

Susanna Alho, Mikael Morelius, Merja Laitinen ja Maria Wiberg

Sinonasaalinen aspergilloosi koiralla – kirjallisuuskatsaus ja potilastapaus

Canine sinonasal aspergillosis – literature review and a case report

YHTEENVETO

Tapausselostuksen potilaana on kuusivuotias saksanpaimenkoira, joka oli kärsinyt puolen vuoden ajan toispuolisesta märkälimaisesta sierainvuodosta. Potilaalla diagnosoitiin sinonasaalinen aspergilloosi. Hoitona koiran molemmat nenäontelot huuhdeltiin 2-prosenttisella enilkonatsoliliuoksella, minkä jälkeen vasen otsaontelo tyhjennettiin kirurgisesti sienikokkareista ja täytettiin 2-prosenttisellä klotrimatsoliemulsiovoiteella. Potilas toipui nopeasti ilman komplikaatioita, ja kuukauden kuluttua ensimmäisellä seurantakäynnillä sekä nenä- että otsaontelon täyhystys olivat löydöksettömät. Sinonasaalinen aspergilloosi on koirilla kohtalaisen yleinen homesienisairaus. Diagnoosin tekeminen on vaikeaa ja perustuu tavallisesti täyhystyksessä todettuun sienikokkareeseen ja sienien sytologiseen tai histopatologiseen tunnistamiseen. Useat paikallishoitotekniikat ovat parantaneet potilaiden ennustetta systeemilääkkeillä tehtyihin hoitoihin verrattuna.

SUMMARY

We describe a case of a 6-year-old German Shepherd Dog, which had been suffering from unilateral mucopurulent nasal discharge for about half a year. The patient was diagnosed with sinonasal aspergillosis. Both nasal cavities of the dog were flushed with 2 % enilconazole liquid preparation, after which the left frontal sinus was surgically emptied from fungal plaques and subsequently filled with 2 % clotrimazole cream. The patient recovered quickly without complications and on the first follow-up after 1 month the findings from both rhinoscopy and sinoscopy were unremarkable. Canine sinonasal aspergillosis caused by a mould fungus is a fairly common disease of the nasal cavities and frontal sinuses. Making the diagnosis is difficult and is conventionally based on visualization of fungal plaques during endoscopic examination and on cytological or histopathological identification of the fungus. Several techniques for local treatment have improved the outcome of the patients compared to treatment with systemic medication.

JOHDANTO

Sinonasaalinen aspergilloosi (SNA) on tärkeä erotusdiagnoosi koiran kroonisessa riniitissä.^{1,2} Nenäontelosta alkunsa saava sieni-infektio ja sen aiheuttama tulehdus levittäytyvät useimmissa tapauksissa aina otsaonteloon saakka, minkä vuoksi tautia on alettu kutsua nasaalisen aspergilloosin sijaan sinonasaaliseksi aspergilloosiksi.^{3,4} Kroonistuessaan SNA voi aiheuttaa hyvin dramaattisia nenäkuorikkoja luustovaurioita.⁵

Diagnoosiin pääseminen on vaikeaa. Diagnostisista menetelmistä luotettavimmiksi ovat osoittautuneet sienirihmaston muodostaman

kokkareisen kasvuston paikallistaminen täyhystystutkimuksella nenä- tai otsaontelosta sekä *Aspergillus*-sienen sytologinen tai histologinen tunnistus kokkarenäytteestä.^{3,4,6,7} Nenä- ja otsaontelon mekaaninen tyhjennys sienikokkareista ja paikallishoito atsolijohdoksilla joko yksin liuoksena tai emulsiovoiteen kanssa ovat tällä hetkellä SNA:n hoidon kulmakivet.⁸⁻¹¹

KIRJALLISUUSKATSAUS

Esiintyvyys

SNA on kohtalaisen yleinen nenä- ja otsaontelon homesienisairaus. Helsingin yliopistollisen eläinsai-

raalan potilasaineistossa kroonista riniittiä sairastavista koirapotilasta 20 %:lla (8/39) diagnosoitiin SNA aikavälillä 12/2007–02/2010 (julkaisematon tieto). Maailmanlaajuisesti SNA:a on raportoitu olevan 8–34 %:lla koirista, joilla on nenäontelosairaus.^{1,2}

Selvää rotupredispositiota ei ole havaittu, mutta SNA:a tavataan eniten koiraroduilla, joilla on pitkä kuono. Suurin osa sairastuneista on nuoria tai keski-ikäisiä; 80 % tapauksista todetaan alle 7-vuotiailla koirilla. Monessa tutkimuksessa urokset vaikuttavat olevan naaraita alttiimpia sairastumaan tautiin.^{4,11}

YDINKOHDAT:

- Sinonasaalinen aspergilloosi on kohtalaisen yleinen koiran kroonisen riniitin syy, ja se aiheuttaa kroonistuessaan mitavia nenäkuorikko- ja luustovaurioita.
- Diagnoosi perustuu tähystyksessä todettuun sienikokkareeseen ja sienen sytologiseen tai histopatologiseen tunnistamiseen.
- Luustovaurioiden laajuus kartoitetaan tietokonetomografia- tai magneettikuvauksen avulla.
- Hoito toteutetaan yleisanestesiassa. Nenä- ja otsaontelo tyhjenetään sienikasvustosta ja lääkitään ensisijaisesti paikallisvalmisteilla.
- Potilaan ennusteeseen vaikuttaa oleellisesti se, kuinka hyvin nenä- ja otsaontelo tyhjenetään sienikasvustosta.

Käsikirjoitus on saatu toimitukseen 28.11.2013.

Etiopatogeneesi

SNA:n aiheuttaja on yleensä homesienisukuun kuuluva rihmasieni *Aspergillus fumigatus*,¹² harvemmin tavataan *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*- tai *Aspergillus niger*-lajien aiheuttamia infektoita. *Aspergillus*-suvun homesienet ovat luonnossa yleisiä saprofyyttejä, joiden itiöt leviävät helposti ilmavirtojen mukana kaikkialle ympäristöön, myös sisätiloihin. Toistuvan altistuksen johdosta *Aspergillus* spp. voidaan löytää terveidenkin koirien hengitysteiden limakalvoilta.^{13,14}

SNA:n patogeneesi on koirilla huonosti tunnettu, ja on edelleen epäselvää, miksi ympäristössä yleinen *Aspergillus*-sieni aiheuttaa sairauden vain osalle koirista. Ihmisillä on kuvattu hyvin monia harvinaisina esiintyviä aspergilloosin ylä- ja alahengitysteiden tautimuotoja, joista allergiset ja invasiiviset ilmentymät sekä sieni-pallo (aspergillooma) ovat tavallisimpia. Ihmisillä todetaan usein aspergilloosille altistavina tekijöinä

yleiskuntaa ja immuunipuolustusta heikentävät sairaudet, kuten krooniset keuhkosairaudet ja syöpä, sekä elinsiirrot ja immuunivastetta vähentävät lääkitykset.^{15,16} Koirilla SNA:n taustalta ei yleensä löydy altistavaa sairautta tai yleistynyttä immuunipuutosta.⁴ Kyseessä on paikallinen, ei-invasiivisen *Aspergillus*-infektion aiheuttama primaarisairaus. SNA esiintyy vain harvoin sekundaarisena nenäontelon vierasesineen ja hammas- tai kasvainsairauden yhteydessä.^{2,13,17}

