

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Joanna Bilska-Stokłosa

**Grzyby pleśniowe jako czynnik etiologiczny
zapalenia zatok szczękowych**

Katedra i Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Krzysztof Osmola
Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Hanna Tomczak

Poznań 2020

*Serdecznie dziękuję Promotorom za okazane wsparcie
i cenne rady podczas pisania niniejszej rozprawy*

Spis treści

Wykaz skrótów	5
1. Wstęp	7
1.1. Grzyby pleśniowe	7
1.1.1. <i>Zygomycota</i>	7
1.1.2. <i>Ascomycota</i>	8
1.1.3. <i>Deuteromycota</i>	10
1.2. Farmakoterapia zakażeń grzybiczych	10
1.2.1. Antybiotyki polienowe	10
1.2.2. Pochodne azolowe	11
1.2.3. Echinokandyny	12
1.2.4. Antymetabolity	12
1.3. Anatomia i fizjologia zatok szczękowych	12
1.4. Zapalenia zatok przynosowych	14
1.4.1. Postacie inwazyjne zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych	18
1.4.2. Postacie nieinwazyjne zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych	20
2. Cele pracy	26
3. Materiał i metody	27
3.1. Charakterystyka grupy badanej	27
3.2. Kwalifikacja oraz przygotowanie do zabiegu operacyjnego	28
3.3. Zabieg operacyjny	28
3.4. Badania mikrobiologiczne	30
3.5. Badania histopatologiczne	31
3.6. Postępowanie pooperacyjne	32
3.7. Analiza pozabiegowych badań kontrolnych	33

3.8. Analiza statystyczna	33
3.9. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny	33
3.10. Zgoda Komisji Bioetycznej	33
4. Wyniki	34
4.1. Objawy kliniczne	35
4.2. Wyniki badania histopatologicznego oraz mikrobiologicznego	35
4.3. Postacie zapalenia grzybiczego i leczenie	38
4.4. Choroby współistniejące	39
4.5. Używki	40
4.6. Wcześniejsze zabiegi operacyjne	41
4.7. Wcześniejsze leczenie stomatologiczne	42
4.8. Lokalizacja zmian zapalnych, ocena badań radiologicznych	43
4.9. Warunki mieszkaniowe, wywiad zawodowy, dostęp do klimatyzacji	46
4.10. Obserwacja odległa i reoperacje	46
5. Omówienie wyników i dyskusja	48
6. Wnioski	61
7. Streszczenie	63
8. Summary	66
9. Piśmiennictwo	69
10. Spis rycin i tabel	80
Ryciny	80
Tabele	81

Wykaz skrótów

<i>A. calidoustus</i>	. <i>Aspergillus colidoustus</i>
<i>A. flavus</i>	 <i>Aspergillus flavus</i>
<i>A. fumigatus</i>	. . <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A. lentus</i>	 <i>Aspergillus lentus</i>
<i>A. nidulans</i>	. . <i>Aspergillus nidulans</i>
<i>A. terreus</i>	. . . <i>Aspergillus terreus</i>
AAOP	 alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna
AFRS	 alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. <i>allergic fungal rhinosinusitis</i>)
AIFRS	 ostre inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. <i>acute invasive fungal rhinosinusitis</i>)
BAL	 popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe (ang. <i>bronchoalveolar lavage</i>)
CGIFRS	 przewlekłe ziarniniakowe inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. <i>chronic granulomatous invasive fungal rhinosinusitis</i>)
CIFRS	 przewlekłe inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. <i>chronic invasive fungal rhinosinusitis</i>)
<i>E. faecalis</i>	. . . <i>Enterococcus faecalis</i>
EFRS	 eozynofilowe grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. <i>eosinophilic fungal rhinosinusitis</i>)
EMRS	 zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych związane z mucyną eozynofilową (ang. <i>eosinophilic mucin rhinosinusitis</i>)
EPOS	 Europejski konsensus dotyczący zapaleń zatok przynosowych (ang. <i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>)
ESCMID	. . . Europejskie Towarzystwo Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ang. <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>)

ESS		endoskopowa chirurgia zatok (ang. <i>endoscopic sinus surgery</i>)
FB		kula grzybicza, grzybniak zatok przynosowych (ang. <i>fungus ball</i>)
FEES		czynnościowa endoskopowa chirurgia zatok (ang. <i>functional endoscopic sinus surgery</i>)
FRS		grzybicze zapalenie zatok przynosowych (ang. <i>fungus rhinosinusitis</i>)
HIV		ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLA		ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
ICPA		Międzynarodowa Komisja ds. <i>Penicillium</i> i <i>Aspergillus</i> (ang. International Commission of <i>Penicillium</i> and <i>Aspergillus</i>)
IDSA		Amerykańskie Towarzystwo ds. Chorób Zakaźnych (ang. Infectious Diseases Society of America)
IgE		ludzka immunoglobulina klasy E
IgG1		ludzka immunoglobulina klasy G, podklasa G1
IZG		inwazyjne zakażenie grzybicze
MBP		białko zasadowe eozynofili (ang. <i>eosinophil major basic protein</i>)
NMR		spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. <i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>)
OZZP		ostre zapalenie zatok przynosowych
PCR		łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PMR		płyn mózgowo-rdzeniowy
PP		polipropylen
PZZP		przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
RTG		zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
<i>S. aureus</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>
SARPE		chirurgiczne rozerwanie szwu podniebiennego w celu poszerzenia szczęki (ang. <i>surgically assisted rapid palatal expansion</i>)
SBS		zespół chorego budynku (ang. <i>sick building syndrome</i>)
TDM		monitorowanie stężenia leku (ang. <i>therapeutic drug monitoring</i>)
TK		tomografia komputerowa
ZZP		zapalenie zatok przynosowych

1. Wstęp

1.1. Grzyby pleśniowe

Grzyby pleśniowe to grupa organizmów szeroko rozpowszechnionych w środowisku. Są to organizmy wielokomórkowe, cudzożywne, należące do gromady grzybów właściwych — *Eumycota*. Do najczęściej występujących grzybów pleśniowych w otoczeniu człowieka należą: *Zygomycota* (sprzężniaki), *Ascomycota* (workowce), *Deuteromycota* (*Fungi imperfecti* — grzyby niedoskonałe).

1.1.1. *Zygomycota*

Choroby wywoływane przez grzyby *Zygomycota* określa się mianem zygomycoz lub mukormycoz. Pomimo iż zakażenia grzybami tego typu są dość rzadko spotykane, stanowią poważny problem, gdyż obarczone są wysoką śmiertelnością [19]. Mukormycozy są wywoływane przede wszystkim przez grzyby należące do rodzajów: *Absidia*, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces*, *Cunninghamella*, *Saksenaea*, *Syncephalastrum*, *Cokeromyces* [20].

W ostatnich latach rośnie częstość grzybic wywoływanych przez te organizmy, które są saprofitymi szeroko rozpowszechnionymi w przyrodzie. Wrotami zakażenia mogą być: uszkodzona skóra, przewód pokarmowy, układ oddechowy. Do zakażeń układowych dochodzi najczęściej drogą wziewną (inhalacja zarodników), zwłaszcza u osób z zaburzoną odpornością. Zakażenia te charakteryzuje ciężki przebieg kliniczny z zajęciem zatok obocznych nosa, płuc, mózgu i rzadziej skóry [3, 4]. Diagnostyka kliniczna opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz analizie badań obrazowych. Przy podejrzeniu zakażenia o etiologii grzybiczej, jeśli jest to możliwe, pobrany powinien zostać także materiał do badań mikrobiologicznych oceniających bezpośrednio zarówno preparaty mikroskopowe, jak i hodowle. Nie można również pominąć oceny histopatologicznej.

1.1.2. Ascomycota

Najczęściej zakażenia grzybami pleśniowymi z gromady workowców (*Ascomycota*) są wywoływane przez *Aspergillus spp.* oraz *Penicillium spp.* W pracowniach mykologicznych na ogół izoluje się: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus ustus* oraz *Aspergillus versicolor*. Do zakażenia dochodzi najczęściej przez inhalację zarodników, a predysponowane są osoby z zaburzeniami odporności. Czynnikiem zjadliwości są enzymy proteolityczne (w tym trawiące elastynę), melanina, mykotoksyny [2]. Hodowla i identyfikacja szczepu grzyba wyizolowanego z materiału klinicznego nadal stanowi „złoty standard” w Polsce [141]. Hodowlę należy prowadzić w temperaturze 25°C i 37°C przez 7 dni. Ocena wyglądu kolonii (wierzch oraz spód) obejmuje określenie zabarwienia, wielkości, brzegu kolonii i ocenę tekstury [140]. W hodowli wykorzystuje się przede wszystkim standardowe podłoże Sabourauda. Drugim podłożem, na którym grzyby pleśniowe dobrze wytwarzają owocniki, jest podłoże Czapek-Doxa [5].

U człowieka *Aspergillus fumigatus* może powodować ostre i przewlekłe inhalacyjne zakażenia w obrębie dróg oddechowych, zakażenia w obrębie układu kostno-stawowego, zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, oczu, uszu, nerek, serca oraz skóry. Dodatkowo może wywoływać u ludzi reakcje alergiczne. *A. fumigatus* jest grzybem pleśniowym najczęściej powodującym zakażenia grzybicze u pacjentów o obniżonej odporności [6, 7]. Gatunek ten odpowiada za około 30% zakażeń grzybiczych u pacjentów z nowotworami i około 10–25% u chorych na białaczkę [91]. Po raz pierwszy został opisany w 1863 roku przez Freseniusa [17]. Zaaspirowane zarodniki przedostają się do dróg oddechowych, gdzie u pacjentów z niedoborami odporności rozpoczyna się inwazja komórek nabłonka oraz ściany naczyń krwionośnych. Inwazja naczyniowa doprowadza do martwicy tkanek. U osób zdrowych zarodniki z dróg oddechowych są usuwane przez układ odpornościowy [2].

Diagnostyka laboratoryjna zakażenia opiera się na ocenie preparatu bezpośredniego i hodowli. Przeprowadza się także wykrywanie antygenów: galaktomannu, glukanu w surowicy i innych płynach ustrojowych (BAL, PMR), a u pacjentów onkohematologicznych szczególnie przydatne jest wykrywanie przeciwciał antygalaktomannanowych [141]. Przeprowadza się również identyfikację DNA grzybów, wykorzystując PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy) [141]. Uzyskany materiał tkankowy powinien zostać dodatkowo przebadany histopatologicznie [2]. W ostatnich latach odnotowano zakażenia

nowym gatunkiem — *Aspergillus lentulus* (morfologicznie podobnym do *A. fumigatus*), który wykazuje zmniejszoną wrażliwość na dostępne leki przeciwgrzybicze [132].

Aspergillus flavus po raz pierwszy został opisany przez Linka w 1809 roku [8]. Gatunek ten jest najliczniejszy spośród wszystkich grzybów z rodzaju *Aspergillus* występujących w środowisku, a ze względu na swoją wysoką patogenność często powoduje ciężko przebiegające zakażenia u hospitalizowanych pacjentów [92]. *A. flavus* jest również producentem aflatoksyn (wytwarza w dużych ilościach aflatoksyny B1) [9], uznanych za jedne z najbardziej toksycznych i kancerogennych związków występujących naturalnie w przyrodzie. Jest jednym z głównych czynników etiologicznych alergicznej aspergilozy oskrzeli i płuc u osób z zaburzeniami odporności. Opisano również przypadki przewlekłego, inwazyjnego zapalenia zatok, zapalenia nerek, wsierdza, zakażenia ośrodkowego układu nerwowego.

Aspergillus niger, opisany przez Van Tieghema w 1867 roku, powoduje u ludzi infekcje ucha zewnętrznego i środkowego [142]. Związany jest także z zapaleniem płuc [143] i rzadko z grzybicami powierzchniowymi. Często atakuje produkty spożywcze (czarna pleśń).

Aspergillus terreus, opisany przez Thoma w 1918 roku, choć spotykany jest w glebach na całym świecie, to wykazuje predylekcję do terenów równikowych i podzwrotnikowych — szczególnie często występuje w Indiach [1]. Powoduje alergiczną lub inwazyjną aspergilozę dróg oddechowych. Grzyby te mogą być czynnikiem etiologicznym zakażeń skórnych, oka, wątroby czy rozsianej aspergilozy [10]. Te zakażenia są obarczone największą śmiertelnością m.in. ze względu na naturalną oporność na amfoterycynę B [144].

W Japonii od ponad tysiąca lat *Aspergillus oryzae* jest wykorzystywany we wschodnioazjatyckiej kuchni przy produkcji sake, sosu sojowego czy pasty miso [11]. Gatunek ten nie wykazuje zdolności do produkcji aflatoksyn.

Aspergillus ustus jest patogenem rzadko powodującym infekcje u ludzi [12]. Najczęściej spotykane zakażenia tym gatunkiem to grzybica paznokci i zapalenia ucha środkowego, aczkolwiek opisano w literaturze przypadki inwazyjnych zakażeń (m.in. zapalenie wsierdza, zapalenie płuc) u pacjentów po transplantacji komórek krwiotwórczych [12].

Aspergillus versicolor po raz pierwszy został opisany w 1903 roku przez Vuillemina, zaś w 1908 roku został zakwalifikowany przez Tiraboschiego do rodzaju *Aspergillus* [1]. Ten szeroko rozpowszechniony na świecie gatunek jest często spotykany w warunkach ekstremalnych, np. na Alasce, w kopalniach uranu czy w Morzu Martwym [1, 145]. Rzadko stanowi czynnik etiologiczny grzybicy paznokci, grzybicy skóry, zapalenia kości, zapalenia uszu czy zapalenia płuc u ludzi [10].

1.1.3. *Deuteromycota*

Obecnie w systematyce grzybów nie używa się takiego taksonu jak *Deuteromycota* (*Fungi imperfecti* — grzyby niedoskonałe). Okazało się, że niektóre z gatunków zaliczanych do grzybów anamorficzych to w rzeczywistości postacie anamorficzne grzybów należących do innych grup — workowców i podstawczaków. Większość jednostek taksonomicznych została przeklasyfikowana do innych taksonów, głównie w obrębie *Ascomycota* [1].

1.2. Farmakoterapia zakażeń grzybiczych

Leczenie farmakologiczne układowych zakażeń grzybiczych opiera się na lekach przeciwgrzybiczych należących do czterech grup: polienów, azoli, echinokandyn i antymetabolitów [3]. W dostępnych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa ds. Chorób Zakaźnych (ang. Infectious Diseases Society of America — IDSA) oraz Europejskiego Towarzystwa Mikrobiologii Klinicznej i Chorób Zakaźnych (ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases — ESCMID) zaleca się stosowanie w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) leków z grup polienów, azoli i echinokandyn [149].

1.2.1. Antybiotyki polienowe

Najstarszymi lekami przeciwgrzybiczymi są polieny. Występują w formie dwóch preparatów — amfoterycyny B i nystatyny. Poprzez wiązanie się z ergosterolami doprowadzają do tworzenia się porów w błonie komórkowej i zaburzenia regulacji osmotycznej, doprowadzając do lizy komórki [147]. Efektem destabilizacji i wzrostu przepuszczalności błony komórkowej jest ich działanie grzybobójcze [2].

W zakażeniach inwazyjnych grzybami pleśniowymi zastosowanie znalazła amfoterycyna B. Po raz pierwszy, w 1957 roku, została ona zatwierdzona do leczenia zagrażającego życiu inwazyjnego zakażenia grzybiczego [130]. Jest lekiem o działaniu nefrotoksycznym. Obecnie stosuje się jej pochodne liposomalne, gdyż przy zachowanej skuteczności powodują, ze względu na lepsze oczyszczenie preparatów, mniej działań niepożądanych [14]. Amfoterycyna B znalazła zastosowanie w przypadku inwazyjnych zakażeń *Aspergillus spp.* oraz w mukormykozach [2]. Jednakże w ciągu ostatniej dekady wzrosła oporność na polieny wśród gatunków *Aspergillus spp.* [130]. Do organizmów opornych na amfoterycynę B należą m.in.: *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus*, *A. calido-ustus* i *A. lentus* [130–132, 146]. Mechanizm oporności na amfoterycynę B wiąże się ze

zmniejszeniem zawartości ergosterolu w błonie komórkowej grzybów [130]. Nystatyna znalazła zastosowanie miejscowe w grzybicach powierzchniowych, zwłaszcza błon śluzowych [2]. Dobre efekty terapeutyczne daje w grzybicy jamy ustnej czy przełyku. Lek ten nie powinien być zalecany w profilaktyce i leczeniu grzybic inwazyjnych [148].

1.2.2. Pochodne azolowe

Antymykotyki z grupy azoli dzielimy na dwie generacje: I generację (ketokonazol i flukonazol) oraz II generację (ittrakonazol, worykonazol, pozakonazol, rawukonazol). Leki z tej grupy hamują aktywność demetylazy 14- α -lanosterolu, powodując zatrzymanie syntezy ergosterolu w błonie komórkowej grzybów [150]. Azole II generacji wywierają działanie grzybobójcze na grzyby pleśniowe [151]. W przypadku terapii ittrakonazolem, worykonazolem i pozakonazolem jest zalecane, ze względu na zmienną farmakokinetkę tych leków, monitorowanie stężenia leku (ang. *therapeutic drug monitoring* — TDM) [151].

Dostępność biologiczna worykonazolu (formy doustnej) jest związana z izoenzymami cytochromu P450, mianowicie lek ten hamuje aktywność CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4. Ma to implikacje kliniczne w przypadku łączenia tego leku z innymi lekami [13]. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Jest on zalecany jako lek I rzutu w zakażeniach wywołanych przez *Aspergillus spp.* [152].

Pozakonazol cechuje się zmiennym wchłanianiem, zależnym od posiłku. Lek ten jest z reguły lepiej tolerowany niż inne azole. Zaleca się, aby pozakonazol przyjmować wraz z posiłkiem bogatotłuszczowym oraz z zakwaszającymi napojami gazowanymi. Wskazane jest odstawienie inhibitorów pompy protonowej na czas terapii [153, 154]. Pozakonazol znalazł zastosowanie w terapii zakażeń powodowanych przez *Aspergillus spp.* oraz jako lek II rzutu w mukormykozach [155].

Ittrakonazol charakteryzuje się złym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, złą rozpuszczalnością w wodzie, wysokim (> 98%) stopniem wiązania z białkami, zmiennym metabolizmem wątrobowym oraz brakiem penetracji do ośrodkowego układu nerwowego [13]. W związku z tym zaleca się stosowanie postaci dożylniej lub doustnej zawiesiny tego leku.

Oporność azoli w stosunku do *Aspergillus spp.* jest związana z używaniem ich w profilaktyce oraz z długotrwałymi terapiami u chorych hematologicznych i onkologicznych. Są doniesienia o nabytej oporności u pacjentów, którzy przeszli wcześniej długotrwałe leczenie lekami z tej grupy [133]. Fungicydy z grupy azoli to najszerszej stosowane środki

grzybobójcze w rolnictwie [134]. Najczęstszym mechanizmem oporności na azole u *A. fumigatus* jest modyfikacja CYP51A i jego promotora (TR34/Leu98His; TR46/Tyr121Phe/Thr289Ala) [130]. Istnieją poglądy, iż ten mechanizm jest właśnie związany z szerokim zastosowaniem fungicydów w rolnictwie [136]. Van der Linden w pracy z 2015 roku opisuje, że oporność na jeden lub więcej azoli u *Aspergillus fumigatus* wynosi 3,2% [135].

1.2.3. Echinokandyny

Echinokandyny blokują syntezę ściany komórkowej grzybów (hamują syntezę β -(1,3)-D-glukanu) i powodują lizę osmotyczną komórki [156]. Wykazują działanie mykostatyczne wobec *Aspergillus spp.*, nie działają w zakażeniach *Mucormycetes*. Do echinokandyn należą: kaspofungina, anidulafungina, mikafungina [157]. Leki z tej grupy wykazują niewiele interakcji lekowych, są dobrze tolerowane przez pacjentów i powodują niewiele działań niepożądanych. Słabo penetrują do ośrodkowego układu nerwowego, gałki ocznej i moczu [13]. Kaspofungina jest stosowana jako lek II rzutu w aspergiliozie. Są również badania kliniczne wykazujące skuteczność kaspofunginy (jako leku I rzutu) w terapii aspergiliozy u pacjentów po przeszczepie szpiku [2].

1.2.4. Antymetabolity

Flucytozyna (antymetabolit) nie ma zastosowania w leczeniu zakażeń grzybami pleśniowymi.

1.3. Anatomia i fizjologia zatok szczękowych

Istotne znaczenie w procesie zapalenia zatok szczękowych mają ich budowa anatomiczna i aspekty fizjologiczne.

Zatoka szczękowa, zwana także dawniej jamą Highmora, mieści się w trzonie szczęki. Jest największą pneumatyczną parzystą przestrzenią w obrębie twarzowej części czaszki. Powstaje około 5. miesiąca życia płodowego i u noworodka ma wielkość ziarna grochu. Po wykształceniu uzębienia stałego osiąga swoją wielkość, aczkolwiek ostateczne ukształtowanie zatok szczękowych trwa jeszcze do lat 18. Pojemność zatoki szczękowej dorosłego jest osobniczo zmienna w przedziale 8–24 cm³ [16]. Ma kształt piramidy. Jej ściana przednia zwrócona jest w stronę policzka, dolna graniczy z wyrostkiem zębodołowym szczęki. Ściana górna tworzy część dna oczodołu, a tylna graniczy z dołem podskronio-

wym i skrzydłowo-podniebiennym. Przyśrodkowa ściana zatoki współtworzy boczną ścianę jamy nosowej. Jej tylny odcinek oddziela zatokę szczękową od komórek sitowych [15]. Opisany kształt zatoki szczękowej odbiega często od typowego, tworząc zachyłki wchodzące bądź w wyrostek oczodołowy kości podniebiennej, bądź w podstawę wyrostka jarzmowego szczęki lub, co ma szczególne znaczenie kliniczne, między dwie blaszki wyrostka zębodołowego. Zachyłek zębodołowy o głębokości osiągającej nawet 11 mm poniżej poziomu jamy nosowej może rozciągać się aż do kła. Blaszka kostna oddzielająca wierzchołki korzeni zębów może być bardzo cienka lub wykazywać ubytki. Wówczas to szczyty korzeni zębów są bezpośrednio pokryte błoną śluzową zatoki, wskutek czego stany zapalne z korzeni zębów mogą łatwo przejść na błonę śluzową zatoki szczękowej [21].

Ujście zatoki szczękowej — rozwór szczękowy (*hiatus maxillaris*) — znajduje się pod małżowiną nosową środkową, zatem wyżej niż dno zatoki, co skutkuje trudnościami w odpływie wydzieliny z zatoki do przewodu nosowego. Zdarzają się różnice indywidualne w budowie rozworu szczękowego, gdyż jego zwężenie zależy w znacznym stopniu od ukształtowania wyrostka haczykowatego kości sitowej. Szerokość rozworu szczękowego waha się w granicach 2–12 mm, może być on przedzielony listewką kostną lub pasmem błony śluzowej [16]. Rozwór szczękowy znajduje się w odległości 18–35 mm od podstawy nosa. Wykazano, że wzrost objętości zatok ma statystycznie istotny wpływ na częstość występowania zapaleń [18].

