

XI SYMPOZJUM
ONKOLOGIA W OTORYNOLARYNGOLOGII

- KATEDRA I KLINIKA OTOLARYNGOLOGII
AKADEMII MEDYCZNEJ W GDAŃSKU

prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

- DYSPLAZJA NABŁONKA FAŁDÓW GŁOSOWYCH

dr med. Wojciech Brzoźnowski
prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

- ZMIANY OTORYNOLARYNGOLOGICZNE
U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

dr med. Dariusz Babiński
prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

- ZNACZENIE PERLAKA W PATOLOGII UCHA
ŚRODKOWEGO W OCENIE HISTOPATOLOGICZNEJ
ORAZ IMMUNOHISTOCHEMICZNEJ

dr hab. med. Jerzy Kuczkowski



Prof. dr hab. med. Jarosław Iwaszkiewicz

W NUMERZE

KATEDRA I KLINIKA OTOLARYNGOLOGII
AKADEMII MEDYCZNEJ W GDAŃSKU4
prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

DYSPLAZJA NABŁONKA
FAŁDÓW GŁOSOWYCH7
dr med. Wojciech Brzoźnowski,
prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

ZMIANY OTORYNOLARYNGOLOGICZNE
U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ15
dr med. Dariusz Babiński
prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

ZNACZENIE PERLAKA W PATOLOGII UCHA
ŚRODKOWEGO W OCENIE HISTOPATOLOGICZNEJ
ORAZ IMMUNOHISTOCHEMICZNEJ23
dr hab. med. Jerzy Kuczkowski

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz
redaktor – mgr Grażyna Gołąb

Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii
Akademii Medycznej w Warszawie

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

członkowie:

– prof. dr hab. med. Mieczysław Chmielik

– dr hab. med. Joanna Fruba

– prof. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz

– dr hab. med. inż. Krzysztof Kochanek

– prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz

– prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk

– prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska

– prof. dr hab. med. Edward Zawisza

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska

przy współpracy



GlaxoSmithKline

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 5.

Drodzy Czytelnicy,

We wrześniu 2005 roku – w roku jubileuszu 60-lecia Akademii Medycznej w Gdańsku, spotkamy się w naszym mieście na XI Sympozjum „Onkologia w otorynolaryngologii”. Zespół Kliniki Otolaryngologii w Gdańsku ma przyjemność być gospodarzem tego spotkania. Jako szef Kliniki dziękuję Panu Profesorowi Antoniemu Krzeskiemu za udostępnienie nam łamów redagowanego przez niego „Magazynu Otolaryngologicznego” na przedstawienie krótkiej historii oraz – przede wszystkim – dorobku naszego ośrodka. Stworzyli go ludzie, którzy swoją aktywność poświęcili otolaryngologii i Klinice, i właśnie ich osiągnięcia pragnę pokrótce przypomnieć.

Sympozjum będzie w całości poświęcone onkologii głowy i szyi, a przede wszystkim postępom w leczeniu nowotworów tego rejonu anatomicznego.

Prezentujemy także kilka prac związanych z wiodącymi tematami prowadzonych przez nas badań naukowych.

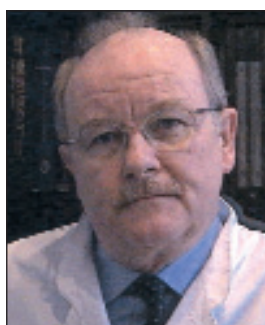
Gołym pragnieniem organizatorów jest zainteresowanie naszym spotkaniem przede wszystkim najmłodszych kolegów, którzy dopiero wkraczają do naszej specjalności.

prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Warszawa, wrzesień 2005 r.

KATEDRA I KLINIKA OTOLARYNGOLOGII AKADEMII MEDYCZNEJ W GDAŃSKU

prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz



prof. dr hab. med.
Czesław Stankiewicz

Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani w Gdańsku została powołana w maju 1945 r. Jej pierwszym kierownikiem (w latach 1945–1948) był doktor wszechnauk lekarskich Leon Wasilewski, absolwent Uniwersytetu Poznańskiego, uczestnik Powstania Wielkopolskiego, a w czasie II wojny światowej – więzień Oświęcimia. Pracując na stanowisku ordynatora, a następnie kierownika Kliniki, dr Wasilewski wykazał niezwykłą energię i zdolności organizacyjne, dzięki którym zabezpieczono po wojnie urządzenia, narzędzia chirurgiczne i zbiory biblioteczne. Pierwszymi asystentami Kliniki byli: dr Erwin Mozolewski, dr Rufin Mirecki, dr Eulalia Popiel, dr Czesław Sielużycki i dr Zbigniew Przymowski.

Pod koniec 1947 r. powrócił z Anglii prof. Jarosław Iwaszkiewicz, który 1 marca 1948 r. został mianowany kierownikiem Katedry i Kliniki Otolaryngologii Akademii Lekarskiej w Gdańsku. Profesor Iwaszkiewicz urodził się w 1906 r. w woj. nowogrodzkim. Studiował na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Poznańskiego. Był asystentem, a potem pierwszym adiunktem Kliniki Otolaryngologii w Poznaniu u prof. Alfreda Laskiewicza. W roku 1939 losy rzuciły go do Francji (gdzie walczył w 10 Brygadzie Kawalerii Panczernej gen. Maczka), a następ-

nie do Wielkiej Brytanii. W roku 1941 powołano go na stanowisko wykładowcy otolaryngologii na Polskim Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Edynburgu, a potem w Szpitalu im. Paderewskiego w Edynburgu. W marcu 1948 r. objął kierownictwo Kliniki w Gdańsku. Już w roku akademickim 1948/1949 przygotował skrypt pt. *Choroby ucha*, w tamtym czasie jedyny podręcznik otologii w języku polskim. Skrypt ten został wznowiony w 1953 r. już jako podręcznik pt. *Zarys otologii*. W roku 1958 PZWL wydał następny podręcznik profesora, pt. *Choroby nosa, gardła i krtani*. Po jego uzupełnieniu oraz połączeniu z *Zarysem otologii* podręcznik ten został wydany jako *Zarys otolaryngologii* (wydanie II – 1963; wydanie III – 1967). Napisany niezwykle przystępnie, zawiera podstawowe wiadomości o chorobach ucha, nosa, gardła i krtani i służy do dziś studentom oraz młodym lekarzom. Profesor napisał również rozdziały do innych podręczników, m.in. był autorem rozdziału pt. *Ucho wewnętrzne* w podręczniku *Anatomia człowieka* pod redakcją prof. prof. Bochenka i Reichera.

Z inicjatywy profesora w Klinice stopniowo tworzono zaplecze do pracy naukowej i dydaktycznej: pracownię alergologiczną, fotograficzną, audiologiczną, laboratorium histologiczne i analityczne, bibliotekę oraz zwierzętarnię z salą operacyjną. Pomieszczenia te zostały zaadaptowane wysiłkiem całego ówczesnego zespołu lekarskiego.

W roku 1976 kierownictwo Kliniki objął doc. Jan Ruszel, który uzyskał następnie tytuł naukowy profesora. W roku 1995 – po odejściu prof. Ruszla – kierownictwo Kliniki objął dr hab. med. Czesław Stankiewicz.

Obecnie (stan na 2005 r.) zespół lekarski Kliniki tworzą: prof. Czesław Stankiewicz,

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz



dr med. Leon Wasilewski,
kierownik Kliniki w latach 1945–1948



prof. dr hab. med. Jarosław Iwazskiewicz,
kierownik Kliniki w latach 1948–1976



prof. dr hab. med. Jan Ruszel,
kierownik Kliniki w latach 1976–1995

st. wykładowca dr Bożena Kowalska, adiunkci: dr hab. Waldemar Narożny, dr hab. Jerzy Kuczkowski, dr Jacek Kozłowski, dr Andrzej Skorek, dr Bogusław Mikaszewski, dr Dariusz Babiński, dr Wojciech Brzoznowski, dr Katarzyna Poławska, asystenci: lek. Tomasz Przewoźny, lek. Dominik Stodulski, lek. Wojciech Skrzypczak, lek. Danuta Paradowska, lek. Wojciech Sierszeń, lek. Ewa Kowalska. Klinika posiada 30 łóżek, blok operacyjny (2 sale), salę ambulatoryjną, 2 sale opatrunkowe, pracownie: audiologiczną, ultrasonograficzną, foniatryczną, polisomnograficzną i rynomanometryczną oraz w pełni wyposażoną salę dydaktyczną i bibliotekę.

Historię Kliniki tworzą dokonania i osiągnięcia ludzi, którzy związali z nią swoją działalność zawodową, naukową i dydaktyczną. Rozwój naukowy Kliniki był i jest związany z kilkoma głównymi tematami badawczymi.

Z inspiracji prof. Iwazskiewicza już w latach 50. rozpoczęto badania kliniczne nad możliwościami leczenia chirurgicznego niedosłuchu w przewlekłym zapaleniu ucha środkowego i w otosklerozie (E. Mozolewski, J. Ruszel, następnie W. Oździński, J. Kuczkowski). Opanowano technikę operacji tympanoplastycznych i na strzemiączku, poszukując najlepszych materiałów

rekonstrukcyjnych. Poświęcono również uwagę zagadnieniu usznopochodnych powikłań wewnątrzczaszkowych (J. Iwaszkiewicz, H. Bulińska). W ostatnich latach tematem wielokierunkowych badań stał się perlak kości skroniowej (J. Kuczkowski – praca habilitacyjna).

Zagadnienia audiologiczne stanowią przedmiot badań klinicznych i doświadczalnych od czasu habilitacji dr J. Ruszła, poświęconej uszkodzeniu słuchu w chorobach zakaźnych. Badania te doprowadziły do rozbudowy pracowni audiologicznej. Ostatnio realizowanym tematem badawczym w audiologii było zagadnienie wpływu na ucho wewnętrzne tlenu hiperbarycznego w powiązaniu ze steroidoterapią oraz leczenie niedosłuchu odbiorczego (w tym nagłej głuchoty) (W. Narożny – praca habilitacyjna). W efekcie tych badań wypracowano schemat leczenia łączący wielolekową agresywną farmakoterapię z HBO.

Jeszcze w latach 50. zainteresowania badawcze zespołu Kliniki skupiły się na onkologii w otolaryngologii. Na długie lata tematem badawczym stało się zagadnienie węzłów chłonnych w raku krtani, a później w innych nowotworach głowy i szyi. Podstawą warsztatu dla tych badań była samodzielna pracownia histopatologiczna, stworzona od postaw i prowadzona przez T. Krotkiewicz-Hervy, która we współpracy z J. Jordanem zgromadziła olbrzymi materiał preparatów operacyjnych i mikroskopowych. Efektem działalności pracowni było wiele publikacji dotyczących zarówno przerzutów węzłowych, jak i zmian odczynowych w węzłach wolnych od przerzutów (C. Stankiewicz – praca habilitacyjna). Zagadnienie przerzutów węzłowych jest nadal przedmiotem badań i opracowań (B. Kowalska). W zakresie onkologii badano także inne problemy kliniczne, np. wyniki leczenia raka krtani na dużym materiale, w tym wyniki laryngektomii częściowych (C. Stankiewicz, B. Kowalska, B. Mikaszewski), powikłania leczenia chirurgicznego (H. Lorkiewicz), diagnostykę radiologiczną raka krtani (M. Kamieniec).

Przez kilkanaście lat ważnym tematem badawczym były zagadnienia rynologiczne, szczególnie obiektywna ocena drożności nosa (S. Betlejewski – praca habilitacyjna). Choroby i chirurgia gruczołów ślinowych były (W. Oździński) i są nadal tematem opracowań naukowych.

Anatomia krtani człowieka i naczelnych stanowią przez kilka lat przedmiot badań prowadzonych w ścisłej współpracy z Zakładem Anatomii Prawidłowej AMG (J. Jordan – praca habilitacyjna, S. Klajman).

Obecne kierunki działalności badawczej Kliniki to przede wszystkim kontynuacja badań w zakresie onkologii laryngologicznej. Szczególnie intensywnie bada się możliwości zastosowania lasera chirurgicznego w leczeniu raka jamy ustnej, gardła i krtani. Duże zainteresowanie budzi problem niemych przerzutów węzłowych w aspekcie zasadności leczenia elektrycznego. Prowadzone są obserwacje kliniczne (ich początek datuje się na lata 70., kiedy uzyskano zestaw do mikrochirurgii krtani; J. Ruszel, H. Kowalczyk) zmian w nabłonku w łagodnych chorobach strun głosowych (W. Brzoźnowski, doktorat), także z uwzględnieniem choroby refluksowej. Ważnym zagadnieniem badawczym jest zespół bezdechów sennych, zarówno w aspekcie diagnostyki (polisomnografia), jak i leczenia (LAUP). Rozwija się szybko rynchirurgia endoskopowa, chociaż nadal dużo uwagi poświęca się klasycznym operacjom rynchirurgicznym w leczeniu zarówno przewlekłych procesów zapalnych, jak i nowotworów. Audiologia nadal stanowi znaczący temat badawczy – zainteresowania skupiają się głównie na ocenie przydatności diagnostycznej otoemisji akustycznej oraz na kontynuacji badań nad przydatnością tlenu hiperbarycznego w leczeniu niedosłuchu.

W Klinice Otolaryngologii w Gdańsku w ciągu 60 lat jej działalności (1945–2004) powstało ponad 1000 prac opublikowanych następnie w polskim i obcojęzycznym piśmiennictwie naukowym bądź wygłoszonych na polskich i zagranicznych konferencjach naukowych. Zespół Kliniki był dwukrotnie (1958 i 1989) organizatorem zjazdów naszego Towarzystwa. Powstały tu 52 prace doktorskie a następujące osoby uzyskały status samodzielnego pracownika nauki: mianowanie na stanowisko docenta – E. Mozolewski, habilitacje – J. Ruszel, Z. Przymanowski, S. Betlejewski, J. Jordan, C. Stankiewicz, W. Narożny, J. Kuczkowski, J. Małecki, C. Sielużycki, B. Laszka, M. Taniewski. Tytuł naukowy profesora otrzymali: J. Iwaszkiewicz, E. Mozolewski, J. Ruszel, S. Betlejewski, C. Stankiewicz. ●

DYSPLAZJA NABŁONKA FAŁDÓW GŁOSOWYCH

dr med. Wojciech Brzoznowski,
prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

EPITHELIAL DYSPLASIA OF THE VOCAL CORDS

Premalignant conditions of the laryngeal mucosa form a broad range of squamous cell lesions from normal tissue to neoplastic epithelium. Laryngeal dysplasia is the most constant histological parameter of the premalignant conditions of the larynx. The authors present epidemiological characteristics and clinical problems in diagnosis, classifications and treatment of epithelial dysplasia of the vocal cords. Since the histological diagnosis of laryngeal epithelial lesion has been based on the traditional subjective microscopic examination, the search for supplementary techniques which may enable more objective assessment of laryngeal pathology, seems to reveal great importance.

Mag. ORL, 2005, SUPLEMENT VIII, 7–13

KEY WORDS:

epithelium of the vocal cord, dysplasia, histopathology

Łagodne zmiany fałdów głosowych (ŁZFG), obok zaburzeń czynnościowych krtani, są najczęstszą przyczyną dysfonii. Ich obraz makroskopowy jest bardzo zróżnicowany i przyjęło się dzielić je na polipy, obrzęk Reinckego, zapalenie przewlekłe, brodawczaki, leukoplakię, torbiele, guzki śpiewacze i ziarniniaki. Wprowadzenie przez Kleinsassera mikrolaryngoskopii i mikrochirurgii krtani stanowiło znaczący postęp we wczesnej diagnostyce i leczeniu tych chorób. Najistotniejszym elementem histologicznym ŁZFG, decydującym o rozpoznaniu, leczeniu i rokowaniu, są zaburzenia w ich nabłonku. Najczęściej obserwowaną postacią patologii nabłonka jest rozrost – łagodny proces odczynowy lub naprawczy, będący odpowiedzią na szkodliwy bodziec lub uraz. Istotą rozrostu (hiperplazji) jest pogrubienie nabłonka jako wynik wzrostu liczby jego komórek.

Rzadziej spotyka się zmiany dysplastyczne nabłonka. Dysplazją nazywamy patologiczny stan nabłonka, w pewnych przypadkach odwracalny, przebiegający z zaburzeniami budowy komórek (polimorfizm, nieprawidłowości jąder), ich dojrzewania i różnicowania (liczne mitozy) oraz struktury (utrata biegunowości komórek i warstwowości jąder). Dysplazja jest najbardziej stałym wykładnikiem histologicznym stanu przedrakowego nabłonka. Termin ten w znaczeniu stanu przedrakowego zastosował po raz pierwszy w patologii szyjki macicy Papanicolaou w 1946 r. Do laryngologii określenie to zostało formalnie wprowadzone podczas Setnej Konferencji nt. Raka Krtani w Toronto w 1974 r. Nie wszystkie zmiany dysplastyczne stają się podłożem rozwoju raka inwazyjnego. Według danych z piśmiennictwa, zjawisko to obserwuje się w 1,5 do 40% przypadków, zależnie od występowania atypii, zastosowanych kryteriów i czasu obserwacji. Pomimo dużego znaczenia klinicznego, dysponujemy jedynie skąpą liczbą danych odnośnie epidemiologii. niewiele jest informacji o częstości występowania zmian dysplastycznych i ich rozpowszechnieniu pod względem geograficznym i demograficznym.

