úraz v oblasti obličeje. Předcházející zubní problémy ve smyslu bolesti zubů, kariézního chrupu, zánětu zubní dřene sdělilo 15 jedinců (34%). Zubní potíže byly vždy řešeny extrakcí zubů. Pokaždé (100%) byly zubní potíže na straně postižené paranazální dutiny. (Tab. č.2 a č.3)

Tabulka 2 Alergie v anamnéze (n=44)

Pylová, prachová	7 (16%)
Léková alergie	8 (18%)
Pylová a léková	1 (2%)
Neudávají	28 (66%)

Tabulka 3 Charakter potíží (n=44)

Tlakové bolesti hlavy, nosní sekrece	28 (64%)
Tlakové bol. hlavy, nosní sekr., slzení oka	6 (14%)
Slzení oka, dislokace bulbu	3 (7%)
Nosní polypy	3 (7%)
Otalgia	1 (2%)
Bolesti v krku	1 (2%)
Úraz	1 (2%)
Nález v rámci pátrání po fokálním infektu	1 (2%)
Předcházející zubní potíže	15 (34%)

Z přidružených nemocí se vyskytoval diabetes mellitus ve 4 případech (9%), anémie u 2 jedinců (4,5%), po jednom případě chronická myeloidní leukémie, astma a chronická bronchitida (2%). Hypertenze, varixy a další interní nemoci převažovaly a vyskytovaly se celkem u 35 jedinců (80,5%). (Tab. č. 4)

Tabulka 4 Přidružené nemoci (n=44)

Diabetes mellitus	4 (9%)
Anémie	2 (4,5%)
Chronická myeloidní leukémie	1 (2%)
Astma	1 (2%)
Chronická bronchitida	1 (2%)
Hypertenze, varixy a další interní nemoci	35 (80,5%)

Předoperační nález na CT/RTG snímcích

Rentgenologové na snímcích popisovali ve 20 případech (45%) homogenní zastření vedlejší nosní dutiny či dutin, u 16 jedinců (36%) nález kovového stínu, ^(Obr.č.1, č.2) typického pro mycetomy. Usurace kostní stěny vedlejší nosní dutiny a protlačení jejího obsahu do okolních struktur byla popisována 7x (16%), nejčastěji do dutiny nosní. ^(Tab. č.5) Polokulovité zastření dutiny se zobrazilo jedenkrát (2%).

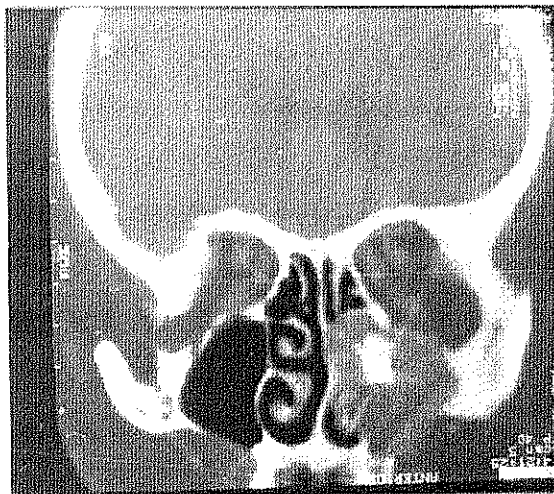
Tabulka 5 Popisovaný nález na RTG nebo CT snímcích (n=44)

Homogenní zastření vedlejší nosní dutiny	20 (45%)
„Kovový stín“	16 (36%)
Usurace kostní stěny dutiny	7 (16%)
Polokulovité zastření	1 (2%)

Obrázek 1 Mycetom maxilárního sinu s typickým kovovým stínem – CT axiální projekce



Obrázek 2 Mycetom maxilárního sinu s typickým kovovým stínem – CT koronární projekce.



Histopatologický/kultivační nález

Histopatologický či kultivační nález plísňových elementů byl prokázán u 37 pacientů (84%). Pro histopatologický průkaz bylo provedeno barvení dle Gomoriho, kultivace probíhala na Saboraundově půdě. Ve 4 případech (9%) nebyly plísně prokázány ani kultivačně a ani histopatologicky. U 3 jedinců (7%) nebyl odebrán materiál pro průkaz plísní. ^(Tab. č. 6) Nález na rentgenových snímcích a i nález peroperačních hmot typických pro mycetom svědčil jednoznačně pro diagnózu mycetomu, takže i tito pacienti byli zařazeni do sledovaného souboru.

Tabulka 6 Histologický, cytologický průkaz plísní (n=44)

Pozitivní průkaz plísní	37 (84%)
Plísně neprokázány	4 (9.0%)
Nevyšetřováno	3 (7%)

Chirurgický výkon

Až na dva pacienty (4,5%) se všech 42 pacientů (95,5%) podrobilo operaci. Všechny operační zákroky byly provedeny v celkové anestézii. Nejčastějším operačním výkonem byla široká

supraturbinální antronomie s vybavením hmot z dutiny u 21 jedinců (47,8%) nebo antronomie s etmoidektomií u 18 jedinců (40,9%). Ve 3 případech (6,8%) pacienti prodělali operaci dle Caldwell-Luca. Jedná se o pacienty operované na počátku 90.let, kdy endoskopická endonazální chirurgie ještě nebyla zavedena na ORL oddělení ve Frýdku Místku. V operačních nálezech byla popisována hmota, charakteristická pro plísňové postižení v 82%. Ani v případech, kdy bylo podezření na zapadlou zubní výplň, tj. u 16 jedinců (34%), tato nebyla prokázána, byly nalezeny jen typické masy mycetomu. Antibiotika byla podávána 5 pacientům (11,3%).

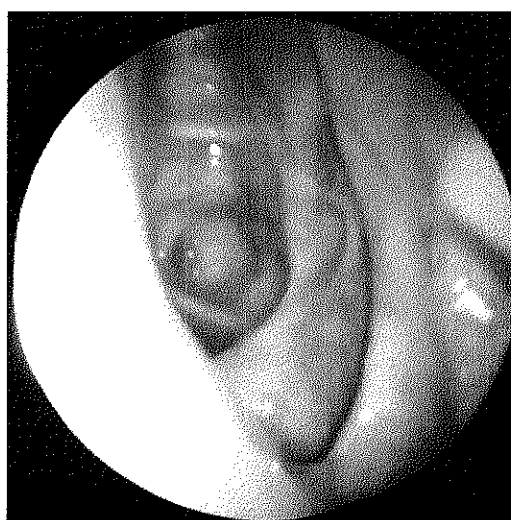
Tabulka 7 Peroperační nález (n=44)

Svědčící pro přítomnost plísní	36 (82%)
Polypózní tkáň	6 (13.5%)
Není uveden v dokumentaci	2 (4.5%)

Tabulka 8 Léčba (n=44)

Supraturb.antrost., etmoidectomie, další	18 (40.9%)
Supraturbinální antronomie	21 (47.8%)
Caldwell- Luca	3 (6.8%)
Žádná operace	2 (4.5%)
Antibiotika	5 (11.3%)
Antimykotika	4 (9.0)

Obrázek 3: Mykotická sinusitida maxilárního sinu vlevo u pacienta po FESS, přetrvává hnisavá sekrece z levé supraturbinální antronomie zatímco otevřené etmoidální sklípky jsou zcela klidné.



Obrázek 4 Operace pacienta s chronickou maxilární sinusitidou vlevo v kombinaci s cystou. Levou antrostomií je vidět plášť cysty a mykotické hmoty.



Peroperačně byla operovaná dutina vypláchnuta ve 4 případech (9,0%) antimykotikem Fungicidin.

Nebyly žádné operační komplikace.

Sledování, recidiva

Pacienti prováděli 6x denně proplachy nosní dutiny slanou vlažnou vodou až do vymizení tvorby nosních krust.

Po operaci udávali všichni 44 pacienti (100%) zlepšení. V jednom případě (2%) byla recidiva potíží po 1 roce, řešená reoperací metodou FESS v celkové anestézii.

Tabulka 9 Výsledky léčby (n=44)

Pooperační zlepšení	44 (100%)
Recidiva	1 (2%)

6.2. Laboratorní experiment – efekt zubní výplně (amalgámu) na růst plísní.

Cílem tohoto experimentu je ukázat, jaký je vzájemný vztah mezi zubní výplní – amalgámem a plísněmi v laboratorních podmínkách.

Náš experiment je založen na hypotéze, že amalgám má antimykotické vlastnosti.

Obecné informace o zubní výplni:

Amalgám je rutinně používán po desetiletí jako zubní výplň, jeho první použití se datuje před více než 150 lety.^(15,71) Základní komponentou je rtuť, jejíž podíl může kolísat mezi 44-66%. V menším množství jsou v amalgámu zastoupeny další složky, jako je 35% stříbra, 13% cínu a 2 % mědi.

Vliv amalgámu na lidský organismus je předmětem několika studií. Již před více než 30 lety se objevují práce, které se zabývají únikem rtuti z amalgámu do dutiny ústní a jejím vlivem na celý organismus. Rtuť, která je pozvolna uvolňována z amalgámu vede jednak k hypersenzitivní reakci/ toxické reakci, jejíž důsledkem může být rozvoj lichen planus, který je považován za prekancerózní lézi dutiny ústní. Dále může hrát hlavní roli v patogenezi gingivitidy, periodontitidy a periodontálních abscesů, gingivostomatitidy. Uvádí se, že rtuť má přímý vliv na růst kosti. Reakcí s kolagenem a osteocyty ovlivňuje negativně růst kosti, cestou autoimunní destrukce extracelulární matrix může vést k degradaci kostí. Chronická autoimunní destrukce periodontální tkáně vede k chronickému zánětu. Žvýkání ve velké míře, například žvýkání žvýkacích gum u kuřáků, vede ke zvýšenému úniku rtuti z amalgámu a byly zjištěny hodnoty rtuti v moči u kuřáků dosahujících zdravotního limitu. Z dutiny ústní se rtuť dostává do plic v rámci dýchání, z plic je absorbována a distribuována do tkání včetně mozkové tkáně. Inhalovaná rtuť se podílí na vzniku Alzheimerovy choroby. Uvádí se, že má podíl na vzniku depresí, emoční lability, ztrátu paměti, insomnií.^(15,33,71) Podle Lorscheidera⁽³³⁾ má přítomnost rtuti v organismu, uvolňovaná z amalgámu, také vliv na činnost ledvin, srdce, prostupuje placentou a má vliv na vývoj plodu, obsah rtuti v lidském těle se dává do souvislosti s rozvojem roztroušené sklerózy.

Byl prokázán nepříznivý vliv rtuti z amalgámu na počet T lymfocytů.^(80,81)

Bylo prokázáno, že rtuť uvolňovaná ze zubní výplně má přímou souvislost s rezistencí na některá antibiotika, konkrétně na ampicilin, streptomycin, tetracyclin, kanamycin a chloramfenicol. Současně se objevují rezistentní kmeny z řady Enterobacteriaceae, Enterococci.⁽⁶⁶⁾ Zprávy uveřejněné z Národního centra pro kontrolu nemocí v USA⁽⁸⁰⁾ se s

výše uvedenými autory neztotožňují a uvádějí, že souvislost není podle nich jasně prokázána. Připouštějí pouze, že rtuť v amalgámu může vyvolat alergickou reakci, stejného typu, jako je přecitlivělost například na kovy.

Autoři literárních prací se zaměřují na zkoumání jeho antibakteriálních vlastností (9,19,24,42,46,47,74) nebo jeho změnami ve struktuře, které nastupují s věkem amalgámu (11,15,19,40,44,45,71), zejména jeho změnami velikosti, smršťováním a možností vzniku mikroskopických mezer, které způsobují komunikaci mezi ústní dutinou (kořenovým granulomem, cystogranulomem) a paranazální dutinou.

V dostupné literatuře chybí zmínka, zda amalgám má či nemá antimykotické vlastnosti. Nenašli jsme žádné dostupné informace o tom, že by byla provedena studie zabývající se antimykotickými vlastnostmi amalgámu. Naše práce je první, která se zaměřila na antimykotické vlastnosti amalgámu.

MATERIÁL A METODIKA:

A) zubní výplně jsme získali ze zubní ordinace. Jednalo se o amalgám odstraněný ze zubních kavit pacientů z důvodu zubního kazu uloženého pod zubní výplní. Celkem jsme získali 5 kusů amalgámu, jehož věk se pohyboval mezi 15-20 lety.

Všechny zubní výplně byly sterilizovány v autoklávu standartním způsobem a za podmínek, jak bývají sterilizovány kovové chirurgické nástroje.

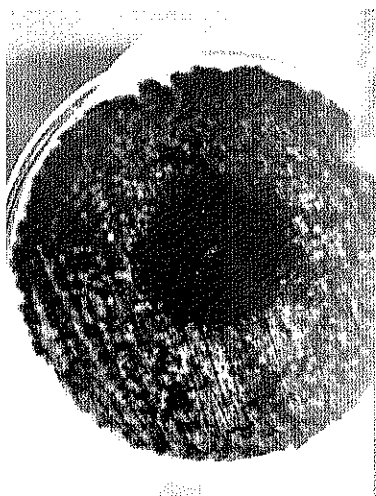
B) plísňové elementy byly získány výplachem z nosních dutin ze skupiny pacientů s diagnózou chronické rinosinuitidy. Výplach byl proveden 10ml aqua pro injectione, která byla aspirována do 10ml injekční stříkačky, na kterou byla nasazena 7 cm dlouhá umělohmotná sterilní hadička o průměru 4 mm. Pod kontrolou zraku byla hadička zavedena do středního nosního průduchu pacienta a namířena na vývod příslušné maxilární dutiny. Pacient byl vyzván k hlubokému nádechu. Poté byl vyzván k předklonění hlavy, k přiložení prstu na protilehlé nosní křídlo a současně k prudkému výdechu. Během jeho prudkého výdechu byla prudce aplikována sterilní voda ze stříkačky skrz hadičku do stejnohlé nosní dutiny. Vydechnutý obsah padal do sterilní misky, která byla umístěna hned pod jeho nosní dutinou. Výplašek obsahoval sterilní vodu smíšenou s obsahem jeho nosní dutiny. Proplach nosní dutiny byl proveden oboustranně, pro každou nosní dutinu byla použita nová sterilní stříkačka, hadička i miska. Obsah byl odsát sterilní stříkačkou do sterilní zkumavky, která byla okamžitě dopravena do mikrobiologické laboratoře ke zpracování.