Unaczynienie zatok szczękowych zapewniają: tętnica sitowa przednia i tylna, tętnice nosowe tylne, boczne i przegrody wraz z tętnicą klinowo-podniebienną. Krew żylna odpływa do spłotu błony śluzowej nosa i do żyły podoczodołowej. Istotne klinicznie znaczenie ma fakt, iż w tej okolicy żyły mają przeważnie bezzastawkowe połączenia, przez co krew może w nich płynąć w obu kierunkach. Spływ chłonki przebiega przez węzły chłonne przyusznice i zagardłowe do węzłów chłonnych szyjnych głębokich [16].

Zatoki szczękowe są unerwione przez nerw podoczodołowy oraz nerwy zębodołowe górne od nerwu szczękowego [22].

Zatoki szczękowe są wyścielone błoną śluzową zbudowaną z urzęsionego nabłonka walcowatego wielorzędkowego spoczywającego na błonie podstawnej. Pod nabłonkiem zlokalizowane są liczne gruczoły śluzowo-surowicze, które wraz z komórkami kubkowymi produkują mucynę. W błonie śluzowej zatoki szczękowej znajdują się ponadto komórki plazmatyczne i skupiska limfocytów [16]. Ze względu na patomechanizm powstawania zapalenia istotne znaczenie ma budowa nabłonka. W większości tworzą go komórki walcowate z mikrokosmkami, z których część wyposażona jest w rzęski. Zsyn-

chronizowany ruch rzęsek umożliwia transport śluzowo-rzęskowy w kierunku naturalnego ujścia zatoki. Mikroosmki i rzęski oczyszczają drogi oddechowe, jak również, zwiększając powierzchnie komórki, usprawniają utrzymanie równowagi jonowej komórek nabłonka [24].

1.4. Zapalenia zatok przynosowych

Stany zapalne błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zwłaszcza o przebiegu przewlekłym, stanowią narastający problem zdrowotny. Termin: zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych odnosi się do zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych spowodowanych czynnikami infekcyjnymi (wirusy, bakterie czy grzyby) lub nieinfekcyjnymi (alergicznymi czy niealergicznymi lub immunologicznymi) [25, 26].

Zgodnie z wytycznymi *Europejskiego konsensusu dotyczącego zapaleń zatok przynosowych* (ang. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* — EPOS) z roku 2012 wyróżniamy: ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) i przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) — z polipami lub bez polipów [27].

Ostre zapalenie zatok przynosowych zdefiniowane zostało jako nagłe wystąpienie dwóch lub więcej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub wydzielina z nosa, lub/i uczucie rozpierania twarzy, lub/i ból, lub /i zaburzenia węchu. Równocześnie w badaniu endoskopowym stwierdza się polipy i/lub ropną wydzielinę, i/lub obrzęk błony śluzowej w przewodzie nosowym środkowym. W badaniu przy zastosowaniu tomografii komputerowej (TK) obserwuje się pogrubienie błony śluzowej zatok przynosowych. Czas trwania objawów nie przekracza 12 tygodni. Utrzymywanie się powyższych objawów powyżej 12 tygodni, ze współwystępującymi zmianami zapalnymi potwierdzonymi obrazowaniem TK i badaniem endoskopowym, świadczy o przejściu zapalenia w stan przewlekły (PZZP) [27]. Istotna dla planowania leczenia w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych jest obecność lub brak polipów nosa, stąd PZZP podzielono na te z współistniejącymi polipami oraz PZZP bez polipów [27]. Grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *fungal rhinosinusitis* — FRS) jest definiowane jako zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych spowodowane inwazją grzybiczą.

Etiopatogeneza zapalenia zatok przynosowych (ZZP), w tym zatok szczękowych, jest wieloskładnikowa. Wyróżnia się m.in.: czynniki anatomiczne, wrodzone zaburzenia nabłonka urzęsionego, biofilm, czynniki wewnątrzystrojowe, przyczyny zębopochodne,

czynniki środowiskowe czy współistnienie chorób towarzyszących, jak np. choroby refluksowej przełyku.

Funkcja rejonu kompleksu ujściowo-przewodowego może być upośledzona przez: obecność małżowiny puszkowej, upowietrznienie komórek grobli nosa, obecność komórek Hallera czy przez odmienności w budowie i położeniu wyrostka haczykowatego [158]. Skrzywienie przegrody nosa również może przyczynić się do rozwoju ZZP. Wymienione powyżej warianty odrębności anatomicznych mogą sprzyjać zaburzeniom wentylacji i transportu śluzowo-rzęskowego, czego konsekwencją jest ograniczenie ruchomości, a nawet trwałe uszkodzenie rzęsek [159].

Zespół dyskinetycznych rzęsek to rzadki, uwarunkowany genetycznie zespół występujący z częstością 1:4000–1:40 000, w którym dochodzi do zaburzeń wielu narządów zbudowanych m.in. z komórek nabłonka urzęsionego [160]. Patologiczny ruch rzęsek powoduje akumulację śluzu, utrudnia oddychanie oraz stanowi dogodne środowisko do rozwoju drobnoustrojów wywołujących zakażenia m.in. dróg oddechowych. Nabyte zaburzenia funkcji rzęsek są wynikiem uszkodzeń nabłonka wskutek działania czynników zewnętrznych (np. dym papierosowy, jatrogenne urazy mechaniczne, formalina, adrenomimetyki, radioterapia) lub wewnętrznych (zaburzenia hormonalne, niedobory immunologiczne, alergia). Skutkiem działania tych czynników może być odwracalne uszkodzenie struktury rzęsek lub ich nieodwracalny zanik.

Biofilm jest strukturą utworzoną przez drobnoustroje, które wytwarzają dość cienką polimeryczną macierz zawierającą polisacharydy, białka i kwasy nukleinowe. Macierz ma określoną strukturę i przylega do powierzchni struktur organicznych i nieorganicznych. Może zawierać komórki grzybów i bakterii komunikujące się ze sobą [161].

W 2004 roku Cryer i wsp. opublikowali artykuł dotyczący obecności biofilmu na błonie śluzowej zatok przynosowych i polipów u pacjentów z PZZP [162]. Teorię o dominującej roli biofilmu w rozwoju PZZP podważyła obserwacja Mladiny i wsp., którzy stwierdzili obecność biofilmu na błonie śluzowej zatok przynosowych u osób klinicznie zdrowych [163].

Czynniki wewnątrzystrojowe wymieniane w kontekście etiologii PZZP to: zwiększona aktywność autonomicznego układu nerwowego, której efektem jest nadmierne wytwarzanie leukotrienów, ponadto niedobór hormonów tarczycy czy zaburzenia odporności humoralnej.

Zapalenie zatok szczękowych o etiologii zębopochodnej stanowi ok. 10–12% wszystkich przypadków [164]. W kontekście zapaleń o etiologii grzybiczej badacze zwracają

uwagę na współwystępowanie niepowodzeń w leczeniu stomatologicznym [113–115]. Kodur i wsp. stwierdzili, że odontogenne zapalenie zatok szczękowych, zarówno przewlekłe, jak i ostre, może wynikać z zakażeń tkanek okołowierchołkowych i przyzębia, może być powikłaniem po ekstrakcjach zębów czy jatrogennym przepchnięciu materiału stomatologicznego do światła zatoki szczękowej (następstwo leczenia endodontycznego) [164]. Wielu badaczy donosi o związku grzybiczego zapalenia zatok szczękowych z leczeniem endodontycznym [108, 111, 112].

Leszczyńska i wsp. wśród czynników predysponujących do wystąpienia FRS wymie-nili m.in.: wiejski tryb życia, współtowarzyszącą cukrzycę i wcześniejsze zabiegi ope-racyjne na zatokach [48]. Mostafa i wsp. w swoich badaniach z 2016 roku analizowali następujące czynniki środowiskowe mogące mieć wpływ na wystąpienie nieinwazyjnej grzybicy zatok przynosowych: miejsce zamieszkania, warunki mieszkaniowe, charakter pracy zawodowej, dostęp do klimatyzacji, kontakt ze zwierzętami czy nawet ekspozycja na karaluchy [165].

W literaturze istnieją prace stwierdzające korelację pomiędzy występowaniem cho-roby refluksowej przełyku a przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych [167].

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych zostało po raz pierwszy opisane w 1791 roku przez Plaighauda, który przedstawił przypadek 22-letniej kobiety cierpiącej na ból szczęki [28]. Schubert (w roku 1885) oraz Mackenzie (w 1894 roku) opisali przypa-dek nieinfekcyjnego zapalenia [25]. W 1897 roku Oppe dostrzegł możliwość wystąpienia inwazyjnej aspergilozy zatok przynosowych [25]. Sześćdziesiąt lat później, w 1957 roku, Baker i wsp. opisali ostrą inwazyjną formę zapalenia grzybiczego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wywołaną infekcją o etiologii *Zygomycetes* u pacjenta z niedobo-rem odporności [25].

Klasyfikacja zapaleń grzybiczych zatok przynosowych zmieniała się kilkakrotnie na przestrzeni ostatnich dekad. W 1965 roku Hora zaproponował zróżnicowanie na for-mę inwazyjną i nieinwazyjną grzybiczego zapalenia zatok przynosowych [29]. Piętnaście lat później, w 1980 roku, McGill i wsp. opisali trzeci rodzaj FRS u pacjentów z obni-żoną odpornością — piorunujący o szybkim i złośliwym przebiegu [30]. W 1976 roku Safirstein zauważył powiązanie pomiędzy występowaniem polipów w jamie nosowej i obecnością patologicznej tkanki w zatokach, z której izoluje się gatunki *Aspergillus spp.* Zaobserwował on kliniczne podobieństwo do sytuacji występującej w alergicznej asper-gilozie oskrzelowo-płucnej (AAOP) [31]. Podobnie w 1981 roku Millar i wsp. [32] oraz w 1983 roku Katzenstein i wsp. [33] niezależnie opisali patofizjologiczne podobieństwo

w kilku przypadkach przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych związane z obecnością czopów śluzowych w błonie śluzowej zatoki u pacjentów z AAOP. Doprowadziło to do wyróżnienia czwartego typu FRS, a mianowicie: zapalenia zatok alergicznego związanego z *Aspergillus spp.* W późniejszych latach zmieniono tę nazwę na: alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, gdy stało się jasne, iż czynnikiem etiologicznym tego zapalenia są grzyby [34]. W związku z odkryciem obecności grzybów w eozynofilowej mucynie, niezależnie od reakcji nadwrażliwości typu I, Ponikau i wsp. zaproponowali nowy termin dla tej postaci zapalenia, mianowicie: eozynofilowe grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (EFRS), aby podkreślić przeważającą rolę eozynofili [34].

W 1997 roku deShazo i wsp. zaproponowali klasyfikację oraz diagnostyczne kryteria rozpoznania grzybiczego zapalenia zatok przynosowych. Wyróżnili postacie inwazyjne i nieinwazyjne. Wśród zapaleń inwazyjnych zróżnicowano: ostre piorunujące inwazyjne grzybicze zapalenie zatok przynosowych, przewlekłe inwazyjne grzybicze zapalenie zatok przynosowych oraz ziarniniakowe inwazyjne grzybicze zapalenie zatok przynosowych. Wyróżniono także dwie postacie zapaleń nieinwazyjnych, mianowicie: alergiczne zapalenie grzybicze zatok oraz grzybnia zatok przynosowych (*mycetoma*, *aspergilloma*; ang. *fungus ball*) [35]. Kryteria diagnostyczne dla inwazyjnego zapalenia oparto na obecności w badaniu histopatologicznym strzępek grzybni w błonie śluzowej zatoki, w kości czy w naczyniach krwionośnych [36]. W przewlekłym bakteryjnym zapaleniu zatok, jak również w postaciach nieinwazyjnych grzybiczych zapaleń nie stwierdza się obecności strzępek grzybni w błonie śluzowej zatok przynosowych [36].

W 2009 roku grupa robocza ds. grzybiczych zapaleń zatok przy Międzynarodowym Towarzystwie Mykologii Ludzkiej i Zwierzęcej (ang. International Society for Human and Animal Mycology) zaproponowała następujący podział zapaleń grzybiczych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [34]:

1. Postacie inwazyjne:

- ostre inwazyjne (piorunujące) FRS (ang. *acute invasive fungal rhinosinusitis* — AIFRS),
- przewlekłe inwazyjne FRS (ang. *chronic invasive fungal rhinosinusitis* — CIFRS),
- przewlekłe ziarniniakowe inwazyjne FRS (ang. *chronic granulomatous invasive fungal rhinosinusitis* — CGIFRS).

2. Postacie nieinwazyjne:

- saprofityczne grzybicze zakażenie (ang. *saprophytic fungal infestation*),

- grzybniak zatok przynosowych (ang. *fungus ball* — FB),
- FRS związane z eozynofilami:
 - › alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *allergic fungal rhinosinusitis* — AFRS),
 - › zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych związane z mucyną eozynofilową (ang. *eosinophilic mucin rhinosinusitis* — EMRS),
 - › eozynofilowe grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *eosinophilic fungal rhinosinusitis* — EFRS).

Kryterium podziału na formy inwazyjne i nieinwazyjne stanowi obecność w badaniu histopatologicznym strzępek grzybni, przekraczających błonę śluzową zatok przynosowych [35].

1.4.1. Postacie inwazyjne zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

W roku 1997 deShazo i wsp. opublikowali zasady diagnostyki i kryteria rozpoznawania inwazyjnych postaci grzybiczego zapalenia zatok [36]. Należą do nich: uwidoczniona w badaniu radiologicznym obecność pogrubiałej błony śluzowej lub stwierdzenie poziomu płynu w zatoce, obecność strzępek grzybni w błonie śluzowej zatoki, błonie podśluzowej, naczyniach krwionośnych czy w kości potwierdzone histopatologicznie. Dla rozpoznania przewlekłego ziarniniakowatego inwazyjnego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych konieczne jest potwierdzenie histopatologiczne obecności strzępek grzybni w błonie śluzowej zatoki, błonie podśluzowej, naczyniach krwionośnych czy w kości, w połączeniu z ziarniniakiem zawierającym komórki olbrzymie, przy jednocześnie ujemnym teście na obecność prątków.

1.4.1.1. Ostre inwazyjne (piorunujące) grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (AIFRS)

To postać rzadko spotykana, ale o piorunującym przebiegu. Czas trwania objawów wynosi poniżej 4 tygodni [25]. Najczęściej spowodowana jest zakażeniem *Mucor spp.* lub *Aspergillus spp.* Charakteryzuje się szybką inwazją grzybów na struktury nerwowe oraz obecnością licznych strzępek grzybni w naczyniach krwionośnych, poza tym widoczne są ogniska martwicy. Zaproponowano następującą definicję: „AIFRS charakteryzuje się obecnością strzępek grzybni w błonie śluzowej zatok i nosa, błonie podśluzowej, naczyniach lub kości, a czas trwania objawów zapalenia zatok nie przekracza miesiąca” [36, 103]. Jest to postać spotykana u osób z upośledzoną odpornością (pacjenci hema-

tologiczni, chorujący na cukrzycę, po przeszczepach lub w trakcie terapii immunosupresyjnych, zakażeni HIV). Ta postać zapalenia jest również określana mianem ostrego martwiczego zapalenia FRS z uwagi na fakt, iż u niektórych pacjentów nasilenie reakcji zapalnej jest minimalne, a obszar martwicy — rozległy, z dużą ilością mas grzybiczych [34]. AIFRS to najbardziej letalna forma FRS, śmiertelność wynosi 50–80% [38]. Szybkie postawienie diagnozy i natychmiastowe podjęcie leczenia są najważniejsze dla zwiększenia przeżywalności [36]. Jednak ze względu na niespecyficzne objawy prodromalne jest to bardzo trudne. W każdym przypadku podejrzenia AIFRS należy wykonać badania oceniające morfologię, parametry nerkowe, poziom glukozy, gazometrię, poziom żelaza oraz zlecić testy w kierunku chorób zakaźnych, takich jak zakażenie HIV [103]. Tomografia komputerowa to metoda obrazowania z wyboru. W początkowej fazie choroby obraz jest niespecyficzny i dominuje asymetryczne pogrubienie błony śluzowej. W późniejszym etapie AIFRS obserwuje się cechy inwazji i ubytki kostne. Craig opisuje, iż bardzo charakterystycznym objawem dla AIFRS zatoki szczękowej jest zajęcie tkanki tłuszczowej otaczającej rozwór szczękowy [103]. W późniejszej fazie choroby wskazane jest wykonanie NMR (ang. *nuclear magnetic resonance spectroscopy* — spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego). Badanie to umożliwia lepszą wizualizację zasięgu i rozprzestrzeniania się stanu zapalnego w obrębie tkanek miękkich [79].

Postawienie rozpoznania AIFRS wymaga pobrania wycinka i dokonania jego oceny histopatologicznej. Leczenie tej postaci zapalenia grzybiczego jest trudne i wielodyscyplinarne. Ważne są chirurgiczne oczyszczenie miejsc z tkanek martwiczych, terapia przeciwgrzybicza oraz leczenie ogólne (neutropenia, kwasica). Podstawę leczenia farmakologicznego przeciwgrzybiczego stanowi amfoterycyna B. Wskazane jest stosowanie postaci lizosomalnej ze względu na mniejsze działania niepożądane. W literaturze istnieją doniesienia o stosowaniu terapii hiperbarycznej wspomagającej leczenie podstawowe, aczkolwiek ten aspekt wymaga dalszych badań, nadal brak wytycznych w tym zakresie [28].

1.4.1.2. Przewlekłe inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (CIFRS)

Objawy choroby utrzymują się powyżej 12 tygodni, najczęściej u pacjentów z obniżoną odpornością [80]. Zwykle zajęte są zatoki sitowe i klinowe [34]. Klinicznie objawy mogą sugerować obecność nowotworu złośliwego [78], często kliniczną manifestacją zakażenia są objawy zespołu szczytu oczodołu. Histopatologicznie stwierdza się obecność licznych

strzępek grzybni (najczęściej *A. fumigatus*), mieszaną reakcję zapalną ze sporadycznie występującą inwazją naczyńową, martwicę błony śluzowej i podśluzowej [25]. Leczenie opiera się na terapii przeciwgrzybiczej w połączeniu z leczeniem operacyjnym.

1.4.1.3. Przewlekłe ziarniniakowe inwazyjne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (CGIFRS)

To rodzaj inwazyjnego zapalenia grzybiczego, w którym objawy trwają ponad 12 tygodni. Spotykany jest endemicznie u pacjentów z prawidłową odpornością zamieszkujących tereny Sudanu, Pakistanu, Stanów Zjednoczonych Ameryki i Indii [38]. Powiększające się masy grzybni występują w policzku, oczodole, jamie nosowej i zatokach przynosowych u pacjentów z prawidłową odpornością. Często obserwowanym objawem klinicznym jest proptoza, czyli przesunięcie ku przodowi gałek ocznych. W badaniu histopatologicznym stwierdza się ziarniniaki oraz strzępki grzybni (najczęściej *A. flavus*) z obecnością lub bez komórek olbrzymich. Leczenie obejmuje postępowanie chirurgiczne w połączeniu z terapią przeciwgrzybiczą.

1.4.2. Postacie nieinwazyjne zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych

Dla rozpoznania nieinwazyjnej postaci FRS ważne jest histopatologiczne wykluczenie obecności strzępek grzybni w błonie śluzowej zatoki, błonie podśluzowej, naczyniach krwionośnych czy w kości.

1.4.2.1. Saprofityczne grzybicze zakażenie

To bezobjawowa, przypadkowo stwierdzana obecność saprofitycznych grzybów w błonie śluzowej nosa u pacjentów z prawidłową odpornością [34]. Zazwyczaj rozpoznawana u pacjentów po interwencji chirurgicznej pozostawiającej stan zapalny, zainfekowany następnie wdychanymi zarodnikami grzybów [79]. Ta postać zapalenia nie ma tendencji inwazyjnej i ogranicza się do błony śluzowej nosa. Ze względu na bezobjawowy charakter często jest nierozpoznawana. Jednakże zdarzają się przypadki, gdzie kolonizacji grzybiczej towarzyszy nieprzyjemny zapach w jamie nosowej [80]. W literaturze formułowane jest podejrzenie, że ta postać może być punktem wyjścia dla *fungal ball* [81]. Leczenie chirurgiczne nie jest wymagane.

1.4.2.2. Grzybniak zatok przynosowych (FB)

Pierwotnie określany był jako *mycetoma*, *aspergilloma*. Choroba jest definiowana jako nagromadzenie konglomeratów strzępek grzybni w świetle zatoki bez cech jej inwazji, z towarzyszącym niewielkim procesem zapalnym błony śluzowej zatoki [34, 79]. W lite-

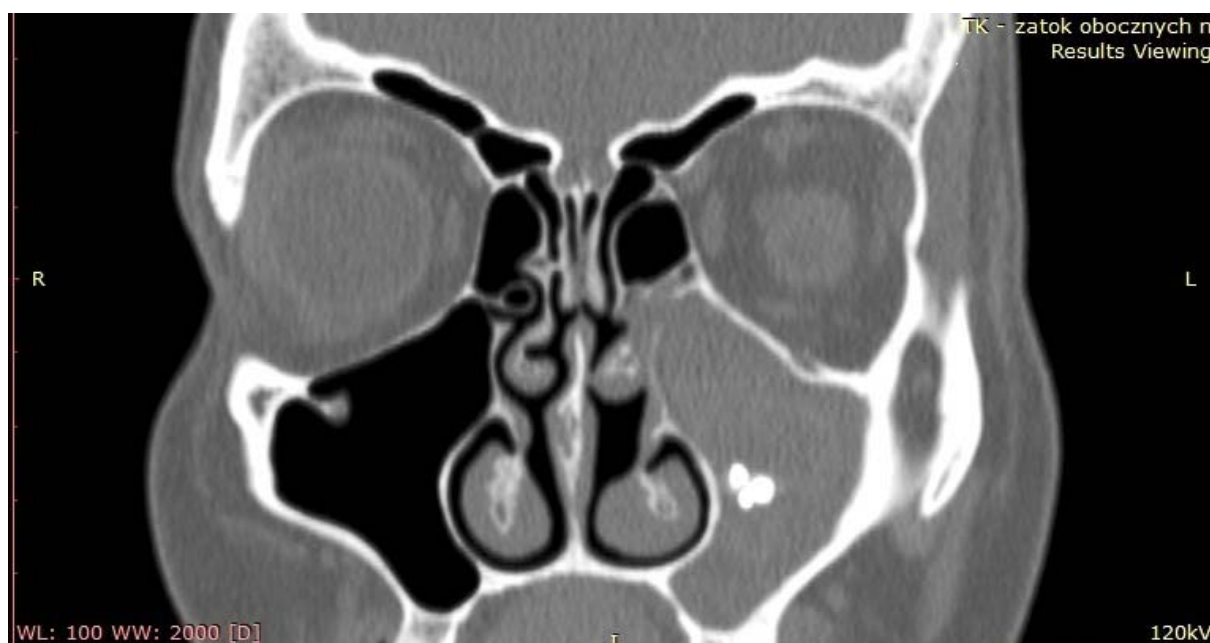
raturze spotyka się różne określenia tej postaci choroby — oprócz podanych wyżej nazw łacińskich funkcjonuje także nazwa: przewlekły nieinwazyjny ziarniniak. Grzybniak zatok przynosowych spotykany jest w zatokach szczękowych u pacjentów w średnim wieku z prawidłową odpornością, częściej dotyczy płci żeńskiej [59] w odróżnieniu od ostrych i przewlekłych form aspergilozy, które przeważnie występują u mężczyzn. Grzybniak jest najczęściej spowodowany przez *Aspergillus spp.* [39], chociaż w literaturze są opisywane przypadki izolacji grzybni z rodzajów *Fonsecaea spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Cladosporium spp.*, *Penicillium spp.* czy *Mucor spp.* [40]. Grzybniak często lokalizuje się w jednej zatoce, przy czym istnieje wyraźna predylekcja do zajmowania zatoki szczękowej (94%) [79]. Przebieg kliniczny początkowo jest bezobjawowy. Objawy mogą też być słabo nasilone o charakterze jednostronnego zapalenia zatok, niepoddające się leczeniu. Dolegliwości pojawiają się często dopiero po kilku latach [41]. Etiopatogeneza powstawania grzybniaka nie jest jednoznaczna [35]. Costa i wsp. podają trzy teorie powstawania FB: zębową, powietrzną i mieszaną [74]. Pierwsza teoria patogenezę grzybniaka opiera na założeniu, iż do początkowej kolonizacji zatoki szczękowej dochodzi poprzez jatrogenne połączenie ustno-zatokowe. Druga teoria zakłada, że głównym czynnikiem powstania grzybniaka jest zaaspirowanie dużej ilości zarodników grzybów z powietrza. Pierwsze doniesienia o tej drodze powstania *fungus ball* dotyczyły Sudanu i łączyły FB z infekcją *Aspergillus flavus*. Teoria ta w większym stopniu odnosi się do CGIFRS opisanego powyżej [72]. W ostatniej teorii zwraca się uwagę na zwykle saprofityczny charakter kolonizacji zatok przez *Aspergillus spp.* Po zaaspirowaniu zarodników grzyby mogą przebywać w zatoce bezobjawowo przez wiele lat i dopiero zaburzenia wentylacji zatoki, zapalenie zatok o innej etiologii czy przedostanie się tu ciała obcego mogą spowodować rozrost kolonii [74].