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Stąd nieliczne dane należy traktować z ostrożnością, głównie z powodu stosowania różnej terminologii oraz niejednolitej interpretacji klinicznej i histopatologicznej poszczególnych rodzajów zmian nabłonka krtani.

Powszechnie podkreśla się dominację płci męskiej (64-95%) wśród chorych z dysplazją nabłonka, przy czym okres jej wystąpienia przypada na początek andropauzy, co można łączyć z wpływem czynników hormonalnych, tj. androgenów. Przyjęto się uważać, że średni wiek chorych z dysplazją nabłonka jest o około 5 lat niższy od średniego wieku chorych na raka inwazyjnego. Wykazano też istnienie progresywnego rozwoju zmian dysplastycznych wraz z wiekiem. Wydaje się, że płeć i wiek są znaczącymi cechami wysokiego ryzyka wystąpienia dysplazji krtani, ale nie są czynnikami etiologicznymi *per se*.

W etiopatogenezie zmian dysplastycznych nabłonka krtani zasadniczą rolę odgrywają te same czynniki szkodliwe, które dominują w raku krtani. Anatomiczne zwężenie krtani na poziomie fałdów głosowych usposabia do najsilniejszego działania drażniącego składników zawartych we wdychanym powietrzu. Stąd też w wielu publikacjach polskich i zagranicznych podkreśla się etiologiczną rolę palenia tytoniu. Badania autopsyjne wykazały istnienie silnego związku pomiędzy liczbą wypalanych dziennie papierosów a rozwojem zmian dysplastycznych. Znany jest wpływ środków chemicznych i pyłów na powstanie dysplazji i raka krtani. Opisany jest też przypuszczalny jej związek z działaniem metali ciężkich, gazów toksycznych, środków ochrony roślin, nawozów sztucznych, kwasów, zasad, smoły, asfaltu, azbestu, niklu, chromu, arsenu, pyłu drzewnego. Znajdywano również powiązania tej patologii z pyłem mineralnym.

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień wiążących etiologicznie chorobę refluksową przełyku (GERD) ze stanami przedrakowymi i rakiem krtani. W roku 2002 Lewin i in. opublikowali pierwsze naukowe dane dotyczące populacji chorych z dysplazją i wczesnym rakiem krtani, oparte na wynikach pH-metrii całodobowej. Stwierdzili oni występowanie choroby refluksowej u 81% chorych ze zmianami dysplastycznymi nabłonka krtani. Nie zaobserwowali związku pomiędzy stopniem zmian dysplastycznych a nasileniem choroby refluksowej.

Brak jednolitej i stałej terminologii zaburzeń nabłonka oraz fakt, że cechy histologiczne często nie korelują z biologicznym obrazem tych zmian, uniemożliwiały osiągnięcie powszechnie akceptowanej klasyfikacji morfologicznej stanów przedrakowych krtani. Różni autorzy, opisując te

same zmiany kliniczne i histologiczne, posługują się wieloma określeniami, a często terminologię kliniczną stosują do nazywania zmian histologicznych i *vice versa*. Rozważając różne kryteria histologiczne uważane za typowe dla progresji zmian rozrostowych nabłonka w kierunku raka, autorzy dzielą te zaburzenia na różne grupy ryzyka. Niektórzy autorzy uważają, że żadna zmiana nabłonkowa nie jest stanem przedrakowym, podczas gdy inni włączają do nich nawet raki śródnabłonkowe.

W ciągu ostatnich 30 lat zaproponowano ponad 20 klasyfikacji morfologicznych stanów przedrakowych krtani, jednak żadna z nich nie spełnia całkowicie oczekiwań jako narzędzie do przewidywania ewolucji zmian, szczególnie tych o wysokim ryzyku przemiany złośliwej. Wszystkie one opierają się na subiektywnej ocenie patologii nabłonka w mikroskopie świetlnym, co w dużym stopniu wyklucza możliwość właściwej diagnozy. Wiele podobnych do siebie klasyfikacji proponuje najczęściej trójstopniowy podział nasilenia zmian nabłonkowych. W każdej z nich za zasadnicze kryteria podziału przyjęto 3 najczęściej występujące zmiany morfologiczne: rogowacenie powierzchni nabłonka, rozrost nabłonka i stopień atypii komórkowej. Stąd też wszystkie te klasyfikacje można podzielić na 3 zasadnicze grupy:

- 1) oceniające grubość warstwy zrogowaciałej nabłonka;
- 2) oceniające stopień atypii komórkowej oraz występowanie i grubość warstwy zrogowaciałej nabłonka;
- 3) oceniające rozrost nabłonka i stopień atypii komórkowej.

Pierwszą klasyfikację stanów przedrakowych nabłonka krtani wprowadził Kleinsasser w 1963 r., wyróżniając:

- prosty rozrost płaskonabłonkowy (tylko zgrubienie nabłonka o prawidłowej budowie),
- rozrost płaskonabłonkowy z atypią (pogrubienie nabłonka z ogniskami komórek atypowych),
- *carcinoma in situ*.

Ten podział został powszechnie zaakceptowany i szeroko zastosowany w Europie. W kilku późniejszych klasyfikacjach zwrócono uwagę na rogowacenie współistniejące ze zmianami nabłonkowymi. Ich przykładem jest klasyfikacja Crissmana, wyróżniająca 3 stopnie nasilenia zmian rogowaciejących łączone z progresją atypii komórkowej, oraz klasyfikacja przyjęta na Setnej Konferencji nt. Raka Krtani w Toronto w 1974 r., powszechnie stosowana w Stanach Zjednoczonych, dzieląca stany przedrakowe na:

- rogowacenie (*keratosis*),
- rogowacenie z atypią,
- *carcinoma in situ*,
- *carcinoma in situ* z mikroinwazją.

Według wielu autorów rogowacenie nie ma dużego znaczenia w określaniu ryzyka transformacji złośliwej zmiany nabłonkowej.

Większość klasyfikacji zapożyczyła kryteria od podobnych podziałów, powszechnie stosowanych w zmianach nabłonka szyjki macicy. Przykładem może być 3-stopniowy system zmian nazywanych CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*): CIN 1, CIN 2 i CIN 3, który niemal bezkrytycznie został przeniesiony do stopniowania zaburzeń w nabłonku krtani jako system LIN (*laryngeal intraepithelial neoplasia*). Ten podział został wprowadzony przez Friedmanna i Ferlito i wyróżniał:

- rogowacenie – rozrost,
- LIN 1 (dysplazja małego stopnia),
- LIN 2 (dysplazja średniego stopnia),
- LIN 3 (dysplazja dużego stopnia i *carcinoma in situ*),
- *carcinoma microinvasivum*.

Wielu autorów zarzuca tej klasyfikacji określanie mianem nowotworu śród nabłonkowego zmian o niskim stopniu nasilenia dysplazji. Friedmann i Ferlito bronią tej nazwy przez wzgląd na praktyczne rozróżnienie pomiędzy zmianami odczynowymi (rogowacenie – rozrost komórek warstwy podstawnej nabłonka) a zmianami prawdziwie nowotworowymi. Dodatkowo łączą w jedną grupę dysplazję dużego stopnia z *carcinoma in situ*, co stanowi duże ułatwienie dla patologa, mającego często znaczne trudności z precyzyjnym rozróżnieniem tych zmian. Kleinsasser był jednym z pierwszych, którzy połączyli dysplazję 3 stopnia z *carcinoma in situ* w jedną grupę. Friedmann i Ferlito rozpatrują śród nabłonkowe zmiany nowotworowe nie jako stan przedrakowy, ale jako morfologiczny przejaw procesu nowotworowego. Światowa Organizacja Zdrowia w 1978 r. wprowadziła klasyfikację zaproponowaną przez Shanmugaratnama, wyróżniającą 5 grup zmian w nabłonku krtani:

- 1) rozrost;
- 2) dysplazja małego stopnia;
- 3) dysplazja średniego stopnia;
- 4) dysplazja dużego stopnia;
- 5) *carcinoma in situ*.

Jest to obecnie podział najczęściej stosowany, także w Polsce. Progresję zmian dysplastycznych określa się w nim miarą grubości nabłonka, jaka jest nimi objęta. I tak, w dysplazji małego stopnia zmiany dotyczą jedynie jego 1/3 części przy podstawnej, w dysplazji średniego stopnia obejmują 2/3 grubości, a w dysplazji dużego stopnia prawie

całą grubość nabłonka. *Carcinoma in situ* (rak w miejscu, rak śród nabłonkowy, rak przedinwazyjny) oznacza takie nasilenie zmian dysplastycznych, obejmujące całą grubość nabłonka, które morfologicznie odpowiada rakowi płaskonabłonkowemu, ale jest ograniczone błoną podstawną nabłonka. Czasami kilka gniazd komórek rakowych przekracza na głębokość kilku milimetrów błonę podstawną, co określa się mianem *carcinoma in situ* z mikroinwazją.

Europejskie Towarzystwo Laryngologiczne w 1997 r. zaleciło stosowanie tzw. klasyfikacji lublańskiej, opracowanej w 1971 r. przez Kambiča i in. Zastosowano w niej termin: *epithelial hyperplastic laryngeal lesion* (EHLL) na określenie zmian w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego krtani i wyróżniono 4 grupy zmian:

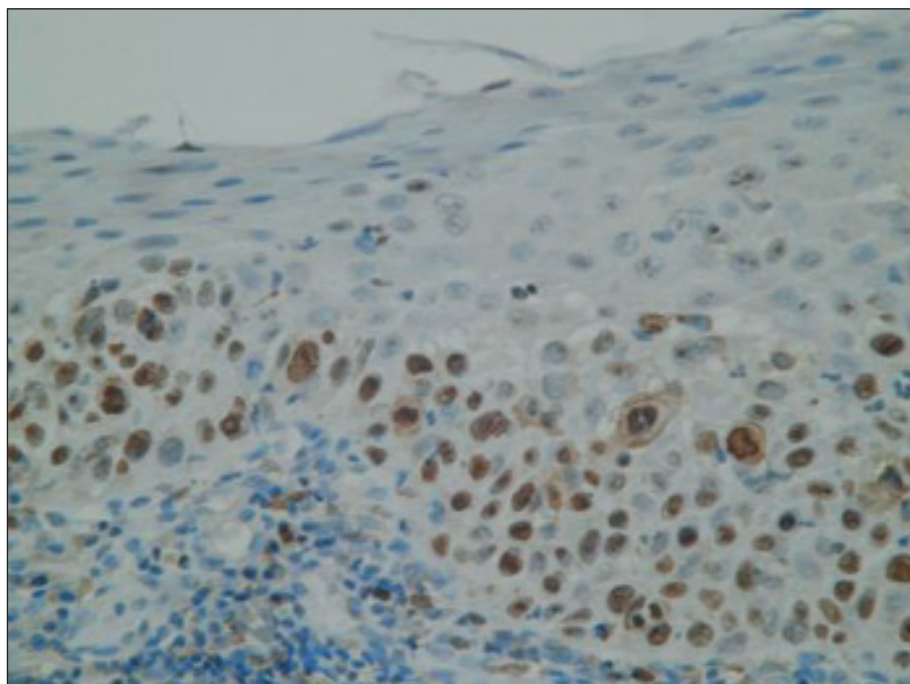
- 1) prosty rozrost (rozrost warstwy kolczystej nabłonka);
- 2) rozrost nieprawidłowy;
- 3) rozrost atypowy („ryzykowny”);
- 4) *carcinoma in situ*.

Wartość tej klasyfikacji wynika z praktycznego odróżnienia zmian łagodnych (grupa 1 i 2) od zmian potencjalnie złośliwych (grupa 3) i od *carcinoma in situ*. Ma to bardzo ważne znaczenie w jednoznacznej interpretacji wyników badań histopatologicznych przez klinicystów. Klasyfikacja ta odrzuca rogowacenie powierzchni nabłonka *per se* jako nieistotne dla rokowania w EHLL.

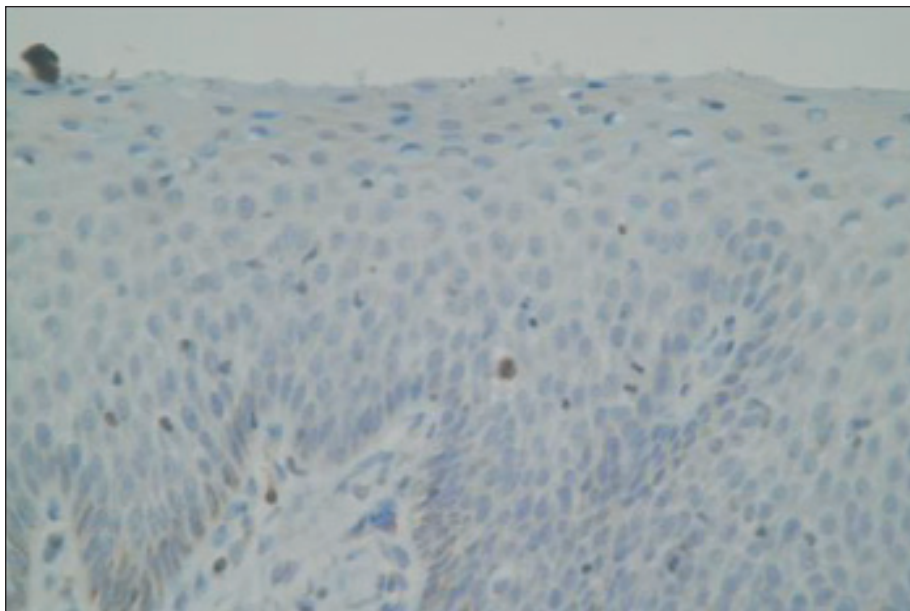
Żadna z omawianych klasyfikacji nie umożliwia przewidywania, jak konkretna zmiana dysplastyczna będzie ewoluować, czyli jakie faktycznie pociąga za sobą zagrożenie rozwojem raka inwazyjnego. Interpretacja histopatologiczna i stopniowanie zmian dysplastycznych nabłonka krtani jest nieściśle i subiektywne. Przykładem może być problem rozróżniania dysplazji dużego stopnia i raka w miejscu. Niektórzy autorzy rozpatrują je łącznie. Według nich wyodrębnienie tych stanów ma małą wartość kliniczną, choćby ze względu na ich identyczny potencjał złośliwości, warunkujący wybór metody leczenia i rokowanie. Dodatkowym czynnikiem, który przemawia za łącznym rozpatrywaniem tych zmian, jest trudność w jednoznacznej interpretacji przez patologa dwóch bardzo zbliżonych obrazów histologicznych pod mikroskopem świetlnym oraz subiektywizm towarzyszący takiej ocenie.

Ostatnio można spotkać próby podziału zmian dysplastycznych krtani jedynie na 2 grupy, analogicznie z klasyfikacją z Bethesda w cytopatologii ginekologicznej. Grupa 1 to dysplazja dużego stopnia (*high grade dysplasia*), łącząca zmiany typu dysplazji średniego i dużego

Ryc. 1.
Ekspresja Ki-67 w nabłonku dys-
plastycznym struny głosowej



Ryc. 2.
Ekspresja bcl-2 w nabłonku dys-
plastycznym struny głosowej



stopnia wraz z CIS w jedną, wspólną kategorię. Grupa 2 to dysplazja małego stopnia (low grade dysplasia). Podział ten ma na celu zmniejszenie liczby błędnych rozpoznań wśród patologów.

Każda klasyfikacja histopatologiczna oparta na ocenie obrazu nabłonka pod mikroskopem świetlnym jest zawsze subiektywna i niecałkowicie odtwarzalna, stąd też poszukuje się dodatkowych metod, których zadaniem byłaby obiektywizacja oceny obrazu histopatologicznego. Do metod mających wspomóc rutynowe badanie histopatologiczne można zaliczyć między innymi:

- a) fotometrię i cytometrię,
- b) morfometrię,
- c) badania immunohistochemiczne antygenów białek wspomagających syntezę enzymów cyklu komórkowego.

Szczególną rolę w patologii zmian nabłonkowych odgrywa aktywność proliferacyjna oraz apoptoza komórkowa. Jedną z głównych cech charakteryzujących nowotwór złośliwy jest zdolność jego komórek do proliferacji i utrata kontroli nad cyklem komórkowym. Stąd zainteresowanie wykryciem markerów komórkowych

mogących mieć związek z określeniem biologicznego zachowania się zmiany dysplastycznej (transformacji nowotworowej). Wspólne rozpatrywanie markerów proliferacji i apoptozy może pomóc w lepszym poznaniu dynamiki procesu progresji zmian dysplastycznych nabłonka.

