



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika otorinolaryngologie

Martina Nesvadbová

Prevence nosní polypózy
Prevention of nasal polyposis

Diplomová práce

Praha, december 2007

Autor práce: Martina Nesvadbová

Študijný program: Všeobecní lékařství

Vedúci práce: **MUDr. Petr Schalek**

Pracoviško vedúceho práce: **Klinika otorinolaryngologie, FNKV**

Dátum a rok obhajoby: 15.01.2008

Prehlásenie

Prehlasujem, že som predloženú prácu spracovala samostatne a použila len uvedené pramene a literatúru. Súčasne dávam povolenie k tomu, aby táto diplomová práca bola používaná ku študijným účelom.

V Prahe dňa 4.1.2008

Martina Nesvadbová

Pod'akovanie

Chcela by som pod'akovať všetkým, ktorí ma podporujú počas štúdia.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	7
1. NOSNÁ DUTINA	8
1.1 ANATOMICKÁ STAVBA NOSNEJ DUTINY	8
1.2 HISTOLOGICKÁ ŠTRUKTÚRA NOSNEJ DUTINY	9
1.2.1 Bazálna membrána	10
1.2.2 Medzibunkové spoje	10
1.3 BIOLÓGIA EPITELIÁLNYCH BUNIEK	11
1.3.1 Biochemické produkty epiteliálnych buniek	11
1.3.2 Nosná sekrécia	12
2. ŠTRUKTÚRA A PÔVOD NOSNÝCH POLYPOV	14
2.1 ANATOMICKÉ A FYZIOLOGICKÉ POZNÁMKY	14
2.2 HISTOPATOLÓGIA NOSNÝCH POLYPOV	17
2.2.1 Edematózný eozinofilný polyp	18
2.2.2 Chronický zápalový polyp	18
2.2.3 Polyp s hyperpláziou séromucinóznych žliazok	18
2.2.4 Atypický nosný polyp	18
3. VÝSKYT NOSNEJ POLYPÓZY	19
3.1 EPIDEMIOLOGIA	19
3.2 PREVALENCIA NOSNEJ POLYPÓZY V RÔZNYCH SKUPINÁCH POPULÁCIE	20
4. KLINICKÝ OBRAZ	22
4.1 KLINICKÝ OBRAZ NOSNEJ POLYPÓZY	22
4.1.1 Zvýšená sekrécia z nosa	23
4.1.2 Zhoršenie čuchu	23
4.1.3 Zhoršená nosná priechodnosť	24
5. DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA	25
6. TERAPIA	26
6.1 KONZERVATÍVNA TERAPIA	26
6.1.1 Kortikoidy	26
6.1.2 Antibiotiká	27
6.1.3 Antileukotriény	27
6.1.4 Kyselina acetylsalicylová	28
6.1.5 Dekongestíva	28
6.1.6 Mukolytiká	28
6.1.7 Iná terapia	28
6.2 CHIRURGICKÁ TERAPIA	29
6.2.1 Chirurgická terapia	29
6.2.2 Komplikácie chirurgickej terapie	29
7. NOSNÉ POLYPY A ICH SÚVISLOSŤ S INÝMI OCHORENIAMI	31

7.1 ASTMA BRONCHIALE	31
7.2 NEZNÁŠANLIVOSŤ KYSELINY ACETYLSALICYLOVEJ	34
7.3 MYKOTICKÉ INFEKcie	37
7.3.1 <i>Aspergilom</i>	37
7.3.2 <i>Alergická fungálna sinusitída</i>	38
7.4 CYSTICKÁ FIBRÓZA.....	39
7.5 PORUCHY MUKOCILIÁRNEHO CLEARANCE	41
7.6 SYNDRÓM CHURG – STRAUSSOVEJ	43
7.7 ALERGIA	44
8. PRAKTICKÁ ČASŤ	46
8.1. ŠTUDOVANÁ POPULÁCIA	46
8.2. VYLUČOVACIE KRITÉRIÁ	46
8.3. DESIGN ŠTÚDIE	46
8.4. ŠTATISTICKÁ ANALÝZA	47
8.5 VÝSLEDKY VÝSKUMU	47
8.6 ZÁVER ŠTÚDIE	47
ZÁVER	49
ZHRNUTIE.....	50
SUMMARY	51
ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	52
ZOZNAM OBRÁZKOV, TABULIEK A GRAFOV	54
ZOZNAM PRÍLOH	55
PŘÍLOHY	56

ÚVOD

Nosné polypy patria medzi zápalové hyperplastické ochorenia nosu a prínosných dutín, pri ktorom sa vytvára polypoidná duplikatúra nosnej sliznice, vyplnená riedkym väzivom s rôzne zastúpenými bunkovými elementami, predovšetkým eozinofilmi a neutrofilmi. U polypov zápalovej genézy prevažujú neutrofilny, u polypov alergickej etiológie eozinofily. Na sliznici bývajú prítomné zápalové zmeny, pričom neexistuje ostrá hranica medzi rinosinusitídou a sinonazálnou polypózou.

Polypy sú ochorením hlavne dospelého veku, v normálnej populácii sa vyskytujú s prevalenciou 1 – 4%, v populácii zaťaženej atopiou, astmou, neznášanlivosťou kyseliny acetylsalicylovej (ASA), cystickou fibózou môže prevalencia dosahovať až 40%.

Klinickými príznakmi sú zhoršená nosná priechodnosť, nazolália, výtok z nosa, nočné chrápanie, bolesti hlavy a rekurentné zápaly prínosných dutín. Pacienti trpia zníženou kvalitou života, cítia sa unavení, málo výkonní.

Najstaršie záznamy sa datujú do čias starého Egypta, poznáme dokonca aj meno lekára, ktorý liečil polypy egyptskému kráľovi v dobe pred našim letopočtom (Ni-Ankh Sekhmet).

Polypóza je primárne liečená konzervatívne, lokálnymi kortikoidy, s možnosťou pridania systémovej terapie. Časť polypov na túto liečbu nereaguje, v týchto prípadoch sa volí chirurgická intervencia, v dnešnej dobe je to funkčná endoskopická chirurgia, ktorá je schopná odstrániť polypy aj s časťou sliznice, z ktorej vychádza. Na chirurgickú terapiu nadväzuje opäť konzervatívna terapia ako prevencia recidív.

Práca je zameraná na porovnanie zmeny kvality života, pacientov s diagnózou nosnej polypózy pred a po chirurgickej intervencii a porovnanie medzi skupinou pacientov s rizikovými faktormi a bez nich.

1. Nosná dutina

1.1 Anatomická stavba nosnej dutiny

Dutina nosná a prírodné dutiny predstavujú systém navzájom komunikujúcich priestorov. Prírodné dutiny sa v embryologickom vývoji tvoria z výchlpiek etmoidálnej kosti. Laterálne vzniká maxilárna dutina, etmoidálna dutina, posteriórne sfenoidálna dutina a superiórne frontálna dutina.

Dutinu nosnú oddeľuje o lebečnej dutiny lamina cribriformis.

Nosná dutina sa skladá z dvoch častí : vonkajšieho vestibula a vnútorných nosných priechodov, ktoré sú oddelené nosným septom.

Vestibulum

Tvorí prednú časť dutiny. Vonkajší kožný kryt sa zanára do nosných dierok a pokračuje na krátku vzdialenosť do vestibula. Na vnútornej strane sa okrem hrubých chlpcov, ktoré filtrujú veľké častice vo vdychovanom vzduchu, nachádzajú aj mazové a potné žľazky. Vo vestibule stráca epitel schopnosť keratinizácie a pred vstupom do nosných priechodov sa mení v riasinkový.

Nosné priechody

V lebke sú uložené dve kavernózne dutiny, oddelené priehradkou. Z laterálnej strany do dutiny vyčnievajú mušličky (konchy). V strednom nosnom priechode sú na laterálnej stene processus uncinatus a bulla etmoidalis. Sú to pozostatky mušličiek, ktorých vývoj bol prenatalne pozastavený. Tieto časti sú pozorovateľné pri endoskopickom vyšetrení a majú význam pre chirurgickú orientáciu. Do dolného nosného priechodu ústi ductus nasolacrimalis. Maxilárny sínus je vyvedený do stredného nosného priechodu, kde sa otvárajú tiež predné etmoidálne dutiny a dutina frontálna. Táto oblasť v strednom nosnom priechode sa nazýva osteomeatálna jednotka. Je dôležitá, nakoľko jej obštrukcia môže zhoršiť ventilačnú schopnosť a drenáž maxilárnej dutiny.

Z histologického hľadiska sú dolné a stredné konchy pokryté respiračným epitelom, oba horné sú potiahnuté čuchovým epitelom. V lamina propria mušličiek sú vyvinuté mohutné žilné pletene vytvárajúce kavernózne telieska.

Každých 20-30 minút sa kavernózne telieska na jednej strane preplnia krvou , čo vyvolá zdurenú sliznice s následným obmedzením prúdenia vzduchu v jednej polovici nosnej dutiny. Počas tejto doby vzduch prúdi druhým prieduchom, čo umožní respiračnému epitelu obnoviť vrstvu hlienu narušenú vysychaním. Alergické reakcie a zápaly môžu vyvolať abnormálne zdurenú kavernóznych teliesok a tým obmedziť prúdenie vzduchu.

Okrem kavernóznych teliesok je nosná dutina bohato cieвне zásobená. Väčšie cievy vytvárajú hustú sieť v blízkosti okostice, z ktorej odstupujú oblúkovité vetve smerom k povrchu, z týchto arkád sa štepia menšie cievy, prechádzajúce kolmo na sliznicu. Krv prúdi smerom zo zadnej časti prieduchov, tým je vdychovaný vzduch účinne ohrievaný. ¹

1.2 Histologická štruktúra nosnej dutiny

Nosná sliznica je tvorená tromi rôznymi typmi epitelu :

- A / vrstevnatý dlaždicový epitel vo vestibulum nasi,
- B / riasinkovým epitelom v dýchacej zóne nosnej dutiny,
- C / čuchovým epitelom v area olfactoria.

Biologicky aktívny riasinkový epitel je situovaný na bazálnej membráne, ktorá ho oddeľuje od submukózy. V nosnej dutine je tvorený cylindrickými bunkami s riasinkami, pohárkovými bunkami a bazálnymi bunkami.

Cylindrické bunky s riasinkami hrajú dôležitú úlohu v usmerňovaní pohybu hlienu pokrývajúceho nosnú dutinu. Bunky sú pokryté 50 – 100 riasinkami, zloženými z 9 + 1 párov mikrotubulov. Energiu vlastnému pohybu dodáva štiepenie ATP pomocou enzýmu dyneinu. Riasinky kmitajú s frekvenciou 10-15-krát za sekundu. Podobne sú bunky pokryté i 300 – 400 mikroklkami, ktoré sú nepohyblivé, nie sú prekurzormi riasiniek a majú úlohu v transporte hlienu. Štúdie ukazujú, že neurohormóny a neurotransmitery asociované s autonómnym nervovým systémom majú vplyv na mukociliárny transport.

1.2.1 Bazálna membrána

Bazálna membrána nosnej dutiny pozostáva z dvoch zložiek : lamina basalis a lamina reticularis. Bazálna látina, štruktúra viditeľná len elektrónovým mikroskopom, je denzná vrstva zložená z jemnej vrstvy tenkých filáment (lamina densa). Okrem toho môže byť na oboch stranách obklopená ďalšou vrstvou (lamina rara, lucida). Bazálna látina je tvorená predovšetkým kolagénom IV. typu, glykogénom laminínom a proteoglykanom (heparan sulfát). S bazálnou látinou v tejto zóne bezprostredne súvisí vrstva retikulárnych vlákien, zvaná lamina reticularis, obsahujúca kolagénové vlákna.

Bazálna membrána reguluje migráciu, diferenciáciu a je miestom prichytenia buniek.

