

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci králové



Autoreferát disertační práce

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

MUDr. Vanda Janušková

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

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program všeobecné lékařství – obor chirurgie

Hradec Králové 2008

Disertace byla vypracována v rámci kombinovaného studia v doktorském studijním programu na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové

Uchazeč: MUDr. Vanda Janušková

Školitel: doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.

Oponenti: prof. MUDr. Ivo Šlapák, CSc.
Klinika dětské ORL FN a LF MU Brno

prof. MUDr. Rom Kostřica, CSc.
přednosta Kliniky ORL/CHHK FN a LF MU Brno

Stanovisko k disertaci vypracovala katedra chirurgie Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Zde se nechá místo pro vklepení kdy byl autoreferát rozeslán a kdy a kde bude přednáška

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové

Doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška, CSc.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském, studijním programu všeobecné lékařství - obor chirurgie

Obsah

1. Úvod	5
2. Cíle práce	5
3. Stručný historický přehled problematiky mykotických rinosinuzitid	5
4. Plísně a jejich vlastnosti.....	6
5. Klinické dělení mykotických sinusitid.....	8
6. Vlastní pozorování.....	14
7. Diskuze.....	28
8. Závěry	40
9. Souhrn.....	42
10. Literatura.....	44
11. Poděkování.....	49
12. Seznam publikací.....	49
13. Seznam přednášek.....	50
14. Summary.....	53

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-Luc a metodou FESS za období prakticky 10 let jsem zjistila některé omyly v diagnostice zejména mycetomu. 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 zaujal i koncept 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 sinusitid
2. Představit vlastní soubor nemocných s mycetomem – retrospektivní studie
3. Laboratorní experiment (in vitro) – efekt zubní výplně (amalgámu) na růst plísní
4. Klinický experiment – efekt lokálního antimykotika na vlastním souboru pacientů

3. Stručný historický přehled problematiky mykotických rinosinitid

Jako první, kdo popsal plísněvé 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 plísněvým onemocněním byl věnován počátkem 70. let 20. století. Autoři z Grazu v r. 1976 popsali 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 všimají a popisují histologickou podobnost mezi alergickou bronchopulmonální aspergilózou (ABPA) a nálezem ve vedlejší nosní dutině. Poprvé zazní název alergická mykotická sinusitida, zpočátku jako aspergilová. 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) nemusí být způsobena jen aspergilovou infekcí, ale uvádějí i další druhy, jako *Curvularia*, *Candida*, *Alternaria*, *Fusarium* a *Bipolaris*. Robson v r.1989⁽³⁷⁾ provedl změnu v názvu alergická aspergilová 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 allergic fungal sinusitis (AFS). Případy, kdy nejsou splněna kritéria pro zařazení do AFS skupiny, označujeme jako AFS-like sy.⁽⁵⁰⁾ nebo eosinofilní mucinózní rinosinusitida (EMRS), nebo alergická mucinózní sinusitida bez plísní. Waxman⁽⁷⁷⁾ si rovněž všiml podobnosti AFS s ABPA a zjišťuje zvýšenou hladinu 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 rinosinusitid.^(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.

4. Plísně a jejich vlastnosti

Houby (fungi) tvoří v přírodě velkou skupinu rostlin. 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. Jsou případy, kdy

se symbiont změní vlivem určitých podmínek v parazita nebo se houba vyskytuje v několika morfolozičtích odlišných formách, z nichž jedna je parazitární a druhá typicky saprofytní.

4.1. Charakteristika vyvolavatelů mykotických infekcí

Houby jsou rozšířeny ubikvitárně 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*. Mycelium vzdušné na povrchu půdy může nést reprodukční orgány. Větev mycelia nese *hlavici svezikulou*, na jejímž povrchu jsou fertilitní buňky a rozmnožovací elementy – *konidia* (exospory), nebo jsou endospory obaleny ve sporangiu.

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

4.2. 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 parazit 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.

4.3. Někteří vyvolavatelé systémových mykóz

Řod 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. seifloideae, C. krusei a další. Kandidy osídľují 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.

Rod Aspergillus jsou houby plíseňového 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 infekci je *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*. Přenos se děje inhalací spór houby. Vzhledem k ubikvitámosti *Aspergillů* v přírodě je častá kolonizace dýchacích cest bez projevů choroby. *Aspergilly* jsou typické potencionální patogeny a vznik onemocnění podporují profesionální vlivy (masivnost infekce) a hlavně zvýšená vnímavost hostitele.

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** - plíseň řádu Mucorales, třídy Phycomycetes: jsou vyvolavatelé infekcí nazývaných mukormykózy (fykomykózy). Fykomycety jsou kosmopolitně rozšířeni saprofytí. 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.

5. Klinické dělení mykotických sinusitid

Nejvíce rozšířené dělení mykotických rinosinusitid v současné době je dělení na invazivní a neinvazivní formu podle histopatologického průkazu plíseňových elementů pronikajících do tkáně. U invazivní formy je histopatologický průkaz plíseňových elementů ve sliznici dutin, v podslizničních tkáních, cévách a kostech. U neinvazivní formy mykotických rinosinusitid nejsou plíseň 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.

