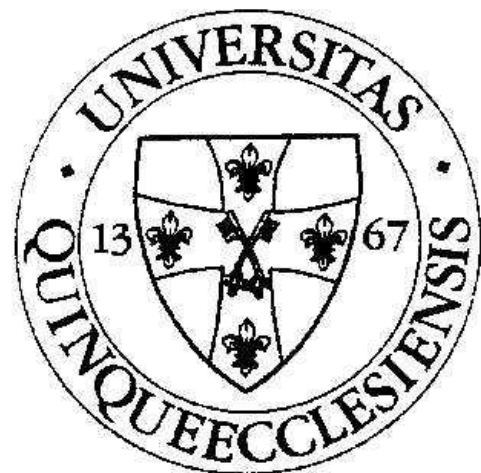




Pécs, 1883

Király Street with the University Church

*A krónikus rhinosinusitis
patofiziológiája, diagnosztikája
és modern kezelése*



Dr. Gerlinger Imre

PTE ÁOK

Fül-orr-gégészeti &
Fej-nyaksebészeti Klinika



A krónikus rhinosinusitis definíciója

A krónikus rhinosinusitis olyan, különböző eredetű gyulladáshoz vezető folyamatok következménye, mely egyaránt érinti az orrüreg és az orrmelléküregek nyálkahártyáját és legalább 12 hete fennáll.

A betegség nem az elhúzódó illetve nem gyógyuló akut vírusos/bakteriális rhinosinusitis következménye, hanem – a patofiziológiát illetően – egy teljesen külön megbetegedés.

?Akut recurrens RS következménye?



KRS-P és KRS + P



**Krónikus
rhinosinusitis**
(IL-8↑, IL-3↑,
TGFβ↑)

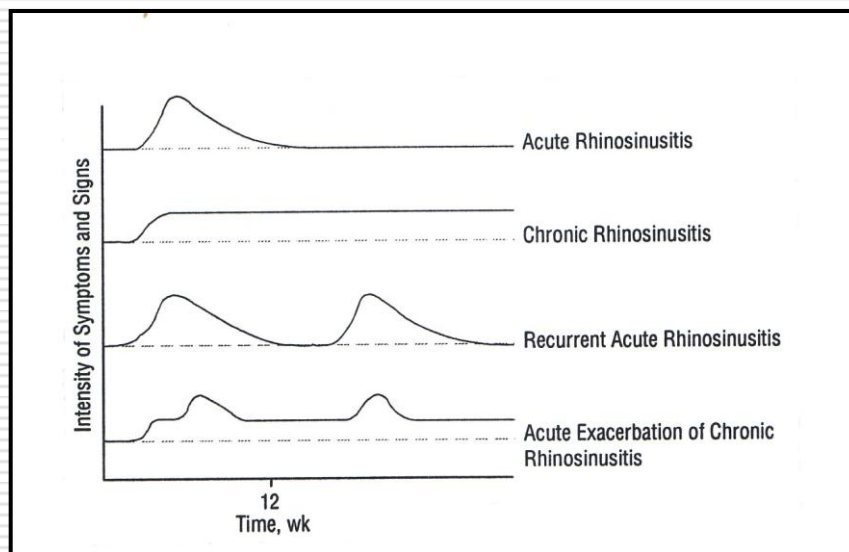
Orrpolyposis
(IL-5↑, IL-13↑
TGFβ↓, eo↑),
local IgE ↑

Egyik kórkép patofiziológiája sem tisztázott minden részletet illetően !!



A KRS epidemiológiája

- ❑ Az USA-ban 20.9 million KRS-el kezelt beteg él (2002)
 - ❑ Prevalenciát illetően a 2. leggyakoribb krónikus kórkép
 - ❑ Az ambuláns betegforgalom 14,2 %-át teszi ki (2002)
 - ❑ 2609 \$/ beteg/év, összes költség: 4.3 milliárd \$ /év
 - ❑ Életminőség probléma, zavaró tünetekkel, a mindennapi életvitelt nagymértékben befolyásolja
-
- ❑ 2 nagy csoport:
 - akut***: infekciós eredet, 4 héten belül gyógyul
 - krónikus***: gyulladásoz folyamatok eredménye, legalább 12 hétig tart



A rhinosinuszitisek osztályozása (European Position Paper on RS and NP, 2007)



Egészséges
középső orrjárat



Akut virális
(nátha)



Akut
bakteriális



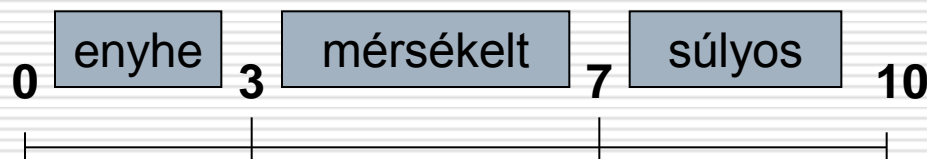
KRS-P



KRS+P



AFRS



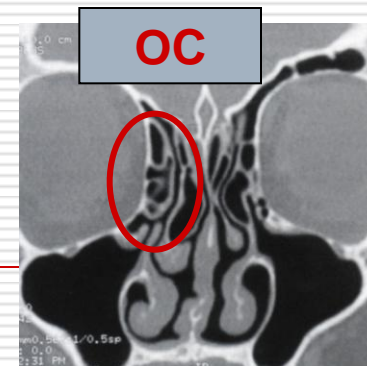
Mennyire megterhelőek a tünetek ? (VAS)



A krónikus rhinosinuszitisek patofiziológiája

- ❑ Az ostiomeatalis complex (OC) obstrukciója
- ❑ „Epithelium sérülés” elmélet (*Tos*, 1977, KRS+P)
- ❑ Biofilm képződés, osteitis – állandó krónikus infekció
- ❑ Allergia és egyéb immunológiai elváltozások
- ❑ Szuperantigén elmélet (*Staphylococcus aureus*, KRS+P)
- ❑ Eosinophil sejtes gyulladást indukáló kolonizáló gombák (KRS–P and KRS+P, *Ponikau* 2004)
- ❑ Metabolikus zavarok (aszpirin érzékenység)

Az „ostiomeatalis complex” elzáródását követő folyamatok (az 1980-as-90-es évek népszerű elmélete)



Arcüregi és/vagy homloküregi elváltozások (OC elzáródás)

pCO₂↓,
orrváladék pangás
substance P↑



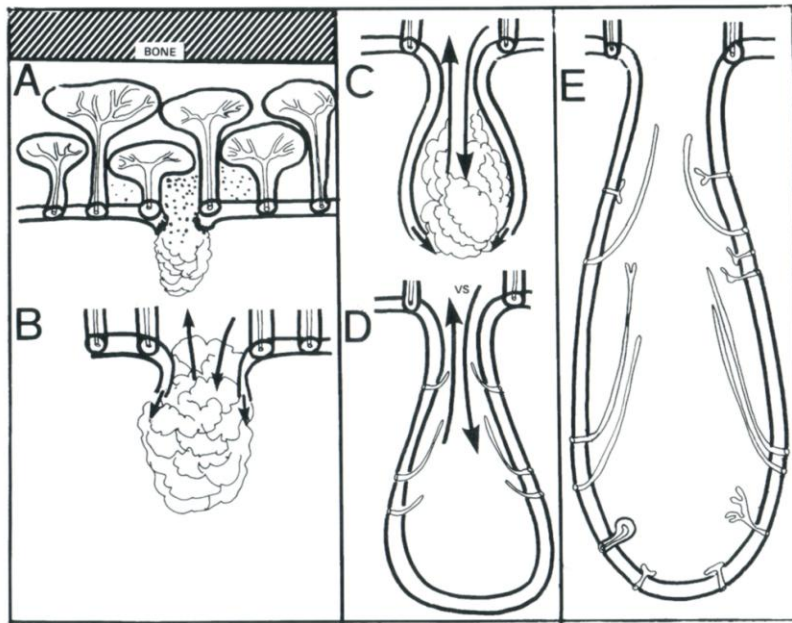
nyálkahártya gyulladás és
hipertrófia,
nyák viszkozitása nő

