GRADA

Petr Schalek

Nosní polypóza

GRADA®

Petr Schalek

Nosní polypóza

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Petr Schalek, Ph.D.

NOSNÍ POLYPÓZA

Pracoviště autora:
Otorinolaryngologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Recenzentka
doc. MUDr. Zdeňka Kuchynková, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a. s.

© Grada Publishing, a. s., 2021
Cover Photo © depositphotos.com 2021
Obrázky 3.2, 3.3, 6.7A–D překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Ostatní obrázky jsou z archivu autora, není-li uvedeno jinak.

Vydala Grada Publishing, a. s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 8050. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka Mgr. Daniela Kučmašová
Sazba a zlom Robert Prokopec
Počet stran 128
1. vydání, Praha 2021

Vytiskla Tiskárna v Ráji s. r. o., Pardubice

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4258-3 (ePub)
ISBN 978-80-271-4257-6 (pdf)
ISBN 978-80-271-3045-0 (print)

Obsah

Předmluva **8**

1 Definice a epidemiologie **10**

1.1 Definice 10
1.2 Epidemiologie 12
1.2.1 Epidemiologie CRS 13
1.2.2 Epidemiologie CRSwNP 13
Literatura 15

2 Histopatologie, imunologie a endotypy onemocnění **17**

2.1 Histopatologie 17
2.2 Imunologie a endotypy nosní polypózy 19
2.2.1 Endotyp založený na Th2 cytokinech 21
2.2.2 Endotyp založený na eozinofilech 21
2.2.3 Endotyp založený na IgE protilátkách 22
2.2.4 Endotyp založený na cysteinyl-leukotrienech 23
Literatura 23

3 Etiopatogeneze chronické rinosinusitidy s polypy **25**

3.1 Predisponující faktory mající vztah k CRSwNP 25
3.1.1 Alergie 26
3.1.2 Bronchiální astma 26
3.1.3 N-ERD 26
3.1.4 Imunodeficity 27
3.1.5 Reflux 27
3.1.6 Kouření a zplodiny v ovzduší 27
3.1.7 Syndrom obstrukční spánkové apnoe 28
3.1.8 Metabolický syndrom a obezita 28
3.1.9 Vitamin D 28
3.1.10 Alkohol 28
3.2 Etiopatogeneze chronické rinosinusitidy s polypy 29
3.2.1 Genetické faktory 30
3.2.2 Vrozená imunita 31

3.2.3 Adaptivní imunita 33
3.2.4 Faktory zevního prostředí 35
Literatura 39

4 Symptomatologie a kvalita života u nemocných s nosními polypy 42

4.1 Nástroje užívané ke zhodnocení kvality života 43
4.1.1 Generické dotazníky 44
4.1.2 CRS-specifické dotazníky 44
4.1.3 Dotazníky pro měření kvality života u rinosinustid dostupné v českém jazyce 45
4.1.4 Kvalita života u nemocných s chronickou rinosinusitidou 47
4.1.5 Efekt léčby rinosinusitidy na kvalitu života 49
Literatura 49

5 Diagnostické metody 53

5.1 Rinoskopie a rinoendoskopie 53
5.2 Zobrazovací metody 54
5.3 Měření nosní průchodnosti 58
5.4 Vyšetření čichu 61
5.5 Alergologické testy 61
5.6 Histopatologické vyšetření 62
5.7 Krevní testy 63
Literatura 64

6 Léčba 67

6.1 Medikamentózní léčba 67
6.1.1 Nazální kortikosteroidy 67
6.1.2 Systémové kortikosteroidy 70
6.1.3 Antibiotika 70
6.1.4 Solné roztoky 71
6.1.5 Antihistaminika 72
6.1.6 Dekongescenty 72
6.1.7 Antileukotrieny 73
6.2 Biologická léčba 73
6.2.1 Cíl: Interleukin-5 74
6.2.2 Cíle: interleukin-4 a interleukin-13 75
6.2.3 Cíl: IgE protilátky 75
6.2.4 Cíl: transkripční faktor GATA-3 75
6.3 Chirurgická léčba 78