Istnieje wiele metod pozwalających określić udział komórek proliferujących w całej ich populacji. Najczęściej są to metody oceny ilościowej i jakościowej komórkowego DNA oraz badania immunohistochemiczne antygenów białek wspomagających syntezę enzymów cyklu komórkowego Ki-67, PCNA, MCM-2 itd. Antygen jądrowy Ki-67 pojawia się we wszystkich stadiach cyklu komórkowego z wyjątkiem fazy spoczynku G₀. W prawidłowym nabłonku występuje jedynie w warstwie komórek podstawnych. W dysplazji, raku przedinwazyjnym i inwazyjnym krtani widać pozytywny odczyn dla Ki-67 (**ryc. 1**) także w innych warstwach nabłonka, zależnie od nasilenia zmian dysplastycznych. Istnieje kilka ograniczeń w użyciu go jako markera, np. zbyt skąpy materiał tkankowy. Według Zhao i in., aktywność proliferacyjna w stanach przedrakowych krtani jest większa niż w nabłonku prawidłowym, a mniejsza niż w rakach inwazyjnych. Frakcja proliferacyjna wzrasta progresywnie od rozrostu nabłonka poprzez kolejne stopnie zmian dysplastycznych. Zaprogramowana śmierć komórki jest ciągiem zdarzeń morfologicznych, biochemicznych i molekularnych prowadzących do śmierci komórki, a kluczową rolę w jej regulacji odgrywają geny p53 i bcl-2. Apoptoza, będąca aktywną samo-destrukcją komórki, jest procesem, który w warunkach prawidłowych służy usuwaniu komórek zakażonych wirusami, komórek z uszkodzonym DNA i komórek nowotworowych. Występowanie tego zjawiska w obrębie zmiany nowotworowej (dysplastycznej) powoduje utratę nieśmiertelności przez komórki raka, uniemożliwiając jego rozwój, tak więc jest ważnym mechanizmem regulującym wzrost nowotworu, który wpływa na jego zachowanie biologiczne. Proces ten wymaga hamowania m.in. ekspresji genu *bcl-2*, czyli inhibitora apoptozy (**ryc. 2**). Stwierdzono, że wykrycie nasilonej aktywności produktów genów *bcl-2* i *p-53* jest zdecydowanie niekorzystne rokowniczo. Jednak istnieją również opracowania wykazujące pozytywny wpływ zwiększonej ekspresji białka *bcl-2* na rokowanie bądź wręcz brak takiego związku. Tak więc rola białka *bcl-2* pozostaje niejasna i wymaga dalszych badań.

LECZENIE

Aktualnie stosowane metody leczenia zmian dysplastycznych krtani obejmują, poza obserwacją chorego, wycięcie chirurgiczne, ablację laserem lub radioterapię, a ich wybór zależy przede wszystkim od stopnia nasilenia dysplazji i jej rozległości. Skuteczne leczenie tych zmian wymaga od klinicysty umiejętności połączenia w całość złożonej współzależności czynników. Wspólnie z pacjentem należy rozważyć optymalny sposób postępowania, mając na uwadze skuteczność wybranej metody leczenia, potencjalne niekorzystne jej następstwa, potrzeby wokalne chorego, dostępność foniatry oraz doświadczenie chirurga. Powodzenie leczenia, bez względu na rodzaj wybranej metody, zależy od dokładnego histopatologicznego rozpoznania stopnia nasilenia zmian dysplastycznych. Istnieje powszechnie akceptowany pogląd dotyczący strategii postępowania w przypadku rozpoznania zmian o małym i średnim nasileniu dysplazji. Po doszczętnym wycięciu biopsyjnym lub dekortykacji fałdu głosowego (techniką klasyczną lub laserem) chorzy tacy nie wymagają dalszego leczenia. Powinni być poddawani okresowym badaniom kontrolnym i to do końca życia, ponieważ w niektórych przypadkach czas progresji do raka inwazyjnego może wynosić nawet ponad 10 lat.

Konieczność okresowych badań kontrolnych podkreśla wielu autorów, przy czym najczęściej zaleca się badanie co 3 miesiące w pierwszym roku po zabiegu, co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata i raz w roku w ciągu kolejnych lat. Można spotkać odmienny pogląd dotyczący postępowania ze zmianami dysplastycznymi średniego stopnia, nakazujący konieczność bardziej agresywnego leczenia ze względu na ich przebieg kliniczny podobny do dysplazji dużego stopnia. Uzasadnieniem takiego stanowiska ma być bardzo duża częstość nawrotów zmian dysplastycznych średniego stopnia, sięgająca nawet do 70% przypadków, oraz duża częstość transformacji złośliwej, wynosząca ok. 20% przypadków. Dane te skłaniają część autorów do odmiennego traktowania dysplazji o małym i średnim stopniu nasilenia. Istnieją poważne kontrowersje co do wyboru metody leczenia zmian dysplastycznych dużego stopnia. Możliwe opcje postępowania zawierają się w przedziale: od zasady „watchful waiting”, poprzez mikrochirurgiczne usunięcie całej zmiany sposobem klasycznym lub laserem, aż do tradycyjnych metod leczenia tych zmian, takich jak chordektomia, hemilaryngektomia czy radioterapia.

Laryngektomia częściowa wydaje się najpewniejszą metodą leczenia zmian dysplastycznych dużego stopnia, chociaż dającą o wiele gorszy efekt czynnościowy niż dekortykacja fałdu głosowego. Kleinsasser preferował chordektomię z dojścia przez rozszczepienie krtani. Wprowadzenie lasera CO₂ do chirurgii endoskopowej na początku lat 70. wzbudziło nowe nadzieje na skuteczniejsze leczenie zmian dysplastycznych. Według Smalla i in., którzy dokonali przeglądu piśmiennictwa na temat skuteczności różnych metod leczenia zmian dysplastycznych dużego stopnia, usunięcie laserem stwarza największą szansę na wyleczenie – ze wskaźnikiem nawrotów 8%. Dla porównania, wskaźnik ten w przypadku zastosowania radioterapii wynosi 20%. Wolfensberger i in. zwracają uwagę na ograniczone możliwości preparowania laserem w okolicy spoidła przedniego, gdyż przy takim umiejscowieniu zmiany dochodziło do nawrotów u 50% chorych. Podobną opinię wyrażają Beitler i in. Według Remijna i in. zastosowanie lasera CO₂ jest leczeniem z wyboru zmian dysplastycznych fałdów głosowych. Typowe leczenie laserowe zmian o dużym stopniu dysplazji obejmuje tkanki do poziomu więzadła głosowego, pozostawiając je nienaruszonym. Technika mikroplata przyśrodkowego, opisana przez Courey'a i in., jest minimalnie inwazyjnym sposobem wycięcia zmiany chorobowej fałdu głosowego, przy zachowaniu czynności fonacyjnej krtani. Jest to metoda fonomikrochirurgiczna, opracowana w celu maksymalnego oszczędzenia głosu. Sposób ten pozwala na precyzyjne wycięcie tkanki dysplastycznej na poziomie warstwy głębokiej blaszki właściwej pod kontrolą mikroskopu, z optymalnym zachowaniem tkanek niezmiennych. Zeitels i in. dodatkowo wykazali, że podnabłonkowe wstrzyknięcie roztworu soli fizjologicznej z epinefryną (hydrodyssekcja) poprawia precyzję wycięcia mikroplata i daje najlepszy efekt fonacyjny, gdyż wycięcie następuje na głębokości przestrzeni Reinckego. Technika mikroplata, powtarzana seryjnie co kilka tygodni, pozwala na zmniejszenie stopnia dysplazji u 69% chorych z dysplazją dużego stopnia. McGuirt i in., usuwając laserem CO₂ mikroplata błony śluzowej i dokonując głębokiej ablacji, uzyskali ostatecznie 100% wyleczeń, przy czym u 24% chorych doszło do jednej lub więcej wznów miejscowych wymagających ponownych zabiegów. Radioterapia, po której liczba niepowodzeń sięga w przypadku dysplazji dużego stopnia aż 51%, wydaje się drugoplanową metodą leczenia, zarezerwowaną dla przypadków, gdy chory nie godzi się na leczenie operacyjne, jest w złym stanie ogólnym lub gdy rozległe zmiany dysplastyczne szerzą się powierzchownie. Należy pamiętać, że

radioterapia może promować rozwój popromiennego raka inwazyjnego z nabłonka dysplastycznego. Aktualne trendy w piśmiennictwie poświęconym leczeniu zmian dysplastycznych krtani koncentrują się na chemioprewencji, czyli użyciu preparatów farmakologicznych lub czynników naturalnych w celu zmniejszenia lub odwrócenia transformacji złośliwej u osób z wysokim ryzykiem rozwoju raka inwazyjnego. Papadimitrakopoulou i in. donosili o wstępnych wynikach leczenia 23 chorych z dysplazją krtani, poddanych terapii izotretinoiną, alfa-tokoferolem i interferonem alfa. Uzyskali całkowitą regresję zmian dysplastycznych u 50% chorych, a u 28% częściową regresję lub brak progresji. Potwierdzenie skuteczności chemioprewencji wymaga jednak dalszych badań w większych grupach chorych.

Porównywanie wyników leczenia należy traktować bardzo ostrożnie, przede wszystkim ze względu na odmienne klasyfikacje stopniowania zmian dysplastycznych stosowane w różnych ośrodkach klinicznych. Dodatkowo ich ocenę utrudniają takie czynniki, jak odmienny czas obserwacji chorych i stosowanie różnych metod leczenia.

Jednym z najważniejszych czynników mających wpływ na wynik leczenia jest stopień nasilenia zmiany dysplastycznej, przy czym ryzyko transformacji złośliwej wzrasta wraz ze zwiększeniem stopnia dysplazji. Największy problem w przewidywaniu możliwości zezłośliwienia zmiany dysplastycznej dotyczy zmian o średnim stopniu zaawansowania. Zmiany o małym i średnim stopniu dysplazji są powszechnie postrzegane jako zmiany odwracalne po usunięciu czynnika sprawczego, takiego jak np. palenie tytoniu. Rzeczywiste odróżnienie zmian dysplastycznych o średnim nasileniu odwracalnych (odczynowych) od zmian będących najwcześniejszą postacią transformacji nowotworowej jest niemożliwe. Z tego powodu rozpoznanie tego stopnia dysplazji powinno zawsze wywoływać duże zainteresowanie klinicysty i konieczność ścisłej obserwacji chorego. Nawrót lub utrzymywanie się dysplazji średniego stopnia może wskazywać na transformację złośliwą.

Spośród wszystkich ŁZFG, zmiany dysplastyczne nabłonka najczęściej występują w przewlekłym przerostowym zapaleniu krtani (PZK). Transformacja złośliwa nabłonka rozwija się prawie wyłącznie w tej jednostce chorobowej. Ballantyne i in. uważają PZK za stan przedrakowy, natomiast Kleinsasser oraz Gabriel i in. nazywają tę jednostkę chorobową „czynnikiem promującym”, który może dać początek transformacji złośliwej nabłonka. Odmienne poglądy wyrażają Kambić

i in., nie zgadzając się z żadną z powyższych opinii, ze względu na to, że klinicznie rozpoznawane PZK może kryć w sobie obraz histologiczny zarówno jedynie samego rozrostu nabłonka, stanu przedrakowego (dysplazji), jak i raka inwazyjnego.

Pytanie o ryzyko zezłośliwienia brodawczaków krtani jest stawiane w światowym piśmiennictwie od ponad 60 lat. Częstość przemiany złośliwej jest bardzo różnie określana, większość autorów podaje od 0 do 10,3%. Transformacja złośliwa dotyczy głównie brodawczaków typu dorosłych, co jest związane ze współistnieniem innych czynników ryzyka: paleniem tytoniu lub przebytą radioterapią. Rehberg i in. dokonali podsumowania liczby opublikowanych do roku 1999 przypadków transformacji złośliwej brodawczaków typu dziecięcego, znajdując 30 takich przypadków i opisując 6 kolejnych. Częstość zezłośliwienia w tym typie brodawczaków autorzy ci określili na 4,7%. Mniejszą częstość (2,7%), podają Glanz i in. Przez wiele lat obserwowano jedynie przypadki rozwoju raka w napromienianych brodawczakach typu dziecięcego. U dorosłych rak inwazyjny z brodawczaka rozwija się zazwyczaj w krtani, natomiast w typie dziecięcym najczęściej w obrębie drzewa oskrzelowego i płuc.

Już w roku 1923 Chevalier Jackson sugerował związek leukoplakii z następczym rozwojem raka krtani, co było znaczącym spostrzeżeniem ze względu na fakt, że we współczesnych mu czasach nie akceptowano jeszcze pojęcia stanu przedrakowego. W piśmiennictwie można spotkać ogromne różnice w ocenie częstości występowania zmian dysplastycznych w leukoplakii, obejmujące przedział od 1 aż do 74%. Tak znaczne zróżnicowanie wyników badań autorów jest następstwem braku ścisłych kryteriów diagnostycznych i jednolitej terminologii. W obrębie proliferującego nabłonka na obrzeżu ziarniniaka może dojść do rozwoju dysplazji o różnym stopniu nasilenia, której częstość występowania określa się na 2,5 do 12%. Zmiany dysplastyczne można spotkać, choć o wiele rzadziej, także w nabłonku polipów, w obręku Reinckego, guzkach śpiewaczych i torbieli fałdów głosowych.

Pogląd o braku korelacji pomiędzy obrazem klinicznym a histopatologicznym ŁZFG jest udowodniany w licznych publikacjach. Jedynie systematyczne badanie histopatologiczne każdej usuniętej zmiany daje możliwość wykrycia dysplazji, czyli wczesnych cech procesu karcynogenezy. ●

Piśmiennictwo (126 pozycji) u autora, dr med. Wojciecha Brzoznowskiego, e-mail:wojtek@zamek.gda.pl

**REJESTRACJA
PACJENTÓW?**

TELEFON

**ZROBIMY TO
ZA CIEBIE!**

SMS

INTERNET

Rp.

Niskie koszty – już od 99 zł miesięcznie możesz mieć centrum obsługi, które sprawi, że pacjenci chętniej będą wybierać Twoje usługi.

//

Zadowoleni pacjenci – szeroki dostęp (telefon, internet, sms) oraz profesjonalna obsługa konsultantów eRejestracji zapewnią komfort pacjentom Twojej placówki.

//

Oszczędność czasu – teraz możesz skoncentrować się na leczeniu, a my zajmiemy się rejestracją.

//

Kompleksowe rozwiązania

Nasz doradca odpowie na Twoje pytania.

Zadzwoń: (022) 436 19 21

Napisz: info@e-rejestracja.pl

Data

**30 DNI
ZA DARMO**

Wojciech Brzoznowski
Podpis lekarza

ZMIANY OTORYNOLARYNGOLOGICZNE U CHORYCH NA MUKOWISCYDOZĘ

Dr med. Dariusz Babiński
Prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

OTORHINOLARYNGOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disease in Caucasian population. It is characterized by abnormal transepithelial chloride transport with CFTR protein localized in apical part of epithelial cells. Patients can feature typical cystic fibrosis phenotype and atypical frequently starting as chronic rhinosinusitis.

Otolaryngological symptoms almost constantly are seen in cystic fibrosis. 90–100% of patients comply on nasal obstruction and symptoms of chronic rhinosinusitis, but rarely on ear inflammation, rather on Eustachian tube blockage.

Many factors participate in originate of chronic inflammation in cystic fibrosis. Presence of thick mucous disturbs mucociliary transport in mechanical manner and makes convenient circumstances for bacterial colonization. It was affirmed that mucous is easily connectable to some of bacteria as *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Above mentioned factors and proinflammatory epithelial mediators drive to development recurrent infections and eventually chronic inflammation of nasal mucosa. The most frequent isolated bacteria are *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*. There is additionally immunological reaction with common isolated *Aspergillus fumigatus*.

Mag. ORL, 2005, SUPLEMENT VIII, 15–21

KEY WORDS:

cystic fibrosis, mucoviscidosis, rhinitis

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Mukowiscydoza jest najczęstszą chorobą monogenową uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do przedwczesnego zgonu.

Gen mukowiscydozy, zidentyfikowany w 1989 r., odpowiada za kodowanie białka nazwanego cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR). Białko CFTR stanowi integralną część błony komórkowej komórek przewodów wyprowadzających gruczołów wydzielania zewnętrznego i komórek nabłonka oddechowego, znajduje się również w błonie wewnątrzkomórkowej (siateczka śródplazmatyczna, aparat Golgiego, lizosomy, mitochondria). Pełni funkcję kanału chlorowego, regulującego przepływ jonów chloru przez błonę komórkową (Bradbury 1999, Kunzelmann i Schreiber 1999).

Pierwsze wzmianki na temat choroby objawiającej się podobnie do mukowiscydozy pochodzą z początku XVII wieku (cyt. wg Witt i Majka 1997). Słony smak skóry dziecka wiązano z wpływem „złych duchów” i był to objaw zapowiadający wczesną śmierć. Dorothy Andersen opisała w 1938 r. zaburzenia pokarmowe i oskrzelowo-płucne, które powodowały śmierć chorych. Przedstawiła te zaburzenia jako obraz jednej choroby, nazywając ją torbielowatym zwłóknieniem trzustki (cystic fibrosis of pancreas) (Orenstein 1996). Kilkanaście lat później zaczęto wiązać z mukowiscydozą przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i tworzenie się polipów nosa. W roku 1952 Bodian jako pierwszy opisał zmiany w zatokach przynosowych u chorych na mukowiscydozę, pierwszy zaś opis polipów nosa w przebiegu tej choroby podał Lurie w 1957 r. Schwachman i in. w 1962 r. opisali relacje między mukowiscydozą a polipami nosa (cyt. wg Drake-Lee i Morgan 1989 oraz Shwachman i in. 1962).

