

Инфламаторни механизми код носно-синусне полипозе

Александар Перић^{1,2}, Данило Војводић^{1,3}

¹Медицински факултет, Универзитет одбране, Београд, Србија;

²Клиника за оториноларингологију, Одељење ринологије, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

³Институт за медицинска истраживања, Одељење клиничке и експерименталне имунологије, Војномедицинска академија, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Носно-синусна полипоза је хронично запаљењско обољење слузокоже носа и параназалних синуса које се одликује пролапсом едематозне слузокоже, најчешће из предела предњег етмоида. Основне хистолошке одлике су пролиферација псеудослојевитог респираторног епитела, задебљање базалне мембране, фокална фиброза и еозинофилна и лимфоцитна инфилтрација ламине проприје. Иако етиологија ове болести није позната, у научним круговима преовладавају два гледишта која није могуће раздвојити: „хипотеза стафилококних суперантигена“ и „хипотеза нарушене имунске баријере“. Мада прецизни механизми њеног настанка нису разјашњени, познато је да је носно-синусна полипоза удружена с интензивним хроничним запаљењем, праћеним поремећајима у регулацији хемотаксе, миграције, активације и функције еозинофила. Бројни цитокини, хемокини и адхезиони молекули су укључени у регулацију ових сложених механизма. Након процеса активације, еозинофили стварају и ослобађају ензиме који оштећују ткиво слузокоже и доводе до њеног ремоделовања. Хиперактивни еозинофили ослобађају нове количине хемокина и цитокина, чиме привлаче нове еозинофиле ка месту запаљења, и на тај начин учествују у одржавању хроничне запаљењске реакције.

Кључне речи: носно-синусна полипоза; етиопатогенеза; патохистолошка анализа; цитокини; хемокини

УВОД

Термин „полип“ се односи на макроскопску појаву петељкастог израштаја који полази с површине слузокоже и проминира ка лумену неког шупљег органа. Међутим, у контексту хроничног риносинуситиса, термин „полип“ се односи на бенигни, негрануломски, инфламаторни израштај обложен слузокожом дисајних путева, који је смештен у шупљини носа, односно параназалних синуса. Дакле, носне полипе треба посматрати као инфламаторне израстине хиперпластичне респираторне слузокоже носне шупљине и параназалних синуса [1]. Најчешће воде порекло од хронично упалене слузокоже предњег етмоида, одакле се протежу између средње носне шкољке и латералног зида носне дупље до заједничког носног ходника, при чему доводе до симптома као што су носна опструкција, ослабљено чуло мириса или његов губитак (*hyposmia, anosmia*), слузава секреција из носа и/или постназална дренажа и др. [1]. Неколико хистопатолошких одлика раздваја полипе који настају у оквиру хроничног риносинуситиса од других полипоидних лезија у носу и параназалним синусима. Хиперплазија респираторног епитела, задебљана базална мембрана, стромална фиброза, а посебно густ инфламаторни инфилтрат ламине проприје, који се састоји углавном

од еозинофила, а у мањој мери од лимфоцита, плазмоцита и неутрофила, основна су патохистолошка обележја носно-синусне полипозе [2].

Према најновијим смерницама које је објавило Европско ринолошко друштво (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2012*), хронични риносинуситис се дефинише као запаљење слузокоже носа и параназалних синуса, типично са најмање два симптома, међу којима су осећај запушености носа, секреција из носа, осећај бола или притиска у пределу лица, смањење или губитак осећаја мириса, у периоду дужем од 12 недеља [3].

Заступљеност еозинофилних гранулоцита у носним полипима је интензивнија него код болесника с изолованим хроничним ринитисом [4]. С обзиром на чињеницу да је хронично еозинофилно запаљење одлика већине обостраних носних полипа, познавање механизма миграције, активације и функције еозинофила јесте кључ за боље разумевање етиологије и патогенезе носно-синусне полипозе.

ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА НОСНО-СИНУСНЕ ПОЛИПОЗЕ

Према тзв. фунгалној хипотези, носно-синусна полипоза се сматра производом ин-

Correspondence to:

Aleksandar PERIĆ
Klinika za otorinolaringologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11040 Beograd
Srbija
alexnet@sezampro.rs

тензивног имунског и запаљењског одговора слузокоже носа и параназалних синуса на антигене гљивица из рода *Alternaria* [5]. Улога гљивица у настанку носних полипа је предмет расправа. Учесталост гљивица у носном секрету и на површини слузокоже носа је у распону од 26,7% до 93% [6]. Данас већина аутора сматра да је овде заправо реч о гљивичној колонизацији слузокоже, а не о фактору који покреће запаљењску реакцију у ткиву. Мада је ова теорија у основи превазиђена, чињеница је да гљивице могу бити изазивачи неких облика хроничног риносинуситиса. Алергијски (еозинofilни) фунгални риносинуситис (АФР) је неинвазивно, хронично запаљење посредовано *IgE* антителима, које чини 5–10% свих облика хроничног риносинуситиса, а једна од манифестација ове болести је и постојање носних полипа [7].

