

Nejc Krištofelc¹, Simon Stopar²

Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda

Necrotizing External Otitis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: maligni otitis eksterna, osteomielitis lobanjske baze, sladkorna bolezen, *Pseudomonas aeruginosa*, otalgija, granulacije

Nekrozantno vnetje je zaplet enostavnega vnetja zunanjega sluhovoda, ki se razširi tudi na okolna mehka tkiva in lahko napreduje vse do osteomielitisa lobanjske baze s prizadetostjo možganskih živcev ter znotrajlobanjskih zapletov. Navadno zbolevajo posamezniki z oslabljenim imunskim odzivom; najpogostejše gre za starejše osebe s sladkorno boleznijo. Značilna je vztrajajoča ušesna bolečina, ki se ne izboljšuje kljub dolgotrajnemu lokalnemu protimikrobnemu zdravljenju in je pogosto nesorazmerna najdbam pri otoskopskem pregledu. Iz vzorca brisa sluhovoda še vedno najpogostejše izoliramo bakterijo *Pseudomonas aeruginosa*, vedno večkrat pa tudi glivične povzročitelje. Glavna slikovna metoda za opredelitev razširjenosti vnetnega procesa ostaja CT temporalne kosti, za spremljanje odziva na zdravljenje in sledenje bolnikov pa so zanesljivejša scintigrafske preiskave. Za uspešno zdravljenje je potrebno sodelovanje specialista otorinolaringologa, radiologa, infektologa in endokrinologa. Osrednjo vlogo pri zdravljenju imajo sistemski antipseudomonasni antibiotiki, kirurško zdravljenje je omejeno predvsem na kiretažo vnetnih granulacij v sluhovodu. V tem članku sledi pregled etiopatogeneze, klinične slike, diagnostike, zdravljenja in prognoze nekrozantnega vnetja zunanjega sluhovoda.

ABSTRACT

KEY WORDS: malignant otitis externa, skull base osteomyelitis, diabetes mellitus, *Pseudomonas aeruginosa*, otalgia, granulation tissue

Necrotizing external otitis is an invasive infection of the external auditory canal that spreads to the surrounding soft tissues and can progress to skull base osteomyelitis with cranial nerve involvement and intracranial complications. Immunocompromised individuals are generally affected, most often elderly people with diabetes. A typical clinical presentation is non-resolving ear pain that persists despite long term treatment with topical agents and is often out of proportion to findings seen at otoscopy. The most common causative microorganism is *Pseudomonas aeruginosa* but fungal pathogens are being increasingly isolated. Computed tomography of the temporal bone is the first-line imaging modality to determine the extent of the disease, whereas scintigraphy is more reliable to evaluate response to treatment and for patient follow-up. Multidisciplinary cooperation among

¹ Nejc Krištofelc, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; nejc.kristofelc@gmail.com

² Simon Stopar, dr. med., Oddelek za kirurgijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola

ENT, radiology, infectious disease and endocrinology specialists is necessary for successful treatment. Systemic antipseudomonal antibiotics play a central role in the management of necrotising external otitis. Surgery is limited to debridement of granulation tissue in the external auditory canal. The following article reviews the etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of necrotizing external otitis.

UVOD

Vnetje zunanjega ušesa je eden najpogostejših vzrokov, zaradi katerih ljudje iščejo zdravstveno pomoč. Večina okužb je nezapletena in so uspešno obravnavane v ambulantni osebni zdravniški. Kljub enostavni anatomski zgradbi pa je zunanji sluhovod v tesnem stiku s pomembnimi okolnimi strukturami, na katere se lokalno vnetje predvsem ob oslabljenih imunskih sposobnostih gostitelja lahko tudi razširi.

Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda je redka, vendar potencialno življenje ogrožajoča invazivna okužba kože zunanjega sluhovoda, ki zajame tudi okolna mehka tkiva in kosti lobanjske baze. Navadno prizadene imunokompromitirane bolnike, predvsem starejše s sladkorno boleznijo (1). Osteomielitis temporalne kosti je kot prvi že leta 1838 opisal Toulmouche (2, 3). Meltzer in Kelemen sta leta 1959 predstavila klinični primer bolnika s slabo urejeno sladkorno boleznijo in z osteomielitisom temporalne kosti kot zapletom akutnega vnetja zunanjega sluhovoda (4). Devet let pozneje je Chandler natančno opisal klinične in histološke značilnosti tega stanja in ga zaradi agresivnega poteka, slabega odziva na zdravljenje in visoke umrljivosti poimenoval maligni otitis eksterna, čeprav ne gre za neoplastično bolezen (5). Z napredkom slikovne diagnostike in razvojem antibiotikov je danes zdravljenje veliko uspešnejše kot pred leti, zato je primernejše poimenovanje nekrozantni otitis eksterna (NOE), ki še vedno poudari destruktivno naravo te bolezni (2).