Mukowiscydoza występuje z różną częstością, średnia zapadalność wynosi 1/2500,

w Ameryce 1/2500, w Europie 1/2300 (najczęściej występuje w Szkocji – 1/500, najrzadziej we Włoszech – 1/15 000), u Afroamerykanów 1/17 000, u Azjatów 1/90 000 (Orenstein 1996). Częstość występowania tej choroby w Polsce wynosi 1 na 2500 noworodków. Ocenia się, że 5% ogólnej populacji jest nosicielem genu CFTR (Witt i in. 1999).

Długość życia chorych na mukowiscydozę wraz z postępem metod rozpoznawania i leczenia stopniowo się zwiększa. Średnie przeżycie, według danych amerykańskich z 1991 r., wynosi 31,1 lat dla mężczyzn i 28,3 lat dla kobiet, a 33% chorych w Stanach Zjednoczonych przekroczyło wiek 18 lat (Ramsey i Boat 1994).

Choroba ujawnia się wówczas, gdy zmutowane geny występują w układzie homozygotycznym lub jako złożona heterozygota (dwa różne zmutowane geny na obu chromosomach). Obecnie wyodrębniono 1364 rodzaje mutacji genu CFTR (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>). Wyróżniono 5 klas mutacji prowadzących do nieprawidłowej budowy i różnego rodzaju zaburzeń działania kanału chlorowego. Zależność objawów klinicznych od genotypu nie jest jednakowo oceniana. Nie znaleziono korelacji pomiędzy rodzajem mutacji a objawami płucnymi, stwierdzono natomiast zależność pomiędzy rodzajem mutacji a występowaniem niewydolności trzustki (Koch i in. 2001, The Cystic Fibrosis Genotype – Phenotype Consortium 1993).

Najczęstszą mutacją jest $\Delta F508$. W Polsce występuje ona u 77,5% chorych, w układzie homozygotycznym u 34,4%, a jako złożona heterozygota z obecnością $\Delta F508$ na jednym chromosomie łącznie z inną mutacją na drugim chromosomie u 43,1% chorych (Pogorzelski 1997, Witt 1999).

Mutacja genu CFTR powoduje defekt regulacji transportu jonów przez szczytową błonę komórek nabłonkowych. Nieprawidłowe działanie białka CFTR zmniejsza wypływ jonów chloru i cząsteczek ATP na zewnątrz komórki. CFTR jest również inhibitorem kanału sodowego, którego działanie polega na reabsorpcji jonów sodu do wnętrza komórki. Jego defekt prowadzi do zwiększenia stężenia jonów sodu wewnątrz komórki. Efektem tego jest zwiększenie osmolalności wewnątrz komórki, co powoduje odwodnienie przestrzeni zewnątrzkomórkowej i zwiększenie gęstości wydzieliny śluzowej na powierzchni błony śluzowej (Witt i Majka 1997, Kunzelmann i Schreiber 1999). Oprócz teorii mówiącej o gorszym wydzielaniu jonów chloru, istnieje druga, przeciwstawna, według której upośledzona jest absorpcja jonów chloru

do wnętrza komórki nabłonkowej. Efektem tego zjawiska jest więcej, a nie mniej jonów w warstwie wydzieliny śluzowej, co również prowadzi do jej zagęszczenia na powierzchni nabłonka (Witt i Majka 1997, Proesmans i De Boeck 2000).

Kliniczna ekspresja patologicznego genu jest zależna od rodzaju mutacji i może się ujawnić w różnym wieku i z różnym nasileniem.

Rozpoznanie mukowiscydozy jest często trudne ze względu na różnorodność objawów spowodowaną wieloma mutacjami, działaniem genów modyfikujących oraz wpływem czynników środowiskowych na obraz kliniczny. Rozpoznanie choroby następuje najczęściej w pierwszych latach życia. Może ona przebiegać w postaci pełnoobjawowej lub atypowej, której rozpoznanie następuje zwykle w wieku późniejszym. Chorzy z atypową prezentacją choroby często nie mają charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego ani pokarmowego. Zwykle zgłaszają się do lekarza z powodu objawów zapalenia trzustki, polipów nosa lub niepłodności spowodowanej niedrożnością nasieniowodów. W tych przypadkach, często z granicznymi stężeniami chlorków w pocie, diagnostyka jest utrudniona i większego znaczenia nabierają badania genetyczne oraz pomiar przeznabłonkowej różnicy potencjałów. Rosenstein i in. podają, że u 2% chorych na mukowiscydozę rozpoznaje się postać atypową w postaci przewlekłego zapalenia zatok i choroby oskrzelowo-płucnej z prawidłową czynnością trzustki i granicznymi wartościami stężenia chlorków w pocie (Rosenstein i Cutting 1998). U tych chorych częstość poszczególnych mutacji genu CFTR kształtuje się inaczej niż w ogólnej populacji chorych na mukowiscydozę, wyraźnie częstsze są u nich tzw. mutacje rzadkie (Witt i Majka 1997, Rosenstein i Cutting 1998).

Objawy kliniczne mukowiscydozy dotyczą głównie układu oddechowego, pokarmowego, rozrodczego i wewnątrzwydzielniczego.

Typowy obraz dziecka chorego na mukowiscydozę to niemowlę z opóźnionym przyrostem masy i długości ciała, kaszlące, oddające luźne, tłuszczowe stolce. Taki obraz stwierdza się u około połowy chorych, natomiast u pozostałych choroba ma postać niepełnoobjawową (atypową), manifestującą się jako przewlekłe zapalenie zatok przynosowych i płuc, z prawidłową funkcją trzustki, z zawartością chlorków w pocie na poziomie wartości granicznych lub w granicach normy. Postać atypowa objawia się również jako choroba umiejscowiona w obrębie jednego narządu, występująca ze zwiększonymi stężeniami chlorków w pocie jako zapalenie trzustki,

przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, polipy nosa (Witt i Majka 1997, Pogorzelski 1997, Rosenstein i Cutting 1998).

U chorych na mukowiscydozę alergia występuje w 30–40% przypadków. U tych chorych spotyka się jednak wrażliwość na inne spektrum alergenów niż w typowej alergii. U 56% stwierdzono nadwrażliwość na alergeny *Aspergillus fumigatus*, rzadziej na alergeny związane z kurzem domowym i zwierzętami (Rachelefsky i in. 1974, Warner i in. 1976, Białek i in. 2001).

W przypadku współistniejącej alergii obserwuje się częstsze występowanie polipów nosa, ale może to być skutkiem zarówno pierwotnego defektu genetycznego, jak i przewlekłego zapalenia, ponieważ histologicznie przypominają one polipy neutrofilowe (Shwachman i in. 1962, Rachelefsky i in. 1974).

Objawy otolaryngologiczne niemal stale towarzyszą chorym na mukowiscydozę: 90–100% chorych skarży się na dolegliwości wynikające z niedrożności nosa oraz nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, rzadziej na bóle głowy i osłabienie powonienia. Inne rzadsze objawy otolaryngologiczne to kaszel, chrypka, niewielkiego stopnia niedosłuch typu przewodzeniowego oraz nawracające obrzęki ślinianek przyusznych (Mackay i Djazaeri 1994, Tomik i Kotarba 1994).

Objawy przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok u chorych z mukowiscydożą najczęściej obserwuje się w wieku dziecięcym, u 73% chorych w wieku 2–6 lat, u 74% w wieku 6–10 lat i u 38% w wieku powyżej 10 lat (Daele 1997).

Badaniem otolaryngologicznym stwierdza się zwykle śluzową lub śluzowo-ropną wydzielinę w jamie nosowej. Błona śluzowa jest obrzęknięta i przekrwiona. Polipy nosa stwierdza się w 6–51% przypadków i występują one najczęściej u dzieci w wieku 5–14 lat. Cichy wykazał polipy nosa już u 2-miesięcznego dziecka (Cichy 1977). W niektórych przypadkach nasada nosa jest poszerzona, niekiedy, choć rzadko, występuje wytrzeszcz. U prawie wszystkich chorych już w wieku dziecięcym pojawia się przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, które podobnie jak polipy nosa może być wczesnym objawem choroby. Polipy występują często obustronnie. Niekiedy stwierdza się bolesność palpacyjną w rzucie zatok, jednak rzadko dochodzi do oczodołowych lub wewnątrzczaszkowych powikłań zapalenia zatok przynosowych (Shwachman i in. 1962, Kerrebijn i in. 1992, Mackay i Djazaeri 1994).

Zapalenie ucha środkowego nie spotyka się częściej niż u osób bez mukowiscydozy. Objawy

ze strony ucha wynikają głównie z upośledzenia drożności trąbki słuchowej. Może to mieć związek z rozmieszczeniem komórek wydzielających śluz. Najwięcej gruczołów śluzowych i komórek kubkowych znajduje się w błonie śluzowej trąbki słuchowej i w pobliżu jej ujścia bębenkowego, mniej w jamie bębenkowej i zupełnie jest ich pozbawiony wyrostek sutkowaty. Niedosłuch przewodzeniowy do 20 dB stwierdza się w 3 do 27% przypadków (Forman-Franco i in. 1979). David nie wykazał niedosłuchu ponad 25 dB (David 1986). Nie stwierdzano również niedosłuchu odbiorczego w wyniku wziewnego stosowania antybiotyków aminoglikozydowych (gentamycyna, tobramycyna) (Taylor i in. 1974).

U 12% chorych na mukowiscydozę pojawiają się nawracające obrzęki ślinianek przyusznych związane z niedrożnością przewodów wyprowadzających (Tomik i Kotarba 1994). W sialografii obserwuje się poszerzenie przewodów wyprowadzających (Tylczyński i Dzieciuchowicz 1969). Tylczyński i in. stwierdzili obniżony próg odczuwania smaku i zwiększone wydzielanie śliny współistniejące z większym stężeniem elektrolitów (Tylczyński i in. 1973).

W badaniu TK zatok przynosowych stwierdza się zmiany bardziej nasilone niż u chorych na przewlekłe zapalenie zatok bez mukowiscydozy (April i in. 1993, Kapiszewska-Dzedzej i in. 2001). Kapiszewska-Dzedzej i in. w obrazach tomokomputerowych stwierdzili zaburzenia rozwoju zatok czołowych (43%) i szczękowych (10%), zniszczenie struktur kostnych bocznej ściany nosa (73%) i jej przyśrodkowe przemieszczenie (90%) (Kapiszewska-Dzedzej i in. 2000, 2001). Brihaye i in. w 12% obrazów tomokomputerowych zaobserwowali zwężenie jamy nosa poprzez uwypuklenie ściany przyśrodkowej zatok szczękowych, a w 60% jej destrukcję (Brihaye i in. 1994). Coste i in. stwierdzili w świetle zatok szczękowych zacienienie o większej gęstości w centralnej części, a mniejszej na obwodzie, nazywając te zmiany śluzowiakiem rzekomym (Brihaye i in. 1994, Coste i in. 1995). Brak zatok czołowych obserwuje się u 30–40% chorych na mukowiscydozę, to jest znacznie częściej niż u osób zdrowych, u których odsetek ten wynosi 1–7 (Mackay i Djazaeri 1994, Kapiszewska-Dzedzej i in. 2001, Krzeski i in. 2001). Badanie radiologiczne zatok w projekcji potyliczno-bródkowej u tych chorych, poza częstym brakiem lub opóźnieniem rozwoju zatok czołowych, uwidacznia najczęściej całkowite lub częściowe zacienienie zatok przynosowych (Babiński 1994).

Cechą charakterystyczną mukowiscydozy jest przewlekły proces zapalny, jednak relacje

między zapaleniem, zaburzeniem transportu jonowego i objawami klinicznymi są nie do końca jasne. W powstawaniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę bierze udział wiele czynników. Gęsta wydzielina śluzowa w sposób mechaniczny upośledza transport śluzowo-rzęskowy i stwarza dogodne warunki do rozwoju bakterii (Armengot i in. 1997). Śluz u chorych na mukowiscydozę ma konsystencję lepkiego żelu o odczynie kwaśnym i jest bogatszy w usiarkowane glikoproteiny. Stwierdzono, że ma zdolność do swoistego łączenia się z niektórymi rodzajami bakterii, zwłaszcza z *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*. Na komórkach nabłonkowych znajduje się więcej miejsc wiążących dla pałeczki ropy błękitnej, stwierdzono również, że brak białka CFTR na błonie komórkowej upośledza fagocytozę bakterii przez komórki nabłonkowe, co zmniejsza efektywność miejscowej odporności (Proesmans i De Boeck 2000).

W wyniku nieprawidłowego działania kanału chlorkowego w błonie komórkowej komórek nabłonkowych dochodzi do zmniejszonego stężenia jonów sodu w przestrzeni pozakomórkowej, co upośledza funkcję granulocytów obojętnochłonnych. W alternatywnej teorii dotyczącej skutków nieprawidłowego działania kanału chlorkowego dochodzi do zwiększenia stężenia jonów sodu w przestrzeni pozakomórkowej, a w takich warunkach nie może prawidłowo funkcjonować β -defensyna 1, która ma działanie przeciwbakteryjne (Witt i Majka 1997, Proesmans i De Boeck 2000).

Powyższe czynniki prowadzą do rozwoju nawracających zakażeń, a w ich efekcie dochodzi do rozwoju przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Najczęściej stwierdzanymi bakteriami biorącymi udział w zapaleniu błony śluzowej są: *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus* (Mackay i Djazaeri 1994, Proesmans i De Boeck 2000).

Istnieją doniesienia o możliwości rozwoju zapalenia błony śluzowej bez czynnika infekcyjnego. Komórki gruczołów śluzowych wytwarzają konstytucjonalnie (niezależnie od stymulacji i hamowania) duże stężenia interleukiny 8 (IL-8), która jako czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów może się przyczynić do powstania zapalenia błony śluzowej niezależnie od zakażenia bakteryjnego (Tabary i in. 1998). Nie zostało to jednak potwierdzone w badaniach Blacka i in. (Black i in. 1998).

U chorych na mukowiscydozę stwierdza się mniejsze stężenie tlenu azotu w jamie nosowej,

co może być spowodowane uszkodzeniem nabłonka błony śluzowej i przyczynia się do nasilenia objawów zapalnych. Obserwuje się również zmniejszenie stężenia IL-10, mającej działanie przeciwzapalne (Lindberg i in. 1997).

Komórki zapalne oraz uszkodzone komórki nabłonkowe wytwarzają mediatory zapalenia (leukotrieny i cytokiny). Na powierzchni śród-błonka naczyń krwionośnych i powierzchni komórek nabłonkowych dochodzi również do ekspresji substancji adhezyjnych dla komórek zapalnych, co podtrzymuje i nasila miejscowy proces zapalny (Liu i in. 1999).

Przebudowa nabłonka w postaci metaplastyki płaskonabłonkowej, pojawienie się większej liczby komórek przypodstawnych i kubkowych w warstwie nabłonkowej błony śluzowej prowadzi do zmniejszenia ekspresji białka CFTR (kanału chlorkowego) na powierzchni nabłonka. Nasila to zaburzenia regulacji przepływu jonów przez błonę komórkową, zwiększając odwodnienie śluzu na powierzchni nabłonka dróg oddechowych (Brezillon i in. 1995).

Ważną rolę w powstawaniu uszkodzenia nabłonka i utrzymywaniu się nieżyty nosa, oprócz granulocytów obojętnochłonnych, odgrywają granulocyty kwasochłonne. Jest prawdopodobne, że w tej chorobie łatwiej dochodzi do uwalniania aktywnych substancji z granulocytów kwasochłonnych. W badaniu histopatologicznym błony śluzowej nosa Baroody i in. obserwowali eozynofile (Baroody i in. 1995). Nie jest jasne, dlaczego u chorych na mukowiscydozę dochodzi do zwiększenia liczby eozynofili w błonie śluzowej. Może to być związane z istnieniem przewlekłego zapalenia, w którym dochodzi do wydzielania przez komórki zapalne i uszkodzone komórki nabłonka leukotrienów i cytokin działających chemotaktycznie i pobudzająco na eozynofile (Koller i in. 1994, Tabary i in. 1998, Witt i in. 1999).

Przyczyna powstawania polipów u chorych na mukowiscydozę również nie jest jednoznacznie wyjaśniona. W badaniu histopatologicznym mają one cechy polipów neutrofilowych (Shwachman i in. 1962, Tos i in. 1977). Z badań Tosa i in., Larsena i in. oraz Coste'a i in. wynika, że do powstania polipów dochodzi w wyniku stanu zapalnego komórek nabłonkowych błony śluzowej nosa, co powoduje pęknięcie błony podstawnej, uwypuklenie do światła jamy nosa tkanki podnabłonkowej, która następnie zostaje pokryta przez komórki nabłonkowe (Tos i in. 1977, Larsen i in. 1992, Coste i in. 1996). Polipy mogą powstawać jako efekt obrzęku podścieliska błony śluzowej w wyniku jego niedotlenienia

spowodowanego uciskiem naczyń krwionośnych przez rozdęte gruczoły śluzowe (Hui 1995). Bernstein i in. stwierdzili zwiększoną absorpcję jonów sodu przez nabłonek polipów nosa. Następujące w efekcie tego zwiększone wchłanianie wody przez nabłonek może się przyczynić do powstawania polipów (Bernstein i Yankaskas 1994).