Rozpoznanie tej postaci zapalenia opiera się na poniższych kryteriach zaproponowanych przez deShaza i wsp.:

- obecność stwierdzonych badaniami radiologicznymi heterogennych mas w zatoce, powodujących jej zacinienie z widocznym lub niewidocznym kłaczkowatym zwapnieniem,
- stwierdzenie obecności w zatoce śluzowo-ropnych, serowatych lub gliniastych mas ze strzępkami grzybów,
- wystąpienie w błonie śluzowej zatoki niespecyficznego przewlekłego zapalenia o różnym nasileniu (w skład tej odpowiedzi na elementy grzybicze wchodzi limfocyty, komórki plazmatyczne, komórki tuczne oraz eozynofile bez ich dominacji czy ziarniniaków). W barwieniu hematoksyliną i eozyną nie stwierdza się śluzu alergicznego,

- brak stwierdzenia w badaniu histopatologicznym cech inwazji grzybiczej na błonę śluzową zatoki, naczynia krwionośne lub kość [72, 73].

Charakterystyczny jest obraz radiologiczny w tomografii komputerowej, na którym na tle zapalnie zmienionej zatoki widoczny jest owalny lub okrągły, silnie wysycony cień, często opisywany przez lekarzy radiologów jako metaliczne ciało obce (rycina 1). Dodatkowo można zaobserwować odczynową sklerotyzację ścian zatoki w obrazowaniu TK. W diagnostyce może być również przydatna spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego w sekwencji T2, gdzie zwapnienia i ciała paramagnetyczne generują obszary utraty sygnału korespondujące z chorą tkanką [42].



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej zatok przynosowych. Rekonstrukcja MPR w projekcji czołowej. Zacieniona zatoka szczękowa lewa z widocznym mocno wysyconym cieniem o charakterze metalicznego ciała obcego. Niedrożny kompleks ujściowo-zatokowy po stronie lewej. Źródło: zbiory własne

Zgodnie z obecną wiedzą leczeniem z wyboru grzybniaka zatoki szczękowej jest chirurgiczne usunięcie mas grzybiczych. Preferowana metoda leczenia to chirurgia endoskopowa [66], aczkolwiek w literaturze opisywane są inne dostępy chirurgiczne, jak np. osteoplastyczny dostęp, tzn. operacja endoskopowa przez otwór w przedniej ścianie zatoki szczękowej [82]. Podstawę ostatecznego rozpoznania stanowi wynik badania histopatologicznego. Zwykle leczenie farmakologiczne nie jest wymagane.

1.4.2.3. Grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych związane z eozynofilami

W literaturze podstawową rolę w patogenezie zapaleń zatok przynosowych w niżej opisanych postaciach FRS przypisuje się eozynofilom [137]. Objawy kliniczne zgłaszane przez pacjentów są niespecyficzne, związane głównie z niedrożnością nosa, kichaniem i obecnością wydzieliny z nosa [138]. Diagnostyka różnicowa w tych przypadkach grzybiczego zapalenia zatok jest trudna, zgłasza u pacjentów, u których proces chorobowy przebiega obustronnie [137].

Alergiczne grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (AFRS)

AFRS po raz pierwszy zostało opisane przez Safirsteina w roku 1976. Nie jest prawdziwą infekcją grzybiczą, a raczej alergiczną reakcją z powodu nadwrażliwości na antygeny grzybów obecne w przewodach nosowych i zatokach przynosowych [79]. Zapalenie to częściej dotyczy ludzi młodych, średnio w wieku od 21 do 33 lat [2, 79], bez upośledzenia odporności. Często współistnieje z aspergilozą oskrzelowo-płucną i astmą, zwłaszcza u osób z atopią. Związane jest z HLA-DQB1 0301/0302 (ang. *human leukocyte antigens* — HLA, ludzkie antygeny leukocytarne) [105]. Występowanie polipów błony śluzowej nosa oraz obecność eozynofilów i nieinwazyjnych strzępek grzybni w śluzie alergicznym są charakterystyczne dla tej choroby [25]. Obecność grzybni (lub toksyn) działa jako alergen, powodując reakcję zapalną w błonie śluzowej zatoki, co prowadzi do zamknięcia naturalnego ujścia i zaburza prawidłowy drenaż powietrzny. Niedrożność nosa jest obserwowana u wszystkich pacjentów. W 1994 roku Bent i Kuhn zaproponowali „duże” i „małe” kryteria konieczne do rozpoznania AFRS. Duże kryteria obejmują obecność polipów nosa, gęstego śluzu alergicznego i stwierdzoną w badaniu histopatologicznym lub mykologicznym obecność grzybów. Do kryteriów tych należą także dodatnia reakcja nadwrażliwości typu I wg Gella i Coombsa oraz charakterystyczny obraz tomografii komputerowej z miejscami osłabienia sygnału. Małe kryteria to: występowanie stanu zapalnego po jednej stronie, towarzysząca astma, nadżerki kostne uwidocznione w TK, obecność grzybów, eozynofilia, kryształki Charcota-Leydena w mucynie [43]. W 1995 roku deShazo i wsp. usunęli z definicji alergicznego grzybiczego zapalenia zatok kryterium nadwrażliwości typu I [44]. Według Katzensteina rozpoznanie AFRS można postawić na podstawie stwierdzenia w badaniu histopatologicznym: nacieków nekrotycznych eozynofilów, kryształków Charcota-Leydena i strzępek grzybów [45].

Patogeneza AFRS jest złożona, kontrowersyjna i nie do końca zrozumiana [79]. W literaturze potwierdza się występowanie AFRS u 5–15% chorych z PZZP (przewlekłe zapalenie

zatok przynosowych) [60]. Ta postać FRS jest szeroko rozpowszechniona w Indiach, północnej Afryce, na Bliskim Wschodzie, w południowo-wschodniej i południowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych [34]. Według Changa i wsp. jest to najczęściej spotykana postać grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [100]. AFRS należy podejrzewać u pacjentów niepoddających się standardowemu leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, włączając w to leczenie chirurgiczne. Chorzy ci mogą wykazywać dobrą reakcję na sterydy podawane drogą doustną [101].

Tomografia komputerowa jest metodą obrazowania z wyboru. Podwójna gęstość w zatoce to klasyczny obraz alergicznego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych w TK. Obraz ten powstaje wskutek obecności gęstej mucyny grzybowej (która może zawierać złogi metali ciężkich), otoczonej rozrośniętą błoną śluzową (rycina 2) [79].

Leczenie tej postaci grzybiczego zapalenia jest złożone (chirurgiczne i farmakologiczne). Gan i wsp. zalecają rutynowe stosowanie doustnej i miejscowej sterydoterapii



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej, projekcja osiowa. Pacjentka z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej prawej. Widoczna częściowo zacieniona zatoka szczękowa prawa; obraz radiologiczny o podwójnej gęstości (przerośnięta błona śluzowa z widocznymi mocniej wysyconymi trzema cieniami). Źródło: zbiory własne

w okresie pooperacyjnym [102]. Mostafa i wsp. w swoich badaniach z 2019 roku donoszą o pozytywnej odpowiedzi klinicznej u pacjentów z AFRS po zastosowaniu omalizumabu [166]. Leczenie przeciwgrzybicze, immunoterapia, terapia lekami przeciwleukotrienowymi oraz leczenie biologiczne wymagają dokładniejszych badań [25, 139].

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych związane z mucyną eozynofilową (EMRS)

To wyodrębniona przez Fergusona postać zapalenia zatok przynosowych, w której strzępki grzybni nie są izolowane ze śluzu alergicznego napakowanego eozynofilami. Zdaniem Fergusona jest to choroba ogólna z rozregulowaniem układu immunologicznego, wykazująca znaczący związek z występowaniem astmy, przypadków nadwrażliwości na aspirynę oraz wzrostem zapadalności na niedobór IgG1 [46]. W odróżnieniu od AFRS zmiany zapalne w zatokach są obustronne, stwierdzane częściej u osób starszych, niedrożność nosa jest stwierdzana u około 1/3 pacjentów, nie odnotowuje się wzrostu poziomu IgE [46]. W leczeniu może być przydatna systemowa sterydoterapia, natomiast podawanie leków przeciwgrzybiczych czy stosowanie immunoterapii mogą być nieskuteczne.

Eozynofilowe grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (EFRS)

To zaproponowane przez Ponikau i wsp. określenie rodzaju grzybiczego zapalenia zatok, w którym strzępki grzybni są izolowane z eozynofilowego śluzu przy braku reakcji nadwrażliwości typu I [47]. Ponikau i wsp. wykazali obecność toksycznego poziomu głównego białka zasadowego eozynofilów (ang. *eosinophil major basic protein* — MBP) w śluzie u pacjentów z PZZP [104]. Może on powodować zniszczenie nabłonka w nosie i predysponować do wtórnego zakażenia bakteryjnego.

Chatterjee i wsp. opisują, iż objawy zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych przynajmniej raz w życiu prezentuje około 20% populacji [26]. Kolonizacja grzybów w nosie i zatokach przynosowych jest spotykana zarówno u pacjentów zdrowych, jak i u tych, u których występują objawy zapalenia zatok. W ostatnich latach wzrasta rozpoznawalność zakażeń grzybiczych, aczkolwiek określenie częstości występowania FRS sprawia trudności, chociażby ze względu na kontrowersje co do samej klasyfikacji.

Wzrastająca liczba i ciężkość zakażeń grzybiczych zatok szczękowych, zwłaszcza związanych z leczeniem stomatologicznym, skłoniły do przeprowadzenia szerszej oceny materiału klinicznego.

2. Cele pracy

1. Retrospektywna ocena częstości występowania zapaleń grzybiczych zatok szczękowych u chorych leczonych operacyjnie z powodu zapalenia zatoki szczękowej.
2. Analiza wyników badań mikrobiologicznych i histopatologicznych pod kątem ich zbieżności i wpływu na dalsze leczenie pacjentów.
3. Ocena wyników leczenia chirurgicznego i farmakologicznego przeprowadzona na podstawie pooperacyjnych badań kontrolnych.
4. Stworzenie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego na podstawie uzyskanych wyników.

3. Materiał i metody

3.1. Charakterystyka grupy badanej

W latach 2011–2017 w Katedrze i Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu operowano z powodu zapalenia zatok przynosowych grupę 554 pacjentów. W tej grupie grzybicze zapalenie zatoki szczękowej potwierdzono u 40 chorych, w tym u 22 kobiet i 18 mężczyzn (tabela 1).

Wszystkie dane na temat pacjentów uzyskano z zebranej dokumentacji medycznej dotyczącej leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego.

Ocenie poddano:

- charakter objawów klinicznych, jakie prezentowali pacjenci przed leczeniem chirurgicznym,
- obecność czynników predysponujących do wystąpienia zapalenia grzybiczego, takich jak: choroby towarzyszące, występowanie alergii, przebyte zabiegi chirurgiczne w obrębie zatok przynosowych, wcześniejsze leczenie stomatologiczne, przyjmowane leki, używki, warunki mieszkaniowe, dostęp do klimatyzacji, charakter pracy zawodowej,
- zmiany radiologiczne widoczne w wykonanych badaniach obrazowych,
- wyniki badań kontrolnych i ewentualne reoperacje.

Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanej grupy

Wyszczególnienie	Chorzy operowani w latach 2011–2017
Liczba pacjentów	40
Średni wiek pacjentów (lata)	47,175
Mężczyźni (M)	18
Kobiety (K)	22
Odsetek kobiet w grupie	55
Odsetek mężczyzn w grupie	45

3.2. Kwalifikacja oraz przygotowanie do zabiegu operacyjnego

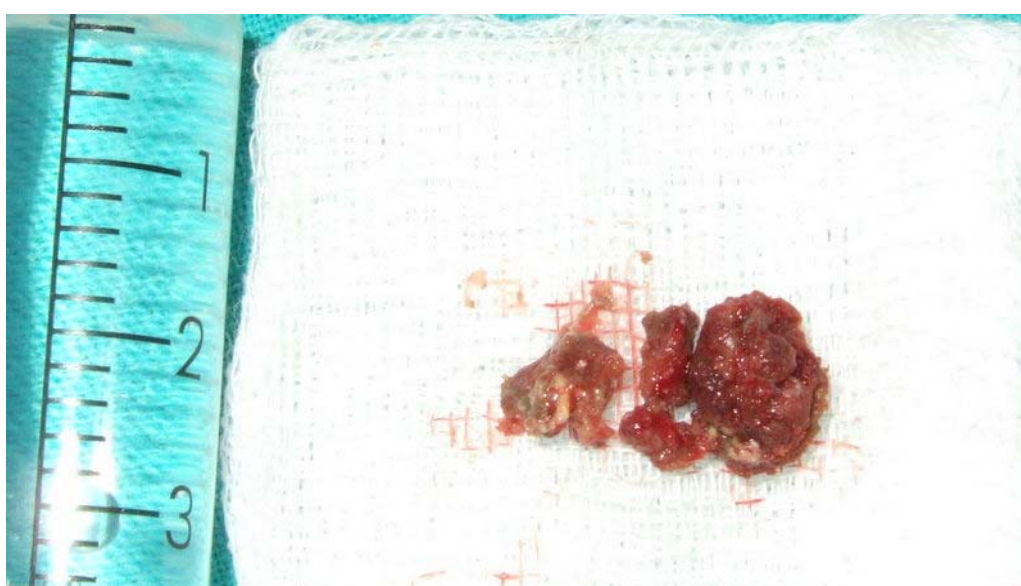
Wszyscy pacjenci zostali przyjęci do Katedry i Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w trybie planowym, z ustalonym wcześniej rozpoznaniem zapalenia zatoki (lub zatok) szczękowej i/lub z rozpoznaniem ciała obcego w zatoce szczękowej. Chorzy przed przyjęciem mieli wykonywane badania obrazowe (RTG zatok w projekcji Watersa, RTG pantomograficzne lub tomografię komputerową zatok przynosowych). Nie zlecano rutynowo badań z krwi obwodowej. Większość pacjentów kwalifikowano do zabiegu operacyjnego w znieczuleniu miejscowym, jednak zdarzały się przypadki, kiedy zabieg był przeprowadzany w znieczuleniu ogólnym, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych.

3.3. Zabieg operacyjny

Wszyscy chorzy byli operowani z dostępu wewnątrzustnego. Po odsłonięciu przedniej ściany zatoki szczękowej otwierano zatokę szczękową w dole nadkłowym (rycina 3). Niezwłocznie pobierano wymaz i/lub bioptat w celu wykonania badań mikrobiologicznych. Następnie usuwano zmiany zapalne z zatoki (rycina 4), pozostawiając niezmienioną makroskopowo błonę śluzową. Do badania histopatologicznego przesyłano trzy próbki tkankowe w odpowiednio oznaczonych pojemnikach: materiał ze zmian zapalnych, błona śluzowa zatoki szczękowej i kość szczęki. Czynnościowo oceniano drożność kompleksu ujściowo-zatokowego, a w przypadku jego niedrożności wykonywano dodatkowy otwór pod małżowiną nosową dolną, łącząc zatokę szczękową z dolnym przewodem nosowym. Po starannej hemostazie i płukaniu roztworem soli fizjologicznej ranę zaszywano szwami pojedynczymi firmy Yavo PGLA LACTIC 4,0.



Rycina 3. Operacja na zatoce szczękowej z dostępu wewnątrzustnego przez dół nadkłowy. Pacjent z grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej. Źródło: zbiory własne



Rycina 4. Usunięte z zatoki szczękowej zmiany zapalne z widocznymi masami grzybiczymi. Źródło: zbiory własne

3.4. Badania mikrobiologiczne

Materiał do badań mikrobiologicznych pobierany był śródoperacyjnie. Wymazy pobierano przy użyciu dwóch wymazówek (w kierunku hodowli oraz materiału bezpośredniego). Drobnoustroje należące do bogatej mikroflory górnych dróg oddechowych to w większości beztlenowce, dlatego w celu zabezpieczenia ich przed dostępem tlenu oraz umożliwienia im przeżycia wymazówkę z pobranym materiałem umieszczano w podłożu transportowym i tak przekazywano do laboratorium (zestaw firmy Medlab o symbolu katalogowym 55-1153-03S) (rycina 5). Pobierano także materiał wymazówką zwilżoną solą fizjologiczną i bez podłoża transportowego przekazywano do laboratorium celem wykonania preparatu bezpośredniego (zestaw firmy Medlab, symbol katalogowy 54-5153-03S) (rycina 6).

Dodatkowo pobierano fragmenty tkankowe pochodzące ze zmian zapalnych, które przekazywano do laboratorium w sterylnych pojemnikach, zanurzone w 5-procentowym roztworze glukozy (rycina 7). Materiał transportowano do laboratorium w temperaturze



Rycina 5. Wymazówka z trzonkiem z tworzywa o długości całkowitej ~150 mm, z podłożem STUART w probówce transportowej, z końcówką z wiskozy o śr. ~5 mm, z białym korkiem, pakowana indywidualnie w blistrze papier — folia, sterylizowana radiacyjnie. Źródło: zbiory własne



Rycina 6. Wymazówka z trzonkiem z tworzywa o długości całkowitej ~150 mm, z końcówką z bawełny o śr. ~5 mm, z czerwonym korkiem w probówce z PP o śr. ~12 mm, pakowana indywidualnie w opakowanie foliowe, sterylizowana radiacyjnie. Źródło: zbiory własne

pokojujowej. W związku z tym, że zabiegi były wykonywane w trybie planowym podczas dnia pracy, materiał przekazywano do Centralnego Laboratorium Mikrobiologicznego zwykle w czasie jednej godziny. Badania mikrobiologiczne, zarówno bakteriologiczne jak i mykologiczne, były przeprowadzane w Centralnym Laboratorium Mikrobiologicznym Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu.



Rycina 7. Sterylny polipropylenowy pojemnik przeznaczony do pobierania materiałów klinicznych z etykietą i zakrętką. Z podziałką do 60 ml, częściowo wypełniony roztworem 5-procentowej glukozy. Źródło: zbiory własne

3.5. Badania histopatologiczne

Materiał pobrany do badania histopatologicznego utrwalono w 10-procentowej formalinie. Ze względu na konieczność potwierdzenia lub wykluczenia ewentualnej formy inwazyjnej grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej do badania wysyłano jednocześnie trzy materiały oddzielnie pobrane: ze zmian zapalnych, błonę śluzową oraz tkankę kostną pobraną ze ściany zatoki szczękowej (rycina 8).

Badania histopatologiczne zostały przeprowadzone w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu.



Rycina 8. Pobrany śródoperacyjnie z zatoki szczękowej materiał do badania histopatologicznego. Trzy rodzaje osobno pobranego materiału z zatoki szczękowej: materiał ze zmian zapalnych, biopsaty błony śluzowej, fragment kości. Źródło: zbiory własne

3.6. Postępowanie pooperacyjne

Wszyscy operowani chorzy zostali objęci pooperacyjną opieką ambulatoryjną. Postępowanie pooperacyjne uzależniano od rozpoznania. W sytuacjach kiedy nie podejrzewano infekcji grzybiczej, bezpośrednio przy wypisie ze szpitala chorzy mieli zaleconą antybiotykoterapię empiryczną, krople donosowe (Sulfarinol), sól morską do nosa. Jeśli natomiast podejrzewano zakażenie o etiologii grzybiczej, to zalecano wyżej wymienione krople donosowe, odstępując od antybiotykoterapii empirycznej.

Po uzyskaniu wyniku badania mikrobiologicznego modyfikowano leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Po otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego decydowano o ewentualnej konieczności włączenia leczenia przeciwgrzybiczego, nawet gdy badania mikrobiologiczne były ujemne. Kolejne wizyty kontrolne przeprowadzano po 2 i 4 tygodniach oraz 3 i 6 miesiącach. Wyniki badań mikrobiologicznych w kierunku grzybów oraz wyniki badań histopatologicznych sugerujących występowanie grzybicy u pacjenta zamieszczono w tabelach 4 i 5 w rozdziale *Wyniki*.

3.7. Analiza pozabiegowych badań kontrolnych

Badanie kontrolne pacjentów w Poradni Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święckiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu obejmowało badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz analizę pozabiegowych badań obrazowych. Na podstawie całkowitego obrazu klinicznego oraz wyników tomografii komputerowej decydowano o zakończeniu leczenia lub konieczności reoperacji.

3.8. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu Statistics PL v. 12 (StatSoft, Inc.).