1.2.2 Medzibunkové spoje

Epitelové bunky sú spojené niekoľkými druhmi medzibunkových spojov, ktoré vytvárajú fyziologickú bariéru medzi vonkajším a vnútorným prostredím. Súdržnosť epitelových buniek je nadmerne veľká a k ich oddeleniu je treba značnej mechanickej sily. Kvalita vzájomnej adhézie je obzvlášť vysoká v epiteloch vystavovaných ťahu a tlaku. Je tomu z časti tak vďaka integrálnym proteínom bunkových membrán a vďaka prítomnosti malého množstva proteoglykanov v medzibunkovom priestore. Pre stálosť bunkovej adhézie sú tiež potrebné vápenaté ióny. Okrem kohezívnych síl sa na súdržnosti uplatňujú spojenia medzi bunkami, ktoré nie sú miestom adhézie, ale akýmsi tmelom.

Apikálne je uložená zonulla occludens, ktorá vytvára súvislú pás obkružujúci obvod bunky, vzniknutý splynutím membrán uzavierajúcich medzibunkový priestor. Počet líšt a žliabkov, miest splynutí, koreluje s priepustnosťou epitelu.

Na nosnej sliznici sú spoje typu dezmozom alebo macula adherens. Ich funkciou je zaistiť obzvlášť pevnej mechanickej súdržnosti buniek. Sú zložené z úponovej platničky, tvorenej 12-timi druhmi proteínov, do ktorej sa upínajú zväzky intermediálnych filáment cytokeratínového typu.

V kontaktnej zóne s bazálnou láminou sa nachádzajú hemidezmozomy. Z morfológického hľadiska predstavujú polovičné dezmozomy, slúžiace k prichyteniu k bazálnej látine.

1.3 Biológia epiteliálnych buniek

1.3.1 Biochemické produkty epiteliálnych buniek

Neuropeptidy-degradujúce enzýmy

Vonkajšie iritanty ako prachové častice, znečistený vzduch či cigaretový dym môžu viesť ku skupine dejov nazývaných „neurogénny zápal“ (neurogenic inflammation). Táto skupina dejov zahŕňa zvýšenie cievnej priepustnosti, migrovanie a adhéziu neutrofilov, hlienovitú sekréciu, kontrakciu hladkých svalových buniek, kašeľ a vyplýva z uvoľnenia malých peptidových mediátorov zo sensorických nervov. Najviac študovanými sú substancia P a neutrálna endopeptidáza.

Endotelíny

Iným produktom je endotelín. Je to rodina troch peptidov, ET-1, ET-2, ET-3. Každý z nich je syntetizovaný ako preproendotelín. Účinok endotelínov je mediovaný dvoma typmi receptorov, ETA a ETB. Pre ETA má najvyššiu afinitu ET-1, potom ET-2 a nakoniec ET-3. Ku ETB majú všetky rovnakú afinitu. ET-1 je potentný vazo- a bronchokonstriktor a stimuluje hlienovú sekréciu, tiež bolo preukázané, že stimuluje produkciu eikosanoidov. Endotelíny sú vo zvýšenej miere produkované u pacientov s astmou a s reverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest.

Oxid dusnatý (NO)

Je to krátko žijúca molekula, produkovaná z L-arginínu enzýmom NOS (NO-syntáza). Existuje niekoľko typov NOS. Jedným z nich je induktibilný enzým, iNOS, ktorý je nezávislý od intracelulárneho kalcia a bol detegovaný vo zvýšenej miere v bunkách stimulovaných mikróbmi, mikrobiálnymi produktmi, zahŕňajúc IL-1, TNF- α a iné. NO indukovaná iNOS má aj vazodilatačný účinok,

ale okrem toho je zdrojom peroxynitritu a hydroxylových radikálov, ktoré majú cytotoxický efekt. Lokálna produkcia NO je vo všeobecnosti zvýšená pri zápalových ochoreniach dýchacích ciest, vyššia koncentrácia orálne vydychovaného NO bola zistená u astmatikov. Meranie NO je neinvazívna metóda teoreticky vhodná k monitorovaniu zápalových procesov.

Kyselina arachidonová

Epiteliálne bunky sú schopné metabolizovať kyselinu arachidonovú, ktorej metabolity hrajú dôležitú rolu v zápalovom procese, sú schopné stimulovať nosnú sekréciu.

Cytokíny

Štúdie *in vitro* aj *in vivo* ukázali, že epitelová bunka vie produkovať niekoľko typov cytokínov, zahŕňajúc GM-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted), ktoré sú produkované vo fáze zápalu a slúžia k ovplyvneniu rastu, množenia a diferenciácie protizápalových buniek.

Medzi cytokínmi produkovanými v bunkách jedincov s atopiou a non-atopickými jedincami, nachádzame evidentný kvantitatívny rozdiel. Tento rozdiel môže hrať úlohu v genéze a perzistencii alergického ochorenia. Štúdie ukazujú, že jedinci s atopiou produkujú oveľa viac GM-CSF a IL-8. Pričom nenachádzame signifikantný rozdiel medzi atopickými jedincami so symptomatickou a asymptomatickou rinitídou.

1.3.2 Nosná sekrécia

Nosný sekrét je kombináciou produktov :

A / séromucinózných žliaz,

B / pohárkových buniek,

C / transudátu a exsudátu z kapilár,

D/odpadových produktov z leukocytov

a mukózných buniek.

Obsahuje 95 – 98% vody, cukrov a aminokyselín, 1 – 3 % proteínov, glykoproteínov a lipidov, 1 – 2% elektrolytov.

Základnou funkciou respiračného sekrétu je ochrana povrchu sliznice pred poranením vyplývajúcim z inhalovania rôznych substancií zahrňujúcich prachové častice, alergény, mikroorganizmy. To je docielené obmedzením degradačných efektov proteolytických enzýmov a oxidatívnych agens, obmedzením adhézie baktérií, vírusov a záchyтом partikulí na vrstve hlienu. Rovnako nezanedbateľná je kontrola hydratácie dýchacích ciest zaisťovaná aktívnou sekréciou a absorpciou elektrolytov.

Ochrana nosnej sliznice je zaisťovaná imunoglobulínmi a antibakteriálnymi proteínmi. Z imunoglobulínov je najpočetnejší IgA , ktorý tvorí 10 – 15% všetkých proteínov nosnej sliznice, IgG zastupuje 2 – 4% všetkých proteínov. Ľudský IgA je produkt plazmatických buniek, ktoré sú lokalizované submukózne a predstavuje prvú líniu slizničnej obrany. Imunoglobulín IgG je produkovaný v krvi, tiež plazmatickými bunkami a do tkaniva je privádzaný kapilármi. Nachádza sa difúzne a vo vysokej koncentrácii pod bazálnou membránou.

Antibakteriálne proteíny sú zastúpené lyzozýmom, laktoferínom, MPI (mucus proteinase inhibitor). Lyzozým je proteín s malou molekulovou hmotnosťou, ktorého hlavná úloha spočíva v hydrolýze glykozidických väzieb medzi monosacharidmi bakteriálnej steny. Tým pôsobí baktériostaticky a baktericídne na niektoré druhy Gram pozitívnych baktérií a zvyšuje lytický efekt komplementu proti Gram negatívnym druhom, napr. E.coli.

Laktoferín je železoviažúci proteín z rodiny transferínov. Má schopnosť transportovať ióny železa do bakteriálnej bunky a tým jej účinne brániť v syntéze proteínov.

MPI je účinný proti serínovým proteínázam ako leukocytová elastáza a katepsín G. ²

2. Štruktúra a pôvod nosných polypov

2.1 Anatomické a fyziologické poznámky

Nosné polypy sú manifestáciou chronického zápalu. Makroskopicky je polyp pedunkulárny útvar s úzkou alebo širokou bázou či stopkou, často prominuje z meatu do dutiny. Stróma polypu môže mať viac či menej dilatované cievy a môže obsahovať rôzne typy buniek, s veľkými rozdielmi medzi jednotlivými časťami polypu a medzi rôznymi druhmi polypov, poukazujúc na dynamický systém, ktorý tento útvar tvorí.

Epitel polypu je tvorený zraniteľnou bariérou, ktorá je kontinuálne poškodzovaná prúdom vzduchu s živými i neživými materiálmi ako sú vírusy, baktérie a inými dráždivými zložkami znečisteného vzduchu. Samotný prúd vzduchu môže indukovať metapláziu epitelu.

Histologické pozorovanie odhaľuje rôzne druhy epitelov zastúpených na povrchu nosného polypu. Najčastejšie je to typický respiračný epitel s riasinkovými a pohárkovými bunkami, ale tiež kubický a cylindrický, či dlaždicový nerohovatejúci, ktoré nie sú prítomné fyziologicky.

Polypy sa môžu objaviť kdekoľvek na sliznici nosných a prínosných dutín. Výskyt je väčšinou viacpočetný, typicky predilekčným miestom je laterálna oblasť stredného nosného priechodu. Etmoidálne dutiny a osteomeatálna jednotka sú miestom najčastejšej chirurgickej intervencie.

Pochopenie patofyziologických princípov funkcie epiteliálnej vrstvy je dôležitý pre správne pochopenie danej problematiky a je podstatným článkom vedúcim k voľbe správnej terapie. Chemické zloženie extracelulárneho a intracelulárneho priestoru je udržiavaný tak, aby bola zachovaná osmotická rovnováha. Biologická bunková membrána v sebe obsahuje iónové kanály, ktoré riadia tok Na^+ , K^+ , Cl^- a iných iónov. Je na mieste spomenúť Na^+/Cl^- kotransportér na bazolaterálnom povrchu, ktorý zabezpečuje influx oboch iónov do bunky. Následne sú ióny Cl^- vylučované z apikálneho povrchu pomocou chloridového kanálu, ióny Na^+ potom vystupujú z bunky pomocou Na^+/K^+ ATP-ázy. Za fyziologických okolností z bunky vystupuje málo Cl^- iónov. Aktiváciou

zápalových procesov sa toto množstvo niekoľko násobne zvyšuje, čo so sebou prináša zvýšenie množstva vodnej zložky hlienu. Iná situácia nastáva u pacientov s cystickou fibrózou, kde podstatou ochorenia je defekt pre CFTR-gén, na dlhom ramienku 7.chromozómu, ktorého produktom je CFTR proteín, tvoriaci chloridový kanál. Defekt spôsobuje absenciu c-AMP kontrolovaných Cl⁻ kanálov a abnormálnu reguláciu Na⁺/Cl⁻ kotransportéru. To spôsobí dehydratáciu hlienu a prestup vody do intersticia. Niektoré štúdie poukazujú na efekt chronického zápalu u pacientov s polypózou, na c-AMP kontrolovaný Cl⁻ kanál a Na⁺/Cl⁻ kotransportér, ktorých zmeny sú podobné ako u pacientov s cystickou fibrózou.

Zvýšená vaskulárna permeabilita slizničných ciev a následná exsudácia plazmy do lamina propria sa môže podieľať na vzniku opuchu, ktorý je u nosných polypov typickým nálezom. Pri rozvoji zápalových procesov sa z kapilár do tkaniva dostávajú biologicky účinné peptidy a proteíny. Extravazácia plazmy postkapilárnych venúl subepitelovej mikrocirkulácie je reakciou na miestne podráždenie histamínom a cytokínmi. Rovnakú reakciu vyvolávajú alergény, vírusy, atď. Na rozdiel od alergickej rinitídy, nosná polypóza býva tiež asociovaná s mechanickým poškodením zapríčiňujúcim odhalenie bazálnej membrány a stratou povrchových epiteliálnych buniek. Po mechanickom poškodení dochádza k aktivácii reparačných procesov, ktoré môžu zapríčiňovať exudáciu plazmy, migráciu granulocytov, remodeláciu sliznice. Subepiteliálna mikrovaskularizácia a epitel, poškodené zápalovými procesmi, sú, zdá sa, zodpovedné za tvorbu a udržiavanie nosnej polypózy.