ETIOPATOGENEZA Epidemiologija

Število bolnikov z NOE se v zadnjih letih povečuje. To lahko pripišemo predvsem staranju populacije in večji incidenci sladkorne bolezni, ki sta tudi najpogostejša dejavnika tveganja za nastanek NOE. Pomemben razlog je tudi večja osveščenost zdravnikov o tem stanju (6).

Čeprav NOE lahko prizadene tudi imunokompetentne osebe, se najpogosteje pojavlja pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo. Po nekaterih podatkih ti predstavljajo 75–90 % vseh primerov (7). Za sladkorno bolezen je značilna prizadetost malih krvnih žil oz. mikroangiopatija, ki zmanjša pretok krvi skozi tkiva. Moteno je normalno delovanje imunskih celic, prizadeti so mehanizmi kemotakse in fagocitoze. Normalno kisel pH ušesnega masla, ki sicer deluje baktericidno, je pri diabetikih nevtralen in vsebuje manjšo koncentracijo lizocima. Vsi opisani dejavniki onemogočajo zamejitev okužbe zunanjega sluhovoda, kar vodi v vztrajanje vnetja in širjenje na okolne strukture (7, 8).

Zbolevalo tudi ljudje z oslabljenim imunskim odzivom zaradi drugih vzrokov, kot so: rakava obolenja, imunoproliferativne bolezni, zdravljenje s kemoterapijo, HIV/AIDS, podhranjenost, prirojene imunske pomanjkljivosti, splenektomija, imunosupresivna terapija po transplantacijah in dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi (9). Obsevanje zaradi zdravljenja karcinomov v področju glave in vratu lahko povzroči osteonekrozo temporalne kosti, kar

poveča tveganje za zapleten potek vnetja zunanjega sluhovoda (10).

Čeprav je vnetje ušes pri otrocih zelo pogosto, se nekrozantno vnetje sluhovoda pri njih pojavlja precej redko. Pri otrocih moramo posumiti predvsem na prisotnost primarne imunske pomanjkljivosti, levkemije, podhranjenosti, pri starejših otrocih pa tudi na sladkorno bolezen, predvsem tipa 1. Simptomi se pojavijo bolj akutno, v ospredju so: splošna prizadetost, razdražljivost, neješčnost, pogosto je prisotna tudi vročina. Otroci imajo slabše razvit mastoid, Santorinijeve fisure (drobne odprtine v dnu hrustančnega dela sluhovoda) pa ležijo bolj medialno. Zunanji sluhovod tako poteka bližje izstopišču obraznega živca na lobanjski bazi, zato je ta v primerjavi z odraslimi prizadet pogostejše in hitreje v poteku bolezni. Pogosto je sočasno prizadeto tudi srednje uho (9, 11).

Patofiziologija

NOE se začne kot enostavno akutno vnetje kože zunanjega sluhovoda, ki se zaradi oslabljenih imunskih zmožnosti gostitelja razširi v globlje ležeča mehka tkiva. Zajame hrustance zunanjega sluhovoda in prek Santorinijevih fisur ter timpanomastoidnega šiva napreduje v osteomielitis temporalne kosti s prizadetostjo možganskih živcev (12). Ta je posledica neposrednega delovanja bakterijskih nevrotoksinov ali kompresije na ravni njihovih izstopišč na lobanjski bazi. Zaradi anatomskega poteka v temporalni kosti in bližine stilomastoidnega forama je običajno najprej prizadet VII. možganski živec (obrazni živec, lat. *n. facialis*), in sicer v 24–43 % primerov. Pri napredovali bolezni destruktivni proces lahko zajame tudi jugularni foramen, hipoglosni kanal in piramido senčnice; posledično so lahko prizadeti V., VI., IX., X., XI. in XII. možganski živec (8, 13). Vnetje se lahko razširi tudi na temporomandibularni sklep, mastoid, žvekalno miškulaturo in obušeno slinavko. Znotrajlobanjski zapleti, kot

so: tromboza duralnih venskih sinusov in notranje jugularne vene, možganski absces ter meningitis, so redki, a potencialno smrtni (1).

Mikrobiologija

Najpogostejše izoliran povzročitelj pri bolnikih z NOE še vedno ostaja *Pseudomonas aeruginosa*. Gre za po Gramu negativen, obligatorno aeroben bacil, ki uspeva v vlažnem in toplem okolju. Okužba tipično sledi poškodbi kože zunanjega sluhovoda (čiščenje ušes z vatiranimi paličicami, praskanje zaradi srbenja), kopanju v zunanjih vodah in bazenih ali predhodnemu iatrogenemu spiranju ušesnega masla z vodo (2, 14). Med drugimi bakterijskimi povzročitelji se največkrat omenjajo *Staphylococcus aureus* (predvsem sevi odporni na meticilin (angl. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA)), *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* in *Klebsiella oxytoca*, vendar so ti organizmi najverjetneje komenzali in ne resnični patogeni. Pri nediabetičnih imunokompromitiranih bolnikih velik delež okužb predstavljajo glive, najpogostejše iz rodu *Aspergillus*, sledijo glive iz rodu *Candida*, opisani so tudi primeri okužbe s *Scedosporium apiospermum* in z *Malassezia sympodialis* (14–16). Pri določenem deležu okužb gre zelo verjetno za glivično superinfekcijo po dolgotrajnem predhodnem zdravljenju vnetja sluhovoda s topičnimi antibiotiki (17). To potrjuje tudi dejstvo, da porast incidence glivičnega NOE sovпада s pogostejšim predpisovanjem fluorokinolonov v klinični praksi (18).

