

Polipy zapalne

Prof. dr hab. n med.
Edward Zawisza^{1, 2}

Mgr
Karolina Zawisza³

¹Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii UM w Warszawie
Kierownik: Prof. nadzw. UM dr hab. n. med. Bolesław Samoliński
²Poradnia Chorób Zapalnych i Alergicznych Górnych Dróg Oddechowych Szpital Bielański Warszawa
³Studentka I Wydziału Lekarskiego WUM

D I A G N O S T Y K A

Nasal inflammatory polyps

S U M M A R Y

The pathogenesis of nasal polyps is unknown. Nasal polyps are most commonly thought to be caused by allergy but no respiratory or allergic trigger can be demonstrated. In work role of inflammatory reactions in the pathogenesis of nasal polyps is presented.

Patogeneza polipów nosa nie jest znana. Mimo poglądów o alergicznej etiologii polipów antygeny środowiskowe nie wpływają wyraźnie na początek i przebieg choroby. W pracy podkreślono znaczenie procesów zapalnych w powstaniu polipów nosa.

Zawisza E.: Polipy zapalne. Alergia, 2011, 2: 24-26

Wprowadzenie

Błona śluzowa nosa jest miejscem w którym dochodzi do ekspozycji organizmu na wiele czynników środowiskowych i to zarówno alergicznych jak i infekcyjnych/wirusowych i bakteryjnych/. U zdrowego człowieka układ immunologiczny skutecznie eliminuje te szkodliwe patogeny. Wydzielina błony śluzowej nosa zawiera wiele, dobrze scharakteryzowanych cząsteczek. Jeżeli dochodzi do upośledzenia jej funkcji drobnoustroje ściśle przylegają do komórek nabłonka i namnażają się wytwarzając stan zapalny.

NGAL /neutrophil gelatinase-associated lipocalin/

Jednym z silnych bakteriostatycznych substancji obecnych w wydzielinie z nosa jest NGAL /neutrophil gelatinase-associated lipocalin/. NGAL mają zdolność do wiązania i usuwania sideroforyn. /22, 23, 24/ Sideroforyny są małymi cząsteczkami wiążącymi żelazo. Są one syntetyzowane przez bakterie i używane przez nie do pobierania żelaza koniecznego do ich wzrostu i namnażania.

Ocenia się, że NGAI odgrywa znaczącą rolę we wrodzonej odporności błon śluzowych na infekcje bakteryjne i wirusowe. Może też ta lipokalina być zaangażowana w procesy rozrostowe /polipowe/ na błonach śluzowych górnych dróg oddechowych. W badaniach porównawczych pomiędzy tkanką polipów a normalną błoną śluzową wykazano, że NGIA jest hyperaktywne w tkankach polipa. Mechanizm upregulacji NGIA w tkankach polipa nie jest znany. Można przypuszczać, że jest on wynikiem obrony błony śluzowej przed infekcjami wirusowo-bakteryjnymi. W wyniku tej obrony dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego prowadzącego w konsekwencji do przerostu śluzówki i tworzenia polipów nosa. Należy pamiętać, że inne cząsteczki zapalne są także obecne w tkankach polipa. Zaliczamy do nich: interleukiny, neuropeptydy, cytokiny i wiele czynników wzrostu./5, 6, 8/

Enzymy nasilające apoptozę

Ostatnio zwrócono także uwagę na zaburzoną apoptozę jako czynnik nasilający wzrost polipów. Uszkodzona apoptoza indukuje wtórne zmiany zapalne prowadzące do rozrostu nabłonka i remodelingu.

Proteina inhibująca apoptozę /IAP/ należy do najważniejszych czynników regulujących śmierć komórki. IAP należy do cytokin działających supresyjnie na apoptozę wywołaną przez różne czynniki środowiskowe.

Apoptoza jest także regulowana przez kaspazy, które należą do enzymów o silnym działaniu prozapalnym. Z całej rodziny kaspaz najbardziej aktywna jest Kaspasa 3, która bierze udział w ostatnim etapie apoptozy prowadzącym do proteolizy cytoplazmatycznych protein.