3.9. Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny

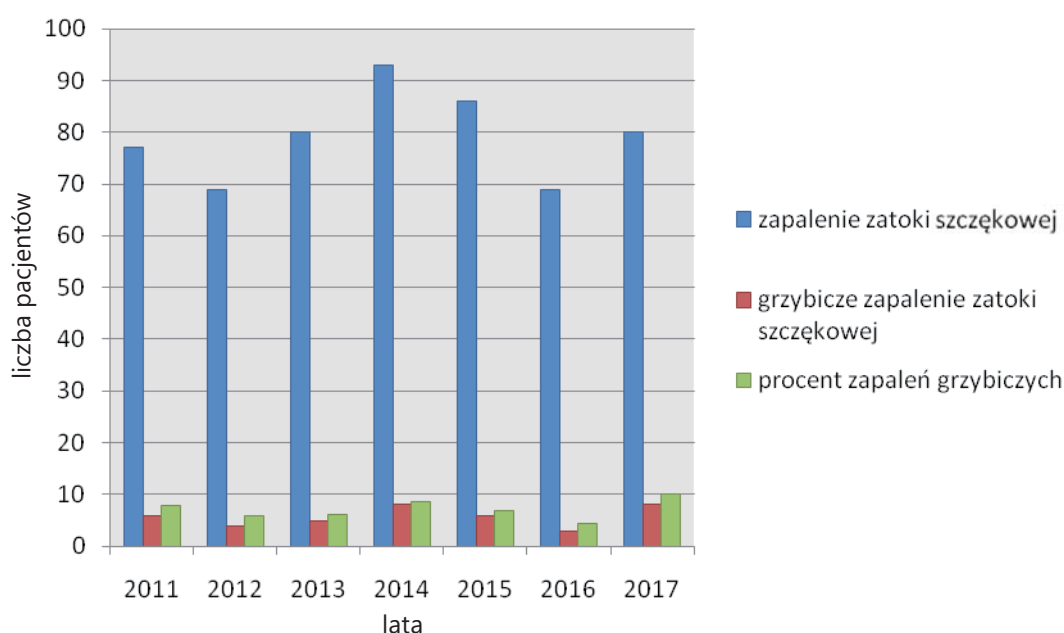
Na podstawie otrzymanych wyników badań stworzono algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zapaleniach grzybiczych zatok szczękowych.

3.10. Zgoda Komisji Bioetycznej

Ze względu na charakter retrospektywny przeprowadzonych badań obejmujących analizę dokumentacji medycznej uzyskano od przewodniczącego Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oświadczenie, iż niniejsze badanie nie nosi cech eksperymentu medycznego i nie wymaga opinii wyżej wymienionej Komisji.

4. Wyniki

W latach 2011–2017 w Katedrze i Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu operowano z powodu zapalenia zatok szczękowych ogółem 554 pacjentów. W tej grupie chorych zapalenie zatoki o etiologii grzybiczej rozpoznano (na podstawie wyniku badania mykologicznego i/lub histopatologicznego) u 40 pacjentów (7,2%) (rycina 9). Analizowana grupa pacjentów z grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej objęła 22 kobiety oraz 18 mężczyzn. Najmłodszy pacjent miał 24 lata, a najstarszy — 79 lat. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 47,175 roku (47 ± 13). Nie stwierdzono dodatknej zależności statystycznej pomiędzy płcią i wiekiem pacjentów w analizowanej grupie.



Rycina 9. Grzybicze zapalenie zatoki szczękowej na tle ogółu pacjentów operowanych z powodu zapalenia zatoki w poszczególnych analizowanych latach

4.1. Objawy kliniczne

Z analizy kart badania podmiotowego wynika, iż najczęściej zgłaszanymi przez chorych przed przyjęciem do szpitala objawami były te związane z przewlekłym nieżytem nosa (ból głowy, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, katar). Pacjenci skarżyli się również na: izolowane bóle głowy, zaburzenia słuchu, podwójne widzenie, zlokalizowany ból policzka, zaburzenia czucia po stronie zajętej zatoki szczękowej. U kilkorga pacjentów występowała poekstrakcyjna przetoka ustno-zatokowa. W badanej grupie 1 pacjent skarżył się na częste zapalenia wielu zatok przynosowych, a 8 pacjentów nie miało żadnych objawów — zostali oni skierowani do leczenia chirurgicznego przez lekarzy stomatologów w związku z nieprawidłowym wynikiem badania obrazowego (cień o charakterze metalicznego ciała obcego obecny w rutynowo wykonywanych zdjęciach pantomograficznych). Powyższe dane zebrano w tabeli 2. U 39 pacjentów (97,5%) zapalenie toczyło się w jednej zatoce szczękowej. U 1 osoby w obu zatokach szczękowych były zlokalizowane zmiany zapalne.

Tabela 2. Zgłaszane objawy przed przyjęciem do szpitala

Objawy przed hospitalizacją	Liczba	Odsetek
Pacjenci bezobjawowi	8	20
Objawy przewlekłego nieżyty nosa (ból głowy, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, wydzielina z nosa)	18	45
Obecność poekstrakcyjnej przetoki ustno-zatokowej	6	15
Bóle głowy	3	7,5
Bóle głowy, zaburzenia słuchu	1	2,5
Bóle głowy, diplopia	1	2,5
Ból policzka, zaburzenia czucia	1	2,5
Okresowe obrzęki policzka	1	2,5
Częste zapalenia zatok	1	2,5
Razem	40	100

4.2. Wyniki badania histopatologicznego oraz mikrobiologicznego

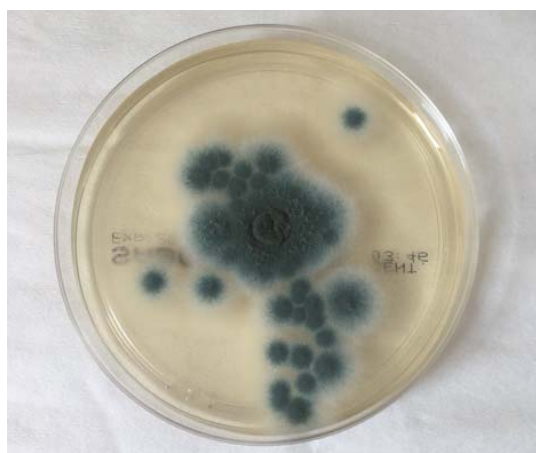
Dodatni wynik badania histopatologicznego w kierunku zapalenia o etiologii grzybiczej uzyskano u wszystkich 40 chorych. Najczęściej (w 27 przypadkach) opisywano w wysłanym do badania materiale obecność strzępek grzybni. W 13 przypadkach opisano strzępki grzybni kropidlaka. Dane zabrano w tabeli 3.

Tabela 3. Rozkład wyników badania histopatologicznego

Wynik badania histopatologicznego	Liczba wyników dodatnich	Odsetek wyników z daną interpretacją w stosunku do wszystkich wyników
Strzępki grzybni*	27	67,5
Strzępki kropidlaka*	13	32,5
Razem	40	100

* Na podstawie opisu wyników badań histopatologicznych

Dodatni wynik badania mikrobiologicznego w kierunku grzybów uzyskano u 13 chorych (32,5%), przy czym najczęściej izolowanym patogenem grzybiczego zapalenia zatok szczękowych był *Aspergillus fumigatus* (10 przypadków) (rycina 10). Zapalenie spowodowane grzybami *Mucor spp.* zidentyfikowano u 2 pacjentów, zaś u 1 chorego opisano obecność strzępek grzybni w preparacie bezpośrednim, bez możliwości identyfikacji ze względu na brak wzrostu w hodowli. Informacje zamieszczono w tabeli 4.

**Rycina 10.** *Aspergillus fumigatus*. Źródło: zbiory własne**Tabela 4.** Rozkład wyników badania mykologicznego

Rodzaj patogenu	Liczba pacjentów, u których zidentyfikowano dany patogen	Odsetek udziału w stosunku do wszystkich wyników
<i>Aspergillus fumigatus</i>	10	25
<i>Mucor spp.</i>	2	5
Strzępki grzybni (widoczne w preparacie mikroskopowym)	1	2,5
Badanie w kierunku grzybów ujemne	15	37,5
Materiału nie przekazano do badania mykologicznego, tylko do badania bakteriologicznego	6	15
W ogóle nie przekazano materiału do badań mikrobiologicznych	6	15
Razem	40	100

U 15 chorych nie potwierdzono badaniem mykologicznym obecności grzybów w wysłanym materiale. U 6 chorych (15%) na skierowaniu nie wpisano informacji o podejrzeniu grzybów i nie przekazano materiału także na badanie mykologiczne. W związku z tym hodowlę prowadzono zbyt krótko. W przypadku kolejnych 6 pacjentów materiał do badania mikrobiologicznego nie został w ogóle pobrany.

Dodatknie wyniki badania zarówno mykologicznego, jak i histopatologicznego potwierdzające grzybicę uzyskano tylko u 13 chorych (32,5%).

W tabeli 5 przedstawiono wyniki badań mikrobiologicznych, które wykonano u 34 pacjentów. W badaniu mikrobiologicznym uzyskano w hodowli grzyby w 13 przypadkach (na 34 wysłane do badań mikrobiologicznych). W 4 sytuacjach nie wyhodowano żadnych bakterii oprócz grzybów, w 3 przypadkach oprócz grzybów występowała mikroflora górnych dróg oddechowych. W 6 przypadkach wraz z grzybami hodowano drobnoustroje patogenne. Raz otrzymano *Staphylococcus aureus* — być może związany z nosicielstwem. U 1 chorego wyhodowano *Acinetobacter spp.*, a u 2 pacjentów — *Enterococcus faecalis*. W 3 przypadkach wraz z grzybami hodowano bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Nie zauważono żadnych znaczących korelacji między ciężkością przebiegu klinicznego zakażenia a występowaniem oprócz grzybów także mikroflory bakteryjnej. W 10 przypadkach grzyby hodowano w postaci nieinwazyjnej, a tylko w 3 — w grzybicy inwazyjnej. W grzybicy inwazyjnej nie hodowano wraz z grzybami patogennych bakterii, a to daje pewność, że ciężkość stanu klinicznego spowodowana była wyłącznie mikroflorą grzybiczą.

Tabela 5. Wyniki badania mikrobiologicznego

Wynik badania bakteriologicznego	Wynik badania mykologicznego	Postać zapalenia
Posiew jałowy	<i>Zygomycota</i>	inwazyjna
Posiew jałowy	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
Posiew jałowy	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
Posiew jałowy	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
Posiew jałowy	brak	nieinwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	strzępki grzybni	nieinwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	brak	nieinwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	<i>Aspergillus fumigatus</i>	inwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	<i>Aspergillus fumigatus</i>	inwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	brak	inwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	brak	inwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	brak	nieinwazyjna
Mikroflora fizjologiczna	brak	nieinwazyjna

Tabela 5. Cd.

Wynik badania bakteriologicznego	Wynik badania mykologicznego	Postać zapalenia
Mikroflora fizjologiczna	brak	nieinwazyjna
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
<i>Staphylococcus aureus</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Staphylococcus aureus</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	brak	inwazyjna
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Mucor spp.</i>	inwazyjna
<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	brak	inwazyjna
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Enterobacter cloacae complex</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Streptococcus oralis</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Streptococcus oralis</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Pseudomonas alcaligenes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	nieinwazyjna
<i>Klebsiella spp.</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Clostridium spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Streptococcus constellatus</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Alcaligenes faecalis</i>	brak	nieinwazyjna
<i>Bacillus spp.</i>	brak	nieinwazyjna

4.3. Postacie zapalenia grzybiczego i leczenie

Inwazyjną postać zapalenia grzybiczego rozpoznano u 8 pacjentów, u pozostałych 32 chorych stwierdzono nieinwazyjną postać grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej.

W 1 przypadku, u pacjentki z ostrą białaczką szpikową (pochodzenia jatrogennego z powodu chemioterapii rozsianego raka jajnika), zdiagnozowano ostrą inwazyjną formę zakażenia o etiologii *Mucor spp.* U pozostałych 7 chorych rozpoznano przewlekłe inwazyjne grzybicze zapalenie zatoki szczękowej, przy czym 4 pacjentów nie zgłosiło się na wizytę kontrolną po pobraniu wycinka, a u pozostałych 3 chorych oczyszczono chirurgicznie rany z tkanek martwiczych (wykonano częściową maksylektomię) i włączono leczenie przeciwgrzybicze. W 2 przypadkach zastosowano worykonazol. Czynnikiem etiologicznym zapalenia był *Aspergillus spp.* U 1 chorego włączono pozakonazol (pacjent stosował w przeszłości leczenie doustne worykonazolem). Po wygojeniu ran i zakończeniu leczenia farmakologicznego tych pacjentów ubytki poresekcyjne zaopatrzone protetycznie (protezy z obturatorem).

U wszystkich 32 pacjentów z nieinwazyjną postacią FRS zdiagnozowano grzybnia-ka zatoki szczękowej. W tej grupie pacjentów było 17 kobiet i 15 mężczyzn. Wśród tych 32 chorych w 8 przypadkach wyizolowano *Aspergillus fumigatus* jako czynnik etiologiczny. W tej grupie pacjentów farmakologiczne leczenie przeciwgrzybicze (worykonazol) zastosowano tylko u 1 pacjentki. U tej chorej w badaniu podmiotowym i przedmiotowym stwierdzono brak klinicznej poprawy po zastosowanym leczeniu chirurgicznym i utrzymujące się silne dolegliwości. Po zastosowanym leczeniu nie stwierdzono nawrotu choroby w obserwacji odległej.

W analizowanej grupie nie zidentyfikowano żadnego przypadku alergicznego zapalenia zatok czy innej postaci FRS związanej z eozynofilami.

4.4. Choroby współistniejące

W badanej grupie pacjentów przeanalizowano częstość występowania i rodzaj chorób towarzyszących grzybicemu zapaleniu zatok szczękowych. Z powodu łagodnego przerostu prostaty 1 pacjent leczył się urologicznie. Leczenie farmakologiczne z powodu nadczynności tarczycy zgłosiła 1 osoba, a na niedoczynność tarczycy chorowało 2 pacjentów. Leki hipotensyjne przyjmowały 3 osoby, zaś na chorobę niedokrwienną serca chorowało 3 pacjentów. Szczególną uwagę w kontekście toczącego się zapalenia o etiologii grzybiczej zwrócono na częstość występowania istotnych chorób współistniejących, takich jak: choroba nowotworowa, zaburzenia metaboliczne, choroby autoimmunologiczne czy dodatni wywiad w kierunku alergii i atopii. W 11 przypadkach stwierdzono występowanie choroby towarzyszącej. Z rakiem jajnika były 2 pacjentki, współwystępowanie cukrzycy typu II podało 2 chorych (w tym 1 osoba z przewlekłym inwazyjnym zapaleniem zatoki szczękowej), leczeniem gastroenterologicznym z powodu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego była objęta 1 osoba. Na chorobę refluksową przełyku skarżył się 1 pacjent. Występowanie alergii na pyłki traw stwierdzono u 3 osób, u 1 pacjenta zaobserwowano alergię na roztocza kurzu domowego. Występowanie astmy i atopowego zapalenia skóry długotrwale leczonego sterydami zgłosiła 1 osoba. Żaden pacjent nie zgłaszał atopii. W analizowanej grupie nie było pacjentów z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności. Dane zebrano w tabeli 6.

Tabela 6. Częstość występowania chorób współistniejących

Występowanie chorób współistniejących	Liczba	Odsetek
Brak choroby	19	47,5
Rak jajnika	2	5
Cukrzyca typu II	2	5
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1	2,5
Choroba refluksowa przełyku	1	2,5
Alergia	4	10
Astma i atopowe zapalenie skóry	1	2,5
Łagodny przerost prostaty	1	2,5
Nadczynność tarczycy	1	2,5
Niedoczynność tarczycy	2	5
Nadciśnienie tętnicze	3	7,5
Choroba niedokrwienna serca	3	7,5
Razem	40	100

Wykonany test dokładny Fischera wykazał istotną zależność między postacią zakażenia a występowaniem chorób współtowarzyszących ($p = 0,0365$). Mianowicie u pacjentów z nieinwazyjną postacią zapalenia grzybiczego nie stwierdzono występowania tych chorób statystycznie częściej (tabela 7).

Oceniono też zależność pomiędzy występowaniem istotnych chorób współistniejących i przeprowadzonymi reoperacjami. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności.

Tabela 7. Test dokładny Fischera ukazujący zależność pomiędzy postacią zapalenia a występowaniem chorób współistniejących ($p = 0,0365$)

Pacjenci z grzybiczym zapaleniem zatok szczękowych				
postać nieinwazyjna		postać inwazyjna		Razem
32 pacjentów (80%)		8 pacjentów (20%)		40 pacjentów (100%)
Występowanie chorób współistniejących				
tak	nie	tak	nie	
7 pacjentów (12,5%)	25 pacjentów (87,5%)	4 pacjentów (50%)	4 pacjentów (50%)	

4.5. Używki

Zwrócono uwagę na potencjalny wpływ czynników dodatkowych na występowanie choroby. W analizowanej grupie 40 pacjentów tylko 6 chorych potwierdziło palenie tytoniu. Nie odnotowano żadnego przypadku nadużywania alkoholu czy stosowania innych używek.

W związku z tym, że nikt spośród chorych nie nadużywał alkoholu ani innych używek, w tabeli 8 przedstawiono tylko korelację pomiędzy występowaniem choroby a paleniem papierosów.

Tabela 8. Wpływ palenia tytoniu na występowanie grzybiczego zapalenia zatok szczękowych

Używki	Liczba	Odsetek
Nie	34	85
Tak	6	15
Razem	40	100

4.6. Wcześniejsze zabiegi operacyjne

Odnotowano, że wcześniejsze zabiegi operacyjne w zakresie zatok szczękowych przeprowadzono u 11 osób. Leczenie chirurgiczne na zatoce szczękowej zajętej następnie przez FRS przeszło 10 osób: 3 osoby miały wykonaną czynnościową endoskopową chirurgię zatok (ang. *functional endoscopic sinus surgery* — FESS), 7 pacjentów operowano metodą Caldwell-Luca. Zatokę szczękową po przeciwnej stronie w stosunku do miejsca toczącego się zapalenia operowano (z dostępu Caldwell-Luca) tylko u 1 osoby. Dane przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Wcześniejsze zabiegi operacyjne

Wcześniejsze zabiegi operacyjne	Liczba	Odsetek
Nie	29	72,5
Tak	11	27,5
Razem	40	100

Przeprowadzony test dokładny Fischera nie wykazał istotnej statystycznie zależności pomiędzy postacią zapalenia a wcześniejszymi operacjami w zakresie zatok szczękowych. Dane przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a wcześniejszymi zabiegami operacyjnymi w zakresie zatok szczękowych ($p > 0.05$)

Pacjenci z grzybiczym zapaleniem zatok szczękowych				
postać nieinwazyjna		postać inwazyjna		Razem
32 pacjentów (80%)		8 pacjentów (20%)		40 pacjentów (100%)
Wcześniejsze zabiegi chirurgiczne na zatocę				
tak	nie	tak	nie	
8 pacjentów (25%)	24 pacjentów (75%)	3 pacjentów (37,5%)	5 pacjentów (62,5%)	

4.7. Wcześniejsze leczenie stomatologiczne

Przeanalizowano także, czy występował związek między grzybiczym zapaleniem zatok a wcześniejszym leczeniem stomatologicznym (obejmującym ekstrakcję zęba górnego po stronie zmienionej chorobowo zatoki szczękowej lub leczenie endodontyczne zębów po stronie ze zmianami zapalnymi w zatocę). Związek taki stwierdzono u 26 pacjentów. Dane przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Wcześniejsze leczenie stomatologiczne

Wcześniejsze leczenie stomatologiczne	Liczba	Odsetek
Nie	14	35
Tak	26	65
Razem	40	100

Przeprowadzony test dokładny Fischera nie wykazał istotnej statystycznie zależności pomiędzy postacią zapalenia grzybiczego zatoki a uprzednim leczeniem stomatologicznym (tabela 12).

Tabela 12. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a uprzednim leczeniem stomatologicznym ($p > 0,05$)

Pacjenci z grzybiczym zapaleniem zatok szczękowych				
postać nieinwazyjna		postać inwazyjna		Razem
32 pacjentów (80%)		8 pacjentów (20%)		40 pacjentów (100%)
Uprzednie leczenie stomatologiczne				
tak	nie	tak	nie	
21 pacjentów (65,63%)	11 pacjentów (34,38%)	5 pacjentów (62,5%)	3 pacjentów (37,5%)	

Dodatkowo przeprowadzono test istotności różnicy procentów dla wyżej wymienionych zmiennych. Wykazał on istotną różnicę ($p = 0,0225$) pomiędzy uprzednim leczeniem stomatologicznym a jego brakiem w nieinwazyjnej postaci grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej (tabela 13). U pacjentów z nieinwazyjną postacią zapalenia grzybiczego częściej w przeszłości przeprowadzano leczenie stomatologiczne, takie jak ekstrakcja zęba czy leczenie endodontyczne.