5.1. Invazivní mykotická rinosinusitida

Může mít akutní (fulminantní) nebo chronický průběh odvislý podle imunitního stavu hostitele. Rizikovými faktory pro invazivní formu mykózy jsou cytotoxické léky,

radioterapie, chemoterapie, dlouhodobé podávání širokospektrých antibiotik, 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. Úmrtí nastává ve 12% u izolovaného postižení paranazálních dutin, v 50% u rinocerebrální formy, v 81% u intrakraniální a diseminované formy. ^(72,76)

5.1.1. Akutní fulminantní invazivní mykotická rinosinitida

Je časově ohraničená 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 rinosinitida. Jelikož tato forma má fatální průběh až 81% u diseminované a intrakraniální formy, ⁽⁷⁶⁾ doporučuje se u imunokompromitovaných jedinců při neustupujících projevech rinosinitidy do 72 hodin po podání antibiotik, provést nosní endoskopické vyšetření, pečlivé vyšetření hlavových nervů a rentgenové vyšetření. S postupující progresí nemocí se přidávají příznaky jako jsou oční bolest, otok a bolest v obličeji, nosní obstrukce, krvavá nosní sekrece, teplota, postupně se objevující čemě nekrotické příškvary. Typické nekrotické příškvary jsou přítomny ve 40% případů. ^(5,45) 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 ve 12% případů patrná žádná abnormalita nebo je přítomno jen mírné ztlustění sliznice nosní a paranazální dutiny.

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)

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. ⁽⁴⁴⁾ Postihuje imunokompetentní jedince a diabetiky. 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 resekci poškozených tkání až do zdravé tkáně. Sledování a kontroly jsou totožné se schématem sledování u akutní formy.

5.1.3. Granulomatózní invazivní mykotická rinosinitida

Jedná se o vzácný případ invazivní mykotické rinosinitidy, jejíž výskyt je limitován na oblast Afriky.

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. 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 rutinně podávání lokálních antimykotik, ale v případě torpidní tvorby plísňových hlenových krust. jsou antimykotika indikována.⁽⁴⁾

5.2.2. Mycetom (sinus fungus ball)

Je extramukózní 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) Léčba je chirurgická. S rozvojem endoskopických metod se stal endoskopický chirurgický přístup (FESS) 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) Antimykotika nejsou indikována. Prognóza je dobrá, nebývají recidivy.

5.2.3. Alergická mykotická sinusitida (AFS)

Stále ale není zcela jasná patogeneze tohoto onemocnění.^(38,39) Není ujasněno, zda jsou plísně iniciátorem alergického onemocnění či působí jako katalyzátor. Dle Kuhn⁽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 plísňový toxin, resp. plísňové toxiny, které aktivují imunitní odpověď po desítkách let normální aktivity. Dle jiných autorů AFS představuje chronickou neinvazivní autoimunní reakci na plísňové 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. Cíliostáza, která je plísněmi produkována, urychluje proces ulpívání plísňových spór na sliznici. Plísňové spóry začnou proliferovat. Atopický hostitel vystavený plísním reaguje produkcí IgE (typ I hypersenzitivní reakce) nebo produkcí imunokomplexu (typ II hypersenzitivní reakce) a eosinofilní odpovědi 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 kostí a její remodelace, uvolňování zánětlivých mediátorů, jako je velký základní protein (MBP), eosinofilní peroxidáza, eosinofilní neurotoxin, tumor nekrosis faktor beta, interleukiny IL-4, -5, -6 a -13.^(4,5,29) Většinou je absence klinických zánětlivých změn.⁽¹³⁾ Nejčastěji dochází k tlakové atrofii kostí zadní stěny frontálního sinu, stropu ethmoidů, lamíny papyracey, tedy chová se jako mukokéla. Pro onemocnění jsou typické časté recidivy po operaci a tyto recidivy jsou nekoliké. Donedávna byly značné rozpory v diagnostických kriteriích.

Diagnostická kritéria ⁽²⁹⁾ : V současné době u alergické mykotické rinosinuitidy (AFS) v zásadě panuje shoda ve 3 kriteriích:

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

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

A) Operační řešení spočívá v odstranění zbytněle 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 lamelky a fragmentů 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, redukcí zánětlivých změn a zmenšení krevních peroperačních ztrát. ⁽²⁹⁾ Doporučuje se podávat společně s kortikoidy i antibiotika 1 týden před operací. ⁽⁴¹⁾ 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 různých dlouhých dobách podávání, a to od předoperačního podání až po užívání několika dní pooperačně či týdnů až několik měsíců (12 měsíců).

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

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

E) systémová antimykotika vedou ke snížení tzv. loadu neboli množství plísňových elementů ve sliznici a hlenu a tím ke snížení alergické reakce na tyto elementy. Nejčastěji je používán amphoterin B, ketoconazole, itraconazole, fluconazole. ^(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 podávané 2x denně po dobu 6 týdnů. Wechsta⁽⁷⁸⁾ doporučuje amphotericinB aplikovaný ve formě nosního spreje po dobu 2 měsíců v koncentraci 3mg/mL. Ponikau doporučuje podávat lokálně amphotericinB v dávce 4x 100mikrog/mL ve formě spreje v délce užívání 4-12 týdnů. V některých 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. a 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, dostatečnou ventilaci dutiny a na 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.^(51,52) Dříve byla role plísňových elementů u chronických rinosinusitid 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 rinosinusitida 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. Role plísní jakožto imunostimulátoru a nebo superantigenu je rovněž zvažována.⁽¹⁾

Klíčovou otázkou zůstává, zda eosinofily hrají v případě chronické rinosinuitidy obrannou roli, podobnou té, kterou mají u parazitární infekce, kde se akumulují kolem plísni. Akumulace a následná degranulace eosinofilů vede k zahubení parazita. Poslední studie ukazují že shluky eosinofilů v hlenu u pacientů s chronickou rinosinuitidou jsou velice podobné těm, které se vytvářejí kolem parazitů. Terapie: lokální antimykotika, imunomodulační preparáty, desenzibilizace aspirinem, anti-IL-6 protilátky, a anti-eosinofilní preparát imatinib, jsou nově zařazeny do léčebného algoritmu.⁽¹⁾ Antibiotika jsou indikována v případě bakteriální superinfekce. Laváže nosu vlažnou slanou vodou s cílem mechanického snížení koncentrace plísňových elementů. Lokální kortikosteroidy a dočasně aplikované systémové kortikoidy vedou k redukci 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.

