

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201504015

· 短篇论著 ·

侵袭性真菌性鼻 - 鼻窦炎的特点及治疗

杨东辉, 梁敏志, 谭向杲, 夏广生

(高州市人民医院耳鼻咽喉科, 广东高州 525200)

摘要: **目的** 探讨慢性侵袭性真菌性鼻 - 鼻窦炎的临床新特点及治疗方法。**方法** 回顾性分析 17 例慢性侵袭性真菌性鼻 - 鼻窦炎的临床资料。患者均行鼻窦清创术 + 鼻黏膜下多次小剂量注射抗真菌药配合全身治疗, 其中行眶内容摘除 2 例, 经鼻窦内清创引流 4 例。**结果** 真菌性鼻 - 鼻窦炎累及颞下窝 5 例、眼眶 3 例、颅内 2 例、肺部 1 例、颅内并眼眶 3 例、颅内并肺部 3 例。影像学显示病变侵袭可直接破坏; 也可在骨壁完整情况下感染邻近器官; 或通过神经通路传播, 在影像学上表现为神经走向的骨裂隙、骨管扩大。病理示所感染菌属中: 曲霉菌 8 例, 毛霉菌 3 例, 双极霉菌 1 例, 德氏霉菌 2 例, 孢子丝菌 3 例。随访 12 ~ 29 个月, 治愈 12 例; 死亡 5 例(死于真菌性肺炎 1 例, 死于真菌性脑病 2 例, 死于基础疾病 2 例)。**结论** 慢性侵袭性真菌性鼻 - 鼻窦炎菌属趋多样化, 除直接破坏外, 沿神经周围、血管及呼吸道扩散途径侵袭。鼻窦清创术 + 鼻黏膜下多次小剂量注射抗真菌药的综合治疗是一较为有效的治疗措施, 经鼻窦内清创引流可使部分眶内感染不严重患者避免眼球摘除。

关键词: 鼻窦炎; 真菌; 治疗

中图分类号: R765.22 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2015)04-0320-04

Characteristic and treatment of chronic invasive fungal rhinosinusitis

YANG Dong-hui, LIANG Min-zhi, TAN Xiang-gao, XIA Guang-sheng

(Department of Otolaryngology, People's Hospital of Gaozhou City, Gaozhou 525200, China)

Abstract: **Objective** To study the new clinical characteristics and treatment of chronic invasive fungal rhinosinusitis (CIFRS). **Methods** Clinical data of 17 patients suffering from CIFRS treated in our hospital during 2009 and 2013 were analyzed retrospectively. All the cases received sinus debridement and repeated nasal submucosal injection with antifungal drugs of small dosage. Two patients received orbit evisceration, and orbit debridement drainage via nose was performed in 4 cases. **Results** Organs affected outside the sinus included infratemporal fossa (5 cases), orbit (3 cases), intracranial cavity (2 cases), lung (1 case), intracranial cavity combined with orbit (3 cases), intracranial cavity combined with lung (3 cases). Imaging study showed invasion of lesion in three different ways: direct damage, infection of the neighbor organs while the bone wall kept intact, or propagation along neural pathways presenting as enlargement of bone crevices and canal. Pathologic examinations revealed fungal genera as aspergillus (8 cases), mucormycosis (3 cases), bipolaris (1 case), drechslera (2 cases), and sporothrix (3 cases). All patients had been followed up for 12 to 29 months postoperatively. 12 cases were cured and 5 died (1 case died of fungal pneumonia, 2 died of fungal encephalopathy and 2 died of basic diseases). **Conclusion** The fungal genera of CIFRS appear diverse. Except direct damage, the invasive way includes propagation along neural pathways, blood vessel and respiratory tract. Comprehensive treatment of sinus debridement and nasal submucosal injection with antifungal drugs of small dosage is one of the most effective treatment measures. Enucleation can be avoided by orbital debridement drainage via nose in patients with orbital infection not serious.

