

Centralni osteomijelitis baze lubanje

Iva LISIČAR¹⁾, dr. med., specijalizant
infektologije

Vladimir KRAJINOVIĆ¹⁾, dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije

Bruno BARŠIĆ¹⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije

¹⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran
Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

osteomijelitis baze lubanje
imunokompromitirani

Key words

skull base osteomyelitis
immunocompromised host

Primljeno: 2015–12–14

Received: 2015–12–14

Prihvaćeno: 2016–02–22

Accepted: 2016–02–22

Uvod

Osteomijelitis baze lubanje infekcija je u području dna lubanjske jame. Najčešće se javlja kao komplikacija upale vanjskog ili srednjeg uha, mastoiditisa ili sinuitisa, najčešće kod starijih bolesnika, dijabetičara i imunokompromitiranih. Uzročnici su u 50 – 80 % slučajeva *Pseudomonas aeruginosa*, potom *Staphylococcus aureus* i gljive, od kojih najčešće *Aspergillus spp.* Prezentira se najčešće glavoboljom i kljenutima kranijalnih živaca. Bolest je rijetka. Najveće opisane serija bolesnika uključile su 42 [1] i 31 [2] bolesnika.

Prikazom naša tri bolesnika s osteomijelitisom lubanjske baze htjeli smo podsjetiti na ovu tešku bolest. Cilj nam je istaknuti kako se radi o entitetu koji je vrlo rijedak, teško se, i često kasno dijagnosticira i dugotrajno, ali ipak

Stručni rad

Centralni osteomijelitis baze lubanje infekcija je u području sfenoidne kosti i piramida temporalne kosti, koja se najčešće javlja kao komplikacija upale vanjskog ili srednjeg uha, mastoiditisa ili sinuitisa. Najčešći je uzročnik *Pseudomonas aeruginosa*. U radu su opisana tri bolesnika liječena u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagreb tijekom 2014. i 2015. godine. U sva tri bolesnika postoji imunokompromitirajući čimbenik koji je olakšao razvoj bolesti. Nadalje, kod svih je ispravna dijagnoza postavljena relativno kasno, zbog čega je i kasno započeto ispravno liječenje. Ipak, postignuta je regresija neurološkog ispada i poboljšanje kvalitete njihovih života. Osteomijelitis baze lubanje rijetka je i teška bolest koja može imati čak i smrtni ishod, stoga je vrlo važno kod bolesnika koji ima glavobolju, neurološki ispad i povišene upalne parametre na njega pomisliti, te potom ustrajati u dijagnostici i liječenju.

Central skull base osteomyelitis

Professional paper

Central skull base osteomyelitis is an infection localized to the sphenoid bone and the pyramids of the temporal bone. It usually occurs as a complication of otitis externa, otitis media, mastoiditis or sinusitis. The most common causative pathogen is *Pseudomonas aeruginosa*. We present three patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in 2014 and 2015. All patients were immunocompromised. Furthermore, in all three patients there was a delay in diagnosing skull base osteomyelitis and initiating appropriate treatment. However, after few months all patients improved in terms of nerve palsy and quality of life. Skull base osteomyelitis is a rare, but often severe condition, which can sometimes end in a fatal outcome. Therefore, it should be suspected in patients with headache, cranial nerve palsy and elevated inflammatory parameters, and persevere in establishing the right diagnosis and treatment.

uspješno liječi. Važno je postaviti kliničku sumnju, te ustrajati u dijagnostici i liječenju.