Aspergillus-sienen virulenssitekijät ja nenäontelon limakalvojen paikallisen immuunivasteen heikentyminen altistanevat SNA:lle. *Aspergillus fumigatus* tuottaa lukuisia homesienille tyypillisiä sienimyrkkyjä, jotka edesauttavat sienen eloonjäämistä. Tunnetuin ja eniten tutkittu lieenee gliotoksiini. Gliotoksiinin on todettu muun muassa heikentävän hengitysteiden limakalvosolujen värekarvatoimintaa ja häiritsevän fagosytoosia.¹⁸ Paikallisesta immuunipuolustuskyvyn heikkenemisestä huolimatta sienikasvuston ei ole todettu tunkeutuvan limakalvoon. Limakalvoilla havaitaan voimakas tulehdusreaktio, jossa on pääasiassa makrofageja, lymfosyyttejä ja plasmasoluja, mutta neutrofiilisiä granulosyyttejäkin voi esiintyä.¹⁹ Immunohistokemialliset tutkimukset ovat osoittaneet tyypin yksi auttaja-T-soluvasteen olevan hallitseva, mikä johtaa useiden tulehdusvälittäjäaineidentuotannon lisääntymiseen ja sitä kautta fagosytoosin käynnistymiseen.¹⁹⁻²¹ Tämä osaltaan estänee *Aspergillus*-sientä tunkeutumasta limakalvoon ja aiheuttamasta systeemistä infektiota, mutta itse tulehdusvasteella sitä vastoin voi olla kohtalokkaitakin seurauksia nenäkuorikkotuhosta aina nenä- ja otsaonteloa reunustavan luuston syöpymiseen saakka. Pahimmillaan luu syöpyy kokonaan, jolloin tulehdus leviää kohti silmäkuopan alueen pehmytkudoksia ja aivoja.^{17,22,23}

Infektion uskotaan leviävän suoraan nenäontelosta otsaonteloon, koska useimmissa tapauksissa sienikasvusto on todettu vain nenäontelossa tai sekä nenäontelossa että otsaontelossa. Otsaontelomuutoksia tavataan jopa 74–78 %:ssa tapauksista.²² Johnson ym.³ totesivat *Aspergillus*-sienikasvustoa 17 %:lla koirista pelkästään otsaontelosta, mutta tietokonetomografiatutkimuksen perusteella näilläkin infektioiden pääteltiin kulkeneen otsaonteloon nenäontelon kautta.

Oireet

SNA voi kroonistua helposti. Tyypilliset oireet ovat runsas märkälimainen ja ajoittain verinen sierainvuoto. Vuoto alkaa yleensä toispuolisena, mutta voi myöhemmin muuttua molemminpuoliseksi. Kirsun alueen haavaumia ja depigmentaatiota todetaan usein, ja kuonon sekä otsan alueeseen voi liittyä koputusarkuutta. Yleisoireina saattaa esiintyä alakuloisuutta ja ruokahalun heikkenemistä. Pitkälle edenneissä tapauksissa voidaan luustovaurion seurauksena havaita harvinaisina oireina kyynelvuotoa kyynelkanavan tukkiutuessa, kuonon ja päänaalueen epämuotoisuutta sekä silmän pullistumista ulospäin. Infektion leviäminen aivoihin voi aiheuttaa kohtauksia.²⁴

Diagnostikkaa

SNA:n erottaminen muista nenäontelosairauksista voi olla haastavaa. Nenäontelon kasvaimet, idiopaattinen lymfoplasmasytäärinen riniitti, nenäontelon vierasesine tai hammasjuuripaise muistuttavat oireiltaan SNA-tautia.⁴

Tällä hetkellä SNA:lle ei ole olemassa yhtä varmaa diagnostista testiä, ja diagnoosin tulisikin perustua esitietojen ja kliinisten löydösten ohella useamman tutkimusmenetelmän löydöksiin.^{4,7,24} Sierainvuotopotilaalta on hyvä määrittää perusveriarvot yleiskunnon ja mahdollisten elimellisten



KUVA 1 FIGURE

Tietokonetomografialla tuotettuja poikkileikkauskuvia nenäontelon etu- (1A) ja keskivaiheilta (1B) sekä otsaontelosta (1C). Kuvien muodostamiseen on käytetty luualgoritmiä, ja kuvan ikkunointi (harmaasävyasteikko ja kontrasti) on säädetty luisten kohteiden näkymiseen sopivaksi (ikkunan leveys 3500 HU, ikkunan keskitys 500 HU).

Vasemmassa nenäontelossa ei ole nähtävissä normaalia nenäkuorikkorakennetta (vertaa oikeaan nenäonteloon kuvassa 1A) ja useita pehmytkudoksen tiivyyden omaavia massamaisia muutoksia voidaan todeta (1A, *). Nenäontelon väliseinä on vinoutunut oikealle (1A, keltainen nuoli).

Nenäontelon keskivaiheilla (1B) nähdään nenäkuorikkotuboa sekä vasemmalla että oikealla (1B, punaiset nuolet). Nenäontelon väliseinä on vinoutunut oikealle (1B, keltainen nuoli), ja siinä on havaittavissa väliseinän luisen osan (vannashuu) harventumista.

Vasemmassa otsaontelossa on nestettä, mikä osoittaa taudin levinneen otsaonteloon (1C, x). Seulaluun seulalevy (lamina cribrosa) on ehjä (1C, vihreä nuoli).

Transverse computed tomography images of the anterior (1A) and middle (1B) region of the nasal cavities and frontal sinuses (1C). The images were obtained by using a bone algorithm, and the window setting of the image (gray scale and contrast) was optimized to examine bony structures (window width 3500 HU, window level 500 HU).

No normal turbinate structures can be seen in the left nasal cavity (compare with the right nasal cavity in the picture 1A) and several mass-like soft tissue densities are present (1A, *). The nasal septum is deviated to the right (1A, yellow arrow).

In the middle region of the nasal cavities there is destruction of the turbinates both on the left and right (1B, red arrows). The nasal septum is deviated to the right (1B, yellow arrow) and in addition, lysis of the bony part of the septum (vomer bone) can be noted.

There is fluid in the left frontal sinus indicating the spread of the disease process to the frontal sinus (1C, x). The cribriform plate of the ethmoid bone is intact (1C, green arrow).

sairauksien kartoittamiseksi. Ennen tähytystä suositellaan veren hyötymisaikojen (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika ja tromboplastiiniaika) mittausta.²⁵

Diagnostista kuvantamista tehtäessä on syytä huomioda, että kuvaus on parasta suorittaa ennen nenäontelon käsittelyä, koska nenäontelon huuhtelu ja toimenpiteistä hyvinkin helposti aiheutuva limakalvon verenvuoto voivat johtaa virheellisiin tulkintoihin.⁵ Röntgenkuvaa voidaan käyttää alustavaan erotusdiagnostiikkaan. Nenäontelo kuvataan sekä dorsoventraalisesti kasetti suussa että ventrodorsaalisuunnassa suu auki ja koko kallo lateraali-, dorsoventraali- ja ventrodorsaaliprojektioissa.²⁶

SNA:lle tyypillinen röntgenlöydös on nenäkuorikkorakenteiden häviäminen, joka havaitaan alueellisina röntgenharvoina muutoksina. Nenäontelossa voidaan todeta epänormaalia pehmytkudostiiviyttä ja onteloitumista sekä ympäröivissä luissa liikakasvua ja syöpymistä.⁵ Otsaontelo saadaan parhaiten kuvattua rostrokaudaalisessa projektiossa, mutta röntgentutkimus saattaa antaa virhepositiivisia ja -negatiivisia tuloksia otsaontelomuutoksista.^{5,17} Nenäontelon viersesineen, hammasjuuren paiseen, idiopaattisen lymfoplasmasytärisen riniitin, kasvaimen ja SNA:n erottelu röntgenologisesti saattaa olla vaikeaa, koska niissä kaikissa voidaan todeta vaihtelevia määriä pehmyt-

kudostiiviyttä ja samankaltaisia luustomuutoksia.²⁶ Hammasjuuren paiseita epäiltäessä on aluksi varmintä suorittaa perusteellinen hammasutkimus ja erillinen hampaiden röntgenkuvaus.