Key words: Rhinosinusitis; Fungus; Treatment

侵袭性真菌性鼻 - 鼻窦炎 (invasive fungal rhinosinusitis, IFRS) 真菌菌丝侵入鼻窦黏膜、黏膜下、

血管、骨质, 常破坏邻近组织结构, 引起鼻、眶、脑等多器官受累, 治疗效果不佳, 预后凶险。如何提高治疗效果降低死亡率一直是临床探讨的热点及难点。现将我院 2009 年 4 月 ~ 2013 年 4 月收治的 17 例慢性侵袭性真菌性鼻 - 鼻窦炎报道如下, 总结其临床

作者简介: 杨东辉, 男, 副主任医师。
通信作者: 杨东辉, Email: dh_yang@126.com

特征及诊治疗效,为临床诊治此类疾病提供参考与帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

男12例,女5例;年龄43~69岁,平均年龄54岁。病史5周至4个月。临床表现:流脓涕9例,涕血11例,鼻塞2例,鼻腔异味4例。面颊肿痛7例,面部麻木感6例,牙痛6例,头痛8例。突眼5例,视力障碍6例,复视3例,其中眶尖综合征3例。咳嗽、咳痰3例、胸痛1例、发热9例。鼻内镜检查:中鼻道有脓性分泌物5例、干酪样物8例、组织黑色样坏死4例。中鼻甲肿大10例,中鼻甲息肉样变7例,钩突息肉样变13例,鼻中隔偏曲14例。

1.2 基础疾病

17例患者中伴Ⅱ型糖尿病2例,类风湿病2例、急性粒细胞白血病1例、慢性肾功能衰竭1例、鼻咽癌放疗后1例,类风湿病患者有长期应用皮质类固醇激素及免疫抑制剂。

1.3 影像学检查

所有患者术前均行CT扫描,17例患者均表现为病变鼻窦黏膜增厚,窦腔内软组织密度影,其中11例可见点状或斑片状钙化影。上颌窦病变者8例(均为单侧),其中上颌窦后外侧壁骨质破坏5例、顶壁骨质破坏2例,前壁骨质破坏1例,均同时伴有内侧壁骨质吸收;筛窦病变者2例(单侧1例,双侧1例);蝶窦病变者7例(图1)(单侧4例,双侧3例),其中蝶窦外侧壁破坏5例,鞍底破坏2例。上颌窦前壁完整但面颊部软组织肿胀6例。翼腭窝扩大3例(图2),眶下裂扩大2例,圆孔扩大2例。视神经肿胀5例。海绵窦异常信号影3例。脑实质异常信号影8例,其中位于颞顶叶4例、额叶2例、右侧侧脑室周围2例,CT表现为低密度灶,MRI呈长T1,长T2信号,周边不均匀强化。肺CT:“洞中球征”2例(图2c)、“新月形空气”征1例,多发斑片影1例。

1.4 治疗方法

患者均在插管全身麻醉下进行手术。根据病变范围,切除钩突,开放上颌窦口,若病变广泛甚至需要行上颌窦内侧壁扩大切除,彻底开放并切除筛窦及蝶窦。吸除窦腔内的黑色、褐色等真菌团块或碎片,若呈泥土状黏附窦壁较紧密时,以白纱条塞入窦腔以弯吸头紧贴窦壁将分泌物刮除。观察窦壁黏

膜,若光滑,仅充血、肿胀或水肿,可予保留,但以吸头触碰,若发现黏膜下较软有积脓可能,需切开充分引流。若呈颗粒样增生、质脆、甚至发黑脱落,将其彻底清除。再咬除黏膜下的坏死组织及骨质直至较新鲜创面。两性霉素B及碳酸氢钠溶液冲洗窦腔。2例眶内病变广泛,视力无光感行眶内容摘除;其余4例眶内侵犯不十分严重尚有残余视力者,经鼻行眶内清创引流,沿眶周纸板破坏处扩大并清除眶内真菌团及质脆坏死组织,尽量避免损伤眼肌及视神经。病灶清除干净后,于鼻腔及鼻窦黏膜下多点小剂量注射两性霉素B,每次总量约5mg。术后2d拔除填塞物,隔天鼻内镜下清除鼻窦分泌物及坏死组织,鼻腔及鼻窦黏膜下多点小剂量注射两性霉素B。对术后肉芽、囊泡及粘连作相应处理,根据病情持续2~8周。联合全身应用抗真菌药,两性霉素B按(0.8~1.0)mg/(kg·d)给药,病情严重者按(1.0~1.5)mg/(kg·d)给药,病情稳定后改为隔天给药疗程6周或至侵袭性病变被控制。