C) dopravený materiál z obou nosních dutin pacienta byl naočkován na živné půdy pro kultivaci plísní. Plísně byly kultivovány standardně – na Saboraandově agaru při teplotě 37⁰C. Poté, co narostla kolonie plísní, bylo určeno mikrobiologem, o jaké plísňové elementy se jedná. Každá kolonie byla vypěstována 2x. Do jedné z nich byl umístěn amalgám přímo do jejího centra za sterilních podmínek. Druhá kolonie sloužila jako kontrolní skupina.

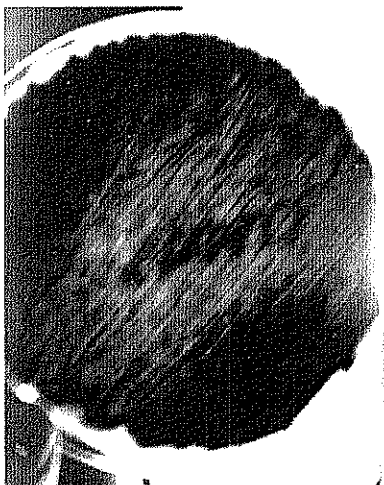
VÝSLEDKY

Na Sabourandově agaru vyrostly tyto kolonie plísní: Cladosporium, Penicillium, Acremonium, Alternaria alt. Sledovali jsme, jak se plísňové elementy zachovají za přítomnosti amalgámu ve svém centru. Kolonie plísní změnila svůj růst poté, co byl do jejího centra přidán amalgám. Za 48 hodin byla kolonie v Petriho misce rozdělena na dvě části. Ve vnitřním kruhovém prstenci, který obkružoval centrálně umístěný amalgám, byly plísňové elementy ve svém růstu utlumeny a zahubeny. Ve vnějším prstenci vzdáleném 2 cm od amalgámu, kolonie zůstala beze změn zachována. Kolonii jsme sledovali celkem 7 dní. Od 2. dne do 7. dne zůstala beze změn. V kontrolní Petriho misce, kde rostly kolonie plísní bez přítomnosti amalgámu, zůstal stav beze změn.

Obrázek 5 Kolonie plísní s amalgámem. Amalgám je uložen v centru Petriho misky. Je zřetelně viditelný prstenec obklopující amalgám, v jehož rozsahu byl růst plísní utlumen.



Obrázek 6 Kontrolní kolonie plísní. Plísňě rostoucí po celé ploše Petriho misky.



Pracovní hypotéza, že amalgám má antimykotické vlastnosti se potvrdila.

6.3. Klinická studie – terapeutický efekt lokálního antimykotika u chronické mykotické rinosinuitidy

ÚVOD

Pacienti s chronickou rinosinuitidou tvoří nemalou část populace léčené na ORL ambulancích a zejména se z nich rekrutují jedinci, kteří opakovaně absolvují chirurgické zákroky na paranazálních dutinách, ačkoli dodržují předepsaný algoritmus léčby, jako je pravidelná laváž nosních dutin slanou vlažnou vodou, lokální kortikoidy, antihistaminika, pravidelné endoskopické kontroly.

Dle studie ⁽⁵²⁾ bylo prokázáno, že tito pacienti mají sníženou kvalitu života více než jedinci trpící na městnavou chorobu srdeční.

Objevují se první literární údaje, které popisují výsledky s léčbou lokálním antimykotikem. Například Ponikau dával amfotericin B ve spreji. Své první výsledky zveřejnil rovněž Shirazi, ⁽⁶⁴⁾ Amroï, ⁽¹⁾ Wechsta ⁽⁷⁸⁾ a další. V české literatuře zatím nebyly zveřejněny žádné práce zabývající se použitím lokálního antimykotika. V zahraniční literatuře není jednotný názor na dávkování, na dobu podávání a na výběr antimykotika. Naše práce je první svého druhu v české odborné literatuře.

CÍL

Cílem je posoudit efekt lokálně aplikovaného antimykotika u chronické rinosinusitidy s kultivačně prokázanou přítomností plísňových elementů ve výplachu z nosní dutiny.

Cíl je založen na hypotéze, že lokální antimykotikum vede ke snížení množství plísňových elementů v nosních dutinách nebo k jejich vymizení a tím k redukci nebo vymizení klinických potíží.

MATERIÁL A METODIKA

Jedná se o prospektivní studii. Soubor sestává ze 60 náhodně vybraných nemocných, kteří splňovali kritéria pro stanovení diagnózy chronické nebo recidivující rinosinusitidy s polypy nebo bez nich a s diagnózou alergické rinitidy. Diagnóza byla stanovena na základě komplexu klinických symptomů, endoskopického vyšetření a výsledku zobrazovacích metod. Podmínkou zařazení do studie byl pacientův souhlas s účastí na studii a souhlas s navrhovanou léčbou lokálním antimykotikem. U všech pacientů byl proveden speciální odběr materiálu na kultivační bakteriologické a mykologické vyšetření a probatorní excize na histologické vyšetření. Pouze jedinci s pozitivním průkazem plísňových elementů, ať už histologicky či kultivačně nebo oběma metodami, byli dále vyšetřováni a sledováni na ambulanci v rámci studie, a to po dobu 1 roku. Z celkového počtu 60 pacientů, byla u 31 z nich pozitivní kultivace na průkaz plísní a u 29 jedinců byla kultivace negativní. Skupina s pozitivní kultivací plísněmi (n=31) se podrobila klinickému experimentu – lokální aplikací antimykotika. Jeho efekt je posuzován na základě klinických symptomů a kultivačního vyšetření. Pro ilustraci je při rozboru souboru těchto pacientů uveden i přehled kontrolní skupiny pacientů s negativní kultivací.

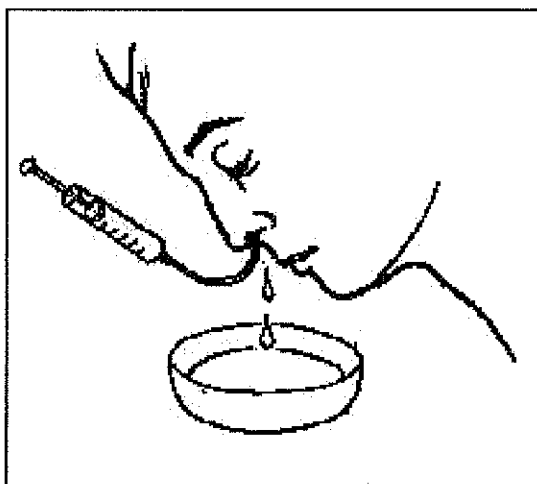
Provedli jsme také kontrolní mikrobiologické vyšetření u skupiny 10 zdravých jedinců (pracovníci ORL oddělení).

A) Způsob provedení odběru materiálu na kultivaci:

Plísňové elementy byly získány výplachem nosních dutin u skupiny pacientů s diagnózou chronické rinosinuitidy, recidivující rinosinuitidy a alergické rinitidy. Výplach byl proveden 10ml aqua pro injectione, která byla aspirována do 10ml injekční stříkačky, na kterou byla nasazena 7 cm dlouhá umělohmotná sterilní hadička o průměru 4 mm. Pod kontrolou zraku byla hadička zavedena do středního nosního průduchu pacienta a namířena na vývod příslušné maxilární dutiny. Pacient byl vyzván k hlubokému nádechu. Poté byl vyzván k předklonění hlavy, k přiložení prstu na protilehlé nosní křídlo a současně k prudkému výdechu. Během jeho prudkého výdechu byla prudce aplikována sterilní voda ze stříkačky skrz hadičku do stejnostranné nosní dutiny. Vydechnutý obsah padal do sterilní misky, která byla umístěna hned pod jeho nosní dutinou. Výplach obsahoval sterilní vodu smíšenou s obsahem jeho nosní dutiny. Proplach nosní dutiny byl proveden oboustranně, pro každou nosní dutinu byla použita nová sterilní stříkačka, hadička i miska. Obsah byl odsát sterilní stříkačkou do sterilní zkumavky, která byla okamžitě dopravena do mikrobiologické laboratoře. Bylo provedeno jak bakteriologické, tak i mykologické vyšetření. Pro zachování sterilních podmínek a zabránění kontaminace, byl vyhrazen zaškolený personál, který zachovával stejný postup při každém odběru a při každé manipulaci s odebraným materiálem.

Způsob vyšetření v mykologické laboratoři: materiál by po dodání zpracován a naočkován na půdy. Jednalo se o Saboraundův agar a kultivace probíhala při teplotách 20 a 37°C, nebo Zapek-Doxův agar, s kultivací při 37 a 45°C.

Schématické znázornění získání materiálu na kultivaci:



B) Způsob provedení odběru materiálu na histopatologické vyšetření

Po provedení anestézie dutiny nosní xylocain spray byla provedena endoskopie nosní dutiny s odběrem vzorku tkání oboustranně z oblasti vývodu maxilární dutiny na histologické vyšetření.

Histopatolog byl vždy upozorněn na náš požadavek vyšetřit plísně a použil barvení stříbrem dle Grocotta a PAS barvení. Posuzoval rovněž množství eosinofilů. Jelikož se jednalo pouze o případy neinvazivních onemocnění, neočekávali jsme přítomnost plísní ve vzorku tkáně, přesto jsme toto vyšetření doplnili a v tomto směru prozkoumali vzorky tkání.

C) Zahájení aplikace antimykotika

Pokud byla prokázána přítomnost plísňových elementů v odebraném materiálu, ať už kultivačně nebo histopatologicky, byl pacient pozván na kontrolu a vyzván k zahájení léčby lokálním antimykotikem.

D) Způsob aplikace lokálního antimykotika

Bylo použito antimykotikum ze skupiny triazolů. Mycomax (flukonazol, Zentiva, a.s., Praha) v dávce 150 mg kapsle byl rozpuštěn ve 20 ml sterilního vodního roztoku a upraven do formy nosních kapek vehikuly, která nemá vliv na funkce nosní sliznice. Preparát byl podáván kapátkem do nosní dutiny. Dávkování bylo 4x denně 0,5 ml do každé nosní dutiny, aplikace do nosu v mírném úklonu. Preparát byl aplikován po dobu 8 dní.

Pacienti neužívali žádné jiné preparáty po dobu užívání lokálního antimykotika. Výjimkou byly laváže slanou vlažnou vodou, dvakrát denně, ve kterých pokračovali stejným způsobem, jak je prováděli i před touto léčbou.

E) Algoritmus léčebného postupu a kontrol

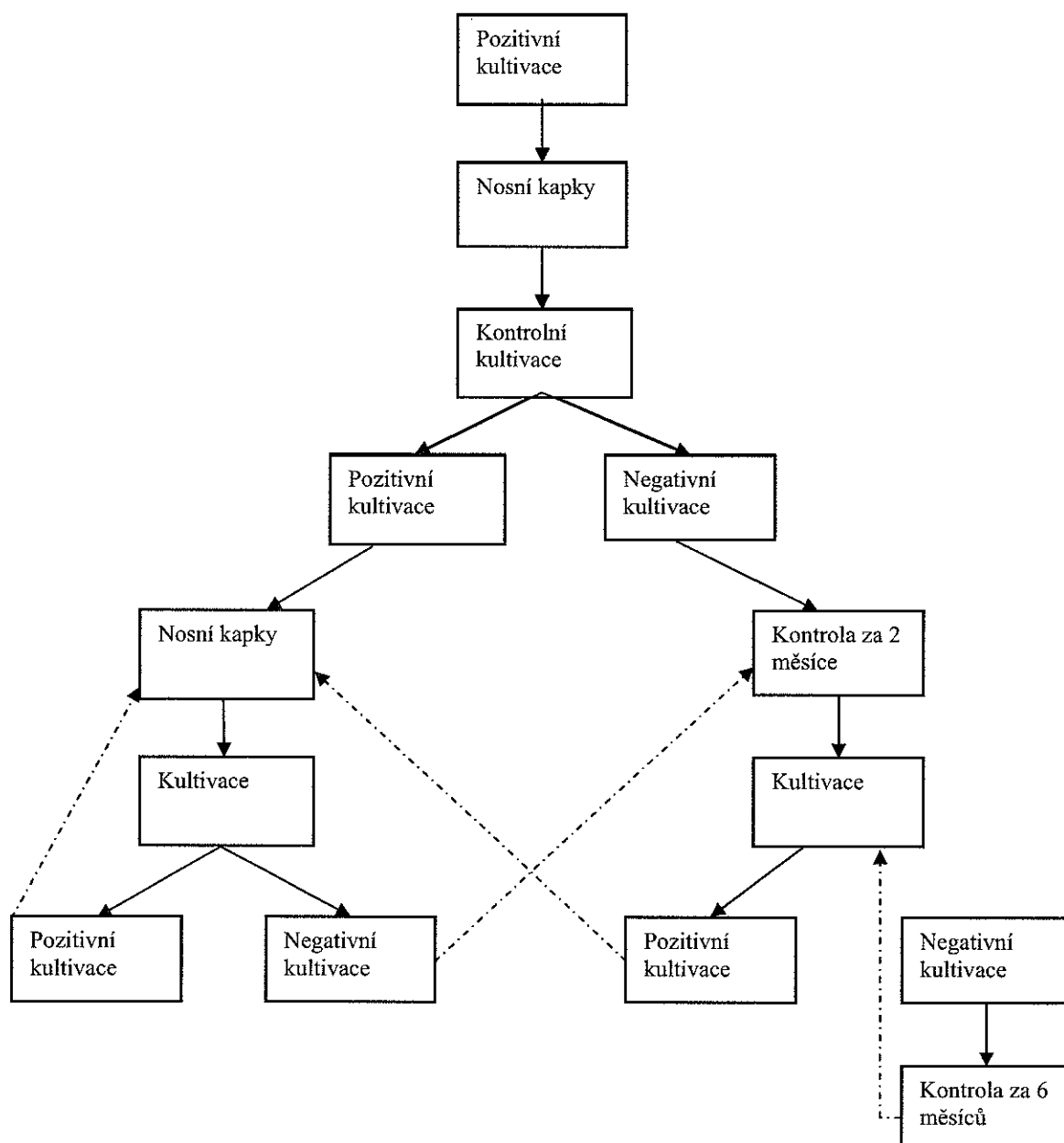
Pacient se dostavil na kontrolní proplach po dobrání kapek, tj. za 8 dní. Při této kontrole byl vždy opakován odběr materiálu na kultivaci, a to jak bakteriologickou, tak i mykologickou. Odběr materiálu byl proveden stejně jako před terapií.