opsoninok↓,
fagocitózis↓,
proteolitikus enzimek
felszabadulása

ciliáris károsodás,
nyákpangás, szaprofita anaerób infekció



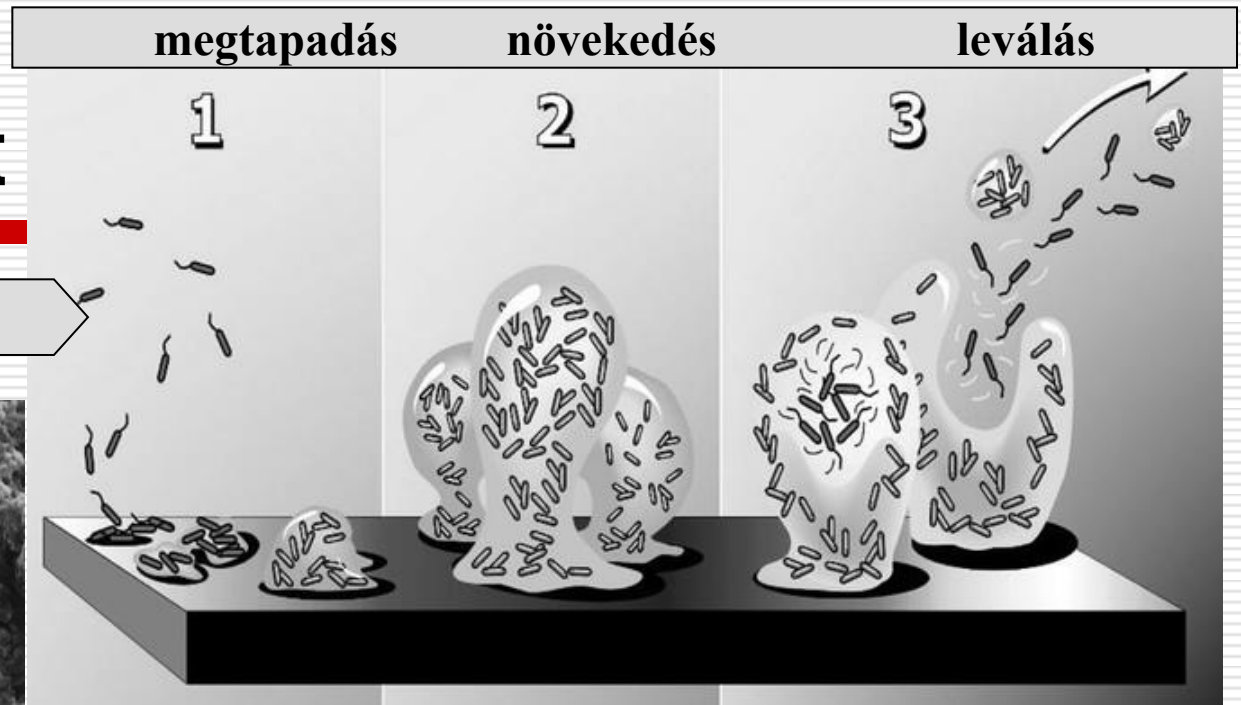
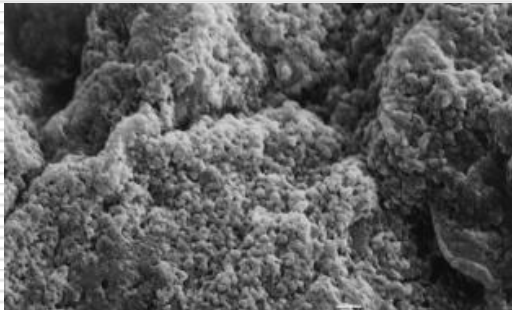
A polipképződés „epithel ruptúra” elmélete (M. Tos, 1977)



- A.** A gyulladt nyálkahártya oedemája és sejtes infiltrációja, epithel ruptúra, a lamina propria kitüremkedése.
- B.** Hámosodás a szélek felől.
- C.** Erek benövése.
- D.** Új mirigyek képződése és növekedése.
- E.** Mirigyek és erek további növekedése.

Biofilm elmélet

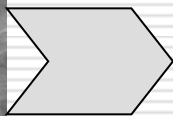
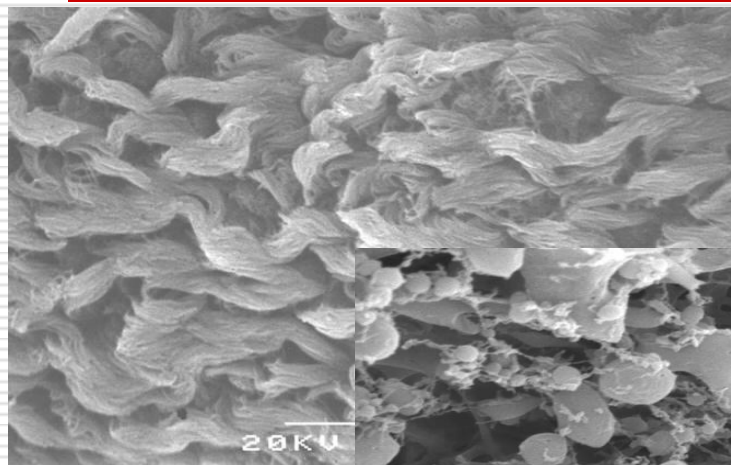
A biofilm életrciklusa



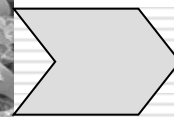
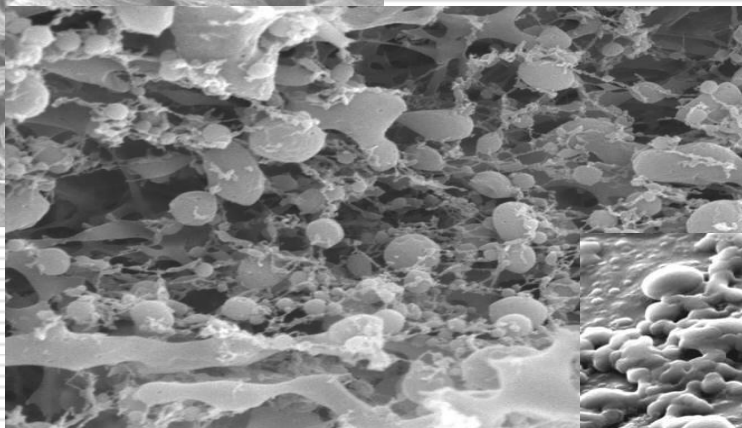
- ❑ A biofilmek jelenlétét számos humán infekciós kórképben igazolták.
- ❑ Polimer (glikokalix) alapanyagban zártan élő kórokozók. A polimer matrix nedves élő vagy élettelen felszínhez tapad.
- ❑ A matrixban élő kórokozók rezisztensek, phenotípusukat illetően különböznek a plankton formájú (free-floating) kórokozóktól.
- ❑ Az immunválaszért és a tünetekért a plankton formájú kórokozók felelősek.
- ❑ Csökkent metabolizmus, dinamikus környezet, 3 dimenziós szerkezet vízcsatornákkal, kommunikáció kémiai szignálokkal



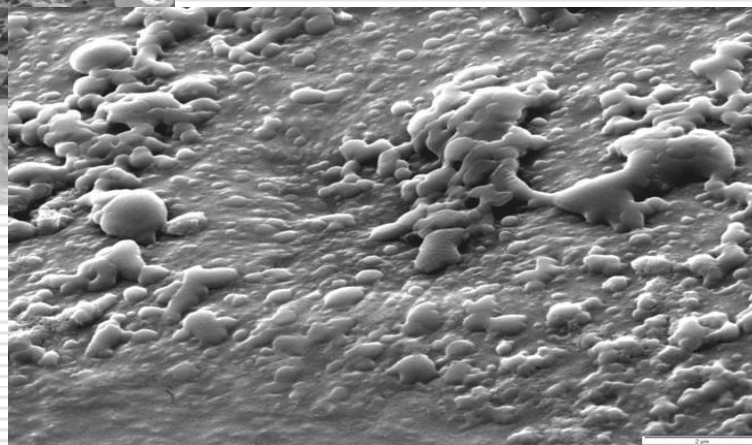
Scanning electron mikroszkópos felvételek a biofilmről KRS esetében