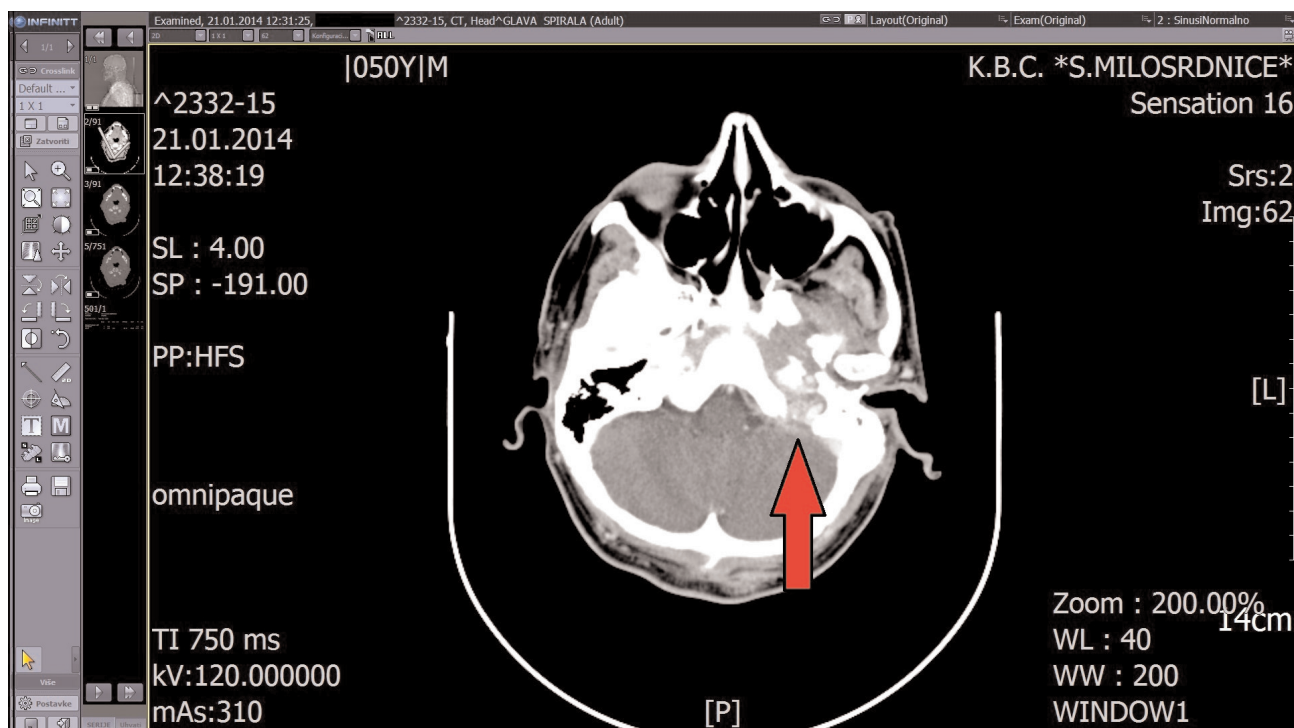
Prikaz bolesnika

Prvi bolesnik. Bolesnik u dobi od 51 godine, koji godinama boluje od dijabetesa ovisnog o inzulinu s razvijenim komplikacijama, od kolovoza 2013. godine liječio se zbog lijevostrane upale vanjskog uha. U studenom je učinjena miringotomija i implantirana ventilacijska cjevčica u lijevi bubnjić. Dobiven je purulentni sadržaj iz kojeg je izoliran koagulaza-negativni stafilokok. Zbog prisutnosti magnetskog materijala magnetska rezonancija (MR) je bila kontraindicirana, te je učinjena kompjuterizirana tomografija (CT) kojom je verificiran sadržaj u srednjem uhu, znaci