KLINIČNA SLIKA

Na NOE moramo pomisliti predvsem pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo, pri katerih ušesna bolečina (otalgija) in izcedek (otoreja) vztrajata kljub zdravljenju z lokalnimi antibiotiki in s protivnetnimi zdravili. Ušesna bolečina je stalna in hujša kot pri nezapletenem vnetju; lahko se širi proti čeljustnemu sklepu, pogosto se poslabša

ponoči in bolnika budi iz spanca. Bolniki navajajo tudi slabši sluh na prizadetem ušesu, le redko pa imajo povišano telesno temperaturo (1, 19, 20).

Bolnikove težave so veliko hujše, kot bi pričakovali glede na izrazitost otoskopskih najdb pri kliničnem pregledu. Koža zunanjega sluhovoda je otečena, občutljiva in prekrita z gnojnim izločkom. Bobnič je običajno intakten. Patognomonična za NOE je prisotnost granulacijskega tkiva oz. polipa na meji med hrustančnim in kostnim delom spodnje stene sluhovoda, kar je odraz razširitve vnetja prek Santorinijevih fisur na lateralno lobanjsko bazo (1, 19, 20). V začetni fazi bolezni in pri imunokompromitiranih bolnikih so granulacije lahko odsotne in na dnu sluhovoda vidimo le ulceracijo z razgaljeno kostnino (14). Pri razširjeni okužbi se lahko pojavijo tudi glavobol, bolečina in disfunkcija temporomandibularnega sklepa ter trizmus. Zadnji je posledica razširitve bolezni na temporomandibularni sklep in masetrsko mišico ter lahko vodi v zmanjšan vnos hrane in tekočin pri bolniku. Izmed možganskih živcev je najpogostejše prizadet obrazni živec. Pri znotrajlobanjskih zapletih so prisotni znaki prizadetosti osrednjega živčevja (1, 19, 20).

Značilnosti NOE pri bolnikih z aidsom se v dobršni meri razlikujejo od tipične predstavitve bolezni. Ob diagnozi so ti bolniki mlajši in običajno nimajo pridružene sladkorne bolezni. Več je primerov NOE, pri katerih so izolirali predstavnike gliv, predvsem iz rodu *Aspergillus*. Potek bolezni je težji in ima slabšo prognozo. V zunanjem sluhovodu je granulacijsko tkivo pogosto odstopno, kar si lahko razlagamo z zmanjšano regenerativno sposobnostjo tkiv pri teh bolnikih (21).

DIAGNOSTIKA

Diagnozo NOE postavimo na osnovi bolnikove anamneze, klinične slike, laboratorijskih izvidov krvi ter mikrobioloških, histopatoloških in slikovnih preiskav.

V kliničnem statusu je pomembno, da poleg otoskopskega pregleda ocenimo tudi delovanje možganskih živcev. Ob prisotnosti znakov prizadetosti osrednjega živčevja opravimo tudi okvirni nevrološki pregled. V krvi je vrednost levkocitov običajno normalna ali rahlo povišana, prav tako ni prisotnega pomika v levo. Povišana sta hitrost sedimentacije eritrocitov in C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP). S spremljanjem njunih vrednosti lahko dobro ocenimo uspešnost zdravljenja okužbe. Določimo tudi vrednost krvnega sladkorja in glikiranega hemoglobina (HbA1c), da ocenimo urejenost sladkorne bolezni (20).

Pred začetkom protimikrobnega zdravljenja napravimo bris sluhovoda za kultivacijo bakterijskih in glivičnih povzročiteljev ter določitev bakterijske odpornosti na antibiotike. Zaradi pogostega dolgotrajnega predhodnega zdravljenja z lokalnimi antibiotiki je rezultat brisa lahko tudi negativen (15, 20). V tem primeru ali pa če se stanje po uvedbi empiričnega antipsevdomonasnega antibiotika ne izboljša, oz. se po začetnem izboljšanju poslabša, moramo pomisliti na možnost glivične superinfekcije in ponovno odvzeti kužnine za mikrobiološke preiskave (22). Smiselno je napraviti tudi biopsijo oz. kiretažo morebitnih sprememb v zunanjem sluhovodu za mikrobiološko in histopatološko preiskavo za določitev prisotnosti patogenov in izključitev malignega obolenja (23).

