

# magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK ● KWIECIEŃ – CZERWIEC 2007 ● TOM VI ● ZESZYT 2

*syllabus rynologiczny – dodatek*

No **22**

● **MEDYCYNĄ SPERSONALIZOWANĄ  
– CZY NOWA ERA FARMAKOTERAPII?**

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

● **ZNACZENIE KLINICZNE LEUKOTRIENÓW  
W NIEŻYTACH NOSA**

dr med. Monika Świerczyńska

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

● **DIAGNOSTYKA CYTOLOGICZNA  
BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA**

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

● **WPŁYW GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW  
NA OBRAZ CYTOLOGICZNY  
BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA**

lek. Magdalena Hamera-Słynarska



prof. dr hab. med. Teofil Zalewski

## W NUMERZE

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE	
prof. dr hab. med. Teofil Zalewski .....	40
dr med. Stanisław Zabłocki	
MEDYCYNA SPERSONALIZOWANA – CZY NOWA ERA FARMAKOTERAPII? .....	42
prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska	
ZNACZENIE KLINICZNE LEUKOTRIENÓW W NIEŻYTACH NOSA .....	45
dr med. Monika Świerczyńska	
prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska	
DIAGNOSTYKA CYTOLOGICZNA BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA .....	51
prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska	
WPLYW GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW NA OBRAZ CYTOLOGICZNY BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA .....	55
lek. Magdalena Hamera-Słynarska	

*syllabus ryнологiczny* – dodatek

### Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski  
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz  
redaktor – mgr Dorota Polewicz

### Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii  
Akademii Medycznej w Warszawie

### Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

członkowie:

- prof. zw. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
- prof. dr hab. med. Stanisław Biń
- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz
- prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
- prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
- prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
- doc. dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska

przy współpracy:



Adres korespondencyjny: Magazyn Otolaryngologiczny,  
02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości  
bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione.

Fotografia na okładce – patrz strona 40.

## Drodzy Czytelnicy,

Rozpoczęte nowe pięciolecie Magazynu ORL przynosi szereg zmian. Przede wszystkim zmienił się sponsor gazety. Aktualnie Magazyn ukazuje się dzięki zrozumieniu idei i hojności przez firmę KRKA. Jest to już trzeci sponsor i mam nadzieję, że współpraca trwać będzie kolejne lata. Zmienił się również sposób dystrybucji Magazynu. Nie będą Państwo otrzymywać już Magazynu przesyłką pocztową, albowiem zgodnie z życzeniem sponsora Magazyn będzie dostarczany bezpośrednio Państwu do miejsc pracy przez przedstawicieli medycznych firmy Krka – regularnie raz na kwartał. Nie ma ograniczeń w nakładzie, tak więc każdy z Państwa może otrzymać pismo. Jedynym warunkiem jest zgłoszenie zainteresowania jego otrzymywaniem. Mogą to Państwo uczynić, porozumiewając się z lokalnym przedstawicielem medycznym firmy Krka, można swoje zainteresowanie zgłosić telefonicznie (tel. 022-573 75 99 w godzinach 8.00–16.00 w dni powszednie) lub drogą elektroniczną (e-mail: [poland@krka.biz](mailto:poland@krka.biz)).

Wdzięczny będę za rozpowszechnienie niniejszej informacji wśród kolegów w Państwa miejscach pracy.

Upiękniała również kadencja Rady Naukowej. Chciałbym bardzo serdecznie podziękować kolegom: prof. M. Chmielikowi, prof. E. Zawiszy, dr hab. J. Frubie i dr. hab. K. Kochankowi za pięcioletnią współpracę przy redagowaniu Magazynu. Mam nadzieję, że pozostaniecie Państwo wiernymi naszymi czytelnikami. Aktualny skład Rady Naukowej zamieszczony jest obok.

Serdecznie pozdrawiam

Redaktor naczelny

Warszawa, kwiecień 2007 r.

# TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

## TEOFIL ZALEWSKI (1872–1953)

Urodził się w Gąbinie, w powiecie gostyńskim, syn Aleksandra i Wiktorii z d. Lendzion. Gimnazjum ukończył w Płocku w 1890 r. i podjął studia na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warszawskiego. Będąc studentem IV roku wziął udział w patriotycznej manifestacji ulicznej, zorganizowanej 17.04.1894 r. w setną rocznicę Powstania Kościuszkowskiego. Został aresztowany, więziony w Arsenale i skazany na 3-letnie zesłanie do północnych guberni Rosji. Przed wywiezieniem skorzystał z zezwolenia na pożegnanie się z rodziną i zbiegł do Krakowa. Tam kontynuował studia na UJ i 20.07.1896 r. uzyskał dyplom lekarza. Podczas studiów pracował w Zakładzie Fizjologii UJ u prof. N. Cybulskiego. W 1896 r. podjął pracę w Klinice Chirurgicznej UJ jako asystent prof. L. Rydygiera. W 1897 r. wraz z profesorem przeniósł się do Kliniki Chirurgicznej Uniwersytetu we Lwowie. W 1898 r. wyjechał na studia w dziedzinie otiatrii do Wiednia, gdzie pracował w klinikach otiatrycznych profesorów: A. Pulitzera, V. Urbantschitscha i O. Chiariego. W końcu 1899 r. powrócił do kliniki chirurgicznej i zajmował się wyłącznie chirurgią ogólną. Praca w klinice pozwoliła mu gruntownie opanować technikę operacyjną potrzebną do przeszłego zawodu otolaryngologa. Dwumiesięczne wakacje w 1900 r. poświęcił pracy w klinice otiatrycznej prof. J. Luca i w poliklinice zaburzeń mowy dr. A. Gutzmana w Berlinie. Od 1900 do 1908 r. prowadził utworzone przy klinice ambulatorium chorób uszu, nosa i gardła. W 1907 r. habilitował się na podstawie pracy pt. „Badania doświadczalne nad wytrzymałością błony bębenkowej” i jako drugi w kraju uzyskał *veniam legendi* z otiatrii. Minister Oświaty i Wychowania reskryptem z 25.10.1907 r. zatwierdził akt habilitacyjny na docenta prywatnego chorób uszu. Odtąd wykładał studentom metody badania narządu



słuchu oraz patologię i leczenie chorób uszu. Podczas I wojny światowej służył w stopniu kapitana w armii austriackiej i kierował oddziałami otolaryngologicznymi w szpitalach wojskowych w Opawie, Ołomuńcu i Lwowie. W 1917 r. otrzymał tytuł profesora nadzwyczajnego tytularnego. Od listopada 1918 r. służył w Wojsku Polskim i kierował oddziałem chirurgicznym dla postrzałów głowy i szyi w szpitalu wojskowym we Lwowie. Służbę zakończył 30.09.1921 r. w stopniu pułkownika. 1.10.1919 r. otrzymał nominację na prof. nadzw. i kierownika Katedry i Kliniki Otolaryngologii UJK we Lwowie. W 1923 r. został mianowany profesorem zwyczajnym. W przydzielonym przez Ministerstwo Spraw Wojskowych osobnym budynku po koszarach austriackich przy ul. Pijarów 6 utworzył 16.05.1924 r. klinikę na 40 łóżek, z 5 łózkami dla dzieci, laboratoriami i innymi gabinetami. 10.02.1927 r. otworzył przy klinice ambulatorium foniatryczne. W latach 1934–1935 urządził oddział dla chorych na gruźlicę górnych dróg oddechowych.

W klinice stworzył nowoczesne warunki pracy, zaopatrzył ją w najnowsze urządzenia, szkolił odpowiednie siły naukowe i pomocnicze. Habilitował trzech docentów: A. Dobrzańskiego (1929), W. Jankowskiego (1939) i T. Ceypka (1939), wyszkolił 23 asystentów na dobrych specjalistów, doktoryzował kilku swoich asystentów. Na polu pedagogicznym dbał o wysoki poziom wykształcenia studentów, wprowadził dla studentów obowiązkowe ćwiczenia z otolaryngologii. Od 1927 do 1928 r. był dziekanem, a w 1930 r. – prodziekanem Wydziału Lekarskiego. W 1930 r. został wybrany senatorem RP. Podczas okupacji sowieckiej kierował kliniką w Lwowskim Państwowym Instytucie Medycznym, a podczas okupacji niemieckiej był kierownikiem oddziału ORL w szpitalu lwowskim.

W październiku 1945 r. w ramach przesiedlenia przybył do Wrocławia. 1.03.1946 r. został mianowany kierownikiem Katedry i Kliniki Otolaryngologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu i Politechniki Wrocławskiej. W marcu 1946 r. otworzył ambulatorium otolaryngologiczne. 1.05.1946 r. – oddział laryngologiczny w Szpitalu oo. Bonifratrów na 50 łóżek i prowadził go razem z doc. W. Jankowskim. W grudniu 1948 r. otworzył klinikę na 72 łóżka, w tym 16 łóżek dla dzieci. Od 1948 r. prowadził wykłady dla studentów medycyny. Uruchomił ambulatorium przykliniczne dla młodzieży szkolnej i akademickiej oraz ośrodek badawczo-leczniczy chorób zawodowych. Habilitował jeszcze jednego docenta, S. Kossowskiego (1951) i wyszkolił około 10 lekarzy otolaryngologów. Był w Polsce jednym z pionierów chirurgii ucha. Do zagadnień naukowych podchodził zawsze krytycznie, przyjmując za pewnik naukowy to, co było oparte na doświadczeniu lub dokładnej obserwacji klinicznej. Ogłosił w piśmiennictwie polskim i zagranicznym 68 prac naukowych o kierunku doświadczalnym i klinicznym. Badania doświadczalne opublikował w 8 pracach. Praca habilitacyjna była jedyną wówczas pracą w piśmiennictwie światowym, w której wyjaśniał mechanizm powstawania pośrednich pęknięć błony bębenkowej. W pracach klinicznych podał nowe metody postępowania w operacji doszczętnej ucha, otwierania komórek wyrostka sutkowatego za pomocą wiertła przy rozcięciu tchawicy, modyfikację plastycznego zamknięcia ubytków po operacji wyrostka sutkowatego i leczenia operacyjnego torbieli szczęki górnej. Opracował i wprowadził do kliniki tzw. wskaźnik Zalewskiego, pomocny w rozpoznawaniu zapalenia wyrostka sutkowatego i ustalaniu wskazań do zabiegu operacyjnego na wyrostku. Od 1926 r. prowadził

badania nad twardzielą na terenie Małopolski Wschodniej. Prace o epidemiologii twardzieli stanowią jedyne w piśmiennictwie polskim opracowania naukowe rejestrowanych przypadków twardzieli. Kilka prac dotyczyło tematyki społeczno-lekarskiej i historycznej. Oceniał 8 podręczników otolaryngologii. Przełożył z języka niemieckiego książkę H. Neumayera „Higiena nosa, gardła i krtani” (1909).

Czynnie uczestniczył w Zjazdach Lekarzy i Przyrodników Polskich, we wszystkich zjazdach otolaryngologów polskich i w wielu międzynarodowych zjazdach otolaryngologicznych. Na I Międzynarodowym Zjeździe Otolaryngologów w Kopenhadze w 1928 r. został wybrany do utworzonego wówczas Komitetu Międzynarodowego do wszechstronnego opracowania zagadnienia twardzieli.

W Tow. Lekarskim Lwowskim pełnił funkcję skarbnika (1920–1922), wiceprezesa w 1923 r. i prezesa (1924–1925) Należał do Tow. Otolaryngologicznego Lwowskiego. W latach 1923–1925 był prezesem Polskiego Tow. Otolaryngologicznego i od 1929 r. jego członkiem honorowym. W 1923 r. utworzył Sekcję Lwowską Polskiego Tow. Otolaryngologicznego i był jej przewodniczącym do 1939 r. Organizował VII, X i XII Zjazd Otolaryngologów Polskich we Lwowie w 1931, 1934 i 1937 r. Przewodniczył II powojennemu Zjazdowi Otolaryngologów Polskich we Wrocławiu w 1948 r. Był przewodniczącym Oddziału Wrocławskiego Polskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego. W 1924 r. był redaktorem naczelnym, a od 1925 r. członkiem komitetu redakcyjnego „Polskiego Przeglądu Otolaryngologicznego”, a od 1947 r. „Otolaryngologii Polskiej”. Był członkiem Tow. Lekarzy Galicyjskich i Tow. Lekarzy Polskich byłej Galicji, członkiem Związku Lekarzy PP i Madryckiego Tow. Otolaryngologicznego oraz prezesem Związku Oficerów Rezerwy we Lwowie.

Otrzymał odznaczenia: Krzyż Komandorski Orderu Polonia Restituta (1937), Medal X-lecia Odzyskania Niepodległości i dwukrotnie Złoty Krzyż Zasługi, po raz drugi za odbudowę życia naukowego na Ziemiach Odzyskanych.

Zmarł w wieku 81 lat. Pochowany został na Cmentarzu Rakowickim w Krakowie.

**dr med. Stanisław Zabłocki**

#### SPROSTOWANIE

Autorem biografii prof. A. Laskiewicza, opublikowanej w Suplemencie IX (z czerwca 2006 r.), jest dr med. Stanisław Zabłocki, a nie jak podano prof. Andrzej Kierzek.