6. Vlastní pozorování

6.1. Soubor pacientů s ohraničenou formou benigní mykotické rinosinuitidy

MATERIÁL A METODIKA

Jedná se o retrospektivní studii souboru pacientů s diagnózou mycetomu stanovenou na základě histopatologického, cytologického či kultivačního průkazu plísni v kombinaci s nálezem na CT/RTG snímcích a peroperačního 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 snímků, operační techniky, operačního nálezu, histopatologického, cytologického či kultivačního nálezu a pooperačního stavu bylo vybráno celkem 44 jedinců, kteří splňovali kritéria pro stanovení diagnózy mycetomů. Zajímalo nás, v kolika případech se jednalo o mylné předoperační podezření na

zapadlou zubní výplň do vedlejší nosní dutiny a dále nás zajímal eventuální odontogenní původ mykotické sinusitidy.

VÝSLEDKY

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. Vyjimku tvoří 5 pacientů, kteří udávali potíže v délce 5, 5, 8, 13, 23 let. ^(Tab. č.1)

Tab. č.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.

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%). Ojediněle si pacienti stěžovali na bolesti ucha, bolesti v krku, u jednoho pacienta předcházel úraz v oblasti obličeje. Předcházející zubní problémy ve smyslu bolesti zubu, kariézního chrupu, zánětu zubní dřeně sdělilo 15 jedinců (34%). Zubní potíže byly vždy řešeny extrakcí zubů. Pokaždé (100%) byly zubní potíže na straně postižené paranasální dutiny. ^(Tab. č.2 a č. 3)

Tab. č.2: Alergie v anamnéze (n=44)

Pylová , prachová alergie	7 (16%)
Léková alergie	8 (18%)
Pylová a léková	1 (2%)
Neudávají	29 (66%)

Tab. č.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 vyskytl 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)

Tab. č.4: Přidružené nemoci (n=44)

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

Tab. č.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%)
Pólokulovité zastření	1 (2%)

Tab. č.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 zákrokem byla široká supratrubinální antrostomie s vybavením hmot z dutiny u 21 jedinců (47,8%) nebo antrostomie s ethmodektomií u 18 jedinců (40,9%). Ve 3 případech (6,8%) pacienti prodělali operaci dle Caldwell-Luc. Jedná se o pacienty operované na počátku 90.let, když endoskopická endonazální chirurgie ještě nebyla zavedena na ORL oddělení ve Frýdku Místku. V operačních nálezech byla popisována hmota, charakteristická pro plísňové postižení v 82%. ^(Tab.č.7) 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 č.8)

Tab. č.7: Peroperační nález (n=44)

Svědčící pro přítomnost plísní	36 (82%)
Polypózní tkáň	6 (13,5%)
Není uveden v dokumentaci	2 (4,5%)

Tab. č.8: Léčba (n=44)

Supraturb.antrorst., ethmodectomie, další	18 (40,9%)
Supratrubinální antrostomie	21 (47,8%)
Caldwell luc	3 (6,8%)
Žádná operace	2 (4,5%)
Antibiotika	5 (11,3%)
Antimykotika	4 (9,0)

Sledování, recidiva

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

Po operaci udávali všichni 44 pacienti (100%) zlepšení. ^(Tab.č.9) V jednom případě (2%) byla recidiva potíží po 1 roce, řešena reoperací metodou FESS v celkové anestézii.

Tab. č.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.

MATERIÁL A METODIKA:

A) zubní výplně jsme získali ze zubní ordinace. Jednalo se o amalgám odstraněný ze zubních kavit pacientů z důvodů 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 standardním způsobem a za podmínek, jak bývají sterilizovány kovové chirurgické nástroje.

B) plísněvé 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 namířená 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 stejnolehle 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 na Sabourandově agaru při teplotě 37⁰C. Poté, co narostla kolonie plísní, bylo určeno mikrobiologem, o jaké plísněvé elementy se jedná. Každá kolonie byla vypěstována 2x. Do jedné z nich byl umístěn amalgám přímo do jejího centra za steriličních podmínek. Druhá kolonie sloužila jako kontrolní skupina.

VÝSLEDKY

Na Sabourandově agaru vyrostly tyto kolonie plísní: Cladosporium, Penicillium, Acremonium, Alternaria alt. Sledovali jsme, jak se plísněvé 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 plišňové elementy ve svém růstu utlumeny a zahubeny. Ve vnějším prstenci vzdáleném 2 cm od amalgámu, kolonie zůstala beze změn zachována. Kolonií 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.

6.3. Klinicky experiment – terapeutický efekt lokálního antimykotika u chronické 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 první výsledky s léčbou lokálním antimykotikem. Například Ponikau dával amphotericinB ve spreji. Své první výsledky zveřejnil rovněž Shirazi, ⁽⁶⁴⁾ Amrol, ⁽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 výběru antimykotika. Naše práce je první svého druhu v české krajině.

Cíl

Cílem je posoudit efekt lokálně aplikovaného antimykotika u chronické rinosinuitidy s kultivačně prokázanou přítomností plišňových 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 se sestává ze 60 náhodně vybraných nemocných, kteří splňovali kritéria pro stanovení diagnózy chronické nebo recidivující sinusitidy s nebo bez polypózy 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 obojími metodami, byli dále vyšetřováni a sledováni na ambulanci v rámci naší 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 aplikaci antimykotika. Jeho efekt je posuzován na základě klinických symptomů. Pro ilustraci je při rozboru souboru těchto pacientů uveden i přehled kontrolní skupiny pacientů s negativní kultivací.