2 结果

2.1 组织真菌培养

16例行真菌培养,1例未做真菌培养。12例阳性,4例阴性。其中曲霉菌4株(黄曲霉菌2株,黑曲霉菌1株,烟曲霉菌1株),毛霉菌属2株(根霉菌1株,毛霉菌1株),双极霉菌1例,德氏霉菌2例,孢子丝菌3例。

2.2 术后病理

对所有患者均行真菌培养及病理学检查分别HE染色、过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色和环六亚甲基四胺银(gomori methenamine silver, GMS)染色,观察组织的病变特点及真菌的特征。形态符合曲霉菌8例,菌丝较窄,有分节,呈锐角分枝;毛霉菌3例:菌丝粗大、无节、呈直角分枝;双极霉菌1例,德氏霉菌2例,孢子丝菌3例。主要组织学表现为:组织中出现大片状凝固性坏死;菌丝侵犯小动脉和小静脉,菌丝分布在小血管周围、侵犯血管壁或侵入血管内,导致血栓形成;多核巨细胞单个存在或聚集形成肉芽肿,其内见真菌菌丝;部分病例可见骨质破坏。对累及肺部的4例行CT导引下穿刺,病理诊断为侵袭性肺真菌感染,菌属同鼻窦菌属,其中曲霉菌2例,毛霉菌1例,孢子丝菌1例。

2.3 术后随访

随访12~29个月,治愈12例,其中经鼻眶内清

创引流4例中视力好转1例、无变化2例、下降1例。死亡5例,其中死于真菌性肺炎(曲霉菌)1例,死于真菌性脑病2例(其中1例经尸检为毛霉

菌,1例未作尸检),死于基础疾病2例(1例为急性粒细胞白血病,1例为慢性肾功能衰竭),典型病例术后行MRI复查,见图1d、2d。



图1 累及颅眶的蝶窦慢性侵袭性真菌性鼻窦炎 a:术前CT水平位:左蝶窦内软组织密度影,病变直接破坏蝶窦外侧壁(↑),鞍底受累,其内有斑点状钙化;b:术前CT水平位:眶尖受侵及,同侧视神经明显水肿变粗(↑),眼球前突;c:术前MRI水平位(增强):病变沿神经通路传播,视神经水肿(长↑),颞叶见感染灶(短↑),周围环形强化并脑水肿;d:术后MRI:水平位(T1WI):鼻窦及眼眶清创术后未见病灶复发(↑),纸板缺如,视神经水肿消退,颞叶病灶好转