Поремећаји у метаболизму еикосаноида, често удружени с неподношењем ацетилсалицилне киселине, такође су приказани као могући узрок носно-синусне полипозе [8, 9]. Појачано стварање проинфламаторних леукотријена и смањена производња антиинфламаторних простагландина представљени су као покретач патолошког процеса не само код болесника који не подносе ацетилсалицилну киселину, већ и код осталих особа с овим обољењем. Међутим, почетни ентузијазам у њеном прихватању је оповргла чињеница о изостанку ефеката инхибитора метаболизма леукотријена у лечењу носно-синусне полипозе.

„Хипотеза стафилококних суперантигена“ се заснива на гледишту да ентеротоксини које производе културе бактерије *Staphylococcus aureus* могу покренути снажан имунски одговор, активирајући неколико врста имунокомпетентних ћелија [10, 11]. Кључ је у „скретању“ ка *Th2* имунском одговору и снажној активацији *T* и *B* лимфоцита, еозинфила и мастоцита. Међутим, остаје нејасно зашто се ефекат стафилококних суперантигена јавља само код око 50% болесника с носно-синусном полипозом. Данас је актуелно гледиште да су стафилококни ентеротоксини више модификатори патолошког процеса него стварни етиолошки фактори [12]. Ови егзотоксини су способни да изазову снажно еозинфилно запаљење, као и синтезу мултиклонских *IgE*, што доводи до нагомилавања великих концентрација ових антитела у ткиву полипа. Мин (*Min*) и сарадници [13] су показали да стафилококни ентеротоксини имају снажан цитостатички ефекат у слузокожи параназалних синуса.

„Хипотеза поремећаја имунске баријере“ се заснива на претпоставци да садејство поремећаја механичке баријере (респираторног епитела са заштитном улогом носног секрета и мукоцилијарног транспорта) и поремећаја урођеног имунитета покреће запаљењску реакцију чији је крајњи исход носно-синусна полипоза [14]. Цилије респираторног епитела су веома активне структуре које се непрекидно померају фреквенцијом од око 1.000 покрета у минути [15]. Њихови покрети су синхронизовани и одвијају се у виду метахроничног таласа [15]. За нормалну функцију цилија је неопходно очување оптималног односа фаза *gel* и *sol*, као и биохе-

мијског и електролитног састава носног секрета [15]. Разне вирусне и бактеријске инфекције, удисање сувог и хладног или прегрејаног ваздуха, отровних гасова, дима и прашине, локална примена појединих лекова (кокаин, антибиотици и др.), као и урођени поремећаји мукоцилијарног транспорта, могу бити удружени с хроничним запаљењима параназалних синуса [15]. Ови урођени или стечени поремећаји воде повећаној колонизацији бактеријских микроорганизама, са ослобађањем штетних микробних агенаса, даљем оштећењу имунске баријере и покретању компензаторних имунских одговора [14]. Многе патогене бактерије колонизују површину носне слузокоже, стварајући биофилм. Он се састоји од скупина бактерија урођених у једну аморфну масу, састављену од ванћелијског гликокаликса који производе бактерије и који је испресецан бројним каналима кроз које циркулише вода [16]. Показано је да биофилм може допринети интензивирању запаљењске реакције. Случајеви носно-синусне полипозе при чему постоји биофилм удружени су с тежом клиничком сликом и лошијим терапијским одговором [16]. Агенци (антигени) које ослобађају бактерије су способни да активирају производњу медијатора имунског одговора у ћелијама респираторног епитела, што води даљој активацији *T* и *B* лимфоцита и њиховој пролиферацији [17]. Умножени лимфоцити у субепителијској слоју слузокоже дисајних путева стварају „псеудофоликуларне формације“, које представљају места даље производње проинфламаторних цитокина и хемокина, као и специфичних имуноглобулина. Продуковани *IgE* посредују у процесу дегранулације накупљених мастоцита, еозинфила и базофила и ослобађању цитотоксичних и вазоактивних медијатора, који доводе до даљег оштећења и ремоделовања носне слузокоже [17]. Скорије откриће присуства живих јединки *Staphylococcus aureus* у цитоплазми епителних ћелија носних полипа, али не и у епителним ћелијама слузокоже код хроничног риносинуситиса без носних полипа и у епителу здраве слузокоже, потврђује степен поремећаја локалне имунске баријере код особа оболелих од носно-синусне полипозе [18].

КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ

Приближно 20% болесника с хроничним риносинуситисом има носне полипе [19]. Носни полипи могу бити удружени са бронхијалном астмом, алергијским ринитисом, преосетљивошћу на ацетилсалицилну киселину (тзв. *Samter's triad* – Самтерово тројство), еозинфилним фунгалним риносинуситисом, цистичном фиброзом, Картаџенеровим (*Kartagener*) синдромом, Јанговим (*Young*) синдромом и Чарг–Штраусовом (*Churg-Strauss*) болешћу [19]. Најчешће расту из предњег етмоидалног лабиринта, нешто ређе из сфеноетмоидалног рецесуса и углавном су обострани [20]. У случајевима тешке носно-синусне полипозе могу потпуно испуњавати носну шупљину. Носно-синусна полипоза је ретка код деце и углавном је удружена с

неком системском болешћу, најчешће са цистичном фиброзом [21]. Посебан клинички ентитет представљају хоанални полипи, за које се такође претпоставља да су последица хроничног запаљења. Обично су солитарни и једнострани, а током свог раста типично пролабирају кроз хоане. Сви полипи одстрањени из носне шупљине, а посебно једнострани, захтевају детаљну патохистолошку анализу.

ХИСТОЛОШКЕ ОДЛИКЕ

Носни полипи су прекривени респираторним псеудослојевитим трепљастим епителом, који налаже на задебљану базалну мембрану и субепително растресито везивно ткиво. У складу с наведеним хистолошким особеностима, носни полипи могу бити класификовани као: 1) едематозни еозинофилни или полипи „алергијског типа“; 2) хронични фиброинфламаторни полипи, 3) серо-мукозни, жлездани полипи; и 4) полипи са стромалном ћелијском атипичношћу. У литератури често срећемо термине „еозинофилни“ и „нееозинофилни“ полипи [20]. Већина обостраних етмоидалних полипа, која представља носно-синусну полипозу у ужем смислу, имају доминантно еозинофилну инфилтрацију. С друге стране, носни полипи који се јављају у склопу цистичне фиброзе су доминантно неутрофилни [20].

Едематозни еозинофилни или полипи „алергијског типа“ се бележе у више од 90% случајева обостраних носних полипа [20]. Прекривени су хиперпластичним респираторним епителом, који је на појединим местима са сквамозном метаплазијом и пролиферацијом пехарастих ћелија. Базална мембрана је задебљана, а веома је изражен субепителни едем растреситог везивног ткива. Цисте са ретенционим мукозним секретом су релативно честа појава. Запаљењски инфилтрат у строми се углавном састоји од еозинофила, а у мањој мери од лимфоцита и плазмоцита. И поред доминантне еозинофилне инфилтрације, ови полипи нису обавезно удружени с алергијама [20].

Хронични фиброинфламаторни полипи чине свега 10% носних полипа удружених с хроничним риносинуситисом [20]. Ови полипи су примарно едематозни, али због дуготрајног запаљења и изложености ваздушним струјањима може доћи до пролиферације миофибробласта у строми полипа. Због тога је субмукозна фиброза са доминантном лимфоцитном и неутрофилном инфилтрацијом доминантна хистолошка одлика ових полипа. Они су жилаве грађе, а епител је на појединим деловима претрпео сквамозну метаплазију.

Носни полипи с хиперплазијом серомукозних жлезда су ретки. Данас се, због опречних ставова око питања њихове везе с правим епителним неоплазмама, сматрају посебним ентитетом и означавају као респираторни епителни аденоматоидни хамартом (енгл. *respiratory epithelial adenomatoid hamartoma*) [22].

Код појединих полипа удружених с хроничним запаљењем слузокоже носа и/или параназалних синуса детаљна микроскопска анализа строми открива број-

не циновске плеоморфне хистиоците или појединачне фибробласте са циновским једрима, што би могло да укаже на саркоматозну, малигну дегенерацију. Упркос тим цитолошким одликама, ове лезије нису малигне неоплазме, а стромална атипичност представља реактивне промене настале услед хроничног запаљења [23].