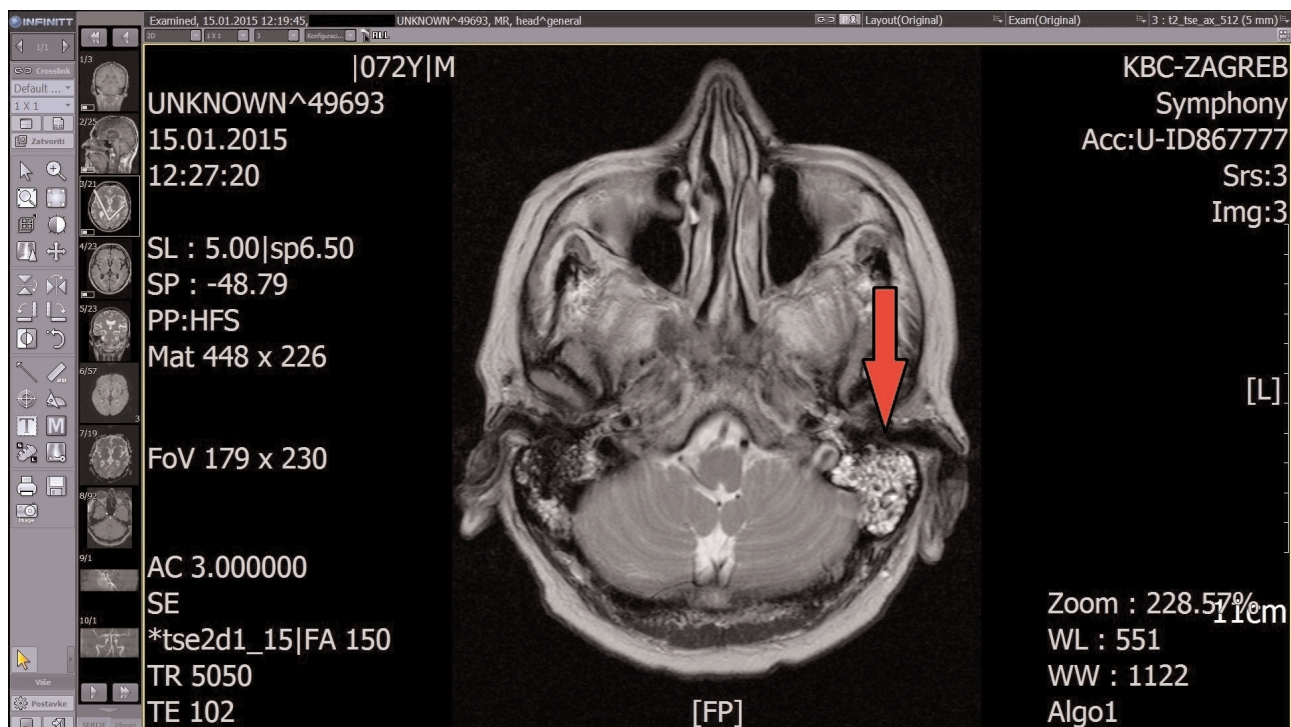
mastoiditisa, te patološka imbibicija koja se širila do klivusa i baze lubanje i zahvaćala parafaringealni i karotični prostor sve do jugularne jame (Slika 1). U daljnjem tijeku bolesti nastala je pareza, a potom i paraliza IV, VI, VII, IX i XII kranijalnog živca lijevo, te je bolesnik u prosincu 2013. godine hospitaliziran u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Liječen je parenteralno ceftazidimom i ciprofloksacinom unatoč čemu je bolest progredirala. Učinjena je transepifarinjska biopsija baze lubanje, a u dobivenom su materijalu uočene hife plijesni *Aspergillus fumigatus*. U liječenje je zatim uveden vorikonazol u dozi 2×300 mg (prva 2 tjedna i.v., a potom p.o.), te dolazi do djelomičnog poboljšanja neurološkog statusa. Planirano je ukupno trajanje terapije šest mjeseci, no kako se bolesnik počeo žaliti na bolove u zglobovima terapija je prekinuta. Dva tjedna kasnije uslijedilo je neurološko pogoršanje, te je vorikonazol vraćen u terapiju. Na kontrolnom pregledu tri mjeseca kasnije bolesnik se osjećao znatno bolje, neurološki je ispad djelomično regredirao, a zaostale su još lijevostrana pareza VI, VII, i IX kranijalnog živca. Na kontrolnim pregledima kroz godinu dana zaostala je promuklost, uz dobar oporavak pareza drugih kranijalnih živaca.