V tkanive nosných polypov boli dokázané degranulované mastocyty a voľný histamín. Najznámejšou príčinou uvoľnenia mediátorov z mastocytov je hlavne alergická reakcia sprostredkovaná molekulami IgE, naviazanými na mastocytoch. Po väzbe multivalentného antigénu na povrch mastocytu, s naviazaným IgE, dochádza ku zhlukovaniu niekoľkých molekúl receptorov. To vedie k iniciácii prenosu signálu, ktorý vyvolá degranuláciu mastocytu. Degranulácia prebieha behom prvých 30 minút. V cytoplazme sa nachádza veľké množstvo granúl, ktoré obsahujú hydrolytické enzýmy, proteoglykany (heparín, chondroitínsulfát) a hlavne biogénne amíny (histamín a serotonín). Po degranulácii pôsobí voľný histamín ako vazodilatátor, ale spôsobuje tiež

bronchokonstrikcii. Vazodilatácia umožňuje zvýšenú tvorbu hlienu na sliznici, ktorý bráni interakcii mikroorganizmu s povrchom sliznice a napomáha jeho odplaveniu. Existujú tri typy histamínových receptorov : dráždením H1 pôsobí histamín reakciu kýchania a svrbenia, dráždenie H2 pôsobí vazodilatáciu a produkciu cytokínov, H3 v nervových vláknach stimuluje neurotransmisiu. Uvoľnený histamín je rýchlo metabolizovaný. Zároveň s degranuláciou sa v mastocytoch aktivuje metabolizmus kyseliny arachidonovej, vznikajú a secernujú sa leukotrien C4 a prostaglandíny PGD₂.

Eozinofily sú najčastejšie sa vyskytujúce zápalové bunky v nosných polypoch. Podieľajú sa na iniciácii a udržiavaní zápalového procesu. Celý proces vedúci k eozinofilii prebieha tak, že po vyvolávajúcim signále sa v kostnej dreni diferencuje klon eozinofilných granulocytov, ktorý po vyplavení do krvného obehu migruje do miesta zápalu. V mieste zápalu sa bunky pomocou adhézie na endotel dostávajú do ložiska. Tam sa z eozinofilu uvoľnia mediátori ako peroxidáza, neurotoxín, rôzne cytokíny (napr. GM-CSF, IL-4). Predpokladá sa, že okrem vzájomnej stimulácie sa na udržaní eozinofilie podieľa vysoká hladina IL-5. Táto teória bola potvrdená štúdiou in vitro, pri ktorej bola tkanivová eozinofília liečená monoklonálnou anti-IL-5 protilátkou, nie však anti-IL-3 a anti-GM-CSF,³ s výsledkom zníženia tkanivovej eozinofilie. Po zmeraní hodnôt IL-5 v populácii non-atopickej a atopickej sa nezistila pozitívna korelácia medzi atopiou a zvýšením IL-5. Je teda možné tvrdiť, že tkanivová eozinofília nie je závislá na atopickom stave pacienta.

Tkanivová koncentrácia IgE a počet IgE-pozitívnych buniek je zvýšená v tkanive nosných polypov, ukazujúc na možnosť lokálnej produkcie. Analýzou IgE sa zistila produkcia protilátok špecifických proti enterotoxínu S.aureus s prevalenciou 30-50%.⁴

Adhezívne molekuly sa významne podieľajú na vzniku zápalového bunkového infiltrátu, manifestujú sa na povrchu endotelu i na povrchu cirkulujúcich leukocytov. Proces prestupu cirkulujúcich buniek do tkaniva má štyri fázy. V prvej fáze sa cirkulujúce bunky voľne zachytia a rolujú po povrchu – rolling. Tento proces umožňujú adhezívne molekuly zo skupiny selektínov. V ďalšej fáze dochádza k väzby povrchových adhezívnych molekúl neutrofilov,

zvaných leukocytárne integríny, na povrchový glykoproteín endoteliálnych buniek ICAM – 1 (intercellular adhesion molecule – 1; CD54). Monocyty a eozinofily adherujú na stenu pomocou iných typov molekúl, β 1-integrínov, ich partnerom na endoteliálnych bunkách je VCAM-1 (vascular adhesion molecule). Afinita integrínov k ich endoteliálnym ligantom sa výrazne zvyšuje pôsobením zápalových cytokínov a chemotaktických látok. V tretej fáze, po pevnom zachytení na povrch endotelií, sa granulocyty pretiahnu medzi endoteliálnymi bunkami, opustia tak cievu a prejdú do tkaniva, miesta zápalu. Tam nastáva štvrtá fáza, ktorá je vlastným pohybom po chemotaktickom gradiente. Hlavnou chemotaktickou substanciou pre neutrofile je IL-8. Pre monocyty a eozinofily sú dôležité iné chemokiny (MIP-1 α a β , MCP-1 a RANTES). Ďalšími spoločnými chemotaktickými faktormi sú komplementové fragmenty C3a a C5a, leukotrien LTB₄, PAF a chemotaktické peptidy pochádzajúce z bakteriálnych proteínov. Pre všetky tieto látky majú fagocyty na svojom povrchu receptory. Stimulácia týchto receptorov vedie nielen ku chemotaxii, ale tiež ku aktivácii fagocytózy a následných dejov. Fagocyty sa v tkanive voľne pohybujú k miestu zápalu tak, že secerujú hydrolytické enzýmy, ktoré čiastočne štiepia zložky medzibunkovej hmoty a posúvajú sa pomocou reverzibilných adhezívnych interakcií svojich povrchových adhezívnych molekúl a molekúl medzibunkovej hmoty. Neutrofile, ktoré v mieste zápalu splnili svoj účel, hynú behom krátkej doby a ich pozostatky sú odstránené inými fagocytujúcimi bunkami, hlavne makrofágmi. Odumreté neutrofile tvoria hnis, pus. ⁵

2.2 Histopatológia nosných polypov

Polypy sa histologicky delia do niekoľkých typov s rôznou početnosťou výskytu : edematózný eozinofilný polyp (86%), chronický zápalový polyp (8%), polyp s hyperpláziou séromucinózných žliazok (5%) a atypický nosný polyp (< 1%).

2.2.1 Edematózný eozinofilný polyp

Niekedy nazývaný alergický polyp, má edematózne stróma s početnými eozinofilmi, hojnými pohárkovými bunkami a silnou bazálnou membránou.

2.2.2 Chronický zápalový polyp

Obsahuje v stróme početné lymfocyty a fibroblasty, miernu hyperpláziu séromucinóznych žliazok. Epitel je často zmenený dlaždicobunkovou metapláziou.

2.2.3 Polyp s hyperpláziou séromucinóznych žliazok

Sú tiež nazývané žľazové polypy, kritériom pre diagnózu je prítomnosť žliaz a ich vývodov vo zvýšenej miere. Hyperplázia môže byť natoľko výrazná, že jej histologický obraz pripomína benígny nádor, adenóm.

2.2.4 Atypický nosný polyp

Sú veľmi vzácne. V histologickom obraze je veľmi ťažké odlíšiť bunkové atypie od známk malignity. Rozhodujúcim znakom je prítomnosť mitóz v malígnych nálezoch.⁶

3. Výskyt nosnej polypózy

3.1 Epidemiológia

Presná prevalencia nosnej polypózy (NP) nie je známa, nakoľko existujú rôzne epidemiologické štúdie a ich výsledky závisia na výbere študovanej populácie a použitých diagnostických metódach.

Pacienti s nosnou polypózou sa sťažujú na symptómy ako je nosná obštrukcia, porucha čuchu, sekrécia z nosu, teda symptómy spĺňajúce kritériá pre rinosinusitis, ale nešpecifické pre presnú diagnózu nosnej polypózy. Teda diagnóza založená len sa symptómoch nie je možná a je treba použiť objektívne metódy.

Objektívnymi metódami pre vyšetovanie v praxi sú rinoskopia, endoskopia, CT.

Štúdia pomocou dotazníkov ukázala 1,3 % prevalenciu NP v Európe u pacientov s chronickou sinusitídou⁷, u pacientov v Severnej Amerike ukázala 1 – 4 % prevalenciu v bežnej populácii.⁸ Pričom sa vyskytuje častejšie u mužov ako u žien.

Štúdie na kadáveroch ukázali 2% prevalenciu, pokiaľ diagnostickou metódou bola predná rinoskopia. Po vypreparovaní celého naso-etmoidálneho bloku 19 kadáverov, sa našli polypy v 5 prípadoch.⁹ Keď sa použila endoskopia s chirurgiou prevalencia bola 42%.¹⁰

Výsledky ukazujú, že nosná polypóza je vzácna v normálnej populácii, ale zdá sa, že solitárne polypy sa vyskytujú s vyššou frekvenciou. Polypóza je častejšia v skupine pacientov so špecifickými dýchacími problémami. Postihuje všetky rasy a je početnejšia so zvyšovaním sa veku. Častejšie sa vyskytuje u mužov ako u žien.

Stále však nevieme prečo niektoré osoby trpia nosnou polypózou. Epidemiologické štúdie ukazujú asociáciu s niektorými systémovými ochoreniami (tab 3.1), vyvracajú však teórie o súvislosti nosnej polypózy s IgE-asociovanými alergickými ochoreniami. Na druhej strane je obtiažne poprieť, s určitosťou, asociáciu medzi formáciou polypu a IgE-asociovanými ochoreniami, lokalizovanými na nosnej sliznici, bez systémovej manifestácie, nakoľko sa potvrdilo, že rast polypu súvisí s lokálnym zápalom. Táto teória sa však zatiaľ považuje za hypotetickú, pre ťažkú objektivizáciu. ¹¹⁻¹²

3.2 Prevalencia nosnej polypózy v rôznych skupinách populácie

VEK

Údaje v tabuľke 3.1 ukazujú, že dĺžka trvania zápalového procesu v dýchacom systéme prináša zvýšené riziko rozvoja nosnej polypózy. ¹³

Tab.3.1 Prevalencia nosnej polypózy v rôznych populačných skupinách.
Upravené podľa Settigane. ¹³

	36 -
Neznášanlivosť ASA	72%
Astma dospelých	7%
	IgE asociovaná
	5%
	non-IgE asociovaná
	13%
Chronická sinusitída	2%
	IgE asociovaná
	1%
	non-IgE asociovaná
	5%
Detská astma / sinusitída	0,10%
Cystická fibróza	
	deti
	10%
	dospelí
	50%
	66 -
Alergická mykotická sinusitída	100%

ALERGIA

Asociácia medzi NP a alergiou nebola potvrdená, ale koincidencia môže zhoršovať príznaky. Prevalencia nosnej polypózy u alergickej rinitídy je 0,5–4,5%. ¹⁴

INFEKCIA

Formácia nosnej polypózy môže byť indukovaná toxínmi produkovanými rôznymi druhmi baktérií ako *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, prítomnými v nosnej dutine.

Rovnako chronický zápal horných ciest dýchacích sa považuje za jeden z faktorov prispievajúcich ku vzniku polypózy. Dospelí s nosnou polypózou majú zvýšený výskyt astmatických ochorení.

SYSTÉMOVÉ OCHORENIE

Sklon k tvorbe polypov bol potvrdený u pacientov s cystickou fibrózou a primárnou ciliárnou dyskinézou.

EOZINOFILNÁ INFILTRÁCIA

Nosná polypóza je často nachádzaná u pacientov trpiacich intoleranciou ASA a pacientov s alergickou mykotickým ochorením. Tieto dve etiologicky odlišné ochorenia majú spoločný znak, ktorým je zápal s pre-dominanciou eozinofilov.¹⁵

DEDIČNOSŤ

V 52% bola potvrdená pozitívna rodinná anamnéza.¹⁶

4. Klinický obraz

4.1 Klinický obraz nosnej polypózy

Nosná polypóza je klinická jednotka radená pod chronickú rinosinuitídu. I keď sa niektoré štúdie pokúšali rozdeliť ich na dve diagnózy, podľa stupňa eozinofílie a mieri expresii IL-5 v nosných polypoch, zatiaľ nebola žiadna hranica jasne stanovená.¹⁷ V dutine nosnej sú, väčšinou obojstranne, stopkaté útvary charakteristickej lokalizácie, tvaru a farby. K diagnostike sa využíva rinoskopia a endoskopia. Pri CT vyšetrení a chirurgii nosnej dutiny je možné diagnostikovať polypy, ktoré sú uložené v prínosných dutinách. Takto stanovená diagnóza sa overí histologicky.

Ochorenie sa vyvíja dlhšiu dobu a na začiatku nemusí byť sprevádzané subjektívnymi problémami. Môže postihnúť človeka, ktorý žiadnymi príznakmi ochorenia dýchacích ciest netrpel. Častejšie však postihujú pacientov s chronickou nádchou typu NARES (nealergická nádcha s eozinofilným syndrómom) a pacientov s bronchiálnou astmou. S postupom ochorenia sa objaví zvýšená sekrécia z nosu, poruchy čuchu, zhoršenie priechodnosti nosa.