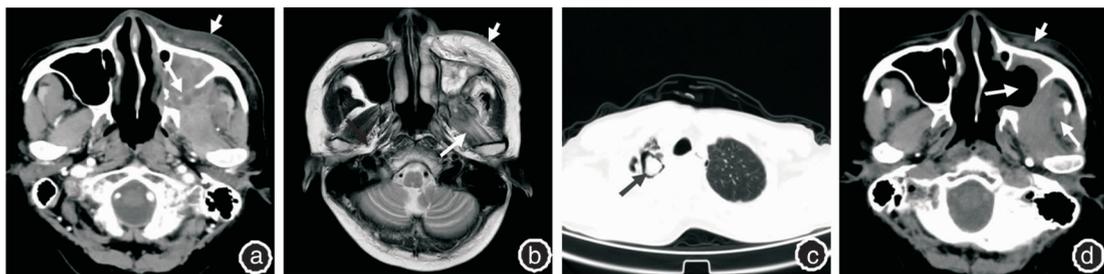


图2 累及翼腭窝的上颌窦慢性侵袭性真菌性鼻窦 a:术前CT水平位:右上颌窦内软组织密度影,可见斑点状钙化,病变破坏上颌后外壁,侵入翼腭窝及颞下窝(长↑),前壁骨质完整但面颊部软组织受累(短↑),鼻中隔明显偏向患侧;b:术前MRI水平位(T2WI):右上颌窦内异常信号,翼肌肿胀(长↑),同侧面颊部软组织肿胀(短↑);c:真菌呼吸道扩散:左肺上叶真菌感染,见真菌球钙化,病灶呈“洞中球征”;d:术后MRI:鼻窦清创术后窦腔内未见病灶复发(长↑),翼肌尚有肿胀,但面颊部软组织肿胀明显好转(短↑)

3 讨论

真菌性鼻及鼻窦炎(fungalrhinosinusitis,FRS)根据组织内有无真菌浸润分为侵袭性真菌性鼻及鼻窦炎(IFRS)和非侵袭性真菌性鼻及鼻窦炎(NIFRS)^[1]。慢性侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎治疗效果不佳,预后差,除本病破坏性强、控制困难外,一定程度上缘于对该疾病特点缺乏深入的认识,缺少完善有效的治疗方法。

本病多发于在免疫功能低下或缺陷者,文献报道有基础疾病者达77.1%^[2],本组病例仅为41.2%(7/17),无明显基础疾病者占有相当的比例,说明其发病机制是复杂的^[2]。低氧、低pH值血症、低免疫功能及高血糖环境(“三低一高”)是适合真菌的生存的常见原因。鼻腔鼻窦解剖结构异常和病变导

致鼻腔鼻窦引流障碍可能是继发真菌感染的一个重要因素^[3-4],本组病例中以鼻中隔偏曲、中鼻甲及钩突息肉最为多见。局部微环境改变,通气引流不良,窦腔内处于弱酸性,利于真菌发生,真菌侵入鼻粘膜小血管形成血管内膜炎,形成真菌栓子,局部组织缺血及酸中毒,酸中毒环境反过来又促进真菌生长,这种循环造成局部组织坏死、破坏。在这些患者中没有证据表明其有免疫功能障碍,也许随着免疫功能检测手段的进步能够发现确实存在着某些免疫功能方面的缺陷。有无窦壁骨质吸收或破坏征象常被用于区分侵袭性真菌性和非侵袭性真菌性鼻窦炎,从本组病例观察沿血管、神经周围及呼吸道扩散是另外三种重要侵袭途径^[5-7]。

侵袭性真菌性鼻窦炎颅眶受累已得到广泛关注,但下呼吸道受累常未得足够重视。本组4例并有肺真菌病,行CT引导下穿刺,病理诊断为侵袭性

肺真菌感染,菌属同鼻窦菌属,提示同一呼吸道相同的真菌感染。鼻部真菌病感染下呼吸道的途径有:①病原体随呼吸气体进入下呼吸道;②鼻窦分泌物向后滴漏引起下呼吸道病变;③通过血行感染。由于双侧下叶支气管与主支气管夹角呈钝角,病灶更倾向分布于下肺野;感染性栓子经血行途径阻塞较大管径的肺血管则病灶易发生于外周带^[8]。患者低免疫状态,即使下呼吸道感染也不易发热,肺部病变早期不易被发现,至确诊时多较严重。