Drugi bolesnik. Bolesnik u dobi od 73 godine, od 2009. godine na imunosupresivnoj terapiji nakon transplantacije bubrega, od kraja 2013. godine žalio se na glavobolju i povremenu mučninu. Opsežna obrada učinje-

na je tek u siječnju 2015. zbog pojave dvoslika, disfagije i dizartrije. Učinjenom MR mozga verificirane su infiltrativne promjene kaudalnih dijelova apeksa piramida koje su se protezale od lateralnih rubova nazofarinksa s infiltracijom dna srednje lubanjske jame. Uočljivo je bilo i zadebljanje sluznice u pneumatiziranim apeksima piramida uz retenciju sekreta u srednjem uhu s lijeve strane zbog opstrukcije Eustachijeve tube (Slika 2). Na temelju opisanih promjena postavljena je sumnja na osteomijelitis baze lubanje. Učinjena je lumbalna punkcija, te je u uzorku likvora metodom *RealTime* PCR potvrđena prisutnost netuberkuloznih mikobakterija (*Mycobacterium spp.*) zbog čega je započeto liječenje tuberkulostaticima. Bolesnikovo se stanje unatoč liječenju pogoršavalo uz progresiju disfagije i razvoj kaheksije. Zbog navedenog je učinjena perkutana endoskopska gastrostomija kako bi se osigurala nutritivna potpora. Zbog sumnje na mukormikozu u liječenje je dodan i amfotericin B, a nakon definitivnog isključenja tuberkuloze (negativna kultura), liječenje je nastavljeno samo amfotericinom B i provedeno ukupno 9 tjedana. Bolesnik se osjećao bolje, mučnine su djelomično regredirale, poboljšao mu se apetit, te je došlo do porasta tjelesne mase, a neuroradiološki se pratila umjerena regresija infiltrata u zahvaćenom području. U lipnju 2015. godine javio se zbog pogoršanja disfagije i disfonije i pojave vrtoglavice i ataksije. U liječenje je ponovno uveden amfotericin B, koji je nakon mjesec dana zamijenjen posa-