Tietokonetomografia- ja magneettikuvaus antavat kaksiulotteista röntgenkuvaa yksityiskohtaisempaa tietoa nenä- ja otsaontelon limakalvomuutoksista, luustovaurion laajuudesta, seulaluun seulalevyn (lamina cribrosa) eheydestä ja mahdollisesta tulehduksen leviämisestä aivoihin.^{5,17} Tietokonetomografia- ja magneettikuvauksen avulla voidaan myös tarkemmin määrittää näytepalojen ottoalue.²⁵

Tietokonetomografia- ja magneettikuvauksen tulokset ovat olleet

samankaltaisia arvioitaessa SNA:n aiheuttamien vaurioiden laajuutta. Tietokonetomografiakuvaus on kuitenkin magneettikuvausta parempi tutkimusmenetelmä arvioitaessa luustomuutoksia, etenkin luun syöpymisen tai luisten rakenteiden vinoutumista. Koska luustomuutokset on tärkeä huomioida hoitomuotoa valittaessa, on tietokonetomografia suositeltavampi kuvantamismenetelmä tutkittaessa kroonisia nenä- ja otsaontelon sairauksia.^{5,22,27} SNA:ssa tyypillisiä tietokonetomografialöydöksiä ovat keskivaikea- tai vaikeasteinen onteloiva nenäkuorikkotuho, vaihteleva määrä nestettä ja epänormaalia pehmytkudostiiviyttä nenä- ja otsaontelossa, limakalvojen paksuuntuminen sekä nenäonteloa ympäröivien luiden ja otsaluun liikakasvu tai syöpyminen. Muutokset voivat esiintyä vain toisessa tai molemmissa nenä- ja otsaonteloissa.^{5,22} Alkuvaiheen SNA:ta voi olla vaikea erottaa idiopaattisesta lymfoplasmasytäarisestä tai vierasesineen aiheuttamasta riniitistä. Kummassakin taudissa tietokonetomografiakuvis- sa nähdään yleensä SNA:a lievempiasteista nenäkuorikkotuhoa sekä pehmytkudostiiviyttä ja nesteen kertymistä nenäonteloon.²⁸⁻³⁰ Jopa 42 %:lla idiopaattista lymfoplasmasytäarista riniittiä sairastavista koirista on todettu nesteen kertymistä otsaonteloon.³⁰ Pahanlaatuiset nenä- ja otsaontelon kasvaimet erottuvat SNA:sta selvästi useimmiten toispuolisina, homogeenisina pehmytkudosmuutoksina, jotka voivat ulottua etenkin nenänieluun, silmäkuopan alueelle ja otsaonteloon. Kasvaimet aiheuttavat tyypillisemmin luiden syöpymistä kuin liikakasvua. On kuitenkin syytä huomioida, että kasvainten kuvantamislöydökset voivat toisinaan olla hyvin samankaltaiset kuin SNA:ssa. SNA ja kasvaimet ovat todennäköisimmät erotusdiagnoosivaihtoehdot, mikäli tietokonetomografiakuvis- sa todetaan nenäontelon väliseinän tuhoutuminen, vakavia vaurioita nenä- ja otsaontelossa

ja seulaluun seulalevyssä tai sairausprosessi ulottuu silmäkuopan alueelle.^{28,29}

Rinoskopia eli nenäontelon tähyystys on paras diagnostinen toimenpide sienikokkareiden toteamiseksi ja paikantamiseksi. Se mahdollistaa näytteenoton suoraan sienikasvustosta. Potilaalta tähyystetään yleisanestesiassa ensin suun kautta nenänielu ja tämän jälkeen sierainten kautta molemmat nenäontelot. Nenänielun tähyystys tehdään tavallisesti 5,0 mm:n läpimitaisella tai pienemmällä taipuisalla tähystimellä,³¹ mutta koiran koosta riippuen voidaan käyttää suurempaa, jopa 9,5 mm:n paksuista tähyshintä. Tähystin työnnetään suun kautta pehmeän kitalaen päälle, jolloin päästään tarkastelemaan nenänielua ja nenänieluaukkoja (koana-aukot).^{3,31} Nenäontelon tähyystyksessä on parasta käyttää 2,7 mm:n läpimitaista 0–30 asteen jäykkää tähyshintä.^{3,25,31} Jäykällä tähystimellä on mahdollista tähyystää myös nenänielu nenäontelon kautta.²⁵ Tähyystyksessä voidaan havaita SNA:lle tyypilliset löydökset, kuten nenäkuorikkojen ja nenäontelon väliseinän tuhoutuminen, limakalvon rosoisuus, märkälimainen erite sekä väriltään valkoinen, keltainen, vihertävä tai musta, tiiviisti pakkautuneesta sienirihmastosta muodostunut kokkareinen sienikasvusto limakalvon pinnalla.^{5,23,32} Voimakas kuorikkotuho saattaa mahdollistaa otsaontelon tähyystyksen taipuisalla tähystimellä, mutta otsaontelon tutkiminen jäykällä tähystimellä on vaikeaa.³ Tapauskohtaisesti tähyystyksessä voidaan myös nähdä kasvainmuutokset tai vierasesine.²⁵ Vaikea-asteinen lymfoplasmasytäarinen riniitti voi aiheuttaa SNA:a vastaavaa kudostuhoa, mutta sieninfektioille tyypillisiä kasvustoja ei havaita.³⁰

Rinoskopian yhteydessä otetaan useita näytepaloja molempien nenäonteloiden limakalvoilta sekä sienikokkareista. Näytteenottopihdeissä olisi hyvä olla kuppimainen,

vähintään 3 mm:n suuruinen kärkiosa mahdollisimman edustavan näytteen saamiseksi. Tähyystimen työskentelykanava helpottaa näytteenottoa, mutta sen kautta otettu kudostuho voi olla liian pienikokoinen histopatologista tutkimusta varten. Limakalvonäytteet on syytä ottaa tähyystimen kanssa suorassa näköyhteydessä.²⁵ Jos näytteitä otetaan sokkona tulee koiran kuonon pituus sieraimista mediaaliseen silmäkulmaan mitata eikä näytteenottopihtejä pidä työntää tätä pituutta syvemmälle, koska vaarana on seulaluun seulalevyn rikkoutuminen.³¹

On pidettävä mielessä, että nenäontelon tähyystyksellä saadaan vain rajallista tietoa sairauden laajuudesta, eikä nenäonteloa ympäröivän luuston muutoksia voida arvioida.⁵ SNA:n rajoituksessa otsaonteloon ei diagnoosia voida tehdä rinoskopian avulla.³ Lisäksi runsas, märkäinen tai verinen sierainvuoto voi estää tarkan näkyvyyden nenäontelossa ja peittää alleen sienikasvustot, vierasesineen ja limakalvomutokset. Tähyystyksessä näkyvyyttä voidaan parantaa huuhtelemalla nenäonteloa tähyystimen ilma-vesikanavan kautta keittosuolaliuoksella.²⁵ On kuitenkin huomioitava, että huuhtelutoimenpide voi myös vaikeuttaa diagnoosin tekoa, koska esimerkiksi mahdollinen vierasesine voi huuhtoutua huuhtelunesteen mukana pois.

Sytologinen ja histopatologinen tutkimus tarjoavat suoran menetelmän sienihyfyjen toteamiseen. SNA:n diagnoosin varmistaminen perustuu Aspergillus-sienelle tyypillisen morfologian tunnistamiseen sekä erikoisvärjäyksiin (esimerkiksi PAS, GMS),³ jotka värjäävät sienirakenteet. Menetelmien tarkkuus lähentelee 100 %:a, mutta herkkyys korreloi vahvasti näytetyypin ja -laadun kanssa. Sokkona vanupui- kolla otetun nenäontelonäytteen sytologian herkkyys on vain 20 %, kun taas tähyystyksen yhteydessä suoraan sienikasvustosta otettu harjaintosolunäyte tai näytepala



KUVA 2 FIGURE

Rinoskopiakuva valkoisesta sienikokkareesta vasemmassa nenäontelossa. Limakalvo on rosainen ja verestävä.

