

UNIVERZITET U BEOGRADU – FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU  
UNIVERSITY OF BELGRADE – FACULTY OF SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION

# 10. MEĐUNARODNI NAUČNI SKUP

Specijalna edukacija  
i rehabilitacija DANAS

**Zbornik radova**

10<sup>th</sup> INTERNATIONAL  
SCIENTIFIC CONFERENCE

Special Education  
and Rehabilitation TODAY

**Proceedings**

Beograd, 25–26. oktobar 2019. godine  
Belgrade, October, 25–26<sup>th</sup>, 2019



UNIVERZITET U BEOGRADU – FAKULTET ZA  
SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU  
UNIVERSITY OF BELGRADE – FACULTY OF  
SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION

10. MEĐUNARODNI NAUČNI SKUP  
SPECIJALNA EDUKACIJA I REHABILITACIJA DANAS  
Beograd, 25–26. oktobar 2019. godine

**ZBORNİK RADOVA**

10<sup>th</sup> INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE  
SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION TODAY  
Belgrade, October, 25–26<sup>th</sup>, 2019

**PROCEEDINGS**

Beograd, 2019.  
Belgrade, 2019

10. MEĐUNARODNI NAUČNI SKUP  
SPECIJALNA EDUKACIJA I REHABILITACIJA DANAS  
BEOGRAD, 25–26. OKTOBAR 2019. GODINE  
ZBORNİK RADOVA

10<sup>th</sup> INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE  
SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION TODAY  
BELGRADE, OCTOBER, 25–26<sup>th</sup>, 2019  
PROCEEDINGS

IZDAVAČ / PUBLISHER

Univerzitet u Beogradu – Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju  
University of Belgrade – Faculty of Special Education and Rehabilitation

ZA IZDAVAČA / FOR PUBLISHER

Prof. dr Snežana Nikolić, dekan

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR-IN-CHIEF

Prof. dr Mile Vuković

UREDNICI / EDITORS

Prof. dr Vesna Žunić Pavlović

Prof. dr Aleksandra Grbović

Prof. dr Vesna Radovanović

RECENZENTI / REVIEWERS

Prof. dr Ranko Kovačević, prof. dr Vesna Bratovčić

*Univerzitet u Tuzli – Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Tuzla, BiH*

Prof. dr Viviana Langher

*Università Sapienza di Roma – Facoltà di Medicina e Psicologia, Roma, Italia*

Prof. dr Branislava Popović Čitić, doc. dr Slobodan Banković, doc. dr Ljubica Isaković

*Univerzitet u Beogradu – Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju,  
Beograd, Srbija*

LEKTURA I KOREKTURA / PROOFREADING AND CORRECTION

Maja Ivančević Otanjac, predavač

DIZAJN I PRIPREMA / DESIGN AND PROCESSING

Mr Boris Petrović

Biljana Krasić

Zbornik radova biće publikovan u elektronskom obliku CD

Proceedings will be published in electronic format CD

Tiraž / Circulation: 200

ISBN 978-86-6203-129-7

---

Objavlјivanje Zbornika radova podržalo je Ministarstvo prosvete, nauke i  
tehnološkog razvoja Republike Srbije.

---

ETIOPATOGENETSKI ASPEKTI ALERGIJSKOG FUNGALNOG  
RINOSINUZITISAVladan Milutinović<sup>\*\*,a,b</sup>, Snežana Babac<sup>a,c</sup><sup>a</sup>Klinika za otorinolarinologiju Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara“, Beograd, Srbija<sup>b</sup>Univerzitet u Beogradu – Stomatološki fakultet, Beograd, Srbija<sup>c</sup>Univerzitet u Beogradu – Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Beograd, Srbija