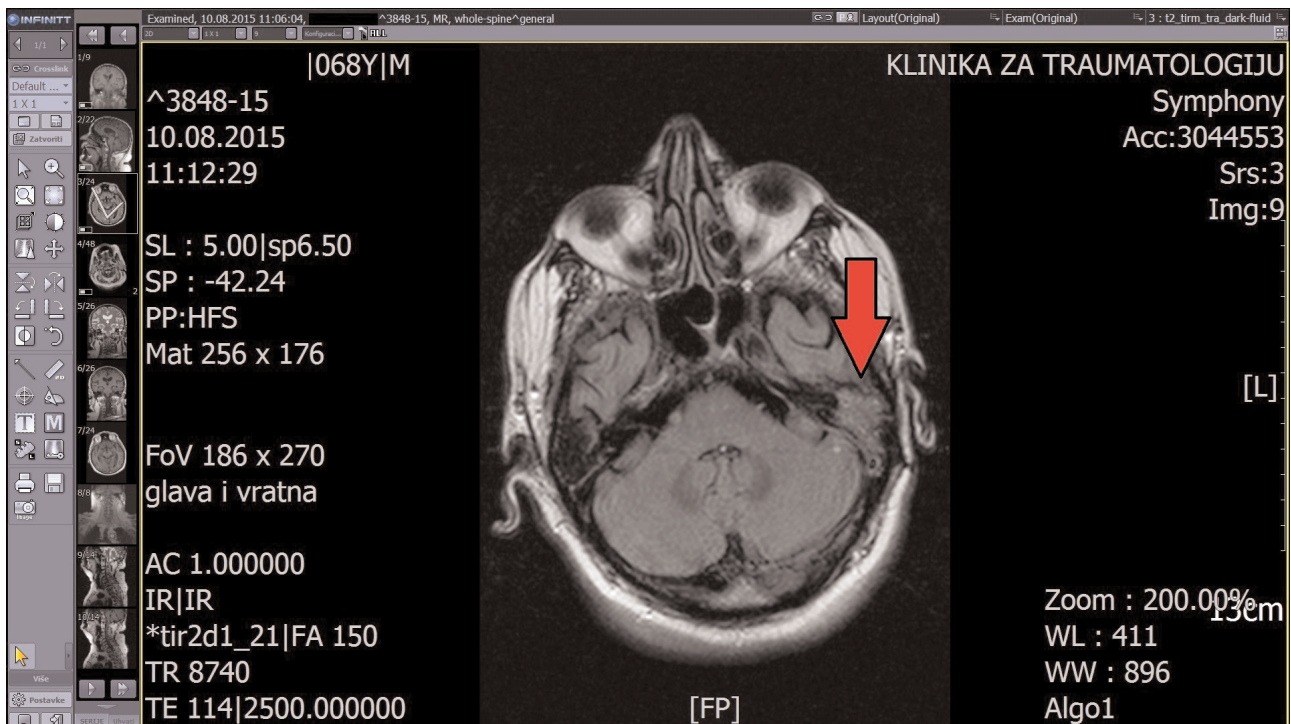


Slika 1. CT mozga ukazuje na osteomijelitis baze lubanje (strelica označava zahvaćeno područje)
Figure 1. Brain CT shows skull base osteomyelitis (arrow points the affected area)



Slika 2. MR mozga ukazuje na osteomijelitis baze lubanje (strelica označava zahvaćeno područje)

Figure 2. Brain MRI shows skull base osteomyelitis (arrow points the affected area)



Slika 3. MR mozga ukazuje na osteomijelitis baze lubanje (strelica označava zahvaćeno područje)

Figure 3. Brain MRI shows skull base osteomyelitis (arrow points the affected area)

konazolom u dozi 3×200 mg p.o. Na kontrolnom pregledu nakon 4 mjeseca liječenja posakonazolom bolesnik se osjećao bolje, a njegove tegobe su djelomično regresirale. Liječenje je završeno i nije došlo do relapsa bolesti.

Treći bolesnik. Bolesnik u dobi od 68 godina koji otprije boluje od dijabetesa ovisnog o inzulinu i Waldenströmove makroglobulinemije, te je 6 godina ranije lobektomiran zbog adenokarcinoma pluća, od travnja 2014. godine liječio se zbog recidivirajuće upale vanjskog uha i mastoiditisa. Iz brisa uha izolirani su *Pseudomonas aeruginosa* i *Candida parapsilosis*. Provedeno je etiološko antimikrobno liječenje i mastoidektomija u kolovozu, potom u studenom i radikalna trepanacija temporalne kosti i eksploracija V cervikalne regije, no bez poboljšanja. Bolesnik se od početka bolesti žalio na jaku lijevostranu glavobolju, a od listopada 2014. godine i na disfagiju i disfoniju. U narednih nekoliko mjeseci uočio je hipoakuziju i gubitak fine motorike, a potom i ataksiju i mutan vid. Zbog navedenog je u srpnju 2015. godine primljen u Zavod za neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". MR mozga pokazala je difuzni infiltrativni proces u području klivusa te apeksa obje piramide s epiduralnim solidnim promjenama u stražnjoj lubanjskoj jami u petroklivalnom području, uz zahvaćanje jugularne jame s lijeve strane i područje kanala n. hipoglosusa (Slika 3). S obzirom na navedeno postavljena je dijagnoza osteomijelitisa baze lubanje, te je pokušano liječenje cefepimom, ciprofloksacinom, piperacilin/tazobaktamom, amfotericinom B i flukonazolom. Kliničko se stanje bolesnika poboljšalo (djelomična regresija glavobolje i disfagije), no bez neuroradioloških znakova regresije bolesti. Bolesnik je 3 mjeseca kasnije otpušten iz bolnice uz nastavak liječenja ciprofloksacinom i rifampicinom *per os*. U prosincu 2015. godine ponovno je hospitaliziran u Zavod za neuroinfektologiju Klinike zbog febriliteta, smetenosti i povraćanja, te je neuroradiološki verificirana progresija bolesti. Liječenje je započeto vankomicinom i meropenomom, a tek se po uvođenju posakonazola u dozi 3×200 mg p.o. (dva tjedna kasnije) uočava poboljšanje i djelomična regresija neurološkog ispada. Bolesnik je otpušten mjesec dana kasnije uz nastavak liječenja posakonazolom do kontrole. Na kontrolnom pregledu nakon četiri mjeseca terapije ustanovljeno je značajno kliničko poboljšanje uz regresiju disfagije i disfonije.

