

Алергијски фунгални синуситис – нови аспекти клиничких одлика, лабораторијске дијагнозе и лечења

Валентина Арсић Арсенијевић¹, Александра Бараћ¹, Марина Пекмезовић², Рајица Стошовић³, Ивица Пенђер^{4,5}

¹Национална референтна лабораторија за узрочнике микоза, Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

³Институт за алергологију и имунологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Институт за оториноларингологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁵Стоматолошки факултет у Панчеву, Универзитет Привредна академија у Новом Саду, Панчево, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Алергијски фунгални синуситис (АФС) је хронично обољење, примарно неинвазивне природе. Хиперсензитивни имунски одговор је најчешће покренут алергенима филаментозних гљивица из родова: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Bipolaris*, *Curvularia* и *Alternaria*. АФС је клинички и имунолошки аналог алергијској бронхопулмоналној аспергилози (АБПА), а налаз гљивица у синусном ексудату је сличан налазу у бронхоалвеоларном лавату код АБПА. Пацијенти са АФС су углавном имунокомпетентне особе, атопијске конституције, мушког пола, док су најчешћи симптоми главобоља, осећај пуноће у параназалним синусима и отежано дисање кроз нос. Клинички, слузницу синуса одликује хронично запаљење, а патохистолошким бојењем се уочавају алергијски муцин и бројни еозинофили. Специјализованим методама бојења за гљивице, *Grocott-Gomori* метенамин сребро (*GMS*) или *periodic acid-Schiff (PAS)*, микроскопски се уочавају хифе, што је, поред изолације гљивица (миколошка култура), најсигурнији доказ АФС. На налазу компјутеризоване томографије (СТ) параназалних синуса може се уочити зона хипердензитета. Када се АФС компликује ерозијом коштаног ткива, на СТ снимку се види и прекид континуитета коштаног зида синуса. Значајан лабораторијски налаз, који високо корелира са АФС, јесу високо позитивна имуноглобулин Е (*IgE*) антитела (*At*) специфична за гљивице установљена кожним *prick* тестом или у серуму. Лечење АФС је често хируршко, а након уклањања алергијског муцина, примењују се лекови: орални и назални кортикостероиди, имунотерапија и локално антимикотици код доказане гљивичне етиологије. Током лечења значајно је посматрање укупног, односно специфичног *IgE*, чија се концентрација повећава с развојем АФС, а смањује у стању побољшања. Ипак, сазнања о патофизиолошким механизмима АФС су и даље оскудна, због чега је он предмет даљих истраживања чији је циљ да се дефинише оптималан дијагностички и терапијски приступ.

Кључне речи: алергијски фунгални синуситис; патогенеза; клиничке одлике; лабораторијска дијагноза

УВОД

Алергијски ринитис (риносинуситис) је најчешће и најпревалентније хронично рекурентно обољење данашњице, сврстано у „болест 21. века“. Процењује се да око 500 милиона људи широм света болује од алергијског ринитиса, од којих трећина упоредо има и астму. Најчешћи изазивачи су алергени кућне прашине (гриње, бубашвабе, плесни и епител кућних љубимаца) и ванкућног окружења (полени биљака). Синуситис се одликује упалом слузнице параназалних синуса. „Риносинуситис“ је чешће коришћени термин за ово стање, јер је запаљењем захваћена и носна слузница, те се синуситис ретко јавља без ринитиса [1]. Хронични синуситис се описује као синуситис са симптомима који трају дуже од 12 недеља с акутним егзацербацијама или без њих [2]. Механичка опструкција синусних шупљина је веома значајна за патофизиологију настанка

овог обољења, а најчешћи узроци су носни полипи, страна тела, девијација носног септума и тумори у синусним шупљинама [3].

Према класификацији Дешазоа (*DeShazo*) [4], која је најчешће прихваћена, издвојено је пет основних категорија фунгалног риносинуситиса (Табела 1). Ради разумевања и правилне диференцијације алергијског фунгалног синуситиса (АФС), потребно је дефинисати и остале врсте фунгалних риносинуситиса.

Инвазивни фунгални риносинуситис могу бити акутни, хронични и грануломатозни. Акутни некротизирајући фунгални риносинуситис је ткивно-инвазивна гљивична инфекција код болесника нарушеног имунског система (оболели од дијабетеса, малигнитета, особе с пресађеним органима, на хемиотерапији или болесници који се дуго лече у јединици интензивне неге). Око 4% болесника с трансплантираном костном сржи имају инвазивну фунгалну инфекцију

Correspondence to:

Valentina ARSIĆ ARSENIJEVIĆ
Nacionalna referentna laboratorija
za uzročnike mikoza
Institut za mikrobiologiju i
imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Srbija
mikomedlab@yahoo.com

Табела 1. Класификација фунгалних риносинуситиса (Дешазо) [4]
Table 1. Classification of fungal rhinosinusitis (deShazo) [4]