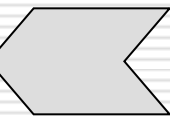
ép orrnyálkahártya



a biofilm 3 dimenziós
struktúrája



glicocalixba ágyazott
kórokozók

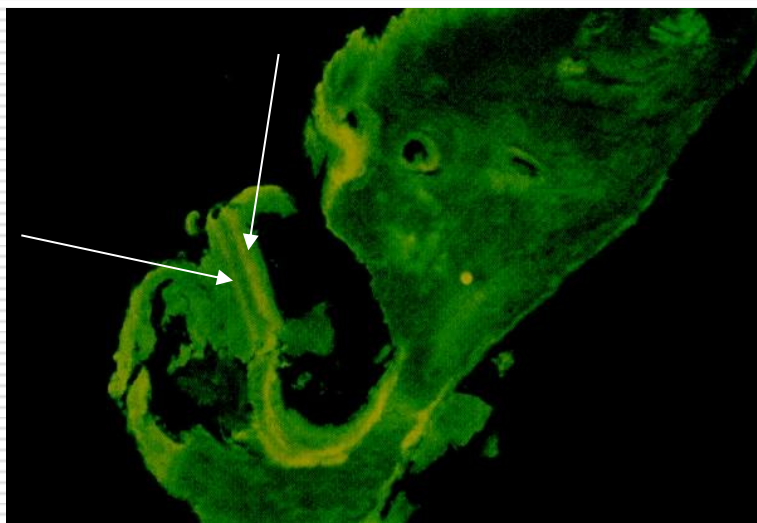




Osteitis – a melléküregek csontos falának érintettsége KRS eseteiben



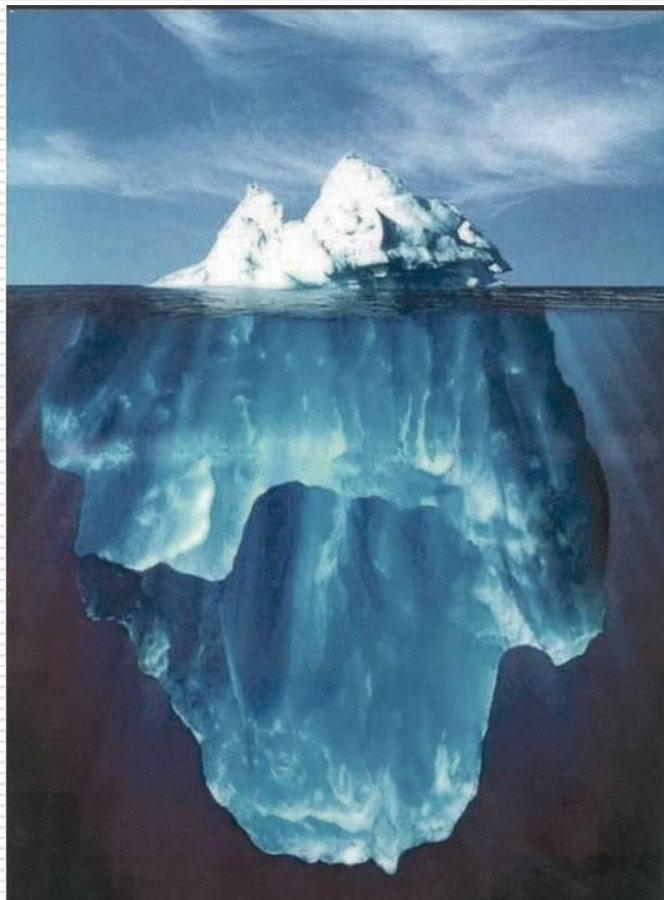
- Baktériumot még nem izoláltak a csontfalakból (KRS)
- Indukálhatnak a kórokozók csont újraképződést? Szerepük a krónikus folyamat fenntartásában?
- Okozhatnak valódi infekciót?



Humán rostacsont fluorescens
fénymikroszkópos
felvétele 2 hét különbséggel adott jelölt
doxiciklin és demeklociklin kezelést
követően.
Intenzív csontújraképződés????



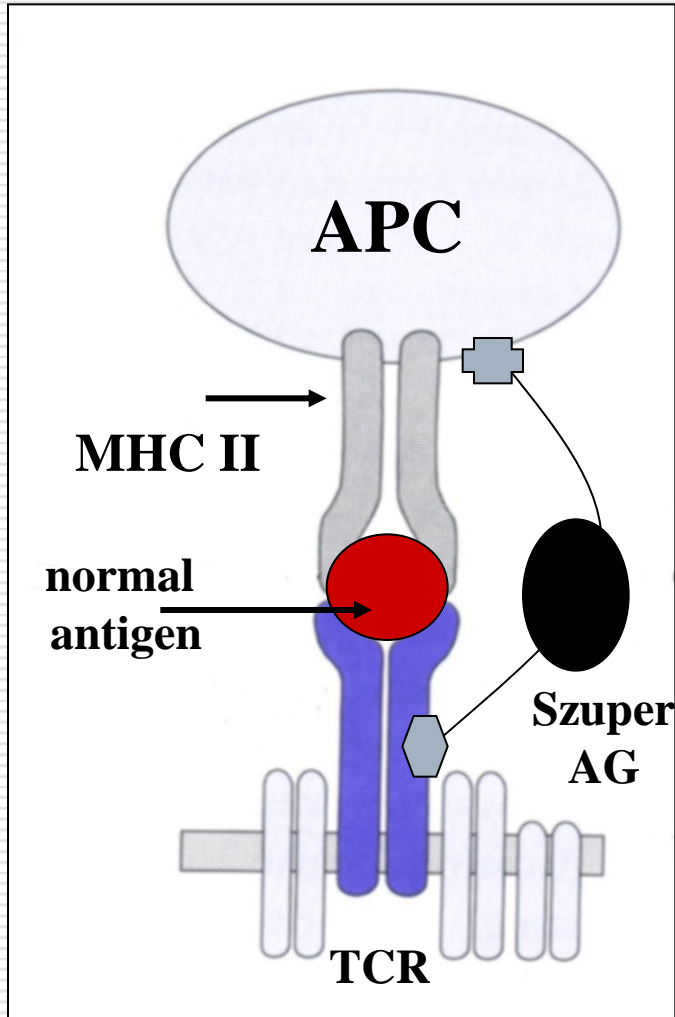
Osteitis



Krónikus rhinosinusitisben a nyálkahártya-elváltozások a jéghegy csúcsára utalhatnak !

A mélyben csontfolyamat húzódhat meg !!

Szuperantigén elmélet (KRS+P) (Staphylococcus aureus exotoxin)



- ❑ Erőteljes T-sejt mitogének, képesek megváltoztatni a normál immunválaszt
- ❑ Kikerülnek a normál antigén feldolgozást a makrofágokon (APC) belül
- ❑ MHC II molekulán kívül egy fehérjekötő árokhoz kapcsolódnak
- ❑ Továbbá kötődnek a TCR egy viszonylag állandó szakaszához a β -láncon kívül.
- ❑ Aktiválhatják a T-sejtek 30 %-át
- ❑ KRS+P : \uparrow IL-5 és IL-13, eosinophilia, oedema, polipképződés
- ❑ Szuperantigének: orrpolipózisos betegek 50 %-ában kimutathatók
- ❑ Kolonizáló Staphylococcus aureus: az átlag populáció 20 %-ában kimutatható.



Szuperantigének orrpolipózisban (*Staphylococcus aureus* exotoxins)



Erőteljes agresszív exotoxinok !
Szinergizmus feltételezhető az
eosinophil gombás rhinosinusitis
és a biofilm elmélettel !