Rasprava

Centralni osteomijelitis baze lubanje jest upala ili infekcija u području dna srednje lubanjske jame, tj. sfenoidne kosti i petroznog dijela temporalne kosti. Preciznije, područje je sprijeda omeđeno tuberkulom sele, prednjim klinoidnim nastavcima, stražnjim rubovima malih sfenoidnih krila i prednjim i gornjim rubovima velikih sfenoidnih krila, a straga gornjim rubom petroznog dijela temporalne kosti i dorzumom sele sfenoidne kosti. Javlja se

najčešće kao komplikacija maligne upale vanjskog uha, no i upale srednjeg uha, sinuitisa ili mastoiditisa [3]. Vidi se najčešće kod dijabetičara [3, 4, 5, 6], bolesnika na imunosupresivnoj terapiji [3, 7], i češće kod muškaraca [3]. Upala se širi poglavito *per continuitatem* [5], rjeđe hematogeno. Kao najčešći uzročnik u većini se radova spominje *Pseudomonas aeruginosa* [3, 4, 5, 7], poglavito onda kada je osteomijelitis baze lubanje komplikacija upale vanjskog uha [3]. Uzročnici su i *Staphylococcus aureus* [1], *Actinomyces israelii* [8] i gljive, od kojih najčešće *Aspergillus spp.* [9], a još se opisuju i mukormikoza [9] i kandida [10, 11]. Gljivični osteomijelitisi baze lubanje vide se češće kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji [9].

Osteomijelitisi baze lubanje čine oko 1,5 % svih osteomijelitisa [6], zbog čega se kliničar s njime rijetko sreće i na njega rijetko i pomišlja. Nadalje, široka diferencijalna dijagnoza koja uključuje solidne neoplazme, maligne hemopatije ili granulomatoze također prolongira postavljanje ispravne dijagnoze.

Najčešći prvi simptomi ove bolesti su glavobolja [3, 5] i pareze kranijalnih živaca [3], najčešće facijalnog (60 %) [4, 6]. Ponekad se javlja i bol u području temporomandibularnog živca, koja se ponekad pripíše temporomandibularnoj artralgi [7]. Često se sreće i pareza nekoliko živaca u isto vrijeme. Neurološki ispad javlja se zbog edema mekih tkiva u području otvora na bazi lubanje, zbog čega dolazi do kompresije živca koji kroz njega prolazi. Tako će ovisno o tome koji je dio baze lubanje zahvaćen upalom doći do ispada određenog kranijalnog živca. Primjerice, kod upale u području stilomastoidnog otvora doći će do pareze facijalnog živca [7], a kod upale u području jugularnog otvora do pareza abducensa, glosofaringeusa ili vagusa [7].

Bolesnik je najčešće afebrilan, dok su vrijednosti parametara upale umjereno povišene [3]. Prvenstveno se to odnosi na ubrzanu sedimentaciju eritrocita [3, 7], dok je vrijednost C-reaktivnog proteina često tek blaže povišena [3]. Broj leukocita je unutar referentnog intervala (premda može biti i povišen [12]), a hemokulture sterilne [4].