a) Pokud byla pozitivní kultivace i po přeléčení, byla terapie zopakována. Pacient znovu aplikoval antimykotikum 8 dní, pak se dostavil na kontrolu. Znovu byl proveden odběr materiálu na kontrolní bakteriologické a mykologické vyšetření.

b) Pokud byl kultivační výsledek po terapii negativní, pacient byl pozván na kontrolní proplach (to znamená opětovné mykologické a bakteriologické vyšetření) za 2 měsíce a pak znovu na další kontrolní proplach za půl roku.

Celkově byli pacienti sledováni po dobu 1 roku.

Schéma indikace aplikace lokálního antimykotika a sledování probandu:



VÝSLEDKY

Muži byli v obou skupinách zastoupeni stejným počtem. Počet žen převažoval ve skupině s pozitivní kultivací o dvě ženy. Nejmladší proband měl 15 let v každé skupině, nejstaršímu bylo 79, resp. 80 let ve skupině s pozitivní, resp. negativní kultivací. Průměrný věk mužů činil 50 let, ženy byly v průměru o 2 roky mladší. (Tab. č.10)

Tabulka 10 Věk a pohlaví pacientů

	Pozitivní kultivace (n=31)	Negativní kultivace (n=29)
Věk	15 - 79 (49,9 let)	15 – 80 (47,7 let)
Pohlaví	M:Ž = 17:14	M:Ž = 17:12

Nejčastější diagnózou pacientů s pozitivní kultivací byla chronická rinosinusitida ve 12 případech (38,7%), alergická rinitída v 8 případech (25,8%). Naopak, ve skupině s negativní kultivací převažovala alergická rinitída u 14 jedinců (48,2%), následovala chronická rinosinusitida a izolovaný nosní polyp ve stejném zastoupení 6 případů (20,6%).

Tabulka 11 Diagnóza pacientů (CRS – chronická rinosinusitida, reCRS – recidivující rinosinusitida, ALRIN – alergická rinitída)

Diagnóza	Pozitivní kultivace (n=31)	Negativní kultivace (n=29)
Infekční CRS s nosními polypy	12 (38,7%)	6 (20,6%)
Infekční CRS bez nosních polypů	5 (16%)	2 (6,8%)
ReCRS bez polypů	6 (19%)	1 (3,4%)
ALRIN	8 (25,8%)	14 (48,2%)
Izolovaný, jednotlivý nosní polyp	0	6 (20,6%)

Celkem bylo operováno 20 jedinců, z toho sedmkrát pacienti prodělali reoperaci. Celkový počet operací tedy tvoří 27. Nejčastěji provedenou operací na dutinách představuje endoskopická operace (FESS) u 11 jedinců (35,4%), následuje prosté odstranění polypů u 6 jedinců (19,3%). Ve skupině s negativní kultivací převažovali jedinci, kteří nevyžadovali žádnou operaci v počtu 12 (41,3%), následování pacienty s prostou polypektomií v 7 případech (24,1%) a endonazální endoskopickou operací. Operace, které byly provedeny, představovaly různě rozsáhlé endonazální operace, od supraturbanální antrostomie až po

nazalizace dutin. Prosté odstranění polypů bez zásahu na dutinách bylo námi preferováno u jedinců vyššího věku s následnou terapií lokálními kortikoidy nebo tito pacienti odmítli větší výkon a žádali jen zprůchodnění nosu.

Tabulka 12 Provedené operace (PE – polypektomie, FESS – funkční endonazální endoskopická operace)

Operační výkon	Pozitivní kultivace (n=31)	Negativní kultivace (n=29)
FESS	11 (35,4%)	6 (20,6%)
PE	6 (19,3%)	7 (24,1%)
Mukotomie,diatermokoag.	1 (3,2%)	3 (10,3%)
Septoplastika	1 (3,2%)	1 (3,4%)
Adenotomie	1 (3,2%)	0
Žádná	11 (35,4%)	12 (41,3%)
Reoperace	7 (22,5%)	1 (3,4%)

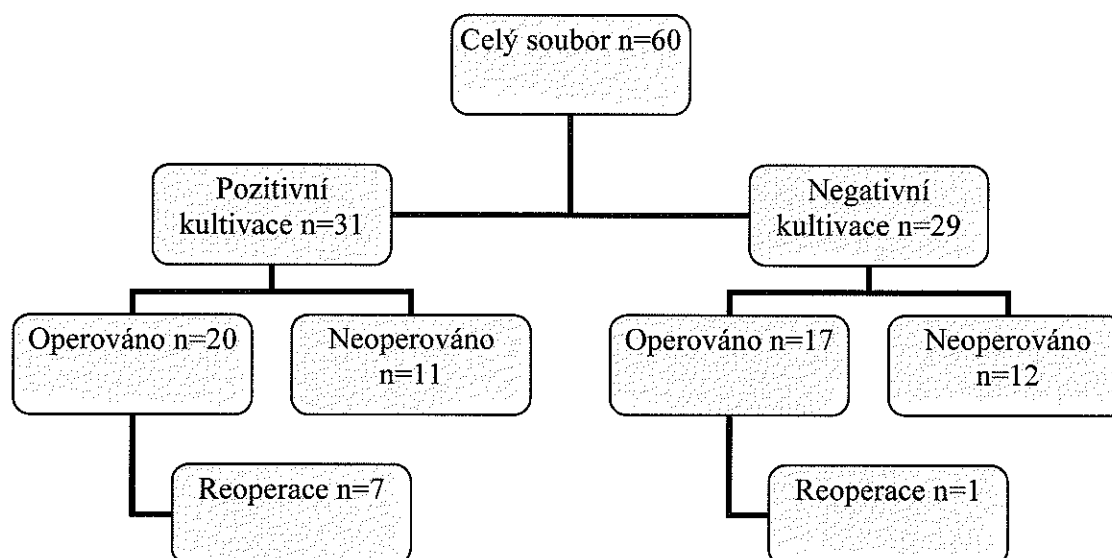
Konzervativně bylo léčeno 11 osob. Do této skupiny spadá 5 pacientů s alergickou rýmou, 3 pacienti s recidivujícími rinosinuitidami a 3 nemocní s chronickou rinosinuitidou bez polypů. Posledně jmenovaní pacienti odmítli operaci. Adenotomie byla provedena u 19 letého probanda a septoplastika u pacienta s nálezem deviovaného septa u chronické rinitidy. Reoperace (FESS) byly celkem u 7 pacientů (22,5%), u všech se jednalo o chronickou rinosinuitidu s polypy. U 5 z nich byly provedeny dvě reoperace, u zbývajících dvou pacientů byly reoperace celkem 3x. Do této skupiny patří pacienti operovaní, resp. reoperovaní v minulosti, užívající lokální kortikoidy a laváže Vincentkou bez dostatečného efektu, a proto tito jedinci podstoupili terapii lokálním antimykotikem.

Tabulka č.13: Neoperovaní pacienti – rozbor (CRS – chronická rinosinuitida, reCRS – recidivující rinosinuitida, ALRIN – alergická rinitida)

Diagnóza	Pozitivní kultivace (n=31) (počet neoperovaných n=11)	Negativní kultivace (n=29) (počet neoperovaných n=12)
Infekční CRS s polypy nosními	0	0
Infekční CRS bez nosních polypů	3 (9,6%)	0
reCRS bez polypů	3	1 (3,4%)
Izolovaný, jednotlivý nosní polyp	0	0
ALRIN	5 (16,1%)	11 (37,9%)

Zásadní rozdíl mezi oběma skupinami je v počtu reoperací. Zatímco v první skupině jsou reoperace u 7 pacientů (22,5%), v kontrolní skupině byla reoperace jen u 1 pacienta (3,4%). Pacienti, kteří nepodstoupili žádnou operaci byli 3 jedinci s chronickou rinosinuitidou (9,6%), resp. recidivou CRS a 5 (16,1%) pacientů s alergickou rinitidou. V kontrolní skupině vyšší počet neoperovaných (37,9%) odpovídá vyššímu zastoupení pacientů s alergickou rinitidou.

Obrázek č. 7: Schématické znázornění zastoupení operovaných a neoperovaných pacientů



Z přidružených nemocí se na čelní místo řadí astma bronchiální ve dvou případech (6,4%) a v kontrolní skupině ve 3 případech (10,3%), dále diabetes mellitus inzulin dependentní u jednoho pacienta (3,2%), v kontrolní skupině u dvou osob (6,8%). Jeden pacient (3,2%) byl léčen pro chronickou lymfatickou leukémii ve skupině s pozitivní kultivací, v době studie bez imunosupresiv. Procentuální zastoupení je počítáno z každé skupiny zvlášť, to znamená, v případě pacientů s pozitivní kultivací je výpočet ze 31 pacientů. Podobně je to v případě pacientů s negativní kultivací, kde procentuální zastoupení jedinců s přidruženým onemocněním je vypočítáváno z celkového počtu 29.

Tabulka 14 Přidružené nemoci

Diagnóza	Pozitivní kultivace (n=31) n(%)	Negativní kultivace (n=29) n(%)
Diabetes mellitus	1 (3,2%)	2 (6,8%)
Astma bronchiale	2 (6,4%)	3 (10,3%)
Chron. lymfatická leukémie	1 (3,2%)	0

Alergologické vyšetření prováděl erudovaný alergolog ve své ambulanci, který rovněž provedl klasifikaci a hodnocení výsledku dle kritérií a v terminologii platných pro alergology. Pozitivní testy na venkovní či domovní plísně byly v obou skupinách zastoupeny přibližně stejným počtem, u 2 případů (6,4%), resp. 3 případů (10,3%).

Pozitivní testy na jiné alergenů byly prokázány u 11 (35,4%), resp. 12 (41,3%) jedinců.

Tabulka 15 Alergologické vyšetření

	Pozitivní kultivace n=31	Negativní kultivace n=29
Pozit.testy na plísně	2 (6,4%)	3 (10,3%)
Pozit.testy na jiné alergenů	11 (35,4%)	12 (41,3%)

Lokální kortikoidy, Flixonase a Rhinocort užívalo v době studie 24 jedinců (77,4%), resp. 20 jedinců (68,9%). Pacienti bez terapie lokálními kortikoidy byli ze skupiny nemocných, kteří byli vyšetřeni poprvé u nás a po kultivačním průkazu plísni prodělali terapii antimykotikem. Další terapie nebyla nasazena pro dobrý efekt antimykotika.

Tabulka 16 Terapie lokálními kortikoidy

	Pozitivní kultivace n=31	Negativní kultivace n=29
Terapie probíhá	24 (77,4%)	20 (68,9%)
Bez terapie	7 (22,5%)	9 (31,1%)

Eosinofilní infiltrace, prokázána histopatologicky, byla přibližně stejná u obou skupin: 18 pacientů (58%), resp. 16 pacientů (55%).^(Tab.č. 17) Histologicky byla prokázána přítomnost plísni pouze u 1 pacienta.

Tabulka 17 Histologický nález

	Pozitivní kultivace (n=31)	Negativní kultivace(n=29)
Přítomnost eosinofilů	18 (58%)	16 (55%)
Směšená celulizace	13 (42%)	13 (45%)

Výsledky bakteriologického rozboru výplachu byly srovnávány jak mezi oběma skupinami navzájem, tak i v rámci skupiny, a to před a po terapii lokálním antimykotikem. *Staphylococcus epidermidis* byl zastoupen v obou skupinách nejčastěji, ve 27 případech, resp. 12 případech. Zajímal nás bakteriologický nález před a po terapii lokálním antimykotikem. Po terapii byl nález *Staphylococcus epidermidis* zredukován z 27 případů na 6 případů. Naopak *Staphylococcus aureus* byl prokázán před léčbou 7x a po léčbě se jeho přítomnost objevila 7 11x. Ojediněle byl vykultivován *Citrobacter*, *Corynebacterium*. Uvedené *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Citrobacter* vyrostly v materiálu od pacienta s leukémií a po přeléčení již nevyrostly. V kontrolních kultivacích vyrostly bakterie jen ojediněle (Tab. č. 18).