Gombás rhinosinuszitisek osztályozása

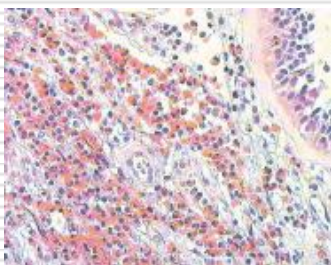
☐ Nem-invazív

1.1 szaprofita (kolonizáció)

(pörkök, olaj, kenőcs)

1.2. fungus ball (mycetoma)

1.3. **eosinophil sejtek által mediált formák**



1.3.1. **EFRS (eosinophyl fungal RS)**

1.3.2. **AFRS (allergic fungal RS)**

(mindkettő szisztémás reakció a gombák ellen)

AFRS = EFRS plusz IgE mediált)

☐ Invazív

2.1. akut fulmináns

2.2. krónikus lefolyás (Szudán)

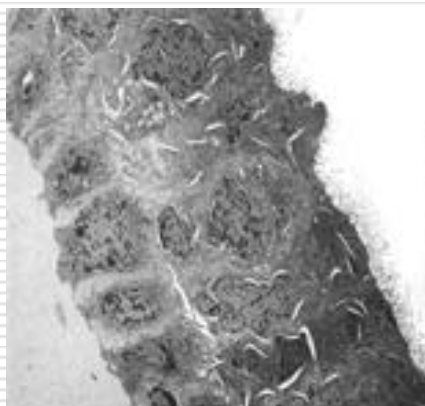
2.3. krónikus granulomatózus folyamat



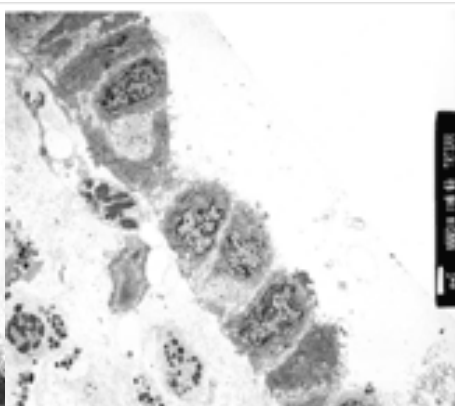
Eosinophil gombás rhinosinusitis (EFRS) Ponikau elmélete– Mayo Klinika, 1999-



Szöveti eosinophilia



ép epithelium



KRS
epithelium





Eosinophil gombás rhinosinusitis (EFRS)

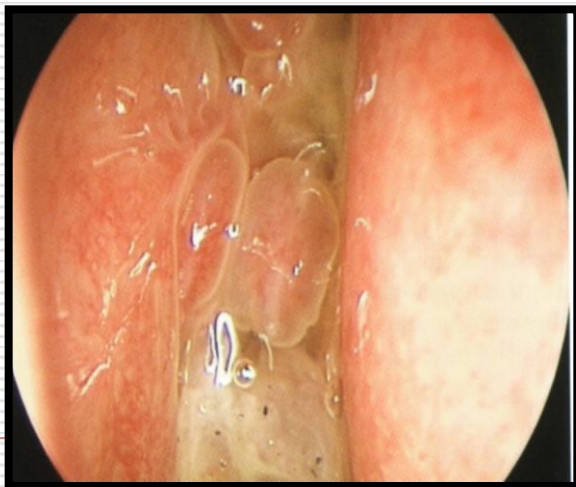
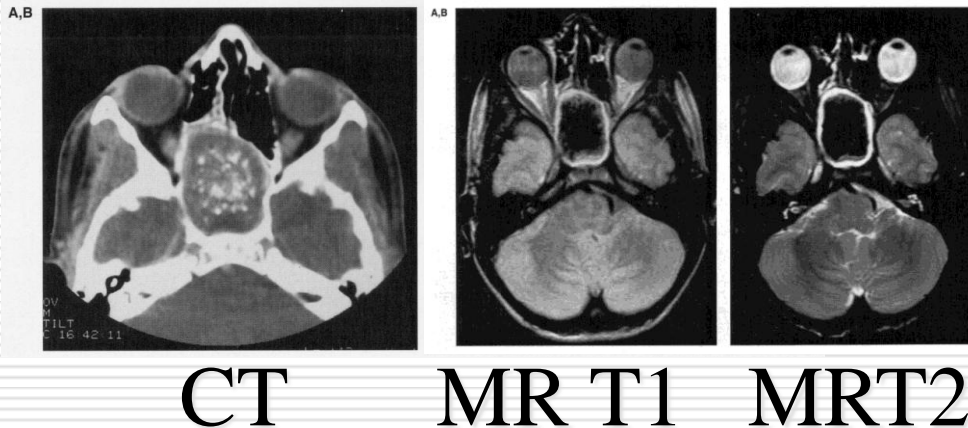


A korábbi években a betegség okát nem a nyákban, hanem a polypok ill. a nyálkahártya felszínén keresték.



AFRS

(allergiás gombás rhinosinuszitis)



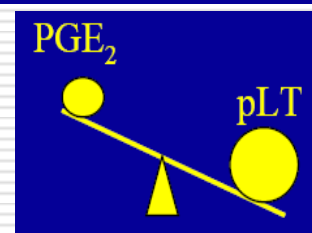
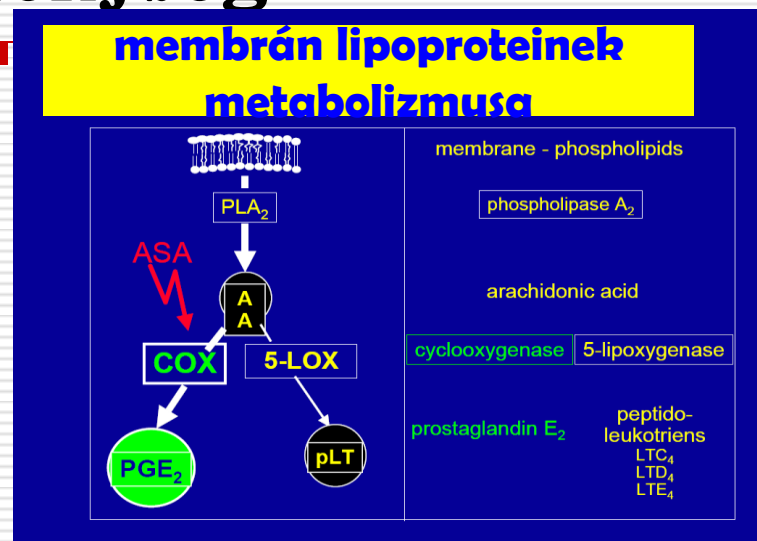
AFRS jellemzői:

- Nem-invazív, gombafonalak az eosinophil sejtek között (Charlot-Leyden crystals)
- Orrpolipózis
- Jellegzetes CT/MRI
- Immunkompetencia
- Gomba ellenes allergia (Alternaria elleni IgE ↑)



Aszpirin érzékenység

- Az aszpirin érzékenység általában orrpólipózissal társul. A betegek többsége aszthmás is. Gyakori a polipózis műtét utáni korai recidívája.
- COX által szabályozott prosztaglandin szintézis csökken, következésképpen a membrán lipoproteinek lebomlása az interleukinok felé tolódik (LT↑).



- A deszenzitizáció sikeres lehet, hosszú távon kis dózisú aszpirin adása eredményes, az adagolás megszüntetése recidívához vezet.

Liu, Arch Otorhinolaryng HNS, 2002

Gosepath: Arch Otorhinolaryngol HNS, 2001



Melyik elmélet igaz ?



- A KRS valószínűleg multifaktoriális betegség.
- Egyetlen teória nem tudja megmagyarázni a patofiziológiai történéseket.
- További intenzív kutatómunka szükséges!