Obu Panów autorów przepraszam za pomyłkę

*prof. A. Krzeski*

# MEDYCYNĄ SPERSONALIZOWANĄ – CZY NOWA ERA FARMAKOTERAPII?

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

## PERSONALIZED MEDICINE NEW PHARMACOTHERAPY

In humans, there are about 30 000 genes that can be expressed during the course of a human's normal life cycle. The inappropriate expression of a gene or set of genes may result in cancer, heart or blood vessel disease, a behavioral change, or some other adverse event. New technologies and tools have been developed to understand the entire sequence of the molecule that holds the genetic information. Functional and structural genomics are considered emerging technologies that will help the development of personalized medicine.

(Mag. ORL, 2007, VI, 2, 42–44)

## KEY WORDS:

personalized medicine pharmacotherapie

W ostatnich latach zmniejszyła się liczba nowoczesnych leków wprowadzanych do użytku w ciągu roku. W 2003 r. leków innowacyjnych było mniej niż 30% spośród wszystkich leków wprowadzonych na rynek, a 70% stanowiły nowe wersje leków już zarejestrowanych. Duży wzrost kosztów wprowadzania nowego leku powoduje, że firmy farmaceutyczne redukują liczbę projektów badawczych i koncentrują się na wybranych. W tym samym roku 2003 budżet zaangażowany w działalność badawczą koncernów farmaceutycznych wyniósł 50 miliardów dolarów – o 25% więcej niż w roku 1998. Dodatkowy wpływ na spadek liczby leków innowacyjnych miało zaostrzenie przepisów regulujących bezpieczeństwo badań.

Nowe technologie mogą stać się istotnym elementem badań klinicznych nad nowym lekiem. Możliwe będzie nie tylko skrócenie wstępnej fazy badań, ale prawdopodobnie również obniżenie ich kosztów.

Nadzieję na poprawę na polu badań i wprowadzania nowych leków wiąże się z możliwościami zastosowania nowoczesnych metod naukowych wykorzystujących farmakogenomikę i wysoko zaawansowane techniki przechowywania i analizy danych.

Każda nowa substancja musi być oceniona najpierw w badaniach przedklinicznych na zwierzętach, a następnie w badaniach klinicznych u ludzi. Większość randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych opiera się na stosowaniu w jednej grupie pacjentów leku testowanego, a w drugiej nieaktywnego placebo lub komparatora, a następnie obserwacji obu grup przez określony czas.

Standardowa metoda analizy danych pochodzących z badania pozwala na ogólną ocenę bezpieczeństwa i skuteczności danej substancji, ale działania niepożądane występujące w pojedynczych przypadkach u pacjentów w określonej sytuacji klinicznej mogą nie zostać odnotowane. Możliwa jest również sytuacja odwrotna: jeżeli u niewielkiego odsetka pacjentów stwierdza się znaczącą poprawę po zastosowaniu leku, standardowa analiza może rozszerzyć korzyści na całą

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej  
i Klinicznej AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

grupę badaną, mimo że u niektórych jej uczestników lek nie daje żadnego efektu.

W wielu przypadkach liczba uczestników badań klinicznych jest zbyt mała, żeby wykazać rzadkie działania niepożądane, występujące u niewielkiego odsetka osób. Od lat dyskutuje się nad koniecznością znalezienia sposobu przewidywania tych działań, jeszcze przed zarejestrowaniem leku i wprowadzeniem go na rynek, aby ochronić się przed takimi „wpadkami”, jak np. z preparatem Vioxx (rofekoksyb), który nie tylko szkodził, ale i dużo kosztował.

Nowe technologie ułatwią eliminację produktu o potencjalnym działaniu niepożądanym dużo wcześniej niż było to dotychczas możliwe. Metody farmakogenomiki mogą wskazać, jak przeprowadzić badania kliniczne, aby dowieść skuteczności leku i zwiększyć bezpieczeństwo jego stosowania, jednocześnie zmniejszając koszty.

Współczesna medycyna dąży do zrozumienia mechanizmów biologicznych powodujących choroby. Przykładem są długoletnie badania nad sekwencją ludzkiego genomu, który determinuje fenotyp organizmu oraz skłonności do rozwoju chorób. Wszystko to pozwoli na lepszą identyfikację celów terapii lekami.

Gen jest jednostką lub fragmentem DNA, który zawiera informacje na temat określonych białek, odpowiadających za prawidłowe funkcjonowanie każdej komórki organizmu. Całe DNA – zwane genomem – zawiera ogromną liczbę genów i koduje informacje pozwalające na powstanie z pojedynczej komórki wielokomórkowego organizmu, składającego się z wyspecjalizowanych tkanek i organów.

U człowieka w trakcie jego życia ulega ekspresji około 30 tysięcy genów. Czasem dochodzi do nieprawidłowej ekspresji genów z powodu wrodzonego defektu genetycznego lub w wyniku ekspozycji na czynniki chemiczne bądź fizyczne. Może to doprowadzić do rozwoju chorób nowotworowych, metabolicznych, układu krążenia i innych.

W ramach badań nad ludzkim genomem rozwinięto się wiele nowych dziedzin nauki, które pozwalają głębiej oceniać działanie ludzkiego organizmu.

**Genomika** jest dziedziną biologii molekularnej, która zajmuje się poznaniem i analizą genomu. W jej ramach wyróżnia się genomikę strukturalną i genomikę funkcjonalną.

Genomika strukturalna bada strukturę i organizację genomu, identyfikuje geny odpowiedzialne lub predysponujące do określonej choroby, a także decydujące o określonej odpowiedzi na leki.

Genomika funkcjonalna zajmuje się badaniem funkcji poszczególnych elementów genomu oraz regulacji transkrypcji. Można analizować ekspresję genów w warunkach prawidłowych i patologicznych, co stwarza możliwość opracowania profilu ekspresji genów w określonej sytuacji klinicznej.

Rozwój nowych technologii genomiki strukturalnej i funkcjonalnej jest podstawowym elementem tzw. **medycyny spersonalizowanej** (ang. *personalized medicine*), która opiera się na indywidualnym podejściu do pacjenta.

Największym zarzutem stawianym medycynie konwencjonalnej jest leczenie choroby, a nie chorego. Dotąd możliwość leczenia spersonalizowanego głosiła wyłącznie homeopatia, gdzie leki dostosowuje się indywidualnie do pacjenta. I był to koronny argument niemożności wykonywania badań leków homeopatycznych, ponieważ w tym samym schorzeniu dobierano różne leki, indywidualnie do chorego. Po uzyskaniu indywidualnego profilu genetycznego pacjenta możliwe będzie skuteczniejsze i bezpieczniejsze jego leczenie.

Pojawiły się już pierwsze doniesienia na temat wykorzystania nowej technologii medycyny spersonalizowanej. Naukowcy z Medical College of Georgia (USA) zaproponowali test pozwalający na analizę wariacji dwóch głównych genów zaangażowanych w procesy metaboliczne około 25% wszystkich dostępnych leków. Geny CYP2D6 i CYP2C19 ulegają ekspresji przede wszystkim w wątrobie. U około 10% ludzi dochodzi do bardzo szybkiej lub bardzo wolnej przemiany leków. Może to znacząco zmieniać klirens leków metabolizowanych przez te izoenzymy cytochromu P-450, powodując brak skuteczności leków w przypadku szybszej przemiany lub nasilone działania niepożądane w przypadku przemiany zwolnionej.

Nowa technologia umożliwi szybką ocenę profilu metabolizmu pacjenta na podstawie próbki krwi i dobranie indywidualnej dawki leku. Test zostanie zaaprobowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i będzie wykorzystany do optymalizacji dawkowania leków psychiatrycznych.

W ramach badań nad genomem rozwinięta się również **proteomika**, na którą składa się proteomika strukturalna, funkcjonalna i ekspresyjna. Proteomika strukturalna analizuje strukturę białka, pokazuje miejsce łączenia leku z białkami i sposób wzajemnej interakcji pomiędzy białkami. Proteomika funkcjonalna pomaga ustalić funkcję białek i pokazuje sposoby ich łączenia w większe kompleksy, bada interakcje i ich

charakter. Proteomika ekspresyjna natomiast zajmuje się analizą ekspresji białek, pozwala na identyfikację białek, może być przydatna w diagnostyce lub terapii celowanej.

Trzecią nową dziedziną jest **metabolomika**. Zajmuje się analizą metabolitów, jeśli modyfikacja dotyczy genów.

Równoległe badania nad tysiącami genów stworzyły konieczność rozwoju **bioinformatyki**. W ramach tej dziedziny analizuje się ogromne ilości uzyskanych informacji biologicznych oraz wizualizuje je w formie umożliwiającej ich interpretację przez badaczy. Pozwala również na tworzenie baz danych, które mogą być udostępnione obecnie i w przyszłości szerokiemu gronu.

Powstała również **toksykogenomika**, czyli połączenie genomiki, proteomiki i bioinformatyki w celu zrozumienia zagadnień związanych z toksykologią, oceniającą profile działania znanych i potencjalnych substancji toksycznych.

Medycyna już niedługo odpowie na pytania: dlaczego tylko niektórzy chorują, dlaczego różnie chorujemy na tę samą chorobę, dlaczego najbardziej skuteczne leki u niektórych pacjentów nie są tak efektywne, jak się spodziewamy, dla innych zaś są zbyt toksyczne? Możliwe stanie się indywidualne dobieranie dawkowania leków. Rozpoczynamy nowy etap medycyny, który nazywa się medycyna spersonalizowana. ●

Opracowano na podstawie artykułu:

**D.A. Casciano: Paving the way for safer, more effective drugs, food, and medical products.**  
**FDA Consumer Magazine,**  
**Novemer-December 2005.**

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

## IV KRAJOWE FORUM RYNOLOGICZNE

INTERNATIONAL WORKSHOP  
**PROGRESS IN RHINOLOGY**  
MEET THE MASTERS

Warszawa, 30 listopada – 2 grudnia 2007

### ORGANIZATORZY:

- **Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie**  
RYNOLOGIA POLSKA  
STOWARZYSZENIE
- **Sekcja Rynologii Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów**  
– Chirurgów Głowy i Szyi

### KIEROWNIK NAUKOWY I ORGANIZACYJNY:

– **prof. dr hab. med. Antoni Krzeski**

### UDZIAŁ ZAPOWIEDZIELI:

- **prof. Gilbert J. Nolst Trenité** (Holandia)
- **dr Oren Friedman** (USA)
- **dr John F. Pallanch** (USA)
- **dr James N. Palmer** (USA)
- **dr Daniel Simmen** (Szwajcaria)
- **dr Tadeusz Rohozinski** (Kanada)

### WSTĘPNY PROGRAM:

- **Alergologia dla laryngologów**  
– moderator: prof. dr hab. J. Kruszewski (Warszawa)
- **Ostre zapalenie zatok przynosowych**  
– moderator: prof. dr hab. A. Radzikowski (Warszawa)
- **Dziecko „wiecznie zasmarkane”**  
– moderator: prof. dr hab. M. Kulus (Warszawa)
- **Moi „rynologiczni” doktoranci**  
– moderator: prof. dr hab. A. Krzeski (Warszawa)
- **Patologia zatoki szczękowej**  
– moderator: prof. dr hab. Cz. Stankiewicz (Gdańsk)
- **Chrapanie – leczyć czy izolować?**  
– moderator: dr med. J. Balcerzak (Warszawa)
- **Rozmaitości rynologiczne**  
– moderator: prof. dr hab. St. Bień (Kielce)  
– moderator: prof. dr hab. W. Golusiński (Poznań)
- **TEMATY WOLNE**  
– sekretarz: dr med. Z. Świerczyński (Bielsko-Biała)
- **WALNE ZEBRANIE SEKCJI RYNOLOGII PTORL-CHG:IS**
- **WIECZÓR PEŁEN NIESPODZIANEK**

**AKTUALNE INFORMACJE**  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

# ZNACZENIE KLINICZNE LEUKOTRIENÓW W NIEŻYTACH NOSA

dr med. Monika Świerczyńska<sup>1</sup>, prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska<sup>2</sup>

## THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYSTEINYL LEUKOTRIENES

A growing body of evidence supports the conclusion that cysteinyl leukotrienes are potent upper airway inflammatory mediators. An overproduction of leukotrienes is crucial for aspirin-induced rhinitis and important for allergic rhinitis, whereas elucidation of its role in other types of rhinitis is still a matter of debate. In recent years, antileukotrienes were suggested as therapeutic option in the therapy of rhinitis. We herein discuss alterations of leukotrienes in distinct types of rhinitis and the potential role of antileukotrienes in their management.

(Mag. ORL, 2007, VI, 2, 45–50)

## KEY WORDS:

cysteinyl leukotrienes, rhinitis

Do najistotniejszych mediatorów zapalenia błony śluzowej nosa i oskrzeli zalicza się leukotrieny cysteinylowe (cys-LTs) – pochodne kwasu arachidonowego (ryc.1). Istotną rolę tych eikozanoidów wykazano w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa, polipach nosa oraz w astmie atopowej, nieatopowej, wysiłkowej i aspirynowej (Mygind i Dahl 2000, Howarth 2000, Bousquet i in. 2001, Peters-Golden i Henderson 2005, EAACI 2005, Currie i in. 2005, Dahlen 2006).

W opublikowanym w 2001 r. dokumencie pt. „Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę oskrzelową” (*Allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA*) nie sprecyzowano jasno znaczenia leków antyleukotrienowych w terapii nieżytu nosa (Bousquet i in. 2001). Od tamtej pory przeprowadzono natomiast wiele badań nad udziałem leukotrienów w patogenezie poszczególnych typów nieżytu nosa oraz nad skutkami terapii lekami antyleukotrienowymi w tej jednostce chorobowej. W 2006 r. na podstawie przeglądu piśmiennictwa dokonano aktualizacji znaczenia leków antyleukotrienowych w terapii alergicznego nieżytu nosa ARII (Bousquet i in. 2006).