Tabulka č. 18: Bakteriální zastoupení u 31 pacientů = 62 odběrů na kultivaci. Odběry provedeny oboustranně.

	Pozitivní kultivace (n=62 – před Th)	Pozitivní kultivace (n=62 – po Th)	Negativní kultivace (n=58)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	11	4
<i>Staphyl.epidermidis</i>	27	6	12
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	2
<i>Corynebact.sp.</i>	4	1	3
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0
<i>Staphyl. warneri</i>	1	0	0
<i>Staphyl.lugdunensis</i>	1	0	1
<i>Streptococcus sp.</i>	2	2	2
<i>Staphyl.agalactiae</i>	1	0	0
<i>Strept.pneumoniae</i>	0	1	3
<i>Strept.viridans</i>	0	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	0

Zastoupení plísní: nejčastěji byla prokázána plíseň *Cladosporium*, dále *Penicillium* a *Aspergillus*. Jen v minimálním zastoupení vyrostly na půdách *Absidia*, *Mucor racemosus*, *Botrytis* apod. Oboustranně shodný nález byl u 18 nemocných. Po terapii lokálním

antimykotikem klesl výskyt Cladosporia z 28 na 13 případů, Penicillia z 11 na 3 případy a Asperilla ze 7 na 4 případy. Po opakované aplikaci lokálního antimykotika u těch pacientů, kteří byli pozitivní po prvním přeléčení, došlo k opětovnému poklesu Cladosporia a to až na 4 případy, Penicillia na 2 případy a Aspergillus se po druhém přeléčení nevyskytoval v nosním výplachu. Pacienti nebyli přeléčováni potřetí, protože jejich symptomy ustoupily, ačkoli byla prokázána pozitivní kultivace v jejich materiálu, takže další přeléčení nebylo indikováno.

Tabulka 19 Mykologická kultivace – přehled, celkový počet pacientů 31, celkem 62 odběrů z nosních dutin.

	N=62 před terapií	N=62 po terapii	N=12 (6 pacientů)
Cladosporium sp.	28	13	4
Acremonium sp.	2	2	0
Aspergillus sp.	7	4	0
Aspergillus.niger	0	2	0
Mucor racemosus	1	0	0
Mucor circinelloides	1	0	0
Alternaria sp.	3	4	2
Penicilium sp.	11	3	2
Botrytis sp.	1	0	0
Fusarium sp.	2	2	2
Herbarum	1	0	0
Asperg.clavatus	1	0	0
Trichoderma sp..	1	0	0
Absidia	1	0	0

Výsledky léčby

A) Klinické symptomy ustoupily u 28 (90,3%) pacientů po 8 dnech aplikací lokálního antimykotika ve formě nosních kapek.

Nedostatečný efekt terapie byl u 3 jedinců (9,7%) s diagnózou alergické rinitidy. Přetrvávala u nich vodnatá sekrece z nosu.

Tabulka 20 Pacienti s neúspěšnou léčbou lokálním antimykotikem

Diagnóza	Mykologická kultivace	Bakteriol. kultivace	Potíže
ALRIN	Cladosporium, Fusarium	Negativní	Vodnatá sekrece
ALRIN	Cladosporium, Alternaria	Staphyl.epidermidis	Vodnatá sekrece
ALRIN	Penicilium,Cladosporium	Negativní	Vodnatá sekrece

Žádný pacient (0%) neudával zhoršení.

B) Snášlivost léku byla dobrá, u nikoho se neobjevily vedlejší nežádoucí účinky či nesnášlivost léku.

C) Negativní kultivace byla po prvním přeléčení u 25 (80%) pacientů.

D) U 6 (19,3%) pacientů přetrvávala pozitivní kultivace i po přeléčení a u těchto byla osmi denní terapie lokálním antimykotikem zopakována. Po léčbě byl zopakován odběr a vyšetření a kulturační výsledek byl negativní.

Negativní kultivace byla i u pacientů nespokojených s léčbou.

E) Pacienti s negativní kultivací byli pozváni na kontrolní proplach za 2 měsíce a pak za 6 měsíců. U žádného z nich nebyla pozitivní kultivace při kontrole.

F) Terapii jsme opakovali u 6 pacientů (19,3 %), tito jedinci absolvovali osmi denní terapii a při další kontrole byli bez klinických symptomů a kulturační nález byl negativní.

7. DISKUZE

Od první zmínky o plísňovém onemocnění vedlejších nosních dutin Plaignaudem v r. 1792^(13,60) uběhlo více než 200 let. S rozvojem operačních technik jako je FESS, která umožňuje cílený odběr materiálu na kulturační a histologické vyšetření z paranazálních dutin, dále s rozvojem diagnostických metod, ať už histopatologických či metod zobrazovacích, dochází k názorovým změnám na původ, klasifikaci a terapii mykotických zánětů paranazálních dutin. Je vyslovena hypotéza, že alergická reakce na plísňové elementy v nosní dutině a vedlejších nosních dutinách může být v 5-7% (a podle jiných autorů až ve 20%) příčinou reoperací u chronických rinosinusitid.^(8,13,14,18,30,37) Toto zjištění mění zásadně pohled na mykózy vedlejších nosních dutin, a to z toho důvodu, že máme na jedné straně invazivní (infekční) mykózy s fulminantním průběhem a na druhé straně pomalý a dlouhodobý, chronický proces v rámci alergie a nikoliv infekce. Názory na terapii mykotických sinusitid prošly taktéž svým vývojem. V 50. letech 20. století byl jako jediná léčebná modalita používán Amphotericin B

v kombinaci s chirurgickým zákrokem, v posledních letech se objevují studie zabývající se uplatněním lokálních antimykotik^(52,53,64,78) a imunomodulátorů.⁽¹⁾

V úvodu naší studie jsme podali **přehled současných literárních údajů** týkajících se problematiky mykotických sinusitid. Ukázal snahu po systematictější dělení a definování onemocnění souvisejících s mykotickou infekcí, ale na druhé straně dosud panující rozdílnost názorů jak ve smyslu přeceňování významu mykotického původu řady chronických rinosinusitid, tak dosud nejednotným názvoslovím a definováním kritérií umožňujícím logické a systematické zařazení symptomatických jednotek až ke skepticizmu, že vše lze vysvětlit na základě mykotické infekce.

Retrospektivní studie pacientů s mycetomem je zaměřena na otázku, jak často je mycetom mylně diagnostikován jako cizí těleso v paranazální dutině a nakolik mycetom má nebo může mít odontogenní původ, zda je souvislost mezi onemocněním dentice a vznikem mycetomu.

Klinické symptomy mycetomu představuje nosní obstrukce, chronická sinusitida, tlakové bolesti obličeje. Nosní polypy a bakteriální superinfekce bývají spojovány s touto diagnózou.

^(61,62) V našem souboru udávali všichni pacienti tlakové bolesti obličeje, ke kterým se přidalo slzení stejnostranného oka ve 14% a dislokace bulbu v 7%, nosní polypy byly stejně procentuálně zastoupeny. Mukopurulentní, sýrovitý, jílovitý materiál, typický pro mycetom, byl nalezen peroperačně v dutinách. Tyto údaje jsou v souladu s literárními údaji.^(56,62,63)

Popisovaný kovový stín na CT/RTG snímcích⁽⁵⁾ byl v našem případě v 36% případů. De Shazo^(61,62) se ve svých pracích zaměřuje na diagnostická kritéria mycetomu a právě kovový stín na zobrazovacích metodách patří k jednomu z diagnostických kritérií mycetomu. Jeden proband našeho souboru na počátku 90. let podstoupil operaci dle Caldwell-Luca právě kvůli záměně mycetomu s kovovým stínem cizího tělesa. Dle zdravotnické dokumentace byl tento kovový stín mylně považován za zapadlou zubní výplň, nikoliv za projev mycetomu. Pacient podstoupil operaci v rozsahu stejném, jako by byla provedena operace pro diagnózu mycetomu, tudíž nedošlo k žádnému poškození pacienta. Peroperačně byly vybaveny hmoty typické pro mycetom, zapadlá zubní výplň nebyla nalezena a materiál byl podroben kultivačnímu vyšetření, které prokázalo neinvazivní přítomnost plísňových elementů.

Ve 34% předcházely zubní potíže rozvoji klinických symptomů typických pro mycetom. Sledovaní jedinci podstoupili ve 100% extrakci zubů pro rozsáhlou kavitu zubů s nebo bez amalgámu, zubní váček či okolní zánět nereagující kladně na antibiotickou léčbu. Víme, že bakteriální sinusitidy mají v 10-12% odontogenní původ.^(12,49) Kultivačně bývají prokázány

bakteriální patogeny jak aerobní, tak anaerobní. V dostupné literatuře nejsou uvedeny informace, zda byl kdy cíleně kultivován materiál získaný při sinusitidě i pro plísňové elementy. Zde vyvstává otázka, zda, popřípadě jak, vznik mycetomu souvisí se stavem chrupu. Má odontogenní původ? Má amalgam nějaký, popřípadě jaký, podíl na vzniku mycetomu? Souvisí přítomnost amalgamu s rozvojem mycetomu? V patofyziologii odontogenních sinusitid se uvádí, že příčinou vzniku je odontogenní infekce, endoalveolární chirurgie, periodontální chirurgie, s tím, že nejčastější příčinou je dentální absces a periodontální onemocnění, které vede k perforaci Schenidarianovy membrány. Další příčinou je vytvoření komunikace mezi dutinou ústní a paranazální dutinou během extrakce zubu. Bakteriální kolagenázy a lysozomy urychlují proces průniku infekce.⁽¹²⁾ Když vezmeme v potaz, že až 34% našich pacientů s mycetomem mělo provedenou extrakci zubu (jednoho a více) před rozvojem klinických příznaků mycetomu, je možné, že právě u nich mycetom souvisel se stavem jejich chrupu a dentálním zákrokem. Jako další možnou příčinou vzniku odontogenní sinusitidy je považováno onemocnění kořenového kanálu, který se však nevyskytl ani u jednoho našeho probanda. Ačkoliv literární údaje se nijak nezmiňují o možném podílu všech výše uvedených příčin na vzniku a rozvoji mycetomu, a popisují pouze bakteriální sinusitidy, myslíme si, že podobný mechanismus mohl probíhat i u našich probandů. Politi⁽⁴⁹⁾ sděluje ve své práci, že jak bakteriální sinusitida, tak i aspergilózní mycetom, jsou považovány za odontogenní a jejich vývoj je iatrogenní.

Některé studie popisují strukturální změny **amalgámu** nastupující s jeho věkem a s tím spojené vytvoření možné mikroskopické tratě umožňující průnik mikroorganismů z dutiny ústní do okolí.

Změny ve struktuře amalgámu v souvislosti s jeho stářím byly předmětem studie Boyera.⁽¹¹⁾ Autor zkoumal rozdíly ve složení amalgámu o stáří v rozmezí 2-25 let a zjistil, že zubní amalgám prochází změnami v jeho mikrostruktuře a obsahu, ale vcelku se jeho složení neliší od složení amalgámu nových, čerstvých. Změnám ve struktuře amalgámu^(11,19,40,45) je přikládán velký význam a jsou spojovány se vznikem zánětlivých procesů v dutině ústní a v okolních strukturách, jako jsou záněty paranazálních dutin, či kožní píštěle mezi dutinou ústní a vnějším prostředím.⁽⁴⁴⁾ Předpokládá se, že s věkem se amalgám smršťuje, takže postupem času již zcela nevyplňuje prostor, ve kterém je umístěn. Vznikají takto mikroskopické defekty, které mohou zasahovat až do zubního kořenového kanálového prostoru. Průnik mikroskopickým defektem je definován jako pasáž iontů, molekul, tekutin, mikroorganismů mezi stěnou zubní dutiny a zubní výplní, která je aplikována do této dutiny.

Mikroprůnik těchto látek je považován za příčinu vzniku hypersenzitivity zubů obsahujících restorativní výplně, dále za příčinu opakovaných zubních kazů, zánětu zubní dřeně a selhání odondotické terapie. Špatné uložení zubní výplně, její svrašťování během uložení, nepřilnutí k zubní stěně, deformace, změny velikosti v závislosti na teplotě, to vše může vést ke vzniku defektu, který slouží jako trať pro mikroorganismy a jejich produkty, aby vstoupily do dentice.⁽⁴⁰⁾

Další příklad strukturálních změn amalgámu popisuje Nakamura na případu odontogenní kožní fistuly v oblasti tváře a krční.⁽⁴⁴⁾ Fistula vzniklá jako důsledek zánětu zubní dřeně a chronické periapikální periodontitídy. Předpokládá se, že zánět vznikl z důvodu průniku amalgámu do zubní dřeně po 10 letech a působil zde jako antigen a vedl k chronickému zánětu, který vyústil ve fistulu.

A priori nedostatečná výplň zubních prostor včetně kořenových kanálů je další možnou cestou průniku mikroorganismů z dutiny ústní do okolních prostor.⁽¹⁹⁾

Veškeré tyto studie, zaměřené na možný vznik mikrodefektu a tím vytvoření komunikace mezi dutinou ústní a paranazální dutinou, jsou provedené jen in vitro. Je možné, že stejný mechanismus se mohl podílet na vzniku mycetomu u našich jedinců, dokázat však in vivo tento mechanismus vzniku nebylo možné. Můžeme se opřít o literární údaje a výsledky studií výše zmiňovaných autorů.