A KRS-el társuló további hajlamosító tényezők



Szisztémás okok	Helyi okok	Környezeti okok
<ul style="list-style-type: none">• Allergiák• Asthma• Immundeficiencia, sérült immunitás• Mukociliáris károsodás• Genetikai ok/kongenitális• HLA antigének expressziója orrpolipózisban• Endokrin okok• GCR, helyi cobactery pylory	<ul style="list-style-type: none">• Anatómiai okok• Tumorok• Fogászati eredet	<ul style="list-style-type: none">• Kórokozók (vírus, baktérium, gomba)• Gyógyszerek (aszpirin, NSAID)• Trauma• Iatrogen ok: műtét, NG-tubus• Dohányzás, alacsony kereset, fatüzelés

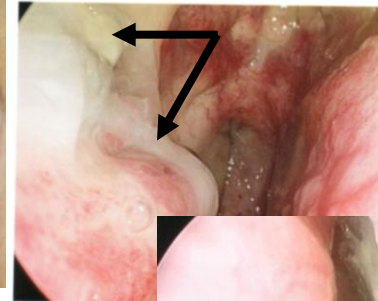
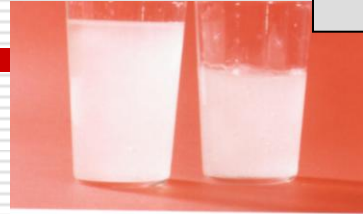


KRS vezető tünetei

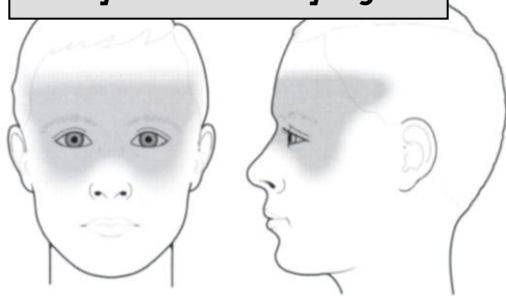
1. Orrdugulás



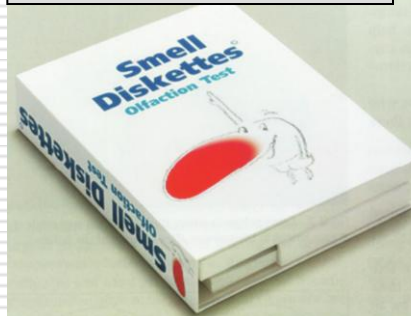
2. Váladékozás előre, hátra



3. Arcfájdalom,
nyomásérzékenység



4. Szaglászavar





A vezető és kísérő tünetek megoszlása KRS-ben

Vezető tünetek

- Orrdugulás (94%)
- Orrváladékozás (82%)
- Arcfájdalom,
nyomásérzékenység (85%)
- Szaglászavar (68%)

Kísérő tünetek

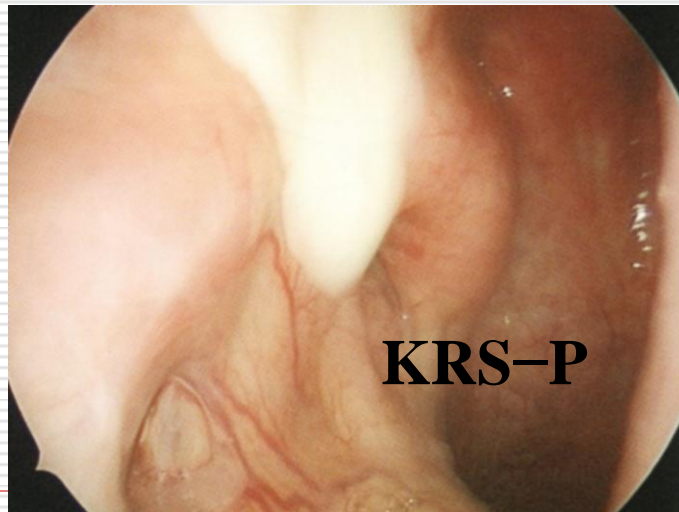
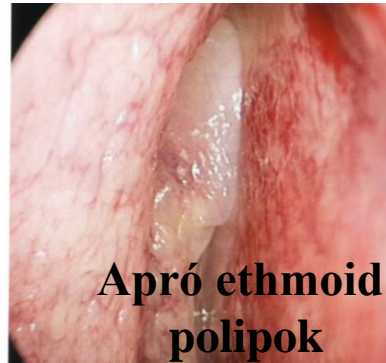
- Fejfájás (83%)
- Nyomásérzés a fülben (68%)
- Halitosis (53%)
- Fogfájdalom (50%)
- Köhögés 65%)
- Láz (33%)
- Fáradékonyság (84%)

Fokkens W, Lund V.: Rhinology, 2007.



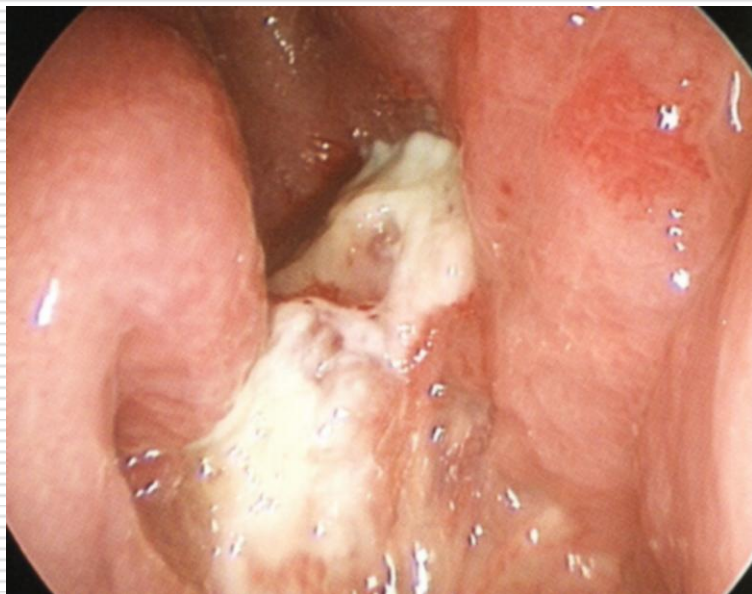
Endoszkópia

(orrvizsgálat, citológia, biopszia és bacteriológia,
mucociliáris funkció, rinomanometria, szaglás vizsgálata)





Biopszia - gyanú esetén ! Szövetteni vizsgálat - műtét után !



adenocarcinoma

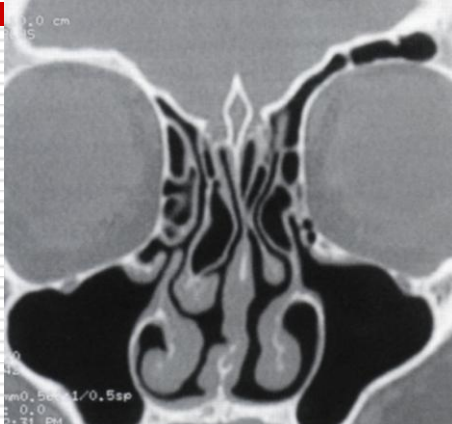


neurofibroma

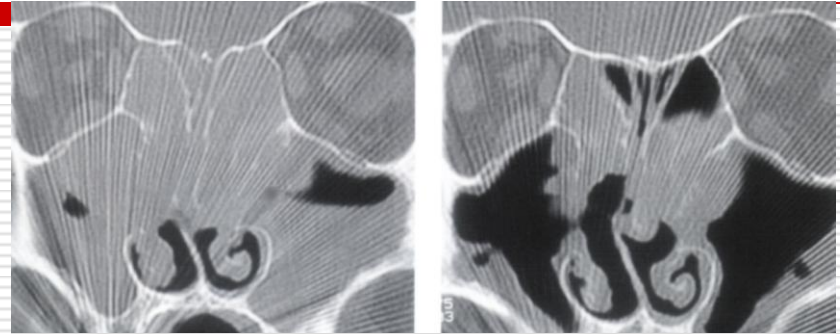


Radiológiai vizsgálatok

(műtét CT felvétel nélkül ne történjen)



kóros eltérés
nélküli CT



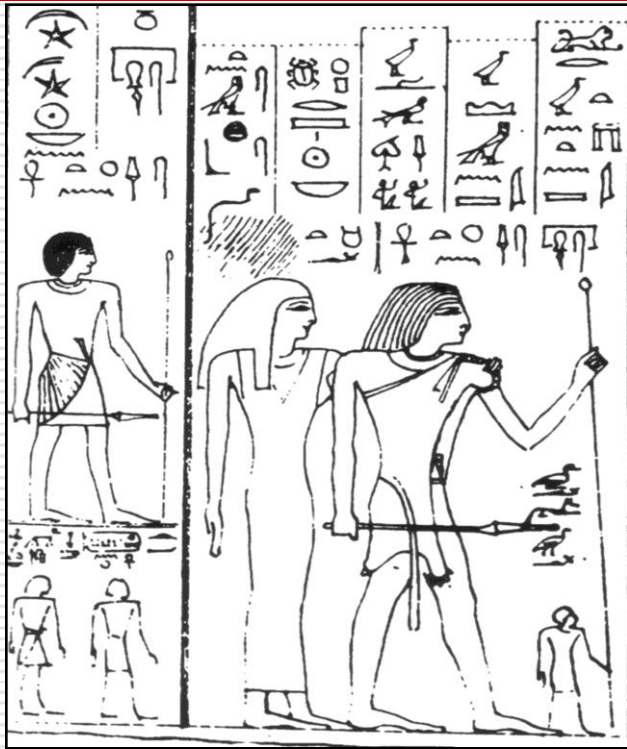
preoperatív szteroid kezelés hatása



CT felvételt a gyógyszeres terápiát
követően kérjünk



Orrpolipózis kezelése az ősi Egyiptomban (5000 évvel ezelőtt)

