

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322314

· 鼻窦疾病专栏 ·

侵袭性真菌性鼻窦炎引发颅脑并发症的临床诊治

严波,危维,杨晓彤,彭晓林

(首都医科大学宣武医院耳鼻咽喉头颈外科,北京 100053)

摘要: 目的 探讨侵袭性真菌性鼻窦炎(IFRS)引发颅脑并发症的临床表现、诊断、鼻内镜手术治疗及预后的可行性。方法 报道3例侵袭性真菌性鼻窦炎引发颅脑并发症的病例,包括额叶脑脓肿、脑膜炎、海绵窦血栓性静脉炎,并总结相关文献报道。结果 本组3例患者均行鼻内镜手术,病理确诊为毛霉菌感染,术后与神经内科协作进行规范的抗真菌药物治疗及定期鼻内镜复查,局部换药、鼻腔深海盐水冲洗等治疗后,均治愈。结论 侵袭性真菌性鼻窦炎引发颅脑并发症临床罕见,易漏诊、误诊,治疗十分棘手,鼻内镜手术彻底清除鼻窦原发灶,结合全身抗真菌治疗是非常有效的治疗策略。

关键词: 侵袭性真菌性鼻窦炎;鼻源性颅脑并发症;鼻内镜手术;诊疗

中图分类号:R765.4⁺1

Clinical diagnosis and treatment of craniocerebral complications caused by invasive fungal sinusitis

YAN Bo, WEI Wei, YANG Xiaotong, PENG Xiaolin

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical manifestations, diagnosis, transnasal endoscopic surgical treatment and prognosis of craniocerebral complications caused by invasive fungal sinusitis. **Methods** Clinical data of 3 cases suffered from craniocerebral complications caused by IFRS (invasive fungal rhino-sinusitis, IFRS) were reported, including cerebral abscess of frontal lobe (1 case), meningitis (1 case) and cavernous sinus thrombophlebitis (1 case), and relevant literature reports were summarized. **Results** All 3 patients in this group underwent transnasal endoscopic surgery, which were pathologically confirmed as mucor mycosis infection. All patients were cured after standard antifungal therapy, regular nasal endoscopic debridement, local dressing change, deep-sea saline irrigation and other treatments in collaboration with the neurology department. **Conclusions** Craniocerebral complications caused by IFRS were rare, easy to be missed and misdiagnosed. The treatment of the disease is very difficult. Transnasal endoscopic surgery combined with systemic antifungal therapy may be an effective treatment strategy.

Keywords: Invasive fungal rhino-sinusitis; Rhinogenic intracranial complication; Endoscopic surgery; Diagnosis and treatment

近年来,由于新型抗生素的不断出现并广泛应用,以及鼻窦CT的普及,真菌性鼻窦炎(fungal rhino-sinusitis,FRS)发病率呈逐年增多的趋势^[1]。FRS属于鼻窦炎的一种特殊类型,根据其致病菌的生物学行为,可分为侵袭性FRS(invasive FRS,IFRS)和非侵袭性FRS(non-IFRS,NIFRS)两种类型,NIFRS很少引发并发症,而IFRS则容易引发颜面部软组织、眼眶部、颅脑等部位相应并发症,尤以颅脑并发症后果最

为凶险^[2]。当IFRS引发颅脑并发症时,临床医生往往关注患者头痛、发热以及相应的神经功能障碍,而忽略了鼻窦炎的病史或其临床症状,所以极易造成漏诊、误诊。且由于临床比较罕见,故对于此病的治疗目前国际上并没有一个统一的“金标准”^[3]。为了探讨IFRS引发的颅脑并发症的临床特点及诊疗方法,回顾本中心2018年1月—2022年2月收治的3例IFRS引发颅脑并发症的病例,总结分析如下。