Antibakteriální vlastnosti amalgámu jsou předmětem několika studií a jejich závěry jsou rozporuplné. Dle některých autorů^(19,24,74) nemá amalgám žádný antibakteriální efekt. Dle jiných autorů závisí antibakteriální aktivita amalgámu na jeho stáří a složení.^(9,42,46,47) Amalgámy s vyšším podílem rtuti vykazují vyšší antibakteriální aktivitu. Záleží také na obsahu mědi a zinku, jejich vyšší množství má pozitivní vliv na antibakteriální schopnosti amalgámu, ale prioritní postavení zastává obsah rtuti. Nunez⁽⁴⁶⁾ popírá vliv podílu rtuti na antibakteriální vlastnosti a větší váhu klade na stáří amalgámu. Dle jeho pokusu in vitro antibakteriální vlastnosti klesají exponenciálně řádově v minutách a po 90 minutách se ustálí na 66%. Podobný pokus provedl Beyth,⁽⁹⁾ který prokázal inhibici bakterií trvající týden.

V našem případě se pomocí experimentu podařilo prokázat, že růst plísňových elementů se výrazně snížil za přítomnosti amalgámu. Přesto v našem retrospektivním souboru předcházely odontogenní potíže až v 34%. Je možné, že jeho antimykotické vlastnosti prokázané in vitro, ustupují s věkem amalgámu, podobně jako je to u jeho antibakteriálních schopností. Také je pravděpodobné, že u našich sledovaných jedinců se navíc jednalo o kombinaci vlivu změny struktury amalgámu věkem, vzniku mikrodefektu a mikrokomunikaci s dutinou ústní a paranazální dutinou a chirurgického zákroku v dutině ústní.

Všichni autoři se shodují, že je potřeba dalších studií a podrobného zkoumání vlivu amalgámu na lidský organismus. V dostupné literatuře není žádné zmínky, a to ani ve smyslu předpokladu a úvahy, že by amalgám měl souvislost s vývojem a vznikem benigní mykotické rinosinuitidy, ani jeho případné antimykotické vlastnosti. V tomto směru se nabízí předpoklad, že naše práce má prvenství a jistě by stálo za to v ní dále pokračovat.

Náše další studie byla zaměřena na **efekt lokálního antimykotika** u alergické mykotické neinvazivní rinosinuitidy. Jednotka AFS je podrobně rozebrána v kapitole zabývající se literárním přehledem této problematiky.

Alergická mykotická sinusitida a eosinofilní mykotická sinusitida jsou dvě diagnostické entity, které jsou předmětem současných mnoha studií se zaměřením na stanovení jejich definice, diagnostických kritérií a na určení jednotného terapeutického postupu. Obě tyto entity jsou považovány za základní příčinu neúspěchu chirurgických zákroků u chronických rinosinuitid a za základní příčinu jejich reoperací.

Úlohou plísní ve vzniku chronické rinosinuitidy se zabývají autoři Lara, Goméz,⁽³¹⁾ kteří prostudovali 400 případů operovaných sinusitid retrospektivně a našli v materiálech 25 pacientů s alergickým hlenem při sinusitidě. Zkoumali tuto skupinu a rozdělili ji na 2 části, na skupinu s plísněmi a bez plísní. Nenalezli výraznější rozdíly v anamnéze, rtg nálezích apod. a uvažují o etiologii a vzájemné souvislosti. Napadá je, že plísně nemusí být iniciátorem alergické reakce, ale mohou působit jako katalyzátor. Nepovažují za důležitý fakt průkazu plísní, ale přítomnost alergického hlenu, protože toto znamená určitý proces a z něj vyplývá specifický terapeutický postup (operace, kortikoidy, imunoterapie a hlavně upozornění na možnost recidiv onemocnění). Marple^(38,39) zdůrazňuje multifaktoriálnost v etiologii AFS – proč onemocní jen někteří jedinci, když vezmeme v úvahu ubikvitárnost plísní? Pro rozvoj AFS je potřeba predispozice jedince, nastartování alergické reakce s pomnožením eosinofilů, a pak samozřejmě expozice plísním. Samotná expozice plísním není dostačující k propuknutí AFS. Podle našeho názoru lze veškeré tyto úvahy a názory shrnout do této věty: u některých jedinců vyvolají plísně alergickou reakci, tyto řadíme do skupiny AFS, u jiných jedinců vyvolají plísněvé elementy eosinofilní zánětlivou reakci, tuto skupinu jedinců řadíme pod diagnostickou entitu EMRS. Plísně se vyskytují ubikvitárně. Proč u někoho dojde k rozvoji AFS, u jiného k EMRS a proč další jedinec zůstává zdravý, ačkoliv je taktéž vystaven plísním, není zatím úplně jasné. Víme, že v prvním případě se jedná o alergickou reakci, v druhém

případě o aberantní reakci imunitního systému a u jiných jedinců se expozice plísním nijak neodrazí na jejich zdravotním stavu.

Klinika: typický pacient je jedinec s atopií, astmatem, polypózou nosní či vedlejších nosních dutin. Onemocnění postupuje pozvolna a pacient nemusí pozorovat zpočátku žádné příznaky, proto se může stát, že masy vyplní dutinu a expandují do okolí a mohou někdy vést k mylné diagnóze mukokély. Na druhé straně může mylná úvaha o AFS vést k zásadnímu omylu, jestliže se jedná o nepoznaný invazivní mykotický proces.⁽²⁷⁾ U AFS nejsou vzácnou výjimkou kostní eroze, nejčastěji skrz zadní stěnu frontálního sinu, strop ethmoidů, lamina papyracea a expanze do orbity vedoucí k očním příznakům blíže uvedeným v kapitole AFS. Většinou je absence zánětlivých změn.⁽¹³⁾

Diagnóza je všeobecným velkým problémem diskutovaným v četných pracích. Jsou značné rozpory v diagnostických kriteriích. Jak již bylo dříve uvedeno, v zásadě panuje shoda ve 3 kriteriích, a to je přítomnost alergického hlenu, průkaz plísní histologicky nebo kultivačně či obojí metodou,⁽⁴¹⁾ a známky chronické rinosinuitidy na CT nebo MRI snímcích. Dle našich poznatků je průkaz plísní možný, ale je problematický. Je nejen potřeba spolupráce zkušeného mikrobiologa či histopatologa, ale je potřeba předem avizovat, že chceme toto konkrétní vyšetření. Důležitá je rovněž prevence kontaminace vzorku při manipulaci, zejména při přenášení z ambulance do laboratoře, ale také v rámci laboratoře při přenášení Petriho misek s naočkovaným materiálem na živné půdě a během přenášení a inkubace v termostatu. Naše zkušenosti s nálezy na zobrazovacích metodách jsou shodné s literárními údaji.

Podle některých autorů^(7,8,17,38,39,61,62) byla dříve pro stanovení diagnózy nutná zvýšená hladina IgG a IgE, pozitivní kožní testy a nosní polypy. Nosní polypy se vyskytují v 66%^(13,23,35) a 75%⁽⁴¹⁾ a v 90%.⁽⁵⁸⁾ Astma bronchiale bývá u těchto pacientů v 65%.⁽⁴¹⁾ Kožní testy jsou pozitivní pouze u 1/3 pacientů a vysoká hladina imunoglobulinů je asi u 50% jedinců,⁽⁴¹⁾ podle Serrana⁽⁶⁰⁾ ve 40-80%. Hladina protilátek pooperačně klesá a zvyšuje se před recidivou onemocnění. Předoperační podávání kortikoidů má vliv na množství eosinofilů v histologickém materiálu.⁽⁴¹⁾ Waxman⁽⁷⁷⁾ uvádí ve své práci, že sérová eosinofilie, zvýšená hladina protilátek, pozitivní protilátky proti plísním a pozitivní kožní testy se pohybují mezi 60-85%. Proto navrhuje, aby byla diagnóza AFS stanovena podle již dříve uvedených 3 kriterií a ostatní vyšetřovací metody by sloužily jen pro doplnění, protože nejsou pozitivní ve 100%. Dokladuje své závěry a výsledky na souboru 165 pacientů operovaných pro chronickou rinosinuitidu. K podobným závěrům docházejí i jiní autoři. Požadavky splnění 5 kriterií na stanovení diagnózy AFS byly v posledních letech překonány právě pro různou četnost výskytu a ponechána jen základní 3 kritéria, která jsou uvedena výše v textu. (

^{21,28,59,64,73,78)} My se kloníme k témuž závěru a myslíme si, že je postačující určit diagnózu na základě uváděných 3 kritérií.

Co se týče odběru na kultivaci, nepadá ani shoda ve způsobu odběru materiálu. Doporučuje se odběr materiálu pouze peroperačně. Podle autorů z Mayo Clinic je dostačující proplach nosní dutiny podobným způsobem, jak je uvedeno v naší práci. Důležité je dodržet sterilitu odběru, jednotnost postupu a zamezení kontaminace. Kultivační průkaz plísni je považován za hodnotný a jsou odmítány námitky, že plísně jsou ubikvitární a tudíž přítomny i u zdravých jedinců. Je zde analogie s alergickou bronchopulmonální aspergilózou, u které je kultivační průkaz plísni ve sputu považován za dostatečný. ^(26,37) Podle jiných autorů je kultivace u AFS až v 37% negativní. ⁽¹⁷⁾ V některých pracích se uvádí, že negativní kultivace nevylučuje plísňové onemocnění. Může se jednat o chybu v laboratoři (laboratoře mají různou kapacitu a různou pravděpodobnost kontaminace), také jsou některé kmeny, které jsou výrazně citlivé na zacházení a není snadné je vykultivovat a za třetí, mohou být plísně v tak malém množství, že jsou běžnými metodami nedetekovatelné. ^(38,50) Podle našich zkušeností, je nutný pečlivý odběr, rychlé dodání do laboratoře, nejlépe do 1 hodiny, dále je nutná prevence kontaminace a brzké zpracování vzorku, aby byly prokázány plísně. Nejčastěji vykultivovaným plísňovým organismem bývá *Alternaria alternata*, *Bipolaris*, *Curvularia* a *Aspergillus species*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium*. Na pracovišti v Mayo Clinic našli v průměru 2,7 plísni u jednoho pacienta, výsledky u zdravé populace byly obdobné. ⁽⁴¹⁾ Naše výsledky se od těchto údajů liší tím, že v naší kontrolní skupině zdravých jedinců neměl pozitivní kultivaci na plísně ani jeden z nich. Jednalo se o příslušníky zdravotnického personálu, který byl v četném kontaktu s pacienty. Vezmeme-li v úvahu ubikvitární výskyt plísni, pak se tento nález neshoduje s žádným literárním údajem. Odběry u zdravých jedinců byly provedeny stejným postupem, jako byly provedeny odběry u nemocných jedinců. Manipulace se vzorky a laboratorní zpracování byly rovněž identické. Jako možné vysvětlení se nabízí nízký počet členů souboru, tento soubor činilo jen 10 členů. Je možné, že pokud bychom měli soubor o větším počtu zdravých jedinců, pak by podíl pozitivních kultivací byl jiný.

Role bakteriální flóry v rozvoji mykózy je málo diskutována a ne zcela ujasněna. Nejčastěji bývá vykultivován *Staphylococcus aureus*, ⁽⁶⁵⁾ jemuž se nedává klinický důraz, protože nebyl zjištěn efekt po přeléčení protistafylokokovými antibiotiky. Vystává otázka, jakou roli hrají bakteriální kmeny v rozvoji mykóz dutin. Jsou buď pasivní a nijak se nepodílejí na onemocnění nebo participují jiným neobjasněným mechanismem. Zvažuje se podíl superantigenů mikrobů, které působí jako aktivátory imunitní reakce a napomáhají k rozvoji

chronického eosinofilního zánětu respirační sliznice. V oblasti dutin je to AFS a např. v dolních dýchacích cestách nedochází k rozvoji astmatu a ABPA. V našem souboru převažovaly kmeny *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* u jedinců s pozitivní mykotickou kultivací, což je v souladu s literárními údaji. Jejich výskyt klesl po přeléčení lokálním antimykotikem. Cytologa je vždy zapotřebí upozornit, aby se zaměřil na plísně a použil speciální metody barvení (Groccot, Fontana Mason, Gomori). Histologicky je možné odlišit invazivní a neinvazivní proces. U AFS je průkaz hyf bez známek invaze do tkání, tedy v hlenu nebo na povrchu sliznice. ⁽¹⁴⁾

Eosinofilní rinosinitida (EMRS) je považována za projev systémové dysregulace imunologické kontroly. V histologickém obraze jsou zastoupeny eosinofily a produkty jejich degradace, které obklopují hyfy. Pokud srovnáme EMRS a AFS, pak v klinice mají společné rinosinitidy, nosní polypy, opakované operace FESS, stejně jako histologické, cytologické a mikrobiologické laboratorní výsledky. Věkové zastoupení je prakticky stejné v obou skupinách, větší podíl mužů je přičítáno jejich profesi a většímu vystavení se venkovním plísním. ⁽²⁰⁾ Výrazný rozdíl je v podílu astmatu a aspirin senzitivitě. Zatímco necelá polovina pacientů s AFS trpí astmatem, u EMRS jednotky to je až 93%. Stejně tak aspirinová senzitivita je jen v 13% u AFS, proti 54% u EMRS. U obou skupin je zvýšená hladina IgE, ale u EMRS je zjištěn v 25% deficit IgG1. ⁽²⁰⁾