Pojawiają się próby powiązania powstawania polipów nosa z występowaniem specyficznych mutacji genu *CFTR*, doniesienia te jednak nie są jednoznaczne. De Gaudemar i in. oraz Koch i in. nie znaleźli związku pomiędzy genotypem a częstością występowania polipów nosa, natomiast Kingdom i in. oraz Jorissen i in. ustalili, że występowanie mutacji *dF508* i *G551D* sprzyja powstawaniu polipów nosa (De Gaudemar i in. 1996, Kingdom i in. 1996, Jorissen i in. 1999, Koch i in. 2001). W naszym materiale wykazaliśmy polipy nosa u 21,8% chorych. Zauważyliśmy tendencję do ich występowania w postaci typowej mukowiscydozy u chorych z mutacjami „silnymi” genu *CFTR* (91,7%), które powodują pełne zahamowanie działania kanału chlorkowego (Babiński 2002).

Błona śluzowa, a zwłaszcza jej warstwa nabłonkowa, odgrywa szczególną rolę w patologii mukowiscydozy. Tylko nieliczne doniesienia opisują cytologiczny obraz błony śluzowej nosa u tych chorych. Cichy stwierdził metaplastję płaskonabłonkową u 30% chorych (Cichy 1977). Makowska i in. stwierdzili w obrazach cytologicznych wymazów z nosa przewagę komórek walcowatych i ogniskową metaplastję płaskonabłonkową, a u 19% chorych liczne komórki kubkowe (Makowska i Kapiszewska-Dzedzej 2000). Baroody i in. obserwowali w błonie śluzowej nosa chorych na mukowiscydozę więcej eozynofili niż w zdrowej błonie śluzowej (Baroody i in. 1995). Shwachman i wsp. obserwowali przemiążające występowanie eozynofili w błonie śluzowej nosa niezależnie od współistniejącej alergii (Shwachman i in. 1962). W wymazie cytologicznym z drzewa oskrzelowego stwierdzono większą liczbę komórek kubkowych, przypadkowych i niezróżnicowanych, a mniejszą liczbę komórek walcowatych urzęsionych (Ramsey i Boat 1994).

Na podstawie badania klinicznego i cytologicznego w naszym materiale 110 chorych na mukowiscydozę wyróżniono: infekcyjny przewlekły nieswoisty nieżyt nosa (78,4% chorych), infekcyjny ostry nieżyt nosa (15,7%), alergiczny całoroczny nieżyt nosa (3,9%), niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (2%). Ponadto wyodrębniono grupę 8 chorych, u których w obrazie

klinicznym nie stwierdzono cech przewlekłego nieżyty nosa. W obrazie cytologicznym materiału z wymazu z nosa u 3 chorych z tej grupy stwierdzono metaplastję płaskonabłonkową, u 2 dużą liczbę (ponad 20%) komórek kubkowych, u 3 przewagę komórek walcowatych (Babiński 2002).

W obrazie cytologicznym metaplastja płaskonabłonkowa występowała u 50% chorych, duża liczba komórek kubkowych u 24,5% chorych. Zwiększoną liczbę komórek przypadkowych stwierdzono u 69% chorych, a ich przewagę w cytogramie u 5,5%. Eozynofile występowały u 38,2% chorych, natomiast obraz charakterystyczny dla nieżyty eozynofilowego pojawił się u 5,5% pacjentów.

U wszystkich chorych w wymazach cytologicznych stwierdzono pojedyncze lub liczne komórki z cechami uszkodzenia.

Nie obserwowano zależności pomiędzy typem nieżyty nosa, występowaniem objawów nieżyty nosa a postacią mukowiscydozy. Natomiast typ nieżyty nosa (oraz obraz cytologiczny materiału z wymazu z nosa) jest uzależniony od rodzaju genotypu. Obecność dwóch mutacji *dF508* sprzyjała powstawaniu przewlekłego zapalenia z metaplastją płaskonabłonkową. U chorych, u których można się spodziewać częściowego działania kanału chlorkowego, istniała większa tendencja do przebudowy błony śluzowej, z występowaniem większej liczby komórek kubkowych. Nieżyt eozynofilowy stwierdzono u chorych z hromozygotą *dF508* i obecnością nieznannej mutacji. Może to wskazywać na tendencję do współistnienia zapalenia eozynofilowego z nasilonym uszkodzeniem błony śluzowej, objawiającym się metaplastją płaskonabłonkową, jednak najczęściej obserwowano eozynofilię w grupie ze „słabą” mutacją, w której uszkodzenie błony śluzowej objawiało się wzrostem liczby komórek kubkowych. U chorych z jedną lub dwiema „silnymi” mutacjami innymi niż *dF508* obraz cytologiczny był najbardziej zbliżony do prawidłowego, co może przemawiać za mniejszym ich znaczeniem w wywoływaniu objawów przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Wskazuje to na związek pomiędzy funkcją białka *CFTR* a jakością zapalenia błony śluzowej nosa.

W obserwowanej przez nas grupie u chorych z mutacjami „silnymi” częściej występował infekcyjny ostry nieżyt nosa, u chorych zaś ze „słabymi” lub nieznanymi mutacjami stwierdziliśmy większą tendencję do infekcyjnego przewlekłego nieżyty i nieżyty alergicznego (w tej grupie byli też chorzy bez objawów klinicznych

nieżyty nosa). Duży wpływ nieznanymi mutacji na powstawanie przewlekłego infekcyjnego nieżyty wskazuje na znaczenie rozpoznania mukowiscydozy pomimo braku potwierdzenia genetycznego.

Nie wykazano zależności pomiędzy powstawaniem polipów a genotypem. Widoczna jest jednak tendencja do występowania polipów nosa u chorych z mutacjami „silnymi”.

U chorych z typową postacią mukowiscydozy i „silnymi” mutacjami na obu chromosomach stwierdzono zróżnicowany obraz kliniczny i cytologiczny nosa, pozwalający na wyróżnienie odrębnych typów nieżyty nosa. Na uwagę zasługuje fakt, że obserwowano chorych z genotypem $\Delta F508/\Delta F508$ bez zmian zapalnych błony śluzowej nosa (Babiński 2002).

Mutacje powodujące typowe objawy mukowiscydozy w wyniku braku czynności regulatora przewodnictwa przez błonowy komórek nabłonkowych (CFTR) mogą prowadzić do rozwoju nieżyty nosa o zróżnicowanym nasileniu. Wskazuje to na nie do końca jasne relacje pomiędzy zaburzeniem transportu jonowego, zapaleniem a objawami klinicznymi.

Leczenie chorych na mukowiscydozę z objawami otolaryngologicznymi polega na zwalczaniu zakażenia, zmniejszaniu obrzęku błony śluzowej, utrzymaniu drożności kompleksu ujściowo-przewodowego (Duplechain i in. 1991, Davidson i in. 1995, Krzeski i in. 2000).

Stosuje się preparaty przeciwbakteryjne, leki mukolityczne doustne i w inhalacji. Najskuteczniejszymi obecnie preparatami mukolitycznymi jest ludzka rekombinowana rhDNAza (dornaza alfa) i kortykosteroidy donosowe. W przypadku współistnienia mukowiscydozy z alergią układu oddechowego wskazane jest podawanie preparatów przeciwhistaminowych. Istotne znaczenie ma przepłukiwanie jamy nosowej fizjologicznym roztworem soli (Duplechain i in. 1991, Davidson i in. 1995).

W przypadkach niepoddających się leczeniu zachowawczemu przy niedrożności nosa spowodowanej polipami lub uwypukleniem bocznej ściany jamy nosowej w kierunku do jamy nosowej należy zastosować leczenie chirurgiczne (Mackay i Djazaeri 1994, Krzeski i in. 2000). Zależnie od stanu klinicznego, wykonuje się prostą polipektomię (nawet do 60% nawrotów polipów w pierwszym roku po zabiegu), fenestrację środkową zatok szczękowych, operacje zatok sitowych i szczękowych. U chorych bez polipów nosa z upośledzoną drożnością nosa, ropnym katarzem z bólami głowy nieustępującymi po leczeniu zachowawczym, mając na uwa-

dze ryzyko zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej, również przeprowadza się operację zatok, najczęściej przednią etmoidektomię i fenestrację zatoki szczękowej (Mackay i Djazaeri 1994, Krzeski i in. 2000).

Coraz większe zastosowanie znajduje mikrochirurgia i metoda czynnościowej chirurgii endoskopowej zatok (FESS), po której nawroty polipów obserwuje się u 10% chorych i często po ponad 2 latach (Duplechain i in. 1991, Krzeski i in. 2000, 2002).

Mukowiscydoza jest ciężką chorobą wielonarządową, dotyczącą głównie układów oddechowego i pokarmowego. Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych, które stwierdza się u prawie wszystkich chorych, odgrywają ważną rolę w przebiegu i obrazie klinicznym tej choroby. Objawy otolaryngologiczne w postaci polipów nosa mogą być pierwszym objawem. Przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, ze względu na upośledzenie oddychania przez nos i obecną w jamie nosowej i zatokach wydzielinę śluzowo-ropną, w znaczący sposób wpływa na zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej, stanowiącej największe zagrożenie dla chorych na mukowiscydozę. ●

PIŚMIENNICTWO

- April M.M., Zinreich S.J., Baroody F.M., Naclerio R.M. (1993) Coronal CT scan abnormalities in children with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 103, 985-990.
- Armengot M., Escribano A., Carda C., Sánchez C., Romero C., Basterra J. (1997) Nasal mucociliary transport and ciliary ultrastructure in cystic fibrosis. A comparative study with healthy volunteers. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 40, 27-34.
- Babiński D. (2002) Stan nosa i zatok przynosowych u chorych na mukowiscydozę. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Akademia Medyczna w Gdańsku.
- Baroody F.M., Hughes C.A., McDowell P., Hruban R., Zinreich S.J., Naclerio R.M. (1995) Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 121, 1396-1402.
- Bernstein J.M., Yankaskas J.R. (1994) Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 120, 993-996.
- Białek S., Krzeski A., Baltaziuk H., Kapiszewska D., Białek K., Bagińska A., Pachecka J. (2001) Stężenie IgE u pacjentów z mukowiscydozą. *Otolaryngol. Pol.* LV, 2, 175-178.
- Black H.R., Yankaskas J.R., Johnson L.G., Noah T.L. (1998) Interleukin-8 production by cystic fibrosis nasal epithelial cells after tumor necrosis factor – and respiratory syncytial virus stimulation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 19, 210-215.
- Bradbury N.A. (1999) Intracellular CFTR: localization and function. *Physiol. Rev.* 79, Suppl. 1, 175-191.
- Brezillon S., Dupuit F., Hinnarsky J., Marchand V., Kalin N., Tummeler B., Puchelle E. (1995) Decreased expression of the CFTR protein in remodeled human nasal epithelium from non-cystic

- fibrosis patients. *Laboratory Investigation* 72, 191-200.
- Brihaye P., Clement P.A.R., Dab I., Desprechin B. (1994) Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 28, 141-147.
 - Cichy M. (1977) Zmiany w śluzówce nosa i zatok przynosowych w mucoviscidosis. *Otolaryngol. Pol.* 31, supl., 194-195.
 - Coste A., Gilain L., Roger G., Sebbagh G., Lenoir G., Manach Y., Peynegre R. (1995) Endoscopic and CT-scan evaluation of rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Rhinology* 33, 152-156.
 - Coste A., Rateau J. G., Roudot-Thoraval F., Chapelin C., Gilain L., Poron F., Peynegre R., Bernaudin J.F., Escudier E. (1996) Increased epithelial cell proliferation in nasal polyps. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122, 432-436.
 - Daele J.J. (1997) Chronic sinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.*, 51, 285-304.
 - David T.J. (1986) Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J. Roy. Soc. Med.* 79, suppl. 12, 23-26.
 - Davidson T.M., Murphy C., Mitchell M., Smith C., Light M. (1995) Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 105, 354-358.
 - De Guadamar I., Contencin P., Van der Abbeele T., Munck A., Navarro J., Narcy P. (1996) Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology* 34, 194-197.
 - Drake-Lee A.B., Morgan D.W. (1989) Nasal polyps and sinusitis in children with cystic fibrosis. *J. Laryngol. Otol.* 103, 753-755.
 - Duplechain J.K., White J.A., Miller R.H. (1991) Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117, 422-426.
 - Forman-Franco B., Abramson A.L., Gorvoy J.D., Stein T. (1979) Cystic fibrosis and hearing loss. *Arch. Otolaryngol.* 105, 338-342.
 - Hui Y. (1995) Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 252, 191-196.
 - Jorissen M.B., De Boeck K., Cuppens H. (1999) Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1412-1416.
 - Kapiszewska-Dzedzej D., Krzeski A. (2000) Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych u chorych na mukowiscydozę. *Alergia Astma Immunologia*, 5(4), 253-262.
 - Kapiszewska-Dzedzej D., Krzeski A., Held-Ziółkowska M., Jędrusik A. (2001) Analiza obrazów tomografii komputerowej zatok przynosowych u chorych z mukowiscydożą. *Otolaryngol. Pol.* 55, 383-388.
 - Kerrebijn J.D.F., Ponblon R.M.L., Overbeek S.E. (1992) Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 5, 1239-1242.
 - Kingdom T.T., Lee K.C., FitzSimmons S.C., Cropp G.J. (1996) Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122, 1209-1213.
 - Koch C., Cuppens H., Rainisio M., Madessani U., Harms H.K., Hodson M.E., Mastella G., Navarro J., Strandvik B., McKenzie S.G. (2001) European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Ped. Pulmonol.* 31, 1-12.
 - Koller D.Y., Götz M., Eichler I., Urbanek R. (1994) Eosinophilic activation in cystic fibrosis. *Thorax* 49, 496-499.
 - Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Held-Ziółkowska M., Jędrusik A., Becler R. (2000) Ocena wyników leczenia operacyjnego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u pacjentów z mukowiscydożą. *Otolaryngol. Pol.* 54, 405-410.
 - Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Jakubczyk I., Jędrusik A., Held-Ziółkowska M. (2001) Extent of pathological changes in the paranasal sinuses of patients with cystic fibrosis. *CT analysis. Am. J. Rhinol.* 15; 207-210.
 - Krzeski A., Kapiszewska-Dzedzej D., Górski N., Jakubczyk I. (2002) Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am. J. Rhinol.* 16, 155-159.
 - Kunzelmann K., Schreiber R. (1999) CFTR, a regulator of channels. *J. Membrane Biol.* 168, 1-8.
 - Larsen P.L., Tos M., Kuijpers W., van der Beek J.M.H. (1992) The early stages of polyp formation. *Laryngoscope* 102, 670-677.
 - Lindberg S., Cervin A., Runer T. (1997) Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 117, 113-117.
 - Liu H., Lazarus S.C., Caughey G.H., Fahy J.V. (1999) Neutrophil elastase and elastase rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am. J. Physiol.* 276, 28-34.
 - Mackay I.S., Djazaeri B. (1994) Chronic sinusitis in cystic fibrosis. *J. Roy. Soc. Med.* 87, suppl. 21, 17-19.
 - Makowska W., Kapiszewska-Dzedzej D. (2000) Badanie cytologiczne wymazów z nosa u chorych na mukowiscydozę. *Otolaryngol. Pol.* 54, 547-550.
 - Orenstein D.M. (1996) Introduction. W: *Cystic fibrosis*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1-4.
 - Pogorzelski A. (1997) Zasady rozpoznawania mukowiscydozy. *Materiały i Szkoły Pediatrii* 5, 17-20.
 - Proesmans M., De Boeck K. (2000) Failure of local defense mechanisms in cystic fibrosis. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 54, 367-372.
 - Rachelefsky G.S., Osher A., Dooley R.E., Ank B., Stiehm E.R. (1974) Coexistent respiratory allergy and cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 128, 355-359.
 - Ramsey B.W., Boat T.F. (1994) Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J. Pediatr.* 124, 177-192.
 - Rosenstein B.J., Cutting G.R. (1998) The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J. Pediatr.* 132, 589-595.
 - Shwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L., Flake C.G. (1962) Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 27, 389-401.
 - Tabary O., Zahm J.M., Hinnrasky J., Couetil J.P., Cornillet P., Guenounou M., Gaillard D., Puchelle E., Jacquot J. (1998) Selective up-regulation of chemokine IL-8 expression in cystic fibrosis bronchial gland cells in vivo and in vitro. *Am. J. Pathol.* 153, 921-930.
 - Taylor B., Evans J.N.G., Hope G.A. (1974) Upper respiratory tract in cystic fibrosis. Ear-nose-throat survey of 50 children. *Arch. Dis. Child.* 49, 133-136.
 - The Cystic Fibrosis Genotype - Phenotype Consortium (1993) Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 28, 1308-1313.
 - Tomik J., Kotarba E. (1994) Zmiany laryngologiczne w mukowiscydozie. *Otolaryngol. Pol.* 48, 545-548.
 - Tos M., Mogensen Chr., Thomsen J. (1977) Nasal polyposis in cystic fibrosis. *J. Laryngol. Otol.* 91, 827-835.
 - Tyłczyński W., Dzieciuchowicz S. (1969) Przypadek mukowiscydozy ze zmianami w śliniankach przyusznych. *Otolaryngol. Pol.* 23, 568-571.
 - Tyłczyński W., Witoszyński S., Pruszewicz A. (1973) Badanie ilościowe smaku u chorych dorosłych z mukowiscydożą. *Przeegl. Lek.* 30, 311-315.
 - Warner J.O., Taylor B.W., Norman A.P., Soothill J.F. (1976) Association of cystic fibrosis with allergy. *Arch. Dis. Child.* 51, 507-511.
 - Witt M., Majka L. (1997) Mukowiscydoza - choroba dobrze poznana, jednak ciągle zagadkowa. *Alergia Astma Immunologia* 2, 157-161.
 - M., Pogorzelski A., Bal J., Rutkiewicz E., Majka L., Sobczyńska A. (1999) Częstość występowania mutacji oraz genotypów genu CFTR u dorosłych chorych na mukowiscydozę w Polsce. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 67, 137-141.