1 临床资料

病例1,男,48岁,因右眼胀痛、复视1月余,伴精神异常4d而入院。现病史:1个月前患者无明显诱因发现右眼红肿、突出,复视,视力下降,结膜水肿,伴右眼疼痛及活动受限,2d后出现发热,体温最高38.9℃。入院前头颅MRI及MRA检查未见异常(图1),诊断右眼眶内感染伴眶尖综合征。予头孢曲松+依替米星+万古霉素抗感染治疗,症状无明显改善。1周后出现言语不清,答非所问,到神经内科急诊,查头颅CT示:两侧额叶及胼胝体低密度影,脑室内少量积血,鼻窦炎,右侧视神经、上斜肌及右侧球后脂肪间隙异常改变,考虑“脑炎”,遂收入院。既往史:膜性肾病、肾病综合征1年余,长期口服糖皮质激素,糖尿病1年,高血压病1年。入院查体:体温38.0℃,脉搏102次/min,呼吸20次/min,血压128/85 mmHg,双肺呼吸音略粗,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。神经系统检查:神情淡漠,双侧瞳孔不等大,右侧5 mm,左侧3 mm,右侧直接、间接光反射消失,左侧间接对光反射消失,右眼球居中固定,球结膜水肿,上眼睑下垂,右侧眼球表面未触及搏动,未闻及血管杂音,颈抵抗,颈胸距约4横指,克氏征可疑阳性。鼻腔检查未见明显异常。初步考虑:①右眼肿胀原因待查:眶尖综合征?海绵窦血栓?眶内感染?②脑炎?予头孢曲松+甲硝唑抗感染,补液等治疗。诊治经过:入院后第3天头颅MRI示右侧额叶脓肿形成,右侧鼻窦炎,头颅MRA及头颈部CTA提示右侧颈内动脉海绵窦段动脉瘤(图2)。第7天查降钙素原0.094 ng/mL(0.0~0.5),半乳甘露聚糖(GM)试验(-)。腰穿压力>330 mmH₂O,脑脊液呈清亮淡黄色,脑脊液涂片未见异常。第8天全麻鼻内镜下行右侧全组鼻窦开放、窦内病变清除术及经筛顶额叶脓肿切开引流术,术中开放右侧全组鼻窦,清除病变组织及大量黏脓分泌物,筛骨水平板骨质破坏,硬脑膜变性呈苍白色,切开筛顶病变硬脑膜,引流出额叶脓肿腔内米汤样脓性分泌物(图3),留取病变组织做基因二代测序并送病理检查。术后鼻窦内组织、脑脊液基因二代测序,以及鼻窦内组织病理活检结果都提示毛霉菌感染。及时实施抗真菌治疗,予两性霉素B,起始剂量5 mg,溶于5%葡萄糖液500 mL,静脉点滴,滴速不超过30滴/min,第2天开始增加0.25~0.5 mg/kg/d(我们的经验:用小剂量累加),逐渐加量至每日

40 mg,维持治疗。总剂量约2~3 g,一个疗程大约3个月。每次给药前可合并用地塞米松5 mg肌肉注射或静脉点滴,以减少局部反应,前3 d用药注意监测生命体征。整个用药期间定期监测肝、肾功能及电解质情况,及时处理。先后9次行鼻内镜下脓肿引流和清洗术,深海盐水鼻腔清洗及桉柠蒎口服,当冲洗引流液无脓性溢出、新鲜肉芽组织生长即可停止冲洗引流。两性霉素B共治疗74 d,达到治疗总量3 g,之后改为泊沙康唑序贯治疗。经抗真菌和手术治疗,脑脊液基因二代测序正常,临床症状及体征逐渐好转。最终诊断:①脑脓肿;②右侧海绵窦血栓形成,海绵窦综合征;③右侧眶尖综合征;④右侧侵袭性真菌性鼻窦炎;⑤右侧颈内动脉动脉瘤;⑥膜性肾病、肾病综合征;⑦II型糖尿病。出院后坚持口服泊沙康唑400 mg,2次/d。6个月后随访,患者右眼球无红肿,球结膜无水肿,上眼睑下垂改善,右眼球可稍外展,鼻内镜检查显示患侧鼻腔呈术后改变,各鼻窦窦口通畅,未见异常分泌物,筛顶区未见清亮脑脊液溢出,颅底区域可见脑膜搏动(图4a)。1年后停用泊沙康唑,已可正常工作,目前随访3年,鼻内镜下显示鼻腔、鼻窦黏膜已完全上皮化,未见异常(图4b),复查头颅MRI显示脓肿消失,未见其他异常(图5)。

病例2,男,57岁,因右侧颞顶部头痛50余日入院。现病史:患者拔牙后出现右侧头痛,为持续性针刺样、绞痛感,伴发热,最高体温38.3℃,同时伴右侧耳堵、耳鸣,听力减退。于当地医院不规律静脉注射头孢菌素类药物抗感染治疗,发热缓解,头痛无改善。患者头痛逐渐加重,严重影响睡眠,自觉轻度声嘶,偶伴饮水呛咳,无意识障碍,无面部麻木,无面瘫,无鼻塞、脓涕、嗅觉下降,无张口受限、咬颌障碍,无视力、视野改变,无眼球运动障碍,无复视、眼睑下垂等。门诊查头颅MRI及CT示:右侧蝶窦炎,右侧颞下窝病变,病变侵袭右侧蝶骨大翼、翼突、枕骨斜坡、岩尖骨质及邻近软组织,右侧颞叶硬脑膜增厚(图6a、b)。既往患II型糖尿病20余年,自服降糖药控制血糖。查体:双侧鼻腔通畅,未见新生物及异常分泌物;右耳鼓膜内陷,鼓室内可见淡黄色积液,纯音测听示轻度传导性耳聋,声导抗示“B”型曲线,左耳未见异常;眼科检查未见异常,无面部麻木、面瘫,无张口受限、咬颌障碍,无伸舌偏斜,右侧声带运动欠佳,左侧声带无异常。全身神经、循环、呼吸系统检查无明显异常。入院诊断:右侧颅底病变(骨髓炎伴脓肿形成),右侧蝶窦炎,右侧中耳乳突炎,右侧传导性耳聋。入院后全麻鼻内镜下行右侧全组