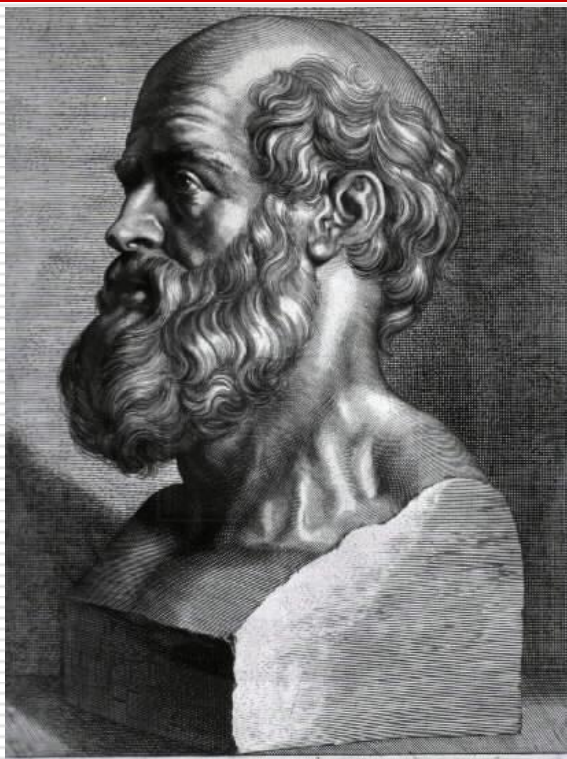


„ő segített a király orrbaján...”

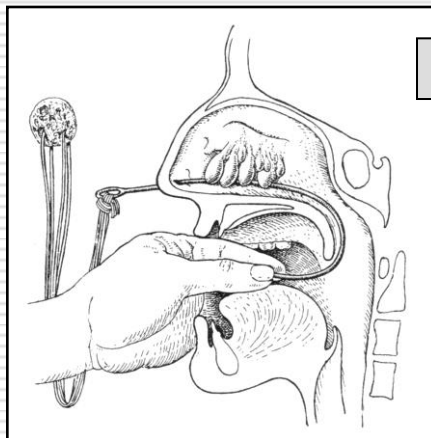
- ❑ Ni-Ankh Sekhmet
- az első ismert rhinológus
és híres betege: Suhara
Egyiptom királya
- ❑ Polipok: „ az orrból eredő
szőlőfürtök”
- ❑ Sekhmet és felesége hálából
a király sírkövére faragva



Orrpolipózis kezelése Hippocrates korában (460 b.c.-370 b.c.)

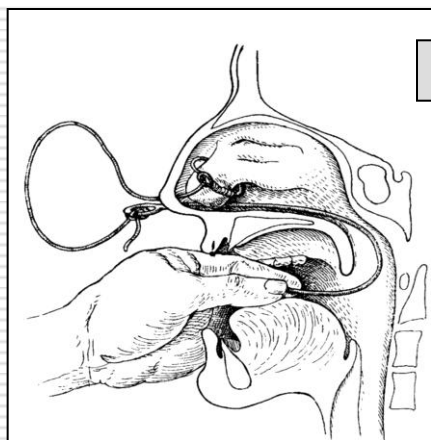


P.P. Rubens szobra, 1638
(National Library of Medicine, London, UK)



1.

„szivacs” technika
számos apró polip
esetében



2.

„hurok” technika
szoliter polip
esetében

rézpor alkalmazása,
olajjal és mézzel átitatott
sztentek használata.

Római kor – nem „szennyezték” be kezüket az orvoslással, ezt a mesterséget szolgák és külföldiek gyakorolták



Galenus, 129-200,
adstringensek lokálban,
Marcus Aurelius orvosa volt

Arabok – a sebészeti ténykedést lenézték, a belgyógyászati tevékenysget értékelték



Albucasis of Cordoba, 936-1013
kauterezés, ollók, horgok,
ecetes öblítés



Középkor, reneszánsz

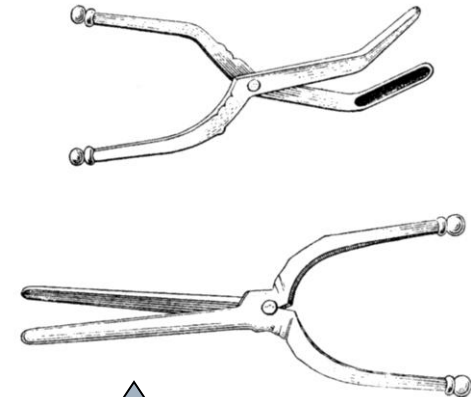


„Orrműtét a középkorban”
12. századi angol táblanyomat,
Bodleian Library Oxford, UK



GABRIEL FALLOPIUS.
Anatom. Prof. Patavij

1523-1562

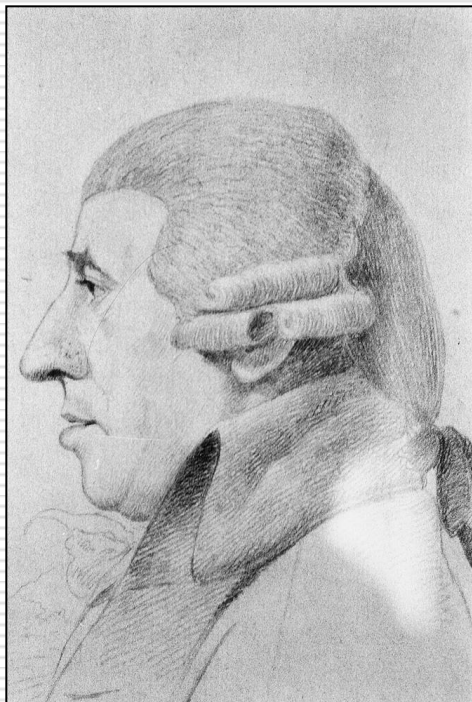


Fallopius által használt
fogók és hurok





Joseph Haydn (1732-1809) – orrolipózis kezelése 18. században

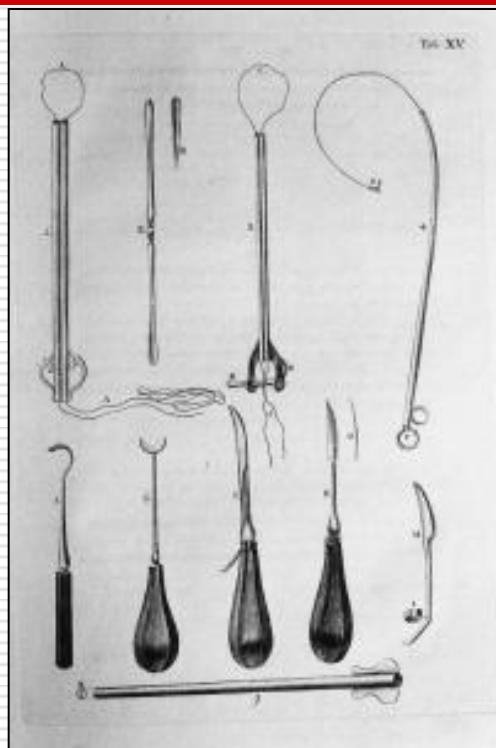


George Dance tusrajza (1794).
Haydn Múzeum, Bécs, Ausztria.