Tabela 13. Ocena wpływu uprzedniego leczenia stomatologicznego na wystąpienie nieinwazyjnej postaci grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej (test istotności różnicy procentów pomiędzy zmiennymi, $p = 0,0225$)

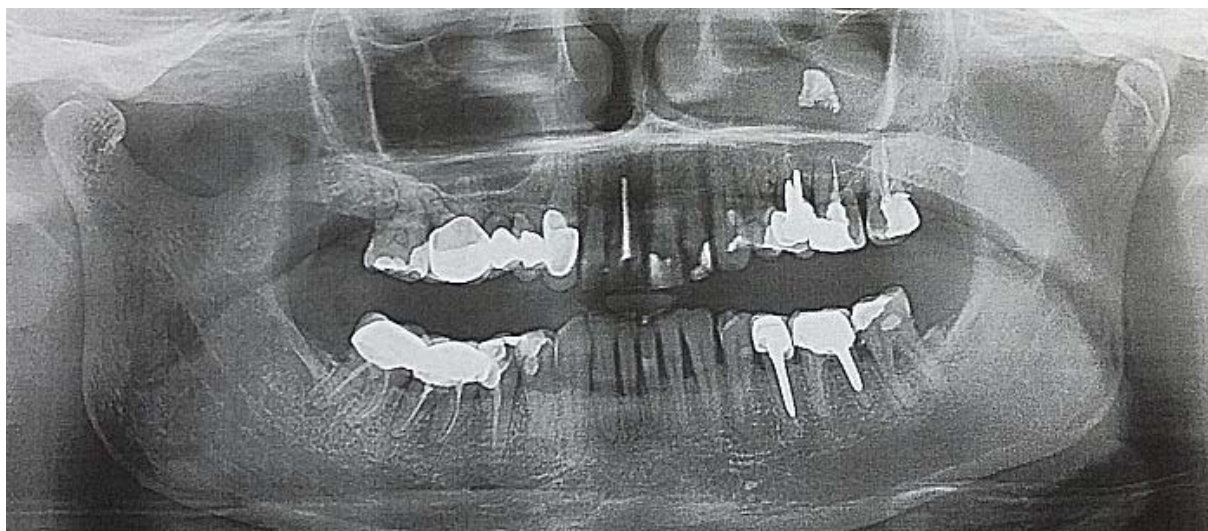
Pacjenci z nieinwazyjną postacią grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej	
Liczba chorych leczonych uprzednio stomatologicznie	21
Odsetek chorych leczonych wcześniej stomatologicznie w stosunku do wszystkich pacjentów z nieinwazyjną postacią zapalenia	66
Odsetek chorych leczonych wcześniej stomatologicznie w stosunku do wszystkich pacjentów z grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej	52
Liczba chorych nieleczonych uprzednio stomatologicznie	11
Odsetek chorych nieleczonych wcześniej stomatologicznie w stosunku do wszystkich pacjentów z nieinwazyjną postacią zapalenia	34
Odsetek chorych nieleczonych wcześniej stomatologicznie w stosunku do wszystkich pacjentów z grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej	28

4.8. Lokalizacja zmian zapalnych, ocena badań radiologicznych

U 1 osoby stan zapalny dotyczył obu zatok szczękowych, u pozostałych zmiany patologiczne były jednostronne. Zwrócono uwagę na szczegóły w badaniach obrazowych. U ponad połowy pacjentów w badaniach obrazowych stwierdzono występowanie w zatoce szczękowej cienia o charakterze metalicznego ciała obcego (rycina 11). Obecność tej zmiany była również powodem kwalifikacji do zabiegu operacyjnego bezobjawowych klinicznie pacjentów. Dane przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Występowanie metalicznego ciała obcego

Występowanie metalicznego ciała obcego	Liczba	Odsetek
Nie	16	40
Tak	24	60
Razem	40	100



Rycina 11. Rentgenogram pantomograficzny. Widoczny wysycony cień o charakterze metalicznego ciała obcego na tle częściowo zacienionej zatoki szczękowej lewej. Źródło: zbiory własne

Choć aż u 24 chorych, czyli 60%, obecny był w zatoce cień o charakterze metalicznego ciała obcego, test dokładny Fischera nie wykazał istotnej statystycznie zależności pomiędzy postacią zapalenia a występowaniem metalicznego cienia w obrazowaniu rentgenowskim. Dane dotyczące wykonanego testu dokładnego Fischera dla tych zmiennych przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a występowaniem cienia o charakterze metalicznego ciała obcego w obrazowaniu rentgenowskim ($p > 0,05$)

Pacjenci z grzybiczym zapaleniem zatok szczękowych				
postać nieinwazyjna		postać inwazyjna		Razem
32 pacjentów (80%)		8 pacjentów (20%)		40 pacjentów (100%)
Obecność cienia o charakterze metalicznego ciała obcego w badaniu radiologicznym				
tak	nie	tak	nie	
21 pacjentów (65,63%)	11 pacjentów (34,38%)	3 pacjentów (37,5%)	5 pacjentów (62,5%)	

Podobnie przeprowadzono powyższy test, porównując zależność pomiędzy wcześniejszym leczeniem operacyjnym lub stomatologicznym a występowaniem cienia o charakterze ciała obcego w obrazowaniu rentgenowskim. Nie znaleziono istotnej statystycznie zależności pomiędzy tymi zmiennymi (tabela 16).

Tabela 16. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy zabiegiem operacyjnym lub leczeniem stomatologicznym a obecnością ciała obcego w badaniu radiologicznym ($p > 0,05$)

Wcześniejsze leczenie operacyjne lub stomatologiczne				
nie		tak		Razem
9 pacjentów (22,5%)		31 pacjentów (77,5%)		40 pacjentów (100%)
Obecność cienia o charakterze metalicznego ciała obcego w badaniu radiologicznym				
tak	nie	tak	nie	
4 pacjentów (44,44%)	5 pacjentów (55,56%)	20 pacjentów (64,52%)	11 pacjentów (35,48%)	

Dla tych samych zmiennych przeprowadzono również test istotności procentów. Wykazał on, iż u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegowi operacyjnemu na zatoce szczękowej lub po leczeniu stomatologicznym (predysponującym do zapalenia grzybiczego) istotnie statystycznie częściej rozpoznawano w obrazowaniu rentgenowskim metaliczne ciało obce ($p = 0,0389$). Dane przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Wpływ leczenia stomatologicznego lub operacyjnego na obecność cienia o charakterze metalicznego ciała obcego w badaniu radiologicznym (test różnicy procentów, $p = 0,0389$)

	Pacjenci, na RTG których widać cień	Pacjenci, na RTG których nie widać cienia	Razem
Liczba wszystkich pacjentów	24	16	40
Odsetek pacjentów, na RTG których widać cień lub go nie widać, w stosunku do wszystkich chorych	60	40	100
Liczba pacjentów leczonych wcześniej	20	11	31
Odsetek pacjentów leczonych wcześniej w stosunku do wszystkich chorych z FRS zatoki szczękowej	50	27,50	77,50
Odsetek pacjentów, na RTG których widać cień lub go nie widać, w stosunku do pacjentów wcześniej leczonych	64,52	35,48	100
Odsetek pacjentów leczonych wcześniej w stosunku do wszystkich chorych, na RTG których widać cień lub go nie widać	83,33	68,75	

4.9. Warunki mieszkaniowe, wywiad zawodowy, dostęp do klimatyzacji

Kolejnym ocenianym parametrem były warunki mieszkaniowe, które zostały ocenione jako złe (zagrzybione pomieszczenia) przez 4 chorych. U wszystkich tych pacjentów zdiagnozowano nieinwazyjną postać zapalenia.

Codzienny dostęp do klimatyzacji potwierdziło 10 chorych, jednakże nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy postacią zapalenia a dostępem do klimatyzacji. Dane przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a dostępem do klimatyzacji ($p = 1$)

Pacjenci z grzybiczym zapaleniem zatok szczękowych				
postać nieinwazyjna		postać inwazyjna		Razem
32 pacjentów (80%)		8 pacjentów (20%)		40 pacjentów (100%)
Codzienne przebywanie w pomieszczeniach klimatyzowanych				
tak	nie	tak	nie	
8 pacjentów (25%)	24 pacjentów (75%)	2 pacjentów (25%)	6 pacjentów (75%)	

Analizowano także związek między chorobą a wykonywaną pracą zarobkową (miejsce pracy, warunki pracy, wykonywany zawód). Wśród pacjentów 3 chorych to rolnicy, zaś 8 pacjentów podało jako miejsce pracy biurowiec. W badanej grupie było 3 nauczycieli, 2 lekarzy, kosmetyczka, pielęgniarka, fizjoterapeuta. W czasie hospitalizacji 5 pacjentów było rencistami oraz 1 pacjent pobierał świadczenie emerytalne. W dokumentacji pozostałych 15 osób nie odnaleziono danych dotyczących wywiadu zawodowego.

4.10. Obserwacja odległa i reoperacje

Odległą obserwację przeprowadzono na podstawie analizy dokumentacji leczenia ambulatoryjnego. Na kontrolę w Poradni Chirurgii Szcękowo-Twarzowej zgłosiło się 33 chorych. Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i analizy wykonywanych badań tomografii komputerowej zatok przynosowych do ponownego zabiegu operacyj-

nego zakwalifikowano 5 chorych (12,5%), wśród nich 3 osoby z rozpoznaną przewlekłą inwazyjną postacią zapalenia i 2 osoby z FB. W grupie pacjentów reoperowanych obecność grzybni potwierdzono histopatologicznie u 1 chorego. Czas obserwacji wyniósł od 13 do 82 miesięcy.

Wśród pacjentów z inwazyjną postacią zapalenia zatoki szczękowej 1 osoba (z ostrą postacią zakażenia) zmarła, a pozostałe 3 osoby (z postacią przewlekłą zakażenia) są pod stałą kontrolą ambulatoryjną. Wznowy procesu chorobowego u nich nie odnotowano.

5. Omówienie wyników i dyskusja

Stany zapalne błony śluzowej nosa i zatok przynosowych to problem analizowany przez lekarzy różnych specjalizacji w ich codziennej praktyce. Zgodnie z wynikami badań przedstawianych w literaturze choroba ta dotyczy ok. 10–20% populacji [34, 50, 51]. Chatterjee i wsp. twierdzą, że około 20% ogółu populacji prezentuje objawy zapalenia zatok przynosowych przynajmniej raz w życiu [26]. Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jest obecnie dobrze sklasyfikowane, problem przewlekłych zapaleń to nadal temat kontrowersyjny. Rola grzybów w etiopatogenezie przewlekłych zapaleń zatok przynosowych budzi wiele wątpliwości [122], a rutynowe miejscowe stosowanie leków przeciwgrzybiczych nie zostało uwzględnione w wytycznych EPOS 2012 dotyczących leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych [123–126]. W ciągu ostatnich 30 lat podkreślano rozpowszechnienie PZZP spowodowanego infekcją grzybiczą, zwłaszcza w aspekcie zwiększenia liczby immunoniekompetentnych pacjentów (chorzy z AIDS, po przeszczepach narządów, chorzy onkologiczni) [60]. Maharani i wsp. stwierdzili występowanie grzybów w popłuczynach z zatoki szczękowej u wszystkich pacjentów z PZZP objętych badaniem [61]. Zapalenie przewlekłe stanowi ponad 90% wszystkich przypadków zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Prawidłowa diagnostyka i kwalifikacja chorych są podstawą prawidłowego leczenia [34]. Bardzo ważne jest to, by określić, czy zapalenie ma charakter ostry i odróżnić je od stanu przewlekłego.

Nie jest znana dokładna częstość występowania zapalenia zatok o etiologii grzybiczej [51]. Karci i wsp. donoszą o 9% [90], Stammberger mówi o 10% [106], Chakrabarti i wsp. opisują 27,2% takich przypadków [25], zaś Suresh i wsp. podają, że przypadki te stanowią 30% [107]. Już w 1999 roku pojawiły się sugestie w opracowaniach „Mayo Clinic Proceedings”, iż grzybicze zapalenie zatok może występować znacznie częściej, niż wcześniej sądzono, ale dane są nieliczne i dość niespójne [99]. Ponikau i wsp. stwierdzili obecność grzybów w popłuczynach zatokowych aż u 96% pacjentów z PZZP [104]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na wzrost częstości występowania

zapaleń o etiologii grzybiczej [52–54]. Brak w literaturze danych na temat konkretnej przyczyny wzrostu rozpoznawalności grzybiczego zapalenia zatok. Wydaje się, iż jest ona wynikiem z jednej strony — zwiększenia wiedzy w tym zakresie, udoskonalenia metod diagnostyki, z drugiej — nadużywania antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz starzenia się populacji [40, 52, 53]. Singh tłumaczy globalny wzrost zakażeń grzybiczych przyrostem populacji z osłabionym układem odpornościowym [54]. Nowoczesne leczenie farmakologiczne zwiększające długość życia pacjentów z cukrzycą, postęp technik inwazyjnych, stosowanie leków immunosupresyjnych czy chemioterapia i radioterapia — chociaż ich pozytywny aspekt nie budzi wątpliwości — podwyższają ryzyko występowania tego rodzaju zapaleń. Na uwagę zasługuje także fakt wzrostu przypadków zakażeń grzybiczych u pacjentów immunokompetentnych, bez współwystępowania czynników predysponujących [54]. W niniejszej analizie zapalenia grzybicze błony śluzowej nosa i zatok przynosowych w latach 2011–2017 stanowią 7,2%, czyli mniej, niż określa literatura (9–30%) [25, 90, 106, 107].

Zapalenie zatok o etiologii grzybiczej w obrazie klinicznym można określić jako ostre lub przewlekłe [57, 35]. Histopatolodzy klasyfikują zapalenie grzybicze jako inwazyjne lub nieinwazyjne, klinicyści zaś na podstawie objawów i wyników badań histopatologicznych przyporządkowują konkretne przypadki odpowiednim postaciom FRS. Grzybicze zapalenie zatok przynosowych związane jest z różną odpowiedzią immunologiczną, której to rezultatem jest choroba inwazyjna, przewlekła, ziarniniakowa czy też alergiczna [34].

Ostre inwazyjne grzybicze zapalenie zatok, ze względu na zaburzenia odporności, jest stanem zagrażającym życiu chorego [62]. U tych pacjentów grzyby saprofityczne, zwłaszcza *Zygomycetes* i *Aspergillus*, atakując błonę śluzową nosa i naczynia krwionośne, mogą szybko rozprzestrzenić się i zająć podniebienie, oczodół czy ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Wczesna diagnostyka, właściwe farmakologiczne leczenie przeciwgrzybicze w połączeniu z leczeniem chirurgicznym zwiększają znacząco przeżywalność w tej postaci choroby [63].

W opisywanych w pracy badaniach postać ostrą (AIFRS) zdiagnozowano tylko w 1 przypadku, u pacjentki leczonej hematologicznie (ostra białaczka szpikowa) i jednocześnie onkologicznie (rozsiany nowotwór złośliwy jajnika). Czynnikiem etiologicznym zakażenia był *Mucor spp.* Leczenie chirurgiczne ograniczono do oczyszczenia zatoki szczękowej, kości szczęki oraz podniebienia z tkanek martwiczych (ang. *surgical debridement*) ze względu na krytyczny stan pacjentki. Materiał przesłano do badania mikrobiologicznego i histopatologicznego, a uzyskane wyniki pozwoliły postawić odpowiednie rozpoznanie.

Przewlekłe inwazyjne grzybicze zapalenie zatok jest stosunkowo rzadko spotykane. Do niedawna jeszcze nie było jednostką dobrze scharakteryzowaną [64, 65]. Pomimo przyjętych w 2009 roku ustaleń prawidłowa klasyfikacja jest nadal przedmiotem dyskusji. Zhou i wsp. przeanalizowali retrospektywnie 55 pacjentów z przewlekłym oraz z przewlekłym ziarniniakowym inwazyjnym grzybiczym zapaleniem zatok, którzy byli hospitalizowani w latach 2009–2017 w Huashan Hospital w Szanghaju (Chiny). Badacze wyciągnęli wnioski, iż pomimo konsensusu w zakresie histopatologii obecna klasyfikacja postaci przewlekłej (CIFRS) i ziarniniakowej (GIFRS) może wymagać zmian ze względu na aspekt kliniczny [65]. W prezentowanej pracy opisano 7 chorych, u których rozpoznano CIFRS. U 3 pacjentów z tą postacią zapalenia połączono leczenie chirurgiczne z terapią przeciwgrzybiczą. W 2 przypadkach czynnikiem etiologicznym był *Aspergillus spp.*, zaś w 1 przypadku uzyskano ujemny wynik badania mykologicznego przy dodatnim wyniku histopatologicznym (informacja o występowaniu strzępek w preparacie). U D’Anzy i wsp. w retrospektywnej analizie również najczęstszym czynnikiem etiologicznym był *Aspergillus spp.* oraz współwystępowała u tych chorych cukrzyca [64]. Podobnie w niniejszej pracy — u 1 pacjentki współwystępowała cukrzyca typu II. Kolejnych 4 chorych nie zgłosiło się na kontrolę pooperacyjną, zatem nie było możliwości wdrożenia u nich właściwego leczenia.

Najczęściej spotykaną formą nieinwazyjnego grzybiczego zapalenia zatok jest grzybnia (ang. *fungus ball*). W tej postaci charakterystyczna jest zewnątrzśluzówkowa proliferacja grzybni z wypełnieniem jednej lub więcej zatok [66]. Montone i wsp. po retrospektywnym przeanalizowaniu 400 pacjentów z grzybiczym zapaleniem zatoki stwierdzili, iż najczęściej występującą postacią choroby było nieinwazyjne grzybicze zapalenie zatok [56]. Podobnie Panda i wsp. oraz Dufour i wsp. zauważyli, że grzybnia była najczęściej spotykaną formą FRS w Indiach i Francji [58, 59]. W niniejszej analizie również najczęściej występowała nieinwazyjna postać grzybiczego zapalenia pod postacią *fungus ball*, co jest zbieżne z doniesieniami innych badaczy. Według autorów opracowań występowanie grzybniaka zatok wyraźnie dominuje u płci żeńskiej [38, 52, 55]. W przedstawionych w niniejszej pracy badaniach nie zaobserwowano istotnej różnicy, jeśli chodzi o występowanie tej postaci nieinwazyjnego FRS, wśród kobiet i mężczyzn. Ta postać zapalenia najczęściej dotyczy ogólnie pacjentów pierwotnie zdrowych. W niniejszej pracy analizowano również zależność pomiędzy postacią zapalenia a współwystępowaniem chorób towarzyszących. W przypadku zdiagnozowania FB nie odnotowano u pacjentów występowania tych chorób statystycznie częściej. Leczeniem z wyboru tej postaci zapalenia

jest leczenie chirurgiczne z usunięciem mas grzybiczych. Leczenie farmakologiczne nie jest wymagane. W analizowanej grupie u 1 na 32 pacjentów z rozpoznaniem grzybniaka włączono leczenie farmakologiczne ze względu na brak poprawy i utrzymywanie się dolegliwości po zastosowanym leczeniu operacyjnym. Uzyskano wyraźną poprawę kliniczną, objawy ustąpiły i nie odnotowano nawrotu w obserwacji odległej.

W grupie analizowanej nie było żadnego chorego z rozpoznaniem alergicznego lub eozynofilowego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.

Objawy kliniczne grzybiczego zapalenia są niespecyficzne, przypominają swoim obrazem klinicznym przewlekłe zapalenie zatok lub niejednokrotnie przebieg zapalenia jest bezobjawowy.

W ostrym inwazyjnym grzybiczym zapaleniu zatok przynosowych (AIFRS) objawom nieżytowym mogą towarzyszyć ostre objawy ogólne. Zwykle pacjenci z ciężką neutropenią, w początkowej fazie AIFRS, prezentują niejasne objawy, jak np. utrzymująca się powyżej 48 godzin gorączka [67]. Inne dolegliwości, jak: ból głowy, bóle twarzy, obrzęk twarzy, proptoza, napady drgawkowe lub ogniskowe zmiany neurologiczne, wskazują na późniejszy etap choroby i wiążą się z gorszym rokowaniem [63, 68]. W latach 2011–2017 w Katedrze i Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu była hospitalizowana tylko 1 osoba z AIFRS, która prezentowała oprócz objawów nieżytowych również objawy neurologiczne. Ta hospitalizacja była zakończona zgonem.

Z kolei u hospitalizowanych pacjentów z przewlekłym inwazyjnym grzybiczym zapaleniem zatok przynosowych występowały objawy jednostronne z destrukcją kości dna oczodołu i następową diplopią, destrukcją bocznej ściany nosa i częściowym odsłonięciem kości wyrostka zębodołowego szczęki.

W analizowanej w pracy grupie 40 chorych *fungal ball* zdiagnozowano u 32 osób.

Pacjenci z grzybniakiem w obrębie zatoki szczękowej najczęściej zgłaszają niespecyficzne objawy, takie jak: obecność ropnej, krwisto-ropnej lub innej wydzieliny z nosa, przewlekłe dolegliwości bólowe głowy, ból twarzy, obrzęk tkanek miękkich po stronie zajętej zatoki, uczucie rozpierania twarzy, kakosmia, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła z towarzyszącym temu przewlekłym kaszlem [72]. Chorzy z FB mogą również nie zgłaszać żadnych dolegliwości [52], a zmiany w zatoce są stwierdzane przypadkowo w wykonywanych badaniach obrazowych z innych przyczyn (np. w rutynowo wykonywanych RTG pantomograficznych). W niniejszej analizie u 8 (20%) spośród 40 chorych nie występowały żadne objawy i u wszystkich z nich zdiagnozowano nieinwazyjną

postać grzybiczego zapalenia zatok — FB. Dufour i wsp. w swojej pracy donoszą, iż na 173 pacjentów leczonych z powodu grzybniaka 18 chorych (10%) nie przedstawiało żadnych objawów klinicznych [59]. U 6 pacjentów (15%) w analizowanej grupie stwierdzono w badaniu czynną przetokę ustno-zatokową po ekstrakcji zęba trzonowego szczęki. Pozostali pacjenci z grzybniakiem najczęściej zgłaszali objawy przewlekłego nieżytu nosa (ból głowy, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, wydzielina z nosa). Prezentowane przez pacjentów i wymienione powyżej niespecyficzne objawy przewlekłego zapalenia zatok są zbieżne z wynikami przedstawionymi przez innych autorów [35, 59, 71].

Grzybicze zapalenie zatok w każdej z postaci może symulować: raka płaskonabłonkowego, ziarniniaka Wegenera, zespół Churga-Strauss, gruźlicę, kiłę, twardzinę układową, sarkoidozę, szpiczaka, chłoniaka złośliwego czy obecność zapalnego pseudoguza [69, 70].

Bardzo ważnym problemem, na który należy zwrócić uwagę, jest izolacja grzybów z tkanek. Może ona sprawiać pewne trudności [90]. Około 70% rozpoznań *fungal ball* jest stawianych wyłącznie na podstawie wyniku badania histopatologicznego, przy negatywnym wyniku badania mikrobiologicznego w kierunku grzybów [34].

Pagella i wsp. porównali 25 badań opisanych w literaturze. W 14 z nich zwrócono uwagę na zasadność wykonywania posiewów oraz na ich wyniki. Gatunek odpowiedzialny za występowanie grzybniaka udało się ustalić w 10,5–72,7% przypadków w zależności od badania [89]. Das i wsp. również odnotowali rozbieżność pomiędzy wynikiem badania histopatologicznego a wynikiem badania mykologicznego. Autorzy tłumaczą tę sytuację uwięzieniem strzępek grzybni w śluzie, co powoduje trudności w uzyskaniu materiału do badań, a następnie w hodowli na podłożach [75]. Ponikau i wsp. donoszą, iż rozpuszczenie śluzu środkami mukolitycznymi zwiększa szansę na uzyskanie dodatniej hodowli nawet do 96% [47]. Przyczyną wyniku fałszywie ujemnego może być też zbyt mała liczba strzępek grzybni w pobranym materiale [75]. Inną przyczyną fałszywie ujemnych hodowli jest sposób obróbki materiału do badań. Mechaniczne rozdrabnianie tkanek może spowodować uszkodzenie grzybni. Bardziej miarodajne wyniki hodowli można uzyskać przez posiew tkanki wstępnie nieopracowywanej [1]. Czułość metody hodowli różni się w zależności od gatunku grzybów. Według Badiee i wsp. wyniki hodowli z próbek klinicznych mogą być negatywne z powodu obecności martwych organizmów w nekrotycznej tkance lub dużej ilości śluzu [77].

Nie można również zapomnieć o właściwej współpracy lekarza z mikrobiologiem. Lekarz powinien z należytą starannością opisać wysyłany do laboratorium materiał, skrupulatnie określić sytuację kliniczną i podać szczegółowe informacje na jej temat, w tym zaznaczyć fakt podejrzenia zakażenia grzybiczego. Wtedy laboratorium wydłuża czas inkubacji od 7 do 10 dni. Standardowo hodowlę prowadzi się tylko 48 godzin. Dodatkowo należy pamiętać, iż nie powinno się odstępować od wysyłania materiału do badania mikrobiologicznego i kierować go tylko do badania histopatologicznego. Wynik dodatni z potwierdzeniem gatunku wyizolowanych grzybów, co można uzyskać jedynie dzięki przeprowadzonym badaniom mikrobiologicznym, pozwoli zoptymalizować dalsze leczenie pacjenta, w tym ewentualny dobór leku przeciwgrzybiczego.