Осим из шупљине максиларног синуса, хоанални полипи могу расти из сфеноидног и етмоидалног синуса, ређе са носног септума, средње и доње носне школке, као и из фронталног синуса [24]. Антрохоанални полипи чине 4–6% свих носно-синусних полипа, мада у дечјој популацији чине до 33%. Састоје се од антралне, назалне и хоаналне компоненте. Типично расту из слузокоже задњег зида максиларног синуса, обично у виду цистичне формације и углавном имају танак врат (петелку), којим пролазе најчешће кроз аксесорно, ређе кроз природно, ушће максиларног синуса [24]. Обично су једнострани, ретко обострани [25]. Микроскопски су прекривени респираторним епителом, који налаже на танку базалну мембрану. У строми преовладава растресито везивно ткиво, са циновским стромалним ћелијама, док запаљењски инфилтрат није чест. Због наведених одлика сматрају се посебним ентитетом у оквиру инфламаторних полипоидних израштаја слузокоже носа и параназалних синуса [24].

ИНФЛАМАТОРНИ ПРОЦЕСИ У НОСНО-СИНУСНОЈ ПОЛИПОЗИ

Претходне имунохистохемијске студије су показале да се медијатори запаљењске реакције, алфа фактор некрозе тумора (енгл. *tumor necrosis factor-alpha - TNF-α*), интерлеукин 1 бета (енгл. *interleukin-1-beta - IL-1β*), RANTES (енгл. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), VCAM-1 (енгл. *vascular cell adhesion molecule-1*) и еотаксин (енгл. *eotaxin*), налазе у већини носних полипа, прецизније у њиховим епителним ћелијама, ендотелним ћелијама капиларних крвних судова, фибробластима, макрофагима, лимфоцитима и нарочито у еозинофилима строми полипа [26]. Претпоставља се да је појачана локална генска експресија за *TNF-α* у садејству са присутним стафилококним ентеротоксинима као окидачем („тригером“) предуслов за развој овог хроничног запаљењског обољења [26]. За покретање процеса накупљања еозинофила у ткиву носних полипа посебно је значајан однос који се успоставља између *TNF-α* и *VCAM-1*. *TNF-α* примарно производе макрофаги и *T* лимфоцити [27]. Претходна испитивања су показала да *TNF-α* регулише повећану производњу *VCAM-1* у фибробластима који леже у строми носних полипа [27]. Улога *VCAM-1* је, пре свега, у регулисању процеса трансендотелне миграције еозинофила, што је неопходно за њихово иницијално накупљање у ткиву полипа [27]. С друге стране, еозинофили који се нагомилавају у ткиву носних полипа сада могу сами да стварају *TNF-α*, чиме се регрутују и привлаче нови еозинофили, који стимулишу даљу производњу *VCAM-1* у фибробластима строми [27].

Такође, *TNF- α* може да стимулише повећано лучење хемокина у фибробластима, пре свега *RANTES* и еотаксина, који привлаче све већи број еозинофила у ламину проприју полипа [28, 29]. Тако се хронични запаљењски процес у полипима одржава и појачава у свом интензитету. Да је активност *TNF- α* блиско повезана с функцијом еозинофила говоре резултати једне студије који показују да је концентрација овог хемокина измерена у носном секрету особа оболелих од носне полипозе у директној корелацији са бројем еозинофила у ткиву носних полипа [30].

Шта чини животни циклус еозинофила? Након што настану у коштаном сржи, прва фаза у њиховом животном циклусу је фаза привлачења еозинофила, односно фаза хемотаксе. Производи *T* лимфоцита, као што су *IL-3*, *IL-5*, *IL-6* и *GM-CSF* (енгл. *granulocyte macrophage colony stimulating factor*), играју значајну улогу у почетној фази хемотаксе еозинофила, мада су сами по себи они слаби стимулатори миграције ћелија. Неколико чланова такозване *CC* подфамилије хемокина имају много већу улогу у хемотакси еозинофила, а ту се убрајају *CCL3* (енгл. *macrophage inflammatory protein-1 alpha* – *MIP-1 α*), *CCL5* (*RANTES*), *CCL7* (енгл. *monocyte chemoattractant protein-3* – *MCP-3*), *CCL11* (еотаксин) и *CCL24* (еотаксин 2) [31, 32]. Посебна пажња у досадашњим истраживањима била је усмерена на функције хемокина *RANTES* и еотаксина 2. Примарни извори ових хемокина су *T* лимфоцити, фибробласти и епителне ћелије. Међутим, након што дође до активације еозинофила, они постају главно место производње много веће количине ових медијатора. Бартелс и сарадници (*Bartels*) [33] су показали да је експресија информационе РНК (иРНК) за *RANTES* знатно више изражена у ткиву носних полипа, како атопичних, тако и неатопичних болесника, у односу на ткиво здраве слузокоже. Мејер и сарадници (*Meyer*) [34] су запазили да носни полипи с израженијом ткивном еозинофилијом имају виши ниво генске експресије за *RANTES* од полипа с мање израженом еозинофилијом. Де Корсо и сарадници (*De Corso*) [35] су показали да је концентрација еотаксина 2, измерена у узорцима носног секрета оболелих од носно-синусне полипозе, у корелацији с интензитетом носних симптома, као и са бројем еозинофила у ткиву слузокоже носа. Резултати једне новије студије указују на значајну повезаност између концентрације *MIP-1 α* у носном секрету и ендоскопског налаза, степена проширености синусне болести на снимцима компјутеризоване томографије (*CT*) и броја еозинофила у ткиву слузокоже носа [36]. Тако је показано да би концентрације хемокина еотаксин 2, *RANTES* и *MIP-1 α* , измерене у носном секрету, могле послужити као поуздани маркери за клиничку процену тежине носно-синусне полипозе. Међутим, резултати до којих су дошли Чао и сарадници (*Chao*) [37] наводе да су концентрације хемокина *RANTES* и нарочито еотаксина 2, измерене у крвној плазми испитаника оболелих од носно-синусне полипозе, такође директно пропорционалне степени клиничке проширености болести. Овим се још једном наглашава зна-