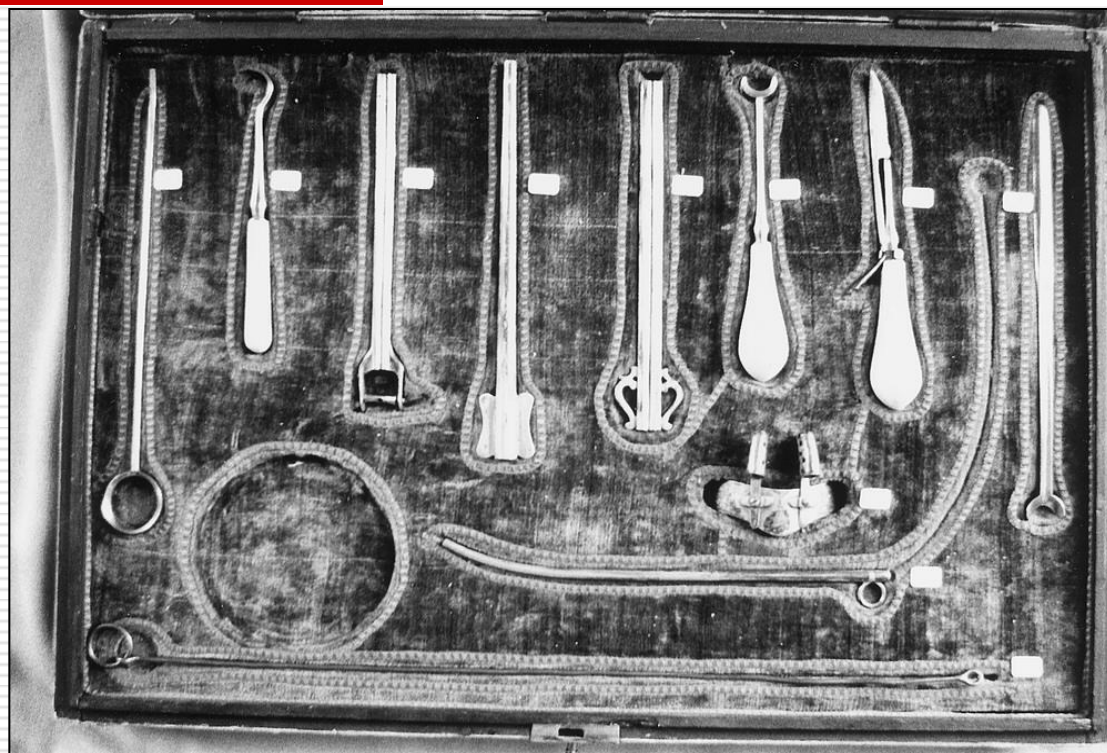
- 1761-től Eisenstadtban az Eszterházy család alkalmazottja (zeneszerző és karmester).
- Az 1780-as években 3 polip ligatúrán esett át Eisenstadtban (sebész: dr. Leo Koch).
- A 4. polipektómiát dr. Johann Alexander Brambilla, II. József császár udvari orvosa végezte Bécsben, 1790 körül.



Dr. Brambilla műszerei, melyeket a 4. polipektomia során használt



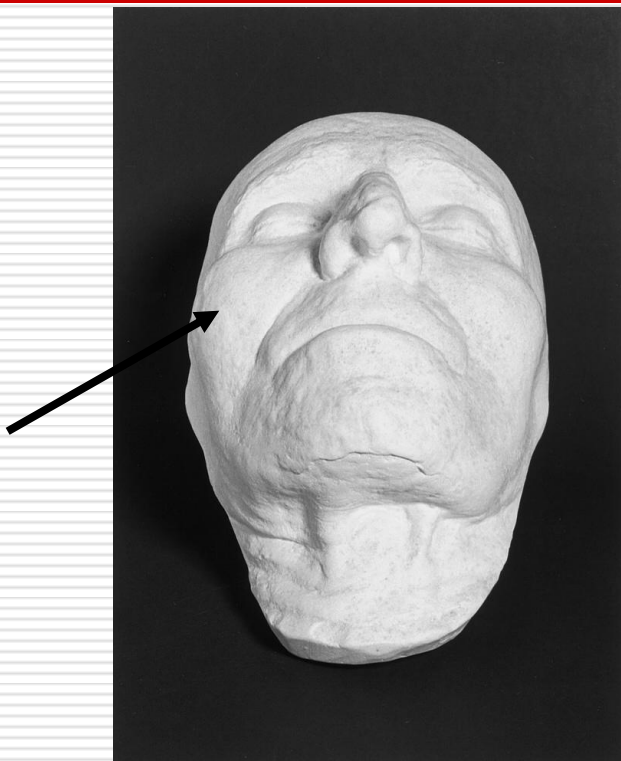
"Instrumentarium Chirurgicum Viennense"
XV. asztal(1781), Institute of Medical History
Bécs, Ausztria



Orrsebészeti műszerek asztala
„Red Box XIII *pro polypis narium*”
Institute of Medical History, Bécs, Ausztria



Dr John Hunter 1792-ben javasolt újabb polipektómiát, azonban Haydn visszautasította.



Gipszlenyomat Haydn halotti maszkjáról
Haydn Múzeum, Eisenstadt, Ausztria

- Anna Hunter volt a tolmácsolója Haydn dalainak és az Angol Canzonettáknak (Hob.XXVIa Nos. 25-30).
- A korábbi műtétek valószínűleg szkeptikussá tették Haydn-t.
- A halotti maszkon a jobb arcfél prominens elődomborodása.



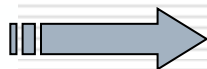
A KRS korszerű kezelése – vegyük figyelembe a beteg elvárásait !



Műtét (FESS),
rendszeres betegkövetés!



Per os szteroid,
? gomba ellenes szerek

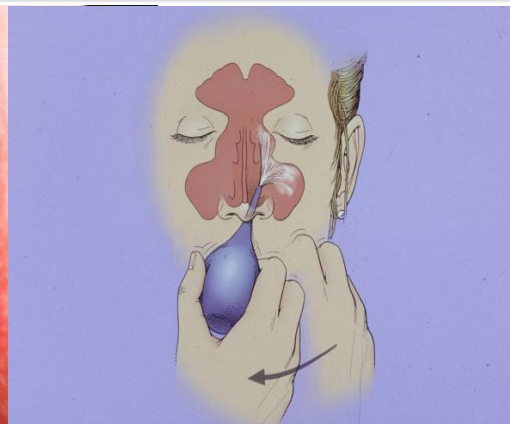
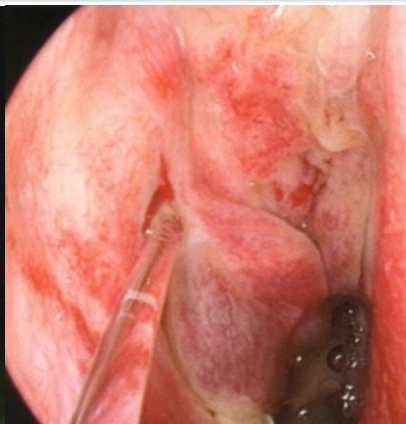


Gyógyszeres kezelés (orrcsepp,
antihisztamin, antibiotikum ha
indokolt, szteroid orrspray)



Használjuk ki a gyógyszeres kezelés lehetőségeit

(szteroid spray/per os, orrcsepp, orróblítás,
antibiotikum sz. e., ?gomba ellenes öblítés, allergia/asthma kezelése)





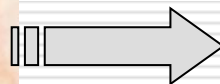
Szteroid orrspray és gomba ellenes orrmosó alkalmazása