6.3.1 Předoperační příprava 79
6.3.2 Rozsah výkonu 79
6.3.3 Limitované výkony 80
6.3.4 Kompletní FES (pansinus operace, „fullhouse“ FES) 81
6.3.5 Revizní chirurgie a rozšířené výkony 82
6.3.6 Výkony spojené s resekcí střední skořepy 83
6.3.7 Rozšířená antrostomie 84
6.3.8 Rozšířená drenáž čelních dutin 84
6.3.9 Počítačem navigovaná chirurgie 86
6.3.10 Komplikace funkční endonazální chirurgie 86
6.3.11 Pooperační péče 88
Literatura 88

7 Nosní polypózy sdružené s dalšími onemocněními 93

7.1 Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou 93
7.2 Cystická fibróza 95
7.3 Primární ciliární dyskineze 97
7.4 Alergická fungální rinosinusitida 99
7.5 Nesteroidními protizánětlivými léky exacerbovaná respirační choroba 101
Literatura 103

8 Diferenciální diagnóza 105

8.1 Alergická a nealergická perzistentní rýma 105
8.2 Respirační epiteliální adenomatoidní hamartom 107
8.3 Antrochoanální polyp 109
8.4 Slizniční cysty a kély 110
8.5 Tumory 111
Literatura 115

Souhrn 117

Summary 119

Medailonek autora 121

Seznam zkratek 123

Rejstřík 125

Předmluva

Stejně jako v případě řady dalších onemocnění pozorujeme i u nosní polypózy (chronické rinosinusitidy s polypy) v posledních letech dynamický rozvoj poznatků, které se týkají pohledu na její etiopatogenezi a léčbu. Není to zas až tak dávno, kdy nemocní byli ochotni podstupovat opakované polypektomie v lokální anestezii, za což byli odměněni zlepšením kvality života, většinou dočasným. Za zcela zásadní pokroky lze považovat zavedení nazálních kortikosteroidů a funkční endonazální chirurgie do léčby nosních polypů. I když používáme nyní stále účinnější a bezpečnější lokální kortikoidy a jsme schopni endoskopicky provádět i velmi extenzivní operace, část našich pacientů nadále trpí recidivami onemocnění. Tito nemocní mají často současně bronchiální astma a kvalita jejich života je významně snížená.

Předkládaná publikace reflektuje současný pohled na nosní polypózu jako na velice heterogenní skupinu onemocnění, kdy za klinickým obrazem (fenotypem) nosních polypů stojí řada vzorců probíhajícího zánětu (endotypů). Ideálním stavem by bylo „rozškatulkovat“ nemocné podle příslušných endotypů a na základě této diferenciace jim poskytnout cílenou léčbu. Určitou nadějí, že se nám to začíná pomalu dařit, je právě nastupující biologická léčba. V současné době jsou schvalovány první preparáty obsahující monoklonální protilátky pro léčbu chronické rinosinusitidy s polypy.

Tato monografie vychází z recentních publikací, které odpovídají požadavkům na medicínu založenou na důkazech, tak jak je můžeme nalézt shrnuté v poslední verzi dokumentu Evropské rinologické společnosti EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), na který v publikaci odkazujeme. Tyto poznatky se snažíme adaptovat na naše prostředí a doplnit výzkumem a zkušenostmi z vlastního pracoviště.

Kniha je primárně určena pro potřeby otorinolaryngologů, ale věřím, že v ní mohou najít užitečné informace i alergologové, pneumologové a praktičtí lékaři, kteří se spolu s námi podílejí na péči o nemocné s nosními polypy.

Věnováno památce doc. MUDr. Aleše Hahna, CSc.
(13. 5. 1947 – 25. 9. 2020)

Petr Schalek

1 Definice a epidemiologie

1.1 Definice

Nosní polypóza (NP) či chronická rinosinusitida s polypy (celosvětově užívaná zkratka CRSwNP) je onemocnění, které patří do velmi heterogenní skupiny patologických stavů, které souhrnně označujeme jako chronická rinosinusitida (CRS).