Rhinoscopic image of a white fungal plaque in the left nasal cavity. The mucosa appears rough and it is bleeding.

antavat herkkyudeksi 93 %³ ja 100 %.⁶ Limakalvonäytteissä tavataan sieneen viittaavia löydöksiä vain harvoin, todennäköisimmin sienien noninvasiivisuudesta johtuen.^{3,19}

Sieniviljely saattaa antaa vääriä negatiivisia mutta myös vääriä positiivisia tuloksia. Viljelynäytteet tulee ottaa tähystyksen yhteydessä suoraan sienikasvustosta ja näytettä on inkuboitava huoneenlämpötilaa korkeammassa lämpötilassa, jolloin saavutetaan paras herkkyys ja tarkkuus viljelytulokselle. Kun viljely on tehty 30°C:ssa, testin herkkyudeksi on ilmoitettu kahdessa tutkimuksessa 81 %³² ja 96 %.¹⁰ 37°C:ssa viljelyn herkkyudeksi on saatu 88 % ja tarkkuudeksi 100 %.¹²

Seerumin *Aspergillus fumigatus*-IgG-vasta-aineiden määrittämistä voidaan käyttää diagnostisena apuna, mutta serologiaa pidetään epäluotettavana sensitiivisyyden ja spesifisyyden vaihtelusta johtuen. Agargeeli-immunodiffuusioteknikka (AGID) on ollut laajalti käytössä.^{10,32} Menetelmässä vasta-aineiden kvantitointi ei ole mahdollista, mitä pidetään testin puutteena.³³ Testiherkkyys on melko pieni, 67–76 %:n luokkaa, mutta vääriä positiivisia tuloksia tavataan harvoin.^{32,33} ELISA:n (enzyme linked

immunosorbent assay) on raportoitu olevan AGID-testiä herkempi, joskin hieman epäspesifisempi.³³

Aspergillus-sienien DNA:n määrittäminen nenäontelon limakalvonäytteestä ja verestä polymeerasiketjureaktion (PCR) avulla on tutkittu SNA:n diagnostiikassa. Toistaiseksi menetelmä ei ole tuonut lisäapua SNA:n diagnostiikkaan, koska *Aspergillus fumigatus*in DNA-määrittäminen herkkyys kudoksenäytteestä ja verestä on vain 50 % ja 21 %.¹⁴

Hoito

SNA:n hoitoon käytetään atsoli-johdoksia, jotka estävät sienien soluseinämän rakenneosan, ergosterolin, synteesiä ja siten sienien kasvua.³⁴ Systeemisten lääkkeiden teho on todettu kohtalaisen heikoksi, ja hoito vaatii useita kuukausia kestäviä lääkitysjaksoja. Huono teho johtunee sienikasvuston noninvasiivisuudesta, mikä rajoittaa sienilääkkeiden tunkeutumista sienikasvustoon.^{19,35} Suun kautta annosteltuna itrakonatsolilla paranemisen todennäköisyys on noin 70 %,³⁶ kun taas ketokonatsolilla saavutetaan vain noin 40–50 %:n teho.^{36,37} Koska suun kautta annosteltujen sienilääkkeiden teho ei ole riittävä ja lääkitys saattaa pitkäaikaiskäytössä aiheuttaa haittavaikutuksia muun muassa maksaan, on pyritty kehittämään yhä tehok-

kaampia paikallishoitoja.¹³

Tämän hetkinen suositus on hoitaa SNA paikallisesti atsoli-johdoksilla, joiden ajatellaan tunkeutuvan paremmin sienikasvustoon paikallisesti annosteltuna.^{7,9,10,35} Käyttökelpoisia lääkkeitä ovat 1-prosenttinen klotrimatsoli^{10,38} sekä 1- ja 2-prosenttinen enilkonatsoli.^{23,39} Myös 10-prosenttista enilkonatsolia on kokeiltu.³⁵ Klotrimatsoliliuosvalmisteita, jotka sisältävät propyleeniglykolia, ei kuitenkaan tule käyttää, koska propyleeniglykoli ärsyttää voimakkaasti limakalvoja aiheuttaen ulseeraatiota ja jopa henkeä uhkaavaa nielun turvotusta.⁴⁰

Paikallishoitoon on kuvailtu kirjallisuudessa useita samantapaisia, hieman toisistaan poikkeavia tekniikoita.^{8,23,38} Nenäontelo tyhjenetään sienikokkareista ja kuolleesta kudoksesta tähystinohjauksessa pihtien ja imukettrin avulla sekä huuhdellaan runsaalla 0,9-prosenttisella keittosuolaliuksella.²³ Tämän jälkeen kumpaankin nenäonteloon annostellaan koiran koosta riippuen keskimäärin 50–60 ml paikallishoitoon tarkoitettua nestemäistä sienilääkettä nenäonteloon työnnettujen infuusiokatetrien kautta. Molemmat nenäontelot huuhdellaan lääkeliuoksella riippumatta siitä, onko sieni-infektio todettu vain toisessa vai molemmissa nenäonteloissa. Lääkkeen annetaan vaikuttaa tunnin ajan ja potilaan päätä tai potilasta käännetään 15 minuutin välein 90 astetta lääkkeen tasaisen leviämisen varmistamiseksi.⁴¹

Tutkimuksesta riippuen otsaontelon lääkehoito on toteutettu joko liuosvalmisteella, emulsiovoiteella, tai molemmilla.^{8-11,38,39,42} Otsaluuhun porataan reikä otsaluun poskihäärakkeen (processus zygomaticus) ja otsan keskilinjan muodostaman yhdysviivan keskikohtaan.³ Sissnerin ym.⁸ kuvaileman tekniikan mukaan sienikokkareet poistetaan otsaontelosta kyretoimalla ja otsaontelo huuhdellaan nenäontelon tapaan runsaalla keittosuolaliuksella.

Tämän jälkeen otsaonteloa huuhdellaan 1-prosenttisella klotrimatsoliliuoksella porausaukkoon asennetun katetrin kautta 5 minuutin ajan. Liuosta annostellaan otsaonteloon 25 ml alle 10 kg painaville ja 50 ml yli 10 kg painavilla koirille. Huuhtelun jälkeen otsaonteloon pannaan 1-prosenttista klotrimatsolivoidetta seuraavasti: 10 g alle 10 kg painaville ja 20 g yli 10 kg painaville koirille.⁸ Vaihtoehtoisesti otsaonteloa huuhdellaan klotrimatsolilla porausaukon kautta samanaikaisesti nenäontelohuuhtelun kanssa tunnin ajan, kuten Pomrantz ym. tekivät.¹⁰ Liuosta annetaan 25 ml sekä otsaonteloon.¹⁰ Otsaontelo voidaan lääkittää ja tyhjentää sienikokkareista myös nenäontelon kautta, mutta otsaonteloon pääsy tätä kautta edellyttää mittavampaa nenäkuorikkotuhoa. Tyhjentämisen jälkeen Zonderland ym.²³ huuhtelivat nenäontelohuuhtelun yhteydessä otsaontelon 2-prosenttisellä enilkonatsoliliuoksella endoskopiaohjauksessa asennettujen infuusiokatetrien kautta. Billen ym.⁹ applikoivat 1-prosenttisen bifonatsolivoiteen otsaonteloon endoskopiaohjauksessa nenäontelon kautta huuhdeltuaan ensin nenäonteloa tunnin ajan 2-prosenttisellä enilkonatsoliliuoksella.

Lääkehuuhtelutoimenpiteen lievinä haittoina on raportoitu lääkkeen valuminen nenä- ja suuonteloa yhdistävää käytävää (ductus incisivus) ja kyynelkanavaa (ductus nasolacrimalis) pitkin sekä katetrien ohi nenänieluun.²³ Emulsiovoiteen käytöstä voi seurata voiteen pursuaminen ulos porausreiästä ja lievää ihonalaista ilmapöhöä.⁸ Toimenpiteen jälkeen voi ilmetä runsasta nenäverenvuotoa, märkäläimäistä sierainvuotoa ja pärskimistä, jotka usein helpottavat noin 1–14 vuorokauden aikana.^{8,23} Hermostollisia oireita voi ilmaantua, jos seulaluu seulalevy on vaurioitunut ja lääkettä on joutunut kallo-onteloon. Paikallishoitoa on täten syytä välttää, jos seulalevy

on rikki.^{9,38} Nenäontelon limakalvoon voi muodostua rakkuloita, haavaumia ja arpikudosta, jotka havaitaan kontrollitähystyksen yhteydessä.^{4,23}

Systeemilääkkeitä on käytetty paikallishoidon rinnalla vaihtelevasti: joko ketokonatsolia 10 mg/kg 12 tunnin välein tai itrakonatsolia 5 mg/kg 24 tunnin välein useamman viikon ajan.^{9,11} Systeemilääkitys on myös saatettu lisätä hoitoon, jos ensimmäisen tai toisenkaan paikallishoitokerran jälkeen ei selvää paranemista ole tapahtunut tai jos sieni-infektio on uusiutunut.^{23,42}