W badaniu histopatologicznym oprócz morfologii grzybów istotna jest również ocena liczby dominujących komórek zapalnych, aby wynik był pomocny w postawieniu rozpoznania klinicznego. Znając dominujące komórki zapalne, można zobrazować patofizjologię choroby (niezależnie od tego, czy jest to alergia czy infekcja) [60].

W przypadkach gdy na podstawie objawów klinicznych podejrzewa się zakażenie grzybicze, samo stwierdzenie elementów grzybiczych powinno wystarczyć do rozpoczęcia leczenia, ale konieczne jest badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia rozpoznania inwazyjnego tła zakażenia, dokonania właściwej klasyfikacji choroby do dalszego postępowania [76]. W sytuacji podejrzenia ostrej postaci (AFRS) bardzo istotne jest, aby śródoperacyjnie pobrany materiał trafił do pracowni histopatologii i mikrobiologii jeszcze w czasie trwania operacji [79]. W niniejszej pracy wszystkie przypadki rozpoznania FRS były poparte dodatnim wynikiem badania histopatologicznego. Pozytywny wynik badania mykologicznego uzyskano w 32,5% przypadków. Dufour i wsp. donoszą, iż dodatni wynik hodowli otrzymali w 30% [59], zaś Montone i wsp. — u 51% chorych [56]. U 6 chorych nie pobrano śródzabiegowo materiału do badania mikrobiologicznego, a na skierowaniu kolejnych 15% pacjentów nie zaznaczono faktu podejrzenia etiologii grzybiczej zapalenia. Te sytuacje wymagają refleksji i wyciągnięcia wniosków na przyszłość.

Najbardziej patogenne dla człowieka gatunki rodzaju *Aspergillus* to *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* oraz *A. circumdatus*; wśród nich *A. flavus* dominuje w zapaleniach zatok przynosowych [110]. W badaniach opisanych w niniejszej pracy wśród 13 pacjentów, u których uzyskano dodatni wynik badania mykologicznego z materiału pobranego z zajętej zapaleniem zatoki szczękowej, najczęściej izolowanym patogenem był *A. fumigatus*. Dodatkowo analizując towarzyszącą zapaleniu grzybicemu mikroflorę bakteryjną, nie stwierdzono konkretnego patogenu bakteryjnego współwystępującego z FRS.

Singh i wsp. w swojej pracy przeanalizowali badania w kierunku grzybów przeprowadzone za pomocą kilku metod i wysunęli wniosek, iż nie powinno się stawiać diagnozy FRS tylko na podstawie wyniku badania wykonanego jedną metodą, gdyż każda z technik diagnostycznych ma swoje ograniczenia [78]. Histopatologia to bardzo ważna do klasyfikacji zapalenia, ale niezbyt czuła metoda. Wyniki badań uzyskane na podstawie badań mikroskopowych (preparat rozjaśniony KOH), hodowli grzybów czy też wyniki badań genetycznych — polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) — muszą być interpretowane zawsze w korelacji z wynikiem badania histopatologicznego, zwłaszcza w sytuacjach kontrowersyjnych [78].

Znana jest już rola grzybów pleśniowych w astmie, alergicznym nieżycie nosa, alergicznej aspergilozie oskrzelowo-płucnej, zapaleniu zatok przynosowych oraz alergicznym zapaleniu płuc [97]. Kontakt z zarodnikami pleśni może prowadzić do występowania reakcji alergicznych, szczególnie u osób z nadwrażliwością. Szacuje się, iż około 10% populacji posiada przeciwciała IgE w stosunku do grzybów pleśniowych występujących w środowisku, a u połowy tych osób w przyszłości mogą rozwinąć się objawy alergiczne jako konsekwencja ekspozycji na grzyby pleśniowe [97]. Przy ciągłym kontakcie z alergenami grzybów może dojść do utrzymywania się objawów u osób już uczulonych, a w konsekwencji — do zaostrzenia stanów alergicznych i rozwinięcia astmy oskrzelowej, często prowadzącej do niewydolności oddechowej, a nawet śmierci [92, 93]. Dzięki bardzo małym rozmiarom, rzędu 3–10 μm , zarodniki pleśni wnikają głęboko do płuc, prowadząc do wystąpienia u około 1–20% osób z przewlekłą astmą tzw. aspergilozy oskrzelowo-płucnej wywoływanej przez *A. fumigatus*. Reakcja zapalna organizmu wywołana przez proteazy grzybów, białka kationowe i cytokiny prowadzi do niszczenia komórek nabłonka tkanki płucnej, skutkując przewlekłym zapaleniem oskrzeli, destrukcją i zwłóknieniem płuc [94, 95].

Wielu autorów za charakterystyczne w obrazie radiologicznym grzybniaka zatok szczękowych uważa wyraźnie odgraniczone, owalne lub okrągłe cienie o intensywnym wysyceniu w części centralnej. Przypominają one metaliczne ciała obce i są uważane za miejsca nagromadzenia fosforanu wapnia w środku mas grzybiczych [83]. Stammberger i wsp. tłumaczyli występowanie tego cienia obecnością soli fosforanów wapnia, siarczanów wapnia wraz z domieszką metali ciężkich, które odkładając się w ścianach naczyń oraz w strefach mikrozawałów, tworzą drobne zwapnienia [98]. Taki obraz radiologiczny należy różnicować z obecnością *de facto* właściwego ciała obcego (stan po urazie, niepowodzenia leczenia endodontycznego).

Związek występowania grzybicy zatok szczękowych z niepowodzeniami leczenia stomatologicznego jest szeroko dyskutowany. Coraz częściej badacze w swoich pracach sugerują, że czynniki zębowe zwiększają ryzyko FB zatoki szczękowej [113, 114]. Tomazic i wsp. sugerują, iż ryzyko aspergillomy zatoki szczękowej wzrasta 2,7-krotnie w przypadku obecności czynników zębopochodnych [113]. Zabiegi stomatologiczne mogą powodować inwazję grzybów w obrębie zatoki szczękowej poprzez przerwanie ciągłości jej błony śluzowej [115]. Perforacja błony śluzowej zatoki szczękowej może spowodować paraliż rzęsek i przekrwienie błony śluzowej jako wynik dysfunkcji nabłonka [116]. Zaburzenia transportu rzęskowego prowadzą do upośledzenia naturalnego drenażu zatoki i sprzyjają rozwojowi środowiska beztlenowego w połączeniu z niedotlenieniem tkanek [115]. W niniejszej analizie 65% badanych pacjentów jako początek dolegliwości podawało ekstrakcję zębów bocznych szczęki, powikłaną przetoką ustno-zatokową, lub wcześniejsze leczenie endodontyczne tych zębów po stronie zapalenia. Dodatkowo przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, iż pacjenci ze zdiagnozowanym *fungal ball* statystycznie częściej mieli wykonywane leczenie endodontyczne lub ekstrakcję zębów szczęki po stronie zajętej stanem zapalnym zatoki szczękowej. Beck-Mannagetta i wsp. sugerują, iż leczenie kanałowe powikłane przepchnięciem uszczelnacza poza kanał korzeniowy może być główną przyczyną aspergilozy zatoki szczękowej u ogólnie zdrowych pacjentów [109]. Urs i wsp. opisali przypadek pacjentki, która była leczona z powodu aspergillomy zatoki szczękowej. Początek dolegliwości u tej chorej był związany z leczeniem endodontycznym drugiego górnego lewego zęba przedtrzonowego (ząb 25), zaś nasilenie dolegliwości nastąpiło po ekstrakcji tego zęba powikłanej przetoką ustno-zatokową [108]. Khongkhunthian i wsp. donoszą o 2 przypadkach aspergillomy zatoki szczękowej u młodych, zdrowych kobiet, których pierwsze lewe górne zęby trzonowe były leczone kanałowo. Ze względu na dolegliwości i stan uwidoczniony badaniem radiologicznym zdecydowano o leczeniu chirurgicznym tych pacjentek. Śródzabiegowo zidentyfikowano aspergillomę oraz złoży przepchniętego uszczelnacza kanałowego. W obserwacji odległej nie odnotowano nawrotu choroby [111]. Torul i wsp. również opisują 2 przypadki FB zatoki szczękowej związanego z uprzednim leczeniem stomatologicznym. W pierwszym przypadku leczenie chirurgiczne było związane z uwidocznieniem w obrazowaniu rentgenowskim nieprawidłowego metalicznego cienia. Natomiast w drugim przypadku podjęcie działań było konieczne ze względu na fakt — również potwierdzony w badaniu obrazowym — że korzeń zęba pacjenta został wtłoczony do światła zatoki szczękowej. U obu chorych przeprowadzono uprzednio le-

czenie endodontyczne zębów bocznych szczęki po stronie zajętej zatoki. W tych 2 przypadkach nie odnotowano nawrotu choroby w obserwacji odległej [112].

Rola tlenku cynku zawartego w materiałach stosowanych w stomatologii (w uszczelniaczach kanałowych, gutaperce, amalgamacie) jest przedmiotem dyskusji między badaczami. Endometazon to dobrze znany i stosowany od ponad 50 lat uszczelniacz endodontyczny, który w swoim składzie chemicznym zawiera tlenek cynku [84]. Chociaż świeżo przygotowany hamuje wzrost *Aspergillus spp.*, to wraz z upływem czasu tlenek cynku staje się mikroelementem, który sprzyja wzrostowi grzybów tego rodzaju [85]. Willinger i wsp. również donoszą o wzroście *Aspergillus spp.* w obecności tlenku cynku, co może sprzyjać powstawaniu nieinwazyjnej postaci FRS w kontekście powikłań leczenia stomatologicznego [86]. Odmienne stanowisko prezentują Odell i Pertl, którzy wykazali działanie przeciwgrzybicze pięciu różnych materiałów stosowanych do wypełniania kanałów zębowych. Autorzy ci sugerują, iż patofizjologia rozwoju grzybni jest związana z mechanicznym wywołaniem stanu zapalnego błony śluzowej zatoki szczękowej lub wprowadzeniem materiału nadkażonego zarodnikami grzybów z powietrza [87].

Cynk odgrywa istotną rolę w teorii zakładającej, że powstanie *fungus ball* związane jest z zaaspirowaniem zarodników grzyba z powietrza. Cynk zawarty w uszczelniaczach paraliżuje rzęski, powoduje obrzęk i przekrwienie, co skutkuje zaburzeniem funkcji nabłonka zatoki, uniemożliwiając jej właściwe oczyszczanie [72]. Dufour i wsp. nie zgadzają się z tą opinią, kładąc w patogenie grzybniaka nacisk na konieczność wystąpienia zaburzenia wentylacji i oczyszczania zatoki (np. wskutek upośledzenia drożności) [88]. Przyczyną zaburzeń wentylacji mogą być również miejscowe warunki anatomiczne, jak np. skrzywienie przegrody nosa, zaburzenia budowy małżowin nosowych, nieprawidłowości ściany bocznej nosa, co jest często spotykane u pacjentów z FB [83]. Torul i wsp. w pracy z 2018 roku dokonali przeglądu piśmiennictwa odnoszącego się do zagadnienia występowania aspergillomy w powiązaniu z leczeniem stomatologicznym. Wyszczególnili oni 29 doniesień na ten temat od 1978 do 2007 roku. Jak wynika z przytoczonych prac, głównym czynnikiem etiologicznym, zębopochodnym, aspergillomy zatoki szczękowej było leczenie endodontyczne [112]. W literaturze są również przytoczone przypadki aspergillomy w powiązaniu z implantami zębowymi, ekstrakcjami zębów, zabiegami z zakresu chirurgii ortognatycznej (SARPE) czy przeszczepami [111, 117–119]. W niniejszej analizie ponad połowa pacjentów z FB wiązała początek dolegliwości z leczeniem endodontycznym lub powikłaniami po usunięciu zębów. Wyniki ww. prac, jak również wyniki obecnej analizy świadczą o powadze problemu FRS związane-

go z leczeniem stomatologicznym. Lekarze stomatolodzy powinni zwrócić szczególną uwagę na to zagadnienie.

Jest wiele czynników, które potencjalnie predysponują do rozwoju przewlekłego zapalenia grzybiczego zatok. Do czynników tych należą: wcześniejsze zabiegi operacyjne w zakresie zatok przynosowych, wiejski tryb życia, cukrzyca [48]. W niniejszej analizie 11 pacjentów (27,5%) ze zdiagnozowanym FRS było w przeszłości poddanych zabiegowi operacyjnemu na zatoce szczękowej. Z tej grupy 10 osób miało operowaną zatokę po tej samej stronie co toczące się obecnie zapalenie. U 1 osoby była operowana zatoka szczękowa po przeciwnej stronie w stosunku do miejsca toczącego się zapalenia. Dokonana analiza statystyczna uzyskanych wyników nie wykazała istotnej statystycznie zależności pomiędzy postacią zapalenia grzybiczego a faktem przeprowadzenia w przeszłości leczenia operacyjnego. Leszczyńska i wsp. donoszą, iż w grupie 521 pacjentów leczonych endoskopowo z powodu przewlekłego zapalenia zatok 20% chorych podało fakt uprzedniego leczenia chirurgicznego z tej samej przyczyny [48]. Wyniki są więc bardzo podobne do przedstawionych w niniejszej dysertacji.

W badanej grupie 2 pacjentów miało rozpoznaną wcześniej cukrzycę typu II, zaś 3 osoby zawodowo były związane z pracą na roli (wiejski tryb życia).

Stwierdzono związek między występowaniem zakażenia grzybami pleśniowymi a złym stanem zdrowia mieszkańców zagrzybionych pomieszczeń, przejawiającym się złym samopoczuciem i ogólnym spadkiem odporności organizmu. Dolegliwości te określa się mianem „zespołu chorego budynku” (ang. *sick building syndrome* — SBS). Wśród objawów tego syndromu wymieniane są: chroniczne zmęczenie, osłabienie, bóle i zawroty głowy, kaszel, krótki oddech, kłopoty ze snem, dezorientacja, problemy z pamięcią, nudności i biegunka [92, 96]. W badanej grupie chorych 10% pacjentów podało złe warunki mieszkaniowe (zagrzybione pomieszczenia).

Leczenie grzybiczego zapalenia zatok opiera się na leczeniu zarówno farmakologicznym, jak i operacyjnym. Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie leków przeciwgrzybiczych, a także niejednokrotnie leków na chorobę podstawową czy choroby towarzyszące. Zakres charakteru i rozległości leczenia chirurgicznego jest związany przede wszystkim z postacią zapalenia.

Leczeniem z wyboru nieinwazyjnych postaci FRS jest leczenie chirurgiczne z usunięciem mas grzybiczych. W przypadku zmian w zatokach szczękowych wykonuje się zabieg z klasycznym dostępem Caldwell-Luca (przez dół nadkłowy — *fossa canina*) lub dostępem endoskopowym [66]. Z zatoki szczękowej należy usunąć makroskopowo

masz grzybicze i zatokę wypłukać [79]. Nie wolno zapominać o pobraniu biopatów z błony śluzowej zatoki w celu wykluczenia inwazyjnego tła zapalenia. W przypadku obecności dodatkowych czynników, jak np. przetoka ustno-zatokowa, przepchnięty materiał endodontyczny, przepchnięte korzenie zębów do światła zatoki, należy jednocześnie w trakcie tego samego zabiegu usunąć prawdopodobny czynnik przyczynowy zapalenia. Niezmiernie istotne jest również zapewnienie prawidłowego drenażu i wentylacji zatoki, co potwierdzają w swoich doświadczeniach Dufour i wsp. [88]. Costa i wsp. w pracy opublikowanej w 2007 roku doszli do wniosku na podstawie przeglądu piśmiennictwa, że formą leczenia chirurgicznego najwłaściwszą dla grzybniaka zatoki szczękowej jest endoskopowa chirurgia zatok (ang. *endoscopic sinus surgery* — ESS) [74], obecnie tzw. czynnościowa endoskopowa chirurgia zatok (ang. *functional endoscopic sinus surgery* — FESS).

W przypadku *fungal ball* zatoki szczękowej powinna być wykonana szeroka antrostomia przez usunięcie części ściany przysiódkowej zatoki szczękowej od naturalnego ujścia ku tyłowi [66]. Zaletę tej metody stanowi fakt, iż uraz, jakiego doznaje pacjent, jest mniejszy niż w dostępie zewnętrznym, a wentylacja i drenaż z zatok powracają przez naturalne ujście [66]. W przypadku gdy sam dostęp endoskopowy jest niewystarczający do całościowego usunięcia mas grzybiczych, należy wspomóc się dostępem przez dół nadkłowy (*fossa canina*), tzw. podwójny dostęp (ang. *double approach*) [74]. Dufour i wsp. podkreślają, że technika dostępu podwójnego jest lepsza niż pojedynczego i w swojej pracy z 2005 roku donoszą, iż *double approach* był stosowany w 65% przypadków. Jednocześnie autorzy ci zwracają uwagę na krótszy czas rekonwalescencji po zabiegu endoskopowym wspomaganym dostępem przez dół nadkłowy [120].

W 2004 roku Chobillon i Jankowski opublikowali wyniki swoich badań dotyczące dostępu endoskopowego do leczenia FB: tradycyjnie przez antrostomię przewodu nosowego środkowego, przez *fossa canina* lub dostęp stanowiący połączenie ww. dojść zabiegowych. Zdaniem tych badaczy dostęp przez *fossa canina* daje optymalną wizualizację wszystkich ścian i zachyłków zatoki szczękowej, umożliwia wykonanie zabiegu w znieczuleniu miejscowym, proste usunięcie materiałów jatrogennych, zachowanie anatomii i fizjologii naturalnego ujścia. Do wad pojedynczego dostępu wewnątrzustnego autorzy zaliczają: brak możliwości pozabiegowej kontroli zatoki i jej ewentualnego płukania, brak możliwości wykonania zabiegu u dzieci z rozwijającym się uzębieniem [121].

W niniejszej analizie wszyscy chorzy z *fungal ball* byli operowani z dostępu wewnątrzustnego przez dół nadkłowy. Decyzja o takim sposobie leczenia operacyjnego zo-

stała podjęta ze względu na konieczność jednoczasowego zamknięcia poekstrakcyjnych przetok ustno-zatokowych lub wynikała z decyzji pacjenta co do sposobu znieczulenia (znieczulenie miejscowe zamiast ogólnego).

Standardowo u pacjentów z FB farmakologiczne leczenie przeciwgrzybicze nie jest zalecane [79]. W badanej grupie u 1 osoby zastosowano leczenie doustne worykonazolem ze względu na utrzymujące się dolegliwości nieżytowe po przeprowadzonym leczeniu chirurgicznym. Po terapii systemowej w obserwacji odległej nie odnotowano wznowy procesu chorobowego u tej chorej. W trakcie obserwacji odległej reoperowano 2 chorych z FB, aczkolwiek w wynikach badań pozabiegowych (mikrobiologicznych i histopatologicznych) nie stwierdzono występowania grzybów. W literaturze brak opisów udokumentowanych nawrotów grzybniaaka po tradycyjnych zabiegach, zaś nawroty po FESS oscylują w zakresie 3–6,8% [39, 74].

Leczenie ostrego inwazyjnego zapalenia (AIFRS) obejmuje triadę postępowania: chirurgiczne oczyszczenie ran z tkanek martwiczych, systemowe leczenie przeciwgrzybicze oraz poprawienie wydolności układu odpornościowego (m.in. walka z neutropenią). Szansa przeżycia tych pacjentów wzrasta dzięki m.in. wielodyscyplinarnemu zespołowi leczącemu [79]. Fundamentalne dla odniesienia sukcesu terapeutycznego jest wczesne zaangażowanie w leczenie zespołu lekarzy różnych specjalności (diabetologów, hematologów, chirurgów szczękowo-twarzowych, otorynolaryngologów, neurochirurgów czy okulistów) i mikrobiologów [80]. W literaturze leczenie chirurgiczne jest uznawane za kluczowy element w procesie terapii [127–129]. Wczesne leczenie zabiegowe obejmuje wykonanie FESS w celu ustalenia rozpoznania. Kolejny etap to chirurgiczne usunięcie tkanek martwiczych, przy czym rozległość tego zabiegu jest uzależniona od rozmiarów martwicy (należy rany oczyścić aż do zdrowej, krwawiącej tkanki) [103]. Dość często trzeba powtórzyć ten zabieg, by usunąć ponownie tworzące się tkanki martwicze [129]. Radykalne leczenie operacyjne zwiększa przeżywalność pacjentów z tą postacią zapalenia grzybiczego [79]. Istnieją dowody na to, że u pacjentów z zaawansowaną postacią AIFRS, z zajęciem oczodołu i objawami ogniskowymi z ośrodkowego układu nerwowego, procedury takie jak egzenteracja oczodołu czy całkowita maksylektomia nie zwiększają istotnie przeżycia [79]. Jednakże trzeba zaznaczyć, że wśród tych pacjentów i tak śmiertelność jest bardzo wysoka [63, 80]. Jeżeli chodzi o czas wykonania zabiegu, to konsensus wśród badaczy jest taki, że można procedurę odroczyć o 24 godziny (choć jest bardzo pilna), jeżeli ma to poprawić ogólny efekt leczenia [103]. Wykazano, że wczesne wdrożenie terapii lekami przeciwgrzybiczymi poprawia przeżywalność pacjentów z AIFRS [103]. Pod-

stawę leczenia farmakologicznego stanowi amfoterycyna B działająca dobrze przeciwko *Mucorales* i *Aspergillus spp.* Worykonazol natomiast jest alternatywą leczenia u pacjentów z *Aspergillus spp.* [79], zaś grzyby *Zygomycetes* są na niego naturalnie odporne.

W badaniach tylko 1 osoba miała ustalone rozpoznanie ostrego inwazyjnego grzybiczego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych; podstawą rozpoznania był pozytywny wynik badania histopatologicznego i mikrobiologicznego. Zapalenie było wywołane przez *Mucor spp.* Chirurgicznie oczyszczono ranę z tkanki martwiczej. Ze względu na zaawansowanie choroby podstawowej (rozsiany nowotwór złośliwy jajnika) i chorób towarzyszących (m.in. ostra białaczka szpikowa) oraz wobec krytycznego stanu ogólnego, mając na uwadze toksyczność leków przeciwgrzybiczych, nie włączono systemowej terapii przeciwgrzybiczej. W obserwacji odległej odnotowano śmierć tej pacjentki.