ZNACZENIE PERLAKA W PATOLOGII UCHA ŚRODKOWEGO W OCENIE HISTOPATOLOGICZNEJ ORAZ IMMUNOHISTOCHEMICZNEJ

dr hab. med. Jerzy Kuczkowski

ROLE OF CHOLESTEATOMA IN PATHOLOGY OF THE MIDDLE EAR IN HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT

Genesis of cholesteatoma is related to migration of squamous epithelium into the tympanic cavity, resulting in destruction of the middle ear elements. Despite extensive investigations of tissue, cellular and molecular structure of cholesteatoma, the mechanisms of its arising process remain unknown. Tissue structure of cholesteatoma resembles skin of external ear canal, in which disorders of proliferation and migration processes take place. Cholesteatoma itself does not show features of neoplastic transformation. Biological activity of cholesteatoma is stimulated by bacterial infection and autocrine effect of proinflammatory cytokines. Explanation of all aspects of molecular structure may be of value when planning surgical treatment and preventing recurrence of disease. The aim of the study was to review the most actual concepts on genesis, structure and treatment methods of cholesteatoma.

Mag. ORL, 2005, SUPPLEMENT VIII, 23–31

KEY WORDS:

cholesteatoma of the ear, histopathological and immunohistochemical assessment

Perlak powstaje z nabłonka płaskiego rogowaciejącego przy współdziałaniu zakażenia bakteryjnego prowadzącego do powstania nieswoistego stanu zapalnego ucha. Charakterystycznymi cechami tego procesu jest niepoohamowany rozrost nabłonka, jego zmienne różnicowanie, migracja, nadmierna proliferacja oraz naciekanie podścieliska. Agresywność perlaka w stosunku do ucha jest wywoływana przez autokryne sygnały pobudzające wzrost nabłonka oraz zakażenie bakteryjne (Albino i in. 1998). Podłoże molekularne tych procesów jest nadal niejasne. Pierwszy opis kliniczny perlaka nazwanego „steatoma” pochodzi z roku 1683 (Jos Du Verney). Cruveilhier (1829) używał terminu „guz perlisty”, natomiast Johannes Müller (1838) pierwszy wprowadził termin *cholesteatoma*, stosowany do obecnych czasów. Toynbee (1850) pierwszy zauważył podobieństwo łusek perlaka do warstwy rogowej skóry. Pierwszy opis histopatologiczny perlaka podał Virchow (1855). Ferlito (1970) wprowadził termin „torbiel naskórkowa”, McCabe (1976) uważał, że perlak jest skórą umiejscowioną w nieprawidłowym miejscu. Abramson (1977) stwierdził, że perlak jest guzem zbudowanym z nabłonka płaskiego rogowaciejącego, złuszczonego naskórka, keratyny i łącznotkankowego podścieliska, który wykazuje niezależny progresywny wzrost oraz własności niszczenia kości z tendencją do nawrotów po jego usunięciu. Vennix (1990) uważa, że perlak jest zrogowaciałym nabłonkiem płaskim w jamie bębenkowej. Yan i Huang (1991) sugerują, że jest to choroba, która manifestuje się rozrostem skóry w uchu środkowym (Tos 2000, Soldati i in. 2001). Mimo że badania nad pochodzeniem perlaka są prowadzone od połowy XIX wieku, do tej pory nie udało się wyjaśnić wszystkich mechanizmów, które umożliwiają jego rozwój i rozprzestrzenianie się.

Katedra i Klinika Chorób Uszu, Nosa, Gardła i Krtani
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz

Teorie powstania perlaka

Teoria metaplazji zakłada powstanie perlaka pod wpływem przewlekłego stanu zapalnego ucha, przekształcającego komórki nabłonka walcowatego lub sześciennego w nabłonek płaski rogowaciejący. Von Tröltsh (1864) zauważył, że perlak powstaje na skutek metaplazji nabłonka błony śluzowej pod wpływem drażniącego działania ropy. Wendt (1873) sugerował, że nabłonek jamy bębnekowej pod wpływem stanu zapalnego może ulegać transformacji w nabłonek rogowaciejący. Metaplazję płaskonabłonkową w jamie bębnekowej wykazali między innymi: Bendek (1963), Zechner (1965), Sadé i Weinberg (1969). Sadé (1979) wykazał występowanie wysepka nabłonka płaskiego rogowaciejącego w wycinkach błony śluzowej jamy bębnekowej u dzieci z zapaleniem wysiękowym. Długotrwały niedobór witaminy A w żywieniu może być przyczyną rozwoju nabłonka płaskiego rogowaciejącego w jamie bębnekowej (Nager 1993, Lustig i in. 1999, Soldati i in. 2001, Olszewska i in. 2004).

Teoria powstania perlaka na drodze migracji nabłonka płaskiego rogowaciejącego do jamy bębnekowej jest z pewnymi modyfikacjami powszechnie akceptowana na całym świecie. Habermann (1889) i Bezold (1890) pierwsi wykazali w martwiczym zapaleniu ucha środkowego u dzieci inwazję nabłonka płaskiego z przewodu słuchowego zewnętrznego do jamy bębnekowej. Politzer (1901) wykazał inwazję skóry przewodu słuchowego do wnętrza jamy bębnekowej. Uważał on, że wtórna infekcja ucha z perforacją może zainicjować migrację nabłonka do jamy bębnekowej. Drażnienie związkami chemicznymi ucha zewnętrznego lub środkowego prowadzi do nadmiernej proliferacji i migracji

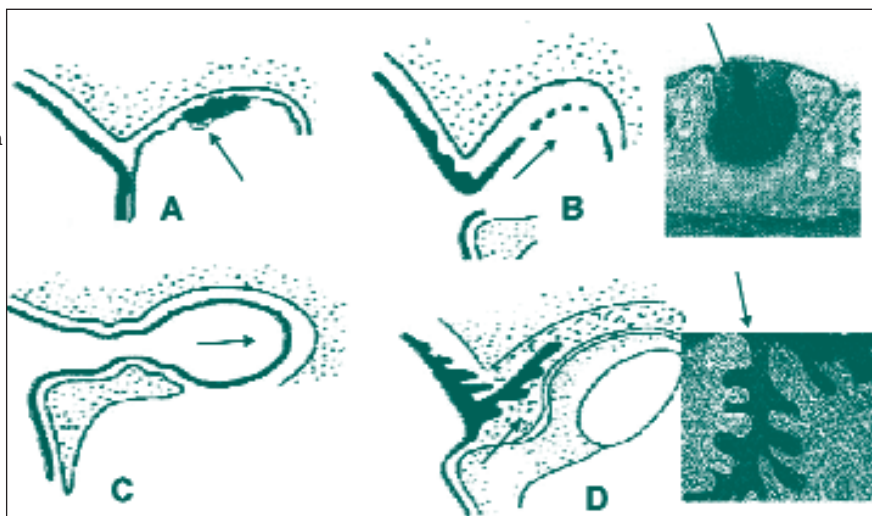
nabłonka z tworzeniem perlaka. Friedman (1959) wykazał, że zakażenie przyspiesza proces migracji nabłonka do ucha środkowego. Migracja naskórka do jamy bębnekowej i rozwój perlaka mogą nastąpić po przebytych ostrym zapaleniu ucha środkowego z perforacją w części wiotkiej. W nawracającym ostrym zapaleniu ucha środkowego u dzieci stwierdza się zwiększoną predyspozycję do rozwoju tej patologii. Bliznowata błona śluzowa jamy bębnekowej utrudnia wrastanie nabłonka do ucha środkowego (ryc. 1). (Lustig i in. 1999, Soldati i in. 2001).

Teoria kieszonek retrakcyjnych (teoria inwaginacyjna) mówi, że część wiotka, rzadziej część napięta błony bębnekowej ulega retrakcji wskutek dysfunkcji trąbki słuchowej lub stanu zapalnego ucha a nagromadzona keratyna prowadzi do powstania perlaka. Bezold uważał, że perlak stanowi ostateczny etap rozwoju kieszonki retrakcyjnej na skutek zamknięcia trąbki słuchowej. Wittmaack (1933), który rozwinął teorię Bezolda, za najczęstszą przyczynę perlaka nabytego uważał występowanie hiperplastycznego nabłonka embrionalnego w nadbębunku, który prowadzi do powstania zrostów pomiędzy główką młoteczka a błoną bębnekową (jama Prussaka). Sadé obserwował przyspieszoną migrację naskórka w głębokich kieszonkach retrakcyjnych. Doświadczalnie wykazano, że podwiązanie trąbki słuchowej powoduje wytworzenie kieszonki retrakcyjnej z następczym rozwojem perlaka (Chole i Tinling, 1985). Według Tosa najczęstszym mechanizmem prowadzącym do powstania perlaka jest rozwój kieszonek retrakcyjnych (Tos 2000, Soldati i in. 2001).

Teoria hiperplazji brodawek skórnych (teoria komórek podstawnych) opiera się na spostrzeżeniu, że błona podstawna w części wiotkiej często ulega pęknięciu w trakcie roz-

Ryc. 1. Teorie rozwoju perlaka:

- A – metaplazja;
- B – migracja;
- C – inwaginacja,
- D – hiperplazja komórek podstawnych części wiotkiej błony bębnekowej



woju kieszonek retrakcyjnych. Komórki nabłonka płaskiego migrują przez szczelinowate pęknięcia w błonie podstawnej, układają się w rogi naskórkowe, co daje początek mikroperlakowi. Podobny mechanizm rozwoju dotyczy perlaka w jamie Prussaka. Nager i Rüedi uważali, że rozwój perlaka w uchu rozpoczyna się od wciągnięcia, a następnie pęknięcia błony podstawnej w części wiotkiej z inwazją nabłonka do jamy bębnekowej, która jest przyspieszana przez zakażenie. Lange (1925) wykazał w perforacjach błony bębnekowej wrastanie komórek warstwy kolczystej błony bębnekowej do jamy bębnekowej (Albino i in. 1998, Soldati i in. 2001).

Teoria proliferacyjna zakłada, że komórki perlaka wykazują zdolność do proliferacji zależną od stanu zapalnego podścieliska. Według Rüedi (1959) nadmierne rogowacenie nabłonka TM następuje pod wpływem działania substancji drażniących. W warunkach stanu zapalnego komórki nabłonkowe macierzy perlaka oraz niektóre komórki podścieliska wytwarzają epidermalny czynnik wzrostowy (EGF), przekształcający czynnik wzrostowy (TGF), interleukiny (IL) oraz białka jądrowe pobudzające proces proliferacji komórkowej (Stammberger i in. 1995, Bujia i in. 1996, Albino i in. 1998).

Powstanie perlaka wrodzonego może wiązać się z implantacją nabłonka (Friedberg, House, Herdman i Wright), wgłobianiem się części wiotkiej błony bębnekowej (Rüedi), metaplazją płaskonabłonkową (Sadé) oraz pozostałościami nabłonka embrionalnego z okresu pomiędzy 3. a 5. tygodniem życia płodowego w okolicy połączenia trąbki słuchowej i jamy bębnekowej (Michaels). Wykazano, że pozostałości nabłonka embrionalnego w uchu mogą inicjować rozwój perlaka wrodzonego (Michaels 1986). Nabłonek ognisk ektodermalnych pierwszego i drugiego łuku skrzelowego może przekształcać się w perlaka, chociaż zwykle jest on w sposób naturalny eliminowany w procesie apoptozy (Kojima i in. 2001). Na podstawie badania długości telomerów i aktywności telomerazy potwierdzono, że perlak wrodzony powstaje wcześniej niż perlak nabyty. Komórki nabłonka pochodzące z płynu owodniowego mogą w niektórych przypadkach prowadzić do rozwoju perlaka. Agresywność perlaka wrodzonego wyraża się brodawkowatym wzrostem z tworzeniem „rogowiaka” agresywnego w stosunku do tkanki kostnej. Według Tosa perlak wrodzony może powstać wskutek metaplazji, ektopii naskórka lub z pozostałości nabłonka embrionalnego (Akimoto i in. 2000, Tos i in. 2000, Kojima i in. 2001).

Budowa histopatologiczna perlaka

Perlak ucha najczęściej ma kształt torbielowaty o wymiarach od kilku do kilkudziesięciu milimetrów, barwy białawokremowej lub szaropierlistej, miękką gąbczastą konsystencją i nieprzyjemny zapach.

W badaniu histologicznym jest to torbiel naskórkowa składająca się z macierzy (*matrix*) zbudowanej z wielowarstwowego nabłonka płaskiego rogowaciejącego, keratyny stanowiącej złuszczone keratynocyty pozbawione jąder komórkowych oraz łącznotkankowego podścieliska (*perimatrix*). Rozpoznanie perlaka opiera się na wykazaniu macierzy, podścieliska i tworów torbielowatych. Perlak wrodzony składa się jedynie z 1–5 warstw nabłonka rogowaciejącego. Perlak nabyty składa się z 5 do 15 warstw komórek płaskich i budowę przypomina naskórek części kostnej przewodu słuchowego. W macierzy perlaka nabytego komórki układają się w warstwy: podstawną, kolczystą, ziarnistą, rogową oraz przezroczystą (**ryc. 2–5**).

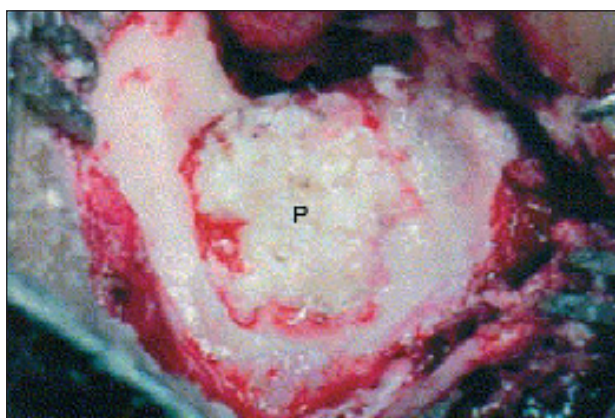
Warstwa podstawna (rozrodcza) jest utworzona z komórek sześciennych lub cylindrycznych leżących na błonie podstawnej, połączonych ze sobą desmosomami, zawierającymi duże zasadochłonne jądra. Pomiędzy komórkami cylindrycznymi i sześciennymi występują pseudopodia. W cytoplazmie komórek podstawnych znajdują się tonofilamenty, rybosomy, rzadko mitochondria. Błona podstawna perlaka ma drobne ubytki, przez które w kierunku podścieliska wychodzą wypustki palczaste komórek podstawnych. Błona podstawna perlaka jest zbudowana z kolagenu typ VII, fibronektyny, przy całkowitym braku kolagenu typu IV.

Warstwę kolczystą macierzy tworzy kilka warstw komórek cylindrycznych, łączących się ze sobą za pomocą desmosomów oraz pojedynczych komórek Langerhansa pozbawionych tonofilamentów. W komórkach sześciennych warstwy kolczystej sąsiadujących z komórkami warstwy ziarnistej występują ciała Odlanda.

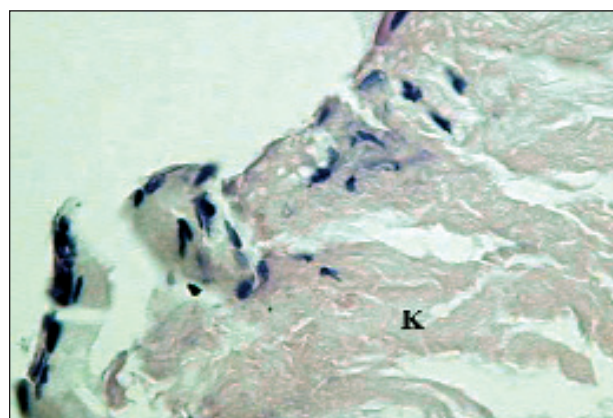
Warstwę ziarnistą macierzy identyfikuje się na podstawie występowania ziarnistości keratohialinowych. Składa się ona z płaskich komórek nabłonkowych, oddzielonych od warstwy kolczystej resztkami błon komórkowych układających się w przezroczyste „koperty” rogowe.

Warstwa rogową jest zbudowana ze złuszczonych komórek płaskich, zawierających złogi rogowe oraz belecзки keratyny i przezroczyste „koperty” rogowe.

