

Petr Schalek

---

# Nosní polypóza

---





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 Lizlerová

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

<b>Předmluva</b>	<b>8</b>
<b>1 Definice a epidemiologie</b>	<b>10</b>
1.1 Definice	10
1.2 Epidemiologie	12
1.2.1 Epidemiologie CRS	13
1.2.2 Epidemiologie CRSwNP	13
Literatura	15
<b>2 Histopatologie, imunologie a endotypy onemocnění</b>	<b>17</b>
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
<b>3 Etiopatogeneze chronické rinosinuitidy s polypy</b>	<b>25</b>
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 Imunodeficiency	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 rinosinuitidy 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
<b>4</b>	<b>Symptomatologie a kvalita života u nemocných s nosními polypy</b>	<b>42</b>
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 rinosinuitidou	47
4.1.5	Efekt léčby rinosinuitidy na kvalitu života	49
	Literatura	49
<b>5</b>	<b>Diagnostické metody</b>	<b>53</b>
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
<b>6</b>	<b>Léčba</b>	<b>67</b>
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
<b>7</b>	<b>Nosní polypózy sdružené s dalšími onemocněními</b>	<b>93</b>
7.1	Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou	93
7.2	Cystická fibróza	95
7.3	Primární ciliární dyskineze	97
7.4	Alergická fungální rinosinitida	99
7.5	Nesteroidními protizánětlivými léky exacerbovaná respirační choroba	101
	Literatura	103
<b>8</b>	<b>Diferenciální diagnóza</b>	<b>105</b>
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
	<b>Souhrn</b>	<b>117</b>
	<b>Summary</b>	<b>119</b>
	<b>Medailonek autora</b>	<b>121</b>
	<b>Seznam zkratk</b>	<b>123</b>
	<b>Rejstřík</b>	<b>125</b>

## Předmluva

Stejně jako v případě řady dalších onemocnění pozorujeme i u nosní polypózy (chronické rinosinuitidy 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 podstoupit 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 snížena.

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 „rozškatalkovat“ nemocné podle příslušných endotypů a na základě této diferenciaci 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 rinosinuitidy 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 Rhinosinuitis 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).

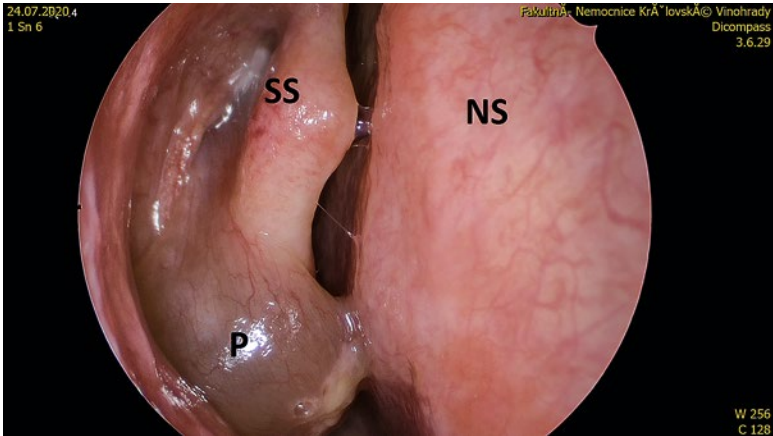
Na základě klinických symptomů je CRS (s nosními polypy nebo bez nich) u dospělých definována jako přítomnost nejméně dvou příznaků, z nichž jeden by měl být buď nosní blokáda/obstrukce/kongesce, nebo nosní sekrece (přední či postnazální):