Klinický obraz rinosinuitídy / nosnej polypózy je definovaný ako:

A / zápal nosnej dutiny alebo prínosných dutín charakterizovaný dvoma alebo viacerými symptómami – zhoršená priechodnosť nosa, bolesť v tvári alebo pocit tlaku, redukcia či strata čuchu, sekrécia z nosa.

B / endoskopické známky – polypy, mukopurulentná sekrécia v strednom priechode, opuch stredného priechodu.

C / známky na CT – zmeny na sliznici v okolí osteomeatálnej jednotky alebo v dutinách.

Priebeh ochorenia je do značnej miery individuálny. Aktivita zápalového procesu sa v bežnej praxi hodnotí podľa subjektívneho vnímania pacienta alebo podľa endoskopického nálezu. Po adekvátnej terapii sa väčšia časť pacientov dostáva do obdobia bezpríznakového, po ktorom prichádza obdobie recidívy. U menšej časti sa podarí normalizácia objektívneho nálezu, stabilná v čase.

Poslednú skupinu tvoria pacienti, u ktorých aj napriek liečbe pretrvávajú subjektívne i objektívne potiaže, dokonca dochádza ku zväčšeniu rozmeru polypov. Vyššie riziko recidív je u pacientov s astmou a v prípadoch, kde sa nosná polypóza objavila v mladom veku. Najčastejšie recidivujú pacienti s neznášanlivosťou ASA.

Komplikácie môžeme rozdeliť na : komplikácie v oblasti orbity (periorbitálna celullitída, subperiostálny absces, flegmóna, trombóza kavernózneho sínusu), komplikácie intrakraniálne (subdurálny absces, mozgový absces, meningitída) a kostné komplikácie (osteomyelitída).

4.1.1 Zvýšená sekrécia z nosa

Sekrécia z nosu – rinorea- môže byť serózna ,hlienová, hnisavá, hlienohnisavá,. Hnisavý sekret je známkou zápalu, ktorý môže súvisieť s polypózou. Nález hyperplastickej sliznice až polypózných útvarov v dutinách je označovaná ako chronická hyperplastická sínusitída a patrí do obrazu sinonazálnej polypózy. Predpokladá sa, že u niektorých chorých dochádza k mechanickej obštrukcii ostíí, následne k nahromadeniu hlienu dutinách.

Ku hodnoteniu sekrécie z nosu sa používajú dotazníky, ktoré vyjadrujú subjektívny stupeň. Objektívne metódy nie sú obzvlášť spoľahlivé. Radia sa medzi ne : počítanie kusov minútých vreckoviek alebo ich váha.

4.1.2 Zhoršenie čuchu

Zhoršenie čuchu – hyposmia – býva často prvým príznakom recidívy. Paradoxne, keďže sa polypy vôbec netvoria v oblasti čuchového epitelu. Patofyziologicky sa tu uplatňuje zápalový proces, ktorý nepostihuje len epitel respiračný, existuje teda korelácia medzi eozinofilnou infiltráciou a stratou zmyslu.

4.1.3 Zhoršená nosná priechodnosť

Zhoršenú priechodnosť spôsobujú veľké nosné polypy, ktoré mechanicky bránia prúdeniu vzduchu. Tento stav môže nastať i u malých polypov, pokiaľ obštrukciu zhoršuje ešte iná mechanická prekážka (napr. deviácia nosnej priehradky).¹⁸

Subjektívne zhoršenie nosnej priechodnosti koreluje dobre s objektívnym vyšetrením rinomanometriou.

5. Diferenciálna diagnóza

V diferenciálnej diagnóze nosných polypov pomýšľame na benígne aj malígne procesy nosa a nosohltanu, chronický nešpecifický zápal, vaskulitídy, vrodené vývojové vady. Najčastejšími ochoreniami v diferenciálnej diagnostike sú invertovaný papilom, malígne nádory, cystická fibróza.

Invertovaný papilom je benígný nádor dutiny nosnej. Pri rinoskopii je pozorovateľný ako solitárny polyp vychádzajúci z laterálnej steny dutiny. Pri vyšetrení zobrazovacou technikou je pozorované jednostranné zatienenie maxilárnej dutiny a etmoidov. Potvrdenie diagnózy je histologické.

Malígne nádory môžu mať podobné obraz ako jednostranná polypóza, podozrenie vzbudzujú jednostranné, tmavšie zafarbené a často krvácajúce polypózne útvary. Ani obojstranné postihnutie nevylučuje malígne bujnenie. Medzi malígne procesy patrí nazofaryngeálny karcinóm, sarkóm, rabdomyosarkóm, lymfómy.

Cystická fibróza je geneticky podmienené ochorenie. Pri náleze nosnej polypózy u detí je dôležité myslieť na túto možnosť. Mladý pacient má byť náležite vyšetrený na koncentráciu iónov Cl⁻ v pote, či poslaný na genetické vyšetrenie.

U jednostrannej polypózy je treba diferenciálne diagnosticky zvážiť vrodené vývojové vady, ktoré môžu spôsobiť zhoršenie nosnej priechodnosti alebo pri vyšetrení budiť dojem polypu. Najdôležitejšími sú : encefalokéla, gliom, dermoidná cysta, cysty dustus nasolacimalis. Ku diagnostickým metódam patria CT a MRI, ktoré zobrazia štruktúru vady. Encefalokéla, gliom a dermoidná cysta môžu byť sprevádzané defektom bázy lebky.

6. Terapia

Liečba nosnej polypózy sa delí na konzervatívnu a chirurgickú. Cieľom akejkoľvek terapie je zbavenie chorého subjektívnych problémov a zlepšenie kvality života. Snažíme sa ňou odstrániť zapchaný nos, sekréciu z nosa, poruchu čuchu. Ku hodnoteniu výsledku terapie sa používajú subjektívne dotazníky, z objektívnych metód je to endoskopický nález, meranie nosnej priechodnosti, posúdenie zápalovej infiltrácie v sliznici, hodnotenie čuchu, vyšetrenie mukociliárneho clearance. Ukazovateľom aktivity ochorenia je počet a frekvencia recidív. Na väčšine pracovísk terapia začína terapiou kortikoidmi per os, či lokálnymi sprejmi. Dĺžka lokálnej kortikoterapie sa riadi endoskopickým nálezom, subjektívnymi problémami a prítomnosťou rizikových faktorov. Týmito faktormi sú nižší vek pri vzniku prvých problémov, bronchiálne astma, syndróm neznášanlivosti ASA. U chorých s trvalými problémami sú kortikoidy podávané i niekoľko rokov.

6.1 Konzervatívna terapia

V konzervatívnej terapii nosnej polypózy sa uplatňujú kortikoidy, antibiotiká, antileukotrieny, kyselina acetylsalicylová, α -adrenergika, anitihistaminiká, mukolytiká a zvlhčovače nosnej sliznice.

6.1.1 Kortikoidy

Kortikoidy môžu byť podávané lokálne alebo celkovo. Krátkodobú terapiu systémovými kortikoidmi, dlhodobú lokálnymi kortikoidmi a chirurgickú terapiu môžeme kombinovať do terapeutických schém. Kortikoidy nie sú účinné u nosnej polypózy sprevádzajúcej CF a primárnu ciliárnu dyskinéziu.

Lokálna kortikoterapia má v primárnej liečbe a prevencii recidívy dobrý efekt. Terapia upravuje nepriechodnosť nosa, kýchanie, sekréciu z nosa, ale nemá veľký vplyv na hyposmiu. Ak je pacient po niekoľkotýždennej kúre bez subjektívnych problémov a aj objektívny nález je uspokojujúci, možno terapiu prerušiť. Pacientom s prítomnosťou rizikových faktorov sa odporúča dlhodobá

kortikoterapia, tí by mali potom počítať s niekoľkoročnou liečbou. I pri takejto terapeutickú schéme je riziko nežiadúcich účinkov minimálne, vďaka nízkej systémovej absorpcii. Je nutné počítať s lokálnymi nežiaducimi účinkami ako je vysušenie nosnej sliznice a tvorba hemoragickej chrasty. Nevýhodou lokálneho podania je nerovnomerná distribúcia lieku na sliznici a tiež, problém mukociliárneho transportu, ktorý nedovoľuje prienik lieku do prínosných dutín.

Účinky systémového podania sú s výhodou používané pri hyposmii, majú tiež vyššiu terapeutickú účinnosť a dobrý prienik do prínosných dutín. Nevýhodou sú nežiaduce účinky, ktoré kortikoidy môžu vyvolávať.

6.1.2 Antibiotiká

Antibiotiká sa používajú ako terapia intermitentných bakteriálnych infekcií a chronickej kolonizácie nosu, ktoré sú živnou pôdou nosných polypov. U 82% pacientov sa ukázala pozitívna kultivácia peroperačne odobratého materiálu z maxilárnych dutín. Infekčná sínusitída sa vyskytuje s väčšou početnosťou u chorých so syndrómom intolerancie ASA a s cystickou fibrózou. Antibiotiká je možné nasadiť pri subjektívnom zhoršení sekrécie z nosu alebo jeho zmenou na hnisavý typ. Pri výraznom zhoršení je možné pridať malú dávku kortikoidov.

6.1.3 Antileukotriény

Antileukotriény sú látky antagonizujúce tvorbu alebo účinky leukotriénov. Leukotriény sú alifatické zlúčeniny vznikajúce oxidáciou polyénových mastných kyselín. Tieto látky sa vo zvýšenej miere vyskytujú v telesných tekutinách jedincov trpiacich prieduškovou astmou a pri anafylaxii. Leukotriény LTC₄ a LT₄ majú celkovo malý vplyv na prievit veľkých ciev, ale koronárne a pľúcne riečisko kontrahujú a naopak kožné cievy dilatujú. Zmenšujú objem intravaskulárnej tekutiny, môžu viesť k hypotenzii. Stimulujú bronchiálnu sekréciu, vedú k edému sliznice a pôsobia bronchokonstrikčne, kontrahujú svalstvo v tráviacom ústrojenstve. Leukotrien LTB₄ je silná chemotaktická a degranulačná látka pre polymorfonukleáry, eozinofily a monocyty. Podporuje

adhéziu neutrofilov k endotelu a ich migráciu do extravaskulárneho priestoru. Spôsobuje hyperalgéziu, stimuluje vývoj lymfocytov CD8+, pôsobí ako stimulátor imunitnej odpovede. Účinok je možné ovplyvniť inhibíciou ich tvorby na úrovni 5-lipoxygenázy alebo pôsobením antagonistov cysteinylových leukotrienov na príslušných receptoroch. Perorálne antileukotrieny sú inhibítormi LTD₄.²⁰ Antileukotriény sa používajú výhradne u pacientov s polypózou, ktorá je asociovaná s astmou a tiež u ASA triády.

6.1.4 Kyselina acetylsalicylová

Neznášanlivosť kyseliny acetylsalicylovej (ASA) patrí k rizikovým faktorom nosnej polypózy. Terapeutickou možnosťou je desenzibilizácia dlhodobým podávaním perorálnych preparátov ASA. Táto terapia má priaznivý vplyv na nosnú priechodnosť, znižuje sekréciu z nosa, zlepšuje čuch a znižuje dimenziu polypov u viac ako 50% pacientov.

6.1.5 Dekongestíva

Ďalšími možnosťami konzervatívnej terapeuticko-terapeutickej intervencie sú dekonjestíva, napr. α -adrenergika. Spôsobujú zmenšenie kongescie sliznice, čím zlepšujú nosnú priechodnosť a zlepšujú drenáž prínosných dutín. Nežiaducim účinkom lokálneho podania týchto látok je medikamentózna nádcha, nastupujúca po 3 – 4 dennej aplikácii. Preto je výhodnejšie perorálne podanie.

6.1.6 Mukolytiká

Mukolytiká môžu zlepšiť drenáž dutín u chorých s hustou sekréciou z nosa.