Námi vyšetření pacienti s diagnózou chronické rinosinitidy, recidivující rinosinitidy a alergické rinitidy, podle našeho názoru spadají do skupiny uvedené jednotky AFS. Věkové rozložení i s průměrným věkem odpovídá výše uvedeným literárním údajům, taktéž i zastoupení pohlaví. Mírně převažovali muži. Nejvíce bylo pacientů trpících chronickou rinosinitidou s polypy nosními a recidivující rinosinitidou. V součtu tvořili pacienti s rinosinitidou 74%. Zbývající necelou čtvrtinu pokryli pacienti s alergickou rinitidou. Operaci podstoupilo celkem 65% jedinců, z toho 22,5% bylo reoperováno. Reoperace jsou zcela ve shodě s literárními údaji. Všichni neoperovaní pacienti podstoupili operace v minulosti a nyní absolvovali terapii lokálním antimykotikem z důvodu nedostatečného efektu chirurgické a konzervativní léčby (lokální kortikoidy, laváže Vincentkou dlouhodobě). Neoperovaní jedinci byli ve většině případů jedinci vyššího věku, kteří buď operaci odmítli a žádali pouze zprůchodnění nosu, či z naší strany byla navržena jen polypektomie a lokální kortikoidy. Astma bronchiální bylo pouze u 2 nemocných, což činí 6,5%. Tento údaj se dosti liší od autorů, ⁽²⁰⁾ kteří uvádějí až 41% astmatu u pacientů s AFS. Nízký počet pacientů s astmatem může být dán tím, že jsme sem zařadili pouze pacienty s prokázaným astmatem a nikoliv jedince s např. hyperreaktivitou bronchopulmonální. U 41% nemocných byly

pozitivní testy na plísňě či inhalační alergeny, což by odpovídalo popisovaným literárním údajů o pozitivě 1/3 pacientů. Kultivačně jsme prokázali nejčastěji *Cladosporium*, dále *Penicilium*, *Aspergillus species* a *Alternaria alternata*. Ostatní plísňové organismy byly zastoupeny jen ojediněle. Naše výsledky jsou odlišné od autorů, ⁽¹⁷⁾ což může být způsobeno i jinými geografickými podmínkami, ze kterých pochází jejich soubor. Nami použité kultivační půdy a teplotní rozsah při kultivaci pokrývají celé spektrum možných plísňových elementů. Pokud by se objevila námitka, že odběr materiálu nebyl prováděn z dutiny maxilární, pak dle literárních údajů je flóra stejná jak v dutině nosní, tak i v oblasti vývodu čelistní dutiny. Odlišný nález měli pouze autoři kteří srovnávali kultivace zvláště z dutiny nosní a zvláště dutiny maxilární u pacientů zaintubovaných a s nazogastričnou sondou. U těchto pacientů se kultivační nálezy lišily. Odlišné nálezy se přičítají osídlení sondy a vlivem sondy na ventilaci dutiny. Zajímavý byl bakteriologický nález, který byl zcela odlišný u obou skupin. Nemocní s negativní kultivací na plísňě, měli i chudší bakteriální nález. ^(tab.č.9) Z patogenů převažoval zlatý stafylokok, což je ve shodě i s literaturou. ^(60,63) Domníváme se, že naši pacienti se rekrutují ze skupiny pacientů nemocných AFS, i když ne ve všech ukazatelích je shoda s literárními údaji.

Terapie: V léčbě AFS a EMRS není stanoven jednotný postup. V současné době je příklon k použití kombinace chirurgického přístupu a podávání systémových a lokálních kortikoidů a podání antibiotik v případě bakteriálních rinosinusitid. Upustilo se od podávání systémových antimykotik. Nově jsou začleněna do léčebného algoritmu lokální antimykotika a imunopreparáty.

Chirurgická terapie: je doporučována metoda funkční endoskopické endonazální chirurgie s cílem odstranit zbytnělou sliznici a zajistit ventilaci paranazálních dutin. Důležité je vytvořit anatomické podmínky pro ventilaci dutin, pro clearance – obnovení hlenotvorby s obnovením funkce řasinek, dále vytvoření cesty pro aplikaci laváží či medikamentů ve spreji.

Medikamentózní terapie

Jsou doporučovány dlouhodobě lokální kortikoidy, lokální antimykotika, ^(7,22,38,39) proplachy dutiny nosní a vedlejších nosních dutin, imunoterapie, systémové kortikoidy a systémová antimykotika.

Terapie orálními kortikoidy vyplývá z alergické etiologie nemoci. Léčba se řídí schématem zvyklým při jiných alergických nemocech a názory na její zahájení a délku trvání se liší. Někteří autoři doporučují podávání kortikoidů předoperačně s tím, že v řadě případů dochází k ústupu nálezu a proces vyžaduje operační zásah menšího rozsahu. Pooperačně se

doporučuje podávat kortikoidy pro zmenšení pooperačních edémů a na podporu chirurgické intervence v rozmezí od několika dní až po několik měsíců (12 měsíců) podle různých autorů. Pokud není obstrukce vývodů dutin, lze recidivu zvládnout podáváním kortikoidů. Někteří vyslovují obavu, že při několikaměsíčním podáváním systémových kortikoidů může dojít k poklesu imunokompetence hostitele a zvratu v invazivní formu onemocnění. Nebyl však dosud popsán žádný případ.^(18,75) Na našem pracovišti jsou podávány systémové kortikoidy 10 dní před operací a jejich podávání se pooperačně postupně snižuje, až k jejímu vymizení 3. pooperační den. Podobné schéma podávání systémových kortikoidů mají autoři,^(4,29) kteří aplikují kortikoidy 1-2 týdny před operací. Avšak pooperačně se jejich doba podávání liší. Adelson⁽⁴⁾ navrhuje pokračovat v podávání systémových kortikoidů po dobu jednoho měsíce od operačního zákroku. Adelson podává kortikoidy společně s antibiotiky před operací i pooperačně.

Aplikace lokálních kortikoidů vede ke zklidnění lokální reakce a v jejich podávání nejsou žádné rozpory v literárních údajích. Jedinci v našem souboru užívali lokální kortikoidy ve shodě se zaužívaným schématem aplikace kortikoidů ve spreji.

Od laváží se očekává mechanické snížení koncentrace, až odstranění alergenu, tj. vyplavení plísňových elementů. Laváže nepůsobí pouze na patogen, ale rovněž příznivě podporují serózní sekreci, umožňují aktivitu řasinek. Například Vincetka působí navíc mukolyticky. Záleží na technice provedení laváže a taktéž na frekvenci, s jakou jsou laváže prováděny. Proud výplachu může být nejen v předklonu pacientem nasáván, ale může být i aktivně vstříkáván do nosních dutin.

Tady však vyvstává námitka. U alergiků je hlen více viskózní a je tedy otázkou, zda prostým proplachováním nosu a vedlejší nosní dutiny je možné docílit odplavení viskózního hlenu s alergeny. Zkušenosti s našimi pacienty by toto potvrzovaly, protože všichni pacienti s diagnózou rinosinusitidy prováděli laváže Vincentkou či slanou vodou dlouhodobě a bez efektu.

Imunomodulační terapie má zvláštní postavení v terapii AFS, jelikož názory na ni jsou značně kontroverzní. Má vliv na četnost recidiv a délku remise, ale samotná imunoterapie není dostačující, je nutno ji použít v kombinaci s výše uvedenými terapeutickými možnostmi. Marple⁽³⁹⁾ doporučuje podávání imunomodulátorů v délce 3-5let a prezentuje na svém souboru vymizení recidiv po dobu podávání léků. Autor upozorňuje na skutečnost, že preparát může obsahovat jen část plísní, protože ne všechny plísně lze prokázat a tudíž mohou být kmeny, které při přípravě preparátu mohou uniknout pozornosti a terapie nebude účinná. Jiný názor na postavení imunopreparátů mají autoři, kteří doporučují aplikaci modifikátorů

leukotrienu, anti-IL-6 protilátky a desenzibilizaci aspirinem. U eosinofilní mykotické rinosinuity se jeví slibně preparát imatinib, který redukuje počet eosinofilů a mastocytů. ⁽¹⁾ V našem souboru žádný jedinec neužíval imunopreparát.

Antibiotika mají své opodstatnění nejen v případě bakteriální superinfekce. Bylo zjištěno, že například protizánětlivé vlastnosti makrolidů lze využít i v léčbě AFS a EMRS. Makrolidy inhibují zánětlivé mediátory a mají pozitivní vliv na tkáňovou reparaci. Antibiotika u našich pacientů nebyla indikována.

Systémová antimykotika nejsou dle některých autorů indikována a je poukazováno na jejich toxicitu. ^(14,66,67) Dle jiných autorů však systémová antimykotika mají své místo i přes jejich toxicitu. ^(29,56,64) Jejich zastáncem je například Revankar, který považuje amphotericin B za indikovaný i v případě AFS, a to vzhledem k jeho širokému spektru účinnosti a jeho roli v imunomodulaci. ⁽⁵⁶⁾

V terapii AFS se jeví nadějně nově zkoušená lokální antimykotika, která se aplikují do nosní dutiny s cílem vymýtit plísňové elementy a tak odstranit alergen. Od této terapie se očekává snížení počtu reoperací a prodloužení doby remise. ^(1,52,53,64,78)

U našich probandů byl podáván preparát z řady azolů Mycomax (150 mg kapsle) upraven do formy nosních kapek rozpuštěním ve 20 ml sterilního vodného roztoku, podáván 4x denně oboustranně 0.5 ml po dobu 8 dní. Léčebný efekt, který byl posuzován ústupem klinických potíží a negativní kontrolní mykologickou kultivací dosáhl 90,3%. Probandi byli sledováni po dobu 1 roku. Léčebné účinky našeho preparátu se liší od účinků, které sdělují jiní autoři. Shirazi ⁽⁶⁴⁾ testoval účinnost antimykotika in vitro a výsledky jeho studie ukazují, že amphotericin B v dávce 100 mikrog/ml podávaný po dobu 6 týdnů nemá in vitro žádný účinek proti plísním. Naopak, vodný roztok amphotericin B v dávce 200-300 µg/ml podávaný 2x denně po dobu 6 týdnů, podle Shiraziho vykazuje in vitro antimykotické vlastnosti. Autor upozorňuje na nutnost čerstvé týdenní přípravy preparátu pro zachování jeho účinnosti. Sděljuje, že dosavadní, komerčně nabízený amphotericin B spray v dávce 100 µg/ml nemá antimykotické účinky. Wechsta ⁽⁷⁸⁾ ve své práci zkoumá efekt amphotericinu B aplikovaného ve formě nosního spreje po dobu 2 měsíců a srovnává ji s kontrolní skupinou, která prováděla jen nosní laváže po stejnou dobu. Užíval koncentraci 3mg/ml a podle jeho názoru se tento preparát jeví jako adekvátní terapeutikum proti většině plísním. Ponikau se zabývá efektem lokálního antimykotika v několika svých publikacích. Popisuje například studii, která vykazuje zlepšení stavu u 35% pacientů po 3 měsíční lokální aplikaci amphotericinu B v roztoku sterilní vody v dávce 0.1mg/ml 2x denně. V jiné studii popisuje efekt 75%. ⁽⁵⁰⁾ Ponikau zkoušel také efekt jiného antimykotického preparátu – itraconazolu, léčebný efekt

byl 48%.⁽⁵³⁾ Nejvýraznějšího efektu dosáhl Ponikau ve studii, kdy aplikoval amphotericin B po dobu 3 měsíců v dávce 100 µg/ml 2x denně u 51 pacientů.⁽⁵³⁾ Uvádí, že neúspěšný léčebný efekt byl pouze u 25% pacientů, u všech ostatních jedinců došlo ke zlepšení stavu ve smyslu ústupu klinických potíží, či ústupu patologického nálezu dle endoskopického vyšetření. V r. 2005 popisuje Ponikau studii randomizovanou, dvojitě slepou, kdy aplikoval 250 µg/ml amphotericinu po dobu 6 měsíců jedné skupině probandů a ve druhé skupině bylo podáváno placebo. Z počátečních 30 jedinců jen 24 z nich dokončilo studii a ve sledované skupině zůstalo jen 10 probandů. Efekt terapie byl 90%, avšak toto procento je pouze z 10 sledovaných.⁽⁵²⁾ Ponikau na základě svých studií doporučuje podávat lokálně amphotericinB v dávce 4x100 µg /mL ve formě spreje v délce užívání 4-12 týdnů. Přerušeni či nedodržení tohoto postupu podle něj vede k recidivě nemoci během týdnů nebo měsíců. Současně se mají provádět laváže slanou vlažnou vodou.

V podávání lokálních antimykotik jsou jiné publikace velice skoupé na informace, v pracích^(7,22,38,39) jsou odkazy na ostatní publikace navzájem a chybí dávkování a délka podávání. Doporučuje se podávání antimykotik hned pooperačně. Udává se, že rezistence na antimykotika nepřesahuje 15% a podle literárních sdělení rezistence nenarůstá a naopak, citlivost na např. flukonazol se zlepšila.

U nás není amphotericin B spray registrovaný a ani žádné jiné lokální antimykotum, které by bylo možno použít do dutiny nosní.

V zásadě lze shrnout novodobé názory na terapii alergických mykotických rinosinitid do tohoto postupu: po operaci metodou FESS s peroperačním proplachem antimykotikem, následuje podávání lokálních kortikoidů, proplachy dutiny nosní slanou vodou, pro podávání lokálních antimykotik není blíže specifikována dávka, ani doba podávání. Užívání systémových kortikoidů se liší v dávkování a i délce užívání.^(8,30)

Tabulka 21 Navrhovaný terapeutický protokol

FESS s peroperačním proplachem antimykotikem.
Lokální kortikoidy.
Laváže nosní dutiny slanou vodou.
Systémové kortikoidy.
Topická antimykotika.