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

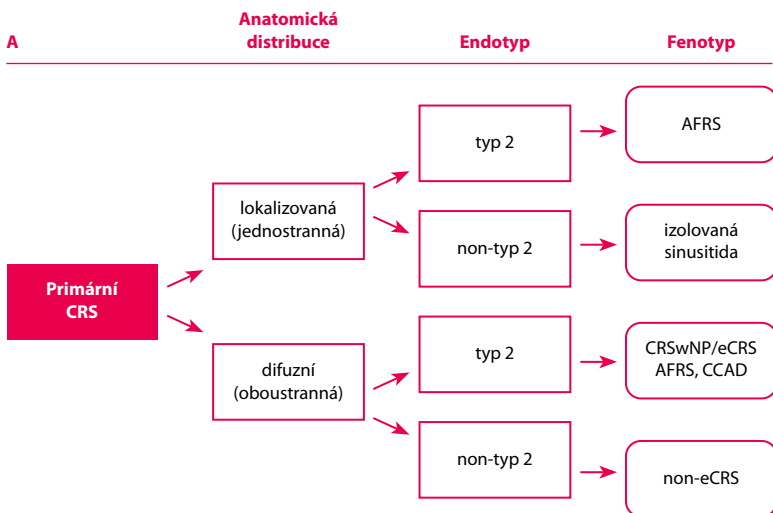
Chronická rinosinusitida s nosními polypy je definována, jak je výše uvedeno, a endoskopicky jsou zpravidla oboustranně ve středních průchodech nosních patrné polypy (obr. 1.1).

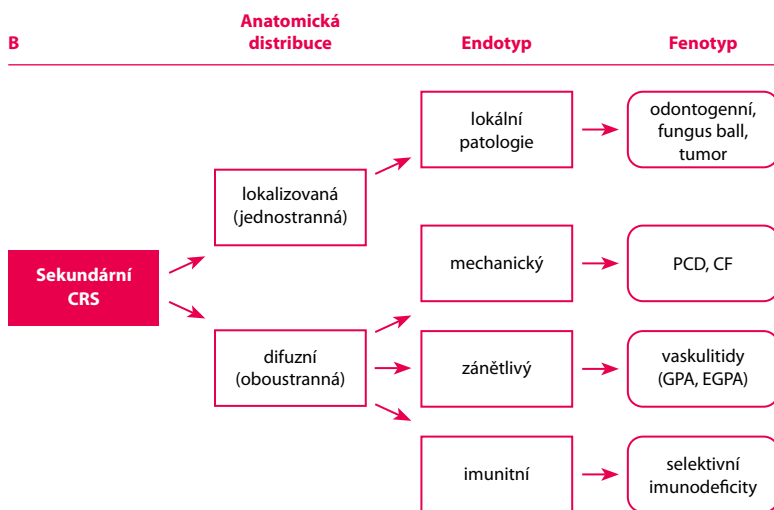
Vlastní polypy jsou pendulující slizniční duplikatury protrudující z nosních průchodů do dutiny nosní. Edematózní stroma polypů obsahuje více či méně dilatované cévy a zánětlivý buněčný infiltrát tvořený různými typy buněk – eozinofily, neutrofilie, mastocyty, plazmocytie atd.

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 difúzní (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 mezi 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 studii 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.

Známa 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 vztážen 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/algorithmus 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  $83 \pm 13/100\ 000/\text{rok}$ .

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

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 pitevnických 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 GA<sup>2</sup>LEN 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 rinosinuitidu (CRS) rozdělit na dva základní fenotypy – CRS s polypy (CRS<sub>swNP</sub>) a CRS bez nosních polypů (CRS<sub>sNP</sub>). I v rámci CRS<sub>swNP</sub> 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 CRS<sub>swNP</sub>.

Právě významná heterogenita CRS obecně, ale i její podskupiny CRS<sub>swNP</sub> 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 atypiami.

**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 ztlustění bazální membrány
fibrózně inflamatorní	výrazný zánětlivý, zejména lymfocytární infiltrát, bez edému stromatu
s hyperplazií seromucinózních žlázek	zmnožené seromucinózní žlázky a dukální struktury v edematózním stromatu
se stromálními atypiami	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 převahující 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