鼻窦开放、窦内病变清除术及右侧颞下窝病变及颞叶硬脑膜病变切除术,术中见右侧颞下窝大量软组织色苍白、坏死,组织间隙内大量脓液渗出,骨质破坏明显,有死骨形成,颞叶硬脑膜有肉芽生长,刮除后未见脑膜破损及清亮脑脊液溢出。内镜下予彻底清除病变组织。术后病理确诊为毛霉菌感染鼻窦及颞下窝软组织、硬脑膜,予两性霉素 B 脂质体(锋克松)抗真菌及对症、营养支持治疗,共治疗 24 d,之后改为泊沙康唑序贯治疗,维持治疗 6 个月。定期行鼻内镜下术腔清理,头痛症状消失,耳部症状改善。随诊 4 年病变无复发(图 6c)。

病例 3,男,56 岁,因右侧鼻痛伴鼻塞 5 月余,头面部疼痛 3 个月入院。现病史:患者 5 个月前因感冒后出现右侧鼻痛伴鼻塞,无明显头痛,无发热,口服消炎药抗炎治疗后,症状好转(具体用药情况不详)。2 个月后又出现鼻塞、鼻痛、流脓涕、嗅觉下降,伴额顶部胀痛,双眼周肿胀、复视,右侧眼球运动障碍,向各方向活动受限,轻度眼睑下垂,左眼无明显异常。无耳堵、耳鸣,听力减退,无其他神经系统症状。于当地医院静脉输注美罗培南抗感染治疗,症状无改善。患者发病以来,无意识障碍,无面部麻木,无面瘫,无张口受限、咬颌障碍,无视力、视野改变。鼻窦 CT 及颅底 MRI 示:双侧筛窦及蝶窦炎,右侧海绵窦区异常信号,海绵窦段颈内动脉狭窄,考虑感染累及(图 7a、b)。既往患 II 型糖尿病 2 年,自服降糖药控制血糖,高血压病 3 年。查体:双侧鼻腔鼻黏膜苍白、有黑褐色坏死组织,鼻中隔大穿孔,大量脓性分泌物及黑褐色干痂充填鼻腔,鼻腔其余结构辨识不清;双眼眶肿胀,右侧眼球运动障碍,轻度上眼睑下垂。无面部麻木、面瘫,无张口受限、咬颌障碍,无伸舌偏斜。全身神经、循环、呼吸系统检查无明显异常。入院诊断:Wegener 肉芽肿?慢性鼻窦炎,右侧海绵窦综合征,II 型糖尿病,高血压病。完善术前检查后全麻鼻内镜下行全组鼻窦开放、窦内病变清除术及前颅底、鼻腔外侧壁病变切除术,术中可见鼻腔大量脓性分泌物及干痂,上、中鼻甲及鼻中隔大部分坏死、缺如,前颅底、鼻腔外侧壁、蝶窦前壁、下壁大范围骨坏死,呈黑褐色,周围软组织呈坏死性筋膜炎样改变。术后病理确诊为毛霉菌感染鼻窦,侵及海绵窦、前颅底骨质、硬脑膜,予两性霉素 B 抗真菌及对症、营养支持治疗,共治疗 44 d,之后改为氟康唑序贯治疗,维持治疗 6 个月。定期行鼻内镜下术腔清理,鼻痛、头痛症状逐渐消失。随诊 1 年 10 个月病变无复发(图 7c)。

2 讨论

真菌普遍存在于大自然中,许多真菌寄居在人体的皮肤、呼吸道、消化道等处。对于健康人它们只是共生微生物,并不致病,只有当人体免疫力下降,诸如:长期糖尿病、营养不良、使用激素、免疫抑制剂、恶性肿瘤等患者才有可能致病^[4]。本文中病例 1 合并有膜性肾病、肾病综合征、糖尿病等基础病,病例 2 合并 II 型糖尿病并有不规范使用广谱抗生素病史,病例 3 合并 II 型糖尿病、贫血等基础病,致使机体免疫功能障碍而致病。