чај који имају хемокини у етиопатогенези хроничног запаљења код носно-синусне полипозе.

Након протока кроз крвне судове, еозинофили мигрирају ка периферним ткивима преко процеса трансендотелијалне миграције. Ова фаза у њиховом животном циклусу је посредована бројним адхезивним молекулама који постоје на површини ендотелних ћелија строге полипа, међу којима је најзначајнији *VCAM-1*. Зато се ова фаза у њиховом циклусу зове фаза адхезије. Осим што стимулишу раст и сазревање еозинофила, *IL-3*, *IL-5*, *IL-6* и *GM-CSF* такође стимулишу повећање њихове активности. Сви наведени цитокини продужавају живот еозинофила одлагањем програмиране ћелијске смрти [38, 39]. Даље, *IL-3*, *IL-5*, *IL-6* и *GM-CSF* повећавају токсичност еозинофила, подстичу производњу супероксида, интензивирају њихову способност за фагоцитозу и дегранулацију [38, 39]. Повећана активност *Th2* цитокина, нарочито *IL-5* и *IL-6* у носном секрету, као и у ткиву носних полипа, може нам упозорити на постојање интензивнијег запаљењског одговора. Концентрације *IL-5* и *IL-6* у носном секрету су вишеструко веће код болесника са носним полипима и астмом у односу на оне без астме [40, 41]. Такође, код болесника с астмом концентрације *IL-5* измерене у носном секрету су директно пропорционалне степени проширености носне полипозе, што се може уочити ендоскопским прегледом [40]. Што је још важније, концентрације снажног проинфламаторног цитокина *IL-6* у носном секрету високо корелирају са бројем еозинофила у ткиву носних полипа, како код болесника без астме, тако и код оних с астмом [30]. Овако интензивна производња проинфламаторних медијатора свакако утиче на начин клиничког испољавања болести. Резултати студије које су објавили Дудварски и сарадници [42] показују да астма нема утицаја на квалитет живота особа оболелих од носно-синусне полипозе, али да утиче на испољавање појединих, тзв. *minor* симптома ове болести, као и на степен проширености обољења, што се уочава на *CT* снимцима носне шупљине и параназалних синуса. Међутим, у случајевима удружености носно-синусне полипозе са алергијским ринитисом, али без испољавања симптома бронхијалне астме, није уочена корелација између концентрација *Th2* цитокина у носном секрету и броја еозинофила у ткиву полипа, као ни корелација између концентрације цитокина и клиничких показатеља испољености овог обољења [43]. Такође, постојање алергије не утиче на носне симптоме, ендоскопски и *CT* налаз параназалних шупљина [43]. Наведене чињенице наводе на закључак да удруженост носно-синусне полипозе са бронхијалном астмом даје овом хроничном обољењу нову димензију у клиничкој испољености и доприноси повећању степена агресивности болести. Због свега наведеног, управо описана, трећа фаза у животном циклусу еозинофила се зове фаза активације.