Silnym inhibitorem apoptozy jest survivin. Reguluje on podziały komórkowe oraz rozrost i przerost tkanek. W odróżnieniu od innych członków IAP, których ekspresja jest obserwowana w wielu tkankach, survivin występuje w zwiększonej ilości w procesach nowotworowych zarówno łagodnego jak i złośliwego charakteru. Bardzo rzadko pojawiają się w procesach różnicowych normalnych tkanek. Wiele badań wskazuje, że różne rodzaje IAP w tym survivin odgrywa ważną rolę w procesach antyapoptotycznych błon śluzowych górnych dróg oddechowych. Postuluje się także, że down regulacja IAP, szczególnie IAP1 może odgrywać znaczącą rolę w powstawaniu polipów nosa. Zapalne polipy nosa charakteryzują się infiltracją leukocytów, z których eozynofile odgrywają zasadniczą rolę. Duża ilość erytrocytów wynika z dłuższego przeżycia tych komórek, które jest skutkiem zaburzonej apoptozy. Interleukina 3, interleukina 5 i GCSf biorą udział w aktywacji i dłuższym przeżyciu tych komórek. Współuczestniczą tym samym w działaniu antyapoptotycznym IAP. /23, 26/

Elementy kliniczne

Pacjenci z nawrotowymi polipami nosa są niezwykle trudni do leczenia. Towarzysza im często przewlekłe zapalenie zatok i astma. Mimo wielu badań immunologicznych i biochemicznych przyczyna polipów nosa nie jest znana. Jednak z nieznanymi nam przyczynami pacjenci podają, że wzrost polipów nastąpił po wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych. Często początkiem polipów jest wirusowe zapalenie zatok przynosowych, płuc, lub infekcja grypowa.

W części przypadków mamy do czynienia z nadwrażliwością na aspirynę. Mówimy wówczas o triadzie Samtera /astma, polipy nosa, nadwrażliwość na aspirynę/ Zespół ten jest także opisywany jako AERD/ aspiryn-exacerbated respiratory diseases/. Pacjenci z tym zespołem mają często problemy z nawrotowymi infekcjami górnych dróg oddechowych. Często dołączają się do tego astma. Polipy u tych pacjentów rosną szybko i mają charakter nawrotowy. Badanie rhinoscopowe wykazuje obecność dużych mnogich polipów w jamach nosa/ często są one obustronne/. Badanie zatok w tomografii komputerowej wykazuje znaczne pogrubienie śluzówki w zatokach przynosowych. Niezwykle uciążliwa jest nawrotowa natura tej choroby. Podanie doustne lub donosowe sterydów znacznie łagodzi objawy chorobowe. Opóźnia także ich ponowny wzrost.

Lekarze klinicyści w czasie zaostrzeń choroby podają doustnie antybiotyki/ rola ich jest wątpliwa/, sterydy doustne i miejscowe. Doświadczenie wskazuje także na poprawę przy stosowaniu antagonistów receptorów leukotrienowych. Montelukast jest powszechnie stosowany w terapii astmy oskrzelowej. Wielu pacjentów z polipami nosa cierpi na astmę oskrzelową i ma zaburzony metabolizm leukotrienowy. Reagują oni patologicznie na podanie nawet śladowych ilości aspiryny lub innych niesterydowych leków przeciwzapalnych.

W obrazie tej reakcji występują świsty w oskrzelach, duszność, obrzęki/angioedema/ i wstrząs anafilaktyczny.

Duże znaczenie ma ograniczenie czynników wywołujących stan zapalny. Wielu badaczy uważa, że istnieje jakiś czynnik antygenowy wywołujący tę chorobę. Wykonuje się duże ilości testów starających się wykryć ten czynnik. Jednak zwykle są one negatywne. Jeżeli jednak udaje się wykryć ten antygen /bardzo rzadko/ to wskazane jest jego unikanie i ewentualna immunoterapia.

W przypadku nadwrażliwości na aspirynę podejmowane są próby odczulania na nią przez podawanie /doustne lub donosowe/ niewielkich wzrastających dawek tego leku.