根据真菌的侵袭性及宿主的炎症反应特征,可以把 FRS 分为 6 种病理类型,侵袭性 3 种:急性侵袭型(爆发型)、肉芽肿侵袭型、慢性侵袭型;非侵袭性 3 种:寄生感染型、真菌球型、真菌相关性嗜酸性粒细胞增多型^[2]。NIFRS 的诊断、治疗比较容易,也极少引发并发症;但 IFRS 的诊断、治疗就比较困难,易引发并发症。临床上常见的侵袭性真菌感染的病原菌包括曲霉菌、镰孢菌和毛霉菌^[5]。本组病例俱为侵袭性毛霉菌感染,其中病例 1 为急性侵袭型,最终形成额叶脓肿,病例 2 为肉芽肿侵袭型,在破坏鼻腔、鼻窦及前颅底硬脑膜、颞下窝组织的同时,形成大量肉芽肿样组织,病例 3 为慢性侵袭型,鼻腔、鼻窦组织逐渐坏死,并侵袭颅底导致海绵窦静脉血栓形成。

对于 FRS 的诊断,除了详尽的询问病史、临床症状及体格检查外,鼻窦 CT 发挥着至关重要的作用。患者往往首诊于神经内科、眼科,鼻窦炎病史常被忽略,如反复鼻塞、流涕,尤其是豆渣样鼻腔分泌物,嗅觉功能减退等。由于霉菌团块中含金属颗粒,因此 CT 显示鼻窦内特征性呈现不均匀的高密度影^[1]。而 MRI 对于脑脓肿的诊断灵敏度较高,典型脑脓肿多表现为近圆形占位,壁完整、光滑、均匀,脓肿壁可见强化,脓腔内无强化,脓肿周围可出现脑组织水肿。

IFRS 引发的并发症中,脑脓肿、脑膜炎、海绵窦血栓性静脉炎等颅脑并发症并不少见,如果不能得到及时、有效的治疗,致残率、致死率很高^[6]。它的发生与鼻窦-颅底解剖毗邻密切相关,鼻窦通过许多孔、裂、管、缝等与颅底、颅内相通,此外,还通过眼上/下静脉、额静脉、筛前/后静脉、翼静脉丛、椎基底静脉丛、海绵窦静脉丛以及众多的淋巴管网络丛等相交通^[7]。