*Alergijski fungalni rinosinuzitis (AFRS) predstavlja značajan entitet hronične invazivne forme fungalnih rinosinuzitisa. Uprkos mnogobrojnim istraživanjima, etiologija, patofiziologija i lečenje ovog oboljenja nisu u potpunosti jasni i ostaju predmet diskusije. Bolest se odlikuje preosetljivošću na fungalne antigene, hroničnim sinuzitisom koji je u većini slučajeva praćen polipozom, eozinofilnim mucinom, prisustvom gljivica i karakterističnim nalazom kompjuterizovane tomografije (CT). Cilj rada je bio da se pregledom savremene literature sagleda etiopatogeneza AFRS-a. Kao glavni mehanizam u nastanku oboljenja navodi se stvaranje IgE anti tela po tipu i alergijske preosetljivosti i imunih kompleksa po tipu III mada je i reakcija na nivou Th1 i Th2 limfocita u fokusu istraživanja. Prvi mehanizam se zasniva na tome da prilikom normalne nazalne respiracije dolazi do kontakta sa antigenom gljivica, a kod atopičara započinje antigena stimulacija alergijske reakcije. Kao posledica dolazi do stvaranja IgE po tipu I alergijske preosetljivosti i imunih kompleksa po tipu III. Drugi koncept je baziran na saznanju da je kod osoba sa CRS prisutan preterani humoralni i celularni imuni odgovor Th1 i Th2 tipa od strane perifernih mononukleara nakon izloženosti fungalnim antigenima, naročito familije Alternaria. Th1 i Th2 limfociti luče citokine IL-5, IL-13 i IFN- $\gamma$  koji podstiču eozinofilnu inflamaciju. Na osnovu dosadašnjih iskustava, terapijska metoda izbora je endoskopska sinusna hirurgija, u kombinaciji sa kombinovanom imuno modulatornom terapijom u cilju adekvatne kontrole bolesti. Dalja istraživanja su neophodna za kompletno razumevanje patofiziologije oboljenja u pravcu razumevanja kompleksnih interakcija na nivou humoralnog i celularnog imunog odgovora. Samo adekvatno razumevanje etiopatogenetskih aspekata otvara nove mogućnosti za razvoj efikasne i kauzalne terapije.*

*Ključne reči: Alergijski fungalni rinosinuzitis, imuni odgovor, endoskopska sinusna hirurgija, imuno modulatorna terapija*

\*\* milutinovic.vladann@gmail.com

## Uvod

Rinosinuzitis predstavlja inflamatorno oboljenje sluznice nosa i paranazalnih šupljina. Termin rinosinuzitis je poželjnije koristiti jer je gotovo svaki sinuzitis praćen inflamacijom sluznice nosa. Oko 4% odrasle populacije pati od značajnog pada kvaliteta života i ogromnih medicinskih troškova kao posledice bolesti (Kaliner et al., 1997).

Kod odraslih, rinosinuzitis se karakteriše prisustvom dva ili više simptoma od kojih je barem jedan: nazalna obstrukcija (kongestija) ili nazalna sekrecija (prednja ili zadnja) uz pritisak ili bol u predelu sinusa ili oslabljen miris (Fokkens et al., 2012).

Klasifikacija hroničnih rinosinuzitisa je kompleksna zbog nepotpunog razumevanja patofizioloških mehanizama svih podtipova oboljenja. Alergijski fungalni rinosinuzitis (AFRS) je klasifikovan kao podtip hroničnog rinosinuzitisa sa nazalnim polipima sa eozinofilima u inflamatornom odgovoru, fungalnim hifama i pozitivnim alergološkim testom. Prema nekim autorima AFRS se izdvaja kao poseban oblik hroničnog rinosinuzitisa (Dykewicz et al., 2010).

Do 1994. i rada Bent-a i Kuhn-a nije bilo jasnog dijagnostičkog kriterijuma za AFRS (Bent & Kuhn, 1994). Oni su predložili pet neophodnih kriterijuma za dijagnozu:

- Tip I preosetljivosti na gljivice;
- Nazalna polipoza;
- Karakterističan nalaz na kompjuterizovanoj tomografiji (CT);
- Prisustvo gljivica na direktnoj mikroskopiji ili zasejanoj kulturi;
- Alergijski (eozinofilni) mucin sa fungalnim elementima bez invazije tkiva.

Cilj rada je bio da se pregledom savremene literature sagleda etiopatogeneza AFRS-a.

## Diferencijacija fungálnih bolesti sinusa

Za adekvatno razumevanje etiopatogeneze AFRS neophodno je uvideti njegov odnos sa ostalim fungalnim oboljenjima. Zbog razlika u terminologiji i kontradiktornoj ulozi gljivica u različitim podtipovima rinosinuzitisa oformljena je radna grupa Internacionalnog društva humanih i animalnih mikologa radi donošenja konsenzusa (Chakrabarti et al., 2009). Ova radna grupa je objedinila dosadašnja saznanja i klasifikovala fungalne rinosinuzitise (FRS) (Tabela 1).

