



A cikk online változata
megalátható a
www.olohu weboldalon

KÜLÖNBÖZŐ EREDETŰ ORRPOLIPÓZIS IMMUNOLÓGIAI HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA, IL1 ÉS IL5-SZINT MEGHATÁROZÁSÁ- VAL GYERMEKEKNÉL

Klinikai szempontból a különböző eredetű orrpolipusok másképp viselkednek: a CF eredetű polipok az alapbetegség közel 80%-ában előfordulnak, és sokkal gyakrabban recidiválnak, míg atópiás rhinosinusitisben (RS) az előfordulás aránya kb. 30%, a recidíva jóval ritkább. Nem atópiás RS-ben csak ritkán látunk polipokat gyermekkorban.

Ismert, hogy atópiás egyéneknél magas a szérum TH2 IL5 szintje, nem atópiás RS-ben és CF-ben szenvedőknél a gyakori bakteriális fertőzések miatt inkább a TH1 IL1-szint a magasabb (3). A citokinek magukban a polipokban is megjelennek, és egyes vélemények szerint a polipok kialakulásában is oki szerepük van, vagy lehet. Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az eltérő viselkedésű polipok mögött a citokinek eltérő szintje áll (4, 5).

Munkánk során a Heim Pál Gyermekkórház Fül-orr-gége- és Bronchológiai Osztályán különböző patológiai hátterű RS miatt operált gyermekek eltávolított orrpolipjait analizáltuk. Vizsgálatainkban arra kerestünk választ, hogy az eltérő patológiai háttér társul-e a citokinek eltérő szintjével a polipokban, és ez összefüggésbe hozható-e a betegségek klinikai viselkedésével.

ORRPOLIPÓZIS A LEGÚJABB NEMZETKÖZI ÁLLÁSFOGLALÁS SZERINT AZ EOZINOFIL SEJTEK AKKUMULÁCIÓJÁVAL JELLEMEZHETŐ KRÓNIKUS GYULLADÁS. CISZTÁS FIBRÓZISBAN (CF), PRIMER CILIÁRIS DISZKINÉZISBEN (PCD), ATÓPIÁS EGYÉNEKNÉL KITERJEDT AZ ORRPOLIPÓZIS, ÉS MŰTÉT UTÁN IS GYAKRAN RECIDIVÁL (1).

AZ UTÓBBI ÉVEK KUTATÁSAI SZERINT CSAK AZ ATÓPIÁS MECHANIZMUS NEM MAGYARÁZZA A POLIP KÉPZŐDÉS HAJLAMÁT (1). FELTÉTELEZHETŐ, HOGY A T-SEJTEK ISMERETLEN FAKTOROK MIATT EOZINOFIL SEJTES AKTIVÁCIÓJÁÉRT ÉS MEDIÁTOR TERMELÉSÉÉRT AZ IL5 FELELŐS, AMELY AKTIVÁLJA AZ ADHÉZIÓS MOLEKULÁKAT, ÉS NYALKAHÁRTYA PROLIFERÁCIÓHOZ VEZET (2).

Beteganyag és módszer

A vizsgálatainkat 2007. január 1. és 2010. január 1. között, az osztályon operált gyermekemből nyert anyagon végeztük. Összesen 32, 4-17 éves kor közötti, (átlagéletkor 7,5 év), endoszkópos melléküregműtét (FESS) során eltávolított polipot vizsgáltuk. 10 specimen CF-ben szenvedő gyermekktől származott, 11 polipot specifikus IgE és Prick-teszttel igazolt atópiás gyermek műtéte során távolítottunk el. Ugyancsak 11 polip származott nem atópiás, krónikus RS-ben szenvedő gyermektől.

Az 1. ábrán egy CF-es beteg orrpolipjának CT és endoszkópos képét mutatjuk be.

MAJOROS
TATJÁNA DR.¹,
NAGY ESZTER
DR², DARVAS
ZSUZSA DR.³,
KATONA GÁBOR
DR.¹

¹HEIM PÁL GYERMEKKÓRHÁZ FÜL-ORR-GÉGE- ÉS BRONCHOLÓGIAI OSZTÁLY

²SEMmelweis EGYESUM, BÖRGYÓGYÁSZATI KLINIKA, KÖZPONTI IMMUNOLÓGIAI LABOR,

³SEMmelweis EGYESUM, GENETIKAI INTÉZET, BUDAPEST

1. ÁBRA: N.S 15
ÉVES, CYSTAS
FIBROSOS GYERMEK
CORONALIS ARKOPONYI
CT KÉPE. VALAMENNyi
MELLÉKÜREGET VASKOS
POLIPOK TÖLTIK KI.
AZ ENDOSZKÓPOS KÉ-
PEN A POLIPOS A KÖ-
ZÉPSŐ ORRJÁRATBAN
LÁTHATÓK