Od neuroradioloških pretraga na raspolaganju nam je kompjuterizirana tomografija (CT) koja se inicijalno najčešće koristi kod ovih bolesnika. CT-om će se prikazati područja destrukcije kosti, no kako je prag detekcije promjene destrukcija oko 30 % koštane mase [7, 12] u ranom stadiju bolesti dijagnoza CT-om je otežana. Isto tako, s obzirom da se kost sporo obnavlja, otežano je i praćenje tijekom liječenja i regresije bolesti [3, 7]. U tom pogledu bolja slikovna metoda je magnetska rezonancija, jer će omogućiti prikaz upalnih promjena u ranijoj fazi bolesti, kada još nema značajne destrukcije kosti. Nedostatak je ove metode što je na temelju samog izgleda patološkog substrata gotovo nemoguće razlikovati upalni od malignog infiltrata (npr. limfom, nazofaringealni karcinom, melanom ili neuroendokrini tumor [7]) ili ne-neoplastičnog infiltrata

(npr. Wegenerova granulomatoza, sarkoidoza, Pagetova bolest [3]). Metoda kojom se najranije uočavaju promjene u zahvaćenom području jest scintigrafija tehnecijem-99m [4, 7]. Ovaj se radionuklid nakuplja u područjima pojačane aktivnosti osteoblasta, čime omogućuje ranu detekciju bolesti, no ne i praćenje njezinog tijeka, kao niti razlikovanje u odnosu na malignu infiltraciju. Kao metoda izbora u dijagnostici osteomijelitisa općenito spominje se scintigrafija galijem-67 [4, 7] koji se nakuplja u područjima upale, kako akutne, tako i kronične. Ova je metoda stoga optimalna za praćenje regresije upalnog procesa i uspjeha liječenja. Jasno, definitivna dijagnoza moguća je jedino nakon patohistološke analize biopsata [4]. S obzirom na anatomsku kompleksnost baze lubanje, do uzorka za biopsiju često nije moguće doći, pa se liječenje mora započeti empirijski.

Prva linija u liječenju jest antimikrobna terapija usmjerena na najčešćeg uzročnika, *P. aeruginosa* [5, 7]. Preporučuje se započeti liječenje kombinacijom ceftazidima ili karbapenema (imipenem, meropenem) i ciprofloksacina [4, 13].

Valja pomisliti i na gljive kao uzročnike, te dodati neki antifungik, primjerice amfotericin, vorikonazol ili posakonazol [9]. Na temelju našeg iskustva s opisana tri pacijenta mišljenja smo da na gljive kao uzročnike valja pomišljati i znatno češće, posebno onda kada obradom nije dokazan uzročnik, te liječenje započinjemo *ex iuvantibus*.

Antimikrobno liječenje valja provoditi minimalno šest tjedana [4], često i puno dulje. Kirurškom zahvatu pribjegava se češće u dijagnostičke [3] (transnazalni pristup) ili palijativne svrhe [4], kada se radi dekompresija živca, no postoje podaci o uspjehu radikalnog kirurškog liječenja [14]. U nekim se radovima kao terapijska opcija spominje i hiperbarična komora, koja može djelovati adjuvantno u liječenju upale [4].

Recidiv se javlja u 10–15 % bolesnika te je stoga važno praćenje bolesnika barem godinu dana nakon izliječenja [5].

Zaključak

Opisali smo tri pacijenta sa centralnim osteomijelitisom baze lubanje. Svoj je trojici pacijenata zajednička imunokompromitiranost – dijabetesom ovisnim o inzulinu, tj. imunosupresivnom terapijom nakon transplantacije organa. Bolest se primarno prezentirala bolovima u uhu ili glavoboljom, a ekstenzivnija bolnička obrada započela je nakon pojave neurološkog ispada, tj. kljenuti jednog ili više kranijalnih živaca. Antimikrobnim liječenjem usmjerenim na najčešćeg uzročnika *P. aeruginosa* nije postignuto poboljšanje. Kod prvog pacijenta dokazan je uzročnik *Aspergillus fumigatus*, te je ubrzo započeto etiološko liječenje, zbog čega je relativno brzo nastupilo poboljšanje. Kod drugog pacijenta nije se uspio dokazati uzročnik, te je liječenje provedeno empirijski, a poboljša-