Инвазивни риносинуситиси Invasive rhinosinusitis	Акутни некротизирајући фунгални риносинуситис Acute necrotizing invasive fungal rhinosinusitis
	Хронични инвазивни фунгални риносинуситис Chronic invasive fungal rhinosinusitis
	Грануломатозни инвазивни (индолентни) фунгални риносинуситис Granulomatous invasive (indolent) fungal rhinosinusitis
Неинвазивни риносинуситиси Non-invasive rhinosinusitis	Мицетом (<i>fungus ball</i>) Mycetoma (fungus ball)
	Алергијски фунгални синуситис Allergic fungal sinusitis

[5]. Инфекција се шири кроз слузницу у мека ткива и кост. Патохистолошки, уочавају се некроза и запаљењски инфилтрат у којем доминирају циновске ћелије, лимфоцити и неутрофили, у зависности од имунокомпетенције и имунских механизма у гљивичним инфекцијама [6, 7]. Хистолошким бојењем *Grocott-Gomori* метенамин сребром (*GMS*) или *periodic acid-Schiff (PAS)* доказује се инвазија слузнице, крвних судова и кости [7].

Хронични инвазивни фунгални риносинуситис је инвазивна гљивична инфекција која је клинички мање компликована него акутни облик, а оболевају особе нарушеног имунског система. Према подацима Клинике „Мејо“ (*Mayo Clinic*), инциденција овог облика фунгалног синуситиса у односу на све хроничне синуситисе је 0,004% [8]. Хистолошка слика указује на гљивичну инфилтрацију слузнице, а од ћелијских елемената заступљени су лимфоцити, циновске ћелије и некротични грануломи.

Грануломатозни инвазивни (индолентни) фунгални риносинуситис се јавља код имунокомпетентних болесника. Гљивичну инвазију обично чине инкапсулирани грануломи, при чему је изражена некроза, инвазија крвних судова без јасног присуства полиморфонуклеара. Прогноза је добра.

Неинвазивни фунгални риносинуситиси су мицетом и АФС. Мицетом (*mycetoma; fungus ball*) одликује акумулација велике количине дегенерисаних хифа, које формирају лопту унутар синусне шупљине, али ван слузнице. Најчешће је захваћен само један синус. Ороантрална фистула, претходно оперисани синуси и хемиотерапија су фактори ризика за појаву овог обољења.

АФС одликују постојање гљивица које углавном не врше инвазију ткива и изражена хиперсензитивна реакција. Инциденција АФС је 5–10% свих хроничних синуситиса који се лече хируршки [8]. Први је Сафирстајн (*Safirstein*) [9] 1976. године запазио да је постојање носне полипозе заједно с едемом мукозе носних шупљина и синуса уз налаз гљивице *Aspergillus* у узорку синусног секрета слично налазу алергијске бронхопулмоналне аспергилозе (АБПА). Окарактерисао га је као бенигни алергијски гљивични процес. Године 1989. Робсон (*Robson*) и сарадници [10] увели

су термин АФС анализирајући велики број студија које су показале да бројне гљивице могу бити узрочници настанка АФС, не само *Aspergillus*, како се дотад сматрало.

АФС је тип хроничног синуситиса који је клинички и имунолошки аналоган АБПА [11]. Иако је постојање хифа у синусима типично за АФС, ово није инвазивна гљивична инфекција, већ алергијски одговор на екстрамукозно присуство филamentosних гљивица [12].

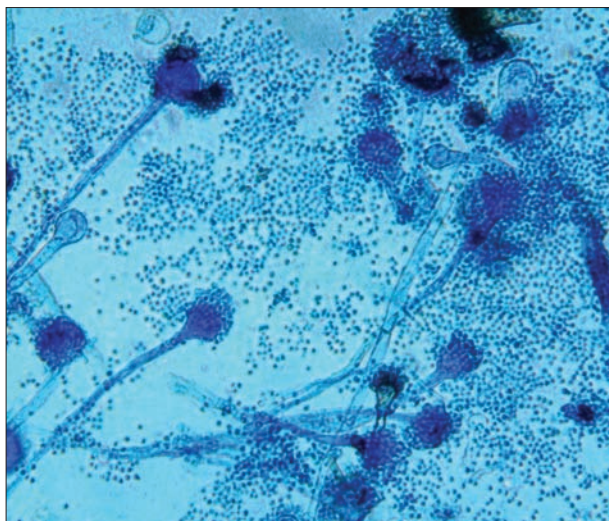
Неколико међусобно повезаних фактора и догађаја доводе до развоја АФС. Прво, човек с атопијском конституцијом мора бити изложен гљивицама, што чини почетни антигенски надражај. Почетни запаљењски одговор је резултат првог (посредован имуноглобулин Е антителима – *IgE At*) и трећег типа преосетљивости (посредован имунолошким комплексима), што изазива едем ткива. Опструкција синуса настаје као последица запаљења и едема ткива, али додатно може бити подстакнута анатомским деформацијама у грађи синуса и носних шупљина, као што су девијација септума, полипоза или хипертрофија слузнице. Због претходно наведеног, јавља се стаза унутар синуса, чиме се повећава антигенска изложеност код људи с атопијском конституцијом, што чини идеално окружење за даље размножавање гљивица. Ово доводи до настанка алергијског муцина, који испуњава захваћени синус код болесника са АФС, што доприноси опструкцији синуса и ширењу процеса.