## Szlaki lipooksygenazy

Istnieją dwie główne drogi metabolizmu kwasu arachidonowego po uwolnieniu z fosfolipidów błony komórkowej przez fosfolipazę A<sub>2</sub>. Pierwsza to peroksydacja enzymatyczna, umożliwiająca powstanie eikozanoidów dzięki działaniu cyklooksygenaz (COX), lipooksygenaz (LO) (ryc. 1) i enzymów grupy cytochromu P-450. Druga droga polega na peroksydacji nieenzymatycznej, związanej z działaniem wolnych rodników, w wyniku której powstają izoeikozanoidy (Peters-Golden i Henderson 2005).

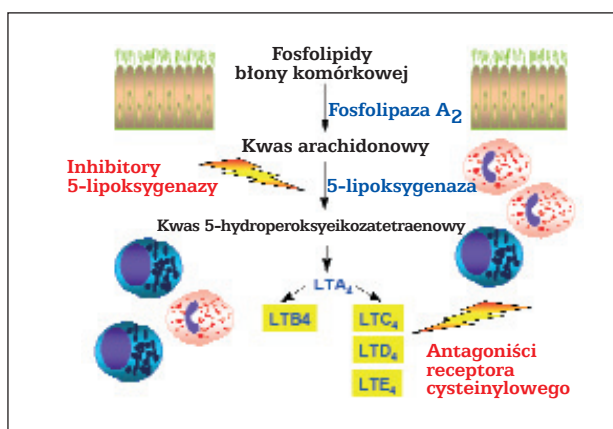
Wyróżnia się trzy główne izoformy lipooksygenazy: 5-LO, 12-LO i 15-LO. Dzięki aktywności 5-LO kwas arachidonowy podlega przemianom do leukotrienów. Obecność 5-LO wykryto w neutrofilach, eozynofilach, monocytach, makrofagach,

PRACA RECENZOWANA

<sup>1</sup>Klinika Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum UJ  
Kierownik Kliniki:  
prof. dr hab. Ewa Niżankowska-Mogilnicka  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Andrzej Szczeklik  
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa





Ryc. 1. Główne szlaki metaboliczne kwasu arachidionowego.

komórkach tucznych i bazofilach. Leukotrieny powstające przez przyłączenie glutationu noszą nazwę leukotrienów cysteinylowych (cys-LTs).

Leukotrieny działają poprzez swoiste receptory (Peters-Golden i Henderson 2005): LTB<sub>4</sub> łączy się z receptorem B-LT<sub>1</sub> zlokalizowanym na leukocytach oraz z niedawno odkrytym B-LT<sub>2</sub>. Receptorami cys-LTs są: cys-LT<sub>1</sub>, umiejscowiony w mięśniach gładkich dróg oddechowych i komórkach śródbłonna naczyniowego, oraz cys-LT<sub>2</sub>, obecny m. in. w żyłach płucnych.

### Wpływ leukotrienów na układ oddechowy

Leukotrieny cysteinylowe mają istotny wpływ na przebieg zapalenia w górnych i dolnych drogach oddechowych, co udowodniono w licznych badaniach na zwierzętach oraz z wykorzystaniem donosowych prób prowokacyjnych z alergenem czy też cys-LTs (tab. 1) (Howarth 2000, Mygind i Dahl 2000).

Badania te wykazały, że cys-LTs powodują wzrost przepuszczalności naczyń i wydzielania śluzu, co skutkuje obrzękiem błony śluzowej dróg oddechowych i zatkaniem nosa (Howarth 2000). Leukotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) 5000-krotnie silniej od histaminy indukuje zwiększenie oporu dla przepływu powietrza w nozdrzach, a zatkanie nosa wywołane jego donosowym podaniem trwa dłużej (Okuda i in. 1988). Nie stwierdzono natomiast, by związki te powodowały kichanie i świąd nosa (Okuda i in. 1988). Ustalono, że cys-LTs mogą nasilać chemotaksję komórek zapalnych, przede wszystkim eozynofili, co być może ma pewne znaczenie w rozwoju polipów nosa (Bousquet i in. 2001, EAACI 2005). Ostatnie interesujące wyniki badań wskazują, że leukotrieny mogą odgrywać istotną rolę w obronie drzewa oskrzelowego przed zakażeniami (Gulden i in. 2005).

Leki antyleukotrienowe hamują syntezę cys-LTs przez zablokowanie 5-lipooksygenazy (zileuton) bądź receptorów cys-LT<sub>1</sub> (zafirlukast, montelukast, pranlukast) (Currie i in. 2005). Leki te znalazły zastosowanie początkowo przede wszystkim w terapii astmy oskrzelowej. Jak dotąd najwięcej danych dotyczących zaburzeń metabolizmu leukotrienów oraz skuteczności terapii skierowanej przeciwko tym eikozanoidom zgromadzono dla nieżyty w przebiegu nadwrażliwości na aspirynę i alergicznego nieżyty nosa.

### Leukotrieny w nieżycie z nadwrażliwością na aspirynę

Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest rozpoznawana rzadko. A przecież należy o niej pamiętać, zwłaszcza u chorych na nieżyt nosa i zatok o ciężkim, przewlekłym przebiegu, wikłającym się nasiloną polipowatością nosa i zatok. Niektórzy autorzy sugerują, że ok. 40% chorych na polipy nosa jest nadwrażliwych na aspirynę (Sampson 1999). Istotną cechą przewlekłego zapalenia nosa i zatok w astmie aspirynowej (ang. *aspirin-induced asthma*, AIA) są obfite nacieki eozynofilowe błony śluzowej nosa i zwiększone wytwarzanie leukotrienów w całym drzewie oskrzelowym (Szczeklik i in. 2006).

Mechanizmem przyczynowym w AIA jest zahamowanie przez aspirynę i inne NLPZ działania cyklooksygenazy 1 (COX-1), co prawdopodobnie pociąga za sobą zmniejszenie syntezy prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) i odblokowanie niekontrolowanego wytwarzania cys-LTs (Szczeklik i in. 2006). Typową cechą AIA jest zwiększone wydzielanie cys-LTs w warunkach wyjściowych i po próbie prowokacyjnej z aspiryną, co dotyczy również górnych dróg oddechowych.

Nadmierną ekspresję syntazy LTC<sub>4</sub> wykazano w eozynofilach dróg oddechowych (Cowburn i in. 1998). Swoisty dla chorych na AIA wydaje się polimorfizm genu syntazy LTC<sub>4</sub> (Sanak i in. 1997) oraz nasilona ekspresja receptorów cys-LT<sub>1</sub> na leukocytach obecnych w błonie śluzowej nosa (Sousa i in. 2002). Chorzy reagujący na aspirynę objawami zarówno ze strony oskrzeli, jak i nosa cechują się wyższymi stężeniami LTE<sub>4</sub> w moczu w porównaniu z chorymi wykazującymi izolowane objawy ze strony nosa (Świerczyńska i in. 2003).

Wysokie wyjściowe stężenie LTE<sub>4</sub> w moczu sugeruje rozpoznanie astmy aspirynowej. U żadnego z chorych na astmę bez nadwrażliwości na aspirynę lub AIA, wykazujących jedynie izolowaną reakcję ze strony nosa na aspirynę, stężenie LTE<sub>4</sub> nie przekraczało 1000 pg/ml kreat. (Świerczyńska i in. 2004).

Poznanie znaczenia zaburzeń metabolizmu kwasu arachidonowego w patogenezie astmy aspirynowej sprawiło, że w leczeniu tego schorzenia szczególne nadzieje wiązano z terapią lekami antyleukotrienowymi (Dahlen i in. 2006). Pierwsze doniesienia mówiły o korzystnym wpływie zileutonu na ograniczenie objawów ze strony nosa po podaniu aspiryny u chorych na AIA (Israel i in. 1993). Inni autorzy donosili o istotnym zmniejszeniu wydzielania cys-LTs oraz tryptazy po podaniu aspiryny dzięki uprzedniej terapii zileutonem (Fischer i in. 1994). Wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność zileutonu u 40 chorych na AIA wykazało poprawę kontroli astmy oraz zmniejszenie wycieku z nosa, blokady nosa i poprawę węchu u części chorych (Dahlen i in. 1998).

Otwarte badanie z zastosowaniem montelukastu u chorych na AIA z polipami nosa wykazało subiektywną, nieistotną statystycznie poprawę u połowy chorych; zwiększenie przepływów nosowych nastąpiło jedynie u chorych tolerujących aspirynę, a wartości rynometrii akustycznej i stężenia tlenu azotu nie zmieniły się istotnie w żadnej z grup (Ragab i in. 2001). W innym badaniu zastosowanie montelukastu zmniejszyło objawy ze strony nosa i poprawiło jakość życia chorych (Paganin i in. 2003). W 2004 r. wykazano, że montelukast w pojedynczej dawce 10 mg częściowo blokuje wystąpienie reakcji na donosową próbę prowokacyjną z aspiryną lizynową (Lee i in. 2004). Podobnie, Micheletto i in. w 2005 r. zaobserwowali, że czterotygodniowa terapia montelukastem chorych na AIA zmniejszyła nasilenie odpowiedzi na donosową próbę prowokacyjną z aspiryną, ocenioną za pomocą rynomanometrii oraz eozynofilii i ECP we krwi (Micheletto i in. 2005).

Mniej danych jest dostępnych na temat znaczenia zafirlukastu w leczeniu chorych na nieżyt nosa z nadwrażliwością na aspirynę. Badanie przeprowadzone w 2002 r. w Polsce wykazało korzystny rezultat u chorych z polipami nosa i nadwrażliwością na aspirynę (Modrzyński i in. 2002).

### **Leukotrieny w alergicznym nieżycie nosa**

Patogeneza alergicznego nieżyty nosa jest złożona, a leukotrieny są jedynie jednym z ogniw łańcucha mediatorów, które biorą udział w zapoczątkowaniu i podtrzymaniu mediowanego IgE zapalenia błony śluzowej nosa (Bousquet i in. 2001, Peters-Golden i Henderson 2005).

Zauważono, że testy prowokacyjne z alergenem lub histaminą powodują korelujący z nasileniem objawów klinicznych wzrost cys-LTs

w wydzielinie z nosa (Bousquet i in. 2001). Eozynofile chorych na atopowy nieżyt nosa wydzielają więcej LTC<sub>4</sub> w porównaniu z eozynofilami osób zdrowych (Kohi i in. 1990). W sezonowych zaostrzeniach alergicznego nieżyty nosa następuje wzrost ekspresji receptorów cys-LT<sub>1</sub> na eozynofilach i komórkach tucznych (Figureoa i in. 2003).

Rola leków przeciwleukotrienowych w alergicznym nieżycie nosa doczekała się większej liczby opracowań niż w przypadku nieżyty w przebiegu nadwrażliwości na aspirynę (Wilson i in. 2004, Peters-Golden i Henderson 2005). Wykazano m.in., że zileuton spowodował złagodzenie blokady nosa i wydzielania LTB<sub>4</sub> po prowokacji alergenem (Knapp 1990). Howarth i in. stwierdzili po zastosowaniu zileutonu spadek oporu dla przepływu powietrza w nozdrzach i zmniejszenie ilości wydzieliny po prowokacji alergenem pyłków (Howarth 1995). Udowodniono też, że monoterapia montelukastem w porównaniu z placebo doprowadziła do złagodzenia objawów ze strony nosa oraz do poprawy jakości życia chorych (Phillip i in. 2004).

Skuteczność montelukastu porównano także z lekiem przeciwhistaminowym. Stwierdzono, że połączenie montelukastu z loratadyną u 460 chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa spowodowało znamienne większą poprawę w zakresie objawów ze strony nosa oraz jakości życia w porównaniu z każdym z tych leków zastosowanych w monoterapii (Meltzer i in. 2000). Podobnego korzystnego działania złożonej terapii montelukastem i cetyryzyną dowiedli badacze polscy i włoscy (Kurowski i in. 2004, Ciprandi i in. 2004). W 2006 r. korzystny wpływ jednoczesnej terapii montelukastem wykazano zarówno dla desloratadyny, jak i lewocetyryzyny (Ciebiada i in. 2006).

Nie zawsze udawało się zaobserwować korzystne skutki terapii lekami antyleukotrienowymi. Nayak i in. nie stwierdzili addycyjnego skutku terapii lekami przeciwhistaminowymi i antyleukotrienowymi (Nayak i in. 2002). Nie zaobserwowano przewagi połączenia montelukastu z loratadyną nad feksofenadyną w sezonowym alergicznym nieżycie nosa (Wilson i in. 2002). W 2001 r. Wilson i in. donieśli o przewadze budezonidu nad montelukastem (Wilson i in. 2001), a inni badacze opisali podobne obserwacje w odniesieniu do flutikazonu (Saengpanich i in. 2003). Bardziej korzystne działanie flutikazonu było widoczne także w przypadku skojarzenia montelukastu z loratadyną (Pullerits i in. 2004), czy też montelukastu z cetyryzyną (Di Lorenzo i in. 2005).

Mniejszą uwagę poświęcono zafirlukastowi. Wykazano poprawę objawów ze strony nosa dzięki zastosowaniu zafirlukastu w monoterapii w porównaniu z placebo (Piatti i in. 2003), natomiast nie udało się dowieść jego przewagi nad beklometazonem (Pulleritis i in. 1999).