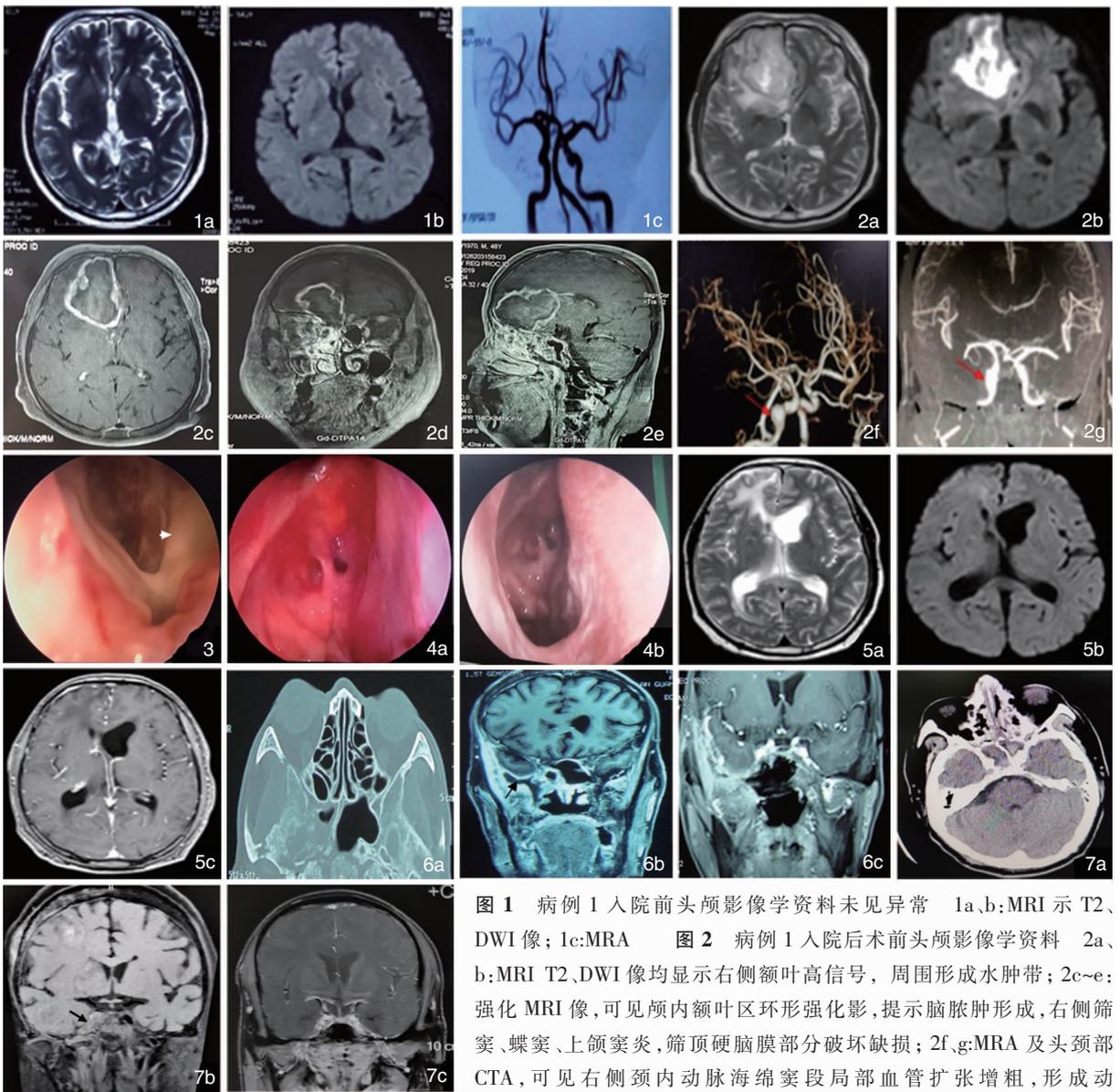


图 1 病例 1 入院前头颅影像学资料未见异常 1a,b: MRI 示 T2、DWI 像; 1c: MRA **图 2** 病例 1 入院后术前头颅影像学资料 2a、b: MRI T2、DWI 像均显示右侧额叶高信号, 周围形成水肿带; 2c~e: 强化 MRI 像, 可见颅内额叶区环形强化影, 提示脑脓肿形成, 右侧筛窦、蝶窦、上颌窦炎, 筛顶硬脑膜部分破坏缺损; 2f、g: MRA 及头颈部 CTA, 可见右侧颈内动脉海绵窦段局部血管扩张增粗, 形成动脉瘤 **图 3** 病例 1 术中鼻内镜下颅底脓肿引流处, 可见颅内额叶米汤样脓性分泌物溢出(箭头所示) **图 4** 病例 1 治疗后鼻内镜检查 4a: 治疗后 6 个月; 4b: 治疗后 3 年 **图 5** 病例 1 治疗后 3 年复查头颅 MRI 未见异常 5a: T2; 5b: DWI; 5c: 增强 **图 6** 病例 2 治疗前后影像学资料 6a: 治疗前鼻窦 CT 示右侧蝶窦占位, 周围骨质广泛破坏; 6b: 治疗前 MRI 示右侧蝶窦占位, 颞叶局部硬脑膜增厚(箭头所示); 6c: 治疗后 4 年 MRI 示右侧蝶窦占位消失, 颞叶硬脑膜增厚明显减轻 **图 7** 病例 3 治疗前后影像学资料 7a: 治疗前鼻窦 CT 示蝶窦占位, 内可见高密度影; 7b: 治疗前 MRI 示蝶窦及右侧海绵窦区占位(箭头所示); 7c: 治疗后 1 年 10 个月 MRI 示蝶窦及右侧海绵窦区占位消失

鼻源性脑脓肿多见于额窦病变引发的额叶脓肿, 其次为筛窦、蝶窦病变引起的顶叶脓肿, 上颌窦病变引起的少见。常因鼻窦炎引流受阻, 外伤骨折伴异物存留, 手术损伤或感染经眶和/或沿嗅神经鞘入颅而发病^[8-9]。脑脓肿多由化脓性细菌感染所致, 少数也可为真菌或者原虫引起。脑脓肿的病因多数可以找到, 但仍有大约 15% 病因无法确定^[10]。目前国际上对于脑脓肿的治疗并没有一个统一标准, 主要包括保守治疗和手术治疗^[11]。对于早期感

染局限且临床症状较轻者, 建议选用敏感药物控制病变。然而, 一旦脓肿形成, 首选手术或引流, 结合药物足程治疗(4~8 周)。一般认为, 当脑脓肿直径小于 2.5 cm 时, 药物治疗应作为一线治疗, 当其直径大于 2.5 cm 或经 2~3 周药物治疗脑脓肿体积无明显改变时, 就应进行外科干预(脑脓肿切除或引流手术)^[12]。手术治疗的前提是脑脓肿包膜完全形成, 否则, 贸然手术有感染扩散之虞。传统的外科治疗包括脓肿切除术、立体定向穿刺引流术、开颅穿