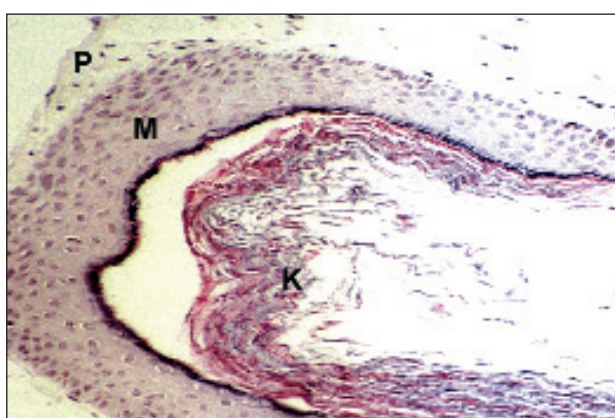
Warstwa przezroczysta leży powierzchownie, a tworzy ją jednorodna substancja pozakomórkowa. W mikroskopie skaningowym



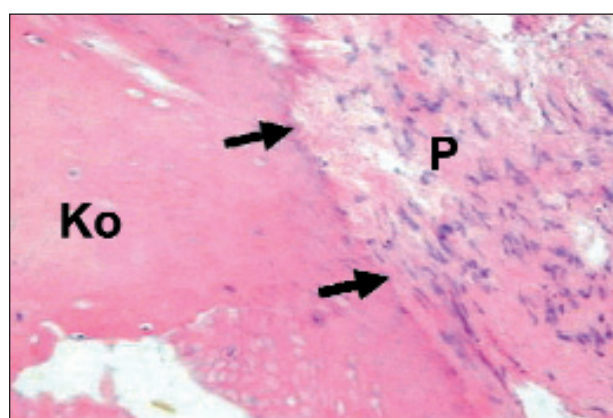
Ryc. 2. Obraz śródoperacyjny perlaka nabytego (P) w wyrostku sutkowatym



Ryc. 3. Perlak wrodzony (K – keratyna); badanie histopatologiczne (HE x 200)



Ryc. 4. Perlak nabyty (K – keratyna, P – podścielisko, M – macierz); badanie histopatologiczne (HE x 400)



Ryc. 5. Osteoliza kowadełka (Ko) w zapaleniu perlakowym (P – perlak); badanie histopatologiczne (HE x 200)

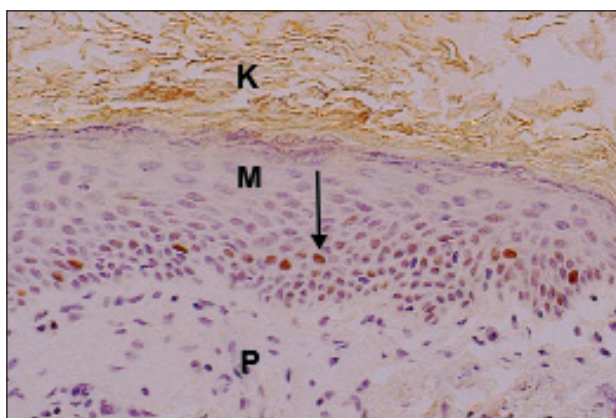
stwierdzono, że keratynocyty perlaka układają się w heksagonalne struktury tworzące regularne kolumny, z których każda jest otoczona przez sześć kolumn.

Ultrastruktura nabłonka macierzy perlaka nie wykazuje zasadniczych różnic w porównaniu z nabłonkiem skóry części kostnej przewodu słuchowego. W perlaku nabytym wykazano występowanie komórek: Langerhansa, Meckela oraz melanocytów umiejscowionych pomiędzy keratynocytami w warstwie kolczystej, w pobliżu warstwy podstawnej macierzy perlaka. Przejście nabłonka macierzy perlaka w błonę śluzową ucha jest wyraźnie zaznaczone, a w miejscu połączenia występują urzęsione komórki wałeczkowate oraz komórki kubkowe.

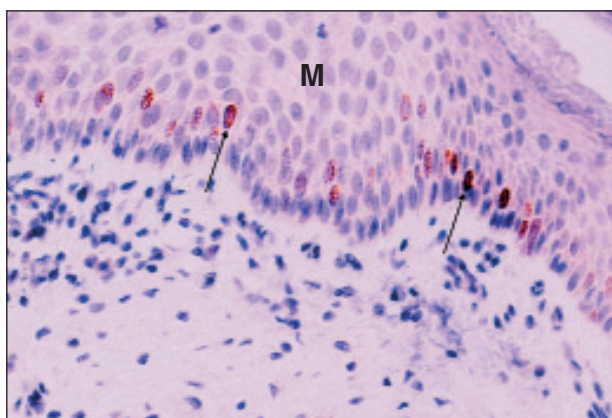
Podścielisko perlaka (*perimatrix*) stanowi blaszkę właściwą perlaka o grubości od 1 do 2 mm, znajdującą się pod macierzą. W jej skład wchodzi tkanka łączna (lub ziarninowa), zawierająca włókna kolagenowe i retikulino- we oraz komórki zapalne (limfocyty, histocyty, komórki plazmatyczne i neutrofile). W podścielisku per-

laka nabytego występują ogniska metaplastji gruczołowej lub struktury gruczołowe. W niektórych przypadkach macierz perlaka może wrastać do podścieliska w postaci brodawek zawierających komórki warstwy podstawnej i kolczystej, tworzących nowe ogniska macierzy perlaka. W odróżnieniu od skóry, w perlaku nigdy nie występują przydatki. Badania w mikroskopie elektronowym nie wykazały zasadniczych różnic ultrastrukturalnych pomiędzy perlakiem nabytym pierwotnie a perlakiem nawrotowym.

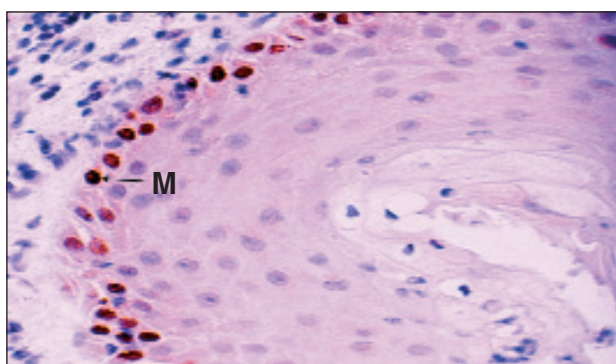
Perlak często prowadzi do erozyjnego uszkodzenia kosteczek słuchowych i kości skroniowej wskutek działania enzymów proteolitycznych i cytokin. W przestrzeni zawartej pomiędzy kością a podścieliskiem perlaka występują osteoklasty wywołujące resorpcję kości. Po pęknięciu torebki perlaka keratyna może się przedostać do łącznotkankowego podścieliska, prowadząc do powstania reakcji ziarninowej typu ciała obcego. W macierzy perlaka nigdy nie stwierdza się kryształów cholesterolu, które występują w tkance ziarninowej towarzyszącej perlakowi. Polipy oraz ziarnina często



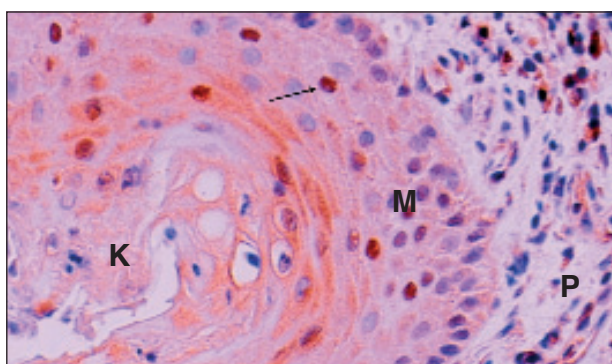
Ryc. 6. Komórki PCNA-pozytywne w warstwie podstawnej macierzy perlaka nabytego (K – keratyna, M – macierz, P – perimatrix); badanie immunoenzymatyczne (x 400)



Ryc. 7. Komórki Ki67- pozytywne w warstwie podstawnej perlaka nabytego (M – macierz); badanie immunoenzymatyczne (x 400)



Ryc. 8. Komórki p53-pozytywne w warstwie podstawnej macierzy (M) perlaka nabytego; badanie immunoenzymatyczne (x 400)



Ryc. 9. Komórki p27 pozytywne w warstwie kolczystej i ziarnistej macierzy perlaka (K – keratyna, M – macierz, P – podścielisko); badanie immunoenzymatyczne (x 400)

towarzyszą perla- kowi, mogą się rozwijać z błony śluzowej jako reakcja zapalna na keratynę lub zakażenie bakteryjne. Ziarnina składająca się z tkanki łącznej, włókien retikuliny z dużą ilością naczyń, niepokryta nabłonkiem, towarzyszy zakażeniu bakteryjnemu. Polipy zbudowane z tkanki ziarninowej, mające w swym składzie 70–80% keratyny, mają związek z występowaniem perlaka w uchu, natomiast polipy z tkanki łącznej, pokryte nabłonkiem, zawierające struktury gruczołowe i chłonne, w 70–80% przypadków nie mają związku z perlakiem, lecz są reakcją zapalną (Lim i in. 1972, Nager 1993, Albino i in. 1998).

Molekularne podstawy rozwoju perlaka

Procesy proliferacji i migracji nabłonka dominują w perlaku oraz określają kierunek jego rozwoju. Ekspresja komórek Ki67-pozytywnych w keratynocytach perlaka jest zawsze większa niż w skórze przewodu słuchowego. Ergin i in. (1999) ujawnili punktowy oraz rozproszony wzór barwienia jąder komórkowych na obecność

antygeny Ki67 w komórkach warstwy podstawnej macierzy, rzadziej w warstwie kolczystej perlaka. Odsetek komórek Ki67-pozytywnych w perlaku nabytym pierwotnym wynosi 12,5%, w nabytym wtórnym 10,8%, w nawrotowym 10,1%, we wrodzonym 12,0%, w skórze okolicy zausznej 6,9%, zaś w błonie bębnekowej jedynie 4,0%. Wyższy odsetek tych komórek występuje w perlaku dziecięcym niż w perlaku nabytym u dorosłych. Perlaki o dużej agresywności charakteryzują się znaczną aktywnością proliferacyjną komórek macierzy. Proces różnicowania keratynocytów w tej patologii jest szczególną formą apoptozy (ryc. 7–10) (Ergin i in. 1999).

Komórki apoptyczne umiejscowione w warstwie ziarnistej złuszczają się w postaci mas rogowych, a komórki z warstwy podstawnej zostają sfagocytowane. Procentowa zawartość komórek PCNA-pozytywnych w warstwach podstawnej i kolczystej perlaka jest większa niż w skórze przewodu słuchowego. Komórki błony śluzowej ucha sąsiadujące z perlakiem wytwarzają mediatory zapalne wpływające na proces

proliferaacji keratynocytów. Ekspresja antygenu Ki67 oraz inhibitora kinaz p27 w komórkach perlaka jest znacznie silniejsza niż w skórze przewodu słuchowego zewnętrznego. Ekspresja p27 w komórkach warstw kolczystej i ziarnistej perlaka świadczy o hamowaniu aktywności proliferacyjnej nabłonka perlaka (Albino i in. 1998, Park i in. 1999, Chae i in. 2000).

W nabłonku macierzy perlaka stwierdza się występowanie cytokeratyny 16 (CK16) uważanej za główny marker procesów hiperproliferaacji. Ekspresja cytokeratyn CK6, 16 i 19 w nabłonku perlaka wskazuje na hiperproliferaację. Występowanie CK1, 5, 10 i 14 w perlaku i w skórze jest prawie identyczne. Zmniejszenie ciężaru molekularnego cytokeratyn występuje głównie w warstwach ziarnistej i rogowej perlaka (Sasaki i in. 1994, Stammberger i in. 1995).

Znaczna ekspresja białka p53 wskazuje na wzmożoną apoptozę komórek perlaka. Komórki macierzy zachowują stałą zdolność do ulegania samobójczej śmierci. W nabłonku skóry proces różnicowania komórek rozpoczyna się z chwilą oderwania się ich od warstwy podstawnej. Wykazano zwiększenie ekspresji białka p53 w komórkach nabłonka perlaka. Rozmieszczenie oraz odsetek komórek wykazujących cechy apoptozy jest podobny w perlaku jak w skórze przewodu słuchowego (Kojima i in. 2001, Bayazit i in. 2002). Komórki warstw kolczystej i ziarnistej perlaka wykazują zdolność do podziałów identyczną jak komórki warstwy podstawnej. Bayazit i in. (2002) w perlakach nadbębienka i zatokowych stwierdzili ekspresję p53 w 53,6% przypadków. Ekspresja białka p53 w perlakach nadbębienka była większa niż w perlakach zatokowych (w perlaku średnio $23,1 \pm 43,5$, w skórze $1 \pm 1,9$). Desloge i in. (1997) zarówno w perlaku, jak i w skórze stwierdzili normalną euploidalną zawartość DNA, a jedynie w jednym przypadku perlaka zaobserwowali aneuploidalną zawartość DNA. To dowodzi, że perlak nie ma cech niestabilności genetycznej, a więc nie można go uznać za nowotwór niskozróżnicowany.

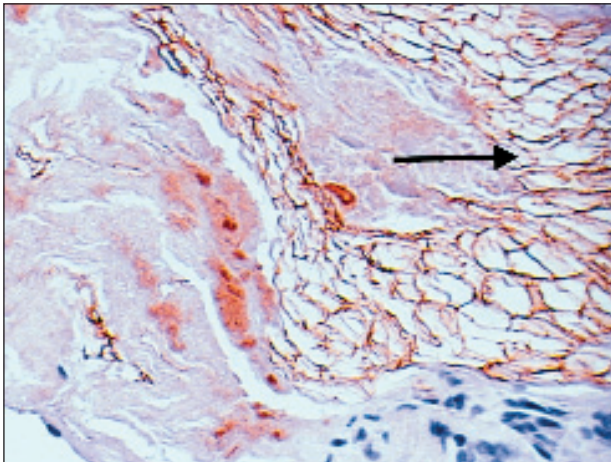
Inhibitor kinaz zależnych od cyklin p27 zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G₁, natomiast czynnik wzrostowy TGF-β₁ stymuluje zatrzymany cykl w tym miejscu. Duże stężenie białka p27 stwierdza się w komórkach fazy spoczynkowej oraz w niektórych nowotworach. Ponieważ białko p27 jest zaangażowane w proces proliferacji nabłonka, można sądzić, że odgrywa rolę w patogenezie perlaka. Bayazit i in. (2002) wykazali aktywność p27 w 50% wycinków skóry przewodu słuchowego zewnętrznego, natomiast tylko w 13,3% przypadków perlaka nabytego

wtórnego. W perlaku komórki p27-pozytywne występują jedynie w warstwie ziarnistej, natomiast ich brak stwierdza się w warstwie kolczystej. Nie wykazano różnic w występowaniu białka p27 w perlakach nabytych i wtórnych. Wyraźny deficyt tego białka w perlaku i duże jego stężenie w skórze przewodu słuchowego dowodzi różnicy w nasileniu procesów proliferacyjnych nabłonka (Chae i in. 2000).

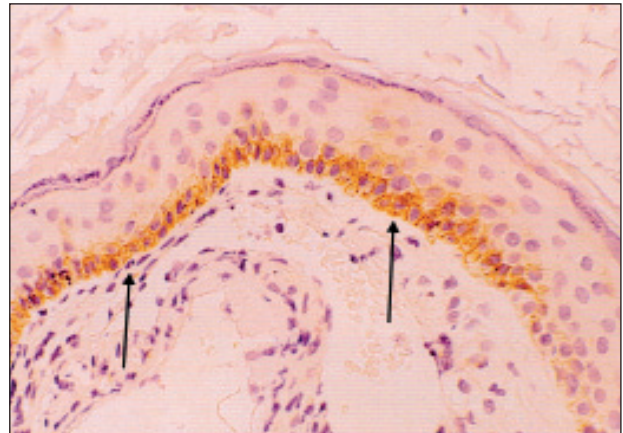
Występowanie cytokin zapalnych w macierzy lub podścielisku perlaka wpływa na jego rozwój. Wpływ na agresywność perlaka wywiera między innymi interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy guza alfa (TNF-α), cząsteczka adhezyjna (ICAM-1), antygen funkcjonalny limfocytów 1 (LFA-1). Marenda i in. (1995) wykazali wzmożoną aktywność cytokin zapalnych (IL-1, IL-6, TNF, TGF-β₁ i TGF-β₂) w macierzy i podścielisku perlaka w porównaniu ze skórą przewodu słuchowego. Nasilenie aktywności IL-6 zależy od występowania ziarniny, prowadzącej do niszczenia kosteczek słuchowych. Zwiększenie stężenia TGF-β₂ koreluje z nasileniem procesu niszczenia kosteczek słuchowych. Ekspresja TGF-β₁ koreluje z czasem trwania procesu zapalnego w uchu środkowym (Marenda i in. 1995, Ottaviani i in. 1999, Adamczyk i in. 2003, Tokuriki i in. 2003).

Nadmiernej proliferacji nabłonka perlaka towarzyszy wzmożona ekspresja receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). EGF jest wytwarzany przez komórki warstwy podstawnej macierzy perlaka, co wskazuje na mechanizm autokrynną regulacji wzrostu. Wzmożona ekspresja mRNA EGFR występuje w warstwach podstawnej i kolczystej macierzy perlaka. W skórze dużą ekspresję EGFR stwierdza się w warstwie podstawnej, kolczystej i ziarnistej. W prawidłowym nabłonku układ EGFR i TGF-α kontroluje proliferację keratynocytów warstwy podstawnej (**ryc. 10–13**) (Ottaviani i in. 1999, Yetiser i in. 2002).