Doniesienia na temat pranlukastu pochodzą głównie z Japonii. W kilku badaniach udokumentowano, że także ten lek przeciwleukotrienowy łagodzi blokadę nosa i wyciek z nosa (Peters-Golden i Henderson 2005). Skutki jego działania są lepsze niż mekwitazyny (Numata i in. 1999).

Podsumowaniem wyników wielu wspomnianych badań była metaanaliza przeprowadzona w 2004 r. przez Wilsona i in. (Wilson i in. 2004). Autorzy ci na podstawie wyników 11 badań wyciągnęli wniosek, że antagoniści receptora leukotrienowego wywierają skutek umiarkowanie lepszy w porównaniu z placebo i równy lekom przeciwhistaminowym. Jednocześnie zauważyli, że leki antyleukotrienowe słabiej niż donosowe glikokortykosteroidy wpływają na poprawę objawów ze strony nosa i jakości życia chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa (Wilson i in. 2004). W 2006 r. Rodrigo i Yanez na podstawie 17 randomizowanych badań również wykazali, że leki antyleukotrienowe cechują się porównywalną skutecznością w zestawieniu z lekami przeciwhistaminowymi i słabszym efektem terapeutycznym w zestawieniu z donosowymi glikokortykosteroidami (Rodrigo i Yanez 2006).

## Leukotrieny w innych typach nieżytów nosa

Doświadczeń dotyczących zaburzeń metabolizmu leukotrienów i wykorzystania leków przeciwleukotrienowych w innych niż aspirynowy i alergiczny typach nieżytów nosa jest znacznie mniej niż przedstawionych powyżej. Doniesiono o reakcji mediowanej leukotrienami w odpowiedzi na donosową próbę prowokacyjną suchym, zimnym powietrzem (Mohammadian i in. 1999). Nie wykazano natomiast zmian stężeń cys-LTs u chorych na idiopatyczny nieżyt nosa, poddanych donosowej stymulacji kapsaicyną (Bloom i in. 1997).

Zespół niealergicznego nieżyty błony śluzowej nosa z eozynofilią (ang. *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*, NARES) charakteryzuje się całorocznymi objawami ze strony nosa, ujemnym wywiadem i wynikami badań dodatkowych w kierunku alergii oraz wysokim odsetkiem eozynofili w błonie śluzowej nosa (Mullarkay i in. 1980). Wstępne doniesienia dotyczące polskich chorych na NARES wykazują, że wielu z nich cechuje się wyjściowym wysokim poziomem LTE<sub>4</sub> w moczu (Świerczyńska i in. 2002). W opublikowanym w 2004 r. badaniu Shahab i in. oceniali poziom LTE<sub>4</sub> w biopsjach błony śluzowej nosa u nieleczonych chorych na NARES (a także u chorych na alergiczny nieżyt nosa). Autorzy wykazali niższe poziomy tego mediatora w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną, a leczenie flutikazonem spowodowało istotny statystycznie wzrost poziomu

Tabela 1. Udział kluczowych leukotrienów w patogenezie zapalenia błony drzewa oskrzelowego.

Eikozanoid	Wpływ na naczynia	Wpływ na mięśnie gładkie	Wpływ na komórki i mediatory
LTB <sub>4</sub>		znaczenie w patogenezie przewlekłego nieżyty oskrzeli, mukowiscydozie	↑ chemotaksji, agregacji, adhezji i aktywacji neutrofilii ↑ syntezy IL-5 przez limfocyty T ↑ syntezy IL-6 przez monocyty
LTC <sub>4</sub>	↑ skurczu ściany naczyń	↑ skurczu (1000 razy silniej od histaminy i PGF <sub>2</sub> )	
LTD <sub>4</sub>	↑ przepuszczalności naczyń ↑ blokady nosa (działanie silniejsze od histaminy)	↑ skurczu (szybciej od LTC <sub>4</sub> )	↑ chemotaksji eozynofili ↑ wydzielania tachykinin ↑ aktywacji bazofili i komórek dendrytycznych
LTE <sub>4</sub>		↑ skurczu po inhalacji długotrwały wzrost nadreaktywności nieswoistej	↑ chemotaksji eozynofili

syllabus  
rynologicznyIII KRAJOWE FORUM  
**RYNOLOGICZNE**INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF HEAD NECK SKIN TUMORS

Warszawa, 3.12.2006

## Sprawozdanie

3 grudnia 2006 r., w ostatnim dniu III Krajowego Forum Rynologicznego, odbyło się międzynarodowe sympozjum pt: „*Diagnostyka i leczenie nowotworów skóry głowy i szyi*”.

Organizatorami sympozjum byli: Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie, Stowarzyszenie Rynologia Polska, Sekcja Rynologii PTORL Chirurgów Głowy i Szyi, Oddział Mazowiecki PTORL oraz Polska Grupa Badań Nowotworów Głowy i Szyi. Sympozjum odbywało się pod auspicjami Europejskiej Akademii Chirurgii Plastycznej Twarzy.

Niezmiernie ciekawa tematyka zgromadziła spore grono zainteresowanych, a żywa dyskusja po wykładach dowiodła trafności wyboru tematu. Sympozjum zaszczylicili swoją obecnością znakomici wykładowcy, praktycy w zakresie leczenia nowotworów skóry twarzy: prof. E. Haneke z Freiburga, prof. A. Włodarkiewicz z AM w Gdańsku – obaj są dermochirurgami, oraz dr P. J. Lohuis z Netherland Cancer Institute w Amsterdamie.

Problematyka wykładów dotyczyła nowotworów łagodnych i złośliwych skóry twarzy, zasad leczenia chirurgicznego nowotworów i przerzutów do węzłów chłonnych oraz metod leczenia zachowawczego. Osobna sesja była poświęcona nowotworom złośliwym skóry nosa,

a przede wszystkim sposobom rekonstrukcji pooperacyjnych ubytków. Temat szeroki, obejmujący wiedzę z zakresu onkologii – jak i co rozpoznać, chirurgii – w jaki sposób wyciąć zmianę, aby zachować odpowiednio bezpieczny margines, oraz chirurgii plastycznej – jak zszyć lub zrekonstruować ubytek tkanek, aby uzyskać jak najlepszy efekt kosmetyczny. Wiedzę swą w sposób skondensowany, kompetentny i poparty własnym doświadczeniem przedstawili zaproszeni wykładowcy. W dyskusji padały pytania praktyczne i nie pozostawały bez odpowiedzi. Interesujący wykład zaprezentował prof. S. Bień; poruszył w nim problemy związane z leczeniem operacyjnym raka skóry i rekonstrukcją u osób w wieku podeszłym, włączając do dyskusji uczestników.

Sympozjum miało wymiar praktyczny i znaczący dla chirurgów głowy i szyi, ponieważ coraz więcej chorych z nowotworami skóry zgłasza się właśnie do nich. Wymiana doświadczeń pomiędzy przedstawicielami chirurgii dermatologicznej i chirurgii onkologicznej niewątpliwie wzbogaciła wiedzę uczestników sympozjum.

**dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz**

Warszawa, grudzień 2006

# Sprawozdanie z dorocznej Konferencji American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery

Toronto, 17–20 września 2006 r.

Po raz pierwszy w historii American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery doroczny zjazd tej organizacji odbył się poza granicami USA, w Toronto, w Kanadzie. Organizatorzy tłumaczyli, że Toronto ma opinię najbezpieczniejszej metropolii wśród miast Ameryki Północnej. Jest domem dla ponad 100 narodowości. Z populacją 4,7 miliona mieszkańców Toronto jest największym miastem w Kanadzie i piątym co do wielkości w Ameryce Północnej. To miasto piękne, bezpieczne, z licznymi zabytkami, centrami handlowymi i restauracjami, a w dodatku leży w pobliżu granicy z USA. Jego nazwa w języku miejscowych Indian znaczy „miejsce spotkań”. Faktycznie, miasto położone nad brzegiem jeziora Ontario początkowo było miejscem wymiany towarów, a później stało się dużym portem śródlądowym, połączonym siecią kanałów z innymi Wielkimi Jeziorami tego regionu.

Miejscem obrad Zjazdu AAO-HNS było Metropolitan Convention Center, ogromny kompleks różnej wielkości sal, który przez 8,5 tys. uczestników konferencji został zajęty tylko częściowo. Salon wystawienniczy OTO EXPO zgromadził prawie 300 producentów narzędzi laryngologicznych, leków i środków paramedycznych.

Otwarcie obrad odbyło się z udziałem żołnierzy Gwardii Kanadyjskiej, charakterystycznie ubranych w czerwone mundury i szerokie kapelusze. Dokonał go przewodniczący AAO-HNS na rok 2006 prof. Ron Connon. Wykład inauguracyjny wygłosił prof. John Conley i dotyczył on Medical Ethics. W sytuacji, kiedy szeroko pojęty przemysł medyczny zajmuje trzecią pozycję w dochodzie USA, zachowanie wobec pacjentów uczciwych, zgodnych z etyką lekarską standardów postępowania jest sprawą niezmiernie wagi – i o to apelował prof. Conley.

Codziennie sesje naukowe rozpoczynały się już o 6.30 rano. Na tę godzinę zapraszały firmy farmaceutyczne, kusząc uczestników nie tylko atrakcyjnymi tematami, np. „*Allergic Rhinitis: What's True about What's New*”, czy też „*Update on Allergic and Nonallergic Rhinitis*”, ale

i wspaniałymi śniadaniem serwowanymi w luksusowych warunkach.

Ogromna liczba ciekawych sesji naukowych stawiała uczestników konferencji w trudnej sytuacji dokonywania wyboru między sesjami bardzo ciekawymi i niezmiernie ciekawymi. I ciągle pozostawało uczucie niedosytu, że coś umknęło uwadze, na czym powinno się tę uwagę skoncentrować. Chciałabym przekazać kilka informacji z ciekawszych, moim zdaniem, sesji.

Duża sesja była poświęcona zapaleniom ucha zewnętrznego. Panel złożony z pięciu profesorów, łącznie z prof. R. Connonem, starał się ustalić konsensus dotyczący postępowania w ostrym zapaleniu ucha zewnętrznego, zwanym inaczej „uchem pływaka” lub „zapaleniem związanym z tropikiem”. Ponieważ ten typ zapalenia dotyka rocznie 1 na 10 Amerykanów, a koszty leczenia ocenia się na 7,5 mln dolarów, ustalenie optymalnego sposobu postępowania terapeutycznego jest niezmiernie istotne. Zgodnie z wypracowanym przez panel siedmiostopniowym schematem postępowania należy uwzględnić stopień nasilenia bólu ucha, terapię wstępną z zastosowaniem środków odkażających, terapię miejscową z antybiotykiem, stan błony bębenkowej, różnicowanie z innymi typami zapalenia. Sprawie bólu towarzyszącego zapaleniu ucha zewnętrznego poświęcono specjalną uwagę, ustalono, że to właśnie pacjent powinien być przewodnikiem lekarza po stopniu nasilenia bólu i skuteczności terapii. Warto zwrócić uwagę, że w siedmiopunktowym schemacie postępowania podanie antybiotyku ogólnie znajduje się na jednym z ostatnich miejsc.

Sądząc z przedstawionych w czasie kilku sesji referatów, plakatów oraz kursów prowadzonych w ramach sesji dodatkowych, coraz więcej zwolenników znajduje terapia schorzeń ucha wewnętrznego za pomocą leków podawanych transtympanalnie. Dotyczy to zarówno leków mających działanie otoprotekcyjne przy stosowaniu np. cisplatyny czy gentamycyny, jak i terapii steroidami i lekami ototoksycznymi stosowanymi np. w chorobie Ménire'a. Autorzy takich referatów, jak: „*Round Window Perfusion*

and Otoprotection against Cisplatin”, „Endo-tympatic Sac Shunt with Intratympanic Steroid Injection”, czy też „Intratympanic Steroids for Treatment of Sudden Hearing Loss” lub „Trans-tympanic Medicines: a Decade of Work and Future Goals” i kilku innych podkreślali zalety i dobre efekty terapii transtympanalnej. Gwoli obiektywnego spojrzenia na różne doniesienia w czasie konferencji trzeba także nadmienić, że w czasie sesji „Sudden Sensorineural Hearing Loss: State of the Art 2006” były również głosy krytyczne, negujące dobre efekty takiej terapii. Konkluzją tej sesji było stwierdzenie, że mimo narastającej w ciągu ostatnich kilku dekad uwagi, leczenie nagłej głuchoty jest różne, raczej związane z lokalną tradycją niż z pewnikami uzasadnionymi osiągnięciami naukowymi. Problem leczenia nagłej głuchoty wymaga zatem dalszych wnikliwych badań wielośrodkowych.

Kilka referatów dotyczyło roli biofilmów bakteryjnych w niepoddających się standardowej terapii zapaleniach uszu, szczególnie u dzieci. O ile znaczenie biofilmów w zapaleniach zatok wydaje się już uznanym faktem (co znalazło odbicie w kilku prezentowanych pracach), o tyle w zapaleniach uszu jest sprawą stosunkowo nową i dlatego wartą odnotowania.

W sesji dotyczącej guzów kąta ciekawa była prezentacja „Prophylactic Famvir Treatment for Delayed Facial Paresis” przygotowana przez zespół z Los Angeles. Po przebadaniu prawie 200 pacjentów wyciągnięto wniosek, że tzw. późne niedowład lub porażenia nerwu twarzowego po usunięciu guza kąta mogą być spowodowane infekcją wirusową. Dotyczy to 12% chorych. Podanie profilaktyczne środków przeciwwirusowych na 3 dni przed operacją i 5 dni po zmniejsza liczbę tego typu powikłań o 25%.