Seuranta ja ennuste

Yhdessä seurantatutkimuksessa noin puolelle potilaista jäi lievää nenäoireilua onnistuneen aspergilloosihoiton jälkeen, useimmiten märkäläimäistä nenävuotoa ja pärskimistä.⁴² Onnistuneesta *Aspergillus*-sienen eliminaatiosta huolimatta tulehdus voi jatkua limakalvolla, ja mittavan nenäkuorikkotuhon sekä jatkuvan tulehduksen takia limakalvo on myös herkempi sekundaarisille bakteerinfektioille.^{23,42} Jopa 90 %:lla koirista on SNA:n diagnoosihetkellä todettu olevan sekundaarinen bakteeri-infektio, joka voi jatkua onnistuneen aspergilloosihoiton jälkeen ja aiheuttaa jatkuvaa sierainvuotoa.²³ Koska sekundaariset bakteeri-infektiot ovat yleisiä ja oireet melko usein jatkuvat paikallishoidon jälkeen, suositellaan, että hoitovastetta seurataan tähystyksen avulla kuukauden välein, kunnes sienikokkareita ei enää todeta.^{9,23,38} Pomrantz ym. toistivat paikallishoidon jokaisella kontrollitähystyskerralla, mutta totesivat tämän tarpeettomaksi niillä potilailla, joilla sienikokkareita ei todettu.¹⁰ Kirjallisuudessa on kuvattu tapauksia, joilla SNA:n oireet ilmenevät uudestaan kahden tai useamman kuukauden^{10,42} tai jopa neljän vuoden oireettoman jakson jälkeen.⁴³ On epäselvää, onko kyseessä uusi infektio vai relapsi.

Oireiden alkaessa useamman kuukauden kuluttua uudelleen lienee uusi infektio kuitenkin todennäköisempi vaihtoehto.^{10,43}

SNA:a sairastavan potilaan ennusteen arviointi on osoittautunut vaikeaksi. Tuoreen retrospektiivisen tutkimuksen mukaan potilaan nuori ikä parantaa ennustetta, mutta oireiden kesto, taudin vaikeusaste ja leviäminen otsaonteloon eivät vaikuta ennusteeseen.¹¹ Ennustetta on yritetty arvioida tietokonetomografiatutkimuksen avulla laaditun pisteytysjärjestelmän keinoin, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia.^{38,39} Oleellista hyvän hoitotuloksen saavuttamiseksi lienee mahdollisimman täydellinen nenä- ja otsaontelon tyhjentäminen sienikasvustosta ja lääkevalmisteen tasainen leviäminen kaikkialle nenä- ja otsaonteloon, mikä mahdollistaa lääkkeen vaikutuksen jäljelle jääneeseen sienirihmastoon.^{9,11} Liuosvalmisteiden leviämistä nenä- ja otsaontelossa on tutkittu. Lääkkeen leviäminen on epätasaista nenäontelossa, ja se valuu nopeasti otsaontelosta nenäonteloon, mikä tulee ottaa huomioon käytettäessä pelkkää liuosvalmistetta. Nenä- ja otsaontelon huuhteluun käytetty keittosuolaliuos tulee imeä pois mahdollisimman huolellisesti ennen lääkkeen antoa, koska se voi häiritä lääkkeen tasaista leviämistä. Lääkkeen vaikutusajalla ennen sen pois huuhtoutumista on todennäköisesti myös merkitystä, mutta sopivinta vaikutusaikaa ei tunneta.³⁵ Emulsiovoiteen ajatellaan viskoosimpana lisäävän lääkkeen vaikutusaikaa liuosvalmisteeseen verrattuna.^{8,9,44}

Tutkimusnäytön mukaan nenä- ja otsaontelon yhdistelmähoito on paras paikallishoidoista. Sen kokonaisennuste on yleisesti ottaen hyvä, tutkimuksesta riippuen 83–100 %.^{8,9,23,38,39,42} Iso osa koirapotilaista näyttää tarvitsevan kaksi tai kolme hoitokertaa 3–4 viikon välein,^{9,11,23,42} mutta

potilaan paraneminen voi vaatia kuusikin hoitokertaa.¹¹ Myös pelkästä emulsiovoiteen käytöstä ilman lääkehuuhtelua on julkaistu käyttökokeuksia, mutta tämä ei kuitenkaan riittäne potilaille, joilla sienikasvustoa on paljon.⁹

POTILASTAPAUS

Kuusivuotias saksanpaimenkoiraurros tuotiin lokakuussa 2008 Helsingin yliopistolliseen eläinsairaalaan jatkotutkimuksiin puoli vuotta kestäneen toispuolisen märkälimaisen sierainvuodon takia. Erite oli ollut ajoittain verensekaista. Potilas oli tutkittu useamman kerran, ja nenäontelo oli tähytetty kolme kertaa puolen vuoden aikana. Kolmannen tähytyskerran yhteydessä nenäontelo ja yläkulmahampaiden juuret oli röntgenkuvattu ja nenäontelon limakalvolta oli otettu näytepalat. Kudosnäytteiden histopatologinen diagnoosi oli voimakasasteinen tulehdusreaktio, joka koostui pääasiassa neutrofiilisista granulosyyteistä ja plasmasoluista. Lisäksi näytteissä oli todettu hengitystie- ja rauhasepiteelin liikakasvua. Potilasta oli hoidettu useammalla eri antibioottivalmisteella (amoksisilliini-klavulaanihappo, kefaleksiini ja klindamysiini) 10 vuorokaudesta 6 viikkoon ilman kunnollista hoitovastetta.

Kliinisessä yleistutkimuksessa potilas pärski veristä, märkälimaista eritettä vasemmasta sieraimesta, mutta muutoin yleistutkimuksessa ei todettu normaalista poikkeavaa. Seerumin biokemiallisissa tutkimuksissa ja verenkuvassa ei ollut epänormaaleja löydöksiä. Veren hyttymisajat, plasman aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika ja veren tromboplastiiniaika olivat viitearvojen mukaiset.

Potilas nukutettiin kuvantamistutkimuksia varten. Esilääkitykseksi potilaalle annettiin levometadonia 0,3 mg/kg lihakseen (L-Polamivet vet 2,5/0,125 mg/ml,

MSD) ja anestesian induktioon alfaksalonia 1 mg/kg laskimoon (Alfaxan 10 mg/ml, Vétoquinol). Nukutuskaasuna käytettiin isofluraania (IsoFlo vet, Abbott) 100 %:n hapen kanssa. Nenäontelo ja kallo röntgenkuvattiin (Indigo 100 generaattori, CPI; RAD 14 röntgenputki, Varian; kuvanlukuhuohjelma ja kuva-levyt Fuji) laterolateraal- ja ventrodorsaalisuunnista sekä yläleuka suu auki ventrodorsaalisuunnasta. Vasemmassa nenäontelossa todettiin diffuusia pehmytkudoksen kaltaista tiivistymää ja nenäkuorikoiden vaurioitumista. Vasen otsaontelo oli samea. Potilalle tehtiin samassa anestesiassa nenä- ja otsaontelon varjoainetehosteinen (joheksoli, 700 mg I/kg, Omnipaque 350 mg I/ml, Amersham Health) helikaalitietokonetomografiakuvaus (Somatom Emotion Duo, 2-slice, Siemens). Potilas asetettiin vatsalleen, ja päästä otettiin rinnakkaisia, poikittaissuuntaisia leikkeitä sieraimista otsaontelon takapuolelle (tekniset asetukset: 130 kV, 110 mAs, leikepaksuus 2 mm, pitch 2, rotaatioaika 1 s).

Tietokonetomografiakuvissa nenäkuorikot olivat pääosin tuhoutuneet vasemmassa nenäontelossa (kuvat 1A ja 1B), mutta myös oikealla puolella nenäontelon takaosassa (kuva 1B). Nenäontelon väliseinä oli osittain oikealle vinoutunut ja luu harventunut (kuvat 1A ja 1B). Vasemmassa nenäontelossa erottui kolme pehmytsakudoksen tiiviyn omaavaa massamaista muutosta. Vasemmassa otsaontelossa todettiin nestettä, ja seula-luun seula-levy oli ehjä (kuva 1C). Löydösten perusteella kyseessä oli aggressiivinen nenäontelosairaus, jonka erotusdiagnooseina olivat aspergilloosi ja kasvaimet.