刺引流术、脑室镜辅助下脓肿抽吸术等。手术的风险包括:损伤重要血管、神经,损伤硬脑膜引起脑脊液漏,继发脑膜炎等^[13]。需要强调的是清除或引流颅内脓肿的同时,治疗原发灶同样重要。本组病例1原发病为FRS,术前通过分析影像学资料,我们发现脑脓肿与原发灶解剖毗邻。临床上通过鼻内镜行颅鼻沟通性肿瘤切除外科技术业已成熟^[14],本着选择的手术入路应该是在脓肿充分引流的前提下,使手术创伤更小的原则,我们选择了内镜经额叶脓肿切开引流术及FRS清除术。术中首先实施了患侧全组鼻窦开放及窦内病变清除术,探查发现筛顶区域骨质部分破坏,剥离子及Karrison咬骨钳去除病变骨质后,见局部硬脑膜苍白,用颅底高速电钻磨除周围骨质,直至正常硬脑膜。以显微外科刀切开病变处硬脑膜后见淡黄色米汤样脓性液体溢出(图3),适度扩大切口充分引流后,用稀释的碘伏和庆大霉素反复冲洗脓腔,以明胶海绵置于引流口,碘仿纱条适度填塞鼻腔。术中及术后未发现脑脊液漏,故未行修补术,术后多次定期行鼻内镜下脓肿引流和清洗术及全身抗真菌治疗后治愈。笔者考虑增厚的脓肿壁将脓腔与脑组织隔离,所以未发生脑脊液漏,手术通路未涉及正常脑组织,所以也不必担心脑组织的二次感染,脓肿在颅底开窗后与鼻腔、鼻窦成为共腔,无需置入特殊引流装置。但由于仅此1例治疗经验,此法是否妥当有待进一步考证。2010年法国医师Patron曾报道1例侵袭性曲霉菌感染鼻窦炎引发颅脑及眶部继发感染的病例,耳鼻喉科医师通过内镜经鼻入路前颅底脓肿开窗引流后治愈^[15]。

本组病例中,另一个严重的并发症是海绵窦血栓形成,多见于鼻窦炎、中耳、乳突、面部、口腔感染所引发。由于第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ(1~2)、Ⅵ脑神经均通过海绵窦,所以当海绵窦发生血栓时,可以出现头痛、复视、病变侧突眼、眼球运动障碍等临床症状,头颅MRI直接征像是海绵窦扩张和充盈缺损,海绵窦边界的硬膜增强,眼上静脉回流受阻是其间接征象^[16]。由于海绵窦特殊的解剖结构,致病菌既可以回流到该处,也可以以此为中枢再播散出去,这是本病久治不愈的一个重要因素^[17]。病例3发生了海绵窦血栓形成,出现海绵窦综合征。眶尖综合征除了会导致头痛、眼球运动障碍外,还会导致视力障碍,这也是区别于海绵窦综合征的特点。病例1既有Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ脑神经受累,同时第Ⅱ脑神经受累,所以病变不仅累及海绵窦,还累及眶尖。

对于侵袭性真菌侵袭血管壁,引发动脉瘤的治疗,目前国际上也未形成统一的治疗策略。Negoro等^[18]学者建议,对于动脉瘤破裂后病情稳定的患者选择血管内介入治疗,对于动脉瘤破裂后病情不稳定的患者及血管内介入治疗失败者,应当选择外科手术夹闭治疗;对于动脉瘤未破裂的患者应当选择血管造影评估及积极的药物治疗,因为此类患者经过适当治疗有治愈的趋势。病例1由于真菌侵蚀患侧颈内动脉海绵窦段,形成动脉瘤,由于瘤体较小,患者病情平稳,并没有出现相应的临床症状,故未特殊处理。另外,真菌还可以侵蚀中枢神经系统的其他血管壁,从而造成脑梗塞或脑出血^[19]。

本组病例的病原菌均为毛霉菌,该菌可通过呼吸道、受损的皮肤、污染的针头或导管等途径感染机体,造成局部血栓性静脉炎,使机体组织由于血液回流受阻而坏死^[20]。临床上对于毛霉菌感染早期诊断还是比较困难的,常用的检测真菌感染的1,3-β-D-聚糖(G)试验和GM试验常呈阴性结果,其对毛霉菌感染的特异性和敏感性也低。毛霉菌也很少能从血液、脑脊液、痰、尿、粪便培养出来。即便真菌播散,血培养真菌阳性率仍不足60%^[21],因此寻找新型生物标记物及PCR技术用于诊断真菌感染是必要的。近年来应用于临床的基因二代测序,又称高通量测序,可对病原体的序列数、覆盖度等进行定量分析,可检测出大量微生物序列,目前以检测病毒的报告最多,有关细菌的报告比较少,而要确诊毛霉菌感染仍需组织病理学检查结果^[22]。病例1早期没能及时诊断,以至于病变侵袭到颅内形成脑脓肿,最终依靠病理组织学检查和基因二代测序确诊。