У студији Манинга (*Manning*) и Холмана (*Holman*) [13] показано је да око 50% болесника болује од астме. Тачан проценат преосетљивости на аспирин код ових болесника није утврђен, мада је доказано да је преосетљивост на салицилате честа код ових болесника.

КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ АЛЕРГИЈСКОГ ФУНГАЛНОГ СИНУЗИТИСА

Болесници су млађе особе (просечан узраст оболелих је 28,9 година), чешће мушког пола, имунокомпетентни и атопијске конституције, нижег социоекономског статуса и с претходном историјом хроничног синуситиса [11, 12]. Сматра се да 5–10% болесника с хроничним риносинуситисом има АФС. Око 90% ових болесника има повишен ниво специфичних *IgE At* на више од једног гљивичног агенса [12].

Ово обољење је удружено с риносинусном полипозом [11, 12], чешће унилатерално с истовременом захваћеношћу више синуса [12–15]. Болесници често дају податак о претходној хируршкој интервенцији, јер АФС одликује висок ниво рецидивирања полипа, а да претходно АФС није ни препознат [11]. Шуберт (*Schubert*) и Гетс (*Goetz*) [11] у својој студији наводе да 64% болесника има астму, док Манинг и Холман [13] сматрају да их је око 50%. Први аутори су у својој истраживању показали да се синдром неалергијске хиперсензитивности на ацетилсалицилну киселину (*ASA*) јавља код 13% особа са АФС, а код 75% уколико постоји назални алергијски муцин [11]. Инфективни



Слика 1. Гљивични синуситис – микроскопски препарат с културе
Figure 1. Fungal sinusitis – microscopic preparation from the culture

синдром изостаје сем у случају суперинфекције. Атопија се бележи код 77–100% болесника [11, 12], док су специфична антигљивична *IgE At*, откривена кожним *prick* тестом, запажена у свим случајевима [11]. У раним, почетним стадијумима алергија, периферна еозинофилија и пораст седиментације се ретко бележе [11]. Радиолошки, на компјутеризованој томографији (СТ) без контрастног средства уочава се иста слика као код хроничног синуситиса с полипозом [11, 16, 17]. Ерозија кости код компликованих АФС бележи се у 34,6–93% случајева [17, 18], док код деце тај проценат иде и до пропратне проптозе у 50% случајева [19]. Ширење ка ендокранијуму могуће је из етмоидалног, чеоног и сфеноидног синуса, што доводи до неуролошких испада [19, 20]. Екстрасинусна пропација АФС је последица ресорпције кости изазване притиском алергијског муцина, а не инвазијом гљивица у слузницу, кости или друга ткива [21]. Радиографски налази плућа код већине оболелих су нормални, сем код мале групе болесника који имају истовремено и АБПА [11], због чега је уведен термин „синобронхијална алергијска микоза“ (САМ) [22].

ХИСТОПАТОЛОШКИ И МИКОЛОШКИ НАЛАЗ КОД АЛЕРГИЈСКОГ ФУНГАЛНОГ СИНУЗИТИСА

Клинички и макроскопски типичан налаз код АФС је густ тамнозелени секрет жилаве конзистенције (енгл. *peanut butter-like mucus*) (Слика 1), који представља алергијски муцин. Микроскопски, екстрамукозни алергијски муцин се састоји од бројних еозинфила и Шарко-Лејденових (*Charcot-Leyden*) кристала.

Бојењем хематоксилин-еозином (*H&E*) уочава се хипертрофична, едематозна слузница са бројним лимфоцитима, плазма ћелијама и еозинофилима, који чине хронични запаљењски инфилтрат. У оквиру алергијског муцина могу да се уоче хифе гљивица, за шта су неопходне специјалне методе бојења, као на пример *GMS* или *PAS* (Слика 2) [11, 12, 19, 23].