На њу се директно надовезује четврта фаза у њиховом животном циклусу, а то је фаза дегранулације и ослобађања њихових секреторних производа. Свакако најзначајније појаве у запаљењима која су посредо-

вана еозинофилима су накупљање и ослобађање тзв. катјонских гранула и других биолошких производа из цитоплазме еозинофила. Оне су токсичне за многе патогене, нарочито за хелминте, мада такође могу оштетити епителне ћелије дисајних путева домаћина, проузроковати локални едем ткива и изазвати хиперреактивност горњих и/или доњих дисајних путева у астми или алергијском ринитису. Садржај гранула укључује лизозомалне хидролазе, којих има и у другим гранулоцитима, и протеине који су специфични за еозинофиле, као што су *MBP* (енгл. *major basic protein*), еозинофилни катјонски протеин (енгл. *eosinophil cationic protein – ECP*) и неуротоксин произведен у еозинофилима (енгл. *eosinophil derived neurotoxin – EDN*), другачије назван „ереназа 3“ (енгл. *RNASE 3*). *MBP* има функцију привлачења молекула воде у епителне и друге ћелије, као и у међућелијски простор носних полипа, доводећи до едема, што је једна од главних хистолошких одлика ових лезија [44]. *MBP* значајно повећава инфлукс јона натријума у цитоплазму епителних ћелија. За јонима натријума накупљају се и јони хлора, а за њима и молекули воде. Тако се објашњава едем у епителним ћелијама. Један део јона натријума и хлора с молекулима воде напушта епителне ћелије и накупља се у међућелијском простору. Овим, као и накупљањем запаљењског ексудата и ретенцијом албумина, објашњава се настајак едема у строми полипа [44]. Грануле у еозинофилима такође садрже еозинофилну пероксидазу (енгл. *eosinophil peroxidase – EPO*), која катализује производњу хипохлорне и хипобромне киселине, које су високо токсичне за бројне патогене, мада код алергијског ринитиса, хроничног риносинуситиса и носно-синусне полипозе могу проузроковати локална оштећења ткива. Претходне студије су показале да је концентрација *ECP* у носном секрету у високој корелацији са интензитетом симптома код особа оболелих од носно-синусне полипозе [45, 46], као и са бројем еозинофила у ткиву носних полипа [47]. Слично мастоцитима и базофилима, активирани еозинофили производе и ослобађају производе метаболизма липида, као што су леукотријени и простагландини, који су и снажни медијатори запаљењске реакције [26]. На крају, активирани еозинофили су богат извор свих претходно наведених проинфламаторних цитокина и хемокина, чиме додатно доприносе одржавању и ширењу хроничног запаљењског процеса [48, 49].

У малом проценту носних инфламаторних полипа (око 10%) хронично запаљење није посредовано доминантно еозинофилима, већ пре свега неутрофилима и лимфоцитима. *IL-8* је снажан хемотактички и

активирајући фактор, пре свега за неутрофиле, али у мањој мери и за еозинофиле [50]. Примарно се ствара у моноцитима, макрофагима и епителним ћелијама слузокоже дисајних путева. Међутим, новија сазнања указују на чињеницу да су у хроничном риносинуситису и носно-синусној полипозе главни извори овог хемокина фибробласти у ламини проприји. Активирани неутрофили, који мигрирају ка упаљеној слузокожи носа, даље производе много веће количине *IL-8*. Ово условљава даљу акумулацију неутрофила и даљу производњу овог медијатора, чиме се запаљење одржава и појачава у свом интензитету [50].

ЗАКЉУЧАК

Иако инфламаторни механизми у етиопатогенези носно-синусне полипозе нису сасвим разјашњени, новија сазнања нас упућују на поремећаје у регулацији хемотаксе, активације, преживљавања и функције еозинофила. Резултати бројних студија показују да *Th2* цитокини, пре свих *IL-5* и *IL-6*, као и хемокини *RANTES*, еотаксин 2 и *MIP-1α* активно учествују у „оркестрирању“ хроничног еозинофилног запаљења. Као одговор на бројне стимулусе, активни еозинофили производе и ослобађају бројне медијаторе, укључујући цитокине, хемокине, леукотријене, простагландине, као и специфичне еозинофилне ензиме. Ензими оштећују слузокожу носне шупљине и параназалних синуса и последично доводе до њеног ремоделовања, што као исход има стварање носних полипа. Због тога је пажња у бројним истраживањима усмерена ка овим хиперактивним еозинофилима као ћелијама метама у лечењу хроничних запаљења горњих дисајних путева. Елиминација и/или контролисање активности ових еозинофила би условили снижавање интензитета запаљењског одговора, смањивање хиперреактивности, као и спречавање или успоравање процеса ремоделовања ткива слузокоже дисајних путева. Код око 10% обостраних носних полипа хронично запаљење није посредовано еозинофилима, већ неутрофилима и лимфоцитима. За разлику од еозинофилних полипа, главни медијатор хемотаксе инфламаторних ћелија овде је *IL-8*.