Slikovna preiskava izbora za potrditev diagnoze in prikaz razširjenosti okužbe je CT temporalne kosti. Dobro prikaže erozijo temporalne kosti, ki pa radiološko postane vidna šele ob demineralizaciji vsaj tretjine kostnine. V zgodnji fazi osteomielitisa so tako lahko vidne le mehko tkivne spremembe v zunanjem sluhovodu, subtemporalnem, infratemporalnem in parafaringealnem maščevju. MRI ima v primerjavi s CT slabšo občutljivost za prikaz erozije kostnine, veliko bolj pa zazna prizadetost mehkih tkiv, predvsem kostnega mozga ter možganskih

ovojnic in posledično znotrajlobanjske zaplete. S CT in z MRI ne moremo zanesljivo razlikovati med vnetnimi in malignimi procesi na lobanjski bazi (1, 20, 24). Radiološke spremembe na obeh preiskavah vztrajajo še dolgo po ozdravitvi okužbe, zato je njuna vloga pri spremljanju odziva na zdravljenje omejena. Al Noury in Lofty sta v pregledni raziskavi 12 bolnikov prikazala, da so bile eno leto po začetku zdravljenja na CT pri vseh bolnikih še vedno vidne kortikalne kostne spremembe lobanjske baze, MRI pa je pri 60 % bolnikov pokazala vztrajajoče spremembe v infratemporalnih mehkih tkivih, pri 33 % pa v kostnem mozgu (25).

Izmed nuklearnih preiskav se najpogosteje uporablja scintigrafija z radioizotopom tehnecija, tehnecij metil difosfonatom (angl. *technetium 99m-methyl diphosphonate*, Tc-99m MDP) in galija (Ga-67 citrat). Tc-99m MDP se kopiči na mestu povečane aktivnosti osteoblastov. Spremembe so vidne že pri blagi osteoblastozi, zato osteomielitis lahko zaznamo v zgodnji fazi, ko CT še ne prikaže erozije. Smiselno ga je torej opraviti ob visokem kliničnem sumu za NOE in negativnem CT-izvidu. Preiskava pa žal ni specifična samo za osteomielitis, saj je pozitivna tudi pri drugih stanjih z obsežnim pregrejevanjem temporalne kostnine, kot so: poškodbe kosti, kostni tumorji in predhodne otološke operacije. Obnavljanje kostnine poteka še več mesecev ali celo let po izboljšanju kliničnega stanja, zato scintigrafija ni primerna za ugotavljanje uspešnosti zdravljenja (26, 27). Ga-67 citrat se veže na makrofage in retikuloendotelijske celice ter posledično kopiči na mestih aktivnega vnetja v kostnini pa tudi v mehkih tkivih. Bolj kot za potrditev diagnoze je preiskava uporabna za prikaz uspešnosti zdravljenja, saj se v nasprotju s tehnecijem kopičenje galija normalizira kmalu po ozdravitvi okužbe (28). Scintigrafija z omenjenima γ -sevalcema pa je povezana z večjimi stroški in s sevanjem ter ni široko dostopna (29, 30).

Za postavitev diagnoze NOE in spremljanje odziva na zdravljenje se v zadnjem času uporablja tudi scintigrafija z označenimi levkociti. S tehnecijem (tehnecij heksametilpropilenamin oksim, Tc-99m HMPAO) in z indijem (In-111) označene bele krvne celice bolj specifično prikažejo mesta z vnetnim dogajanjem, njihovo kopičenje pa sovпада z jakostjo vnetja (31). Preiskavi imata tudi svoje omejitve, saj sta dragi, časovno zamudni, označeni levkociti se lahko kopičijo tudi v normalnem kostnem mozgu. Opisani so tudi lažno negativni rezultati pri blagem vnetju, kar gre verjetno pripisati predvsem diabetični patofiziologiji – mikroangiopatija in okrnjena migratorna funkcija levkocitov vodita v manjše kopičenje levkocitov na mestu vnetja in posledično lažno negativne rezultate kljub še ne povsem pozdravljeni okužbi (26, 32, 33).

Shavit in sodelavci so v retrogradnem pregledu primerov ugotavljali, da bi bila lahko pozitronska emisijska tomografija z računalniško tomografijo (PET/CT) z radioaktivno označeno glukozo (fluorodeoksiglukoza, ^{18}F -FDG) v primerjavi z drugimi nuklearnimi preiskavami zaradi svoje večje občutljivosti in specifičnosti (96 % in 91 %), manjše izpostavljenosti sevanju in boljšega anatomskega prikaza vnetja primernejša in zanesljivejša slikovna metoda za postavitev diagnoze NOE, določitev razširjenosti okužbe ter spremljanje odzivnosti na zdravljenje. ^{18}F -FDG se kopiči v vseh metabolno aktivnih tkivih, tudi rakavih, zato PET/CT specifično ne prikaže samo vnetja. Ob dobrem odzivu na zdravljenje in zmanjšanju vnetnega procesa zazna upad signala brez velikega zamika. Za potrditev resnične prednosti pa so potrebne dodatne kontrolne raziskave na večjem številu primerov (34).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