U niektórych pacjentów czynnikiem wyzwalającym może być refluks żołądkowo-przełykowy. I w tych przypadkach korzystne jest podawanie blokerów h 2 i inhibitorów pompy protonowej.

Należy pamiętać, że prawie wszyscy pacjenci z cystic fibrosis /CF/ mają polipy nosa /10, 11, 12/.

Bakteryjne i wirusowe infekcje nosa i zatok przynosowych są częste i z nieznanymi nam przyczynami wzrastają. Pierwotnie infekcja wirusowa prowadzi do akumulacji dużej ilości płynu w zatokach oraz obrzęku ujść zatok szczękowych. Prowadzi to wszystko do wtórnej infekcji bakteryjnej. Upośledzenie ruchu rzęsek także wywołane przez wirusy ułatwia nadkarzenie bakteryjne.

Do pojawiania się przewlekłych zapaleń zatok z polipami nosa predysponują: powiększone migdałki /adenoidy/, listwy i kolce przegrody nosa, palenie tytoniu, pływanie i nurkowanie.

Powszechnie uważane za czynnik predysponujący, niedobory immunologiczne rzadko wywołują tę chorobę. Rhinowirusy są najczęstszym patogenem górnych dróg oddechowych. Sprzyja temu temperatura, która w górnych drogach wynosi 33-35 stopnia. Jednak może on przechodzić do dolnych dróg oddechowych, gdzie namnaża się i daje objawy kliniczne /świsty/. Mimo, że temperatura w tych drogach wynosi 35-36 stopni. Nie jest jasne czy konieczna jest obecność wirusa w zatokach dla wywołania stanu chorobowego czy też obecność ta jest wynikiem stanu zapalnego umożliwiającego jego namnażanie. Większość infekcji wirusowych ustępuje po 10 dniach bez leczenia. Ostatnio zsyntetyzowano 2 nowe leki antywirusowe. Należą do nich pleconaril i AG7088. Jest nadzieją, że skrócą one czas wirerii.

Objawy infekcji wirusowych

Symptomy infekcji wirusowych obejmują śluzowo ropną wydzielinę z nosa. Uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, blokadę nosa, bóle zatok i ciśnienie presyjne w zatokach. lokalizacja bólu i ciśnienia zależy od zatoki objętej procesem infekcyjnym. Ból w zajętej zatoce szczękowej promieniuje na policzki i górne zęby. Ból w okolicy czołowej świadczy o zajęciu zatok czołowych. Objawy to nie są dowodem, że wirusy je wywołują. Natomiast, gdy powstają na początku choroby są sugestywne dla tej infekcji. /7, 8, 11/

TfRAAOHNS/ The Task force on Rhinosinusitis of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery zaproponowała duże i małe kryteria, które mogą być istotne dla diagnostyki wirusowego zapalenia zatok.

Do dużych objawów zaliczamy:

- **bóle lub ciśnienie twarzy**
- **blokadę nosa**
- **wypływ wydzieliny z nosa lub uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła.**
- **w zapaleniach ostrych dołączają się /zwykle nieznaczna/ gorączką.**

Do objawów mniejszych zaliczamy:

- **bóle głowy**
- **halitosis**
- **uczucie zmęczenia**
- **ból zębów**
- **kaszel**
- **uczucie pełności w uszach.**

Wiele różnych bakterii hodowano z zatok obocznych nosa w przebiegu stanu zapalnego. Jednak ze względu na etiologie wirusową znaczenie ich jest niewielkie. Stosowanie antybiotyków nie jest polecane zarówno w ostrych jak i przewlekłych zapaleniach zatok. Chyba, że jesteśmy przekonani o bakteryjnej etiologii stanu zapalnego. Należy pamiętać że istnieje ponad 100 serotypów rhinowirusów. Niektóre infekcje są wywołane przez coronawirusy /20%/.