Слика 2. Муцин сличан путеру од кикирикија
Figure 2. Peanut butter-like mucus

Досад је утврђено да су најчешћи изазивачи АФС гљивице родова: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Bipolaris*, *Curvularia* и *Alternaria*. Важно је напоменути да се запајају географске варијације, односно да се у различитим деловима света јављају различите врсте гљивица као узрочници АФС. Наиме, у литератури аутора из југозападних делова Сједињених Америчких Држава најчешће гљивице узрочници АФС су родови: *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Curvularia* и *Alternaria* [11, 12, 23, 24]. Источноиндијски аутори наводе да су најчешће узрочници АФС родови: *Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium* и *Fusarium* [18]. У јужном делу Индије најчешће су доказани родови: *Aspergillus* (врсте *A. flavus* и *A. fumigatus*), *Drechslera* и *Curvularia* [25]. Аутори са севера Индије у својој студији наводе да су у више од 80% узорка болесника са АФС изоловали *A. flavus*, док се ређе изолују *A. fumigatus*, *Bipolaris specifera* и род *Penicillium* [26]. У Ирану су најчешће изоловане врсте *Candida albicans*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, као и врсте рода *Mucor* [27]. Код болесника у Египту су најчешће изоловане гљивице рода *Bipolaris*, а ређе родови *Curvularia* и *Aspergillus* [28]. Пакистански аутори као најчешће узрочнике наводе врсте *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger* [29], док су аутори из Саудијске Арабије најчешће изоловали врсте из родова *Aspergillus*, а затим *Bipolaris*, *Alternaria* и *Penicillium* [30]. Шпански аутори наводе врсте *Cladosporium cladosporioides*, *C. herbarum*, *Alternaria alternata*, *A. flavus* и *A. niger*, као и врсте рода *Penicillium* [31]. Код нас је дијагностикован занимљив случај АФС с компликацијом у виду оштећења базе лобање, где је изазивач била гљивица *Schizophyllum commune*, врста која је досад ретко описана у литератури као узрочник АФС [32], док је у другом случају изолована *Alternaria* [33]. На основу публикованих радова види се значајна разлика у преваленцији појединих врста гљивица у зависности од географског подручја (Табела 2).

Staphylococcus aureus је бактерија која се често налази са гљивицама, па се дуго сматрала узрочником ових алергија [11]. Тврдња да је 97% хроничних сину-

Табела 2. Алергијски риносинусити и врсте гљивица на различитим географским подручјима**Table 2.** Allergic rhinosinusitis and fungal species in different geographic locations

Географско подручје Geographic area	Врста гљивице Species of fungi	Референце Reference
САД (југозапад) USA (southwest)	<i>Bipolaris</i>	[5, 6, 23, 24]
	<i>Curvularia</i>	
	<i>Aspergillus (flavus/niger)</i>	
	<i>Alternaria</i>	
Индија India	<i>Aspergillus flavus</i>	[18, 25, 26]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	<i>Alternaria</i>	
	<i>Penicillium</i>	
	<i>Cladosporium</i>	
	<i>Fusarium</i>	
	<i>Drechslera australiensis</i>	
	<i>Curvularia</i>	
	<i>Bipolaris specifera</i>	
Иран Iran	<i>Candida albicans</i>	[27]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	<i>Aspergillus flavus</i>	
	<i>Mucor</i>	
Египат Егупт	<i>Bipolaris</i>	[28]
	<i>Curvularia</i>	
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
Пакистан Pakistan	<i>Aspergillus flavus</i>	[29]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	<i>Aspergillus niger</i>	
Саудијска Арабија Saudi Arabia	<i>Aspergillus flavus</i>	[30]
	<i>Bipolaris/Drechslera</i>	
	<i>Aspergillus niger</i>	
	<i>Alternaria</i>	
	<i>Aspergillus terreus</i>	
Судан Sudan	<i>Aspergillus flavus</i>	[31]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	<i>Rhizopus arrhizus</i>	
	<i>Alternaria spp.</i>	
Шпанија Spain	<i>Cladosporium cladosporioides</i>	[32]
	<i>Cladosporium herbarum</i>	
	<i>Alternaria alternata</i>	
	<i>Penicillium spp.</i>	
	<i>Aspergillus flavus</i>	
Србија Serbia	<i>Schizophyllum commune</i>	[33]
	<i>Alternaria</i>	[34]

зитиса гљивичне етиологије пољуљана је налазом да у контролној групи испитаника који немају хронични синуситис у 100% случајева је из носног секрета изолована култура гљивица, што би значило да гљивице стално постоје на површини носне слузнице [34]. Такође, алергијски муцин је забележен код особа с хроничним синуситисом без одлика које указују на алергију [35, 36, 37], а клиничка обележја болесника с хроничним синуситисом су често иста као и код оних са АФС (укључујући и хиператенуацију на СТ снимку), што све отежава јасно дефинисање АФС [35, 36].

ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ АЛЕРГИЈСКОГ ФУНГАЛНОГ СИНУЗИТИСА

Не постоји консензус о дијагностичким критеријумима за АФС. Алфин (*Allphin*) и сарадници [38] су 1991. године забележили неке значајне разлике за диференцијацију АФС од других облика фунгалних синуситиса, као што су хиператенуација на СТ снимку параназалних синуса, типичан хистолошки налаз алергијског муцина и лабораторијски налази који говоре у прилог хиперсензибилизацији. Лури (*Loury*) и сарадници [39] су 1993. дали предлог критеријума за дијагностику АФС, укључујући еозинофилију, кожную сензитивност или гљивична *IgG At* у серуму, повишен ниво укупних *IgE At* у серуму, едем назалне мукозе или полипозу, хистопатолошки налаз алергијског муцина који садржи неинвазивне гљивичне хифе и типичан СТ или магнетнорезонантни (*MRI*) налаз. Студија Кодија (*Cody*) и сарадника [24] са Клинике „Мејо“ из 1994. године дала је поједностављене дијагностичке критеријуме за АФС, који укључују само постојање типичног алергијског муцина и неинвазивних хифа гљивица у муцину или позитивну културу на гљивице. Бент (*Bent*) и Кун (*Kuhn*) [40] су 1994. године описали критеријуме за дијагнозу АФС који се темеље на анализи 15 случајева. Бележили су пет истих карактеристика које су се јављале код свих болесника. То су: тип *I* преосетљивости на гљивице (посредован *IgE At*), назална полипоза, типичан радиографски налаз, постојање алергијског еозинофилног муцина без инвазије гљивица у ткиво синуса и позитивна култура или постојање хифа у узорку добијеном из синуса након хируршког лечења. Дешазо и Свајн (*Swain*) [23] су 1997. предложили сличан скуп од пет критеријума, укључујући радиографски доказ синуситиса, постојање алергијског муцина (установљен хистопатолошки), позитивну културу или постојање хифа у узорку добијеном из синуса након операције, изостанак инвазије гљивица у синусно ткиво и изостанак придружених обољења, као што су шећерна болест и имунодефицијенције.

Позитиван налаз гљивица у синусима, на култури, не потврђује дијагнозу АФС, али га такође ни негативна култура не искључује. На пример, гљивице могу бити сапрофити у оболелим синусима [41]. Такође, веома је значајно узимање узорака директно из синуса, па резултат може варирати и због методологије узорковања, која до данас није јасно утврђена. Због претходно наведеног, алергијски муцин је најпоузданији показатељ АФС с обзиром на то да ни назална полипоза, ни постојање гљивица у синусима нису специфични само за АФС, већ и за друге облике фунгалних риносинуситиса.

Најчешће прихваћени критеријуми за дијагнозу АФС данас су [11]:

- макроскопско и/или патохистолошко доказано постојање алергијског муцина;
- постојање хифа у алергијском муцину;
- хистопатолошки изостанак гљивичне инвазије, некрозе, гранулома и гигантских ћелија;

- друге врсте фунгалних риносинуситиса морају бити искључене.

Клинички критеријуми кључни за дијагнозу АФС су [11, 12, 42, 43]:

- смањење транспарентности лумена синуса у виду хипердензивне промене и могући прекид континуитета коштаног зида синуса код насталих компликација на СТ снимку параназалних шупљина;
- атопијска конституција;
- имунокомпетентне особе.

ЛАБОРАТОРИЈСКИ КРИТЕРИЈУМИ АЛЕРГИЈСКОГ ФУНГАЛНОГ СИНУЗИТИСА

Болесници са АФС су најчешће имунокомпетентне особе. Од лабораторијских показатеља за АФС најзначајнији су:

- 1) повишен ниво укупних *IgE At* у серуму; и
- 2) повишена концентрација специфичног антигљивичног *IgE At* (позитиван кожни *prick* тест и/или позитивна антителиа серолошким методама тестирања).

Укупна *IgE At* у серуму су повишена код АФС, најчешће више од 1000 *U/ml*. Бележење промена нивоа укупних *IgE At* се претходно користило у клиничком праћењу клиничког тока АБПА. Према истом принципу, како је запажено да се концентрација *IgE At* у серуму повећава код рекурентних случајева, овај бимаркер се користи за праћење клиничког тока АФС.

Болесници са АФС најчешће имају позитивну реакцију на кожане тестове *in vivo*. Такође, позитивна вредност специфичних *IgE At* у серуму на одређене гљивичне алергене се очекује и серолошким тестовима *in vitro*.

ЛЕЧЕЊЕ АЛЕРГИЈСКОГ ФУНГАЛНОГ СИНУЗИТИСА

У основи успешне терапије АФС је одговарајући хируршки приступ, као први корак у лечењу болесника са АФС [11, 42, 43], али не постоје студије које се баве посебно поређењем различитих хируршких приступа. Аналогија између АФС и АБПА помаже у одређивању медикаментног лечења. Оба обољења су ткивно неинвазивна, настала услед преосетљивости на гљивице и оба у значајној мери рецидивирају. Примарна медикаментна терапија АБПА састоји се од примене оралних кортикостероида након бронхоскопског уклањања алергијског муцина [44]. Бележење промена нивоа укупног *IgE* у серуму може указати на ремисију уколико дође до смањења концентрације *IgE*, односно на рецидив уколико се концентрација *IgE* повећава [44]. Антимикотици за системску употребу се не препоручују ако нема инвазије ткива гљивицама с обзиром на нежељена дејства ових лекова [11, 42, 44]. Досад нису објављене студије у којима је испитивано деловање антимикотика примењених у виду назалних спрејева и лаважа, али је примена лаваже сланим растворима дала добре резултате код болесника са АФС [45], што