NOE moramo razlikovati od enostavnega vnetja kože zunanjega sluhovoda, kar pa je

v zgodnji fazi bolezni zahtevno. Od prvega pregleda pri osebnem zdravniku do postavitve pravilne diagnoze in začetka zdravljenja naj bi v povprečju minilo 70 dni (35). V prid nekrozantni obliki govori jo Levensonova merila. Ta vključujejo hudo otalgijo, ki se poslabša ponoči, gnojno otorejo, neodzivnost na lokalno antimikrobno zdravljenje, prisotnost granulacijskega tkiva v zunanjem sluhovodu, izolacijo *P. aeruginosa* iz ušesnega izločka in prisotnost sladkorne bolezni ali drugega stanja, ki oslabi gostiteljevo imunost (36).

Ploščatocelični karcinom (angl. *plano-cellular carcinoma*, PCC) na koži zunanjega sluhovoda vznikne redko. Kaže se z vztrajajočo ušesno bolečino in izcedkom iz sluhovoda. Če se maligni proces razširi na okolna tkiva, temporalno kost in na lobanjsko bazo, v sluhovodu opazimo tudi granulacije, lahko se pojavi prizadetost spodaj ležečih možganskih živcev. Razlikovanje z NOE samo na osnovi klinične slike je zahtevno. Tudi slikovne preiskave temporalne kosti pri tem niso zanesljive. Na karcinom pomislimo ob vztrajanju težav kljub ustrezni antibiotični terapiji, za dokončno potrditev pa je potreben odvzem tkiva za histopatološko preiskavo (37). V literaturi so sicer opisani posamezni primeri sočasno prisotnega PCC in nekrozantnega vnetja sluhovoda (38).

Mukopurulenten izcedek iz sluhovoda je lahko tudi posledica poslabšanja kroničnega supurativnega vnetja srednjega ušesa. Zaradi kroničnega draženja je v votlini srednjega ušesa in zunanjem sluhovodu lahko prisoten polip ali granulacijsko tkivo, koža sluhovoda pa otečena in pordela. V nasprotju z NOE otoreje ne spremlja bolečina, v bobniču pa je vidna perforacija, ki se ne celi (39).

Redko stanje, ki lahko posnema NOE, je holestatom zunanjega sluhovoda. Raste počasi, vendar invazivno in povzroča erozijo sluhovodne stene. Širi se proti votlini srednjega ušesa, mastoidu, polkrožnim

kanalom notranjega ušesa, kanalu obraznega živca, temporomandibularnemu sklepu in proti lobanjski bazi. Nakopičen epitelijski debris in sekvestri nekrotične kostnine postanejo mesto okužbe, ki se kaže z blago do zmerno ušesno bolečino in izcedkom, redko s poslabšanjem sluha. Za razlikovanje holestatoma od NOE in PCC je treba napraviti biopsijo (40).

Zelo redko lahko paragangliom srednjega ušesa (lat. *glomus tympanicum*) predre bobnič in v sluhovodu daje videz vnetnega polipa (41).

Preostala stanja, ki zaradi prizadetosti temporalne kosti in lobanjske baze v klinični sliki lahko posnemajo NOE, so: tumorji nosnega dela žrela, meningealni karcinom, multipli mielom, Wegenerjeva granulomatoza, sarkoidoza in Pagetova bolezen (42).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov z NOE vključuje lokalno in sistemsko protimikrobno zdravljenje, v določenih primerih tudi kirurško obravnavo. Pomembna sta nadzor krvne glukoze in ureditev protidiabetične terapije pri sladkornih bolnikih oz. ustrezna obravnav drugih stanj, ki oslabijo bolnikov imunski sistem (8). V bolnišnico je treba sprejeti bolnike za zdravljenje s parenteralno antibiotično terapijo in za kiretažo granulacij v zunanjem sluhovodu (20).

Lokalno zdravljenje vključuje redno čiščenje in po potrebi kiretažo granulacij zunanjega sluhovoda ter uporabo topičnih antibiotikov (8).

Temelj zdravljenja NOE predstavlja dolgotrajno sistemsko protimikrobno zdravljenje. Empirični antibiotiki prve izbire so fluorokinoloni, predvsem ciprofloksacin. Zadnji je učinkovit proti *P. aeruginosa*, dobro prehaja v kostnino, v primerjavi z drugimi antipsevdomonasnimi antibiotiki ima malo stranskih učinkov; z njim je mogoče intravensko in tudi nadaljevalno peroralno zdravljenje. Alternativno lahko uvedemo tudi betalaktamske antibiotike z antipsevdo-