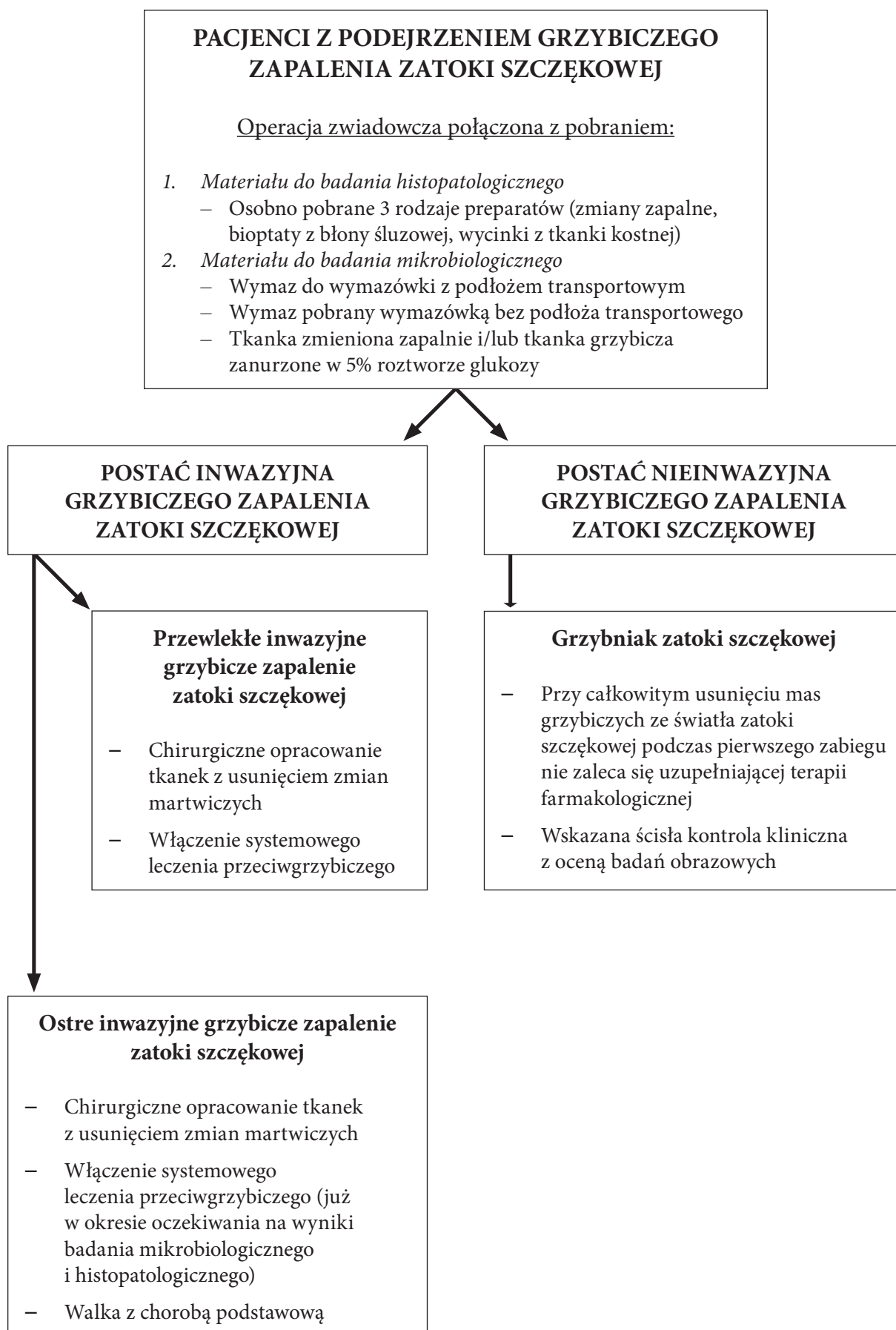
Ogólne zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego i chirurgicznego w przewlekłym inwazyjnym zapaleniu zatok przynosowych są takie same, jak w przypadku ostrego zapalenia. Jednakże w tej grupie pacjentów nie trzeba walczyć np. z neutropenią, gdyż nie prezentują oni znaczących zaburzeń odporności [79]. W niniejszych badaniach CIFRS rozpoznano u 7 pacjentów. Spośród nich 4 chorych nie zgłosiło się na zaleconą kontrolę pozabiegową. U 3 pacjentów z tej grupy włączono systemowe leczenie przeciwgrzybicze: 2 pacjentom z *Aspergillus spp.* podawano worykonazol, a 1 choremu — poza-konazol (pacjent stosował w przeszłości leczenie doustne worykonazolem). Oczywiście leczenie farmakologiczne było połączone z leczeniem operacyjnym. U wszystkich 3 pacjentów wykonano częściową maksylektomię z późniejszą rekonstrukcją protetyczną ubytku poresekcyjnego.

W analizowanej grupie chorych nie odnotowano żadnego przypadku przewlekłego ziarniniakowego inwazyjnego grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej.

Przeprowadzona analiza dotycząca grzybiczego zapalenia zatok przynosowych wykazała, iż choć FRS to schorzenie stosunkowo rzadko występujące, sam problem kliniczny jest bardzo poważny. W niniejszej pracy zaprezentowano doniesienia różnych badań czy oraz przedstawiono aktualne zalecenia co do sposobu leczenia FRS. Wpływ grzybów na drogi oddechowe jest znacznie szerszy niż tylko wywoływanie zapalenia zatok. Grzyby zasiedlają drogi oddechowe, będąc regularnymi komensalami. Należy o tym fakcie pamiętać, analizując choroby zatok przynosowych i interpretując wyniki badań.

6. Wnioski

1. Częstość występowania grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2011–2017 wyniosła 7,2%.
2. Zapalenie zatoki szczękowej o etiologii grzybiczej zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym u wszystkich pacjentów. Z kolei identyfikacja mikrobiologiczna gatunku grzybów pleśniowych odpowiedzialnych za zapalenie pozwoliła precyzyjniej zastosować odpowiedni lek przeciwgrzybiczy, co zoptymalizowało terapię.
3. Na podstawie przedstawionych wyników uzyskanych w analizowanej grupie pacjentów można stwierdzić, że leczenie chirurgiczne i farmakologiczne grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej jest skuteczne.
4. Stworzony algorytm diagnostyczno-terapeutyczny usprawnia proces diagnostyki i leczenia pacjentów z podejrzeniem grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej (zob. następna strona).



7. Streszczenie

Wstęp

Grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych obejmuje szerokie spektrum procesów chorobowych, które różnią się zarówno przebiegiem klinicznym, jak i obrazem histologicznym. Wnikliwa diagnostyka i właściwie postawione rozpoznanie jest kluczowe dla przeprowadzenia optymalnej terapii i uzyskania najlepszych rezultatów leczenia. Na podstawie wyników badania histopatologicznego grzybicze zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych można podzielić w zależności od inwazji warstwy błony śluzowej na dwie kategorie: inwazyjne i nieinwazyjne. Nie u każdego pacjenta skolonizowanego przez grzyby rozwija się infekcja grzybicza. W znacznym stopniu status immunologiczny chorego warunkuje wystąpienie i przebieg zakażenia. Wzrastająca liczba i ciężkość zakażeń grzybiczych zatok szczękowych, zwłaszcza związanych z leczeniem stomatologicznym, skłoniły do przeprowadzenia szerszej oceny materiału klinicznego.

Cele pracy

1. Retrospektywna ocena częstości występowania zapaleń grzybiczych zatok szczękowych u chorych leczonych operacyjnie z powodu zapalenia zatoki szczękowej.
2. Analiza wyników badań mikrobiologicznych i histopatologicznych pod kątem ich zbieżności i wpływu na dalsze leczenie pacjentów.
3. Ocena wyników leczenia chirurgicznego i farmakologicznego przeprowadzona na podstawie pooperacyjnych badań kontrolnych.
4. Stworzenie algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego na podstawie uzyskanych wyników.

Materiał i metody

Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną 554 chorych z rozpoznaniem zapalenia zatok przynosowych, którzy byli hospitalizowani w latach 2011–2017 w Katedrze i Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W tej grupie grzybicze zapalenie zatoki szczękowej potwierdzono u 40 pacjentów. Na podstawie dokumentacji chorych zebrano dane dotyczące objawów klinicznych, jakie prezentowali pacjenci przed leczeniem chirurgicznym, i obecności czynników predysponujących do wystąpienia zapalenia grzybiczego, a także ewentualnych reoperacji; ponadto zapoznano się z wynikami badań radiologicznych i badań kontrolnych.

Wszyscy pacjenci zostali przyjęci do szpitala w trybie planowym. Wszystkie osoby były operowane z dostępu Caldwell-Luca. Śródzabiegowo pobierano materiał do badań mikrobiologicznych i do badania histopatologicznego. Pacjenci zostali objęci pooperacyjną opieką ambulatoryjną, zaś dalsze postępowanie i zalecenia uzależnione były od ostatecznego rozpoznania postawionego po uzyskaniu wyników badań. Wszystkie dane poddano analizie statystycznej. Na podstawie otrzymanych wyników badań stworzono algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zapaleniach grzybiczych zatok szczękowych.

Wyniki

Analizowana grupa pacjentów z grzybiczym zapaleniem zatok szczękowych objęła 22 kobiety oraz 18 mężczyzn. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 47,175 (47 +/- 13) roku. Najczęstszymi objawami klinicznymi zgłaszanymi przez chorych przed przyjęciem do szpitala były typowe objawy przewlekłego nieżytu nosa. Dodatni wynik badania histopatologicznego w kierunku zapalenia o etiologii grzybiczej uzyskano u wszystkich 40 chorych, zaś dodatni wynik badania mikrobiologicznego w kierunku grzybów uzyskano u 13 chorych. Najczęściej izolowanym patogenem był *Aspergillus fumigatus*. Inwazyjną postać zapalenia grzybiczego rozpoznano u 8 pacjentów, u pozostałych 32 chorych stwierdzono nieinwazyjną postać grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej. Po przeanalizowaniu częstości występowania chorób towarzyszących grzybicemu zapaleniu zatok szczękowych uzyskano istotną statystycznie zależność między postacią zakażenia a występowaniem

chorób współistniejących ($p = 0,0365$). Mianowicie u pacjentów z nieinwazyjną postacią zapalenia grzybiczego nie stwierdzono występowania tych chorób statystycznie częściej. Odnotowano, że wcześniejsze zabiegi operacyjne w zakresie zatok szczękowych przeprowadzono u 11 osób. U 26 chorych występował związek między grzybiczym zapaleniem zatok a wcześniejszym leczeniem stomatologicznym. Choć u 60% chorych w obrazowaniu rentgenowskim obecny był w zatoce cień o charakterze metalicznego ciała obcego, nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy jego występowaniem a postacią zapalenia. Istotna statystycznie zależność została natomiast stwierdzona pomiędzy występowaniem ww. cienia w obrazowaniu RTG a uprzednim leczeniem operacyjnym czy stomatologicznym. Na kontrolę w Poradni Chirurgii Szczękowo-Twarzowej zgłosiło się 33 chorych z 40 analizowanych. Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i analizy wykonywanych badań tomografii komputerowej zatok przynosowych do ponownego zabiegu operacyjnego zakwalifikowano 5 chorych (12,5%). Przeprowadzona analiza dotycząca grzybiczego zapalenia zatok przynosowych wykazała, iż choć jest to schorzenie stosunkowo rzadko występujące, sam problem kliniczny jest bardzo poważny. Wpływ grzybów na drogi oddechowe jest znacznie szerszy niż tylko wywoływanie zapalenia zatok. Grzyby zasiedlają drogi oddechowe, będąc regularnymi komensalami. Należy o tym fakcie pamiętać, analizując choroby zatok przynosowych i interpretując wyniki badań.

Wnioski

1. Częstość występowania grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej wśród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2011–2017 wyniosła 7,2%.
2. Zapalenie zatoki szczękowej o etiologii grzybiczej zostało potwierdzone badaniem histopatologicznym u wszystkich pacjentów. Z kolei identyfikacja mikrobiologiczna gatunku grzybów pleśniowych odpowiedzialnych za zapalenie pozwoliła precyzyjniej zastosować odpowiedni lek przeciwgrzybiczy, co zoptymalizowało terapię.
3. Na podstawie przedstawionych wyników uzyskanych w analizowanej grupie pacjentów można stwierdzić, że leczenie chirurgiczne i farmakologiczne grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej jest skuteczne.
4. Stworzony algorytm diagnostyczno-terapeutyczny usprawnia proces diagnostyki i leczenia pacjentów z podejrzeniem grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej.

8. Summary

Moulds as an aetiological factor of maxillary sinusitis

Introduction

Fungal rhinosinusitis covers broad spectrum of disease processes that differ in both clinical course and histological picture. In-depth diagnostics and correct diagnosis are crucial for conducting optimal therapy and obtaining best results of the treatment. Based on the results of histopathological examination fungal rhinosinusitis can be divided into two categories: invasive and non-invasive, depending on the invasion of the layer of mucous membrane. Fungal infection does not develop in every patient colonized by fungi. To a large extent, the immunological status of a patient determines the onset and course of infection. Increasing number and severity of fungal infections of maxillary sinuses, especially associated with dental treatment, have led to broader evaluation of the clinical material.

Objectives of the work

1. Retrospective evaluation of the incidence of fungal inflammations of maxillary sinuses in patients treated surgically for maxillary sinusitis.
2. Analysis of the results of microbiological and histopathological tests in terms of their convergence and impact on further treatment of patients.
3. Evaluation of the results of surgical and pharmacological treatment carried out based on postoperative follow-up control tests.
4. Creating a diagnostic and therapeutic algorithm based on the obtained results.

Material and methods

Medical records of 554 patients diagnosed with paranasal sinusitis, who were hospitalized in the years 2011-2017 at the Department of Maxillofacial Surgery of Poznan University of Medical Sciences have been retrospectively analysed. Fungal maxillary sinusitis in this group was confirmed in 40 patients. Data was collected based on patient records concerning clinical symptoms that patients presented before surgery, and the presence of factors predisposing for fungal inflammation, as well as possible reoperations; in addition, the results of radiological examination and control tests were reviewed.

All patients were admitted to hospital on schedule. All patients were operated using Caldwell-Luc approach. During the medical procedure the material for microbiological and histopathological examination was collected. Patients were included in the postoperative out-patient care, and further proceedings and recommendations depended on the final diagnosis made after obtaining test results. All data were analysed statistically. Based on the obtained test results, an algorithm for diagnostic and therapeutic procedures in fungal maxillary sinusitis has been created.

Results

The analysed group of patients with fungal maxillary sinusitis consisted of 22 women and 18 men. The average age in the study group was 47.175 (47 +/- 13). The most common clinical symptoms reported by the patients before admission to the hospital were typical symptoms of chronic rhinitis. Positive result of histopathological examination for the inflammation of fungal aetiology was obtained in all 40 patients, and positive result of microbiological examination for fungi was obtained in 13 patients. *Aspergillus fumigatus* was the most frequently isolated pathogen. The invasive form of fungal inflammation was diagnosed in 8 patients, in the remaining 32 patients non-invasive fungal maxillary sinusitis was confirmed. After the analysis of the incidence of diseases accompanying the fungal inflammation of maxillary sinuses, a statistically significant relationship between the form of infection and the occurrence of comorbid conditions ($p = 0.0365$) has been obtained. In patients with the non-invasive form of fungal inflammation, the above comorbid diseases have not been reported statistically more often. It was reported that previous maxillary sinus surgeries had been performed in 11 patients. In 26 patients the-

re was a relationship between fungal sinusitis and prior dental treatment. Although in 60% of patients in X-ray imaging there was a shadow of the nature of a metallic foreign body in the sinus, no statistically significant relationship between its occurrence and form of inflammation has been reported. A statistically significant relationship has been found between the occurrence of the above shadow in X-ray imaging and prior surgical or dental treatment. 33 patients out of 40 reported for the follow-up appointment at the Maxillofacial Surgery Clinic. Based on the medical history, physical examination and analysis of computed tomography of paranasal sinuses, 5 patients (12,5%) were qualified for reoperation. The analysis carried out concerning fungal paranasal sinusitis has shown that, although the disease is relatively rare, the clinical problem itself is very serious. The impact of fungi on the respiratory tract is much broader than just their role in causing sinusitis. Fungi inhabit the respiratory tract, being regular commensals. This fact should be taken into account when analysing diseases of paranasal sinuses and interpreting test results.

Conclusions

1. The incidence of fungal maxillary sinusitis among patients hospitalized at the Maxillofacial Surgery Clinic of Poznan University of Medical Sciences in the years 2011-2017 amounted to 7,2%.
2. The inflammation of the maxillary sinus of fungal aetiology was confirmed in histopathological examination in all patients. In turn, the microbiological identification of the species the mold fungi responsible for the inflammation allowed more precisely administer an appropriate antifungal drug which optimized the therapy.
3. On the basis of the presented results obtained in the analyzed group of patients, it can be concluded that the surgical and pharmacological treatment of fungal sinusitis is effective.
4. 4. The developed diagnostic and therapeutic algorithm improves the process of diagnosis and treatment of patients with suspected fungal sinusitis (see page 62).

9. Piśmiennictwo

1. Krzyściak P, Skóra M, Macura A. Atlas grzybów chorobotwórczych człowieka. Wrocław: MedPharm; 2011. s. 62–63; 224–249.
2. Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Bielsko-Biała: α-medica Press; 2010. s. 8–21.
3. Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnosis and treatment of fungal infections in oncohematology. *Onkol Prak Klin.* 2008;4:15–24.
4. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ i wsp. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1122–1131.
5. Macura AB. Diagnostyka grzybów. Część II. Diagnostyka grzybów pleśniowych. *Diagnosta Lab.* 2008;6:4–5.
6. Boral H, Metin B, Döğen A, Seyedmousavi S, Ilkit M. Overview of selected virulence attributes in *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, and *Exophiala dermatitidis*. *Fungal Genet Biol.* 2018;111:92–107.
7. Kwon-Chung KJ, Sugui JA. *Aspergillus fumigatus*--what makes the species a ubiquitous human fungal pathogen? *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003743.
8. Amaike S, Keller NP. *Aspergillus flavus*. *Ann Rev Phytopathol.* 2011;49:107–133.
9. Klich M. *Aspergillus flavus*: the major producer of aflatoxin. *Mol Plant Pathol.* 2007;8(6): 713–722.
10. Baran E, Zabawski J. Charakterystyka częściej występujących grzybów chorobotwórczych i grzybów oportunistycznych z podgromad: Zygomycotina, Ascomycotina i Deuteromycotina. W: Baran E. (red.). *Zarys mikologii lekarskiej*. Wrocław: Volumed; 1998. s. 96–99.
11. Kitamoto K. Cell biology of the Koji mold *Aspergillus oryzae*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015;79(6):863–869.
12. Panackal AA, Imhof A, Hanley EW, Marr KA. *Aspergillus* *ustus* infections among transplant recipients. *Emerg Infect Dis.* 2006 Mar;12(3):403–408.
13. Dzierżanowska-Fangrat K, Gil L, Jakubas B, Kyrzcz-Krzemień S, Styczyński J. Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Post N Med.* 2015;XXVIII(6):411–418.
14. Tollemar J, Klingspor L, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(Suppl. 2):68–79.

15. Łasiński W. Anatomia głowy dla stomatologów. Warszawa: PZWL; 1974.
16. Majewski S. Anatomia topograficzna kości twarzoczaszki w aspekcie analizy warunków do implantacji wszczepów filarowych lub stosowania tradycyjnych protez zębowych. *Implantoprotetyka*. 2008;1:3–10.
17. Schmidt A. Gerog Fresenius and species *Aspergillus fumigates*. *Mycoses*. 1998;41(Suppl. 2): 89–91.
18. Sanchez Fernandez JM, Anta Escuredo JA, Sanchez Del Rey A, Sanaolalla Montoya F. Morphometric study of the paranasal sinuses in normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol*. 2000;120:273–278.
19. Glöckner A, Vehreschild JJ, Cornely OA. Zygomycosis--current epidemiological aspects. *Mycoses*. 2007;50(Suppl. 1):50–55.
20. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(2):236–301.
21. Sokołowska-Pituchowa J. Anatomia człowieka. Warszawa: PZWL; 1989. s. 524–525.
22. Drake R, Wayne Vogl A, Mitchell A. Gray. Anatomia. Podręcznik dla studentów. Tom 3. Wrocław: Edra Urban & Partner; 2015. s. 244.
23. Lasek W. Tkanka nabłonkowa. W: Ostrowski K (red.). *Histologia*. Warszawa: PZWL; 1995.
24. Petruson B, Hansson H, Karlsson G. Structural and functional aspects of cells in the nasal mucociliary system. *Arch Otolaryngol*. 1984;110(9):576–581.
25. Chakrabarti A, Harsimran K. Allergic *Aspergillus* rhinosinusitis. *J Fungi (Basel)*. 2016 Dec;2(4):32.
26. Chatterjee SS, Chakrabarti A. Epidemiology and medical mycology of fungal rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol Clin An Int J*. 2009;1:1–13.
27. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. The European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;Suppl. 23:1–299.
28. Rodrigues J, Caruthers C, Azmeh R, Dykewicz MS, Slavin RG, Knutsen AP. The spectrum of allergic fungal diseases of the upper and lower airways. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:531–550.
29. Hora JF. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. *Laryngoscope*. 1965;75:768–773.
30. Mc Gill TJ, Simpson G, Healy GB. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity. *Laryngoscope*. 1980;90:748–754.
31. Safirstein B. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest*. 1976;70:788–790.
32. Millar JN, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax*. 1981;36:710.

33. Katzenstein AA, Sole SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;72:82–93.
34. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, Marple B, Panda N, Vlamincck S, Kauffmann-Lacroix C i wsp. Fungal rhinosinusitis: A categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.* 2009;119:1809–1818.
35. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med.* 1997;337:254–259.
36. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K i wsp. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:1181–1188.
37. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C III. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007;27(5):1283–1296.
38. Mankekar G. Invasive fungal rhinosinusitis. New Delhi: Springer; 2013. s. 3.
39. Ferreiro JA, Carlson BA, Cody DT 3rd. Paranasal sinus fungus ball. *Head Neck.* 1997 Sep;19(6):481–486.
40. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: A review. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2007;264:461–470.
41. Garofalo P, Griffa A, Dumas G, Perottino F. “Gauze technique” in the treatment of the fungus ball of the maxillary sinus: a technique as simple as it is effective. *Int J Otolaryngol.* 2016; Article ID 4169523.
42. Ilica AT, Mossa-Basha M, Maluf F, Izbudak I, Aygun N. Clinical and radiologic features of fungal diseases of the paranasal sinuses. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(5):570–576.
43. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111(5):580–588.
44. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(1):24–35.
45. Niedożytko M, Chełmińska M, Chełmiński K. Alergia na grzyby — cz. II. *Pol Merk Lek.* 2001;XII(70):314–317.
46. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope.* 2000 May;110(5 Pt 1):799–813.
47. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc.* 1999 Sep;74(9):877–884.
48. Leszczyńska J, Stryjewska-Makuch G, Lisowska G, Kolebacz B, Michalak-Kolarz M. Fungal sinusitis among patients with chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Pol.* 2018 Jun 20;72(4):35–41.
49. Krishnan KU, Agatha D, Selvi R. Fungal rhinosinusitis: A clinicomycological perspective. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Jan–Mar;33(1):120–124.
50. Bielecki P, Sieśkiewicz A, Garkowski M, Rogowski M, Kowal K. Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa: spojrzenie alergologa i laryngologa. *Alergologia Pol — Pol J Allergol.* 2017 Apr–Jun;4(2):68–76.