6.1.7 Iná terapia

Zvlhčovanie nosnej sliznice aerosolmi zmiernuje problémy pacientov s hustou sekréciou z nosa a u pacientov po operácii.

6.2 Chirurgická terapia

6.2.1 Chirurgická terapia

Historicky najstaršou terapiou nosnej polypózy je chirurgické odstránenie polypóznych útvarov. Táto terapia sa datuje do čias starého Egypta (Ni-Ankh Sekhmet).²¹ Technika sa neustále mení a s ňou postupuje i pokrok v operačných postupoch a používaných prístrojoch. V dnešnej dobe sa dáva prednosť funkčnej endonazálnej chirurgii (FESS).

Funkčná chirurgia odstraňuje polypy, ktoré svojou polohou či veľkosťou blokujú nosnú dutinu. Obnovuje drenáž a ventiláciu prínosných dutín. Po chirurgickom výkone sa zlepšia podmienky pre následnú aplikáciu lokálnych kortikoidov.

Chirurgický výkon je indikovaný pri neúspechu konzervatívnej terapie alebo pri úplnej obturácii nosu polypmi. Nie je vhodná, ak je hlavným symptómom zhoršenie čuchu. Chirurgická terapia je metódou voľby u izolovaných veľkých polypov.

Operácii by mala predchádzať konzervatívna liečba lokálnymi kortikoidmi a krátko pred operáciou je možné podať systémové preparáty. U infekčných komplikácií podávame antibiotika. Zmenšenie polypov a potlačenie infekcie uľahčí operáciu a pomáha predchádzať pooperačným komplikáciám.

Funkčná endonazálna chirurgia šetrí normálne, reparačné schopné tkanivo, a prispieva k rýchlemu obnoveniu funkcie nosu, predovšetkým mukaciliárneho transportu. Tým táto terapia predstavuje minimálnu záťaž pre pacienta. Po operácii stačí pracovná neschopnosť na niekoľko málo dní.

6.2.2 Komplikácie chirurgickej terapie

Komplikácie sa delia do niekoľkých skupín :

A / poranenie ciev v nose a VDN – poranenie a. etmoidalis ant.

- poranenie a. carotis int.

B / poranenie očnice – porušenie mediálnej steny

- poranenie m. rectus bulbi medialis oculi

- intraorbitálne krvácanie.

C / následky poranenia báze lebky – likvorea

- infekčné komplikácie.

Správne indikovaná a prevedená operačná terapia odstráni alebo výrazne zmierni potiaže pacienta a v kombinácii s konzervatívnou terapiou priaznivo ovplyvní priebeh ochorenia a výskyt recidív.

7. Nosné polypy a ich súvislosť s inými ochoreniami

7.1 Astma bronchiale

Astma bronchiale je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest, ktoré vzniká za spoluúčasti rôznych buniek a ich mediátorov. Výsledkom je bronchiálna hyperaktivita s nadmernou reakciou na rôzne podnety, ústiaca do reverzibilnej bronchiálnej obštrukcie. Je bežným chronickým ochorením detského a dospelého veku, bez rozdielu pohlavia. Prevalencia astmy v českej populácii činí 8%. Závažná je skutočnosť, že astmatikov v populácii pribúda. Mortalita zostáva i naďalej nízka.

Na rozvoji astmy sa etiologicky podieľa genetická dispozícia (uplatňujú sa gény 5. a 11. chromozómu) a rizikové faktory. Medzi rizikové faktory patrí znečistené ovzdušie, atmosférické vplyvy (teplotné výkyvy), respiračné infekcie, námaha a stres. Diskutuje sa tiež malé zaťaženie imunitného systému spôsobené častým užívaním antibiotík v prvých 2 rokoch veku, nadmerná hygiena s nižším vystavením sa bežným baktériám v rodinách. Rizikové faktory vieme ovplyvniť cieľenou prevenciou.

Na vzniku astmy sa uplatňujú mechanizmy imunitnej precitlivenosti typu I., sprostredkované IgE, ale i III. a IV. typ, s ich prípadnou kombináciou a neimunologické mechanizmy, kde je bronchospazmus navodený chronickou iritáciou, námahou, popr. psychickou alteráciou. Imunologické i neimunologické mechanizmy vyprovokujú zápalový proces s kumuláciou buniek imunitného systému rôzneho typu v bronchiálnej sliznici. Vzájomnou bunkovou interakciou dochádza k uvoľňovaniu mediátorov, ktoré svojím účinkom priťahujú ďalšie bunky a zvyšujú permeabilitu kapilár. U alergických reakcií je dôležitá úloha Th2 lymfocytov a ich cytokínov, hlavne IL-4, ktorý indukuje v B-lymfocytoch priešmyk, čím dochádza k tvorbe protilátok IgE plazmatickými bunkami. Do týchto dejov zasahujú neutrálne mechanizmy (neurotransmitery a neuropeptidy), ktoré zvyšujú protizápalový účinok a metabolity kyseliny arachidónovej (prostaglandíny a leukotény). Vyplýva z toho súčasná predstava

o bronchospazme ako o komplexnom deji so skorou a neskorou fázou, na ktorom sa podieľajú bunkové, humorálne a nervové mechanizmy.

Skorá fáza nastupuje do 30 minút a je sprostredkovaná mediátormi mastocytov – histamínom, leukotriénmi (LTC₄, LTD₄, LTE₄), prostaglandínmi PGD₂, ktoré navodia zvýšenú sekréciu a kontrakciu hladkých svalov. Neskorá fáza sa prejaví po 4 – 6 hodinách slizničným zápalom s možnou deskvamáciou či alteráciou epitelu. Je výsledkom uvoľnenia mediátorov z neutrofilov a eozinofilov.

Diagnostika je založená na klinickom obraze a funkčnej diagnostike (napr. bronchoprovokačné testy, spirometria). Častá je eozinofília v spúte či lavážnej tekutine získanej počas bronchoskopie.

Terapeuticky sa sleduje niekoľko cieľov. Na začiatok je treba odstrániť provokujúce faktory, tj. odstránenie alergénov z bytu, obmedzenie expozície vonkajším alergénom, profesionálnej expozícii, minimalizovať iatrogénne vplyvy.

Farmakologicky sa uplatňuje bronchodilatačná terapia a protizápalová terapia.²²

Nosné polypmi trpí asi 7% všetkých astmatikov. Vyššiu frekvenciu zisťujeme po 50 roku veku, častejšie u žien. U väčšiny sa najprv objavuje astma, až potom nosná polypóza. U niektorých chorých s nosnou polypózou a astmou sa objavuje intolerancia ASA (triáda).

Horné a dolné cesty dýchacie predstavujú po stránke funkčnej a patologickej jeden systém. Neurohumorálne a imunopatologické reakcie na určitý podnet sú podobné v celom rozsahu dýchacích ciest. Väčší rozdiel je len v prítomnosti sinusoidálneho plexu v nose a hladkej svalovine v prieduškách. Úzky vzťah nosnej polypózy a bronchiálnej astmy je zrejmý. Je pravdepodobné, že príčinou oboch ochorení je zhodný patologický proces, ktorý vedie k zápalu dýchacích ciest. Akým spôsobom však nie je doteraz známe. Zhoršenie dýchania nosom a upchanie prínosných dutín môže zhoršovať prieduškovú astmu. Po chirurgickom výkone dochádza k výraznému zmierneniu astmatických obtiaží. Chorých s nosnou polypózou a bronchiálnou astmou je treba dlhodobo sledovať a liečiť. Čím umožníme predísť prípadnému zhoršeniu nosnej obštrukcie a patológie v oblasti prínosných dutín a teda i zhoršeniu príznakov astmy.

Dispenzarizácia je nutná tiež preto, že tento typ nosných polypov má tendenciu k recidívam.

V skupine pacientov s astmou má 7% NP, s prevalenciou 13% u non-atopickej astmy a 5% u atopickej astmy. Astma s neskorým začiatkom je asociovaná s NP v 10 – 15%.²³

7.2 Neznášanlivosť kyseliny acetylsalicylovej

Neznášanlivosť kyseliny acetylsalicylovej je nealergická reakcia vyvolaná zmenou metabolizmu kyseliny arachidónovej. Prejavuje sa akútnym bronchospazmom, zvýšenou sekréciou z nosa, urtikou alebo angioedémom. Rovnaké reakcie môžu vyvolať aj iné antiflogistiká, nakoľko mechanizmus pôsobenia týchto liekov je rovnaký. Spočíva v ovplyvnení metabolizmu kyseliny arachidónovej.

Kyselina arachidónová je uvoľňovaná z fosfolipidov bunkovej membrány pôsobením mechanického, chemického, elektrického či tepelného podnetu. Biodegradáciou vznikajú buď leukotrieny alebo prostanoidy. Tieto látky sú biologicky aktívne už v malých koncentráciách a pôsobia ako miestne hormóny. Nie sú nikde skladované, vznikajú vždy na požiadavku a hneď po vzniku účinkujú. Prostanoidy vznikajú pôsobením enzýmu cyklooxygenázy a leukotrieny pôsobením lipooxygenázy. Prostanoidy vyvolávajú zápalové príznaky, leukotrieny vyvolávajú bronchokonstrikciu, hypersekréciu hlienu a opuch sliznice. Terapeutický efekt kyseliny acetylsalicylovej je mierený na blokovanie enzýmu cyklooxygenázy a tým zníženie tvorby prostanoïdov, teda látok spôsobujúcich príznaky zápalu. Po blokáde cyklooxygenázy, prevažuje metabolická cesta pre lipooxygenázu a vzniká prebytok leukotriénov, čo sa môže prejaviť ako akútny bronchospazmus.

Neznášanlivosť ASA je jedným z príznakov Samterovej triády – neznášanlivosť ASA, nosná polypóza a bronchiálna astma. Niekedy sa uvádza ešte štvrtý príznak, bakteriálna rinosinuitída.

Bronchiálna astma sprevádzajúca tento syndróm je nealergická, často ťažká a kortikodependentná. Nosné polypy recidivujú a vyskytujú sa spolu s purulentnou rinosinuitídou.

Pre senzitivitu na ASA je charakteristická eozinofília v krvi a nosnom sekréte, normálne hladiny IgE v krvi a neprítomnosť špecifického IgE.

Diagnóza neznášanlivosti ASA môže byť stanovená z anamnézy alebo provokačným testom. Provokačné testy sa robia u chorých s negatívnou

anamnézou, u ktorých predpokladáme iba subklinickú reakciu alebo u chorých, ktorí lieky s ASA neužívajú, takže z anamnézy nie je možné neznášanlivosť zistiť.

Provokačné testy sa delia na :

- orálne
- inhalačné
- nosné.

Perorálny test začína veľmi nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej , ktoré sú postupne zvyšované do určitej kumulatívnej dávky. V priebehu provokácie sa sleduje bronchiálna reakcia . Po provokácii je pri pozitívnom výsledku zisťovaná prítomnosť leukotrienov v moči.

Pri inhalačných testoch je postup obdobný, bronchokonstrikčná reakcia sa provokuje inhaláciou roztoku lyzinu acetylsalicylového. Oba testy môže sprevádzať ťažká astmatická reakcia, ktorá sa rozvinie do 4 – 7 hodín. Preto je doporučené vykonávať vyšetrenie počas hospitalizácie a s možnosťou zaistenia intenzívnej terapie. Nazálny provokačný test je bezpečný a dá sa robiť ambulantne. Roztok lyzinu acetylsalicylového sa aplikuje na nosnú sliznicu, potom sa zaznamenávajú subjektívne obtiaže pacienta a rinomanometriou sa objektivizujú zmeny na nosnej sliznici.

U chorých s nosná polypóza v rámci syndrómu neznášanlivosti ASA je preukázané vyššie percento recidív. Lokálna kortikoterapia je preto vo väčšine prípadov trvalá. Purulentná rinosinuitída sa niekedy považuje za štvrtý príznak, pretože sa objaví u väčšiny pacientov. Pri exacerbácii bakteriálnej rinosinuitídy je účinná antibiotická terapia, ktorá sa môže dobre kombinovať s nárazovou dávkou perorálnych kortikoidov. Polypóza u syndrómu neznášanlivosti ASA je terapeuticky horšie ovplyvniteľná ako iné typy nosných polypóz, ale práve pre túto skupinu je dobrou metódou liečby desenzibilizácia, ktorá môže zbaviť pacienta obtiaží. Preto je dôležité u pacientov s polypózou aktívne pátrať po možnej neznášanlivosti ASA.