monasnim delovanjem, kot so: ceftazidim, cefepim, piperacilin/tazobaktam, imipenem in meropenem v mogoči kombinaciji z gentamicinom. Pred uvedbo začetnega antibiotika je treba napraviti bris zunanjega sluhovoda za mikrobiološke preiskave, pozneje pa antibiotik ustrezno prilagoditi glede na izvid kulture brisa in morebitne biopsije oz. kiretaže granulacij sluhovoda (20). Ena glavnih dilem pri obravnavi NOE ostaja trajanje protimikrobnega zdravljenja. Do ponovitve okužbe naj bi prišlo v 9–27 % primerov, najpogostejši razlog pa je ravno prehitra ukinitve antibiotikov (31). Priporočeno trajanje protimikrobnega zdravljenja je 6–8 tednov. Uspešnost zdravljenja po tem obdobju ocenimo klinično in z različnimi slikovnimi preiskavami, predvsem nuklearnimi, in po potrebi antibiotično zdravljenje podaljšamo. Potrebno je dolgotrajno ambulantno spremljanje bolnikov, predvsem v prvem letu, z namenom ugotovitve ponovitve bolezni (20, 43).

V zadnjih letih je v tuji literaturi opisan porast odpornosti bakterij na ciprofloksacin (16). To je posledica pogoste uporabe fluorokinolonov za zdravljenje okužb zgornjih dihal, uporabe lokalnih preparatov za zdravljenje enostavnega akutnega vnetja zunanjega sluhovoda ter nezadostnega antibiotičnega zdravljenja NOE (20). Zaradi tega vse več avtorjev za empirično antibiotično terapijo NOE priporoča zdravljenje s ciprofloksacinom v kombinaciji s cefalosporini tretje generacije oz. z aminoglikozidi, kar naj bi bilo povezano z boljšim izidom zdravljenja v primerjavi z monoterapijo (22, 35, 45, 46). Raziskava o odpornosti *P. aeruginosa* na različne antibiotike v Sloveniji iz leta 2014 je sicer pokazala, da je bila omenjena bakterija občutljiva na ciprofloksacin v 80–84 % (44).

Za zdravljenje glivičnega NOE je bilo dolgo časa indicirano dolgotrajno vsaj 12-tedensko zdravljenje z amfotericinom B, ki pa lahko zaradi svoje nefrotoksičnosti poslabša ledvično funkcijo, ki je pri slad-

kornih bolnikih že tako ali tako pogosto oslabljen. V zadnjem času se zato za zdravljenje invazivne aspergiloze vse pogosteje uporabljata liposomalni amfotericin B in vorikonazol, ki imata manj stranskih učinkov (47, 48). Za zdravljenje osteomielitisa lobanjske baze, ki ga povzročajo glive iz rodu *Candida*, se priporoča zdravljenje s flukonazolom ali kaspofunginom (49). Izolacija glivičnih povzročiteljev je lahko posledica superinfekcije ob predhodni bakterijski okužbi, zato je poleg uvedbe sistemskega antimikotika še vedno potrebno nadaljnjo zdravljenje z antipsevdomonasnimi antibiotiki (50).

Pred razpoložljivostjo sistemskih antipsevdomonasnih antibiotikov so bili otokirurški posegi in posegi na lobanjski bazi glavni način zdravljenja NOE, kar je bilo povezano s slabim izidom zdravljenja in z visoko smrtnostjo (51). Kirurško zdravljenje je tako danes omejeno predvsem na kiretažo granulacij, s katero zmanjšamo vnetno žarišče v zunanjem sluhovodu in dosežemo boljše prehajanje topičnih antimikrobnih zdravil v okolna tkiva (1). Nekateri avtorji v izbranih primerih in indikacijah priporočajo odstranitev nekrotičnih kostnih sekvestrov, drenažo morebitnih abscesov, mastoidektomijo in petrosektomijo (1, 51).

Vloga hiperbarične oksigenacije v zdravljenju NOE ostaja nejasna. Zdravljenje s hiperbarično komoro izboljša tkivno hipoksijo, poveča oksidativno uničevanje patogenov na mestu vnetja ter spodbuja angiogenezo in osteoneogenezo, vendar zahteva večtedenske vsakodnevne terapije in je povezano s stranskimi učinki, kot so: kisikova toksičnost, barotravma in perforacija bobniča (20). Cochraneova analiza ni našla nobenih randomiziranih kontrolnih raziskav, ki bi primerjale učinkovitost hiperbarične oksigenacije s sistemskim protimikrobnim in kirurškim zdravljenjem ter tako prikazale učinkovitost tega načina zdravljenja (52). Nekateri avtorji jo kljub temu priporočajo kot dopolnilno zdravljenje

napredovalega osteomielitisa lobanjske baze, ki se slabo odziva na sistemske antibiotike (20).

PROGNOZA

Umrljivost zaradi NOE je bila še pred nekaj desetletji nekoliko večja kot 50 %. Z boljšim poznavanjem stanja, s hitrejšo postavitvijo diagnoze, z razvojem novih antipsevdomonasnih antibiotikov in manj invazivnim kirurškim zdravljenjem se je smrtnost zmanjšala na okoli 15 % in je predvsem posledica znotrajlobanjskih zapletov ter pridruženih bolezenskih stanj starejše populacije, ki najpogosteje zboleva za NOE (14, 16).