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

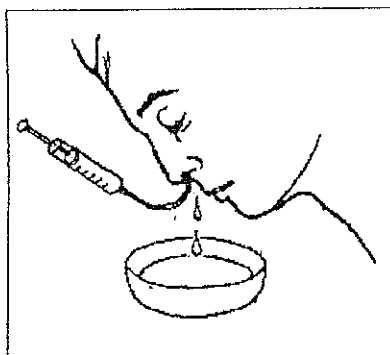
A) Způsob provedení odběru materiálu na kultivaci:

plísňové elementy byly získány výplachem z nosních dutin ze skupiny pacientů s diagnózou chronické rinosinusitidy, recidivující rinosinusitidy 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 hlubokém 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 stejnolehle 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 byl 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 (lidocaine) spray 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 tkání, 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 (flukonazole, Zentiva, a.s., Praha) v dávce 150mg kapsle byl rozpuštěn ve 20mL sterilního vodného roztoku a upraven do formy nosních kapek vehikuly, jež nemají vliv na činnost nosní sliznice. Preparát byl podáván kapátkem do nosní dutiny. Dávkování bylo 4x denně 0.5mL 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 byl proveden 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.

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)

Tab. č.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 rinitida v 8 případech (25,8%). (Tab. č.11) Naopak, ve skupině s negativní kultivací převažovala alergická rinitida u 14 jedinců (48,2%), následovala chronická rinosinusitida a izolovaný nosní polyp ve stejném zastoupení 6 případů (20,6%).

Tab. č.11: Diagnóza pacientů (CRS – chronická rinosinusitida, reCRS – recidivující rinosinusitida, ALRIN – alergická rinitida)

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 na paranasálních dutinách u 11 jedinců (35,4%), následuje prosté odstranění polypů u 6 jedinců (19,3%). (Tab. č.12) Ve skupině s negativní kultivací převažovali jedinci, kteří nevyžadovali žádnou operaci v počtu 12 (41,3%), následování pacienti s prostou polypektomií v 7 případech (24,1%) a endonazální endoskopickou operací. Operace, které byly provedeny, představovaly různě rozsáhlé endonazální operace, od supraturbinální antrostomie až po nazalizace dutin. Prosté odstranění polypů bez zásahu na dutinách námí bylo preferováno u jedinců vyššího věku s následnou terapií lokálními kortikoidy nebo tito pacienti odmítli větší výkon a žádali jen zprůchodnění nosu.

Tab. č.12: Provedené operace (PE – polypektómie, FESS – funkční endonazální endoskopická operace)

	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.^(Tab. č.13) 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 (%), 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 tyto jedinci podstoupili terapii lokálním antitykotikem.

Tab. 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%)
Izolovány, 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.

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 inzulín dependentní u

jednoho pacienta (3,2%), v kontrolní skupině u dvou osob (6,8%). Jeden pacient (3,2%) byl léčen pro chronickou lymfatickou leukémií 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 z 31 pacientů (31 pacientů=100%). Podobně je to v případě pacientů s negativní kultivací, kde procentuální zastoupení jedinců s přidruženým onemocněním je vypočítáváno z celkového počtu 29 (29 jedinců=100%). (Tab. č.14)

Tabulka č.14: Přidružené nemoci

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

Pozitivní testy na jiné alergenly byly prokázány u 11 (35,4%), resp. 12 (41,3%) jedinců. (Tab. č.15)

Tabulka č.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 alergenly	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. (Tab. č.16)

Tabulka č.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 č. 17: Histologický nález

	Pozitivní kultivace n=31	Negativní kultivace n=29
Přítomnost eosinofilů	18 (58%)	16 (55%)
Směšená celulóza	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 antimitotikem. *Staphylococcus epidermidis* byl zastoupen v obou skupinách nejčastěji, ve 27 případech, resp. 12 případech. Zajímavé nás bakteriologický nález před a po terapii lokálním antimitotikem. Po terapii byl *Staphylococcus epidermidis* zredukován z 27 případů na 6 případů. Naopak *Staphylococcus aureus* byl před léčbou 7x prokázán a po léčbě se jeho přítomnost zvýšila ze 7 na 11krát. Ojedinelé se vykultivoval *Citrobacter*, *Corynebacterium*. Uvedený *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Citrobacter* vyrostli v materiálu od pacienta s leukémií a po přelčení již nevyrostli. V kontrolních kultivacích vyrostly bakterie jen ojedinelé.^(Tab. č. 18)

Tab. 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 aer.</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 oxyt.</i>	0	1	2

Citrobacter freundii	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 potěti, protože jejich symptomy ustoupily, ačkoli byla prokázána pozitivní kultivace v jejich materiálu, takže další přeléčení nebylo indikováno. (Tab. č. 19)

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

	N=62 před terapii	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
Penicillium 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-mi denní aplikaci 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 č.20)

Tab. č.20: Pacienti s neúspěšnou léčbou lokálním antimykotikem

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

Žádný pacient (0%) neudával zhoršení.

B) Snášelnivost léku byla dobrá, u nikoho se neobjevily vedlejší nežádoucí účinky či nesnášenlivost 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 8-mi denní terapie lokálním antimykotikem zopakována. Po léčbě byl zopakován odběr a vyšetření a kultivační 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 8-mi denní terapii a při kontrole byli bez klinických symptomů a kultivační nález byl negativní.

7. DISKUZE

Od první zmínky o plišňovém 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 materiálů na kultivační 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 plišňové 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 úplatněním lokálních antimykotik^(52,53,64,78) a imunomodulátorů.⁽¹⁾

V úvodu naší studie jsme podali **přehled současných literárních údajů** týkajících se problematiky mykotických sinusitid.