указује на то да би и локална примена антимикотика у виду спреја могла имати позитиван ефекат. Утврђено је да алерген-специфична имунотерапија доприноси смањењу учесталости рецидива АФС [43]. Још једно посебно стање захтева обазривост када је имунотерапија у питању, а то је заступљеност АФС истовремено са АБПА. За разлику од АФС, гљивице у респираторном тракту болесника са АБПА се не могу хируршки отклонити, што говори о томе да је антиген стално присутан. Клиничке манифестације АФС су ређе тешке у поређењу са АБПА, а такође су и ређе опасне по живот болесника.

ИСХОД И ПРОГНОЗА

Код болесника са АФС вероватноћа појаве рецидива је висока, али генерално варира од 10% до скоро 100%. Због честих рецидива, ове болеснике потребно је надгледати током дужег периода [46]. Болесници, без обзира на престанак субјективних симптома, не би требало да прекидају постоперациону терапију. Шуберт и Гетс [11] су у својој студији описали исход 67 испитаника са АФС након хируршке интервенције. Болесници лечени системским кортикостероидима су поређени са испитаницима који нису примали кортикостероидну терапију. Годину дана после операције, код болесника лечених оралним кортикостероидима установљена је статистички значајна ређа појава поновног АФС (35%) него код испитаника који нису примали ову терапију (55%) [11]. Ипак, рекурентни облици код болесника са АФС су прилично чести без обзира на методу лечења. Гљивична и негљивична специфична имунотерапија може имати значајног позитивног утицаја у појави рецидива, али ова метода није до краја испитана када је у питању лечење оболелих од АФС. У студији Марпла (*Marple*) и сарадника [47], од 42 испитаника са АФС, након хируршке интервенције и примењене имунотерапије, код четири болесника запажен је рекурентни облик АФС, што је приписано неправилној примени имунотерапије или непотпуном уклањању алергијског муцина из синуса.

ПРАКТИЧАН ПРИСТУП ТЕРАПИЈИ АЛЕРГИЈСКОГ ФУНГАЛНОГ СИНУЗИТИСА

Поред клиничких налаза, СТ и патохистолошки налази могу да усмере лекара да помисли на АФС, али тачна дијагноза се заснива само на лабораторијској изолацији и идентификацији узрочника, што осим потврде АФС омогућава и одређивање осетљивости гљивица на антимикотике *in vitro* најчешће коришћеним техникама, као што су диск-дифузиона метода или Е-тест [48, 49]. Због тога се развијају процедуре за испитивање осетљивости филаментозних гљивица *in vitro*, а стандардизација се врши у оквиру Америчког националног комитета за клиничке и лабораторијске стандарде (*NCCLS/CLSI*) и Европског комитета за

испитивање осетљivosti на antimikrobna sredstva (AFST-EUCAST) [50]. Након исцрпне анамнезе, клиничког прегледа и радиолошког испитивања, где је златни стандард СТ параназалних синуса (коронарни и аксиларни пресек), болеснику се узима крв за лабораторијско испитивање, како би се имала у виду могућа придружена обољења, која би могла утицати на лечење, поготово на примену оралних кортикостероида. Код особа за које се сумња да су оболеле од АФС обавезно се врши кожни *prick* тест за утврђивање хиперсензитивности тип I. Осим одређивања нивоа укупних и специфичних *IgE At* у серуму, значајни су и налаз специфичних *IgG*, *IgM* или *IgA* антигљивичних *At*, спиromетрија и рендгенски снимак плућа. Практичан приступ терапији АФС је хируршко уклањање патолошког садржаја, проширење природних отвора параназалних шупљина и евакуација алергијског муцина. Сав материјал одстрањен током хируршког захвата потребно је испитати патохистолошки и миколошки. У постоперационом лечењу примењују се различити протоколи: давање оралних кортикостероида, лаважа синуса сланим растворима, локална примена кортикостероида и антимикотика и имунотерапија. Не постоји студија у којој су истовремено поређени и праћени ефекти различитих терапијских приступа.