Warte odnotowania jest również wzrastające zainteresowanie problemem zaburzeń snu u dzieci. Tematyce tej była poświęcona oddzielna sesja. Zaczęła się ona krótkim filmem nakręconym w szkole ukrytą kamerą. W ławce szkolnej siedziała dziewczynka, aktywnie biorąca udział w lekcji, i chłopiec, któremu zamykały się oczy, opadała głowa na klatkę piersiową; żeby zmusić się do uwagi od czasu do czasu dziecko desperacko waliło się pięścią w czoło. Tak wygląda dziecko z zaburzeniami snu! Według niektórych doniesień, nawet do 90% dzieci może mieć obturacyjne bezdechy podczas snu, w wyniku czego nie są w stanie prawidłowo funkcjonować w ciągu dnia. Podkreślano, że metody diagnostyczne stosowane u dorosłych nie sprawdzają się u dzieci. Chrapanie wynikające z wzmożonej oporności górnych dróg u dzieci ma zupełnie

inny charakter niż u dorosłych i w związku z tym może być bagatelizowane przez otoczenie. OBPS u dziecka powoduje bardzo poważne konsekwencje w sensie funkcji behawioralnych i poznawczych oraz może powodować zaburzenia metaboliczne rzutujące na całe życie.

Rolę zabiegów chirurgicznych w leczeniu zaburzeń snu analizowano w czasie sesji „The Untold Truth about Sleep Surgery: Does it Work?” Konkluzja brzmiała: tak, to działa, o ile zastosujemy prawidłowe kryteria kwalifikacji do operacji.

Jedną z końcowych sesji była poświęcona możliwości zastosowania robotów w operacjach otorynolaryngologicznych. Dotychczas roboty sprawdziły się w operacjach usunięcia ślinianek podżuchwowych, znacznie skracając czas zabiegu, dając niemal niewidoczną ranę pooperacyjną i dzięki temu skracając czas leczenia. Jednak istotnym ograniczeniem w rozpowszechnianiu tego typu postępowania jest cena aparatury, stanowiąca zaporę nie tylko dla lekarzy z Europy Centralnej.

Program każdej Konferencji AAO-HNS jest tak skonstruowany, że godziny popołudniowe są przeznaczone na kursy prowadzone przez najlepszych specjalistów w wybranym temacie. Kursy te są płatne (40–60 dolarów za godzinę), ale niektóre z nich cieszą się tak dużym powodzeniem, że rezerwacje są dokonywane z półrocznym wyprzedzeniem.

Jak na każdej konferencji, wieczory służyły do odnawiania kontaktów towarzyskich, zawierania nowych znajomości lub kontynuowania dyskusji na interesujące tematy zawodowe. Zawsze organizowały je duże firmy farmaceutyczne w salach wynajmowanych w najbardziej renomowanych hotelach, a urozmaicone były nie tylko muzyką i występami artystów.

Następny AAO-HNS Annual Meeting & OTO EXPO odbędzie się już na terenie USA, w Waszyngtonie, w terminie 16–19 września 2007 r.

**dr Irena Krzeska-Malinowska**

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. K. Niemczyk

Warszawa, październik 2006



## Congresses

### Dear Colleagues;

I want to call your attention to two major Rhinologic congresses. One is the next Congress of the **European Rhinologic Society** in yours **Crete, Greece from June 15–19, 2008**, combined with ISIAN. A. Papavassiliou has chosen the magnificent Creta Maris Hotel and Congress Center in Hersonissos, an excellent environment for our congress (information: [www.ers2008isian.com](http://www.ers2008isian.com)).

Before, still in 2007, D. Passali invites to the **12th Congress of the International Rhinologic Society in Venice (Italy) from December 5–8, 2007**.

For further information see [www.irspinocchio2007.org](http://www.irspinocchio2007.org).

## Courses under ERS-Auspices

- 19<sup>th</sup> International Course on Endoscopic Surgery of the Paranasal Sinuses, Ghent (B):  
**August 22–25, 2007**  
Course Director: Prof. C. Bachert  
Fax: +32 /9-240 4993  
Email: [petra.vandewalle@ugent.be](mailto:petra.vandewalle@ugent.be)
- Endoscopic Course for Paranasal Sinus and Skull Base Surgery, Bern (CH):  
**September 13–15, 2007**  
Course Director: M. Caversaccio, MD  
Fax: +41 31 632 49 00  
Email: [marco.caversaccio@insel.ch](mailto:marco.caversaccio@insel.ch)  
PSSB website: <http://paranasal.swiss-meeting.org/2007>
- 14<sup>th</sup> International Course in Modern Rhinoplasty Techniques, Amsterdam (NL):  
**October 10–12, 2007**  
Course Director: Prof. Dr. G. Nolst-Trenité  
Fax: +31 20 56 69573  
Email: [m.b.vanhuiden@amc.uva.nl](mailto:m.b.vanhuiden@amc.uva.nl)

With kind regards

**Gerhard Rettigner**  
**General Secretary ERS**

tego eikozanoidu zarówno w grupie NARES, jak i u chorych na alergiczny nieżyt nosa (Shahab i in. 2004).

### Podsumowanie

Leukotrieny cysteinylowe wytwarzają i podtrzymują stan zapalny zarówno w dolnych, jak i górnych drogach oddechowych. Zaburzenia ich przemian są kluczowe dla nadwrażliwości na aspirynę. Pełnią również ważną, choć zapewne nie najważniejszą, funkcję w alergii. Być może leukotrieny odpowiadają za objawy także innych nieżytów nosa.

Odkrycie leków antyleukotrienowych wydało się kolejnym ważnym etapem w udoskonalaniu terapii nieżytu nosa.

Aktualnie uważa się, iż działanie tych leków w alergicznym nieżycie nosa jest porównywalne

z lekami przeciwhistaminowymi i słabsze w zestawieniu z glikokortykosteroidami donosowymi (Bousquet i in. 2006).

Istotną zaletą leków przeciweukotrienowych wydaje się zdolność skojarzonego działania na objawy nieżytu nosa i astmy oskrzelowej. Należy podkreślić, że glikokortykosteroidy nie hamują wydzielania cys-LTs. Nie bez znaczenia jest także postać doustna leków, sprzyjająca przestrzeganiu przez chorych zaleceń lekarskich. Być może wyłonienie określonych grup chorych, np. obciążonych genetycznymi zaburzeniami sprzyjającymi nadmiernemu wydzielaniu cys-LTs czy wykazujących nadwrażliwość na aspirynę, pomoże w przyszłości określić precyzyjnie wskazania dla leków przeciweukotrienowych w terapii nieżytu nosa. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

### PIŚMIENNICTWO

- Blom H. M., Van Rijswijk J.B., Garrelds I.M., Mulder P.G., Timmermans T., Gerth van Wijk R. (1997) Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin. Exp. Allergy*. 27, 7, 796-801.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. (2001) Aria Workshop Group. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, suppl., 147-334.
- Bousquet J., Van Cauwenberge P., Ait Khaled N., Bachert C. i in. (2006) Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 61 (9), 1086-1096.
- Ciebiada M., Gorska-Ciebiada M., DuBuske L.M., Gorski P. (2006) Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 97 (5), 664-671.
- Ciprandi G., Tosca M.A., Milanese M., Schenone G., Ricca V. (2004) Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism. *Allerg Immunol.* 36, 2, 67-70.
- Cowburn A.S., Śladek K., Soja J., Adamek Ł., Nizankowska E., Szczeklik A. (1998) Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J. Clin. Invest.* 101, 834-846.
- Currie G. P., Srivastava P., Dempsey O.J., Lee D.K. (2005) Therapeutic modulation of allergic airways disease with leukotriene receptor antagonists. *QJM* 98, 3, 171-182.
- Dahlén B., Nizankowska E., Szczeklik A., Zetterström O., Bochenek G., Kumlin M., Mastalerz L., Pinis G., Swanson L.J., Boodhoo T.I., Wright S., Dube L.M., Dahlén S.E. (1998) Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157 (4 Pt. 1), 1187-1194
- Dahlén S.E. (2006) Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy? *Eur. J. Pharmacol.* 1-3, 40-56.
- Di Lorenzo G., Pacor M.L., Pellitteri M.E., Morici G., Di Gregoli A., Lo Bianco C., Ditta V., Martinelli N., Candore G., Mansueto P., Rini G.B., Corrocher R., Caruso C. (2004) Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 34, 8, 1329.
- European Academy of Allergology and Clinical Immunology (2005) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinol. Suppl.* 18, 1-87.
- Figueroa D.J., Borish L., Baramki D., Philip G., Austin C.P., Evans J.F. (2003) Expression of cysteinyl leukotriene synthase and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 33, 1380-1383.
- Fischer A.R., Rosenberg M.A., Lilly C.M., Callery J.C., Rubin P., Cohn J., White M.V., Igarashi Y., Kaliner M.A., Drazen J.M. (1994) Direct evidence for a role of mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 94, 1046-1056.
- Gulden M.P., Canetti C., Mancuso P., Coffey M.J. (2005) Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune response. *J. Immunol.* 174, 589-594.
- Howarth P.H., Harrison K., Lau L. (1995) The influence of 5-lipoxygenase inhibition in allergic rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107, 1-3, 423-424.
- Howarth P.H. (2000) Leukotrienes in rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 2(2), S133-136.
- Israel E., Fisher A.R., Rosenberg M.A., Lilly C.M., Callery J.C., Shapiro J., Cohn J., Rubin P., Drazen J.M. (1993) The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148, 1447-1451.
- Knapp H.R. (1990) Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *N. Engl. J. Med.* 20, 323, 25, 1745-1748.



- Kohi F., Miyagawa H., Agarwal D.K., Bewtra A.K., Townley R.G. (1990) Generation of leukotriene B<sub>4</sub> and C<sub>4</sub> from granulocytes of normal controls, allergic rhinitis and healthy donors. *Ann. Allergy* 65, 228-232.
- Kurowski M., Kuna P., Górski P. (2004) Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 59, 280-288.
- Lee D.K., Haggart K., Robb F.M., Lipworth B.J. (2004) Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 24, 2, 226-230.
- Meltzer E.O., Malmstrom K., Lu S., Prenner B.M., Wei L.X., Weinstein S.F., Wolfe J.D., Reiss T.F. (2000) Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 5, 917-922.
- Micheletto C., Tognella S., Visconti M., Pomari C., Trevisan F., Dal Negro R.W. (2004) Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 59, 3, 289-294.
- Modrzyński M., Zawisza E., Rapiejko P. (2002) Zafirlukast w leczeniu polipów nosa u chorych ze współistniejącą aspirynową astmą oskrzelową – doniesienie wstępne. *Pol. Merkuriusz Lek.* 12, 69, 224-227.
- Mohammadian P., Schaefer D., Hummel T., Kobal G. (1999) Experimentally induced nasal irritation. *Rhinology* 37, 4, 175-178.
- Mullarkay M., Hill J.S., Webb R. (1980) Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 65, 122-126.
- Mygind N., Dahl R. (2000) Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 55, 421-424.
- Nayak A.S., Philip G., Lu S., Malice M.P., Reiss T.F. (2002) Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88, 6, 592-600.
- Niżankowska E., Szczeklik A., Zetterstrom O., Bochenek G., Kumlin M., Mastalerz L., Pinis G., Swanson L.J., Boodhoo T.I., Wright S., Dube L.M., Dahlen S.E. (1998) Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157, 4(1), 1187-1194.
- Numata T., Konno A., Yamakoshi T., Hanazawa T., Terada N., Nagata H. (1999) Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 108, 5, 467-473.
- Okuda M., Watase T., Mezawa A., Liu C.M. (1988) The role of leukotriene D<sub>4</sub> in allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 60, 537-540.
- Paganin F., Poubeau P., Yvin J.L., Arvin-Berod C. (2003) The effectiveness of leukotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patients. *Presse Méd.* 32, 978-984.
- Peters-Golden M., Henderson W.R. Jr. (2005) The role of leukotrienes in allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 94, 6, 609-618.
- Philip G., Malmstrom K., Hampel F.C., Weinstein S.F., LaForce C.F., Ratner P.H., Malice M.P., Reiss T.F. (2002) Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin. Exp. Allergy* 32, 1020-1028.
- Piatti G., Ceriotti L., Cavallaro G., Ambrosetti U., Mantovani M., Pistone A., Centanni S. (2003) Effects of zafirlukast on bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pharmacol. Res.* 47, 541-547.
- Pullerits T., Praks L., Ristioja V., Lotvall J. (2002) Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 6, 949-955.
- Pullerits T., Praks L., Skoogh B.E., Ani R., Lotvall J. (1999) Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 6, 1814-1818.
- Ragab S., Parikh A., Darby Y.C., Scadding G.K. (2001) An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 31, 1385-1391.
- Rodrigo G.J., Yanez A. (2006) The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 96, 779-786.
- Saengpanich S., deTineo M., Naclerio R.M., Baroody F.M. (2003) Fluticasone nasal spray and the combination of loratadine and montelukast in seasonal allergic rhinitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129, 557-562.
- Sampson A. (1999) Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. W: *Difficult asthma. Red.: Holgate S.T., Boushey H.A., Fabbri L.M. Martin Dunitz, London 1999, 127-145.*
- Sanak M., Simon H.U., Szczeklik A. (1997) Leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 350, 1599-1600.
- Shahab B., Philips D.E., Jones A.S. (2004) Prostaglandins, leukotrienes and perennial rhinitis. *J. Laryngol. Otol.* 118, 7, 500-507.
- Sousa A.R., Parkih A., Scadding G., Corrigan C.J., Lee T.H. (2002) Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N. Engl. J. Med.* 347, 1493-1499.
- Szczeklik A., Sanak M. (2006) The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur. J. Pharmacol.* 533(1-3), 145-155.
- Świerczyńska M., Niżankowska E., Bochenek G., Nagraba K., Grzywacz M., Zarychta J., Stręk P., Szczeklik A. (2004) High CT sinus score and baseline urinary leukotriene E<sub>4</sub> in asthmatics – predictors of aspirin hypersensitivity? *Eur. Respir. J.* 24, suppl., 48, s. 585.
- Świerczyńska M., Niżankowska E., Stręk P., Szczeklik A. (2002) Alterations in eicosanoid metabolism in distinct types of rhinitis. *Eur. Respir. J.* 20, suppl. 38, s. 217.
- Świerczyńska M., Niżankowska-Mogilnicka E., Zarychta J., Gielicz A., Szczeklik A. (2003) Nasal vs. bronchial and nasal response to oral aspirin challenge: clinical and biochemical differences between patients with aspirin-induced asthma/rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 995-1001.
- Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J.A. (2001) Comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 31, 4, 616-624.
- Wilson A.M., O'Byrne P.M., Parameswaran K. (2004) Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Med.* 116(12), 5, 338-344.
- Wilson A.M., Orr L.C., Coutie W.J., Sims E.J., Lipworth B.J. (2002) A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 32, 1, 126-132.