Leki przeciwwirusowe

W profilaktyce infekcji wirusowych górnych dróg oddechowych stosuje się α i β interferon. Są one skuteczne w infekcjach coronawirusem, rhinowirusem, influenza i RSV infekcja. Odkryto, że na powierzchni rhinowirusów istnieje rowek/ kanjon/ którego blokowanie przynosi zatrzymanie replikacji wirusa. Szczególnie skutecznym lekiem w tej akcji jest pleconaril /WIN63843/. Badania wykazały jego skuteczność w infekcjach rhinowirusem i innymi pikornawirusami. Znacząco zmniejsza on rozprzestrzenienie wirusa. Ustępują także objawy kliniczne .

Inną metodą terapii jest blokowanie receptorów ICAM-1, przez który wirus przedostaje się do wnętrza komórki.

lekiem blokującym receptory ICAM-1, obdarzonym jest tramakamra. Nie było porównawczych badań nad zastosowaniem tych leków w terapii polipów nosa. Należy pamiętać, że pierwszy rzut klinicznych polipów nosa przypomina infekcje wirusową. Należy też zastanowić się nad zastosowaniem leków antywirusowych w leczeniu polipów nosa.

Terapia immunosupresyjna

Przebieg kliniczny choroby jest nawrotowy a ustalenie czynnika wywołującego niemożliwe. Dlatego też wydaje się skutecznym podanie różnego rodzaju supresji. leki immunosupresyjne ingerują głęboko w procesy patologiczne błon śluzowych prowadząc do ich zatrzymania a nawet odwrócenia. leki te działają niezależnie od czynnika etiologicznego. Są skuteczne choć nie pozbawione objawów ubocznych.

Leki immunosupresyjne mogą być podzielone na 5 grup.

- 1. glikokortykosteroidy**
- 2. cytostatyki**
- 3. immunoglobuliny**
- 4. leki działające na immunofiliny**
- 5. inne leki**

Najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy zarówno miejscowo jak i ogólnie. Silnie tłumią one odporność komórkową. Działają też hamująco na geny kodujące takie jak interleukiny II-1, II-2, II-3, II-4, II-5 II-6, II-8.

Cytostatyki do których należy cyklofosfamid zmniejszają namnażanie komórek.

Podawane razem z glikokortykoidami zmniejszają ilość tych ostatnich potrzebną do działania przeciwzapalnego./1, 4, 7, 9, 23/

Przeciwciała monoklonalne /Xolair/ omalizumab są skuteczne w obniżeniu ilości wolnokrzążących immunoglobulin IgE. Stosowane są w leczeniu nieżyty alergicznego nosa i astmy siennej. leki działające na immunofiliny to cyklosporyna, takroimus, waklosporyna i syrolimus. Znalazły zastosowanie w leczeniu atopowego zapalenia skóry i ciężkich postaci astmy. Z innych leków wymienia się kwas mykofenolowy i interferony.

Salazopiryryna

Ostatnie doniesienia o skuteczności salazopiryryny w terapii pokrzywek skłoniły niektórych badaczy do stosowania tego leku w polipach nosa.

Salazopiryryna jest lekiem przeciwzapalnym stosowanym w leczeniu stanów zapalnych jelita grubego oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.

W ostrym rzucie pokrzywek salazopiryryna prowadzi do zmniejszenia rozległości zmian oraz zmniejszenia częstość rzutów. lek powstaje z połączenia soli dwuazoniowej sulfanilamidopirydyny z kwasem salicylowym. Grupa sulfanilamidowa wykazuje działanie przeciwbakteryjne charakterystyczne dla wszystkich sulfonamidów natomiast kwas salicylowy wykazuje działanie przeciwzapalne. Mimo, że znamy dokładnie budowę i aktywność tego związku nie jest dokładnie poznany jego efekt terapeutyczny.

Wprowadzenie sulfasalazyny do terapii przewlekłych endogennych procesów zapalnych zostało udokumentowane w pracach dotyczących przewlekłych pokrzywek. Zarówno polipy nosa jak i przewlekłe pokrzywki mają wyraźną komponentę autoimmunologiczną. Dlatego wydaje się racjonalne stosowanie w tych jednostkach chorobowych leków immunosupresyjnych .