Tietokonetomografiakuvauksen jälkeen tähystimme potilaan nenä- ja otsaontelon. Ensin tähytettiin nenänielu ja nenänieluaukko suunkautta taipuisalla 9,5 mm:n paksuisella videoendoskoopilla (Olympus GIF-100, Olympus Europa GmbH).

Nenänielussa ja nenäontelon takaosassa ei todettu silmämääräisiä muutoksia. Nenäontelon tähystimme sierainten kautta 4,9 mm:n paksuisella videoendoskoopilla (Olympus GIF-N180, Olympus Europa GmbH) sekä 2,7 mm:n paksuisella 30°:een jäykällä tähystimellä (telescope ENDOWORLD VET 16 E, Karl Storz). Vasen nenäontelo oli epänormaalin avara nenäkuorikkotuhon seurauksena, ja nenäontelon takaosassa sekä otsaontelossa näkyi valkoista kokkaremaista massaa (kuva 2). Limakalvo oli rosainen ja verestävä. Oikealla puolella nenäkuorikot vaikuttivat pyörityneiltä ja turpeilta nenäontelon takaosassa, mutta limakalvon pinta oli normaali eikä nenäontelossa todettu vastaavaa valkoista massaa. Potilas sai kotiin kipulääkkeeksi karprofeenia 2 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa vajaan viikon ajan (Rimadyl vet 100 mg purutabletti, Zoetis) ja lisäksi doksisykliiniä 5 mg/kg (Doximycin 150 mg tabletti, Orion Pharma) kaksi kertaa vuorokaudessa seuraavaan vastaanottokäyntiin saakka.

Toimeenpiteen yhteydessä otetut näytepalat nenäontelon limakalvolta ja otsaontelon kokkaremaisesta massasta fiksoitiin formaliinilla. Kudospalojen histopatologinen diagnoosi oli voimakas krooninen granulomatoottinen tulehdus. Erillinen valkoinen kokkare muodostui sienihyffeistä. Löydökset ja sienihyffien morfologia viittasivat aspergilloosiin. Diagnoosin teossa käytettiin PAS ja GMS erikoisvärjäyksiä.

Kaksi viikkoa myöhemmin potilas tuotiin nenä- ja otsaontelon lääkehuuhteluun. Se suoritettiin yleisanestesiassa. Induktion yhteydessä potilas sai bakteeri-infektioiden ennaltaehkäisyyn ampisilliiniä 22 mg/kg suonensisäisesti (A-Pen 100 mg/ml, Orion Pharma). Potilaan anestesia oli edellisen käynnin mukainen. Potilas aseteltiin ensin vatsalleen katetrien asennus-

ta varten. Nenänieluun työnnettiin suun kautta 20 F Foley-katetri (Rüsch Gold Silkolatex 2-tie Nelaton -katetri pallolla) pehmeän ja kovan kitaleen rajalle. Molempiin sieraimiin työnnettiin 12 F Foley-katetreit (Rüsch Gold Silkolatex 2-tie Nelaton -katetri pallolla) ja syvemmälle nenäonteloon mediaalisen silmäkulman korkeudelle Rüsch Nelaton -infuusiokatetrit (CH 8) lääkevalmisteen infuusiota varten. Foley-katetrien pallot täytettiin ilmalla. Niiden tarkoitus oli estää lääkkeen valuminen nieluun ja ulos sieraimista. Nielu tukittiin sidetaitoksista valmistetulla nielu-tamponilla pitämään nenänielun Foley-katetri paikoillaan ja suojaamaan henkitorvi lääkekontaminaatiolta. Tämän jälkeen potilas aseteltiin selälleen lääkehuuhtelua varten. Molemmat nenäontelot täytettiin infuusiokatetrien kautta 2-prosenttisella laimennetulla enilikonatsoliliuoksella (Imaverol vet 100 mg/ml konsentraatti, Orion Pharma Eläinlääkkeet; laimennosliuos: NaCl 0,9 %). Lääkettä annettiin noin 50–60 ml kummallekin puolelle, kunnes lääkettä alkoi valua ulos sierainten Foley-katetreista. Tämän jälkeen Foley-katetreit ja infuusiokatetrit suljettiin letkunkuristimilla, ja lääkkeen annettiin vaikuttaa tunnin ajan potilaan maatesa selällään. Lopuksi potilas pidettiin mahallaan pää alaspäin 45° käännettynä, ja lääkkeen annettiin valua ulos noin 20 minuutin ajan.

Seuraavaksi potilas siirrettiin leikkaussaliin otsaontelon trepanaatiota varten. Ihoviilto tehtiin keskilinjaan silmän sisänurkan tasolta taaksepäin. Pehmytkudokset irrotettiin luukalvosta, minkä jälkeen porattiin 3,5 mm:n reikä otsaluuuhun (Electric Pen Drive Synthes). Trepanaatioreikää suurennettiin Kerrison-pihdeillä niin, että reiän halkaisija oli noin 7 mm. Otsaontelosta imettiin pois suuria määriä erittäin viskoosia harmahtavaa limaista materiaalia.

Tämän jälkeen otsaontelo kyretöitiin ja huuhdeltiin runsaalla (noin 500 ml) keittosuolaliuoksella (NaCl 0,9 %). Huuhtelun aikana ruskehtavaa sienimassaa imettiin pois trepanaatioaukon kautta ja huuhtelua jatkettiin, kunnes limaa ei enää havaittu silmämääräisesti huuhtelunesteessä. Huuhtelun jälkeen otsaontelo täytettiin klotrimatsolivoiteella, jota käytettiin yhteensä noin 20 g (Canesten 2 % emätinvoide, Bayer). Pehmytkudosten huuhtelun jälkeen haava suljettiin.

Leikkauksen lopussa potilaalle annettiin karprofeenia 3,5 mg/kg suonensisäisesti (Rimadyl vet 50 mg/ml, Zoetis). Potilas siirrettiin teho-osastolle seurantaan yön yli, minä aikana ei ilmennyt komplikaatioita. Karprofeeni-kipulääkitystä jatkettiin suun kautta 2 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa reilun viikon ajan. Potilaalle annettiin viikon kestävä klindamysiiniikuuri (Clindabuc 200 mg tabletti, Orion Pharma Eläinlääkkeet) annoksella 10 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Kuukauden kuluttua potilas tuotiin kontrolliin. Omistajan mukaan nenävuoto oli loppunut noin viikon kuluttua hoitotoimenpiteestä ja potilas voi hyvin ajoittaista pärskimistä lukuun ottamatta. Kontrollitähystyksessä sienikokkareita ei enää havaittu. Nenäontelon lääkehuuhtelu uusittiin hyvän hoitotuloksen varmistamiseksi, ja huuhtelu suoritettiin edellä kuvatulla tavalla. Puolentoista vuoden seurantajakson jälkeen potilas oli oireeton.

POHDINTA

Kroonisesta nenävuodosta kärsivä potilaamme edusti tyypillistä SNA:lle altista pitkäkuonoista koirarotua ja kuului lisäksi iältään sekä sukupuoleltaan riskiryhmään.^{4,11} Potilas oli lievää kausittaista allergista ihokutinaa lukuun ottamatta terve eikä tutkimuksissa ilmennyt immuunipuutokseen viit-

taavia löydöksiä kuten veren kuvan muutoksia.

Röntgenkuvassa todettu runsas pehmytkudostiiviys nenä- ja otsaontelossa sopi parhaiten SNA-tautiin tai kasvaimeen. Tietokonetomografiakuvauksen avulla nenä- ja otsaontelomuutokset voitiin varmistaa ja lisäksi kartoittaa muutosten laajuus ympäröivässä luustossa. Potilaalla todettiin tietokonetomografiassa SNA:lle tyypilliset kirjallisuudessa kuvatut löydökset: vaikea-asteinen nenäkuorikkotuho ja pehmytosatiiviyttä nenä- ja otsaontelossa.^{5,22} Tähtystyslöydös vastasi kirjallisuudessa kuvailtuja nenäontelomuutoksia, ja havaittujen sienimassojen perusteella voitiin vahvasti epäillä SNA:a.^{5,32} Diagnoosi varmistui histopatologisten löydösten perusteella, joten *Aspergillus fumigatus* -vasta-aineiden määrittäminen ja sieniviljely eivät olleet enää tarpeen. Tähtystyslöydösten ollessa epäselvät olisimme voineet harkita serologiaa ja sieniviljelyä diagnoosin tueksi.