# DIAGNOSTYKA CYTOLOGICZNA BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

## EFFECT OF GLICOCORTICOSTEROIDS ON NASAL CYTOLOGY

Nasal cytology is one of the diagnostic methods used in upper respiratory tract diseases, but unlike the biopsy is the noninvasive method, possible to perform in each age. Cytograms of healthy people should consist mainly of epithelial cells – cylindrical, ciliated in the majority to nonciliated and the goblet. The proportion between cylindrical and goblet cells should be like 5:1.

(Mag. ORL, 2007, VI, 2, 51–54)

## KEY WORDS:

glicocorticosteroids, nasal cytology

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej  
i Klinicznej AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

Błona śluzowa nosa jest najbardziej dostępną częścią dróg oddechowych. W ramach podstawowego badania laryngologicznego w rynoskopii przedniej oceniamy: wielkość małżowin nosowych, ich obrzęk, polipowatość, zanik lub przerost, zabarwienie małżowin (barwa biała, sina, żywoczerwona) oraz wydzielinę w przewodach nosowych (śluzowa, wodnista, ropna). Na podstawie tej obserwacji w żadnym wypadku nie można stawiać rozpoznania.

Ocena morfologiczna błony śluzowej nosa może być przeprowadzona za pomocą badania:

1 – histologicznego materiału tkankowego pobranego w czasie zabiegu operacyjnego, np. polipów nosa,

2 – histologicznego wycinka błony śluzowej (biopsja),

3 – cytologicznego wymazu z powierzchni błony śluzowej (cytologia złuszczeniowa),

4 – cytologicznego popłuczyn z nosa,

5 – cytologicznego wydzieliny wydmuchanej na szkiełko mikroskopowe (Welch i Meltzer 1991).

Badanie histologiczne jest bardzo dokładną metodą topograficzną, oceniającą występowanie wszystkich komórek na całym przekroju błony śluzowej. Jest to jednak metoda inwazyjna i dlatego nie może być często stosowana w rutynowej diagnostyce ambulatoryjnej. Takie możliwości stwarza natomiast ocena błony śluzowej nosa metodą cytologii złuszczeniowej (Bryan i Bryan 1959, Gilain i in. 1992).

Za ojca cytologii złuszczeniowej uważa się Georgie Papanicolaou, który w 1928 r. opisał nową metodę wykrywania raka narządów rodnych u kobiet, polegającą na ocenie komórek pobranych z wymazów z szyjki macicy. Ze względu na dużą skuteczność i niski koszt metoda ta została włączona w wielu krajach Europy do

narodowych programów profilaktyki nowotworów, doprowadzając do radykalnego zmniejszenia liczby przypadków zaawansowanych stadiów raka szyjki macicy. W Polsce ocena cytologiczna wymazów z szyjki macicy była kiedyś badaniem profilaktycznym, wykonywanym obowiązkowo raz na rok u kobiet pracujących zawodowo.

Badanie cytologiczne wymazów z powierzchni błony śluzowej nosa nie stało się tak popularne jak cytologia ginekologiczna, mimo że jest to metoda nieinwazyjna, którą można wykonać w każdym wieku i wielokrotnie powtarzać u tej samej osoby, a przy tym nie wymaga dużych kosztów (Tarchalska-Kryńska 2001, Tarchalska-Kryńska i Modrzyński 2001, Tarchalska-Kryńska i in. 2002).

W ostatnich latach rozwój ryнологii spowodował konieczność dokładniejszej oceny zmian patologicznych i określenia morfologii toczących się procesów w obrębie błony śluzowej nosa. Jednocześnie wiadomo, że nie ma zapalenia błony śluzowej nosa bez zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych, a wzajemna zależność pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi nie budzi obecnie wątpliwości. Cytodiagnostyka błony śluzowej nosa staje się zatem nieodzowną metodą diagnostyczną dla lekarza zajmującego się problematyką ryнологiczną (Miszke i in. 1983, Tarchalska-Kryńska i in. 1996, Meltzer i in. 1993).

Po raz pierwszy badanie cytologiczne błony śluzowej nosa wykonali Eyerman i Hansel w 1927 r. Ocenili wymazy pobrane od 92 pacjentów, stwierdzając obecność wszystkich komórek nabłonka wyściełającego jamy nosa.

### **Komórki obecne w cytogramach błony śluzowej nosa**

Błona śluzowa nosa jest pokryta nabłonkiem migawkowym wielorzędkowym walcowatym. Halama i in. oceniając wycinki z jamy nosa i zatok pobrane pośmiertnie od 214 osób stwierdzili, że występowanie komórek urzęsionych zwiększa się w kierunku tylnym jamy nosa (Halama i in. 1990). W zatokach przynosowych komórki te występowały w większej ilości niż w jamach nosowych. Komórki bez rzęsek występowały na przegrodzie nosa i przedniej części małżowiny nosowej dolnej i środkowej. Komórek kubkowych było istotnie mniej w błonie śluzowej zatok w porównaniu z jamami nosa.

W rozmazach cytologicznych mogą występować wszystkie lub wyłącznie niektóre komórki nabłonkowe, tj.: walcowate urzęsione i nieurzęsione, kubkowe, podstawne, płaskie, oraz pojawiać się komórki nąptywowe, takie jak: neu-

trofile, eozynofile, mastocyty, limfocyty, monocyty (Tarchalska-Kryńska 1995).

Komórki walcowate o wielkości 10–50  $\mu\text{m}$  mają rąbek migawkowy, mogą występować w wymazach cytologicznych bez rzęsek lub z bardzo wyraźnymi rzęskami. Te ostatnie są zawsze komórkami prawidłowego nabłonka błony śluzowej nosa (Miszke i in. 1985, Miszke i Sankowska 1994). Cytoplazma komórek walcowatych jest zasadochłonna, jednorodna, z jądrem dość dużym, umieszczonym przy podstawie. Komórki te mogą układać się pojedynczo lub w skupiskach, tworząc palisady. Jeśli w rozmazie komórki walcowate są położone w przekroju poprzecznym, mają wygląd okrągły lub wielokątny, z jądrem położonym pośrodku. Skupiska takich komórek wyglądają jak plastry miodu i należy je różnicować z komórkami podstawnymi.

Komórki kubkowe o wielkości 15–80  $\mu\text{m}$  układają się w wymazach najczęściej pojedynczo, a ich kształt zależy od fazy wydzielniczej. Jeśli komórki zawierają dużą ilość wydzieliny, są bardzo rozdęte (balony), z jasną cytoplazmą i jądrem zepchniętym ku podstawie, często spłaszczonym (księżycowatym). Są to komórki występujące w cytogramach ludzi zdrowych, a ich stosunek do komórek walcowatych wynosi najczęściej 1:5. Jednak wzrost liczby tych komórek w cytogramach i przewaga komórek z dużą ilością wydzieliny świadczy o patologii (Tarchalska-Kryńska i Zawisza 1997).

Komórki podstawne o wielkości 8–12  $\mu\text{m}$  są okrągłe, z dużym okrągłym jądrem zajmującym większą część komórki. Są komórkami macierzystymi dla komórek walcowatych i kubkowych, od nich zaczyna się regeneracja nabłonka. W warunkach prawidłowych nie ulegają złuszczeniu i nie powinny znajdować się w rozmazach cytologicznych bądź też występować pojedynczo.

Komórki płaskie (nabłonka płaskiego) mogą być komórkami największymi, najczęściej o wielkości 35–60  $\mu\text{m}$ . Są wielokątne, o różowej cytoplazmie, z małymi, bardzo silnie jednolicie wybarwionymi na fioletowo jądrami położonymi w samym środku komórki. Mogą układać się w skupiskach. Jeśli przeważają w cytogramach, będąc w różnym stadium rozwoju, a materiał pobrany był prawidłowo, oznacza to patologię.

Z komórek nąptywowych najczęściej w rozmazach występują granulocyty wielojądrowe obojętnochłonne (neutrofile) o wielkości 10–12  $\mu\text{m}$ . Mają charakterystyczne 2–5-segmentowe, poprzewężane jądro komórkowe, które w barwieniu hematoksyliną przyjmuje kolor fioletowy. Jako pojedyncze komórki są często stwierdzane w cytogramach błony śluzowej nosa

ludzi zdrowych. W nieżytach infekcyjnych mogą być jedynymi komórkami w wymazie.

Granulocyty kwasochłonne (eozynofile) o wielkości 10–14  $\mu\text{m}$  mają w cytoplazmie charakterystyczne kuliste ziarnistości, które w barwieniu hematoksyliną-eozyną wyglądają jak czerwony kawior. Występowanie tych komórek napływowych i ich odsetek w wymazach z błony śluzowej jest bardzo znaczącą wskazówką diagnostyczną, świadczącą o nasileniu procesu zapalenia nie tylko alergicznego. Jedynie po stwierdzeniu eozynofilów w cytogramach błony śluzowej nosa u chorych z niealergicznym nieżytem nosa można potwierdzić rozpoznanie eozynofilowego niealergicznego nieżytku nosa (Meltzer i in. 1993).

W rozmazach z błony śluzowej nosa sporadycznie mogą występować monocyty (komórki o właściwościach żernych) i limfocyty. Monocyty o wielkości 15–20  $\mu\text{m}$  mają piankowate, owalne lub nerkowate jądro. Limfocyty zaś są komórkami o średnicy 6–9  $\mu\text{m}$ , o intensywnie wybarwionym dużym jądrze, otoczonym bardzo wąskim rąbkim cytoplazmy.

Mastocyty (komórki tuczne), duże komórki o średnicy 15–30  $\mu\text{m}$ , w wymazach błony śluzowej nosa występują sporadycznie, ponieważ są komórkami łatwo ulegającymi uszkodzeniu i wymagają specjalnej metody barwienia. Łatwiej je wykazać w materiale tkankowym metodą histologiczną (Bryan i Bryan 1959).

Niekiedy w wymazach cytologicznych są obecne również erytrocyty, mimo braku makroskopowo widocznych uszkodzeń błony śluzowej w badaniu rynoskopowym.

### **Zasady przeprowadzania oceny cytologicznej błony śluzowej nosa**

Celem przeprowadzenia badania cytologicznego może być badanie diagnostyczne i badanie monitorujące skuteczność prowadzonej terapii.

1. Badanie diagnostyczne:
  - badanie wstępne, np. objawy sugerują alergiczny nieżyt nosa przy braku możliwości wykonania testów skórnych alergicznych (konieczność późniejszego potwierdzenia wstępnego rozpoznania!),
  - badanie różnicujące, np. odczyn zapalenia alergicznego i zapalenia infekcyjnego, zwłaszcza u dzieci z alergicznym nieżytem nosa,
  - określenie cytologicznej postaci niealergicznego nieżytku nosa.
2. Badanie monitorujące skuteczność prowadzonej terapii:
  - badania przed i po zabiegu operacyjnym,

- badania przed i po zastosowaniu farmakoterapii, zwłaszcza przewlekłej,
- potwierdzenie wskazań lub przeciwwskazań cytologicznych do zastosowania danego leku/terapii, np. glikokortykosteroidami.

Na właściwe rozpoznanie cytologiczne mają wpływ: prawidłowe pobranie materiału (świadome wybranie miejsca), dobre utrwalenie, odpowiednie barwienie i fachowa ocena preparatu mikroskopowego. Ocena mikroskopowa powinna być prowadzona zawsze metodą ślepej próby. Dopiero po jej wykonaniu należy przeprowadzić identyfikację danych pacjenta.

Materiał do oceny cytologicznej powinien być pobierany po uprzedniej dokładnej ocenie jam nosowych (warunków anatomicznych, obecności wydzieliny i wyglądu błony śluzowej).

Pobieranie materiału do badania cytologicznego jest niepotrzebne, jeśli są obecne makroskopowe zmiany patologiczne, takie jak np. duża ilość ropnej wydzieliny, strupy pokrywające błonę śluzową, uszkodzone naczynie krwionośne.

Diagnostyczne badanie cytologiczne jest najbardziej celowe, jeśli lekarz nie widzi istotnych zmian patologicznych w czasie wziernikowania jamy nosa, a pacjent zgłasza objawy. Wyjątek stanowią polipy nosa. Ocenie cytologicznej podlega wtedy błona śluzowa niezmienniana polipowato.