Protože není žádná prospektivní studie nebo vědecký důkaz pro jakoukoli terapeutickou modalitu, jsou potřebné další studie AFS.⁽⁸⁾ Optimistické se jeví podávání lokálních antimykotik, jak potvrzují i naše výsledky. Takový výzkum vyžaduje pochopení onemocnění, stanovení definice onemocnění a diagnostických kritérií.⁽⁸⁾ Alergická rinosinitida je málo poznaná klinická jednotka, s množstvím diagnostických a terapeutických dilemat a ideální dlouhodobé sledování není stanoveno.⁽¹³⁾ Přikláníme se k vytvoření projektu s cílem dlouhodobého (několikaletého) sledování pacientů s diagnózou chronické rinosinitidy, u kterých bude pečlivě odebírán materiál ke zpracování pro průkaz plísní, a v případě positivity přeléčení těchto pacientů lokálním antimykotikem souběžně s podáváním lokálních kortikoidů a lavážemi. V našem souboru nebyla žádná recidiva po ročním sledování a nebyla pozitivní mykologická kultivace. Zajisté by bylo žádoucí zjistit stav pacientů v průběhu několikaletého pozorování. A v případě roky trvajících dobrého efektu terapie lokálním antimykotikem by tato terapie znamenala revoluci v léčbě chronické rinosinitidy s ekonomickým dopadem a zejména by tuto léčbu ocenili pacienti, u kterých by došlo ke zlepšení kvality života.

8. Závěry

1: Stručný literární přehled současné problematiky mykotických rinosinitid

Seznam přečtené literatury uvedený na konci této práce představuje jen selektivní výběr reprezentativních prací z celkového počtu 185 publikací, které jsem pro rozšíření informací o problematice mykotických rinosinitid přečetla. Některé práce se opakují, jiné uvádějí kasuistiky nemající přímou souvislost k danému tématu, či z publikací nevyplývají podnětné závěry. Z těchto důvodů je na konci práce uvedeno méně než polovina všech publikací, které jsem při studiu mykotických sinusitid nashromáždila.

Obecně lze říci, že názory na invazivní mykózy se v různých publikacích vcelku shodují, je zde zřetelný posun od používání amphotericinu k novým antimykotickým medikamentům při srovnání prací například z 50. let minulého století a prací novějších.

Stran mycetomu nebyly diagnostické a terapeutické rozpory ani v raných počátcích publikací. Podstatná změna, která je patrná při čtení publikací na téma mycetomu je ta, že od cca 70. let minulého století s nástupem FESS se mění tzv. zlatý standard v terapii mycetomu ve prospěch FESS a operace podle Caldwell- Luca se ponechává pro případy, které nejsou řešitelné metodou FESS.

Největší rozpaky panují v definici, klasifikaci a terapii AFS a EMRS. Z některých prací není patrné, zda autor sděluje informace o AFS, či o EMRS. Obě tyto entity se v pracích prolínají, zaměňují, či pojmenovávají jiným názvoslovím. Pod názvem chronická rinosinusitida s nálezem plísni je v některých případech popisována jak AFS, tak EMRS. Kvalitní přehledné literární sdělení, co se týče klasifikace, diagnostiky a terapie mykotických rinosinuzitid, je sdělení Adelsona.⁽⁴⁾ Ostatní práce neuvádějí zcela jednoznačně, jaký je rozdíl mezi AFS a EMRS a tak tyto obě entity někdy splývají v jeden nepřehledný celek, o kterém se střídavě píše v různých odstavcích a není srozumitelné, kterou entitu má autor na mysli, či je vůbec rozlišuje. Často je zmiňován alergický hlen jako jedno z kritérií pro stanovení diagnózy u AFS. Avšak tento hlen je v některých literárních sděleních popisován i u EMRS, nad čímž se však autoři nepozastavují. Znamená to, že alergický hlen u obou těchto entit je totožný? Podle definice a popisu v některých publikacích se jeví, že ano. Některé práce se o definici alergického hlenu nezmiňují a tak ponechávají tuto otázku nezodpovězenou.

Stran terapie AFS či EMRS ve většině studií chybí kontrolní skupina probandů. V těchto studiích autoři sledovali určitý počet jedinců, které přeléčili roztokem amphotericinu B o různé koncentraci a po různě dlouhou dobu. Avšak chybí kontrolní skupina, se kterou by bylo možné srovnávat jejich výsledky. Značná část studií se zabývá léčebným účinkem antimykotika in vitro. Ponikau má ve svých studiích jak skupinu jedinců přeléčených antimykotikem, tak i kontrolní skupinu, čímž jeho práce nabývá na významu ve svém sdělení. Závěrem lze říci, že nelze jednoznačně určit, jaká je definice AFS a EMRS, v čem přesně se tyto dvě jednotky liší a proč. Objevují se počáteční údaje o výsledcích s terapií lokálními antimykotiky, ze kterých jen malá část má validní hodnotu pro praktické použití.

Klinické závěry z literárního přehledu:

V případě průkazu invazivní mykotické rinosinuzitidy neprodleně zahájit terapii systémovými antimykotiky z důvodu možného fulminantního průběhu nemoci.

U mycetomu stav řešit pouze operačně bez podávání systémových antimykotik. Kovový stín při vyšetření zobrazovacími metodami nezaměnit za cizí těleso v dutině. Ať už se jedná o mycetom, či cizí těleso, v obou případech je operační řešení indikováno.

U alergické mykotické rinosinuzitidy stanovit diagnózu na základě již dříve uvedených 3 kritérií s důrazem na pečlivý odběr materiálu. V případě expanze do okolních struktur

postižené dutiny vyloučit prostou mukokélu a hlavně invazivní mykózu. Zahájit terapii v pořadí - chirurgický výkon s peroperačním proplachem antimykotika, s následnými lavážemi dutiny, podáváním lokálních kortikoidů a lokálního antimykotika. Preskripce systémových kortikoidů před operací nebo pooperačně je metodou volby, imunoterapie je na zvážení specialisty. Pacienta nutno sledovat endoskopicky, při recidivě nemoci přeléčit orálními kortikoidy a při pozitivní mykologické kultivaci zopakovat podání lokálního antimykotika.

2: Vlastní soubor nemocných s mycetomem – retrospektivní studie

Náš soubor představuje 44 pacientů u kterých se projevovaly jednostranně potíže v oblasti paranazálních dutin v 64%. Kovový stín na zobrazovacích metodách, který je typický pro mycetom byl prokázán v 36%. Chirurgický výkon provedený metodou dle Caldwell-Luca v 6,8% a metodou FESS v 88,7% absolvovali všichni jedinci, vyjma dvou pacientů. Lokální antimykotika byla podávána v 9% případů. Pooperační zlepšení udávali všichni pacienti. Recidiva se objevila u jednoho nemocného, který měl přidruženou leukémií. V našem případě předcházely zubní potíže u 15 jedinců, což představuje 34%. Ve všech případech byly zuby extrahovány, jednalo se o rozsáhlé kavity s amalgámem či bez amalgámu, zubní váčky a periodontální zánětlivé procesy neúspěšně léčené konzervativní metodou.

Na základě informací z literatury a na základě naší studie nám vyplývají tyto závěry, co se týče mycetomu: mycetom se projevuje jako jednostranná recidivující sinusitida nereagující na klasickou antibiotickou terapii kombinovanou s výplachy paranazálních dutin. Při vyšetření zobrazovacími metodami je patrný kovový stín, který může vést k mylné diagnóze cizího tělesa v dutině. Chirurgický výkon FESS a odstranění hmot se zajištěním ventilace dutiny se jeví dostatečný. Antimykotika nejsou indikována. Nebývají recidivy.

Další studie zaměřené na určení souvislostí odontogenních potíží s možným rozvojem mycetomu jsou na místě.

3. Laboratorní experiment (in vitro) – efekt zubní výplně (amalgámu) na růst plísní

V našich experimentech prováděných in vitro jeví amalgám antimykotické účinky na kultury plísní. Jako možný ko-etologický faktor pro vznik mykotické sinusitidy se jeví vlastnost amalgámu měnit svojí velikost a strukturu s věkem. Jeho smrštěním, zmenšením a dále posunutím směrem ke kořenům zubů a eventuálně do paranazální dutiny vzniká mikroskopický defekt, který umožňuje komunikaci mezi paranazální a ústní dutinou a tím

zároveň trať pro průnik patogenu. Tady se nabízí velký prostor pro další výzkum pro průkaz podílu zubní výplně - amalgámu na rozvoji a vzniku benigní mykotické rinosinuitidy.

Je tedy pravděpodobné, že při proniknutí zubní výplně při přeplňování kořenových kanálků zubů korespondujících s čelistní dutinou existují předpoklady pro rozvoj mykotické sinusitidy. Výplň v dutině tedy představuje rizikový faktor. A podporuje zpochybňované názory o tom, že mykotická rinosinuitida není odontogenní.

4: Klinická studie – efekt lokálního antimykotika na vlastním souboru pacientů

Léčebný efekt námi podávaného lokálního antimykotika Mycomax 150 cps rozpuštěného ve 20ml vodného roztoku, podávaném 4 x denně oboustranně v dávce 0,5ml po dobu 8 dní, byl prokázán na našem souboru pacientů v 90,3%. Léčebný účinek preparátu byl posuzován podle ústupu klinických potíží pacientů, podle nálezu při endoskopickém vyšetření nosních a paranazálních dutin a podle kontrolní mykologické kultivace. Naše práce potvrdila původní předpoklad efektu lokální terapie antimykotiky v případě alergické mykotické rinosinuitidy. Myslíme si, že zavedení námi určeného postupu vyšetřování a terapie by vedlo ke snížení počtu operovaných jedinců a taktéž ke zkvalitnění života jedinců po operaci.

9. Souhrn

V současné době dělíme mykotické rinosinusitidy na invazivní a neinvazivní na základě histologického průkazu invaze do tkání. V případě invazivních rinosinusitid je důležité ihned zahájit terapii z důvodu možného fatálního průběhu nemoci. Neinvazivní mykotická forma zvaná mycetom, fungus ball, se projevuje typickým kovovým stínem na RTG/CT snímcích imitujícím cizí těleso. Chirurgické řešení je postačující, antimykotika nejsou indikována. V dostupné literatuře panují rozdílné názory na patogenezi, diagnostická kritéria a na terapii u AFS a EMRS. Řada autorů se jejich klasifikaci vyhýbá, není jednota v názvosloví. Názory na roli plísňových elementů v patogenezi AFS a EMRS jsou dvojí: plísně jsou hlavním činitelem a plísně jsou jen katalyzátorem ve vzniku onemocnění. Původních pět kritérií pro stanovení diagnózy AFS bylo v současné době zredukováno na tři kritéria – přítomnost alergického hlenu, pozitivní průkaz plísňových elementů, ať už histologicky či kultivačně nebo mikrobiologicky, průkaz chronické rinosinusitidy na zobrazovacích metodách. V terapii se doporučuje chirurgické řešení s cílem zabezpečení ventilace dutiny, laváže slanou vlažnou vodou pro mechanické odplavení plísňových elementů, lokální či systémové kortikoidy. Nově se objevují studie, které se zabývají efektem lokálního antimykotika amphotericin B in vitro nebo in vivo.

Vyšetřovali jsme retrospektivně soubor 44 pacientů s diagnózou mycetomu. Předcházející zubní potíže se u pacientů vyskytly v 34%. Dle našich výsledků vyplývá, že je možný odontogenní původ mycetomu.

V našem laboratorním experimentu jsme se zaměřili na vliv amalgámu na plísně. Kolonie plísní, kam byl přidán amalgám, zastavila růst v rozsahu 2 cm kolem amalgámu. V našem in vitro experimentu prokázal amalgám antimykotické vlastnosti.

Náše klinická studie experiment představoval skupinu 31 pacientů s pozitivním průkazem plísní v proplachu z místa vývodů paranazálních dutin, kteří se podrobili léčbě lokálním antimykotikem mycomax csp 150 mg upraveného do formy vodních nosních kapek. Léčebný efekt byl posuzován podle kontrolního kultivačního nálezu plísní a dle klinických symptomů. Na základě těchto kritérií byl léčebný efekt námi podávaného antimykotika 90,3%. Pacienti byli sledováni po dobu 1 roku.

Z výsledků naší práce vyplývá, že je možný odontogenní původ mycetomu. Amalgám vykazuje antimykotické vlastnosti in vitro. Aplikace lokálního antimykotika v případě AFS má své opodstatnění.