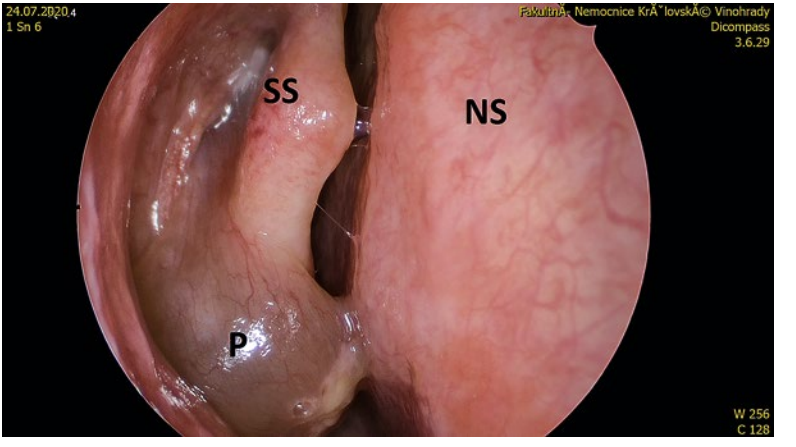
Na základě klinických symptomů je CRS (s nosními polypy nebo bez nich) u dospělých definována jako přítomnost nejméně dvou příznaků, z nichž jeden by měl být buď nosní blokáda/obstrukce/kongesce, nebo nosní sekrece (přední či postnazální):

- ± bolest/tlak v obličeji,
- ± porucha čichu,
- trvající nejméně 12 týdnů.

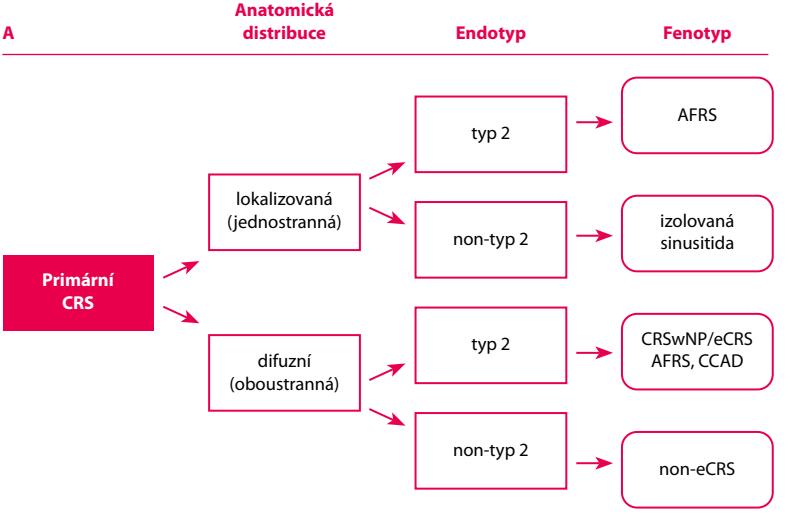
Chronická rinosinusitida s nosními polypy je definována, jak je výše uvedeno, a endoskopicky jsou zpravidla oboustranně ve středních průchodech nosních patrné polypy (obr. 1.1).

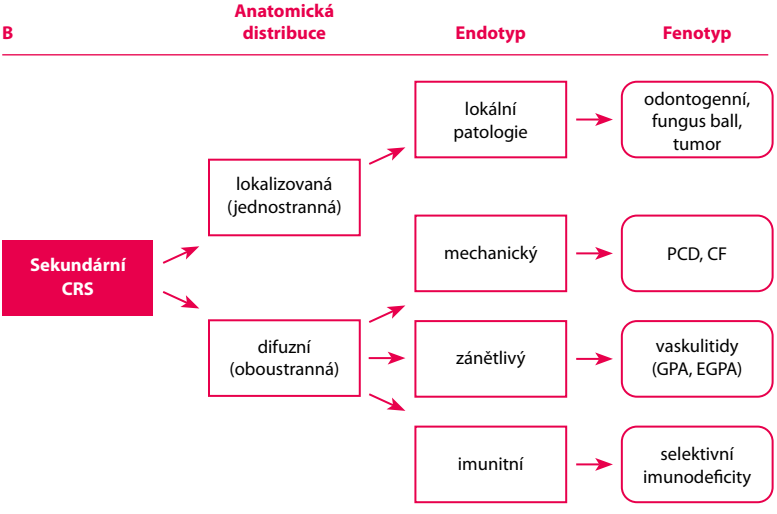
Vlastní polypy jsou pendulující slizniční duplikatury protrudující z nosních průchodů do dutiny nosní. Edematózní stroma polypů obsahuje více či méně dilatované cévy a zánětlivý buněčný infiltrát tvořený různými typy buněk – eozinofily, neutrofily, mastocyty, plazmocyty atd.