Tabela 1. *Klasifikacija fungálnih rinosinuzitisa Internacionalnog društva humanih i animalnih mikologa*

Invazivne forme fungálnih rinosinuzitisa	Neinvazivne forme fungálnih rinosinuzitisa
Akutni invazivni FRS	Saprofitna fungalna infestacija
Granulomatozni invazivni FRS	Micetom (Fungal ball)
Hronični invazivni FRS	Eozinofilni FRS ( uključujući i AFRS)

Osnovna podela je zasnovana na gljivičnoj invaziji mukoznog sloja koja se patohistološki verifikuje. Invazivne forme se dalje dele na akutne koje traju do mesec dana, hronične koje traju duže od 3 meseca i granulomatozno invazivne koje su po

trajanju hronične ali se inflamatorni odgovor na gljivičnu infekciju karakteriše stvaranjem nekazeoznih granuloma. Eozinofilni FRS (EFRS) uključujući i AFRS je forma koja je i dalje predmet mnogih istraživanja.

### **Etiološki aspekti AFRS**

Postoji više etioloških faktora koji su označeni kao značajni. Među njima su anatomske varijacije, mikrobna infekcija i / ili kolonizacija, gljivična stimulacija, atopični odgovor, intolerancija acetil salicilne kiseline i kombinacija navedenih. Ovi faktori mogu biti mogući početni okidači koji pokreću i održavaju inflamatorni odgovor na lateralnim zidovima nosa što rezultira razvojem nazalne polipoze (Bachert et al., 1998; Ricchetti et al., 2002).

Smatra se da fungalni alergeni izazivaju imunoglobulin E (IgE) –tip I posredovanu alergijsku reakciju i moguću tip III alergijsku reakciju (posredovanu imunim kompleksima) u odsustvu invazije kod atopičnog domaćina (Ferguson, 2000). Ova reakcija se klinički ispoljava hipersekrecijom eozinofilnog mucina kada se senzitivizovana individua nađe u okolini sa dosta fungalnih alergena. Sinonasalna inflamacija sa gustim eozinofilnim (alergijskim) mucinom obstruiše ostiume sinusa i ometa drenažne puteve. Lokalni imuni odgovor može izazvati proširenje sinusa i eroziju koštanih zidova (Houser & Corey, 2000). Kod osoba sa AFRS ova reakcija je posredovana IgE antitelima specifičnim za antigene gljivica i može se dokazati analizom periferne krvi ili kožnim probama. Kod osoba sa EFRS specifična IgE antitela nije moguće dokazati, a kožne probe na fungalne antigene su takođe negativne. Smatra se da se kod ovog entiteta reakcija ostvaruje putem aktivacije perifernih polimorfonukleara od strane Th1 i Th2 ćelija posle izlaganja alergenima gljivica, posebno iz familije *Alternaria*. Klinički značaj između AFRS i EFRS je bitan u izboru terapije. Primena imunoterapije kao metode lečenja AFRS je pokazala rezultate dok kod EFRS ova terapija nema efekta (Mabry, Marple, Folker, & Mabry, 1998).

Entitet koji ima dosta sličnosti sa AFRS i koji je uneo dodatnu konfuziju u kategorizaciji je eozinofilni rinosinuzitis – eosinophilic mucin rhinosinusitis (EMRS) (Chakrabarti et al., 2009). Kod ovog entiteta se prisutvo gljivica ne može dokazati te iako je sličan EFRS-u, on ne spada pod fungalne rinosinuzitise. EMRS se značajno preklapa sa AFRS-om, ali je komorbiditet astme, preosetljivost na aspirin, deficijencija G1 imunoglobulina i bilateralna zahvaćenost sinusa češća kod EMRS (Ferguson, 2000).

### **Patofiziologija AFRS**

Tačna patofiziologija AFRS nije u potpunosti razjašnjena i sadašnje teorije bazirane su na studijama koje nisu identifikovale i dokazale ključne imunološke mehanizme.