51. Lafont E, Aguilar C, Vironneau P, Kania R, Alanio A, Poirée S i wsp. Fungal sinusitis. *Rev Mal Respir.* 2017;34(6):672–692.
52. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sino-nasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996–2015). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(11):1070–1075.
53. Kim JS, So SS, Kwon SH. The increasing incidence of paranasal sinus fungus ball: A retrospective cohort study in two hundred forty-five patients for fifteen years. *Clin Otolaryngol.* 2017 Feb;42(1):175–179.
54. Singh V. Fungal rhinosinusitis: unravelling the disease spectrum. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019 Apr–Jun;18(2):164–179.
55. Nicolai P, Lombardi D, Tomenzoli D i wsp. Fungus ball of the paranasal sinuses: Experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope.* 2009 Nov;119(11):2275–2279.
56. Montone KT, Livolsi VA, Feldman MD, Palmer J, Chiu AG, Lanza DC, Kennedy DW, Loevner LA, Nachamkin I. Fungal rhinosinusitis: A retrospective microbiologic and pathologic review of 400 patients at a single university medical center. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:684835.
57. Chakrabarti A, Das A, Panda NK. Controversies surrounding the categorization of fungal sinusitis. *Med Mycol.* 2009;47(1):299–308.
58. Panda NK, Sharma SC, Chakrabarti A, Mann SB. Paranasal sinus mycoses in north India. *Mycoses.* 1998;41:281–286.
59. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Ferrie JC, Goujon JM, Rodier MH, Klossek JM. Paranasal sinus fungus ball: Epidemiology, clinical features and diagnosis. A retrospective analysis of 173 cases from a single medical center in France, 1989–2002. *Med Mycol.* 2006;44(1):61–67.
60. Wicaksana DA, Suheryanto R, Maharani I. Correlation between β -glucan and neutrophil/eosinophil ratio of paranasal sinus mucosa and blood in the diagnosis of chronic fungal rhinosinusitis. *Oman Med J.* 2018;33(5):393–400.
61. Maharani I, Suheryanto R, Retnoningsih E. Airborne fungi in chronic rhinosinusitis patients maxillary sinus lavage at Dr. Saiful Anwar Hospital Malang. *Bali Med J.* 2016;5(2):18–24.
62. Silveira M, Anselmo-Lima W, Francesca F, Queiroz D, Nogueira R, Leite M, Lessa R, Simões B, Tamashiro E, Valera F. Impact of early detection of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *BMC Infect Dis.* 2019;19:310.
63. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: A systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope.* 2013;123:1112–1118.
64. D’Anza B, Stokken J, Greene JS i wsp. Chronic invasive fungal sinusitis: Characterization and shift in management of a rare disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(12):1294–1300.

65. Zhou LH, Wang X, Wang RY, Zhao HZ, Jiang YK, Cheng JH, Huang LP, Chen ZQ, Wang DH, Zhu LP. Entities of chronic and granulomatous invasive fungal rhinosinusitis: Separate or not? *Open Forum Infect Dis*. 2018;14:5(10).
66. Różańska-Kudelska M, Sieśkiewicz A, Chlabicz M, Michalczyk I, Rogowski M. Grzybice zatok przynosowych leczone metodą endoskopową w materiale Kliniki Otolaryngologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. *J Electrocadiol*. 2010;64:161–164.
67. Melancon CC, Clinger JD. The use of frozen section in the early diagnosis of acute invasive fungal sinusitis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2017;157:314–319.
68. Valera FCP, do Lago T, Tamashiro E, Yassuda CC, Silveira F, Anselmo-Lima WT. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *Int J Infect Dis*. 2011;15:841–844.
69. Heffner D. Allergic fungal sinusitis is a histopathologic diagnosis: Paranasal mucocele is not. *Ann Diagn*. 2005;5:316–323.
70. Turecka L, Mrówka-Kata K, Czecior E, Namysłowski G, Banert K, Ścierański W. Leczenie inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych — opis przypadku. *Otolaryngol Pol*. 2008; 62(4): 489–491.
71. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000; 33:389–398.
72. Grodoń G, Wilgoz K, Komoroski A. Grzybniak kropidlakowy zatoki szczękowej — diagnostyka i leczenie na podstawie przeglądu piśmiennictwa. *Dent Med Probl*. 2011;48(3):436–442.
73. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aquilar M, Swain RE, Lyons M, Bryars WC. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:475–485.
74. Costa F, Polini F, Zerman N, Robiony M, Toro C, Politi M. Surgical treatment of *Aspergillus* mycetomas of the maxillary sinus: Review of the literature. *Or Surg Or Med Or Pa*. 2007;103:23–29.
75. Das A, Bal A, Chakarabarti A, Panda N, Joshi K. Spectrum of fungal rhinosinusitis; a histopathologist's perspective. *Histopathology*. 2009;54:854–859.
76. Deshpande RB. Histopathology of invasive fungal rhinosinusitis. W: Mankekar G (red.). *Invasive fungal rhinosinusitis*. New Delhi: Springer; 2014.
77. Badiie P, Gandomi B, Sabz G, Khodami B i wsp. Evaluation of nested PCR in diagnosis of fungal rhinosinusitis. *Iran J Microbiol*. 2015;7:62–66.
78. Singh AK, Gupta P, Verma N, Khare V, Ahamad A, Verma V, Agarwal SP. Fungal rhinosinusitis: Microbiological and histopathological perspective. *J Clin Diagn Res*. 2017;11: DC10–DC12.
79. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis — A review and update of the evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 28;55(7):319.
80. Watkinson JC, Clarke RW. *Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery*. Volume 1: Basic sciences, endocrine surgery, rhinology. Boca Raton, FL: CRC Press; 2018.

81. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33: 227–235.
82. Naros, A, Peters JP, Biegner T, Weise H, Krimmel M, Reinert S. Fungus ball of the maxillary sinus-modern treatment by osteoplastic approach and functional endoscopic sinus surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77:546–554.
83. Koszowski R, Raczkowska-Siostrzonek A. Czy materiał endodontyczny wprowadzony do światła zatoki może sprzyjać rozwojowi grzybicy kropidlakowej zatok szczękowych? *Czas Stoma.* 2004;57:820–828.
84. Roszkowska A, Bąk T, Wojciechowicz J, Gawęda A, Tomaszewski T. Fungal rhinosinusitis in a patient with the multiple myeloma — case report. *J Educ Health Sport.* 2018;8(2): 95–105.
85. Nicolai P, Mensi M, Marsili F. Maxillary fungus ball: Zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(2):93–96.
86. Willinger B, Beck-Mannagetta J, Hirschl AM i wsp. Influence of zinc oxide on *Aspergillus* species: A possible cause of local, non-invasive aspergillosis of the maxillary sinus. *Mycoses.* 1996;39:361–366.
87. Odell E, Pertl C. Zinc as a growth factor for *Aspergillus* sp. and the antifungal effects of root canal sealants. *Or Surg Or Med Or Pa.* 1995;79(1):82–87.
88. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Goujon JM, Grollier G, Rodier MH, Klossek JM. Experimental model of fungal sinusitis: A pilot study in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:167–172.
89. Pagella F, Matti E, De Bernardi F i wsp. Paranasal sinus fungus ball: Diagnosis and management. *Mycoses.* 2007;50:451–456.
90. Karci B, Burhanoglu D, Erdem T, Hilmioglu S, Inci R, Veral A. Fungal infections of the paranasal sinuses. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2001;122(1):31–35.
91. Varweij PE, Dompeling EC, Donnelly JP i wsp. Serial monitoring of *Aspergillus* antigen in the early diagnosis of invasive aspergillosis with two examples. *Infection.* 1997;25:86–89.
92. Chróst A. Grzyby pleśniowe w środowisku człowieka — zagrożenie i skutki zdrowotne. *Med Dośw Mikrobiol.* 2016;68:135–150.
93. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:S430–440.
94. Dagenais T, Keller P. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009;447–465.
95. Becker JW, Burke W, McDonald G i wsp. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1996;109:1536–1540.
96. Twarużek M, Grajewski J. Pleśnie i mikotoksyny w środowisku bytowania człowieka i zwierząt. *Przeg Hod.* 2002;5:21–24.
97. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. *Allergy Clin Immunol.* 2006;117:326–333.

98. Stammberger H, Jakse R, Beaufort F. Aspergillosis of the paranasal sinuses x-ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984;93:251–256.
99. Lorkowska-Zawicka B, Hartwich P, Stręk P. Grzybica zatok przynosowych — wyzwanie dla współczesnej farmakoterapii. *Mag Orl.* 2017;63(XVI):87–93.
100. Chang CC, Incaudo GA, Gershwin ME. Diseases of the sinuses: A comprehensive textbook of diagnosis and treatment. Berlin: Springer; 2014.
101. Glass D, Amedee RG. Allergic fungal rhinosinusitis. A review. *Ochsner J.* 2011;11:271–275.
102. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, Hwang PH, Ferguson BJ, Javer AR. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: An evidence-based review and recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:702–715.
103. Craig JR. Updates in management of acute invasive fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019;27:29–36.
104. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:877–882.
105. Callejas CC, Douglas RG. Fungal rhinosinusitis: What every allergist should know. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:835–849.
106. Stammberger H. Endoscopic sinus surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;119(Suppl.):1–11.
107. Suresh S, Arumugam D, Zacharias G, Palaninathan S, Vishwanathan R, Venkatraman V. Prevalence and clinical profile of fungal rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016;7(2):115–120.
108. Urs AB, Singh H, Nunia K, Mohanty S, Gupta S. Post endodontic Aspergillosis in an immunocompetent individual. *J Clin Exp Dent.* 2015;7(4):535–539.
109. Beck-Mannagetta J, Necek D, Grasserbauer M. Solitary aspergillosis of maxillary sinus, a complication of dental treatment. *Lancet.* 1983;2:1260.
110. Samson RA, Hong SB, Frisvad JC. Old and new concepts of species differentiation in *Aspergillus*. *Med Mycol.* 2006;44:133–148.
111. Khongkhunthian P, Reichart PA. Aspergillosis of the maxillary sinus as a complication of overfilling root canal material into the sinus: Report of two cases. *J Endod.* 2001;27:476–478.
112. Torul D, Yuceer E, Sumer M, Gun S. Maxillary sinus aspergilloma of odontogenic origin: Report of 2 cases with cone-beam computed tomographic findings and review of the literature. *Imaging Sci Dent.* 2018;48(2):139–145.
113. Tomazic PV, Dostal E, Magyar M, Lang-Loidolt D, Wolf A, Koele W i wsp. Potential correlations of dentogenic factors to the development of clinically verified fungus balls: A retrospective computed tomography — based analysis. *Laryngoscope.* 2016;126:39–43.
114. Matjaz R, Jernej P, Mirela KR. Sinus maxillaries mycetoma of odontogenic origin: Case report. *Braz Debt J.* 2004;15:248–250.

115. Burnham R, Bridle C. Aspergillosis of the maxillary sinus secondary to a foreign body (amalgam) in the maxillary antrum. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009;47:313–315.
116. Sato FR, Sawazaki R, Berretta D, Moreira RW, Vargas PA, de Almeida OP. Aspergillosis of the maxillary sinus associated with a zygomatic implant. *J Am Dent Assoc*. 2010;141:1231–1235.
117. Harada T, Isomura ET, Uchihashi T, Kogo M. Aspergillosis associated with migration of a dental implant into the maxillary sinus: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*. 2017;29:448–451.
118. Sohn DS, Lee JK, Shin HI, Choi BJ, An KM. Fungal infection as a complication of sinus bone grafting and implants: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:375–380.
119. De Foer C, Fossion E, Vaillant JM. Sinus aspergillosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 1990;18:33–40.
120. Dufour X, Kaufmann-Lacroix C, Ferrie JC i wsp. Paranasal sinus fungus ball and surgery; A review of 175 cases. *Rhinology*. 2005;43:34–39.
121. Chobillon MA, Jankowski R. What are the advantages of the endoscopic canine fossa approach in treating maxillary sinus aspergillomas? *Rhinology*. 2004;42(4):230–235.
122. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol*. 1996;25:249–256.
123. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(3):531–537.
124. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: Weighing the evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(5):611–613.
125. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S i wsp. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope*. 2009;119(2):401–408.
126. Isaacs S, Fakhri S, Loung A, Citardi MJ. A meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011; 1(4):250–254.
127. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute invasive fungal rhinosinusitis: A 15-year experience with 41 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:759–764.
128. Pagella F, De Bernardi F, Dalla Gasperina D, Pusateri A, Matti E, Avato I, Cavanna C, Zappasodi P, Bignami M, Bernardini E i wsp. Invasive fungal rhinosinusitis in adult patients: Our experience in diagnosis and management. *J Cranio Maxillofac Surg*. 2016;44:512–520.
129. Yakirevitch A, Barg AA, Bedrin L, Primov-Fever A, Wolf M, Migirov L. Acute invasive fungal rhinosinusitis in children with hematologic malignancies: Outcome of surgical treatment. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32:568–575.
130. Perlman DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:383–392.

131. Alastruey-Izquierdo A, Cuesta I, Houbraken J, Cuenca-Estrella M, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL. In vitro activity of nine antifungal agents against clinical isolates of *Aspergillus calidoustus*. *Med Mycol*. 2010;48:97–102.
132. Balajee SA, Gribskov JL, Hanley E, Nickle D, Marr KA. *Aspergillus lentulus* sp. nov., a new sibling species of *A. fumigatus*. *Eukaryot Cell*. 2005;4:625–632.
133. Howard SJ, Arendrup MC. Acquired antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus*: Epidemiology and detection. *Med Mycol*. 2011;49(Suppl. 1):90–95.
134. Price CL, Parker JE, Warrilow AG, Kelly DE, Kelly SL. Azole fungicides — understanding resistance mechanisms in agricultural fungal pathogens. *Pest Manag Sci*. 2015;71:1054–1058.
135. Van der Linden JW, Arendrup MC, Warris A i wsp. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1041–1044.
136. Verweij PE, Kema GH, Zwaan B, Melchers WJ. Triazole fungicides and the selection of resistance to medical triazoles in the opportunistic mould *Aspergillus fumigatus*. *Pest Manag Sci*. 2013;69:165–170.
137. Meng Y, Zhang L, Ni R, Piao Y, Lou H, Wang K, Wang C. The use of magnetic resonance imaging in differential diagnosis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3569–3577.
138. Lee SH, Kim HJ, Lee JW i wsp. Categorization and clinicopathological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in a korean population. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8:39–45.
139. Tyler M, Luong A. Current understanding of allergic fungal rhinosinusitis. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov 9;4(3):179–185.
140. Diba K, Kordbacheh P, Mirhendi SH, Rezaie S, Mahmoudi M. Identification of *Aspergillus* species using morphological characteristics. *Pak J Med Sci*. 2007;23:867–872.
141. Sulik-Tyszką B, Wróblewska M. Przegląd metod laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Diagn Lab*. 2015;51(2):147–152.
142. Mishra GS, Mehta N, Pal M. Chronic bilateral otomycosis caused by *Aspergillus Niger*. *Mycosis*. 2004;47:82–84.
143. Xavier MO, Sales MDPU, Camargo JDJP, Pasqualotto AC, Severo LC. *Aspergillus niger* causing tracheobronchitis and invasive pulmonary aspergillosis in a lung transplant recipient: Case report. *Rev Soc Bras Med Tro*. 2008;41(2):200–201.
144. Kathuria S, Sharma C, Singh PK, Agarwal P, Agarwal K, Hagen F i wsp. Molecular epidemiology and in-vitro antifungal susceptibility of *aspergillus terreus* species complex isolates in Delhi, India: Evidence of genetic diversity by amplified fragment length polymorphism and microsatellite typing. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118997.
145. Kis-Papo T, Oren A, Wasser S i wsp. Survival of filamentous fungi in hypersaline Dead Sea water. *Microb Ecol*. 2003;45:183–190.

146. Lass-Flörl C. Treatment of infections due to aspergillus terreus species complex. *J Fungi*. 2018;(3):83.
147. Kurnatowska I. Zakażenia grzybicze u chorych po przeszczepieniu nerki. *Forum Nefrol*. 2017;10(2):114–123.
148. Gotzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD002033.
149. Sulik-Tyszka B, Bieńko D, Saran O, Wróblewska M. Terapia deeskalacyjna inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Zakażenia XXI w*. 2018;1(5):231–235.
150. Shalini K, Kumar N, Drabu S, Sharma PK. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein J Org Chem*. 2011;7:668–677.
151. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(8): 805–817.
152. Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(4):274–284.
153. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):958–966.
154. Cojutti PG, Candoni A, Lazzarotto D, Rabassi N, Fanin R, Hope W, Pea F. Co-administration of proton pump inhibitors and/or of steroids may be a risk factor for low trough concentrations of posaconazole delayed-released tablets in adult patients with haematological malignancies. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;84(11):2544–2550.
155. Märtson AG, Veringa A, van den Heuvel ER i wsp. Posaconazole therapeutic drug monitoring in clinical practice and longitudinal analysis of the effect of routine laboratory measurements on posaconazole concentrations. *Mycoses*. 2019;62(8):698–705.
156. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: A comparison. *Drugs*. 2011;71(1):11–41.
157. Grover ND. Echinocandins: A ray of hope in antifungal drug therapy. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(1):9–11.
158. Kantarci M, Murat Karasen R, Alper F i wsp. Remarkable anatomic variations in paranasal sinus region and their clinical importance. *Eur J Radiol*. 2004;50: 296–302.
159. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
160. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr*. 2017;5:135.
161. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318–1322.
162. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2004;66:155–158.

163. Mladina R, Skitarelic N, Music S, Ristic M. A biofilm exists on healthy mucosa of the paranasal sinuses: A prospectively performed, blinded, scanning electron microscope study. *Clin Otolaryngol.* 2010;35(2):104–110.
164. Kodur S, Kiran HY, Shivakumar AM. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 71(Suppl. 3):1805–1809.
165. Mostafa BE, Sharnoubi ME, El-Sersy H, Mahmoud MS. Environmental risk factors in patients with noninvasive fungal sinusitis. *Scientifica.* 2016;1–5.
166. Mostafa BE, Fadel M, Mohammed MA, Hamdi TAH, Askoura AM. Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis. 2020 Jan;277(1):121–128.
167. Min JY, Tan BK. Risk factors for chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(1):1–13.

10. Spis rycin i tabel

10.1. Ryciny

- Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej zatok przynosowych. Rekonstrukcja MPR w projekcji czołowej. Zacieniona zatoka szczękowa lewa z widocznym mocno wysyconym cieniem o charakterze metalicznego ciała obcego. Niedrożny kompleks ujściowo-zatokowy po stronie lewej. Źródło: zbiory własne 22
- Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej, projekcja osiowa. Pacjentka z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej prawej. Widoczna częściowo zacieniona zatoka szczękowa prawa; obraz radiologiczny o podwójnej gęstości (przerośnięta błona śluzowa z widocznymi mocniej wysyconymi trzema cieniami). Źródło: zbiory własne 24
- Rycina 3. Operacja na zatoce szczękowej z dostępu wewnątrzustnego przez dół nadkłowy. Pacjent z grzybiczym zapaleniem zatoki szczękowej. Źródło: zbiory własne 29
- Rycina 4. Usunięte z zatoki szczękowej zmiany zapalne z widocznymi masami grzybiczymi. Źródło: zbiory własne 29
- Rycina 5. Wymazówka z trzonkiem z tworzywa o długości całkowitej ~150 mm, z podłożem STUART w próbce transportowej, z końcówką z wiskozy o śr. ~5 mm, z białym korkiem, pakowana indywidualnie w blistry papier — folia, sterylizowana radiacyjnie. Źródło: zbiory własne 30
- Rycina 6. Wymazówka z trzonkiem z tworzywa o długości całkowitej ~150 mm, z końcówką z bawełny o śr. ~5 mm, z czerwonym korkiem w próbce z PP o śr. ~12 mm, pakowana indywidualnie w opakowanie foliowe, sterylizowana radiacyjnie. Źródło: zbiory własne 30
- Rycina 7. Sterylny polipropylenowy pojemnik przeznaczony do pobierania materiałów klinicznych z etykietą i zakrętką. Z podziałką do 60 ml, częściowo wypełniony roztworem 5-procentowej glukozy. Źródło: zbiory własne 31
- Rycina 8. Pobrany śródoperacyjnie z zatoki szczękowej materiał do badania histopatologicznego. Trzy rodzaje osobno pobranego materiału z zatoki szczękowej: materiał ze zmian zapalnych, bioptaty błony śluzowej, fragment kości. Źródło: zbiory własne 32

Rycina 9.	Grzybicze zapalenie zatoki szczękowej na tle ogółu pacjentów operowanych z powodu zapalenia zatoki w poszczególnych analizowanych latach	34
Rycina 10.	<i>Aspergillus fumigatus</i> . Źródło: zbiory własne	36
Rycina 11.	Rentgenogram pantomograficzny. Widoczny wysycony cień o charakterze metalicznego ciała obcego na tle częściowo zacienionej zatoki szczękowej lewej. Źródło: zbiory własne	44

10.2. Tabele

Tabela 1.	Ogólna charakterystyka badanej grupy	27
Tabela 2.	Zgłaszane objawy przed przyjęciem do szpitala	35
Tabela 3.	Rozkład wyników badania histopatologicznego	36
Tabela 4.	Rozkład wyników badania mykologicznego	36
Tabela 5.	Wyniki badania mikrobiologicznego	37
Tabela 6.	Częstość występowania chorób współistniejących	40
Tabela 7.	Test dokładny Fischera ukazujący zależność pomiędzy postacią zapalenia a występowaniem chorób współistniejących ($p = 0,0365$)	40
Tabela 8.	Wpływ palenia tytoniu na występowanie grzybiczego zapalenia zatok szczękowych	41
Tabela 9.	Wcześniejsze zabiegi operacyjne	41
Tabela 10.	Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a wcześniejszymi zabiegami operacyjnymi w zakresie zatok szczękowych ($p > 0,05$)	42
Tabela 11.	Wcześniejsze leczenie stomatologiczne	42
Tabela 12.	Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a uprzednim leczeniem stomatologicznym ($p > 0,05$)	42
Tabela 13.	Ocena wpływu uprzedniego leczenia stomatologicznego na wystąpienie nieinwazyjnej postaci grzybiczego zapalenia zatoki szczękowej (test istotności różnicy procentów pomiędzy zmiennymi, $p = 0,0225$)	43
Tabela 14.	Występowanie metalicznego ciała obcego	43
Tabela 15.	Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a występowaniem cienia o charakterze metalicznego ciała obcego w obrazowaniu rentgenowskim ($p > 0,05$)	44

Tabela 16. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy zabiegiem operacyjnym lub leczeniem stomatologicznym a obecnością ciała obcego w badaniu radiologicznym ($p > 0,05$)	45
Tabela 17. Wpływ leczenia stomatologicznego lub operacyjnego na obecność cienia o charakterze metalicznego ciała obcego w badaniu radiologicznym (test różnicy procentów, $p = 0,0389$)	45
Tabela 18. Test dokładny Fischera ukazujący niezależność pomiędzy postacią zapalenia a dostępem do klimatyzacji ($p = 1$)	46