Jak bylo uvedeno výše, CRS je velmi heterogenní skupina onemocnění a to stejné lze říci i o její podskupině CRSwNP. Polypy mohou být přítomny u celé řady patologických stavů. Recentní vydání dokumentu Evropské rinologické společnosti EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) z roku 2020 velmi přehledně a logicky rozděluje CRS na primární a sekundární (obr. 1.2). Tato publikace je zaměřena zejména na skupinu polypózy spojenou s difuzní (oboustrannou) primární CRS typu 2. Zmíněny budou nicméně i ostatní typy zánětů, u nichž se můžeme s nosními polypy setkat.



Obr. 1.1 Endoskopický pohled, dutina nosní vpravo
P – polyp, NS – nosní septum, SS – střední skořepa





Obr. 1.2 Současný pohled na rozdělení chronické rinosinusitidy (CRS) (upraveno podle EPOS 2020)
AFRS – alergická fungální rinosinusitida, CF – cystická fibróza, CRSwNP – chronická rinosinusitida s polypy, eCRS – eozinofilní rinosinusitida, EGPA – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, GPA – granulomatóza s polyangiitidou, PCD – primární ciliární dyskineze

1.2 Epidemiologie

Pokud se zabýváme epidemiologií NP, je třeba odlišit údaje, které se týkají chronické rinosinusitidy jako takové, tedy bez rozlišení, zda se jedná o CRSwNP nebo CRS bez polypů (CRSsNP), od statistik zabývajících se pouze NP. Rovněž musíme vzít také v úvahu, na základě jakých údajů je uváděna prevalence tohoto onemocnění. Nejčastější formou získávání dat jsou různé dotazníky pátrající po výskytu symptomů CRS v populaci. Vycházíme-li tedy z definice CRSwNP, která se opírá o endoskopický nález nosních polypů, jsou data založená na přítomnosti pouze symptomů CRS zcela nedostatečná. Navíc je pravděpodobné, že prevalence CRS získaná různými anketami a dotazníky bude mírně nadsazená, protože symptomy rinologických onemocnění jsou v podstatě uniformní a mohou se u různých onemocnění překrývat. Obecně lze také konstatovat, že ve srovnání počtem prací za-

bývajících se například léčbou NP je počet epidemiologických studií nesrovnatelně nižší.

1.2.1 Epidemiologie CRS

Z hlediska prevalence CRS v Evropské populaci je zásadní studie GA2LEN (The Global Allergy and Asthma Network of Excellence). V rámci této studie byl rozeslán poštou dotazník náhodnému vzorku populace ve věku 15–75 let v 19 centrech ve 12 evropských zemích. Kromě demografických dat respondenti udávali údaje o symptomech CRS, lékařem diagnostikované CRS, alergické rýmě. Na základě dat získaných více než od 57 tisíc účastníků byla celková prevalence CRS 10,9 % s významnou variabilitou mez jednotlivými zeměmi (od 6,9 % ve Finsku po 27,1 % v Portugalsku). Následně bylo publikováno několik studií s prakticky stejnou metodikou, které udávají prevalenci CRS v řadě dalších zemí (Brazílie 5,5 %, Čína 8 %, Jižní Korea 11 %, USA 12 %, Nizozemsko 16 % a Írán 28 %).

Za spolehlivější lze považovat studie, které používají současně anamnestická data a další vyšetření – rinoendoskopii nebo CT. V případě použití endoskopického vyšetření klesá prevalence CRS v populaci uváděná dvěma studiemi na 6,8 %, či dokonce na 1,2 %. Obdobná data byla získána při použití CT vyšetření, kdy byly výsledky dotazníků asociovány s CT nálezem (CT skóre podle Lundové a Mackaye viz kap. 5). Výsledky obou těchto studií jsou srovnatelné, uvádějící prevalenci CRS založenou na symptomech a CT kolem 3 %.

1.2.2 Epidemiologie CRSwNP

Jak bylo uvedeno výše, data týkající se prevalence CRSwNP jsou velmi limitovaná a jsou shrnuta v tabulce 1.1.