nje je uslijedilo nakon uvođenja posakonazola. Kod trećeg je pacijenta unatoč dokazanom uzročniku i ciljanom liječenju klinički odgovor bio nezadovoljavajući, zbog kojeg je u daljnjem tijeku pokušano liječenje brojnim antibioticima, od kojih je najbolji učinak postignut antifungikom posakonazolom. U konačnici smo stekli dojam da je upravo uvođenje antifungika u liječenje, i to upravo nekog iz skupine azola, bilo ključno za terapijski uspjeh. Premda je kod trećeg bolesnika iz brisa uha dokazan *Pseudomonas*, čini se da nije bio ključan u etiopatogenezi osteomijelitisa, već je, suprotno početnom stavu, to vjerojatno bila *Candida parapsilosis*, koja se opisuje kao uzročnik osteomijelitisa.

Osteomijelitis baze lubanje rijedak je tip osteomijelitisa. Čak i kod kasnog započinjanja liječenja moguće je postići poboljšanje bolesnikova stanja. Optimalno je postaviti etiološku dijagnozu i izolirati uzročnika, no ukoliko to nije moguće, svakako valja u liječenje, uz antipseudomonasni lijek, uključiti i sistemski antifungik. Liječenje treba provoditi minimalno šest tjedana, a najčešće barem devet, pri čemu su i nakon provedenog liječenja mogući recidivi, stoga je važno praćenje pacijenta barem godinu dana nakon poboljšanja.

Literatura

- [1] Johnson AK, Batra PS. Central skull base osteomyelitis: an emerging clinical entity. *Laryngoscope* 2014;124:1083–7.
- [2] Le Clerc N, Verillaud B, Duet M i sur. Skull base osteomyelitis: incidence of resistance, morbidity, and treatment strategy. *Laryngoscope* 2014;124:2013–6.
- [3] Clark MPA, Pretorius PM, Byren i sur. Central or atypical skull base osteomyelitis: diagnosis and treatment. *Skull Base* 2009;19:247–254.
- [4] Spielmann PM, Yu R, Neeff M. Skull base osteomyelitis: current microbiology and management. *J Laryngol Otol.* 2013;127(Suppl 1):S8–12.
- [5] Orioli L, Boute C, Eloy P i sur. Central skull base osteomyelitis: a rare but life threatening disease. *Acta Clin Belg.* 2015;70(4):291–4.
- [6] D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* and Other *Pseudomonas* species. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ur. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Saunders, 2014; 2525–6.
- [7] Ganhewa AD, Kuthubutheen J. A diagnostic dilemma of central skull base osteomyelitis mimicking neoplasia in a diabetic patient. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 25;2013. pii: bcr2012007183.
- [8] Nomura M, Shin M, Ohta M. Atypical osteomyelitis of the skull base and craniovertebral junction caused by *Actinomyces* infection – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011;51(1):64–6
- [9] Blyth CC, Gomes L, Sorrell TC i sur. Skull base osteomyelitis: fungal vs. bacterial infection. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):306–11.
- [10] Neofytos D, Huprikar S, Rebolí A, i sur. Treatment and outcomes of *Candida* osteomyelitis: review of 53 cases from the PATH Alliance® registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:135–41.

- [11] Lopez R, Hunter AR, Geoghegan O i sur. Candida parapsilosis osteomyelitis. *BMJ Case Rep.* 2014 Oct 15;2014. pii: bcr2014206520.
- [12] Prasad SC, Prasad KC, Kumar A i sur. Osteomyelitis of the temporal bone: terminology, diagnosis and management. *J Neurol Surg* 2014; 75:324–31.
- [13] Djalilian HR, Shamloo B, Thakkar KH i sur. Treatment of culture negative skull base osteomyelitis. *Otol Neurotol.* 2006;27(2): 250–5.
- [14] Ridder GJ, Breunig C, Kaminsky J i sur. Central skull base osteomyelitis: new insights and implications for diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(5):1269–76