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 v 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 ve 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-Luc 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 plíšňových elementů. Ve 34% procentech předcházely zubní potíže rozvoji klinických symptomů typických pro mycetom. Sledovaní jedinci postoupili ve 100% extrakci zubu pro rozsáhlou kavitu 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 plíškové elementy. Zde vyvstává otázka, zda, popřípadě jak, vznik mycetomu souvisí se stavem chrupu. Má odontogenní původ? Má nějaký, popřípadě jaký, podíl zubní výplň amalgám? Souvisí přítomnost amalgámu 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 kolagenózy a lysozomy urychlují proces průniku infekce. ⁽¹²⁾ Když vezmeme v potaz, že až 34% našich pacientů s mycetomem mělo provedenou extrakci zubů (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 spojenou vytvoření možné mikroskopické tratě umožňující průnik orálních mikroorganismů do okolí.

Změny ve struktuře amalgámu v souvislosti s jeho stářím byly předmětem studie Boyera. ⁽¹¹⁾

Autor zkoumal rozdíly ve složení amalgámu v rozmezí 2-25 let a zjistil, že zubní amalgám prochází změnami v jeho mikrostruktuře a obsahu, ale vecku se jeho složení neliší od složení amalgámů nových, čerstvých. Změnám ve struktuře amalgámu ^(11,19,30,35) 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 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 dřevě, a selhání ododontické terapie. Špatné uložení zubní výplně, její svašťování 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 vznikla jako důsledek zánětu zubní dřevě a chronické periapikální periodontitidy. Předpokládá se, že zánět vznikl z důvodu průniku amalgámu do zubní dřevě 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 mikroorganismu 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 opírat 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. Presto v našem retrospektivním souboru předcházely odontogenní potíže až ve 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 případně. antimykotické vlastnosti. V tomto směru se nabízí předpoklad, že naše práce má prvenství a jistě by stálo za to v ní dále pokračovat.

Náš další experiment byl zaměřen 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 jejich definice, diagnostických kritérií a na určení jednotného terapeutického postupu. Tyto entity jsou považovány za základní příčinu neúspěchu chirurgických zákroků u chronických sinusitid a za základní příčinu jejich reoperací.

Úlohou plísní ve vzniku chronické rinosinuitidy se zabývají autoři Lara, Gómez,⁽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 nálezech apod. a uvažují o etiologii a vzájemné souvislosti. Napadá je, že plísně nemusí být iniciátorem alergické reakce a 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 onemocnění 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 vety: u některých jedinců vyvolají plísně alergickou reakci, tyto radíme do skupiny AFS, u jiných jedinců vyvolají plísněové 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 zdrav, 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,⁽⁴⁴⁾ a známky chronické rinosinuitidy na CT nebo NMR 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 vzorků při manipulaci, zejména při přenášení z ambulance do laboratoře a také v rámci laboratoře při přenášení Petriho misek s naočkovaným materiálem na živné půdě 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%^(13,23,33) 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⁾ v 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⁽⁷⁸⁾ 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 kritérií, 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 kritérií 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, nepanuje 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 plísní je považován za hodnotný a jsou odníhány námitky, že plísně jsou ubikvitární a tudíž přítomny i u zdravých jedinců. Je zde analogie s alergickou bronchopulmonální aspergilózou, u které je kultivační průkaz plísní ve sputu považován za dostatečný. ^(26,37) Podle jiných autorů je kultivace u AFS až v 37% negativní. ⁽¹⁷⁾ Uvádí se v některých pracích, 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, nejlépe do 1 hodiny dodání do laboratoře, prevence kontaminace a brzké zpracování vzorku, aby byly prokázány plísně. Nejčastěji vykultivovaným plísňovým organismem bývá *Alternaria alternata*, *Bipolaris*, *Curvularia* a *Aspergillus species*, *Cladosporium*, *Fussarium*, *Penicilium*. Na pracovišti v Mayo Clinic našli v průměru 2,7 plísní 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 o příslušníky zdravotnického personálu, který byl v četném kontaktu s pacienty. Vezmeme-li v úvahu ubikvitární výskyt plísní, pak tento nález se 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 převazovaly kmeny *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* u jedinců s pozitivní mykologickou 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 obě tyto skupiny, pak v klinice mají společně 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 aspirin 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 vyšetřeni 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 rinosinitidy. 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 bronchiale 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 ne jedince s např. hyperreaktivitou bronchopulmonální. U 41% nemocných byly pozitivní testy na plísně či inhalační alergeny, což by odpovídalo popisovaným literárním údajům o

pozitivě 1/3 pacientů. Kultivačně jsme prokázali nejčastěji *Cladosporium*, dále *Penicillium*, *Aspergillus species* a *Alternaria alternata*. Ostatní plísnivé organismy ^(tab. 2.10) byly zastoupeny jen ojediněle. Naše výsledky jsou odlišné od autorů, ⁽¹⁷⁾ což může být způsobeno i jinými geografickými podmínkami, ze kterých pochází jejich soubor. Námi použité kultivační půdy a teplotní rozsah při kultivaci pokrývají celé spektrum možných plísnivých elementů. Pokud by se objevila námitka, že odběr materiálu nebyl prováděn z dutiny maxilární, pak dle literárních údajů je flora stejná jak v dutině nosní, tak i v oblasti vývodu čelistní dutiny. Odlišný nález měli pouze autoři kteří srovnávali kultivace 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 plísně, měli i chudší bakteriální nález. ^(tab. 2.9) 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 rinosinuitid. Upustilo se od podávání systémových antimykotik. Nově jsou začleněna do léčebného algoritmu lokální antimykotika a imunopreparáty.