Najczęściej materiał pobiera się z małżowiny nosowej dolnej 1 cm od przedniego jej brzegu. Ocenie może podlegać jedynie jedna jama nosowa, ale jeśli są między nimi makroskopowe różnice, należy materiał pobrać z obu. Dodatkowo można pobierać materiał z innych miejsc, np. z przegrody, jest to wtedy cytologia celowana.

Najczęściej popełniane błędy techniczne podczas pobierania materiału do oceny cytologicznej błony śluzowej nosa to:

- wymaz pobrany zbyt powierzchownie,
- pobranie głównie wydzieliny z przewodów nosowych,
- wysuszenie preparatu – zbyt wolne utrwalanie,
- materiał nierozprowadzony na szkiełku podstawowym (zlep komórkowy),
- komórki uszkodzone przez zbyt silne rozprowadzanie na szkiełku podstawowym (artefakty),
- złe utrwalanie preparatu.

Materiał na szkiełku podstawowym jest utrwalany najczęściej za pomocą cytofixu lub 96% alkoholu. Inne utrwalacze stosuje się w zależności od metody barwienia, np. przy barwieniu mastocytów. Najczęściej wykonywane

barwienia to H-E (hematoksylina-eozyna).

Cytologiczna ocena wymazów błony śluzowej nosa może być ogólna, opisowa lub w postaci cystogramu, z zastosowaniem metody odsetkowej oceny występowania poszczególnych komórek nabłonkowych i napływowych. Ten ostatni sposób oceny jest konieczny przy porównywaniu poszczególnych wyników, np. w ocenie terapii. Ocena cytologiczna powinna kończyć się wnioskiem cytologicznym.

Zasadą podstawową oceny mikroskopowej jest przejrzanie najpierw całego preparatu (posuwając się „z góry do dołu”) i określenie stopnia jego reprezentatywności:

- materiał całkowicie reprezentatywny,
- ocena preparatu ograniczona, ale możliwa (np. miejscami zbyt gruba warstwa komórek, artefakty, dużo krwinek czerwonych),
- ocena preparatu niemożliwa (np. brak komórek, jeden duży zlepek, złe barwienie).

Tylko preparaty reprezentatywne pozwalają na ustalenie miarodajnego rozpoznania cytologicznego.

Należy podkreślić, że ocena cytologiczna błony śluzowej nosa jest tylko jedną ze stosowanych metod diagnostycznych w schorzeniach górnych dróg oddechowych i nie może zastępować innych badań, np. testów alergicznych. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

#### PIŚMIENNICTWO

- Bryan W.T.K., Bryan M.P. (1959) Cytology diagnosis in otolaryngology. Tr. Am. Acad. Ophth. 63, 597-612.
- Bryan W.T.K., Bryan M.P. (1959) Significance of mast cells in nasal secretions. Tr. Am. Acad. Ophth. 63, 613-627.
- Gilain L., Escudier E., Chapelin C. (1992) Le technique du broyage dans l'analyse cytologique de la muqueuse nasale. Ann. Oto-Laryng. 109, 337-401.
- Halama A.R., Decreton S., Bijloos J.M., Clement P.A.R. (1990) Density of epithelial cells in the normal human nose and the paranasal sinus mucosa. A scanning electron microscopic study. Rhynology 28, 25-32.
- Meltzer E.O., Orgel H.A., Jalowayski A.A. (1993) Cytology. W: Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. Red.: Mygind N., Naderio R.M. Munkgaard, Copenhagen, 66-81.
- Miszke A., Ilig J., Winiarski J., Chomiak E. (1983) Obrazy cytologiczne alergicznych nieżytów nosa w świetle badań histopatologicznych. Otolaryngol. Pol. 37, 188-190.
- Miszke A., Sankowska E. (1994) Nowe normy cytologiczne dla śluzówki nosa. Otolaryngol. Pol. 48, 344-347.
- Miszke A., Sankowska E., Chomiak E. (1985) Cytologia zdrowej błony śluzowej nosa. Otolaryngol. Pol. 39, 25-31.
- Tarchalska-Kryńska B. (1995) Próby obiektywizacji oceny farmakoterapii w nieżytach górnych dróg oddechowych z uwzględnieniem parametrów klinicznych i morfologicznych. Praca habilitacyjna, Akademia Medyczna w Warszawie.
- Tarchalska-Kryńska B. (2001) Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. Część I. Pol. Merk. Lek. 60, 405-407.
- Tarchalska-Kryńska B., Modrzyński M. (2001) Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. Część II. Pol. Merk. Lek. 60, 408-410.
- Tarchalska-Kryńska B., Tupieka-Kołodziejaska A., Kornacka M.K. (2002) Cytological evaluation of the nasal mucosa in neonates from multiple pregnancies (twins and triples). Gemellological Review, June, 91-95.
- Tarchalska-Kryńska B., Zawisza E. (1997) Znaczenie cytogramów błony śluzowej w diagnostyce całorocznych niealergiczytnych nieżytów nosa. Otolaryngol. Pol. 60, supl. 24, 748-451.
- Tarchalska-Kryńska B., Zawisza E., Rapijko P. (1996) Alergen-induced changes in mucosa cytograms in hay fever. Ann. Agric. Environ Med. 3, 1-5.
- Welch M.J., Meltzer E.O. (1991) Comparison of two different techniques for obtaining specimens for nasal cytology nose-blowing vs. nasal mucosal scraping. J. Allergy Clin. Immunol. 87, 144-148.

# WPŁYW GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW NA OBRAZ CYTOLOGICZNY BŁONY ŚLIZOWEJ NOSA

lek. Magdalena Hamera-Słynarska

## EFFECT OF GLICOCORTICOSTEROIDS ON NASAL CYTOLOGY

Nowadays glicocorticosteroids become the treatment of choice in chronic rhinitis and rhinosinusitis. They can suppress many stages of the inflammatory process: inhibit migratory cells and cytokines. This overview concentrates on effect of topical glicocorticosteroids on nasal cytology.

(Mag. ORL, 2007, VI, 2, 55–59)

## KEY WORDS:

glicocorticosteroids, nasal cytology

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Glikokortykosteroidy stały się obecnie lekami z wyboru w farmakoterapii przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Wpływają hamująco na wiele etapów procesu zapalnego, niezależnie od jego przyczyny. Glikokortykosteroidy zmniejszają nie tylko obrzęk błony śluzowej nosa, ale również nasilenie kataru i kichania. Używane są przewlekle w postaci preparatów do stosowania miejscowego na błonę śluzową nosa. W leczeniu przewlekłego zapalenia zatok, w skojarzeniu z antybiotykiem oraz w ciężkich przypadkach alergicznego nieżytu nosa glikokortykosteroidy są podawane w postaci doustnej przez 2–3 tygodnie. Leczenie musi być prowadzone ostrożnie, z uwzględnieniem wszelkich przeciwwskazań (Holm i Fokkens 2001).

Działanie glikokortykosteroidów jest wynikiem wiązania się leku z receptorem dla glikokortykosteroidów, który jest zlokalizowany głównie w cytoplazmie komórki. Kompleks leku z receptorem przemieszcza się do jądra. Pobudzony przez cząsteczkę glikokortykosteroidu receptor wiąże się z sekwencją DNA, co nasila lub hamuje ekspresję genów. Motywy DNA odpowiadające na glikokortykosteroidy występują w genach kodujących czynniki transkrypcyjne dla mediatorów i cytokin prozapalnych.

Glikokortykosteroidy zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych (Barrody i in. 1992), odpowiedź gruczołów na stymulację cholinergiczną (Sorensen i in. 1976), zaburzają metabolizm kwasu arachidonowego, co skutkuje zmniejszeniem wytwarzania mediatorów (Jackson 1992), zmniejszają uwalnianie mediatorów (Pipcorn i in. 1987), jak również wpływają hamująco na komórki stanu zapalnego:

– znamienne zmniejszają ilość komórek Langerhansa w drogach oddechowych

- oraz hamują wychwytywanie i przetwarzanie przez nie antygenów, nie wpływając na ich prezentację (ARIA 2002),
- zmniejszają liczbę eozynofilów i stężenie wydzielanych przez nie substancji, zmniejszają czas ich przeżycia w drogach oddechowych (ARIA 2002),
  - zmniejszają napływ mastocytów i bazofilów do błony śluzowej nosa (Bascom i in. 1988),
  - zmniejszają liczbę limfocytów T u chorych na alergiczny nieżyt nosa; zmniejszają wytwarzanie cytokin (Masuyama i in. 1994),
  - podawane miejscowo prawdopodobnie nie wpływają na makrofagi i neutrofile; nie upośledzają odpowiedzi immunologicznej na zakażenie bakteryjne (Godthelp i in. 1996).

Obraz cytologiczny błony śluzowej w alergicznym nieżycie nosa został dobrze poznany, zarówno po eksperymentalnej prowokacji, jak i w czasie naturalnej ekspozycji na alergen. Uważa się, że komórkami charakterystycznymi dla zapalenia alergicznego są eozynofile i komórki zasadochłonne. Stwierdzono znaczący wzrost całkowitej liczby eozynofilów i wzrost liczby eozynofilów aktywowanych (Bentley i in. 1992). Częstość występowania eozynofilów wynosi 50-100% (Miller i in. 1982, Meltzer i in. 1990, Kaufmann i in. 1982, Lans i in. 1989). Komórki zasadochłonne są obecne w wydzielinie z nosa w czasie sezonowej ekspozycji na alergen (Bryan i in. 1968, Otsuka i in. 1995, Okuda i in. 1989). W zależności od miejsca pobrania próbki, komórki zasadochłonne mogą być reprezentowane przez bazofile lub mastocyty. Są one rzadziej wykrywane niż eozynofile, ale ich liczba dobrze koreluje z eozynofilią (Okuda i Otsuka 1977). Stwierdzenie w badaniu cytologicznym komórek zasadochłonnych i/lub eozynofilów zwiększa do 80% czułość metody cytologii błony śluzowej nosa jako testu potwierdzającego alergiczny nieżyt nosa (Lang i in. 1988).

W prospektywnych badaniach dzieci (0-4 lat) pochodzących z rodzin z dodatnim wywiadem alergicznym, w wymazach z nosa stwierdzono eozynofile i bazofile (Zeiger i Heller 1993), podczas gdy u dzieci bez takiego wywiadu występowały one sporadycznie (Tarchalska i in. 2000).

Inne komórki mogą również odgrywać ważną rolę w zapaleniu alergicznym. Liczba neutrofilów ma tendencję wzrostową w czasie szczytu pylenia. W rozmazie cytologicznym utworzonym z popłuczyn z nosa neutrofile są dominującymi leukocytami u osób z alergicznym nieżytem

nosa. Próbkę uzyskane w populacji osób z alergią zawierają istotnie więcej komórek, a wśród nich neutrofilów i eozynofilów, w porównaniu z osobami zdrowymi (Lim i in. 1995). W cytogramach chorych na całoroczny alergiczny nieżyt nosa (w okresie nasilenia objawów) neutrofile mogą przeważać nad eozynofilami (Tarchalska i in. 1996).

Opisywano wzrost liczby komórek kubkowych w okresie pylenia (Tarchalska i in. 1996), ale także ich spadek (Lin i in. 2001).

Leczenie miejscowe steroidami podawanymi donosowo powoduje znaczący spadek ilości eozynofilów, neutrofilów i komórek zasadochłonnych w wydzielinie z nosa w trakcie odpowiedzi późnej na prowokację alergenem i w czasie naturalnej ekspozycji na alergen (Bascom i in. 1988, Meltzer i in. 1990, Okuda i in. 1989, Orgel i in. 1986).

Meltzer i in. (1998) stwierdzili w wymazach błony śluzowej nosa chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa zmniejszenie ilości eozynofilów po 2 i 4 tygodniach leczenia flutikazonem (25, 100, 400 mg), niezależnie od dawki leku. Flutikazon w dawce 200 mg stosowany 6 tygodni przed okresem pylenia hamował wzrost eozynofili i naciek mastocytów, a wyniki badania cytologiczne znamienne korelowały z wynikami badania biopsyjnego (Jacobson i in. 1999). Meltzer i in. (1998) i Tarchalska i in. (1998) w swoich badaniach wykazali zmniejszenie liczby eozynofilów również w wyniku dwutygodniowego leczenia mometazonem (200 mg). Dipropionian beklometazonu (4x42 mg) (Orgel i in. 1986) i flutikazon (200 mg/24 h) (Nathan i in. 1991) spowodowały istotne zmniejszenie liczby eozynofilów po 15 dniach leczenia. Wodny roztwór budesonidu (128 mg) obniżył istotnie liczbę eozynofilów w grupie dzieci badanych metodą cytologicznego szczoteczki (Fokkens i in. 2002).

W populacji chorych z całorocznym nieżytem nosa w popłuczynach z nosa stwierdzono istotny spadek liczby eozynofilów i bazofilów po 6 tygodniach leczenia budesonidem (Meltzer 1995). Podobny efekt zanotowano po 24 tygodniach leczenia flutikazonem (200 mg) i beklometazonem (168 mg) (Meltzer 1995). Flunizolid (100 mg/24 h) stosowany przez 9 tygodni istotnie zmniejszył odsetek eozynofilów w wymazach z nosa (Tarchalska i Zawisza 1992).