НАПОМЕНА

Рад је настао у оквиру научноистраживачког пројекта Института за медицинска истраживања Војномедицинске академије МФВМА/24/13-15.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janošević LB, Janošević SB. Pathological conditions associated with recurrent sinonasal polyposis. In: McCafferty G, Coman W, Carroll R, editors. Bologna; Monduzzi editore; 1997. p.1803-6.
2. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P. Mediators in nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002; 2:481-7.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012; 50:1-12.
4. Ursulović D, Janošević Lj, Janošević S. Chronic rhinitis – effects of local corticosteroids on eosinophils. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130:243-6.
5. Hamilos DL, Lund VJ. Etiology of chronic rhinosinusitis: the role of fungus. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004; 193:27-31.

6. Tosun F, Hidir Y, Saracli MA, Caliskaner Z, Sengul A. Intranasal fungi and chronic rhinosinusitis: what is the relationship? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007; 116:425-9.
7. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:877-84.
8. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:728-32.
9. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereida J, Perez-Gonzales M, Pujols L, Allobi I, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128:66-72.
10. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SC, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107:607-14.
11. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008; 8:34-8.
12. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy.* 2011; 66:579-87.
13. Min YG, Oh SJ, Won TB, Kim YM, Shim WS, Rhee CS, et al. Effects of staphylococcal enterotoxin on ciliary activity and histology of the sinus mucosa. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126:941-7.
14. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008; 22:549-59.
15. Janošević Lj, Janošević S, Đorđević V, Milovanović J. Mesto i uloga mukocilijarne barijere i transporta u antimikrobnoj odbrani respiracijske sluznice. *Srp Arh Celok Lek.* 2002; 130:237-40.
16. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy.* 2009; 23:255-60.
17. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:37-42.
18. Corriveau MN, Zhang N, Holtappels G, van Roy N, Bachert C. Detection of *Staphylococcus aureus* in nasal tissue with peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization. *Am J Rhinol Allergy.* 2009; 23:461-5.
19. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006; 116(7 pt 2 Suppl 110):1-22.
20. Davidson A, Hellquist HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1993; 55:30-5.
21. Segal N, Gluk O, Puterman M. Nasal polyps in the pediatric population. *B-ENT.* 2012; 8:265-7.
22. Weinreb I, Gnepp DR, Laver NM, Hoschar AP, Hunt JL, Seethala RR, et al. Seromucinous hamartomas: a clinicopathological study of a sinonasal glandular lesion lacking myoepithelial cells. *Histopathology.* 2009; 54:205-13.
23. Batsakis JG. Stromal cell atypia in sinonasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986; 95:321-2.
24. Lopatin A, Bykova V, Piskunov G. Choanal polyps: one entity, one surgical approach. *Rhinology.* 1997; 35:79-83.
25. Yilmaz YF, Titz A, Ozkan M, Tezer MS, Ozluedik S, Unal A. Bilateral antrochoanal polyps in an adult: a case report. *B-ENT.* 2007; 3:97-9.
26. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001; 1:262-7.
27. Ohori J, Ushikai M, Sun D, Nishimoto K, Sagara Y, Fukuiwa T, et al. TNF- α upregulates VCAM-1 and NF- κ B in fibroblasts from nasal polyps. *Auris Nasus Larynx.* 2007; 34:177-83.
28. Saji F, Nonaka M, Pawankar R. Expression of RANTES by IL-1 β and TNF- α stimulated nasal polyp fibroblasts. *Auris Nasus Larynx.* 2000; 27:247-52.
29. Yoshifuku K, Matsune S, Ohori J, Sagara Y, Fukuiwa T, Kurono Y. IL-4 and TNF- α increases the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology.* 2007; 45:235-41.
30. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Djurđević B, Miljanović O. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue in asthmatic and non-asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011; 39:133-9.
31. Gonzalo JA, Lloyd CM, Wen D, Albar JP, Wells TN, Prondfoot A, et al. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med.* 1998; 188:157-67.
32. Nickel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer RP. Chemokines and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:723-42.
33. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schlüter C, Rößert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology.* 1997; 35:171-4.
34. Meyer JE, Bartels J, Görögh T, Sticherling M, Rudack C, Ross DA, et al. The role of RANTES in nasal polyposis. *Am J Rhinol.* 2005; 19:15-20.
35. De Corso E, Baroni S, Romitelli F, Luca L, Di Nardo W, Passali GC, et al. Nasal lavage CCL24 production and eosinophils trafficking and symptoms in chronic sino-nasal eosinophilic inflammation. *Rhinology.* 2011; 49:174-9.
36. Perić A, Baletić N, Sotirović J, Špadijer-Mirković C. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014; DOI: 10.1177/0003489414554944. [In press]
37. Chao PZ, Chou CM, Chen CH. Plazma RANTES and eotaxin levels are correlated with the severity of chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269:2343-8.
38. Her E, Frazer J, Austen KF, Owen WF Jr. Eosinophil hematopoietins antagonize the programmed cell death of eosinophils. Cytokine and glucocorticoid effects on eosinophils maintained by endothelial cell-conditioned medium. *J Clin Invest.* 1991; 88:1982-7.
39. Stern M, Meagher L, Savill J, Haslett C. Apoptosis in human eosinophils. Programmed cell death in eosinophil leads to phagocytosis by macrophages and is modulated by IL-5. *J Immunol.* 1992; 148:3543-9.
40. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Djurđević B, Perić AV, Miljanović O. Proinflammatory cytokine levels in nasal fluid as indicators of severity of nasal polyposis. *Acta Clin Croat.* 2010; 49:395-403.
41. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Miljanović O. Cytokine levels in nasal secretions in asthmatic and nonasthmatic patients with nasal polyposis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2010; 20:111-7.
42. Dudvarski Z, Djukic V, Janosevic Lj, Tomanovic N, Soldatovic I. Influence of asthma on quality of life and clinical characteristics of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270:1379-83.
43. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Djurđević B. Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis. *B-ENT.* 2012; 8:25-32.
44. Bernstein JM, Yankaskas JR. Increased ion transport in cultured nasal polyp epithelial cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 120:993-6.
45. Zurak K, Bukovec Ž, Anzić SA, Baudoin T, Kalogjera L. Impact of inflammatory cell activation on nasal hyperreactive response to distilled water nasal provocation. *Acta Clin Croat.* 2007; 46:151-6.
46. Sun DI, Joo YH, Auo HJ, Kang JM. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266:981-6.
47. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Djurđević B, Baletić N. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2011; 62:341-8.
48. Kita H, Weiler DA, Abu-Ghazaleh RI, sanderson CJ, Gleich GJ. Release of granule proteins from eosinophils cultured with IL-5. *J Immunol.* 1992; 149:629-35.
49. Perić A, Vojvodić D, Milojević M, Mladenović D, Vujović A, Živančević-Simonović S. Sampling of nasal secretions for flow-cytometric analysis in inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Medicinski časopis.* 2013; 47:30-5.
50. Elmorsy S, El-Naggar MM, Abdel aal SM, Abou-elela MA. Sinus aspirates in chronic rhinosinusitis: fungal colonization of paranasal sinuses, evaluation of ICAM-1 and IL-8 and studying of immunological effect of long-term macrolide therapy. *Rhinology.* 2010; 48:312-7.