Chirurgická terapie: metoda funkční endoskopické endonazální chirurgie s cílem odstranění zbytně sliznice a zajištění ventilace paranasálních 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 doporučována 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 nemocí. 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 podávání 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 podávat systémové kortikoidy po dobu jednoho měsíce po operačním 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, taktéž jedinci v našem souboru užívali lokální kortikoidy ve shodě se zaužívaným schématem aplikace kortikoidu 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 Vincentka 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 více viskózní hlen a je 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 rinosinuitidy 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 recidív 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 recidív po dobu podávání léků. Autor upozorňuje na skutečnost, že preparát může obsahovat jen část plísni, 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-II-6 protilátky a desenzibilizaci aspirinem. U eosinofilní myotické

rinosinusitidy 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 amphotericinB za indikovaný i v případě AFS, a to vzhledem k jeho širokému spektru účinnosti a jeho roli v imunomodulaci. ⁽³⁶⁾

V terapii AFS se jeví nadějně nově zkoušená lokální antimykotika, která se aplikují do nosní dutiny s cílem vymýt 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 150mg kapsle upraven do formy nosních kapek rozpuštěním v 20mL sterilního vodného roztoku, podáván 4x denně oboustranně 0.5mL 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 amphotericinB v dávce 100mikrog/mL podávaný po dobu 6 týdnů nemá in vitro žádný účinek proti plísním. Naopak, vodný roztok Amphotericin B v dávce 200-300mikrog/mL podávané 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. Sděluje, že dosavadní, komerčně nabízený AmphotericinB spray v dávce 100mikrog/mL, nemá antimykotické účinky. Wechsta ⁽⁷⁸⁾ ve své práci zkoumá efekt amphotericinuB 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 amphotericinuB 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 – itraconazole, léčebný efekt byl 48%. ⁽⁵³⁾ Nejvýraznějšího efektu dosahl Ponikau ve studii, kdy aplikoval AmphotericinB

po dobu 3 měsíců v dávce 100mikrog/mL 2x denně u 51 pacientu.⁽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 250mikrog/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 4x 100mikrog/mL ve formě spraye v délce užívání 4-12 týdnů. Přerušení 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. Uvádá 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 antimykotikum, 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 vlažnou vodou, pro podávání lokálních antimykotik není blíže specifikována dávka ani doba podávání.^(Tab.č.20) Užívání systémových kortikoidů se liší v dávkování a i délce užívání.^(8,30)

Tab. č.21: Navrhovaný léčebný 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 sinusitida je málo poznána 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 rinosinusitidy, u kterých bude pečlivě odebrán materiál ke zpracování pro průkaz plísní, a v případě positivity přeléčení těchto pacientů lokálním antimykotikem souběžně s podáváním lokálních kortikoidů a laváží. V našem souboru nebyla žádná recidiva po ročním sledování a nebyla pozitivní kultivace mykologická. Zajisté by bylo žádoucí zjistit stav pacientů v průběhu několikaletého pozorování. A v případě roky trvajícího dobrého efektu terapie lokálním antimykotikem by tato terapie znamenala revoluci v léčbě chronické rinosinusitidy 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 rinosinusitid

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 patrna 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 dle Caldwell Luc 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. Například pod názvem chronická rinosinusitida s nálezem plísní je v některých případech popisována jak AFS, tak EMRS. Kvalitní přehledné literární sdělení, co se týče klasifikace, diagnostiky a terapie mykotických rinosinusitid, 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 nepozastávají. 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 amphotericinuB 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, z kterých jen malá část má validní hodnotu pro praktické použití.

2. Vlastní soubor nemocných s mycetomem – retrospektivní studie

Náš soubor představuje 44 jedinců, u kterých se projevovaly jednostranné potíže v oblasti paranazálních dutin v 64%. Kovový stín na zobrazovacích metodách, který je typický pro mycetom byl prokázán ve 36%. Chirurgický výkon provedený metodou dle Caldwell Luc 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 leukémii. 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 vácky 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 odstrašení hmot se zajištěním ventilace dutiny se jeví dostatečný. Antimykotika nejsou indikována. Nebývají recidivy.

Další studie zaměřené na určení souvislosti 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 jevíl amalgám antimykotické účinky na kultury plísní. Jako možný co-etiologycký faktor pro vznik mykotické sinusitidy se jeví vlastnost amalgámu měnit svojí velikost a strukturu s věkem. Jeho smrštěním, zmenšením a posunutím směrem ke kořenům zubu a eventuálně do paranazální dutiny vzniká mikroskopický defekt, který umožňuje komunikaci mezi paranazální a ustní dutinou a tím zároveň trať pro průnik patogenů. Tady se nabízí velký prostor pro další výzkum pro průkaz podílu zubní výplně - amalgámu na rozvoji a vzniku benigní mykotické rinosinusitidy.

Je tedy pravděpodobné, že při proniknutí zubní výplně při přepřívání 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 rinosinusitida není odontogenní.

4. Klinický experiment – 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 paranazálních dutin a podle kontrolní mykologické kultivace. Naše práce potvrdila původní předpoklad efektu lokální terapie antimykotiky v případě alergické mykotické rinosinusitidy. 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 patogenезi, 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 patogenезi AFS a EMRS jsou dvojí: plísně jsou hlavním činitelem anebo plísně jsou jen katalyzátorem ve vzniku onemocnění. Původních pět kritérií pro stanovení diagnózy AFS bylo v současné době zredukováno na tři kritéria – přítomnost alergického hleny, 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 ve 34%. Dle našich výsledků vyplývá, že je možný odontogenní původ mycetomu.

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

Náš klinický experiment představoval skupinu 31 pacientů s pozitivním průkazem plísni v proplachu z místa vývodu paranazálních dutin, které se podrobili léčbě lokálním antimykotikem Mycomax csp 150 mg upraveného do formy vodných nosních kapek. Léčebný efekt byl posuzován dle kontrolního kultivačního nálezu plísni a podle subjektivních projevů pacientů. 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. Amrol, D., Murray, J.J.: Alternative medical treatment strategies for chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis. *Curr Opi 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. TW., 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. Fegusson. 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 Otolaryngol* 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 strategie. *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 all: 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 sinusitid. *Eur Nose and Throat J.*, 77, 1998, s. 678-680.
42. Morrier, J.J., Suchett-Kaye, G., Nguyen, D., et all: 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 all: 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. Raiccionni, G., Dillio, 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 hematological 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 především p.profesorovi Hybáškoví, bez jehož morální podpory, cenných rad a připomínek by tato práce nejspíše nebyla napsána. Dále mé poděkování směřuje k p.doc.Vokurkovi, který mi umožnil postgraduální studium na svém pracovišti, byl mým školitelem a rovněž mi byl velkou oporou při psaní disertační práce.