Jedna popularna teorija zastupana od strane Manninga-a i kolega zasnovana je na imunološkoj teoriji koja podseća na razvoj ABPAP (Chakrabarti et al., 2009). Po ovoj teoriji, prilikom normalne nazalne respiracije dolazi do kontakta sa antigenom gljivica

i kod atopičara započinje antigena stimulacija alergijske reakcije. Dolazi do stvaranja IgE po tipu I alergijske preosetljivosti i imunih kompleksa po tipu III. Produkcija IgE i IgG specifičnih antitela za fungalne antigene je dokazana „radioallergosorbent“ (RAST) i „enzyme-linked immunosorbent assay“ (ELISA) testovima. Faktori koji izazivaju ovakvu reakciju nisu identifikovani ali je zaključeno da se kao posledica javlja intenzivna migracija eozinofila i inflamacija sluznice. Posledična staza sekreta pogoduje razvoju gljivica, a one pak pojačavaju antigenu stimulaciju i inflamaciju. Sinusi bivaju ispunjeni gustim eozinofilnim sekretom i iz eozinofila se oslobađaju efektorni proteini i enzimi. Kao pokazatelj uloge eozinofila u inflamatornoj reakciji u više studija je potvrđen visok nivo produkata degranulacije eozinofila: eosinophilic granular major basic protein-a (MBP) i eosinophilic cationic protein-a (ECP) (Fazier et al., 1994). Ova teorija nije uspela da razjasni zašto je AFRS predominantno unilateralan i zašto nivo fungalno specifičnih IgE ostaje povišen nakon prolongirane imunoterapije. Ova i druga nerazjašnjena pitanja su navela da IgE posredovanu inflamaciju svrstaju samo kao deo nepoznate kaskade odgovorne za razvoj AFRS.

Kao drugi mogući mehanizam u inflamaciji navodi se koncept neatopijske eozinofilije koji je predložen od strane Ponikau-a i saradnika, a smatra se da igra veliku ulogu u EFRS (Ponikau et al., 1999). Koncept je baziran na saznanju da je kod osoba sa CRS prisutan preterani humoralni i celularni imuni odgovor Th1 i Th2 tipa od strane perifernih mononukleara nakon izloženosti fungalnim antigenima, naročito familije *Alternaria*. Th1 i Th2 limfociti luče citokine IL-5, IL-13 i IFN- $\gamma$  koji podstiču eozinofilnu inflamaciju. Savremenom i osetljivom mikrobiološkom tehnikom Ponikau je izolovao gljivice kod čak 96% obolelih od CRS, a tip I preosetljivost na gljivice kod 25% istih.

Ova teorija dobrim delom potkrepljuje patofiziologiju EFRS, ali kako je dokazana preosetljivost na fungalne antigene uslov za dijagnozu AFRS, ne može se u potpunosti prihvatiti. Iako bi po nekim stavovima AFRS svrstali kao podtip EFRS specifičan za atopičare, i dalje ne bismo dobili objašnjenje za razliku u kliničkoj slici ova dva entiteta.

Uloga MBP u AFS takođe nije u potpunosti jasna i unosi dodatnu konfuziju. Ovaj produkt eozinofilne degranulacije odgovoran je za oštećenje nazalnog epitela sa luminalne strane što omogućava sekundarnu bakterijsku infekciju. Bakterijski superantigeni, među kojima se izdvaja *Stafilokokni* superantigen pretpostavljaju se kao uzrok hiperstimulacije IgE i IgG (Ponikau et al., 2005).

Na osnovu prikazanih teorija i dosadašnjih saznanja može se zaključiti da je patofiziologija AFRS-a kompleksna i zasnovana na još uvek nedovoljno poznatim imunološkim procesima. Bez kompletno istraženih interakcija na nivu T ćelija nema razumevanja patofiziologije AFRS.

## Zaključak

Na osnovu dosadašnjih iskustava, terapijska metoda izbora je endoskopska sinusna hirurgija, u kombinaciji sa kombinovanom imunomodulatornom terapijom u cilju adekvatne kontrole bolesti. Dalja istraživanja su neophodna za kompletno razumevanje patofiziologije oboljenja u pravcu razumevanja kompleksnih interakcija na nivou

humoralnog i celularnog imunog odgovora. Samo adekvatno razumevanje etiopatogenetskih aspekata otvara nove mogućnosti za razvoj efikasne i kauzalne terapije.