Piśmiennictwo:

- Henson PM, Bratton DI, Fadok VA. The phosphatidylserine receptor: a crucial molecular switch? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:627–633.[CrossRef][Medline]
- Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S5–S11. [Abstract/ free full Text]
- Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS. ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 2003;101:5014– 5020.[Abstract/free full Text]
- Hebestreit H, yousefi S, Balatti I, Weber M, Cramer R, Simon D, Hartung K, Schapowal A, Blaser K, Simon HU. Expression and function of the fas receptor on human blood and tissue eosinophils. *Eur J Immunol* 1996;26:1775–1780.[Medline]
- Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1202–1213.[CrossRef][Medline]
- Gardai SJ, Hoontrakoon R, Goddard CD, Day BJ, Chang ly, Henson PM, Bratton DI. Oxidant-mediated mitochondrial injury in eosinophil apoptosis: enhancement by glucocorticoids and inhibition by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol* 2003;170:556–566. [Abstract/free full Text]
- Adachi T, Motojima S, Hirata A, Fukuda T, Kihara N, Kosaku A, Ohtake H, Makino S. Eosinophil apoptosis caused by theophylline, glucocorticoids, and macrolides after stimulation with IL-5. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S207– S215.[CrossRef][Medline]
- Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:14–21.[CrossRef][Medline]
- Bochner BS. Verdict in the case of therapies versus eosinophils: the jury is still out. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:3–9.[CrossRef][Medline]
- O'Sullivan MP, Tyner JW, Holtzman MJ. Apoptosis in the airways: another balancing act in the epithelial program. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:3–7.[free full Text]
- Chilvers ER, Rossi AG, Murray J, Haslett C. Regulation of granulocyte apoptosis and implications for anti-inflammatory therapy. *Thorax* 1998;53:533–534.[free full Text]
- Walsh GM, Williamson MI, Symon FA, Willars GB, Wardlaw AJ. ligation of CD69 induces apoptosis and cell death in human eosinophils cultured with granulocytemacrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1996;87:2815– 2821.[Abstract/ free full Text]
- ying S, Meng Q, Taborada-Barata I, Kay AB. Association of apoptosis of neutrophils and eosinophils and their ingestion by macrophages with resolution of the allergen-induced cutaneous late-phase response in atopic human subjects. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109:42–50.[Medline]
- Benson V, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995. *Vital Health Stat* 10 1998;199:1–428.
- Banerji A, Piccirillo Jf, Thawley SE, levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, Hamilos DI. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol* 2007;21:19–26.[CrossRef][Medline]
- Meltzer EO, Hamilos DI, Hadley JA, Ianza DC, Marple Bf, Nicklas RA, Bachert C, Baraniuk J, Baroody fM, Benninger MS, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:155–212.[CrossRef][Medline]
- Meltzer EO, Hamilos DI, Hadley JA, Ianza DC, Marple Bf, Nicklas RA, Adinoff AD, Bachert C, Borish I, Chinchilli VM, et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:S17–S61.[CrossRef][Medline]
- Bachert C, Patou J, Van Cauwenberge P. The role of sinus disease in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:29–36.[Medline]
- Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000;55:S79–S83.[free full Text]
- Harlin SI, Ansel DG, lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:867–875.[CrossRef][Medline]
- Stiema P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1990;110:450–458.[Medline]
- Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor-β1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2004;18:267–272.[Medline]
- Mahfouz ME, Elsheikh MN, Ghoname Nf. Molecular profile of the antrochoanal polyp: up-regulation of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor β in maxillary sinus mucosa. *Am J Rhinol* 2006;20:466–470.[CrossRef][Medline]
- Ohno I, Ilea RG, Flanders KC, Clark DA, Banwatt D, Dolovich J, Denburg J, Harley CB, Gaudie J, Jordana M. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor β1 gene (TGFβ1). *J Clin Invest* 1992;89:1662–1668.[Medline]
- Haruna S, Nakanishi M, Otori N, Moriyama H. Histopathological features of nasal polyps with asthma association: an immunohistochemical study. *Am J Rhinol* 2004;18:165–172.[Medline]
- Zaravinos A, Soufla G, Bizakis J, Spandidos DA. Expression analysis of VEGfA, fGf2, TGF-β1, EGf and IGf1 in human nasal polyposis. *Oncol Rep* 2008;19:385–391.[Medline]