Tydzień terapii flunizolidem (100 mg), poprzedzającej próbę prowokacyjną z alergenem, hamował napływ komórek zasadochłonnych i eozynofilów (Bascom i in. 1988), podobnie jak 4 tygodnie stosowania flutikazonu (Ciprandi i in. 1998).

**Tabela 1. Wpływ glikokortykosteroidów w postaci do nosa na komórki napływowe w badaniu cytologicznym błony śluzowej nosa u chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.**

Glikokortykosteroid	Eozynofile i mastocyty	Bazofile	Neutrofile
Meltzer (1995) flutikazon (25,100,400 µg)	↓	↓	↓ (400 µg)
Fokkens i in. (2002) budesonid 128 µg	↓	–	–
Orgel i in. (1986) beklometazon 4x42µg	↓	–	–
Meltzer i in. (1998) mometazon 200 µg	↓	↓	↓
Benson i in. (2000) miejscowy glikokortykosteroid	↓	–	↔
Tarchalska i in. (1998) mometazon 200 µg	↓	–	↓

**Tabela 2. Wpływ glikokortykosteroidów w postaci do nosa na komórki nabłonkowe w badaniu cytologicznym błony śluzowej nosa u chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.**

Glikokortykosteroid	Komórki kubkowe	Komórki walcowate	Komórki płaskie
Meltzer i (1994) flutikazon (25,100,400 µg)	↔	–	–
Fokkens i in. (2002) budesonid 128 µg	–	–	–
Orgel i in. (1986) beklometazon 4x42 µg	–	–	–
Meltzer i in. (1998) mometazon 200 µg	↔	↑	–
Lin i in.(1997) różne miejscowe glikokortykosteroidy	↓	–	–
Tarchalska i in. (1998) mometazon 200 µg	↔	↑	↔

Meltzer (1995) nie wykazał zmian w ilości neutrofilów pod wpływem leczenia budesonidem do nosa, niezależnie od dawki, opisał natomiast istotny spadek liczby neutrofilów po leczeniu flutikazonem w dawce 400 mg (Meltzer 1998). Flutikazon w dawce 200 mg nie wpływa istotnie na neutrofilię (Meltzer i in. 1998, Nathan i in. 1991). Istotne zmniejszenie neutrofilii stwierdzono po dwutygodniowym leczeniu mometazonem 200 mg (Meltzer i in.1998, Tarchalska i in. 1998). Liczba neutrofilów w popłuczynach z nosa pozostała niezmienną pomimo leczenia przez 6 tygodni beklometazonem w postaci do nosa (Pelucchi i in. 1995, Meltzer i in. 1998) (**tab.1.**). Flunizolid w dawce 100 mg stosowany przez 9 tygodni spowodował istotny wzrost odsetka neutrofilów (Tarchalska i Zawisza 1992).

Wpływ glikokortykosteroidów na komórki nabłonka walcowatego w leczeniu alergicznego nieżyty nosa nie jest opisywany zbyt często. Flunizolid stosowany przez 9 tygodni nie zmienił liczby komórek nabłonkowych (Tarchalska i Zawisza 1992). Wzrost ich liczby wykazali Tarchal-

ska i in. (1998) i Meltzer i in. (1998) po terapii mometazonem.

Liczniejsi autorzy oceniają obecność komórek kubkowych i również nie stwierdzają istotnych zmian pod wpływem leczenia (Natan i in. 1991, Tarchalska i in.1998, Meltzer 1994, Lin i in. 2000). Pojedyncze badania mówią o zmniejszeniu ilości komórek kubkowych po leczeniu glikokortykosteroidami (Lin i in.1997) (**tab.2.**).

Po dwutygodniowym leczeniu beklometazonem w wymazach z nosa stwierdzono zmianę stosunku neutrofilów do komórek nabłonkowych na korzyść komórek nabłonkowych. W odniesieniu do eozynofilów również zaobserwowano podobną zmianę, ale mniejszego stopnia (Orgel i in. 1986).

Autorce nie udało się znaleźć wyników badań, które przedstawiałyby wpływ leczenia dostnym glikokortykosteroidem na obraz cytologiczny błony śluzowej nosa, jakkolwiek doustne podanie prednizonu przez 2 dni hamuje napływ eozynofilów, ale nie neutrofilów w próbie prowokacyjnej z alergenem w przypadku alergicznego nieżyty nosa (Bascom i in. 1989).



Glikokortykosteroidy, niezależnie od postaci leku i od etiopatogenezy stanu zapalnego, istotnie zmniejszają liczbę eozynofili. Obserwacje zachowań neutrofilów prowadzą do wniosku, że glikokortykosteroidy nie wpływają na nie lub zmniejszają ich liczbę.

Glikokortykosteroidy także w niewielkim stopniu wpływają na komórki nabłonkowe – obserwuje się przede wszystkim wzrost liczby komórek płaskich.

Jednak wpływ leczenia glikokortykosteroidami na komórki nabłonkowe jest często przez

autorów pomijany, a więc trudno o jednoznaczną ocenę.

Terapia glikokortykosteroidami wywiera wpływ na obraz cytologiczny błony śluzowej nosa, niezależnie od techniki wykonania badania cytologicznego. Obraz błony śluzowej nosa zmienia się niezależnie od drogi podania leków.

Należy stwierdzić, że cytologia błony śluzowej nosa jest niedocenianą metodą oceny i dokumentacji odpowiedzi na leczenie, nie tylko w kontekście badań klinicznych, ale też w codziennej praktyce. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie [www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

## PIŚMIENNICTWO

- Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę. Raport ARIA (2002). *Medycyna Praktyczna*, 7.
- Barrody F.M., Cruz A.A., Lichtenstein L.M. i in. (1992) Intranasal beclomethasone inhibits antigen – induced nasal hyperresponsiveness to histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90 (Part 1), 373-376.
- Bascom R., Pipkorn U., Proud D. i in. (1989) Major basic protein and eosinophil derived neurotoxin concentrations in nasal-lavage fluid after antigen challenge: effect of systemic corticosteroids an relationship to eosinophil influx. *J. Allergy Clin. Immunol.* 84, 338-346.
- Bascom R., Wachs M., Naclerio R.M. (1988) Basophile influx occurs after nasal antigen challenge: effect of topical corticosteroid pretreatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81, 580-589.
- Benson M. (2000) Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid Th2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE, but has no significant effect on INF-gamma, IL-1beta, TNF-alpha or neutrophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106, 307-312.
- Bentley A.M., Jacobson M.R., Cumberworth V. i in. (1992) Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 89, 877-883.
- Bryan W.T., Bryan M.P., Smith C.A. (1968) Cytochemical factors and some ultrastructural aspects of the epithelium in the secretions from nasal inflammatory diseases. *Laryngoscope* 78, 1020-1040.
- Ciprandi G., Ricca V., Passalacqua G i in. (1998) Intranasal fluticasone propionate reduces ICAM-1 on nasal epithelial cells both during early and late phase after allergen challenge. *Clin. Exp. Allergy* 28, 293-299.
- Fokkens W.J., Cserhati E., dos Santos J.M. i in. (2002) Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89, 279-284.
- Godthelp T., Fokkens W.J., Kleinjan A. i in. (1996) Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation. *Clin. Exp. Allergy* 26, 677-688.
- Holm A.F., Fokkens W.J. (2001) Topical corticosteroids in allergic rhinitis; effects on nasal inflammatory cells and nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy* 31, 529-535.
- Jackson R.T. (1992) Mechanism of action of some commonly used nasal drugs. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 107(Part 2), 433-440.
- Jacobson M.R., Juliusson S., Lowhagen O. i in. (1999) Effect of topical corticosteroids on seasonal increases in epithelial eosinophils and mast – cells in allergic rhinitis: a comparison of nasal brush and biopsy method. *Clin. Exp. Allergy* 29, 1347-1355.
- Kaufman H.S., Rosen I., Shaposhnikov N., Wai M. (1982) Nasal eosinophilia. *Ann. Allergy* 49, 270-271.
- Lang D.M., Howland W.C., Stevenson D.D. (1988) Sensitivity and features of nasal cytology in diagnosis of allergic (IgE) mediated rhinitis (abstract). *Ann. Allergy* 60, 176.
- Lans D.M., Alfano N., Rocklin R. (1989) Nasal eosinophilia in allergic and nonallergic rhinitis: usefulness of the nasal smear in diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy Proc.* 10, 275-280.
- Lim M.C., Taylor R.M., Naclerio R.M. (1995) The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151, 136-144.
- Lin R.Y., Clarin E., Lee M., Meninkoff H. (1997) Decreased nasal goblet cells in patients reporting topical corticosteroid use. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 265-266.
- Lin R.Y., Nahal A., Lee M., Meninkoff H. (2000) Changes in nasal leukocytes and epithelial cells associated with topical beclomethasone treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 618-622.
- Lin R.Y., Nahal A., Lee M., Meninkoff H. (2001) Cytologic distinctions between clinical groups using curette-probe compared to cytology brush. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 86, 226-231.
- Masuyama K., Jacobson M.R., Rak S. i in. (1994) Topical glucocorticosteroid (fluticasone propionate) inhibits cells expressing cytokine mRNA for intrleukin-4 (IL-4) in the nasal mucosa in allergen-induced rhinitis. *Immunology* 82, 192-199.
- Meltzer E.O. (1994) Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effect of intranasal fluticasone propionate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 94, 708-715.
- Meltzer E.O. (1995) Nasal cytological changes following pharmacological intervention. *Allergy* 50, 15-20.
- Meltzer E.O. (1997) Clinical and anti-inflammatory effects of intranasal budesonid (Rhinocort) aqueous spray in adults and children with perennial allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, S439.

- Meltzer E.O., Jalowayski A.A., Orgel H.A., Harris A.G. (1998) Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effect of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 39-49.
- Meltzer E.O., Orgel H.A., Bronsky E.A. i in. (1990) A dose-ranging study of fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis assessed by symptoms, rhinomanometry, and nasal cytology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 221-230.
- Miller R.E., Paradise J.L., Friday G.A. i in. (1982) The nasal smear for eosinophils: Its value in children with seasonal allergic rhinitis. *Am. J. Dis. Child.* 136, 1009-1011.
- Nathan R.A., Bronsky E.A., Fireman P. i in. (1991) Once daily fluticasone propionate aqueous nasal spray is an effective treatment for seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 67, 332-338.
- Okuda M., Otsuka H. (1977) Basophilic cells in allergic nasal secretions. *Arch. Otorhinolaryngol.* 214, 283-289.
- Okuda M., Otsuka H., Sakaguchi K. i in. (1989) Effects of antiallergic treatment on nasal surface basophilic metachromatic cells in allergic rhinitis. *Allergy Proc.* 10, 23-26.
- Orgel H.A., Meltzer E.O., Kemp J.P. i in. (1986) Clinical, rhinomanometric and cytologic evaluation of seasonal allergic rhinitis treated with beclomethasone dipropionate as aqueous nasal spray or pressurized aerosol. *J. Allergy Clin. Immunol.* 77, 858-864.
- Otsuka H., Inaba M., Fujikura T., Kunitomo M. (1995) Histochemical and functional characteristics of metachromatic cells in the nasal epithelium in allergic rhinitis: studies of nasal scrapings and their dispersed cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 96, 528-536.
- Pelucchi A., Chiapparino A., Mastropasqua B. i in. (1995) Effect of intranasal azelastine and beclomethasone dipropionate on nasal symptoms, nasal cytology and bronchial responsiveness to methacholine in allergic rhinitis in response to grass pollens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95, 515-523.
- Pipcorn U., Proud D., Lichtenstein L.M. i in. (1987) Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 316, 1506-1510.
- Sorensen H., Mygind N., Pedersen C.B. i in. (1976) Long-term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate aerosol. Morphological studies and conclusions. *Acta Otolaryngol.* 82, 260-262.
- Tarchalska-Kryńska B., Zawisza E. (1992) Clinical and cytologic evaluation of flunisolide – corticosteroid local action on nasal mucosal membrane in woman. *Pol. Tyg. Lek.* 47, 1153-1155.
- Tarchalska-Kryńska B., Zawisza E., Rapijko P. (1996) Alergen – induced changes in nasal mucosa cytograms in hay fever. *Ann. Agric. Environ Med.* 3, 189-192.
- Tarchalska-Kryńska B., Zawisza E., Chustecki A. (1998) Mometazon – nowy glikokortykosteroid w terapii sezonowego alergicznego nieżyty nosa. Ocena skuteczności klinicznej leku i cytologiczna ocena błony śluzowej nosa. *Alergia Astma Immunol.* 3, 161-166.
- Tarchalska-Kryńska B., Tupieka-Kołodziejska A., Ziętek-Stelmach U. (2000) Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa u zdrowych noworodków. *Pol. Merk. Lek.* 9, (supl. 1), 21-24.
- Zeiger R.S., Heller S. (1993) Development of nasal basophilic cells and nasal eosinophils from age 4 months through 4 years in children of atopic parents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 91, 723-734.

# Surgery of the auricle

Course,  
Lectures,  
Live-Surgery

**6-7 September 2007**

**Prof. Dr. Dr. R. Siegert**

**Dr. R. Magritz**

**Department of Otorhinolaryngology,  
Plastic, Head and Neck Surgery**



**E A F P S**  
The European Academy  
of Facial Plastic Surgery

Prosper-Hospital  
Mühlenstraße 27, 45659 Recklinghausen  
Germany, Phone: +49-2361-54-2550,  
Fax: +49-2361-54-2590,  
e-mail: [inka.kozian@Prosper-Hospital.de](mailto:inka.kozian@Prosper-Hospital.de)

**OPŁATA UCZESTNICTWA 100 EURO.**