## Literatura

- Bachert, C., Wagenmann, M., Rudack, C., Hopken, K., Hildebrandt, M., Wang, D., & van Cauwenberge, P. (1998). The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*, 53, 2-13.
- Bent III, J. P., & Kuhn, F. A. (1994). Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 111, 580-588.
- Chakrabarti, A., Denning, D. W., Ferguson, B. J., Ponikau, J., Buzina, W., Kita, H., ... Radotra, B. D. (2009). Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*, 119(9), 1809-1818.
- Dykewicz, M. S., & Hamilos, D. L. (2010). Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), 103-115.
- Fazier, T. C., Rupp, N. T., Kuhn, F. A., Wray, B. B., Sword, C. T., & Dolen, W. K. (1994). Serum and allergic mucin levels of eosinophil cationic protein in allergic fungal sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 93(1), 234-234.
- Ferguson, B. J. (2000). Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope*, 110, 799-813.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., ... Wormald, P. J. (2012). EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps: a summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50, 1-12.
- Houser, S. M., & Corey, J. P. (2000). Allergic fungal rhinosinusitis: pathophysiology, epidemiology and diagnosis. *Otolaryngologic Clinics of North America Journal*, 33(2), 399-409.
- Kaliner, M. A., Osguthorpe, J. D., Fireman, P., Anon, J., Georgitis, J., Davis, M. L., ... Kennedy, D. (1997). Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 116(6), 1-20.
- Mabry, R. L., Marple, B. F., Folker, R. J., & Mabry, C. S. (1998). Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 119(6), 648-651.
- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Kern, E. B., Homburger, H. A., Frigas, E., Gaffey, T. A., & Roberts, G. D. (1999). The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 74(9), 877-884.
- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Kephart, G. M., Kern, E. B., Congdon, D. J., Adolphson, C. R., ... Kita, H. (2005). Striking deposition of toxic eosinophil major basic protein in mucus: implications for chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(2), 362-369.
- Ricchetti, A., Landis, B. N., Maffioli, A., Giger, R., Zeng, C., & Lacroix, J. S. (2002). Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 116, 261-263.



## ETHIOPATHOGENETIC ASPECTS OF ALLERGIC FUNGAL RHINOSINUSITIS

Vladan Milutinović<sup>a,b</sup>, Snežana Babac<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>ENT Clinic, Clinical and Hospital Centre "Zvezdara", Belgrade, Serbia

<sup>b</sup>University of Belgrade – Faculty of Dental Medicine, Belgrade, Serbia

<sup>c</sup>University of Belgrade – Faculty of Special Education and Rehabilitation, Belgrade, Serbia

*Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is an important entity of chronic non-invasive form of fungal rhinosinusitis. Despite numerous studies, etiology, pathophysiology and treatment of this disease are not fully understood and remain a subject of discussion. The disease is characterized by hypersensitivity to fungal antigens, chronic sinusitis which in most cases is accompanied by polyps, eosinophilic mucin, the presence of fungi and characteristic findings of computed tomography (CT). The aim of the study was to review the up to date literature on the etiopathogenesis of AFRS. The main mechanism in the onset of the disease is the creation of IgE anti-body by type I allergic hypersensitivity and immune complexes (type III allergic reaction), although, reaction of Th1 and Th2 lymphocytes is also in focus of researchers in many studies. The first mechanism is based on the fact that during normal nasal respiration there is contact with the antigen of the fungus and in the atopic person the antigen begins to stimulate the allergic reaction. As a result, the formation of IgE starts according to type I allergic hypersensitivity and immune complexes according to type III. The second concept is based on the knowledge that a person with CRS has an excessive humoral and cellular immune response of Th1 and Th2 type by peripheral mononuclears after exposure to fungal antigens, in particular the Alternaria family. Th1 and Th2 lymphocytes start the secretion of cytokines of IL-5, IL-13 and IFN- $\gamma$  that stimulate eosinophilic inflammation. Based on previous experience, the therapeutic method of choice is endoscopic sinus surgery, combined with combined immunomodulatory therapy for the purpose of adequate control of the disease. Further research is necessary for a complete understanding of pathophysiology of the disease in order to understand complex interactions at the level of humoral and cellular immune responses. Only an adequate understanding of the etiopathogenetic aspects opens up new opportunities for the development of effective and causal therapy.*

*Key words: Allergic fungal rhinosinusitis, immune response, endoscopic sinus surgery, immunomodulatory therapy*