Veľmi dobré výsledky boli dosiahnuté po desenzibilizácii a dlhodobej terapii ASA. Ku zlepšeniu dochádza v dolných i horných cestách dýchacích. Liečba sa začína počas hospitalizácie za stáleho monitoringu dýchacích ciest.

Pacient dostáva počas prvých dní perorálne malé dávky ASA, desenzibilizácia končí podaním väčšieho množstva, než je plánovaná terapeutická dávka. Na desenzibilizáciu ihneď nadväzuje začiatok liečby. Terapeutická dávka je 50 – 100 mg ASA denne počas niekoľkých mesiacov až rokov. Pacienti so syndrómom neznášanlivosti ASA reagujú priaznivo aj na terapiu leukotriénmi.

Všeobecne pre NP platí, že chirurgická liečba je indikovaná v prípadoch, kde konzervatívna terapia zlyhala. Chorí s ASA patria medzi tých, u ktorých je chirurgia súčasťou liečebnej schémy. Operáciou sa odstránia polypy, ktoré blokujú účinnosť lokálnej terapie kortikoidmi a uvoľnením ostíí sa zabezpečí čistenie prínosných dutín. Do starostlivosti o chorých s NP pri syndróme neznášanlivosti ASA patrí aj poučenie pacienta o charaktere ochorenia.

V skupine pacientov so senzitivitou na ASA je 36 – 96% takých, ktorí majú NP. Pacienti so senzitivitou na ASA, astmou a nosnou polypózou sú zvyčajne non-atopický a prevalencia stúpa po 40 roku veku.²⁴

7.3 Mykotické infekcie

Niektoré ochorenia v oblasti nosa a prínosných dutín sú spôsobené plesňami. Plesne sú mikroorganizmy, ktoré sa v prírode zúčastňujú biodegradácie organického materiálu. Existuje niekoľko tisíc druhov, z toho asi 100 môže byť patogénnych pre človeka. Človek sa trvalo pohybuje v prostredí, v ktorom sú prítomné. K infekcii dýchacích ciest dochádza po inhalácii konidií, čo sú asexuálne spóry. Ľudský organizmus je za normálnych okolností prispôbený prítomnosti plesní v ovzduší a tie sú po vdýchnutí zničené makrofágmi. Ak je narušená rovnováha medzi makroorganizmom a mikroorganizmom, spôsobená hlavne imunodeficienciou alebo je rovnováha naklonená v prospech mikroorganizmu vďaka masívnej expozícii, dochádza k rozvoju infekcie. Mykotické infekcie v oblasti horných dýchacích ciest delíme :

- akútna fulminantná rinosininitída
- chronická granulomatózna rinosininitída
- aspergilom paranazálnych dutín
- alergická fungálna sininitída.

Väčšinou jednostranné nosné polypy môžu sprevádzať aspergilom dutín a alergickú rinosininitídu. Obe tieto formy chronickej mykózy sa vyskytujú u chorých so závažnejšou poruchou imunity a obe sú povrchové, teda bez prieniku plesní pod sliznicu.

7.3.1 Aspergilom

Aspergilom (mycetom) postihuje najčastejšie jednu dutinu, väčšinou maxilárnu. Pôvodcom ochorenia je *Aspergillus fumigatus*. Pacienti môžu mať len minimálne problémy, často sa sťažujú na jednostrannú purulentnú sekréciu z nosa. Nosné polypy nie sú typickou súčasťou, ale môžu sa objaviť. Operačným nálezom pri mykóze je hrudkovitý mazľavý sekrét, ktorý v dutine vytvára formovaný guľovitý útvar alebo dutiny úplne vyplňa. Aspergilom je povrchová forma plesňovej infekcie, takže pre odhalenie vyvolávajúceho agens je nutné vyšetriť sekrét. Na mikrobiológiu sa posiela nález, ktorý nie je ľahký na kultiváciu. CT obraz nie je patognomický, ale je natoľko charakteristický, že je možné na základe

tohto vyšetrenia vysloviť podozrenie. Z mykotickej infekcie je suspektné nehomogénne zatienenie s mikrokalCIFikáciami alebo s centrálnym ložiskom vyššej denzity. Inými obrazmi sú nehomogénne masy pôsobiace expanzívne, sklerotizácia kosti, kostné defekty.

Terapia aspergilomu je chirurgická. Počas operácie je nutné odstrániť všetku hmotu obsahujúcu plesň. Prístup je predovšetkým endoskopický, ale môže sa v prípade potreby kombinovať.

7.3.2 Alergická fungálna sinusitída

Incidencia alergickej fungálnej sinusitídy nie je v súčasnosti známa. V patogenézi ochorenia sa predpokladá perzistencia antigénu. V tomto prípade plesne, na sliznici prínosných dutín. Ochorenie prebieha pod obrazom chronickej rinosinusitídy s nosnými polypmi.

Charakteristikami sú :

- vyskytuje sa u imunokompetentných a atopických jedincov
- je prevádzaná nosnými polypmi
- v postihnutej dutine je alergický mucín
- v sekréte sú dokázateľné hýfy.

Alergická fungálna sínusitída je povrchová mykóza u imunokompetentných jedincov, často atopikov. Pri imunohistochemickom vyšetrení je dokázateľný alergický mucín, je to hojný bazofilný mucín laminovaného vzhľadu, obsahujúci početné eozinofily a Charcotove – Leydenove kryštály, ktoré sú tvorené zhlukmi eozinofilných granúl z rozpadnutých eozinofilov. Mikroskopickým vyšetrením sú v sekréte preukázateľné plesne.

Terapia kombinuje chirurgickú terapiu a kortikoterapiu. Počas operácie sa odstráni hmoty a patologicky zmenené tkanivo, zaistí sa ventilácia a drenáž dutín. Alergickú reakciu ovplyvníme podaním kortikoidov, krátkodobo perorálne a dlhodobo lokálne. Výsledky lokálnej terapie antimykotikami zatiaľ nie sú zhodnotené.

7.4 Cystická fibróza

Cystická fibróza (CF) je autozomálne recesívne dedičné ochorenie, s incidenciou 1 : 2500 – 3500 živo narodených detí. Je známe, že CF môže spôsobiť viac ako 800 mutácií génu, z nich sa najčastejšie zisťuje 15 typov. Proteínový produkt tohto génu sa nazýva CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) proteín. Tento proteín je chloridový kanál, lokalizovaný na apikálnom povrchu bunky. Pri CF je chloridový kanál poškodený a to zapríčiňuje multiorgánové poškodenie. Predpokladá sa, že v zmysle zachovania elektroneutrality je do bunky nasávaný ión Na^+ a voda. Hlien sa tak zahusťuje a tým dochádza k poruche mukociliárneho clearance v dýchacích cestách, čo napomáha rozvoju infekcie. Častým pôvodcom je mukoidný kmeň *Pseudomonas aeruginosa*.

Pacienti s klasickým obrazom ochorenia majú príznaky poruchy dýchacích ciest, gastrointestinálneho traktu, pankreatickú insuficienciu, neplodnosť. Pacienti s atypickou formou môžu trpieť len príznakmi z postihnutia dýchacích ciest, pri málo zvýšenom obsahu chloridov v pote.

Diagnostika foriem spôsobených menej bežnými druhmi mutácií je obtiažna. U niektorých môže byť zistená až v dospelom veku, dovtedy sú vedení pod inými diagnózami. Takmer všetci pacienti s CF majú rádiologické známky postihnutia prínosných dutín. Pokiaľ sa v klinickom obraze objavia chronické infekčné komplikácie, môžu byť sprevádzané tvorbou nosných polypov. U detí s polypózou nosa je treba vždy vylúčiť CF.

Diagnóza CF sa stanovuje na základe vyšetrenia hladiny chloridov v pote a vyšetrením molekulárne - genetickým.

Terapia pacientov s CF musí byť komplexná. Má prebiehať v špecializovaných centrách. Liečba je symptomatická. I pri správne vedenej terapii je medián života nízky. Väčšina pacientov má pansinusitis, pokiaľ sa objavia NP je indikovaná lokálna kortikoterapia. Funkčná endoskopická chirurgia dutín je indikovaná v prípade neúspechu konzervatívnej terapie, či pri pretrvávajúcich obtiažach v oblasti nosu a prínosných dutín.

Vrodené abnormality skeletu sú jednou z príčin symptómov CF a pravdepodobne spôsobujú príznaky Youngovho syndrómu. Youngov syndróm je charakterizovaný recidivujúcimi respiračnými infekciami, ktoré môžu byť sprevádzané bronchiektáziami, nosnými polypmi a azoospermiou. Azoospermia je spôsobená blokádou vývodov epididymis patologickým sekrétom. Prevalencia tohto syndrómu je výrazne vyššia ako prevalencia Kartagenovho syndrómu a CF. Diagnostika je len klinická a je značne náročné jej odlíšenie od atypickej CF.

7.5 Poruchy mukociliárneho clearance

Mukociliárne clearance je v dýchacích cestách dôležitým ochranným faktorom. Jeho poruchy sa delia na poruchy spôsobené :

- zmenami kmitania riasiniek
- zmenami v kvalite a kvantite sekrétu
- zápalom a infekciou.

Primárna ciliárna dyskinézia zahrňuje stavy, kde príčinou ochorenia je geneticky daný defekt poruchy kmitanie riasiniek. Často sa s týmto označením zamieňa Kartagenov syndróm, čo je kombinácia situs viscerum inversus, sinusitída a bronchiektázie. Tento syndróm však nezahŕňa všetkých chorých s ciliárnou dyskinéziou. .

Incidencia primárnej ciliárnej dyskinézie je nízka, je to 1 : 20 000. Jednotlivé príznaky sa vyskytujú len u niektorých pacientov, takže klinický obraz sa líši podľa prevládajúceho symptómu. Najčastejšími príznakmi sú (s klesajúcou frekvenciou výskytu) :

- poruchy plodnosti u mužov
- sínusitídy
- bronchiektázie
- situs viscerum inversus
- bronchopneumónie
- chronická bronchitída
- nosné polypy.

Diagnóza ochorenia je potvrdená mikroskopickým vyšetrením funkcie riasiniek a dôkazom morfológických zmien cílií elektrónovým mikroskopom. Pri vyšetrení kmitania riasiniek môžu byť všetky nepohyblivé alebo môžu byť nehybné len v niektorých miestach. Patologické sú i riasinky pohyblivé inak než optimálnym spôsobom. To znamená, že majú poruchu frekvencie kmitania alebo poruchu koordinácie pohybu naprieč epitelom. Pri elektrónmikroskopickom

vyšetrení sa niekedy objavujú absencie dyneínových ramienok, skrátenie ramienok, dezorganizácia mikrotubulov alebo chýbanie centrálného páru.

Pre diagnostiku syndrómu je prínosná metóda merania koncentrácie oxidu dusnatého vo vydychovanom vzduchu. Hladiny tohto plynu u chorých s primárnou ciliárnou dyskinéziou sú výrazne nižšie.

7.6 Syndróm Churg – Straussovej

Syndróm Churg – Straussovej (alergická granulomatózna angiitída) patrí k medzi systémové ochorenia drobných ciev. Vaskulitídy sú relatívne vzácne a niekedy ťažko diagnostikovateľné. Termín vaskulitídy označuje zápalové postihnutie ciev vedúce ku deštrukcii cievnej steny s následnou proliferáciou a uzáverom ciev. Incidencia ochorenia je 2 – 3 / 1 000 000. Ochorenie začína postihnutím dýchacích ciest, najčastejšie horných. Pacienti môžu mať alergickú nádchu, nosné polypy, zápaly prínosných dutín, prieduškovú astmu a prechavé pľúcne infiltráty na RTG vyšetrení. Pre ochorenie sú charakteristické príznaky :

- atopia v anamnéze
- celkové príznaky – horúčka, nechutenstvo, chudnutie
- priedušková astma
- periférna neuropatia
- kožné prejavy – nodulárne lézie na miestach vystavených tlaku
- eozinofília – syytémová a tkanivová.