毛霉菌感染后死亡率很高,鼻脑型病死率为25%~62%,而播散型则高达90%~100%^[23]。鼻脑型毛霉菌病,早期可表现为鼻塞、鼻痛、头痛、发热,鼻内可见黑褐色血性黏稠分泌物,累及到鼻中隔、鼻甲及腭部,组织坏死后可形成黑色焦痂,此为特征性表现,病例3就出现了典型鼻脑型毛霉菌病的体征。此外,还可引起颜面部肿胀,甚至眼球凸出、运动障碍、失明,累及到颅内可出现相应的神经系统症状和体征^[24]。毛霉菌还特别容易侵犯血管,导致毛霉菌血栓形成,但动脉瘤形成罕见^[25],而病例1毛霉菌感染侵犯到颈内动脉海绵窦段,形成了小动脉瘤。对于毛霉菌病的治疗比较棘手,欧洲真菌学联盟(ECMM)和欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)推荐将两性霉素B脂质制剂、泊沙康唑均作为一线药物(需注意抗真菌药物的肝肾毒

性,定期检测)^[26],同时应该完全清除所有感染组织,辅以营养、支持、对症疗法^[3]。FRS是颅脑并发症的基础,鼻内镜手术的目的是及时清除感染源,纠正鼻腔、鼻窦影响黏膜引流和通气的解剖结构异常,重塑一个有利于黏膜良性转归的局部环境,因此在抗真菌治疗基础上,耳鼻咽喉科医师在内镜下及时彻底清除鼻窦真菌感染源,发挥着至关重要的作用^[27-28]。

本组患者之所以预后良好,主要有以下几个原因:①尽早通过内镜微创手术取得病理结果结合基因二代测序确诊毛霉菌感染;②多学科精诚合作,耳鼻咽喉头颈外科医师局部鼻内镜下彻底清除病变组织并多次术腔清创引流,然而手术本身并不能消除炎症,其最终解决需要及时有效的药物治疗^[29]。神经内科医师实施抗真菌药物精准治疗,有效控制基础疾病、对症治疗,营养科医师协助加强营养支持治疗;③足程、足量的抗真菌治疗。许多抗真菌药物不断进入临床,取得不错的治疗效果,如两性霉素B、泊沙康唑、伏立康唑、伊曲康唑等。一般疗程需要3~12个月,直至临床症状体征缓解,影像CT和/或MRI显示病灶消失为止,方可停药^[27];④规律、规范的定期复查。此类患者需长期随访,文献报道具有正常免疫功能的IFRS患者,虽经正规治疗后复发率仍接近61%^[30]。随诊期间定期复查鼻窦CT、颅底MRI以及三大常规、肝、肾功能等相关的化验检查,发现问题及时处理。本组病例抗真菌治疗都在6个月以上,定期进行鼻内镜下术腔清洗,以及综合治疗,包括抗过敏、减充血剂、黏液促排剂、深海盐水鼻腔冲洗液等。

综上所述,由于IFRS不易早期诊断,外科手术干预的高危性,以及疾病本身对于中枢神经系统的严重损伤,IFRS引发的颅脑并发症预后很差。因此,当糖尿病或免疫力低下的鼻窦炎患者出现神经系统症状和/或体征时,应想到侵袭性真菌感染的可能,尽早行鼻窦CT及头颅MRI检查,同时通过内镜微创手术取得病理结果结合基因二代测序早期确定致病菌,多学科合作,全身足量、足程抗真菌治疗,结合鼻内镜手术彻底清除病变组织非常重要,可以有效提高治愈率,减少致残率,挽救患者生命,提高生活质量。

参考文献:

[1] Momeni AK, Roberts CC, Chew FS. Imaging of chronic and exot-

ic sinonasal disease: Review [J]. *Am J Roentgenol*, 2007, 189 (6):S35-45.