Inflammatory Mechanisms in Nasal Polyposis

Aleksandar Perić^{1,2}, Danilo Vojvodić^{1,3}

¹Faculty of Medicine, University of Defense, Belgrade, Serbia;

²Department of Otorhinolaryngology, Rhinology Unit, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

³Institute for Medical Research, Division of Clinical and Experimental Immunology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Nasal polyposis is a chronic inflammatory disease of the nasal and paranasal sinuses mucosa, characterized by prolaps of edematous mucosa, most commonly from the area of anterior ethmoid. The main histological characteristics are proliferation of pseudostratified respiratory epithelium, thickening of the basement membrane, focal fibrosis and eosinophilic and lymphocytic infiltration of the lamina propria. Although etiology is unknown, two hypotheses are dominant among the scientists: "hypothesis of staphylococcal superantigens" and "hypothesis of immune barrier dysfunction". Although we have not yet achieved a full understanding of the precise mechanisms underlying the pathogenesis of this disease, it is known

that nasal polyposis is associated with intensive chronic inflammation, followed by dysregulation of chemotaxis, migration, activation and function of eosinophils. A great number of cytokines, chemokines, and adhesion molecules are involved in the regulation of these complex mechanisms. After activation, eosinophils produce and release enzymes, which can lead to the damage of mucosa and tissue remodeling. Hyperactive eosinophils release a new amount of chemokines and cytokines, attracting new eosinophils into the site of inflammation, and may cause the persistence of chronic inflammation.

Keywords: nasal polyposis; etiology and pathogenesis; pathohistological analysis; cytokines; chemokines

Примљен • Received: 01/07/2013

Прихваћен • Accepted: 25/09/2014