Známá je švédská studie z roku 2003, kdy byla na náhodném stratifikovaném vzorku populace u 1387 dobrovolníků určena prevalence NP v populaci 2,7 %, s vyšším výskytem u mužů (2,2 : 1), u lidí nad 60 let (5 %) a astmatiků. Z nemocných s endoskopicky potvrzenou polypózou si pouze necelá třetina byla vědoma své diagnózy (29 %).

Další studie použila odlišnou metodologii k určení prevalence NP v populaci. Nově diagnostikovaní pacienti s polypy byli prospektivně registrováni po dobu 6 let (celkem 252 nemocných) a takto získaná data byla vztažena na danou populaci. Tímto způsobem byla odhadnuta in-

Tab. 1.1 Shrnutí epidemiologických dat týkajících se výskytu nosní polypózy

Studie	Metoda	Počet účastníků	Prevalence/ Incidence
Johansson et al., 2003	stratifikovaný vzorek populace + endoskopie	1387	2,70 %
Klossek et al., 2005	vzorek populace + validovaný dotazník	212	2,11 %
Hedman et al., 1999	vzorek populace + dotazník	4300	4,30 %
Won et al., 2018	dotazník + endoskopie	17 506	2,50 %
Tan et al., 2013	databáze primární péče	446 480	83/100 tisíc/rok
Larsen et al., 2002	primozáchyt polypózy vztažen na populaci	252	0,627/tisíc/rok
Larsen et al., 1995, 1996, 2004	autopsie	19, 31, 69	26 %, 42 %, 32 %

cidence polypózy na 0,627 pacientů / tisíc obyvatel / rok (0,39 žen a 0,86 mužů). Incidence rostla s věkem, s maximem 50–59 let. Je třeba říci, že na rozdíl od předchozí studie nám tato data poskytují informace o výskytu symptomatické polypózy. Z klinické praxe víme, že existuje řada pacientů, u nichž jsou polypy diagnostikovány jako náhodný nález, aniž by nemocní udávali symptomy onemocnění.

Ve Francii byl vyvinut speciální validovaný dotazník/algoritmus pro záchyt NP v náhodném vzorku populace s 90% specifitou a senzitivitou. Pomocí tohoto nástroje byla prevalence NP v populaci odhadnuta na 2,11 %. Touto studií nebyl shledán rozdíl mezi pohlavími, výskyt se rovněž zvyšoval s věkem.

V dotazníkové studii pocházející z Finska 4,3 % respondentů odpovědělo kladně na otázku, zda byly někdy v jejich nose nalezeny polypy.

Při použití záznamů pacientů (celkem 446 480 nemocných) z databáze z primární péče v USA byla průměrná incidence nosní polypózy 83 ± 13/100 000/rok.

Recentní studie z Jižní Koreje, používající strukturovaný dotazník a endoskopickou verifikaci přítomnosti polypů, udává prevalenci nosní polypózy 2,5 ± 0,2 %.

Pro úplnost je ještě vhodné zmínit studie, které se opírají o údaje získané při autopsiích. Tyto práce jsou celkem tři a pocházejí z jednoho pracoviště. V jedné studii byla shledána přítomnost polypů u 5 z 19 kada-

verů. Další dvě studie kombinující endoskopii a endoskopickou chirurgii prokázaly polypy u 42 % ze 31, respektive u 32 % z 69 pitevních vzorků.

Literatura

Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;Suppl.29:1–464.

Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. Int J Epidemiol. 1999;28:717–722.

Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population based study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112:625–629.

Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy. 2005;60:233–237.

Kuchynková Z. Nosní polypy. Praha: Galén, 2003:11–30.

Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta Otolaryngol. 2002;122:179–182.

Larsen K, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. Laryngoscope. 2004;114:710–719.

Larsen K, 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;33:185–188.

Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey 2009:1–157.

Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1350–1360.

Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis – a GA²LEN study. Allergy. 2011;66:556–561.

Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Agerelated prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;120:389–394.