Diagnóza sa stanovuje na základe klinického obrazu a laboratórnych hodnôt. U aktívneho ochorenia býva zvýšená FW, anémia, eozinofília $1.5 \times 10^5 / l$, môžu byť vyššie protilátky ANCA typu p (protilátky proti cytoplazme neutrofilných granulocytov), vyššie titry revmatoidného faktoru. Pri bioptickom vyšetrení sa zisťuje vaskulitída a extravaskulárny eozinofilný infiltrát.

Ochorenie sa lieči imunosupresiou, najčastejšie kombináciou kortikoidov s cylofosfamidom.²⁵

7.7 Alergia

Významným faktorom pre vznik alergického ochorenia je genetická záťaž. Dedičnosť atopie (tendencia reagovať na bežné alergény tvorbou IgE) je polygénna. Najčastejšie bývajú spomínané gény pre tvorbu vysokoafinitného IgE receptoru lokalizované na chromozóme 11q, gény pre niektoré cytokíny na chromozóme 5q. Pokiaľ je rodič postihnutý alergickou chorobou, je pravdepodobnosť vzniku alergie u dieťaťa podstatne vyššia ako u bežnej populácie. Niektoré štúdie popisujú protektívny vplyv expozície alergénom v detstve, nie je však jasné akým a v akej miere, kde sa nachádza hranica už zvýšeného rizika. V tejto súvislosti je treba spomenúť priaznivý vplyv kojenia.

Alergény môžeme rozdeliť podľa mechanizmu ich pôsobenia. Ide hlavne o inhalačné alergény, ktoré spôsobujú najmä alergickú rinitídu, konjunktivitídu, bronchiálnu astmu.

Jedným z najvýznamnejších inhalačných alergénov spôsobujúcich sezónne ochorenie sú rastlinné peľe. Prejavy alergie vznikajú na jar (február – máj), bývajú spôsobené peľom stromov (vrbá, jelša, breza), neskôr (máj – júl) sú to hlavne trávy a obilie (žito). Sezónne obtiaže bývajú spôsobené vzdušnými plesňami, s maximom výskytu koncom leta a na jeseň, hlavne vo vlhkom počasí. Plesne pobývajúce vo vnútri budov vyvolávajú alergie celoročne. Ďalším alergénom je prach, ktorého súčasťou sú niekedy roztoče – *Dermatophagoides pteronyssinus* a iné. Vzhľadom k tomu, že pre ich množenie je optimálna vyššia teplota a vlhkosť, môžu mať tiež maximum výskytu na jeseň. Inými alergizujúcimi súčasťami prachu sú spóry plesní, epitélie, perie vtákov, atď.

Potom sú to potravinové alergény, ktoré sú obvykle zodpovedné za gastrointestinálne príznaky, kožné príznaky či anafylaxiu. Medzi najčastejšie alergizujúce potraviny patria vajcia, orechy, ryby, zeler, jahody. Alergia na kravské mlieko je častá u detí, u dospelých skôr výnimočná.

Alergie na bodnutie hmyzom spôsobia často anafylaxiu. Jed blankrídleho hmyzu obsahuje mnoho alergizujúcich zložiek – fosfolipázu, hyluronidázu, kyslú fosfatázu a melitín.

Kontaktné alergény sú zodpovedné za vznik kontaktnej dermatitídy (reakcia IV. typu) na koži alebo sliznici.

Diagnostika spočíva v podrobnej anamnéze a testoch – laboratórnych, kožných (prick test, intradermálny test).

Terapia je založená na obmedzení styku s alergénom a v podaní farmák či špecifickej alergénovej imunoterapii.

Prevalencia NP u alergických pacientov je 0,5 – 4,5% v porovnaní s normálnou populáciou. Zatiaľ čo, prevalencia alergie u pacientov s NP bola zistená rôzne, s variáciou od 10 – 64%. Pozitívny intradermálny test u jedincov s potravinovou alergiou a NP bol zistený v 81% prípadov, porovnaný s 11% v kontrolách. Potravinová a lieková alergia bola zistená v 31% pacientov s NP a bolo to častejšie u mužov.²⁶

8. Praktická časť

Štúdia bola zameraná na porovnanie kvality života pacientov s nosnou polypózou, s rozdelením skupiny na podskupinu s rizikovými a bez rizikových faktorov. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť vzťah kvality života a rizikových faktorov vzniku nosnej polypózy.

8.1. Študovaná skupina

Študovaná bola skupina 20 pacientov podrobená v rokoch 2006 a 2007 funkčnej endonazálnej chirurgii s diagnózou nosná polypóza. V skupine bolo 14 (70%) mužov a 6 žien (30%). Vekový priemer pacientov bol $49,25 \pm 14,87$. Všetci pacienti boli podrobení rovnakému dotazníku od jedného lekára, otorinolaryngológa, na otorinolaryngologickej klinike FNKV v Prahe. Pri manipulácii s dátami boli dodržané práva pacientov.

Následne boli rozdelení do skupín s rizikovými faktormi (astma, alergia, atopia a ASA, atopia a astma) a bez rizikových faktorov.

8.2. Vylučovacie kritériá

Diagnóza bola stanovená endoskopicky, CT a potvrdená chirurgickým výkonom. Zo štúdie boli vylúčení pacienti, ktorí nevyplnili dotazník po 6 mesiacoch od operačného výkonu a tí, u ktorých táto doba ešte neubehla.

8.3. Design štúdie

Skupina dvadsiatich pacientov bola požiadaná o vyplnenie dotazníku SNOT – 22 pred intervenciou a v 3., 6. a 12. mesiaci po intervencii.

SNOT – 22 test pozostáva z 22 otázok o sociálnych a emocionálnych následkoch a zdravotných príznakoch ochorenia. Má tri časti. V prvej pacienti hodnotia svoj stav za posledných 14 dní stupnicou od 0 – 5, kde 0 – je bez problémov a 5 – je najťažší problém, aký môže byť. V druhej krížikom

v poslednom stĺpci označujú maximálne 5 položiek, ktoré najviac ovplyvňujú ich zdravie. V poslednej, tretej časti, smú pacienti voľne popísať iné problémy, ktoré ich trápia a nie sú zahrnuté v 22 otázkach. Štatisticky spracovaná bola prvá časť testu, nakoľko väčšina pacientov nevyplnila ostatné položky.

Skupina bola tiež požiadaná o vyplnenie základných údajov - meno, vek, pohlavie, dátum operácie. Krátka anamnéza zahŕňala otázky o dĺžke trvania príznakov a predchádzajúce výkony pre NP. Ďalej sme sa pýtali na rizikové faktory (atopiu, astmu, intoleranciu ASA).

8.4. Štatistická analýza

Hodnotil sa rozdiel medzi skóre SNOT-22 pred intervenciou a po 6 mesiacoch od intervencie. Po vypočítaní rozdielu sa tento prevádzal na percentuálnu hodnotu, ktorá v tomto prípade lepšie popisuje reálne zlepšenie stavu. Po vytvorení skupín bez rizikových faktorov a s rizikovými faktormi, boli pomocou Studentova nepárového t-testu analyzované hodnoty.

8.5 Výsledky výskumu

Priemer dosiahnutého počiatočného skóre bol signifikantne vyšší (36,25, $p < 0.05$) ako priemer skóre po 6 mesiacoch (11,00). V skupine s rizikovými faktormi bolo zistené nižšie počiatočné skóre, ale i vyššie konečné skóre. Zatiaľ čo skupina bez rizikových faktorov štartovala s vyšším skóre, teda sa cítila subjektívne horšie, dosiahla po 6 mesiacoch nižšie skóre, s veľkým zlepšením. Teda rozdiel skóre prvej skupiny (57,59%, $p < 0.05$) je štatisticky signifikantne nižší od rozdielu skóre druhej skupiny (75,16%). Nedostatkom štúdie je relatívne málo pozorovaní.

8.6 Záver štúdie

Vzhľadom k tomu, že pacienti s nosnými polypmi, ktorí mali v anamnéze rizikové faktory sa síce na začiatku mali subjektívne lepšie, udávali však i malé

zlepšenie po chirurgickej terapii, preto je vhodné sa zamerať na túto skupinu pacientov a cieľavedome vyhľadávať a odhaľovať možné rizikové faktory a následne sa na ne preventívne zamerať.

Záver

Nosné polypy sú manifestáciou chronického zápalu. Epitel polypu je tvorený zraniteľnou bariérou, ktorá je kontinuálne poškodzovaná prúdom vzduchu s živými i neživými materiálmi ako sú vírusy, baktérie a inými dráždivými zložkami znečisteného vzduchu. Pochopenie patofyziologických princípov funkcie epiteliálnej vrstvy je dôležitý pre správne pochopenie danej problematiky a je podstatným článkom vedúcim k voľbe správnej terapie.

V tkanive nosných polypov boli dokázané degranulované mastocyty a voľný histamín. Najznámejšou príčinou uvoľnenia mediátorov z mastocytov je alergická reakcia sprostredkovaná molekulami IgE, naviazanými na mastocytoch.

Eozinofily sú najčastejšie sa vyskytujúce zápalové bunky v nosných polypoch. Podieľajú sa na iniciácii a udržiavaní zápalového procesu. Mediátory uvoľnené z eozinofilu sú peroxidáza, neurotoxín, rôzne cytokíny (napr. GM-CSF, IL-4). Predpokladá sa, že okrem vzájomnej stimulácie sa na udržaní eozinofílie podieľa vysoká hladina IL-5. Táto teória bola potvrdená štúdiou in vitro, kde bola tkanivová eozinofília liečená monoklonálnou anti-IL-5 protilátkou (nie však anti-IL-3 a anti-GM-CSF), s výsledkom zníženia tkanivovej eozinofílie. Po zmeraní hodnôt IL-5 v populácii non-atopickej a atopickkej sa nezistila pozitívna korelácia medzi atopiou a zvýšením IL-5.

Klinický obraz rinosinuitídy / nosnej polypózy zahŕňa zhoršenú priechodnosť nosa, bolesť v tvári alebo pocit tlaku, redukcia či strata čuchu, sekrécia z nosa. Ku rizikovým faktorom vzniku NP patrí senzitivita na ASA, astma bronchiale, výskyt v rodine, najnovšie i prítomnosť *S.aureus* na sliznici nosnej dutiny. Doposiaľ sa nenašiel jednoznačný korelát medzi výskytom alergie a NP, zdá sa ale, že súčasný výskyt zhoršuje symptomatológiu NP.

Správne indikovaná a prevedená operačná terapia odstráni alebo výrazne zmierni nosnú nepriechodnosť a umožní lepší prístup pre lokálnu aplikáciu liečiv a v kombinácii s konzervatívnou terapiou priaznivo ovplyvní priebeh ochorenia a výskyt recidív. Je potrebné pátranie po rizikových faktoroch u každého pacienta s diagnostikovanou nosnou polypózou, aby sme mohli preventívne predchádzať komplikáciám vo forme recidív a zníženej kvalite života.

Zhrnutie

Rinosinuitída označuje heterogénnu skupinu ochorení, s rozdielnou etiológiou a patomechanizmom, môže byť reprezentantom zastrešenia rôznych klinických jednotiek. Nerozumieme úplne ako a či akútna rekurentná rinosinuitída dáva vznik chronickej rinosinuitíde, ktorá potom dáva príležitosť pre rast polypov alebo tieto dve jednotky vznikajú nezávisle jedna na druhej.

Nosná polypóza je zápalové ochorenie postihujúce od 1% po 4% bežnej populácie. Polypóza sa považuje za multifaktoriálne ochorenie, ktoré je často asociované s astmou a neznášanlivosťou ASA. Štúdie tiež ukazujú, že polypy sú častejším nálezom u non-atopických, než u atopických jedincov.

Celkové hodnotenie nosnej polypózy musí zahŕňať, spolu s nosnou endoskopiou a klinickými symptómami, CT vyšetrenie a tiež hodnotenie kvality života. V mojej štúdií som použila Sino nazálny test (SNOT-22), s 22 otázkami, ktoré sa pýtajú pacientov na ich kvalitu života. Boli požiadaní o vyplnenie dotazníka pred a 6 mesiacov po chirurgickej intervencii. Do tejto štúdie bolo zahrnutých 20 pacientov, ktorí boli následne rozdelení do dvoch skupín, pacienti s a bez rizikových faktorov (astma, neznášanlivosť ASA, alergia). Na porovnanie skór oboch skupín som použila nepárový Studentov t- test.