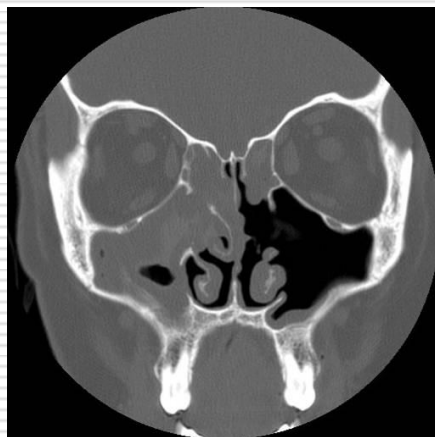
előtte



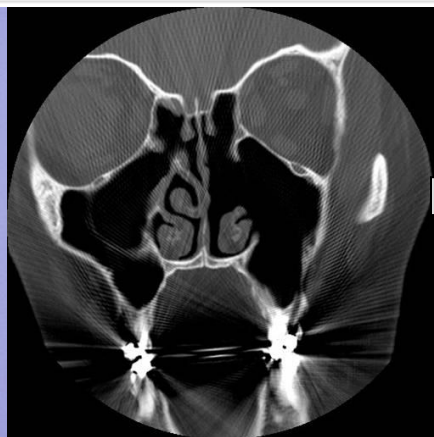
utána



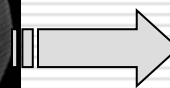
**Szteroid spray
hatása műtét előtt**



előtte



utána



**Amphotericin B
tartalmú
orrmosó hatása
(100 mg/l fiz. só,
20 ml napi kétszer)**



Antibiotikumok alkalmazása



- Rekurrens KRS+P műtétet követően.
- Krónikus folyamat akut fellángolásai során !
- Fontos: antibiotikumok rutinszerű adása KRS-ben felesleges (rezisztencia !)
- Gondoljunk a patofiziológiára!



A gyógyszeres kezelés további lehetőségei KRS-ben

- Nyálkahártya lohasztók (rhinitis medicamentosa !, orrmosó is egyenértékű)
- Mucolyticumok
- Antihistaminok (sokszor feleslegesen adják, de orrpolypozisban mérsékli a tüneteket, de a polypok méretét nem befolyásolja)
- Bakteriális sejtfalkivonatok (acut exacerbációk száma csökken)
- Immunmodulatorok (makrolidok)
- Capsaicin (gátolja a substance P-t)
- Furosemide (gátolja a Na^+/Cl^- transzport csatornát)
- Leukotrien antagonisták (krónikus gyulladást mérsékli)
- Phytotherápia



Műtét – milyen alapvető elveket kövessünk ?

- Szabaduljunk meg a nyáktól !
- Melléküregek irrigálása műtét során !
- Melléküregek szellőztetése fontos !
- Nyálkahártya integritását őrizzük meg !
- Betegkövetés jelentősége, pörkök eltávolítása, kenőcsök mellőzése.
- Tartsuk az eosinophil sejtszámot alacsonyan!
- Az első műtét legyen alapos és tökéletes, előzzük meg lehetőleg a revíziókat !





FESS – orrpolypok/hipertrofizált nyálkahártya eltávolítása, ventilláció biztosítása





Algoritmus KRS nehezen kezelhető, visszatérő tünetekkel járó eseteiben

Műtéti revízió

Észlelt sebészi problémák korrigálása



**Szteroid orrspray – Amphotericin B orrmosó/spray
Ismételt orröblítések (Sterimar)**



**6 hét után: szükség esetén specifikus immunterápia
Aszpirin deszenzibilizáció**



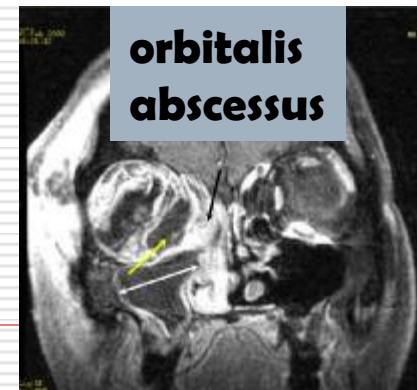
Visszatérő purulens infekciók során: kis dózisú makrolid terápia



KRS komplikációi 1. (orbitális)

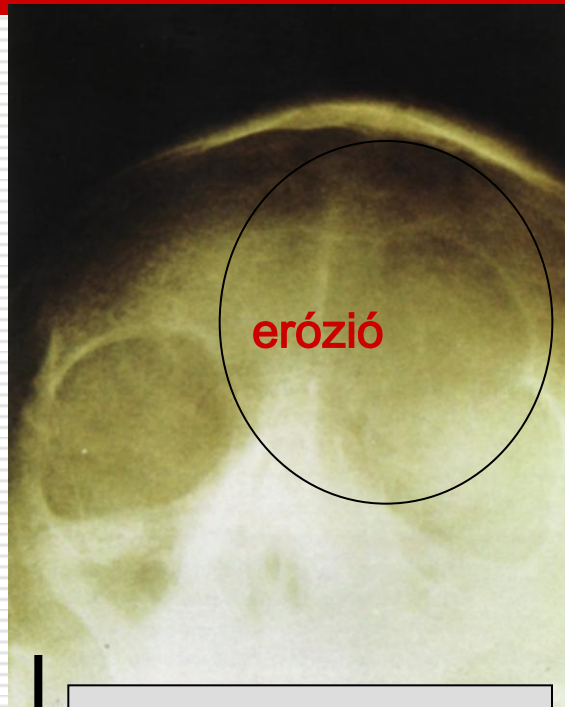


periorbitalis cellulitis,
orbitalis cellulitis,
subperiosteális
és orbitalis tályog

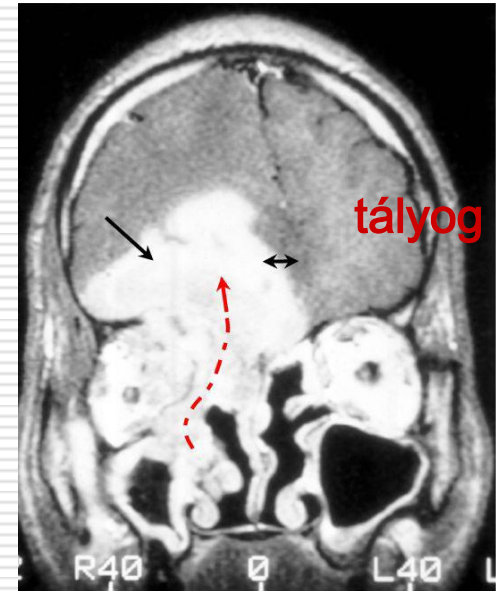




KRS komplikációi 2. (csontot érintő és endokraniális)



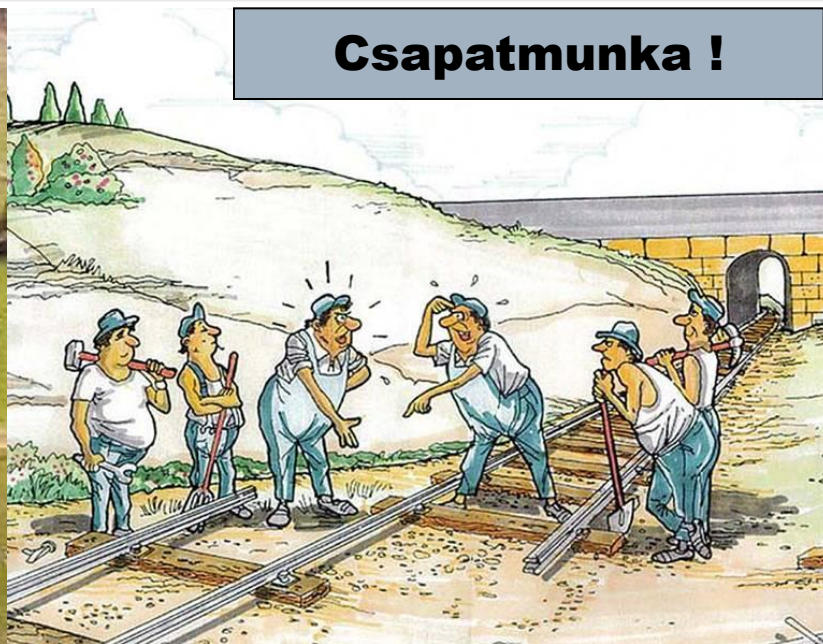
csont erózió -
osteomyelitis



subduralis tályog,
cerebritis,
agytályog,
sinus cav. thr.



KRS eredményes kezelése - „nehéz meccs”. Társszakmák bevonása hasznos lehet !



háziórovos, allergológus, pulmonológus,
gyermekgyógyász, radiológus, idegsebész



Köszönet az érdeklődésért !