ЛИТЕРАТУРА

- Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 117(3 Pt 2):S1-7.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131(6 Suppl):S1-62.
- Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(6 Suppl):S13-47.
- deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med.* 1997; 337:254-9.
- Choi SS, Milmoie GJ, Dinndorf PA, Quinones RR. Invasive *Aspergillus* sinusitis in pediatric bone marrow transplant patients. Evaluation and management. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121(10):188-92.
- Mitchell TG. Overview of basic medical mycology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33(2):237-49.
- Petković LJ, Arsić-Arsenijević V, Škvarc M, Kopitar A, Kotnik V, Simčić S, et al. Anticryptococcal cytotoxicity of murine non-adherent cells is perforin and non-perforin mediated. *Mycologia.* 2010; 102(3):552-9.
- Ferreiro JA, Carlson BA, Cody DT 3rd. Paranasal sinus fungus balls. *Head Neck.* 1997; 19(6):481-6.
- Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest.* 1976; 70(6):788-90.
- Robson JM, Hogan PG, Benn RA, Gatenby PA. Allergic fungal sinusitis presenting as a paranasal sinus tumor. *Aust N Z J Med.* 1989; 19(4):351-3.
- Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102(3):387-94.
- Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 111(5):580-8.
- Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1998; 108(10):1485-96.
- Glass D, Amedee RG. Allergic fungal rhinosinusitis: a review. *Ochsner J.* 2011; 11(3):271-5.
- Dhiwakar M, Thaker A, Bahadur S, Sarkar C, Banerji U, Handa KK, et al. Preoperative diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 2003; 113(4):688-94.
- Manning SC, Mekeel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 1997; 107(2):170-6.
- Mukherji SK, Tableueroa RE, Ginsberg LE, Zeifer BA, Marple BF, Alley JG, et al. Allergic fungal sinusitis: CT findings. *Radiology.* 1998; 207(2):417-22.
- Singh N, Bhalodiya NH. Allergic fungal sinusitis (AFS) – earlier diagnosis and management. *J Laryngol Otol.* 2005; 119(11):875-81.
- McClay JE, Marple B, Kapadia L, Biavati MJ, Nussenbaum B, Newcomer M et al. Clinical presentation of allergy fungal sinusitis in children. *Laryngoscope.* 2002; 112(3):565-9.
- Lydiatt WM, Sobba-Higley A, Huerter JV Jr, Leibrock LG. Allergic fungal sinusitis with intracranial extension and frontal lobe symptoms: case report. *Ear Nose Throat J.* 1994; 73(6):402-4.
- Nussenbaum B, Marple BF, Schwade ND. Characteristic of bone erosion in allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 124(2):150-4.
- Venarske DL, deShazo RD. Sinobronchial allergic mycosis. *Chest.* 2002; 121(5):1670-6.
- deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96(1):24-35.
- Cody DT II, Neel II HB, Ferreiro JA, Roberts GD. Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience. *Laryngoscope.* 1994; 104(9):1074-9.
- Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Job A, Kurien M, Chandi SM. Clinicopathological and mycological spectrum of allergic fungal sinusitis in South India. *Mycoses.* 2002; 45(9-10):364-7.
- Saravanan K, Panda NK, Chakrabati A, Das A, Bapuraj RJ. Allergic fungal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132(2):173-8.
- Azar S, Mansour B, Parivash K, Babak B. Fungal rhinosinusitis in hospitalized patients in Khorramabad, Iran. *Middle-East Journal of Scientific Research.* 2011; 7(3):387-91.
- El-Morsy SM, Khafagy YW, El-Naggar MM, Beih AA. Allergic fungal sinusitis: detection of fungal DNA in sinus aspirate using polymerase chain reaction. *J Laryngol Otol.* 2010; 124(2):152-60.

ЗАКЉУЧАК

Опречна мишљења око питања јасних критеријума за дијагнозу и режима лечења болесника са АФС и даље постоје. Иако нису савршене, новије студије показују да је АФС имунопатолошко обољење, а не обољење инфективне природе. АФС је јасно издвојен као посебан ентитет у оквиру хроничног риносинуситиса, због чега су неопходни специфичан приступ и диференцијална дијагноза у односу на инвазивни фунгални синуситис. Ово обољење је тежак медицински проблем, те је веома значајно поставити тачну дијагнозу. У лечењу су подједнако важни хируршки приступ и медикаментна терапија. У лечењу овог обољења значајан помак је направљен применом комбинације хируршке, медикаментне и имунолошке терапије. Будућа истраживања треба да дају одговор који су то имуногенетски и молекуларни механизми значајни за развој АФС.

НАПОМЕНА

Рад је део пројекта ОИ175034, који је финансијски подржало Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