10. Literatura

1. Smrkl, D., Murray, J.J.: Alternative medical treatment strategies for chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis. *Curr Opin in Otol Head and Neck Surg*, 13, 2005, s. 55-59.
2. Allphin, A.L., Strauss, M., Abdul-Karin, F.W.: Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope*, 101(8), 1991, s. 815-20.
3. Abzug, M.J., Walsh, T.J.: Interferon gamma and colony stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *The Ped Inf Disease J*, 23(8), 2004, s. 769-773.
4. Adelson, R.T., Marple, B.F.: Fungal rhinosinusitis: State-of-the-art diagnosis and treatment. *The Journal of Otolaryngology*, 34 (S1), 2005, s. S18-S23.
5. Aribandi, M., McGiy, V.A., Bazan III, C.B.: Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*, 27, 2007, s. 1283-1296.
6. Bartynski, J.M., McCaffrey, T.V., Frigas, E.: Allergic fungal sinusitis secondary to dermatiaceous fungi-*Curvularia lunata* and *Alternaria*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, Jul;103(1), 1990, s. 32-9.
7. Bent, J.P.: Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope*, 106, Nov 1996, s. 1331 – 1333.
8. Bent, J.P., Kuhn, F.A.: Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol-Head and Neck Surg.*, vol 111, No 5, 1994, s. 580 – 588.
9. Beyth, N., Domb, A.J., Weiss, E.I.: An in vitro quantitative antibacterial analysis of amalgam and composite resins. *Journal of Dentistry*, 35, 2007, s. 201-206.
10. Bolger, P.M., Schwetz, B.A.: Amalgam dental fillings are a health hazard, Mercury and health. *New England Journal of Medicine*, Vol. 347, Nov 2002, s. 1735-36.
11. Boyer, D.B., Edie, J.W.: Composition of clinically aged amalgam restorations. *Dent Mat*, July 1990, s. 146-150.
12. Brook, I.: Sinusitis of odontogenic origin. *Otolaryngology-Head neck Surg*, 135(3), 2006, s. 349-355.
13. Carter, K.D., Graham, S.M., Carpenter, K.M.: Ophthalmic manifestation of allergic fungal sinusitis. *Am j of ophthalmology*, vol 127, No2, 1999, s.189 – 195.
14. Chrzanowski, R.R., Rupp, N.T., Kuhn, F.A.: Allergenic fungi in allergic fungal sinusitis. *Annals of allergy, asthma, imunology*, Vol 79, nov 1997, s.431 – 435.
15. Clarkson TW: The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives*, 110(S1), 2002, s. 11-23.

16. Clarkson, T.W., Magos, L., Myers, G.J.: The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. *New England Journal of Medicine*, Vol. 349, Oct 2003, s. 1731-37.
17. Cody, D.T.II., Khan, D.A., Kern, E.B.: Allergic fungal sinusitis(AFS) and AFS-like syndrome. *Rhinologic Diagnosis and Treatment*, 1994, kapitola 15, s. 317-333.
18. Corey, J.P., Delsupene, K.G., Ferguson, B.J.: Allergic fungal sinusitis: Allergic, infectious, or both?. *Otolaryngol-Head and Neck Surg*, Vol 113, No 1, July 1995, s. 110 – 119.
19. Eldeniz, A.U., Hadimli, H.H., Ataoglu, H. et al: Antibacterial effect of selected root-end filling materials. *JOE*, 32(4), 2006, s. 345-349.
20. Ferguson, B.J.: Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*, 110, May 2000, s. 799-812.
21. Ferguson, B.J.: Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 12, 2004, s. 237-242.
22. Fryen, A., Mayser, P., Glanz, H., et al.: Allergic fungal sinusitis cause by *Bipolaris* (*Drechslera*) *hawaiiensis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 256, 1999, s. 330-334.
23. Chan, J., Halley, J.: The microbiology of chronic rhinosinusitis: Results of a community surveillance study. *Ear, Nose, Throat J.*, 80, 2001, s.143-145.
24. Chong, B.S., Owadally, I.D., Ford, P.: Antibacterial activity of potential retrograde root filling materials. *Endodontic & Dental Traumatology*, 10(2), 1994, s. 66-70.
25. Juany, S.W.: Mold allergy. *eMedicine*, 4, sekce 2-10, 2002, (Internetový časopis).
26. Katzenstein, A.A., Sale, S.R., Greenberger, P.A.: Allergic *Aspergillus* sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, Vol 72, No 1, July 1983, s.89 – 93.
27. Keith, D.C., Graham, S.M.: Ophthalmic manifestations of allergic fungal sinusitis, *Am J Ophthal*, Vol127, Feb 1999, s.189-195.
28. Kern, E.B., Sherris, D.A., Stergiou, A.M. et al: Diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis: focus on intranasal Amphotericin B. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(2), 2007, s. 319-325.
29. Kuhn, F.A., Swain, R.: Allergic fungal sinusitis: diagnosis and treatment. *Curr opin OtolaryngolHead Neck Surg*, 11, 2003, s. 1-5.
30. Kupferberg, S.B., Bent, J.P.: Allergic fungal sinusitis in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol 122, Dec. 1996, s.1381 – 1384.

31. Lara, J.F., Gomez, J.D.: Allergic mucin with and without fungus: A comparative clinicopathologic analysis. *Arch Path and Lab Med*, Northfield, Nov 2001, s.1442-1446.
32. Lee, K.C.: Clinical features of the paranasal sinus fungus ball. *J Otoralyngol* 36(5), 2007, s. 270-273.
33. Lorscheider, F.L., Vimy, M.J., Summers, A.O. "Mercury exposure from silver tooth fillings: Emerging evidence questions a traditional dental paradigm." *FASEB Journal*, 9 (7), April 1995, 504-508.
34. Luong, A., Marple, B.F.: Allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Reports*, 4, 2004, s.465-470.
35. Mabry, R.L., Manning, S.C., Mabry, C.S.: Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol 116, No 1, 1997, s.31 – 35.
36. Mabry, R.L., Mabry, C.S.: Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: The second year. *Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol 117, No4, 1997, s.367 – 371.
37. Mabry, R.L., Manning, S.: Radioallergosorbent microscreen and total immunoglobulin E in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol 113, No6, 1995, s.721 – 723.
38. Marple, B.F.: Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. *Laryngoscope*, 111, June 2001, s. 1006-1019.
39. Marple, B.F.: Allergic Fungal sinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, 7, 1999, s. 383-387.
40. Matharu, S., Spratt, D.A., Pratten, J., et al: A new in vitro model for the study of microbial microleakage around dental restorations: a preliminary qualitative evaluation. *Int Endodont J* 34, 2001, s. 547-553.
41. Mirante, J.P., Krouse, J.H., Munier, M.A., et al.: The role of powered instrumentation in the surgical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ear Nose and Throat J.*, 77, 1998, s. 678-680.
42. Morrier, J.J., Suchett-Kaye, G., Nguyen, D., et al: Antimicrobial activity of amalgams, alloys and their elements and phases. *Dent Mater*, 14, 1998, s. 150-157.
43. Munir, N., Jones, N.S.: Rhinocerebral mucormycosis with orbital and intracranial extension: a case report and review of optimum management. *The Journal of Laryngology & Otology*, 121, 2007, s. 192-195.
44. Nakamura, Y., Hirayama, K., Hossain, M., et al: A case of an odontogenic cutaneous sinus tract. *Int Endodont J*, 32, 1999, s. 328-331.
45. Negm, M.M.: Microleakage associated with retrofilling of the apical two thirds with amalgam. *Oral Surg Med Oral Pathol*, 70, 1990, s. 498-501.

46. Nunez, L.J., Schmaltz, G., Hembree, J.H.: Influence of amalgam, alloy and Hg on the in vitro growth of streptococcus mutans: III. Effect of specimen, age and composition. *J Dent Res*, 55 (6), 1976, s. 1001-1003.
47. Nunez, L.J., Schmaltz, G., Hembree, J.H.: Influence of amalgam, alloy and Hg on the in vitro growth of streptococcus mutans: II. Comparison of amalgams and alloys. *J Dent Res*, 55(5), 1976, s. 893-899.
48. Otto, K.J., DelGaudio, J.M.: Invasive fungal rhinosinusitis: what is the appropriate follow-up? *Am J of Rhinol*, 20(6), 2006, s. 582-585.
49. Politi, M., Zerman, N., Sembrosio, S., Toro, C., Costa, F.: Surgical treatment of chronic maxillary sinusitis of odontogenic origin. *A review Otorinolaryngologica*, 57(2), 2007, s. 77-90.
50. Ponikau, J.U., Sherris, D.A., Kern, E.B., Homburger, H.A. et al: The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proceeding*, 74(9), 1999, s. 877-884.
51. Ponikau, J.U., Sherris, D.A., Kita, H.: The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Curr Rev Allergy Immunol*, 5, 2005, s. 472-81.
52. Ponikau, J.U., Sherris, D.A., Ewaver, A., et al: Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal aphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol*, 115 (1), 2005, s. 125-131.
53. Ponikau, J.U., Sherris, D.A., Kita, H.: Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 110 (6), 2002, s. 862-866.
54. Raiccioni, G., DiIillio, C., Conti, P., et al: Brief review: Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Annals of Clinical Laboratory Science*, 34 (4) 2004, s. 379-387.
55. Ramadan, H.H.: Sinusitis, Fungal, *eMedicine J*, 2 (7), 2001, sekce 1-7 (Internetový časopis).
56. Revankar, SG: Therapy of infectious caused by dematiaceous fungi. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 3 (4) 2005, s. 601-612.
57. Robson, J.M., Hogan, P.G., Benn, R.A., Gatenby, P.A.: Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumour. *Aust N Z J Med* Aug, 19 (4) 1989, s. 351-353.
58. Rupa, V., Jakob, M., Matthews, M.S.: Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. *J Laryng Otol*, 115 (8), 2001, s. 636-638.
59. Sasama, J., Sherris, D.A., Shin, S.H., Kephart, G.M., et al: New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 13 (1), 2005, s.2-8.

60. Serrano, E., Percodani, J., Uro-Coste, E., et al.: Value of investigation on the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis: Results of a prospective study. *J Laryng Otol*, 115 (3), 2001, s.184-189.
61. deShazo, R.D.: Fungal sinusitis. *Am J Med Sci*, Jul, 316 (1), 1998, s. 39-45.
62. deShazo, R.D., Swain, R.E.: Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, Jul, 96 (1), 1995, s. 24-35.
63. Sherris, D.A., Ponikau, J.U., Kern, E.B.: Eosinophilic fungal rhinosinusitis: surgical implications, operative techniques. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 12(2), 2001, s. 72-75.
64. Shirazi, M.A., Stankiewicz, J.A., Kammeyer, P.: Activity of nasal amphotericin B irrigation against fungal organisms in vitro. *Am J of Rhinol*, 21 (2), 2007, s.145-148.
65. Silverstein, A.M.: Allergic fungal sinusitis: Distinguishing osseous invasion. *Radiology*, Vol 210, No 1, 1999, s.283 – 284.
66. Schubert, M.S., Goetz, D.W.: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*, Vol 102, No 3, 1998, s.387 – 394.
67. Schubert, M.S.: A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 87, 2001, s.181-188.
68. Schubert, M.S., Goetz, D.W.: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, Vol 102, No 3, 1998, s.395 – 402.
69. Stammerger, H., Jakse, R., Beaufort, F.: Aspergillosis of the paranasal sinuses, X ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, Vol 93, 1984, s. 251 – 256.
70. Summers, A.O., J.Wireman, M.J., Vimy, F.L., Lorscheider, B., Marshall, S.B., Levy, S. Bennett, and L. Billard, "Mercury Released from Dental "Silver" Fillings Provokes an Increase in Mercury- and Antibiotic-Resistant Bacteria in Oral and Intestinal Floras of Primates". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, April 1993, s. 825 – 834.
71. Swartzendruber, D.E.: The possible relationship between mercury from dental amalgam and diseases I: effects within the oral cavity. *Medical Hypotheses*, 41, 1993, s. 31-34.
72. Szalai, G., Fellegi, V., Szabo, Z., et al.: Mucormycosis mimics sinusitis in a diabetic adult. *Ann NY Acad Sci*, 1084, 2006, s. 520-530.
73. Taxy, J.B.: Paranasal fungal sinusitis: contribution of histopathology to diagnosis: a report of 60 cases and literature review. *The American Journal of Surgical Pathology*, 30 (6), 2006, s.713-720.

74. Torabinejad, M., Hong, C.U., Ford, P., et al: Antibacterial effects of some root end filling materials. *Journal of Endodontics*, 21(8), 1995, s. 403-406.
75. Venarske, D.L., deShazo, R.D.: Sinobronchial allergic mycosis. *Chest*, Vol 121, May 2002, s.1670-1676.
76. Vener, C., Carrabba, M., Fracchiolla, N., et all: Invasive fungal sinusitis: an effective combined treatment in five heamatological patients. *Leukemia & Lymphoma*, 48 (8), 2007, s. 1577-1586.
77. Waxman, J.E., Spector, J.G., Sale, S.R.: Allergic Aspergillus sinusitis: Concepts in diagnosis and treatment of a new clinical entity. *Laryngoscope*, Vol 97, March 1987, s.261 – 266.
78. Weschta, M., Rimek, D., Formanek, M., et all: Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*, 113 (6), 2004, s. 1122-1128.
79. Yohaj, R.A., Bullock, J.D., Aziz A.A.: Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Survey of ophthal*, 39 (1), 1994, s.3-21.
80. <http://www.cdc.gov/OralHealth/factsheets/amalgam.h>
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion
Oral Health Resources
Dental Amalgam Use and Benefits
81. <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?sec=he>
New Suspect In Bacterial Resistance: Amalgam
By GINA KOLATA
Published: April 27, 1993

11. Poděkování:

Mé poděkování má 2 adresáty. Můj hluboký obdiv a poděkování patří p.profesorovi Hybášskovi, bez jehož morální podpory, cenných rad a připomínek by tato práce nejspíše nebyla napsána. Mé poděkování směřuje k p.doc.Vokurkovi, který mi umožnil postgraduální studium na svém pracovišti, byl mým školitelem a byl mi velkou oporou při psaní disertační práce.

MUDr.Vanda Janušková

Škarabelova 561

738 01 Frýdek Místek

e-mail: januskova.vanda@centrum.cz