Prizadetost možganskih živcev je dolgo časa veljala za slab prognostični dejavnik. Mani, Soudry in sodelavci pa so v svojih raziskavah ugotavljali ravno nasprotno – prizadetost obraznega živca je pokazatelj napredovale okužbe, ni pa povezana s slab-

šim preživetjem. V primerjavi z drugimi možganskimi živci je povrnitev funkcije obraznega živca slabša in zato slab pokazatelj uspešnosti zdravljenja (13, 53).

ZAKLJUČEK

Nekrozantno vnetje zunanjega sluhovoda kljub uporabi antipsevdomonasnih antibiotikov ostaja resna invazivna okužba. Nanjo moramo pomisliti predvsem pri sladkornih bolnikih ali drugače imuno-kompromitiranih posameznikih, pri katerih ušesna bolečina in znaki vnetja zunanjega sluhovoda vztrajajo kljub ustrezni lokalni antibiotični terapiji. Potrebna sta čimprej šnja postavitve diagnoze in začetek s sistemskim protimikrobnim zdravljenjem, saj lahko neprepoznana okužba vodi v osteomielitis lobanjske baze s prizadetostjo možganskih živcev in pogosto smrtnimi znotrajlobanjskimi zapleti.

LITERATURA

1. Sreepada GS, Kwartler JA. Skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 11 (5): 316–23.
2. Kumar SP, Singh U. Malignant otitis externa-A review. *J Infect Dis Ther*. 2015; 3: 204.
3. Vourexakis Z, Kos MI, Guyot JP. Atypical presentations of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (11): 1205–8.
4. Meltzer PE, Kelemen G. Pyocyanous osteomyelitis of the temporal bone, mandible and zygoma. *Laryngoscope*. 1959; 69 (10): 1300–16.
5. Chandler JR. Malignant external otitis. *Laryngoscope*. 1968; 78 (8): 1257–94.
6. Chawdhary G, Pankhania M, Douglas S, et al. Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137 (8): 818–22.
7. Cohen AS, Brenner A, Roth Y. Diabetes in the practice of otolaryngology. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13 (2): 1141–50.
8. Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician*. 2003; 68 (2): 309–12.
9. Hollis S, Evans K. Management of malignant (necrotising) otitis externa. *Journal Laryngol Otol*. 2011; 125 (12): 1212–7.
10. Eguchi T, Basugi A, Kanai I, et al. Malignant external otitis following radiotherapy for oral cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (21): 21–3.
11. Rubin J, Yu VL, Stool SE. Malignant external otitis in children. *Journal Pediatr*. 1988; 113 (6): 965–70.
12. Chen JC, Yeh CF, Shiao AS, et al. Temporal bone osteomyelitis: The relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 591714.
13. Mani N, Sudhoff H, Rajagopal S, et al. Cranial nerve involvement in malignant external otitis: Implications for clinical outcome. *Laryngoscope*. 2007; 117 (5): 907–10.
14. Long DA, Koyfman A, Long B. An emergency medicine-focused review of malignant otitis externa. *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (8): 1671–8.
15. Grandis JR, Branstetter 4th BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: Clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4 (1): 34–9.
16. McLaren O. Malignant otitis externa: A review of investigations and management. *Int J Curr Res*. 2016; 8 (6): 32765–70.
17. Chaudhary HA, Ibrahim WH, Yousaf Z, et al. Fungal malignant otitis externa involves a cascade of complications culminating in pseudoaneurysm of internal maxillary artery: A case report. *Am J Case Rep*. 2019; 20: 562–6.
18. Martin TJ, Kerschner JE, Flanary VA. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005; 69 (11): 1503–8.
19. Kristiansen P. The diagnosis and management of malignant (necrotizing) otitis externa. *J Am Acad Nurse Pract*. 1999; 11 (7): 297–300.
20. Carfrae MJ, Kesser BW. Malignant otitis externa. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008; 41 (3): 537–49.
21. Ress BD, Luntz M, Telischi FF, et al. Necrotizing external otitis in patients with AIDS. *Laryngoscope*. 1997; 107 (4): 456–60.
22. Hasibi M, Ashtiani MK, Motassadi ZM, et al. A treatment protocol for management of bacterial and fungal malignant external otitis: A large cohort in Tehran, Iran. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017; 126 (7): 561–7.
23. Khan MA, Quadri SAQ, Kazmi AS, et al. A comprehensive review of skull base osteomyelitis: Diagnostic and therapeutic challenges among various presentations. *Asian J Neurosurg*. 2018; 13 (4): 959–70.
24. Adams A, Offiah C. Central skull base osteomyelitis as a complication of necrotizing otitis externa: Imaging findings, complications, and challenges of diagnosis. *Clin Radiol*. 2012; 67 (10): 7–16.
25. Al-Noury K, Lotfy A. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings before and after treatment of patients with malignant external otitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268 (12): 1727–34.
26. Van Kroonenburgh AMJL, van der Meer WL, Bothof RJP, et al. Advanced imaging techniques in skull base osteomyelitis due to malignant otitis externa. *Curr Radiol Rep*. 2018; 6 (1): 1–14.
27. Okpala NCE, Siraj QH, Nilssen E, et al. Radiological and radionuclide investigation of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2005; 119 (1): 71–5.
28. Mehrotra P, Elbadawey MR, Zammit-Maempel I. Spectrum of radiological appearances of necrotising external otitis: A pictorial review. *Journal Laryngol Otol*. 2011; 125 (11): 1109–15.