29. Baloch ZA, Ahmad AN, Mahmood Z, Rafi SM, Farooq U, Qureshi S, et al. Frequency of allergic fungal sinusitis in patients with nasal polyposis and its causative species. *Pakistan Journal of Otolaryngology*. 2010; 26:76-7.
30. Al-Dousary SH. Allergic fungal sinusitis. Radiological and microbiological features of 59 cases. *Ann Saudi Med*. 2008; 28(1):17-21.
31. Sellart-Altisent M, Torres-Rodríguez JM, Gómez de Ana S, Alvarado-Ramírez E. Nasal fungal microbiota in allergic and healthy subjects. *Rev Iberoam Micol*. 2007; 24(2):125-30.
32. Pekic S, Arsic-Arsenijevic V, Skender Gazibara M, Milojevic T, Pendjer I, Stojanovic M, et al. What lurks in the sellar? *Lancet*. 2010; 375(9712):432.
33. Pendjer I, Boričić I, Arsenijević VA, Dudvarski Z, Dotlić J, Jovičić O, et al. Dijagnostičke procedure i klasifikacija fungalnih sinuzitisa. *Acta Chirurgica Iugoslavica*. 2009; 56(3):145-8.
34. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proc*. 1999; 74(9):877-84.
35. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*. 2000; 110(5 pt 1):799-813.
36. Schubert MS. Fungal rhinosinusitis: diagnosis and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001; 1(3):268-76.
37. Lara JF, Gomez D. Allergic mucin with and without fungus. A comparative clinicopathologic analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125(11):1442-7.
38. Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. *Laryngoscope*. 1991; 101(8):815-20.
39. Loury MC, Leopold DA, Schaefer SD. Allergic Aspergillus sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 119(9):1042-3.
40. Bent JP III, Kuhn FA. Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy Asthma Proc*. 1996; 17(5):259-68.
41. Zakirullah, Nawaz G, Sattar SF. Presentation and diagnosis of allergic fungal sinusitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(1):53-7.
42. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal sinusitis: a four years follow-up. *Am J Rhinol*. 2000; 14(3):149-56.
43. Bradley F, Marple MD. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope*. 2006; 111(6):1006-19.
44. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Grammar LC, Greenberger PA, editors. *Patterson's Allergic Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.529-54.
45. Schienberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2002; 81:648-52.
46. Balaban J, Bogić M, Stefanović Lj, Stosović R, Arandjelović S. Treatment of allergic inflammations with steroidal agents. *Srp Arh Celok Lek*. 1999; 127(5-6): 202-5.
47. Marple BF, Gibbs SR, Newcomer MT, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis induced visual loss. *Am J Rhinol*. 1999; 13(3):191-5.
48. Mitrović SM, Džamić AM, Arsić Arsenijević VS, Radonjić IV, Kranjčić Zec IF. Rezistencija gljiva na antimikotike: mehanizmi nastanka, učestalost, prevencija i kontrola rezistencije. *Srp Arh Celok Lek*. 2007; 135(7-8):486-94.
49. Trpkovic A, Pekmezovic M, Barac A, Radovic LC, Arsenijevic VA. In vitro activities of amphotericin B, 5-fluorocytosine, fluconazole and itraconazole against *Cryptococcus neoformans* isolated from cerebrospinal fluid and blood from patients in Serbia. *J Mycol Med*. 2012; 22(3):243-8.
50. Arsić-Arsenijević V, Branković M, Čolović I, Džamić A, Mitrović S. Ispitivanje osetljivosti dermatofita na antimikotike. *Srp Arh Celok Lek*. 2010; 138(7-8):518-25.

Allergic Fungal Sinusitis – New Aspects of Clinical Features, Laboratory Diagnosis and Therapy

Valentina Arsić Arsenijević¹, Aleksandra Barac¹, Marina Pekmezović², Rajica Stošović³, Ivica Pender^{4,5}

¹National Medical Mycology Reference Laboratory, Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²Faculty of Biology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

³Institute of Allergology and Immunology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Institute of Otorhinolaryngology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁵Faculty of Dentistry in Pančevo, University Business Academy in Novi Sad, Pančevo, Serbia

SUMMARY

Allergic fungal sinusitis (AFS) is a chronic non-invasive disease. Hypersensitive immune response is usually initiated by allergens of filamentous fungi *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Bipolaris*, *Curvularia* and *Alternaria*. AFS is a clinical and immune analogue of the allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) as the sinus exudate resembles that of the bronchoalveolar lavage (BAL) in ABPA. Patients with AFS are usually immunocompetent, atopic and males. The most common symptoms are headache, fullness in the paranasal sinuses, and difficult breathing through the nose. Clinically, there is a chronic mucosal inflammation and histopathologic finding shows allergic mucin and eosinophils. Specific staining methods, Gomori's Methenamine Silver (GMS) or periodic acid-Schiff (PAS), are used for microscopic visualisation of hyphae, which are, in addition to the isolated fungi, most reliable evidence of AFS. Computerized tomography (CT) of paranasal sinuses

shows the areas of hyperdensity. In cases where AFS is complicated by the erosion of bone tissue, discontinuation of the sinus bone wall can be seen. Significant laboratory finding, which correlate highly with the AFS, are high immunoglobulin E (IgE) antibodies specific for fungi, detected by the skin prick test or in serum. Treatment is often surgical, and after removal of the allergic mucin, therapy involves oral and nasal corticosteroids, immunotherapy and locally applied antimycotics (with verified fungal etiology). During treatment, the total/specific IgE is monitored – concentration increases with the development of AFS, and decreases during the improvement process. Knowledge of the pathophysiological mechanisms of AFS is scarce, and represents the focus of further research in order to define an optimal diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: allergic fungal sinusitis; pathogenesis; clinical characteristics; laboratory diagnosis