SNA:n diagnostiikan vaikeutta kuvastaa hyvin se, että potilaan nenäontelo oli tähtystetty peräti kolme kertaa ennen Yliopistoliseen eläinsairaalaan tuloa eikä aiemmissa kudoksenäytteissä todettu sieni-infektiota. Vasta neljännellä tähtystyskerralla diagnoosi kyettiin varmistamaan histopatologisesti sienikokkarenäytteistä. Sienikasvuston ulkonäkö vaihtelee ajan myötä ja taudin alkuvaiheessa niitä voi olla vaikea erottaa märkälimaisesta eritteestä tähtystystutkimuksessa.⁵ Myös kudospalojen histopatologinen tutkimus jää usein negatiiviseksi aspergilloosin osalta, koska sieni ei tunkeudu limakalvoon¹⁹ ja sienihyytöt voi olla vaikea todeta ilman erikoisvärjäyksiä.

Vaikka tähän asti kirjallisuudessa raportoiduissa tapauksissa ei ole erityisemmin epäilty yhteyttä toistuvien antibioottilääkitysten ja SNA:n välillä, voidaan spekuloida,

että toistuvat antibioottilääkitykset altistavat SNA:lle. Nenäontelosairauksien bakteeri-infektiot ovat pääasiassa sekundaarisia; primaareja bakteeri-infektioita on todettu vain noin 1 %:lla,² ja useimmiten kyseessä on sekakasvu.²³ Aloitimme potilaallemme tähystyksen jälkeen doksisykliinilääkityksen, jonka toivoimme vähentävän sierainvuotoa doksisykliinin anti-inflammatorisen vaikutuksen vuoksi. Potilaamme nenäontelosta otetuista näytteistä olisi kuitenkin ollut syytä tehdä myös bakteeriviljely ja tarvittaessa herkkyyسمääritys potilaan pitkäkestoisten antibioottilääkitysten takia. Sekundaariset bakteeri-infektiot voivat jatkua sieninfektion hoidon jälkeenkin ja myös yhden bakteerilajin aiheuttamia infektioita on todettu.²³

Aspergillus-sienen hädässä on erityisen oleellista sienikokkareiden huolellinen poisto ja otsaontelon hoito, mikäli sieni on levinnyt otsaonteloon asti, kuten potilaallemme.^{9,11} Lisäksi tulee huomioda, että pahimmat SNA:n komplikaatiot aiheutuvat paitsi sienirihmaston aiheuttaman tulehduksen leviämisestä aivoihin, myös aivojen lääkekontaminaatiosta lääkehuuhtelun seurauksena. Zonderland ym.²³ ja Pomrantz ym.¹⁰ hoitivat ilman komplikaatioita kaksi koiraa, joilla oli todettu yhteys kallo-onteloon, mutta Mathews ym.³⁸ ja Billen ym.⁹ raportoivat koirista, joilla ilmeni neurologisia oireita lääkehuuhtelun jälkeen. Näin ollen SNA:a sairastavan potilaan otsaontelon infektio ja seulaluun seulalevyn eheys tulee varmistaa tietokonetomografia- tai magneettikuvauksella ennen paikallishoidon aloittamista.

Huuhtelimme potilaamme nenäontelon Mathews ym.⁴¹ kuvailemalla tavalla 2-prosenttisellä enilkonatsolilla (Imaverol vet 100 mg/ml konsentraatti, Orion Pharma Eläinlääkkeet), joka on toistaiseksi käyttökelpoisin SNA:n paikallishoitolääke Suomessa. 10 %:n enilkonatsolin käyttö ei

ole suositeltavaa, koska käyttökokemukset ovat vähäisiä ja suurempi konsentraatio saattaa ärsyttää kudosta.³⁵ Klotrimatsolia Suomessa ei ole saatavilla liuosvalmisteena artikkelin kirjoitushetkellä. Lääkityksen vaikutusta pidentääksemme täytimme potilaamme vasemman otsaontelon trepanaatioreiän kautta 2-prosenttisellä klotrimatsolivoiteella (Canesten 2 % emätinvoide, Bayer Consumer Care) Sissnerin ym.⁸ esittelemää menetelmää mukaillen. Tunnin mittainen nenäontelohuuhtelu yhdistettynä otsaontelon trepanaatioon, huuhteluun ja lääkitsemiseen on kuitenkin aikaa vievä prosessi ja altistaa potilaan pitkäkestoiselle anestesialle. Otsaontelon hoitotoimenpide on mahdollista tehdä myös nenäontelon kautta endoskopiaohjatusti ilman otsaontelon trepanaatiota, mutta sienikokkareiden poisto on tällä tekniikalla vaikeampaa ja edellyttää klinikolta runsasta kokemusta.³ Toimenpiteen jälkeen potilaille on useassa tutkimuksessa annettu vajaan viikon kestävä kuuri kefaleksiiniä.^{9,23,42} Potilaamme sai leikkauksen jälkeen klindamysiinilääkityksen, koska doksisykliini ei vähentänyt potilaan sierainvuotoa toivotulla tavalla ja klindamysiini oli aikaisemmista antibiooteista ainut, joka oli lievittänyt potilaan oireita lopettaen sierainverenvuodon. Tässä yhteydessä, mikäli mahdollista, olisi potilaamme antibioottivaltinta niin ikään ollut syytä perustua viljelytulokseen, etenkin pitkän sairaushistorian takia.

Potilas kävi kontrollitähystyksessä kolme kertaa puolen vuoden aikana; kaksi ensimmäistä kertaa kuukauden välein. Emme katsoe tarpeelliseksi uusia tietokonetomografiakuvausta, koska potilas oli oireeton ja videoendoskoopin kautta näkyvyys otsaonteloon oli esteetön nenäkuorikkotuhon seurauksena. Paikallishoidon toistaminen ensimmäisen kontrollitähystyksen yhteydessä ei todennäköisesti tuonut potilaan hoitoon lisähyötyä, koska

potilaalla ei kontrollikäynnillä enää todettu sienikokkareita. Kirjallisuudesta ei myöskään löydy tukea sille, että paikallishoidon uusiminen olisi sienikokkareiden puuttuessa tarpeellista.^{10,23} Viimeisin puhelin keskustelu omistajan kanssa käytiin vajaan vuoden kuluttua viimeisestä kontrollikäynnistä. Potilaan vointi oli hyvä eikä sierainvuotoa ollut ilmennyt. Kirjallisuudessa painotetaan sienikokkareiden huolellista poistoa ennusteeseen vaikuttavana tekijänä,^{9,11} ja koemme siinä onnistumisen olevan yksi tärkeimmistä syistä potilaamme hyvään hoitotulokseen.