29. Sturm JJ, Stern Shavit S, Lalwani AK. What is the best test for diagnosis and monitoring treatment response in malignant otitis externa? *Laryngoscope*. 2020; 130 (11): 2516–7.
30. Moss WJ, Finegersh A, Narayanan A, et al. Meta-analysis does not support routine traditional nuclear medicine studies for malignant otitis. *Laryngoscope*. 2020; 130 (7): 1812–6.
31. Rozenblum-Beddok L, Verillaud B, Paycha F, et al. ^{99m}Tc-HMPAO-leukocyte scintigraphy for diagnosis and therapy monitoring of skull base osteomyelitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018; 3 (3): 218–24.
32. Redleaf MI, Angeli SI, McCabe BF. Indium 111-labeled white blood cells scintigraphy as an unreliable indicator of malignant external otitis resolution. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994; 103 (6): 444–8.
33. Weber PC, Seabold JE, Graham SM, et al. Evaluation of temporal and facial osteomyelitis by simultaneous in-WBC/Tc-99m-MDP bone SPECT scintigraphy and computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 113 (1): 36–41.
34. Stern Shavit S, Bernstine H, Sopov V, et al. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of necrotizing (malignant) external otitis. *Laryngoscope*. 2019; 129 (4): 961–6.
35. Mahdyoun P, Pulcini C, Cahide I, et al. Necrotizing otitis externa: A systematic review. *Otol Neurotol*. 2013; 34 (4): 620–9.
36. Bruschini L, Berrettini S, Christina C, et al. Extensive skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *J Int Adv Otol*. 2019; 15 (3): 463–5.
37. Seema M, Arun PS, Junaid NM, et al. Temporal bone carcinoma mimicking as malignant otitis externa. *Glob J Otolaryngol*. 2017; 9 (5): 555773.
38. Chin RY, Nguyen TBV. Synchronous malignant otitis externa and squamous cell carcinoma of the external auditory canal. *Case Rep Otolaryngol*. 2013; 2013: 837169.
39. Wallis S, Atkinson H, Coatesworth AP. Chronic otitis media. *Postgrad Med*. 2015; 127 (4): 391–5.
40. Sayles M, Kamel HA, Fahmy FF. Operative management of external auditory canal cholesteatoma: Case series and literature review. *J Laryngol Otol*. 2013; 127 (9): 859–66.
41. Marzo SJ, Leonetti JP. Invasive fungal and bacterial infections of the temporal bone. *Laryngoscope*. 2003; 113 (9): 1503–7.
42. Linstrom CJ, Lucente FE. Diseases of the external ear. In: Hirsch BE, Jackler JK, eds. *Bailey's head and neck surgery: Otolaryngology*. 5th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 2340–2343.
43. Courson AM, Vikram HR, Barrs DM. What are the criteria for terminating treatment for necrotizing (malignant) otitis externa? *Laryngoscope*. 2014; 124 (2): 361–2.
44. Fojkar M. Odpornost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* proti izbranim antibiotikom [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014.
45. Pulcini C, Mahdyoun P, Cua E, et al. Antibiotic therapy in necrotising external otitis: Case series of 32 patients and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31 (12): 3287–94.
46. Chen YA, Chan KC, Chen CK, et al. Differential diagnosis and treatments of necrotizing otitis externa: A report of 19 cases. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38 (6): 666–70.
47. Pichon M, Joly V, Argy N, et al. *Aspergillus flavus* malignant external otitis in a diabetic patient: Case report and literature review. *Infection*. 2020; 48 (2): 193–203.
48. Mion M, Bovo R, Marchese-Ragona R, et al. Outcome predictors of treatment effectiveness for fungal malignant external otitis: A systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015; 35 (5): 307–13.
49. Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M, Montojo J. *Candida albicans* skull base osteomyelitis due to malignant otitis externa: The role of echinocandin therapy associated with surgical debridement. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; 38 (2): 89–91.
50. Bowles PF, Perkins V, Schechter E. Fungal malignant otitis externa. *BMJ Case Reports*. 2017; 2017: bcr2016218420.
51. Peled C, Parra A, El-Saied S, et al. Surgery for necrotizing otitis externa—indications and surgical findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (5): 1327–34.
52. Phillips JS, Jones SEM. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otitis externa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (5): CD004617.
53. Soudry E, Joshua BZ, Sulkes J, et al. Characteristics and prognosis of malignant external otitis with facial paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133 (10): 1002–4.