- [2] Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: A categorization and definitional schema addressing current controversies [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119 (9): 1809-1818.
- [3] Chen YJ, Chou CL, Lai KJ, et al. Fusarium Brain Abscess in a Patient with Diabetes Mellitus and Liver Cirrhosis [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2017, 26 (3): 128-132.
- [4] Mishra A, Prabhuraj AR, Shukla DP, et al. Intracranial fungal granuloma: a single-institute study of 90 cases over 18 years [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47 (2): 1-8.
- [5] McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (2): 150-160.
- [6] Ziegler A, Patadia M, Stankiewicz J. Neurological Complications of Acute and Chronic Sinusitis [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18 (2): 816-818.
- [7] Kozakiewicz J, Gierlotka A, Pieniazek J, et al. A case of subclinical frontal lobe abscess as a complication of sinusitis [J]. *Wiad Lek*, 2013, 66 (2): 210-212.
- [8] Cantiera M, Tattevin P, Sonnevile R. Brain abscess in immunocompetent adult patients [J]. *Rev Neurol*, 2019, 175 (7): 469-474.
- [9] Riehm S1, Veillon F. Intracranial complications from ENT infections [J]. *J Radiol*, 2011, 92 (11): 995-1014.
- [10] Corsini Campioli C, Castillo Almeida NE, O'Horo JC, et al. Bacterial Brain Abscess: An Outline for Diagnosis and Management [J]. *Am J Med*, 2021, 134 (10): 1210-1217.
- [11] Mameli C, Genoni T, Madia C, et al. Brain abscess in pediatric age: a review [J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35 (7): 1117-1128.
- [12] Alvis Miranda H, Castellar-Leones SM, Elzain MA, et al. Brain abscess: Current management [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2013, 4 (Suppl 1): S67-81.
- [13] Liu W, Chen H, Cai B, et al. Successful treatment of sellar aspergillus abscess [J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17 (12): 1587-1589.
- [14] 王振霖,张秋航,郭宏川,等.单纯内镜经鼻入路切除前颅底颅内外沟通脑膜瘤的早期经验 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48 (10): 807-813.
- [15] Patron V, Orsel S, Caire F, et al. Endonasal trans-ethmoidal drainage of a cerebral abscess [J]. *Skull Base*, 2010, 20 (5): 389-392.
- [16] Van der Poel NA, Mourits MP, de Win MML, et al. Prognosis of septic cavernous sinus thrombosis remarkably improved: a case series of 12 patients and literature review [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275 (9): 2387-2395.
- [17] Cannon ML, Antonio BL, McCloskey JJ, et al. Cavernous sinus thrombosis complicating sinusitis [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, 5 (1): 86-88.
- [18] Negoro E, Morinaga K, Taga M, et al. Mycotic aneurysm due to Aspergillus sinusitis [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98 (1): 4-5.

- [19] McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, et al. Mold infections of the central nervous system[J]. *N Engl J Med*,2014,371(2):150 - 160.
- [20] Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis--from the pathogens to the disease[J]. *Clin Microbiol Infect*,2014,20(6):60 - 66.
- [21] Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis[J]. *Clin Microbiol Infect*,2004,10(Suppl 1):67 - 75.
- [22] 施毅, 赵江南. 侵袭性真菌病病原学非培养实验室诊断方法[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2019,42(7):500 - 505.
- [23] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases[J]. *Clin Infect Dis*,2005,41(5):634 - 653.
- [24] Ally MT, Jenkins IH, Gupta V. Mucormycosis: More Than Meets the Eye! [J]. *Am J Med*,2019,132(9):1044 - 1046.
- [25] 段晓光, 张晓娟, 王岩, 等. 颅内毛霉菌感染的诊治[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019,28(7):893 - 895.
- [26] Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis[J]. *Clin Microbiol Infect*,2014,20(Suppl 3):5 - 26.
- [27] Baeesa SS, Bokhari RF, Alghamdi KB, et al. Invasive aspergillus sinusitis with orbitocranial extension [J]. *Asian J Neurosurg*, 2017,12(2):172 - 179.
- [28] 谢响, 黄僖, 周建波, 等. 急性侵袭性真菌性鼻窦炎并发脑梗1例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(6):731 - 734.
- [29] Panackal AA, Williamson PR. Fungal Infections of the Central Nervous System[J]. *Neuroinfectious Disease*,2015,21(6):1662 - 1678.
- [30] Siddiqui A, Shah AA, Bashir SH. Craniocerebral aspergillosis of sinonasal origin in immunocompetent patients: Clinical spectrum and outcome in 25 cases [J]. *Neurosurg*,2004,55(3):602 - 611.

(收稿日期:2022-07-25)

本文引用格式:严波,危维,杨晓彤,等. 侵袭性真菌性鼻窦炎引发颅脑并发症的临床诊治[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2023,29(1):31 - 37. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322314

Cite this article as:YAN Bo,WEI Wei,YANG Xiaotong,et al. Clinical diagnosis and treatment of craniocerebral complications caused by invasive fungal sinusitis[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023,29(1):31 - 37. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322314