KIITOKSET

Lämpimät kiitoksemme patologisesta tutkimuksesta ELL Outi Simolalle (Eläinlääketieteellisten biotieteiden osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto) sekä professori Thomas Spillmannille (Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto) avusta tähystystoimenpiteessä ja kuvien ottamisessa.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Susanna Alho, erikoistuva eläinlääkäri

susanna.alho@fimnet.fi

Artikkeli kuuluu kirjoittajan erikoistumisopintoihin

Mikael Morelius, ELL, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

Merja Laitinen, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

Maria Wiberg, ELT, pieneläinsisätautien dosentti

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

LÄHDEKIRJALLISUUS

1. Sharp NJH, Harvey CE, Sullivan M. Canine nasal aspergillosis and penicilliosis. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 1991;13:41–9.
2. Meler E, Dunn M, Lecuyer M. A retrospective study of canine persistent nasal disease: 80 cases (1998–2003). *Can Vet J.* 2008;49:71–6.
3. Johnson LR, Drazenovich TL, Herrera MA, Wisner ER. Results of rhinoscopy alone or in conjunction with sinuscopy in dogs with aspergillosis: 46 cases (2001–2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228:738–42.
4. Peeters D, Clercx C. Update on canine sinonasal aspergillosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007;37:901–16.
5. Saunders JH, Clercx C, Snaps FR, Sullivan M, Duchateau L, van Bree HJ ym. Radiographic, magnetic resonance imaging, computed tomographic, and rhinoscopic features of nasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225:1703–12.
6. De Lorenzi D, Bonfanti U, Masserdotti C, Caldin M, Furlanello T. Diagnosis of canine nasal aspergillosis by cytological examination: a comparison of four different collection techniques. *J Small Anim Pract.* 2006;47:316–9.
7. Sharman MJ, Mansfield CS. Sinonasal aspergillosis in dogs: a review. *J Small Anim Pract.* 2012;53:434–44.
8. Sissener TR, Bacon NJ, Friend E, Anderson DM, White RA. Combined clotrimazole irrigation and depot therapy for canine nasal aspergillosis. *J Small Anim Pract.* 2006;47:312–5.
9. Billen F, Guieu LV, Bernaerts F, Mercier E, Lavoue R, Tual C ym. Efficacy of intranasal administration of bifonazole cream alone or in combination with enilconazole irrigation in canine sino-nasal aspergillosis: 17 cases. *Can Vet J.* 2010;51:164–8.
10. Pomrantz JS, Johnson LR. Repeated rhinoscopic and serologic assessment of the effectiveness of intranasally administered clotrimazole for the treatment of nasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:757–62.
11. Sharman M, Paul A, Davies D, MacKay B, Swinney G, Barrs V ym. Multi-centre assessment of mycotic rhinosinusitis in dogs: a retrospective study of initial treatment success (1998 to 2008). *J Small Anim Pract.* 2010;51:423–7.
12. Billen F, Clercx C, Le Garerres A, Massart L, Mignon B, Peeters D. Effect of sampling method and incubation temperature on fungal culture in canine sinonasal aspergillosis. *J Small Anim Pract.* 2009;50:67–72.
13. Mathews KG, Sharp NJ. Canine nasal aspergillosis-penicilliosis. Kirjassa: Green CE, toim. Infectious diseases of the dog and cat, 3. painos. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006, 613–20.
14. Peeters D, Peters IR, Helps CR, Dehard S, Day MJ, Clercx C. Whole blood and tissue fungal DNA quantification in the diagnosis of canine sino-nasal aspergillosis. *Vet Microbiol.* 2008;128:194–203.
15. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:461–70.
16. Hodgson U. Aspergilluksen aiheuttamat keuhkosairaudet. Kirjassa: Kaarteenaho R, Brander P, Halme M, Kinnula V, toim. Keuhkosairaudet - diagnostiikka ja hoito, 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2013, 263–9.
17. Saunders JH, van Bree H. Comparison of radiography and computed tomography for the diagnosis of canine nasal aspergillosis. *Vet Radiol Ultrasound.* 2003;44:414–9.
18. Hof H, Kupfahl C. Gliotoxin in *Aspergillus fumigatus*: an example that mycotoxins are potential virulence factors. *Mycotox Res.* 2009;25:123–31.
19. Peeters D, Day MJ, Clercx C. An immunohistochemical study of canine nasal aspergillosis. *J Comp Pathol.* 2005;132:283–8.
20. Peeters D, Peters IR, Clercx C, Day MJ. Quantification of mRNA encoding cytokines and chemokines in nasal biopsies from dogs with sino-nasal aspergillosis. *Vet Microbiol.* 2006;114:318–26.
21. Peeters D, Peters IR, Helps CR, Gabriel A, Day MJ, Clercx C. Distinct tissue cytokine and chemokine mRNA expression in canine sino-nasal aspergillosis and idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2007;117:95–105.
22. Saunders JH, Zonderland JL, Clercx C, Gielen I, Snaps FR, Sullivan M ym. Computed tomographic findings in 35 dogs with nasal aspergillosis. *Vet Radiol Ultrasound.* 2002;43:5–9.
23. Zonderland JL, Stork CK, Saunders JH, Hamaide AJ, Balligand MH, Clercx CM. Intranasal infusion of enilconazole for treatment of sinonasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221:1421–5.
24. Day MJ. Canine sino-nasal aspergillosis: parallels with human disease. *Med Mycol.* 2009;47(Suppl 1):S315–23.
25. Rawlings CA. Diagnostic rigid endoscopy: otoscopy, rhinoscopy, and cystoscopy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:849–68.
26. Pownder S, Rose M, Crawford J. Radiographic techniques of the nasal cavity and sinuses. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006;21:46–54.
27. Drees R, Forrest LJ, Chappell R. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging for the evaluation of canine intranasal neoplasia. *J Small Anim Pract.* 2009;50:334–40.
28. Saunders JH, van Bree H, Gielen I, de Rooster H. Diagnostic value of computed tomography in dogs with chronic nasal disease. *Vet Radiol Ultrasound.* 2003;44:409–13.
29. Lefebvre J, Kuehn NF, Wortinger A. Computed tomography as an aid in the diagnosis of chronic nasal disease in dogs. *J Small Anim Pract.* 2005;46:280–5.
30. Windsor RC, Johnson LR, Hergesell EJ, De Cock HE. Idiopathic lymphoplasmacytic rhinitis in dogs: 37 cases (1997–2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2004;224:1952–7.
31. Benitah N. Canine nasal aspergillosis. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2006;21:82–8.
32. Pomrantz JS, Johnson LR, Nelson RW, Wisner ER. Comparison of serologic evaluation via agar gel immunodiffusion and fungal culture of tissue for diagnosis of nasal aspergillosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;230:1319–23.
33. Billen F, Peeters D, Peters IR, Helps CR, Huynen P, De Mol P ym. Comparison of the value of measurement of serum galactomannan and Aspergillus-specific antibodies in the diagnosis of canine sino-nasal aspergillosis. *Vet Microbiol.* 2009;133:358–65.
34. Tuominen RK, Männistö PT. Sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J, toim. Farmakologia ja toksikologia, 8. painos. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina; 2012, 949–60.
35. Sharman M, Lenard Z, Hosgood G, Mansfield C. Clotrimazole and enilconazole distribution within the frontal sinuses and nasal cavity of nine dogs with sinonasal aspergillosis. *J Small Anim Pract.* 2012;53:161–7.
36. Kuehn NF. Rhinitis in the dog. Kirjassa: Bonagura JD, Twedt DC, toim. Kirk's Current Veterinary Therapy XIV, 14. painos. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009, 609–16.
37. Sharp NJ, Sullivan M. Use of ketoconazole in the treatment of canine nasal aspergillosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1989;194:782–6.
38. Mathews KG, Davidson AP, Koblik PD, Richardson EF, Komtebedde J, Pappagianis D ym. Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically placed versus nonsurgically placed catheters for treatment of nasal aspergillosis in dogs: 60 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213:501–6.
39. Saunders JH, Duchateau L, Stork C, van Bree H. Use of computed tomography to predict the outcome of a noninvasive intranasal infusion in dogs with nasal aspergillosis. *Can Vet J.* 2003;44:305–11.
40. Barr S, Rishniw M, Lynch M, Bochnicky B. Questions contents of clotrimazole solution [kirje]. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;236:163–4.
41. Mathews KG, Koblik PD, Richardson EF, Davidson AP, Pappagianis D. Computed tomographic assessment of noninvasive intranasal infusions in dogs with fungal rhinitis. *Vet Surg.* 1996;25:309–19.
42. Schuller S, Clercx C. Long-term outcomes in dogs with sinonasal aspergillosis treated with intranasal infusions of enilconazole. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2007;43:33–8.
43. Schochet RA, Lappin MR. Delayed recurrence of nasal aspergillosis in a dog. *J Small Anim Pract.* 2005;46:27–30.
44. Mathews KG, Linder KE, Davidson GS, Goldman RB, Papich MG. Assessment of clotrimazole gels for in vitro stability and in vivo retention in the frontal sinus of dogs. *Am J Vet Res.* 2009;70:640–7.