文献报道本病死率为50%~80%^[9],颅眶受累为常见致死原因,累及颅外者的预后较累及颅内者好^[10]。有学者将鼻窦曲霉侵袭性感染扩散至颅内分为3型,并观察到这种分型与预后间性相关性。1型:颅内型,源于鼻窦的侵袭性曲霉菌伴有颅内真菌感染,但二者间没有融合,死亡率最高;2型:颅内硬膜外型,源于鼻窦的侵袭性曲霉菌与颅内硬膜外真菌感染融合,死亡率低于1型;3型:眶颅骨壁型,源于鼻窦的侵袭性曲霉菌伴有颅或眶壁骨质破坏,预后好于1型及2型。显示单病灶好于多发病灶,易于清创引流的病灶预后更好,鼻窦清创引流是治疗中重要环节。但是目前没有基于大量病例的临床研究结果能提供治疗指导^[11-13]。目前对慢性侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎的要点治疗趋于早期、微创、综合及针对性^[14]。

全身抗真菌治疗不能抑制位于血管阻塞远端的鼻腔黏膜真菌的生长繁殖,全身用药的同时还应配合局部用药,常用的有抗真菌药鼻窦冲洗或雾化。但因鼻窦组织坏死,血供不丰富,表面用药难达病灶,并使得药物不能到达病变组织而导致治疗失败。我们采用局部多次小剂量鼻部注射抗真菌药,粘膜下局部注药停留时间长,作用时间久,增强了抗真菌能力。且距离眼眶及颅内近,易达病源区。每次注射前反复内镜清理鼻腔及鼻窦内坏死组织,消除不利于真菌生长的微氧环境也十分重要。

纠正和治疗全身性疾病,恢复免疫功能是治疗慢性侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎的不可缺少的措施,有基础疾病者应积极控制患者的血糖,纠正酸中毒,全身支持治疗使患者免疫功能恢复。认识本病的特点,迅速诊断,采取及时有效的治疗措施,是提高治

疗效果降低死亡率的关键。

参考文献:

- [1] ThomPson GR 3rd, Patterson TF. Fungal disease of the nose and Paranasal sinuses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(2): 321-326.
- [2] 何春燕,朴颖实,田澄,等. 侵袭性曲霉菌及毛霉菌性鼻-鼻窦炎临床病理学分析[J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(10): 662-666.
- [3] Takahashi H, Hinohira Y, Hato N, et al. Clinical katules and outcomes of four patients with invasive fungal sinusitis[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2011, 38(2): 289-294.
- [4] St ringer SP, Rvan MW. Chronic invasive fungal rhinisinusitis[J]. *Otolaryngol Clin Nort h Am*, 2000, 33(2): 375-377.
- [5] 何春燕,朴颖实,田澄,等. 急性侵袭性真菌性鼻及鼻窦炎的要点和病理学观察[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 18(1): 29-32.
- [6] 张盛忠,刘红刚,刘铭,等. 鼻-鼻窦侵袭性真菌病的要点和病理学观察[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(1): 37-40.
- [7] Aribandi M, McCoy VA, Bazan C 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review [J]. *Radiographics*, 2007, 27(5): 1283-1296.
- [8] 谢丽璇,陈友三,刘士远,等. 侵袭性肺部真菌感染的CT表现[J]. *实用放射学杂志*, 2013, 29(7): 1071-1074.
- [9] 王向东,王成硕,余文煌,等. 侵袭性真菌性鼻及鼻窦炎的要点和要点治疗[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 20(04): 174-178.
- [10] 李文,乔晓明,杨柳,等. 慢性鼻窦侵袭性真菌病并发颞下窝真菌感染2例[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(4): 276-279.
- [11] Panda NK, Saravanan K, Chakrabartia. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: can it replace high-risk surgery at the skull base[J]. *Am J otolaryngol*, 2008, 29(6): 24-30.
- [12] Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients[J]. *Drugs*, 2007, 67(11): 1567-1601.
- [13] Browning AC, Simkt, Timms JM, et al. Successful treatment of invasive cavernous sinus aspergillosis with oral itraconazole monotherapy[J]. *J Neurooththalmol*, 2006, 26(2): 103-106.
- [14] 王戩,刘锋,郑宏良. 慢性侵袭性真菌性鼻-鼻窦炎的要点现状[J]. *中国真菌病学杂志*, 2009, 4(2): 117-119.

(修回日期:2014-11-19)