Priemer dosiahnutého počiatočného skóre bol signifikantne vyšší (36,25, $p < 0.05$) ako priemer skóre po 6 mesiacoch (11,00) . Tiež bol rozdiel medzi skupinou bez a s rizikovými faktormi. Rozdiel medzi skóre skupiny s rizikovými faktormi je signifikantne nižší (57,59%, $p < 0.05$) ako rozdiel skóre dosiahnutého v skupine bez rizikových faktorov (75,16%).

Výsledok mojej štúdie ukazuje, že rizikové faktory znižujú rozdiel medzi počiatočným stavom pred intervenciou a 6 mesiacov po, tak znižujú zlepšenie. Nakoniec tieto výsledky ukazujú, že nosná polypóza má rozhodujúci vplyv na kvalitu života a rizikové faktory zhoršujú pôsobenie nosných polypov na kvalitu života. Teda by sme sa mali zamerať na preventívne opatrenia pre rizikových pacientov.

Summary

Rhinosinusitis is a heterogeneous group of diseases, with different underlying etiologies and pathomechanisms, and may indeed represent an umbrella, covering different disease entities. It is currently not understood whether acute recurrent rhinosinusitis necessarily develops into chronic rhinosinusitis, which then possibly gives rise to polyp growth, or whether these entities develop independently from each other.

Nasal polyposis is an inflammatory condition that affects from 1% to 4% of the general population. Polyposis is believed to be multifactorial disease that is frequently associated with asthma and aspirin sensitivity. The studies show that more polyps were found in nonatopic than in atopic patients.

A global evaluation of NP must include, together with nasal endoscopy, symptoms assessment, and CT-scan, the measurement of the quality of life. In my study I used the Sino nasal outcome test (SNOT-22), with 22 questions to ask the patients about the quality of life. They were asked to fill up the questionnaire before and 6 month after the surgical procedure. Twelve patients were included to this study, than they were divided into two groups, patients with and without the factors of the risk (asthma, aspirin sensitivity and allergy). I compared the scores of two groups by using an impaired Student t test.

The summary of the scores at the begging (36,25, $p < 0.05$) was significantly higher than the summary of the scores after 6 month (11,00). Also it was the difference between the group with and without the factors of risk. The difference between the scores of the group with the factors of risk is significantly lower (57,59%, $p < 0.05$) than the difference between the scores of the group without the factors of risk (75,16%).

The main findings of my study showed that the factors of risk decrease the difference of the state before the intervention and 6 month after, so decrease the improvement. In conclusions, these results suggest that the nasal polyposis has a considerable impact on quality of life and the factors of risk worsen the impact of nasal polyposis on quality of life.

Zoznam použitej literatúry

1. Junqueira, C., Carneiro, J., Kelley, R. *Základy histologie*. 7. vyd. Praha: Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1999. 324–327 s.
2. Mygind, N., Lildholdt, T. *Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. 1st edit. Copenhagen: Munksgaard, 1997. p.31–38.
3. Simon, H.U. et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158(8):3902-8.
4. Bachert C. et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):607-14.
5. Mygind, N., Lildholdt, T. *Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. 1st edit. Copenhagen: Munksgaard, 1997. p.17–23.
6. Kuchyňková, Z. Nosné polypy. 1 vyd. Praha : Galén, 2003, 41 – 43 s.
7. Portenko, G.M. Prevalence of polypous rhinosinusitis among the population. *Vest otorhinolaryng* 1989; 1: 52-4.
8. Kirsch, J.P., White, J.A. Nasal polyposis. *J La state Med Soc* 1990; 142:11-4.
9. Larsen, P.L., Tos, M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101(3):305-12.
10. Larsen, P.L., Tos, M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed naso-ethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology* 1995;33(4):185-8.
11. Larsen, P., Tos, M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996;10:211=216.
12. Klima, A. et al. Untersuchungen zur viralen und allergischen Genese der Polyposis nasi. *Laryngol-Rhinol-Otol* 1993; 72, 131-5.
13. Drake-Lee, A.B. Nasal polyps. In: Mackay IS, ed. *Rhinitis: Mechanism and Management*. London: Royal Society of Medicine, 1989: 141-52.
14. Braun, J.J., Haas, F., Conraux, C. Polyposis of the nasal sinuses. Epidemiology and clinical aspects of 350 cases. Treatment and results

- with follow-up over 5 years on 93 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992; 109 (4): 189-99.
15. Settipane, G.,A. Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987; 1. 119-26.
 16. Settipane, G.A., Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
 17. Mygind, N., Lildholdt, T. *Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. 1st edit. Copenhagen: Munksgaard, 1997. p.14.
 18. Rugina, M. et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology* 2002;40(2):75-9.
 19. Berger, G. et al. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002;112(4):738-45.
 20. Lincová, D., Farghali, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2002. 298 s.
 21. Brain, D. Historical background. In: Settipane, G., Lund, V., Bernstein, J., et. Al. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: *OceanSide*, 1997, p.7-15.
 22. Klener, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. 390-392 s.
 23. Settipane, G.A., Chafee, F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
 24. Capkán, I., Haynes, J.T., Spahi, J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29(12):631-4
 25. Klener, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. 540 s.
 26. Klener, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. 545-548 s.

Zoznam obrázkov, tabuliek a grafov

Tab. č. 1 Charakteristika pacientov s nosnou polypózou

Graf č. 1 Percentuálne zastúpenie rizikových faktorov v súbore

Zoznam príloh

Príloha č. 1: Tab. č. 1 Charakteristika pacientov s nosnou polypózou

Príloha č. 2: Graf č. 1 Percentuálne zastúpenie rizikových faktorov v súbore

Príloha č. 3: Dotazník SNOT-22

Príloha č. 4: Endoskopický pohľad do nosnej dutiny

Príloha č. 5: CT vyšetrenie

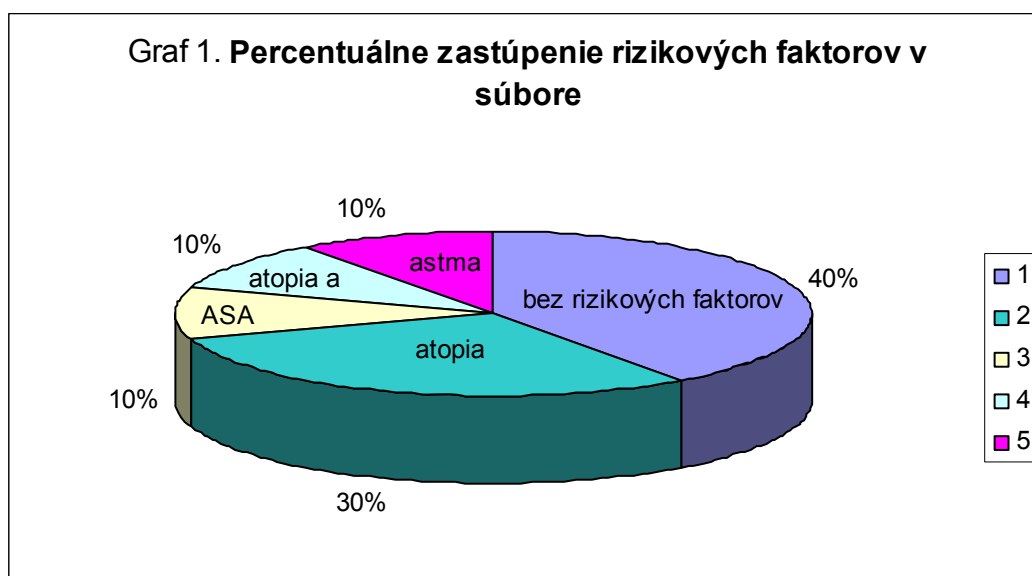
Přílohy

- Příloha č. 1: Tab. č. 1: Charakteristika pacientov s nosnou polypózou

Tabuľka 1. Charakteristika pacientov s NP

	všetci pacienti	pacienti s atopiou	pacienti s astmou	pacienti s ASA	pacienti s atopiou a astmou	pacienti bez rizikových faktorov
pacienti s NP	20	6	2	2	2	8
vek pacientov	49,25±14,87	51±10,10	52,5±2,5	57,5±4,5	29±4	50,125±19,17
pohlavie pacientov (M/F)	14M / 6 F	4M/2F	2M/0F	2M/0F	1M/1F	5M / 3F

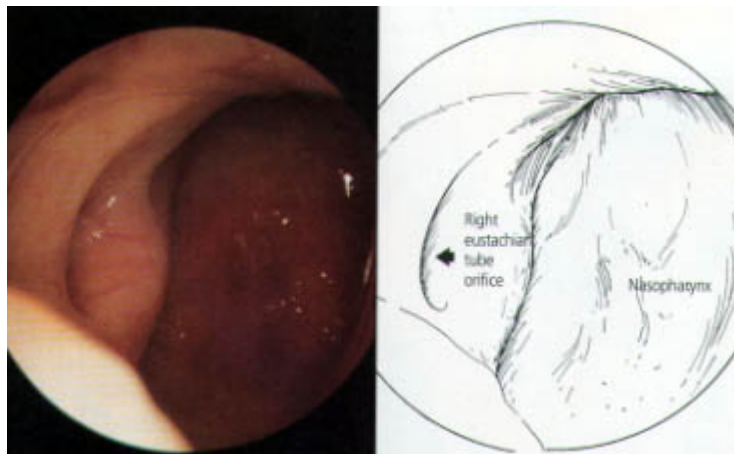
- Príloha č.2: Graf č. 1 Percentuálne zastúpenie rizikových faktorov v súbore



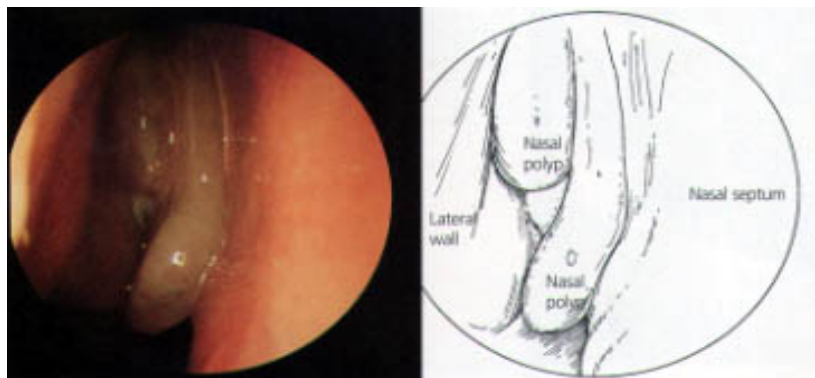
- Příloha č. 3: Dotazník SNOT-22

- Příloha č. 4 Endoskopický pohľad do nosnej dutiny

A / normálna sliznica

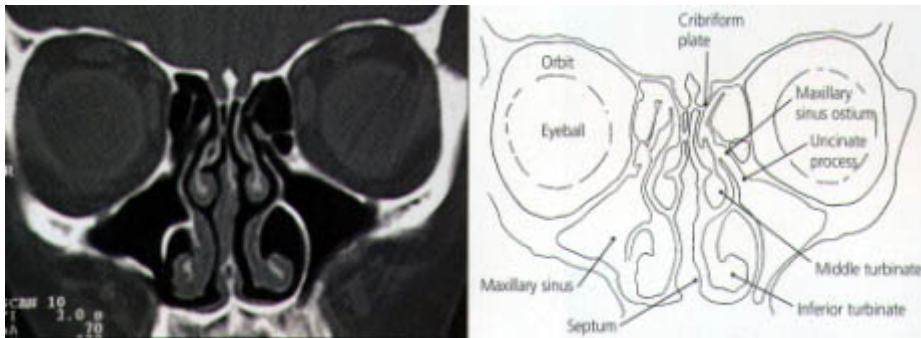


B / nosné polypy



- Příloha č. 5 CT vyšetření

A / bez patologického nálezu



B / etmoidálne polypy