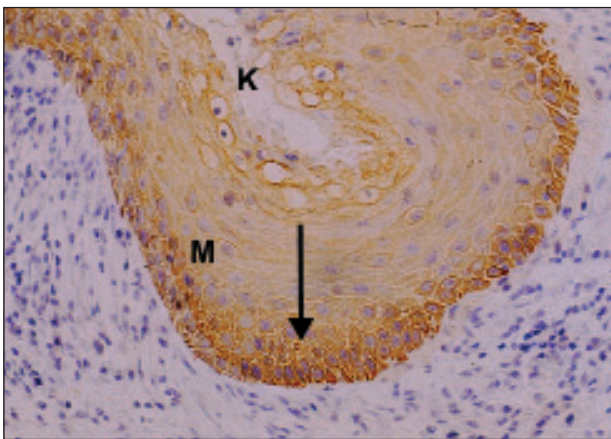
Proces niszczenia kosteczek słuchowych oraz kości skroniowej następuje na skutek rozrastania się perlaka, procesu zapalnego oraz działania cytokin. Komórki zapalne podścieliska uczestniczą czynnie w procesie wzrostu perlaka na drodze uwalniania cytokin zaangażowanych w tworzenie naczyń w ranie (TNF-α, TGF-β, TGF-α, IL-1, IL-2, FGF, PDGF). TGF-β występuje głównie zewnątrzkomórkowo, a efekt jego działania jest skierowany przede wszystkim przeciwko tkance łącznej i kostnej. Czynnik wzrostowy TGF-β uczestniczy również w procesie różnicowania osteoklastów, stymulacji makrofagów i fibroblastów oraz hamuje aktywność enzymów



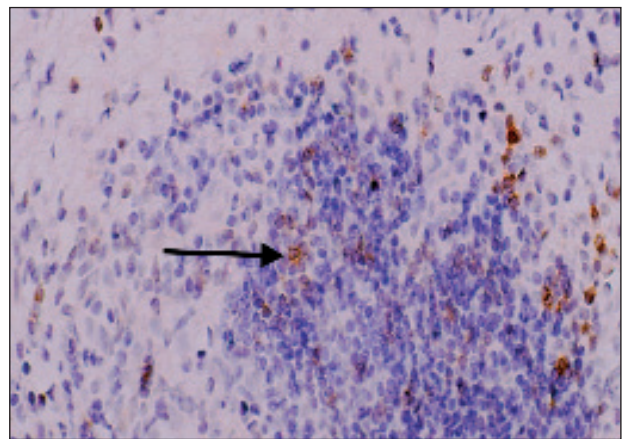
Ryc. 10. Cytokeratyna w perlaku wrodzonym; badanie immunoenzymatyczne (x 400)



Ryc. 11. Czynniki wzrostowy EGFR w komórkach warstwy podstawnej macierzy perlaka nabytego; badanie immunoenzymatyczne (x 250)



Ryc. 12. Cytokeratyna w macierzy perlaka nabytego; badanie immunoenzymatyczne (x 200)



Ryc. 13. Komórki CD20+ w podścielisku perlaka nabytego; badanie immunoenzymatyczne (x 400)

proteolitycznych. Zwiększeniu ekspresji TGF- β_1 w podścielisku perlaka towarzyszy nasilone formowanie się włókien kolagenu, które wskazuje na proces włóknienia podścieliska.

TGF- β_1 jest również zaangażowany w proces tworzenia tenascyny, fibronektyny i kolagenu. Angiogeneza w perlaku odgrywa rolę w procesie zapalnym oraz w czasie tworzenia blizny. Fibroblastyczny czynnik wzrostu bFGF-2 odgrywa zasadniczą rolę w procesie gojenia rany, pełni funkcję chemotaktyczną i mitogenną dla fibroblastów, komórek śródbłonka i keratynocytów oraz stymuluje wytwarzanie kolagenaz i aktywatora plazminogenu. Występowanie FGF-2 stwierdzono w podścielisku perlaka, natomiast całkowity jego brak w jego macierzy. Proces tworzenia naczyń w podścielisku perlaka przebiega pięć razy szybciej niż w błonie śluzowej ucha i dwa razy szybciej niż w skórze przewodu słuchowego. Wraz ze wzrostem odczynu zapalnego,

w podścielisku perlaka następuje zwiększenie gęstości tworzenia naczyń. Czynniki angiogenezy pochodzące z macierzy perlaka lub z komórek zapalnych podnabłonkowej tkanki łącznej indukują proliferację komórek śródbłonka (Akimoto i in. 2000, Sheikholislam-Zadeh i in. 2001, Yetiser i in. 2002, Sudhoff i in. 2003).

Występowanie komórek Langerhansa wykazano w macierzy perlaka (Gantz i in.). Ich rola wiąże się z prezentacją antygenów komórkom immunologicznie kompetentnym. Komórki S100-pozytywne w perlaku stwierdza się wyłącznie w macierzy (Albino i in. 1998). Brak aktywności telomerazy w perlaku wiąże się z większą częstotliwością występowania apoptozy wśród komórek macierzy. Brak telomerazy w perlaku w połączeniu z nieprawidłową ekspresją czynników wzrostowych powoduje dysfunkcję telomerów i wzrost apoptozy komórek perlaka. Długość telomerów w perlaku nabytym

i wrodzonym różni się, a poziom aktywności telomerazy w perlaku wrodzonym jest bardzo niski (Kojima i in. 2001, Goh i in. 2001, Watabe-Rudolph i in. 2002).

Klasyfikacja perlaków

Pod względem pochodzenia wyróżnia się perlaki wrodzone (perlaki za nieuszkodzoną błoną bębenkową) i nabyte. Tradycyjny podział wyróżnia perlaki wrodzone, nabyte pierwotne i wtórne (Fisch). Perlaki nabyte występują najczęściej, mogą być otwarte lub zamknięte. Typ otwarty charakteryzuje się przerwaniem ciągłości błony podstawnej macierzy i występowaniem komórek olbrzymich typu ciała obcego. W typie zamkniętym nie dochodzi do przerwania ciągłości błony podstawnej macierzy ani nie ma odczynu zapalnego i komórek olbrzymich. Perlaki nabyte mogą występować jako perlaki pierwotne w części wiotkiej błony bębenkowej, z krótką historią wycieków z ucha, oraz perlaki wtórnie nabyte – występujące w tylnogórnym kwadrancie błony bębenkowej. Perlaki wrodzone są bardzo rzadkie, występują przede wszystkim u małych dzieci, mają częsty związek z zaburzeniami rozwojowymi. Według Meyehoffa i Truelsona (1986) wyróżnia się perlaki pierwotnie nabyte, wtórnie nabyte, trzeciorzędowe nabyte, wrodzone.

Sanna wyróżnia perlaki nadbłędnikowe, podbłędnikowe, masywu błędniaka, podbłędnikowo-szczytowe i szczytu piramidy. Klasyfikacja Saleha i in. (1999) jest oparta na podziale perlaków Wullsteina, uwzględnia stan kosteczek słuchowych oraz występowanie powikłań usznopochodnych. Według Tosa wyróżnia się perlaki nadbębenkowe (attic), brzeżne (tensa I), centralne części napiętej błony bębenkowej (tensa II), perlaki za nieuszkodzoną błoną bębenkową (intact) oraz resztkowe, pourazowe, jatrogenne i nawrotowe.

Bluestone i in. (2002) wyróżniają sześć stadiów zaawansowania perlaka: 1) perlak ograniczony do jamy bębenkowej, bez niszczenia kosteczek słuchowych; 2) perlak jamy bębenkowej niszczący co najmniej jedną kosteczkę słuchową; 3) perlak jamy bębenkowej i wyrostka sutkowatego, bez niszczenia kosteczek słuchowych; 4) perlak jamy bębenkowej i wyrostka sutkowatego, niszczący kosteczki słuchowe; 5) perlak jamy bębenkowej i wyrostka sutkowatego, niszczący kosteczki słuchowe i wywołujący powikłania wewnątrzskroniowe; 6) perlak jamy bębenkowej i wyrostka sutkowatego wychodzący poza kość skroniową (Meyerhoff i in. 1986, Kempainen i in. 1999, Saleh i in. 1999, Bluestone i in. 2002).

W rozpoznaniu różnicowym perlaka należy przede wszystkim uwzględnić występowanie ziarniniaka cholesterolowego, zapalenie ziarninowe oraz nowotwór ucha. Perlak wrodzony różni się od nabytego wyglądem makroskopowym, budową histopatologiczną oraz obrazem klinicznym. Perlaki wrodzone nie posiadają gruczołów i przebiegają bezobjawowo dopóki nie spowodują głębokiego niedosłuchu. Perlak wrodzony nie wykazuje odczynu zapalnego podścieliska. W niektórych przypadkach w perlaku wrodzonym stwierdza się jedynie pojedyncze komórki Langerhansa wśród kilku warstw keratynocytów. Perlak wrodzony w przeciwieństwie do nabytego przebiega bez perforacji błony bębenkowej, z dobrą pneumatyzacją wyrostka sutkowatego.

Leczenie i rokowanie w zapaleniu perlakowym ucha

Leczenie chirurgiczne perlakowego zapalenia ucha środkowego polega na usunięciu ognisk chorobowych perlaka, ziarniny i kości na drodze antromastoidektomii, attikotomii, attikomastoidektomii oraz tympanomastoidektomii. Operacje tympanoplastyczne techniką otwartą lub zamkniętą mają na celu odtworzenie układu przewodzącego dźwięk. W perlakach zaawansowanych, z towarzyszeniem powikłań, przy upośledzonej pneumatyzacji wyrostka sutkowatego, wykonuje się operacje techniką otwartą, natomiast w przypadku niewielkich perlaków, przy dobrej pneumatyzacji, operuje się techniką zamkniętą. Leczenie zachowawcze perlaka ogranicza się do zwalczania ognisk zakażenia, leczenia miejscowego stanów zapalnych, aspiracji zalegającej wydzieliny, usuwania polipów, ziarniny i resztek naskórka. Leczenie zarówno perlaków wrodzonych, jak i nabytych u dzieci przysparza większych problemów, związanych z bardziej agresywnym rozrostem, częstymi nawrotami i utrudnioną współpracą z pacjentem w okresie pooperacyjnym. Nawrót perlaka jest najczęściej spowodowany pozostawieniem resztek naskórka perlaka w jamie bębenkowej. Nawrót perlaka dziecięcego występuje w 10 do 30% operowanych uszu (Nager 1993, Albino i in. 1998, Yetiser i in. 2002).

Podsumowanie

Perlak jest torbielą naskórkową pochodzącą z naskórka błony bębenkowej lub przewodu słuchowego zewnętrznego, która wywołuje stan zapalny ucha na skutek autokrynnego uwalniania cytokin prozapalnych oraz zakażenia

bakteryjnego. W macierzy perlaka występuje zróżnicowany rozkład antygenów proliferacyjnych, uzależniony od fazy cyklu komórkowego.

W perlaku nabytym stwierdza się zwiększenie aktywności procesów immunologicznych, migracyjnych i proliferacyjnych, przejawiający się: zwiększeniem ekspresji TGF- β_1 oraz komórek immunologicznie kompetentnych w podścielisku; wzmożoną aktywnością EGFR w macierzy, wzmożoną aktywnością czynników angiogenezy w podścielisku oraz osłabieniem ekspresji białka p53 w macierzy.

Perlaki nabyte i wrodzone mają podobne cechy kliniczne, natomiast wykazują różnice w budowie tkankowej i molekularnej, mianowicie perlak wrodzony cechuje się skąpokomórkową budową macierzy, przerostem warstwy rogowej oraz brakiem angiogenezy, osłabieniem aktywności czynników wzrostowych, białek p53 i p27. W perlaku nabytym nie stwierdza się cech transformacji nowotworowej nabłonka. Leczenie tego guzka powinno uwzględniać jego cechy kliniczne i molekularne. ●

PIŚMIENNICTWO

- Adamczyk M., Sudhoff H., Jahnke K. (2003) Immunohistochemical investigations on external auditory canal cholesteatoma. *Otol. Neurotol.* 24, 705-708.
- Akimoto R., Pawankar R., Yagi T., Baba S. (2000) Acquired and congenital cholesteatoma: determination of tumor necrosis factor- α , intercellular adhesion molecule-1, interleukin-1- α and lymphocyte functional antigen-1 in the inflammatory process. *ORL Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 62, 257-265.
- Albino A.P., Kimmelman C.P., Parisier S.C. (1998) Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle. *Am. J. Otol.* 19, 7-19.
- Bayazit Y., Bakir K., Kanlikama M., Ozer E., Mumbuc S., Desikirik I., Ucak R. (2002) Expression of the p53 and nm23 genes in cholesteatoma. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 122, 726-729.
- Bluestone C.D., Gates G., Klein J.O., Lim D.J., Mogi G., Ogra P.L., Paparella M.M., Paradise J.L., Tos M. (2002) Panel reports. 1. Definitions, terminology, and classification of otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 111, 8-18.
- Bujia J., Holly A., Candela F., Tapia M. (1996) Immunobiological peculiarities of cholesteatoma in children: quantification of epithelial proliferation by MIB 1. *Laryngoscope*, 106, 865-864.
- Chae S., Song J., Suh H., Jung H., Lim H., Hwang S. (2000) Expression patterns of p27 Kip1 and Ki-67 in cholesteatoma epithelium. *Laryngoscope* 110, 1898-1901.
- Desloge R., Carew J., Finstad C. (1997) DNA analysis of human cholesteatomas. *Am. J. Otol.* 18, 155-159.
- Ergün S., Carsloo B., Zheng X. (1999) Apoptosis in meatal skin, cholesteatoma and squamous cell carcinoma of the ear. *Clin. Otolaryngol.* 24, 280-285.
- Goh E., Lee B., Wang S., Chon K., Kim Ch. (2001) Expression of telomerase activity in cholesteatoma otitis media. *J. Laryngol. Otol.* 115, 881-884.
- Kempainen H.O., Puhakka H.J., Laipalla P.J., Sipilä M.M., Manninen M.P., Karma P.H. (1999) Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 119, 568-572.
- Kojima H., Miyazaki H., Shiwa M., Tanaka Y., Moriyama H. (2001) Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length. *Laryngoscope* 111, 867-873.
- Kojima H., Miyazaki H., Tanaka Y., Shiwa M., Koga T., Moriyama H. (1999) Role of Bcl-xL protein in differentiation and apoptosis of human middle ear cholesteatoma epithelium. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125, 738-742.
- Lim D.J., Saunders W.H. (1972) Acquired cholesteatoma. Light and electron microscopic observations. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 81, 2-12.
- Lustig L., Jackler R. (1999) The history of otology through eponyms. II: The clinical examination. *Am. J. Otol.* 20, 535-550.
- Marena S.A., Aufdemorte T.B. (1995) Localization of cytokines in cholesteatoma tissue. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112, 359-368.
- Meyerhoff W.L., Truelson J. (1986) Cholesteatoma staging. *Laryngoscope* 96, 935-939.
- Nager G.T. (1993) Pathology of the ear and temporal bone. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Danzert S., Hildmann H., Sudhoff H. (2004) Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1, 6-24.
- Ottaviani F., Neglia C.B., Berti E. (1999) Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 119, 462-467.
- Park H.J., Park K. (1999) Expression of Fas/APO-1 and apoptosis of keratinocytes in human cholesteatoma. *Laryngoscope* 109, 613-616.
- Saleh H., Mills R. (1999) Classification and staging of cholesteatoma. *Clin. Otolaryngol.* 24, 355-359.
- Sasaki H., Huang C. (1994) Expression of cytokeratins 13 and 16 in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 110, 310-317.
- Sheikholeslam-Zadeh R., Decaestecker C., Delbrouck C., Danguy A., Salmon I., Zick Y., Kaltner H., Hassid S., Gabius H.J., Kiss R., Choufani G. (2001) The levels of expression of galectin-3, but not of galectin-1 and galectin-8, correlate with apoptosis in human cholesteatomas. *Laryngoscope*, 111, 1042-1047.
- Soldati D., Mudry A. (2001) Knowledge about cholesteatoma, from the first description to the modern histopathology. *Otol. Neurotol.* 22, 723-730.
- Stammberger M., Bujia J., Kastenbauer E. (1995) Alteration of epidermal differentiation in middle ear cholesteatoma. *Am. J. Otol.* 16, 527-531.
- Sudhoff H., Liebehenz Y., Aschenbrenner J., Jung J., Hildmann H., Dazert S. (2003) A murine model of cholesteatoma-induced bone resorption using autologous dermal implantation. *Laryngoscope* 113, 1022-1026.
- Tokuriki M., Noda I., Saito T., Narita N., Sunaga H., Tsuzuki H., Ohtsubo T., Fujieda S., Saito H. (2003) Gene expression analysis of human middle ear cholesteatoma using complementary DNA arrays. *Laryngoscope* 113, 808-814.
- Tos M. (2000) A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope* 110, 1890-1897.
- Watabe-Rudolph M., Rudolph K.L., Averbek T., Buhr T., Lenarz T., Stover T. (2002) Telomerase activity, telomere length, and apoptosis: a comparison between acquired cholesteatoma and squamous cell carcinoma. *Otol. Neurotol.* 23, 793-798.
- Yetiser S., Satar B., Aydin N. (2002) Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 α in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Otol. Neurotol.* 23, 647-652.