2 Histopatologie, imunologie a endotypy onemocnění

Podle přítomnosti polypů při endoskopickém vyšetření lze chronickou rinosinusitidu (CRS) rozdělit na dva základní fenotypy – CRS s polypy (CRSwNP) a CRS bez nosních polypů (CRSsNP). I v rámci CRSwNP můžeme pozorovat skupiny nemocných, kteří se vzájemně od sebe klinicky odlišují, můžeme tedy diferencovat různé fenotypy. Odlišnosti spočívají zejména v klinickém průběhu onemocnění (závažnost příznaků, tendence k recidivám, odpověď na léčbu atd.) a přítomnosti komorbidit (astma, N-ERD). Zatímco jednotlivé fenotypy lze odlišit podle výše popsaných pozorovatelných vlastností, v případě endotypů je nutné poznání dominantních patofyziologických pochodů, molekulárních a buněčných biomarkerů spojených s jednotlivými podskupinami CRSwNP.

Právě významná heterogenita CRS obecně, ale i její podskupiny CRSwNP představují výraznou limitaci léčby tohoto onemocnění. Schopnost rozčlenit pacienty podle dominantního typu probíhajícího zánětu (endotypu) může být klíčem k individualizaci léčby a zlepšení jejích výsledků. V současnosti je selhání konzervativní léčby CRS udáváno v 38–51 %.

2.1 Histopatologie

Makroskopicky jsou polypy šedé, bledé, edematózní, často stopkaté slizniční útvary protrudující do dutiny nosní ze středního či horního nosního průchodu.

Existuje řada studií, které se pokoušejí rozdělit nosní polypy (NP) do různých kategorií podle jejich histopatologického obrazu. V těchto pracích je většinou získán vzorek k histologickému vyšetření během operace, což může být spojeno s určitým zkreslením výsledků. Pokud je dodržen správný postup, je nemocný indikován k chirurgickému výkonu po vyčerpání adekvátní konzervativní léčby, což v případě NP znamená zejmé-

na léčbu kortikosteroidy (intranazálními či perorálními). Je nasnadě, že tato léčba může zásadně měnit histologický obraz a zejména charakter zánětlivého infiltrátu.

Z histologického hlediska můžeme tedy NP klasifikovat následovně (tab. 2.1):

- edematózní nebo eozinofilní polypy,
- fibrózně inflamatorní polypy,
- polypy s hyperplazií seromucinózních žlázek,
- polypy se stromálními atypiemi.

Tab. 2.1 Histologické typy nosních polypů a jejich základní charakteristiky

Histologický typ polypů	Mikroskopický obraz
edematózní/eozinofilní	edém stromatu, četné eozinofily, mastocyty, pohárkové buňky, hyperplazie epitelu a ztluštění bazální membrány
fibrózně inflamatorní	výrazný zánětlivý, zejména lymfocytární infiltrát, bez edému stromatu
s hyperplazií seromucinózních žlázek	zmnožené seromucinózní žlázky a duktální struktury v edematózním stromatu
se stromálními atypiemi	bizarní a atypické stromální buňky

Platí však, že jednotlivé histologické typy se mohou překrývat a někdy nedovolují jednoznačnou klasifikaci. V případě CRSwNP jsou nejčastější histologickou formou edematózní/eozinofilní polypy s udávaným výskytem 65–90 %. Eozinofilní typ zánětu je tradičně spojován s těžším průběhem onemocnění, častějšími recidivami a častějším současným výskytem astmatu. Rovnice eozinofilní zánět = nosní polypy samozřejmě neplatí absolutně. Existuje nosní polypóza s převažující neutrofilní infiltrací, a naopak známe nemocné s těžkou eozinofilní CRS bez formace polypů.

Zcela nedávná studie, která se zabývala charakterem zánětlivého infiltrátu u CRS, určila eozinofilní predominanci v 97,4 % specifickou pro NP, ačkoliv senzitivita byla pouze 43,4 % a 60 % pacientů s NP mělo inflamatorní predominanci jinou než eozinofilní. Tento fakt demonstruje heterogenitu CRS dokonce i v rámci její podskupiny s NP.

Zatímco eozinofilní typ zánětu je zcela typickým rozpoznávacím znakem pro nemocné s CRSwNP v tzv. západní civilizaci, u pacientů s NP, kteří pocházejí z východní Asie (zejména z Číny, Korey a Japonska), toto jednoznačně neplatí. Přesná příčina tohoto jevu není známa, ale výsledky