12. Seznam publikací autorky

1. Janušková V., Komínek P.: Osteom maxilárního sinu. *Choroby hlavy a krku*. /Bratislava/ 3-4/ 1997, s. 47-49

2. Komínek P., Janušková V.: Aspirační punkce v léčbě peritonzilárního abscesu I (Obecná část), Otorhinolaryngol / Praha/ 48,1999, No3, s. 172-174
3. Janušková V., Komínek P.: Aspirační punkce v léčbě peritonzilárního abscesu II (První zkušenosti): Otorhinolaryngol/Praha/ 48, 1999, No3, s.175 – 178
4. Janušková V., Komínek P., Černý L.: Lipom nosohltanu, Otorhinolaryngol/Praha/, 49. 2000, No2, s.120 – 122
5. Janušková V., Komínek P.: Mucormykóza dutiny nosní a ustní. Otorhinolaryngol./Praha/, 50. 2001, No4, s. 250 – 252
6. Zborayová Katarína, MD¹, Prof. Ryška Aleš, MD.PhD², Lánský Miroslav, MD¹, Celakovský Petr, MD¹, PhD, Janušková Vanda, MD³, Assoc. Prof. Vokurka Jan, MD, PhD: Histomorphologic study of nasal turbinates after surgical treatment: a comparison of laser surgery and radiofrequency induced thermotherapy effects in animals, Acta Otolaryngologica – 2008. IP: 0.738

13. Seznam přednášek

Přednášky na celostátních a mezinárodních kongresech

Janušková V.: Endoskopické laryngeální nálezy v pediatrii, Druhý Beskydský Otorinolaryngologický den, Čeladná, 1996

Lenert R., Komínek P., **Janušková V.:** Antrochoanální polyp, Třetí Beskydský Otorinolaryngologický den, Čeladna, 1997

Janušková V., Komínek P.: Lipom nosohltanu, Český Otolaryngologický kongres, Sedmíhorky, 1998

Lenert R., Komínek P., **Janušková V.:** Results of endonasal endoscopic operations off diffuse nasal polyposis - analysis of 100 patients. Danube Symposium - International Otolaryngologic Congres, Bratislava, 1998

Janušková V., Komínek P.: Aspirační punkce v terapii peritonzilárního abscesu, Čtvrtý Beskydský Otorinolaryngologický den, Ostravice, 1998

Janušková V., Komínek P.: Aspirační punkce, incize a tonzilektomie v terapii peritonzilárního abscesu. Kongres společností Otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Harrachov, 1999

Janušková V., Komínek P.: Aspirační punkce peritonzilárního abscesu, Deváté Dny otolaryngologů, Most, 1999

Komínek P., Carbolová L., **Janušková V.:** Krátkodobá chirurgie v otolaryngologii, Regionální Otolaryngologický kongres České společnosti otolaryngologů a chirurgie hlavy a krku, Sec, 1999

Janušková V., Komínek P.: Aspirační punkce v terapii peritonzilárního abscesu, 62. Kongres České společnosti otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Hradec Králové, 1999

Janušková V., Komínek P., Lenert R.: Terapie peritonzilárního abscesu, 46. Kongres Slovenské společnosti otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Stará Lubovna, 1999

Janušková V.: Dvouleté zkušenosti s terapií peritonzilárního abscesu aspirační punkcí. 2. Ningerovy dny, Luhačovice, 1999

Komínek P., Carbolová L., Janušková V.: Krátkodobá chirurgie na ORL oddělení, Kongres České anesteziologické společnosti, Pardubice, 1999

Janušková V.: Nosní a paranasální mucormykóza, 5. Otolaryngologické, alergologické a pneumologické dny, Karlova Studánka, 2000

Lenert R., Komínek P., Janušková V.: Pharyngeální carcinom – Terapie a přežití (přehled pacientů za období 1992 – 1998), 7. Neushlovy dny, Martin, 2000

Janušková V.: Infekce v otolaryngologii, Kongres českých internistů, Trinec, 2000

Komínek P., Janušková V.: Akutní tonzilo-pharyngitida, Kongres českých internistů, Ostrava, 2000

Janušková V., Komínek P.: Mykotické sinusitidy, 63. Kongres České společnosti Otolaryngologů a chirurgie hlavy a krku s mezinárodní účastí, Olomouc, 2000

Lenert R., Komínek P., Janušková V.: Tympanostomie v terapii recidivujících mediotitid, 63. Kongres České společnosti otolaryngologů a chirurgie hlavy a krku s mezinárodní účastí, Olomouc, 2000

Lenert R., Komínek P., Janušková V.: Pharyngeální carcinom – Terapie a přežití (přehled pacientů za období 1992 – 1998), 8. Konference mladých zdravotníků, Sec, 2000

Janušková V.: Mykotické sinusitidy – příčiny a terapie, 2. Česko-Slovenská mykologická konference s mezinárodní účastí, Pardubice, 2000

Matoušek P., Komínek P., Janušková V.: Jednostranná nosní obstrukce – diferenciální diagnóza, Šestý Beskydský Otorinolaryngologický den, Ostravice, 2000

Komínek P., Lenert R., Janušková V.: Možnosti operačního řešení v alergologii., 2. Alergo-imunologické dny, Malenovice, 2000

Janušková V.: Problematika mykotických sinusitid, 2. Alergo-imunologické dny, Malenovice, 2000

Janušková V.: Invazivní mykotické sinusitidy, 6. Otolaryngologické, alergologické a pneumologické dny, Karlova Studánka, 2001

Janušková V.: Septoplastika versus resekce nosní přepážky, septorinoplastika, Kongres Českých plastických chirurgů s mezinárodní účastí, Rožnov, 2001

Janušková V.: Plísňové sinusitidy. Kongres Slovenských mykologů s mezinárodní účastí, Bratislava, 2001

Janušková V.: Mucormykóza – kazuistika, 7. Otolaryngologické, alergologické a pneumologické dny, Karlova Studánka, 2002

Janušková V.: Mykotické sinusitidy – co o nich víme? 65. Kongres České společnosti Otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Mikulov, 2002

Janušková V.: Problematika mykotických sinusitid. Kongres Slovenských mykologů, Tatranská Lomnica, 2002

Janušková V.: Mykotické sinusitidy – příčiny, terapeutické možnosti, výsledky mé výzkumné práce. Hlavní přednáška. 8. Otolaryngologické, alergologické a pneumologické dny, Karlova Studánka, 2003

Janušková V.: Autofluorescence changes in the oral cavity after food ingestion - preliminary results. Multidisciplinary Conference, Rice University, Houston, TX, 2008.

Ostatní přednášková činnost – regionální semináře a konference.

Komínek P., **Janušková V.:** Statistické údaje z ORL oddělení Severní Moravy, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1995

Janušková V., Komínek P.: Statistické údaje z ORL oddělení Severní Moravy, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1996

Komínek P., Vantuch P., **Janušková V.:** Zajímavé kazuistiky léčené na oddělení ve Frýdku Místku, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1997

Janušková V.: První zkušenosti se septoriuoplastikou. Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1997

Janušková V., Komínek P.: Statistické údaje z ORL oddělení Severní Moravy, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1997

Komínek P., **Janušková V.:** Statistické údaje z ORL oddělení Severní Moravy, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1998

Janušková V., Lenert R., Komínek P.: Možnosti v terapii peritonzilárního abscesu – aspirační punkce, incize nebo tonzilektomie, Regionální Otolaryngologické odpoledne, Olomouc, 1999

Lenert R., Komínek P., **Janušková V.:** Výsledky endoskopické endonazální chirurgie u nosní polypózy, analýza 100 pacientů, Regionální otolaryngologické odpoledne, Olomouc, 1999

Janušková V.: Anatomie a fyziologie paranazálních dutin z pohledu chirurga, Regionální otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1999

Janušková V.: Zdravotnictví v Indii – moje zkušenosti z pobytu na klinice v Mumbaji. Regionální otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 1999

Janušková V., Komínek P., Lenert R.: Mykotické sinusitidy – klasifikace, diagnostika a terapie. Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2000

Vantuch P., **Janušková V.:** Otoplastika. Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2000

Lenert R., Komínek P., **Janušková V.:** Nové poznatky z mezinárodního kongresu EUFOS v Berlíně, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2000

Janušková V., Vantuch p.: Lymfadenopatie – diferenciální diagnóza a terapeutické možnosti. Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2000

Lenert R., **Janušková V.:** Gastroesofageální reflux, Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2001

Janušková V.: Septoplastika versus resekce nosního septa. Regionální Otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2001

Janušková V.: Zdravotnictví v USA – moje zkušenosti z pobytu v Mayo Clinic, USA, Regionální otolaryngologický seminář, Frýdek Místek, 2002

14. Summary

Fungal sinus disease can be classified as invasive and non-invasive based on histopathologic evidence of fungal elements penetrating host tissue. Each type of fungal sinus infection has an individual clinical presentation, prognosis and options for treatment. Invasive infection is characterized by histological destruction of tissue. Early detection and treatment are vital. Non-invasive fungal infections are more indolent. Fungus ball has been interpreted as misplaced dental fillings or posttraumatic foreign bodies in the past. A focused endoscopic surgical resection appears to be largely curative of fungus ball, without the need for systemic antifungal therapy.

Controversy surrounding the etiology, pathogenesis, and appropriate treatment emerged in case of AFS. Many authors avoid mentioning the classification criteria. At the present time, two main opinions in terms of the role of fungi in the pathogenesis of AFS emerged: fungi are the main protagonist or fungi are only a catalyst in the development of this disease. Diagnostic criteria for AFS have been reduced to three out of five – identification of allergic mucin, demonstration of fungal elements, and sinusitis confirmed with imaging methods like

CT or radiograph. The cornerstone of AFS management is surgical intervention followed with nasal and sinus irrigation postoperatively. Systemic and topical corticosteroid therapy became a standard treatment. The feasibility of topical antifungal agents is being currently studied in *in vitro* and *in vivo* experiments.

We retrospectively evaluated a group of 44 patients with fungus ball and we focused on their clinical symptoms including dental problems. We discovered that they suffered from dental problems in 34%. We suggest that fungus ball is of dental origin in some cases.

We evaluated antifungal activity of amalgam in our *in vitro* experiment. Amalgam showed an antifungal effect in our experiment.

We evaluated the therapeutic efficacy of topical antifungal agent. The group of 31 patients with the presence of fungi applied mycomax (fluconazole) 150mg in the form of nasal drops. The therapeutic effect was evaluated based on the fungi presence and based on patients' symptoms. Our results showed that we achieved 90,3% therapeutic effect. Patients have been followed up for one year.

Our results show that dental origin should be considered in fungus ball. Amalgam has antifungal features *in vitro*. Topical antifungal therapy is a new therapeutic modality in the therapeutic algorithm of AFS.

MUDr.Vanda Janušková
Škarabelova 561
738 01 Frýdek Místek
e-mail: januskova.vanda@centrum.cz