Kontrollként orrsövényferdülés miatt végzett orrsövényműtét során vett, az ornyálkahártyából származó anyag szolgált. 8 gyermek került a kontrollcsoportba, életkoruk 7-14 év között volt, előzetes tájekoztatás és írásos szülői beleegyezés után. A polipokat mérlegben lemérve közel egyenlő mennyiségeket vettünk és aprítottunk össze (0,13-0,15 mg/minta), majd a mintákat késes homogenizátorral, 1 ml PBS-ben (foszfát pufferelt fiziológiai sóoldat, pH 7,4) homogenizáltuk. Ezután a mintákat 10.000/min fordulatszámon, 4 °C-on, 20 percig centrifugáltuk és a felülúszót (700-800 µl) tiszta eppendorf csövekbe tettük, és minusz 20 °C-on tároltuk. Mindhárom betegcsoportban és a kontrollcsoportban ELISA-módszerrel elvégeztük az IL1 és IL5-szint meghatározásokat.

Az egyes csoportokban megállapítottuk az átlagos interleukin szinteket (IL1 és IL5), a szórás-értékeket, majd ezeket egymással és a kontrollcsoport adataival összevetettük. Az eredményeket többmintás t-tesztel, illetve a Mann–Whitney-próbával validáltuk.

Eredmények

Az eredményeket táblázatokban és grafikonon mutatjuk be. A grafikonok a két citokin szintjét ábrázolják, betegenként, valamennyi csoportban.

Az 1. táblázatban a CF-es csoport adatai láthatók. Itt szignifikánsan magasabb IL1-szintet mértünk, (átlag 281,143 pg/ml) mint IL5-szintet (átlag 3,020 pg/ml) ($p<0,001$). A kontrollcsoporttal összevetve minden citokin vonatkozásában magasabb értékeket kaptunk ($p<0,01$). A szignifikáns különbség kimutatható volt a CF-es és minden RS-csoport IL1 szintjei között, de eltérő mértékben ($p<0,001$) az atópiás és ($p<0,01$) a nem atópiás RS-csoport átlagával összehasonlítva.

A 2. táblázatban az atópiás gyermekek adatait matatjuk be. Itt az IL5-szint a szignifikánsan magasabb (átlag 42,287 pg/ml) mint az IL1-szint (átlag 1,252 pg/ml) ($p<0,001$), és ez (IL5-szint) szignifikánsan magasabb mint a CF-es, nem atópiás kontrollcsoportban ($p<0,01$).

A 3. táblázatban, a nem atópiás RS betegeknél látható, hogy szignifikánsabb magasabb az IL1-szint (átlag 134,569 pg/ml) mint IL5-szint saját csoporton belül és a kontrollcsoporttal összevetve ($p<0,001$). A kontrollhoz képest az IL-5 szintben is kiemelkedő az emelkedés ($p<0,01$). A CF-es és a nem atópiás csoport IL5-szintjei között a különbség nem volt szignifikáns. A legmagasabb IL1-szinteket a CF-csoportban mértük, míg az IL5 vonatkozásában az atópiás RS-csoport mutatta a legmagasabb szintet.

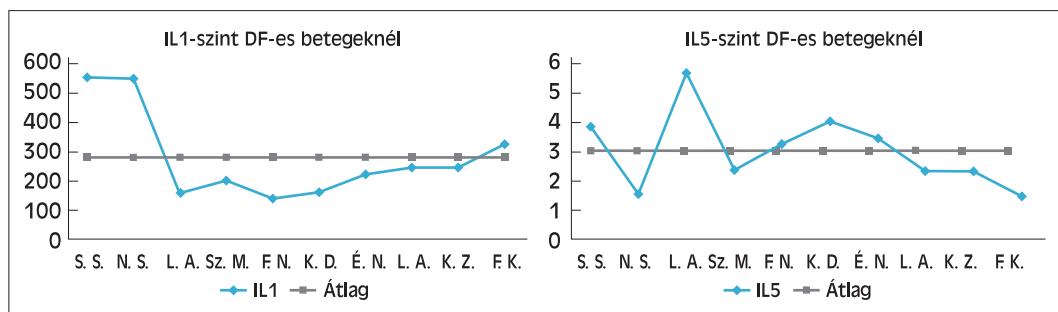
A 4. táblázat a kontrollcsoport IL1 és IL5 adatait mutatja. Látható, hogy minden citokin mért szintje lényegesen elmarad valamennyi polipos csoportban mért adattól.

Megbeszélés

Jelen álláspont szerint nem lehet biztonsággal megállapítani az orrpolipok eredetét. A tisztán gyulladásos teória mellett lehetséges genetikai predispozíció fennállása is. Luxenberger és munkatársai beszámoltak asszociációról a HLA-A 74 és názzalis polipok között. Az orrpolipok kialakulásának 5,5-szer nagyobb az esélye az olyan egyéneknél, akik rendelkeznek HLA-DQA 021_DQB1-0210 haplotípussal (7). Három, klinikailag különböző típusú betegcsoport (atópiás RS, nem atópiás krónikus polipózus RS, illetve CF) polipusait vizsgáltuk, kontrollcsoporttal összevetve. A szöveti mintáikban összehasonlítottuk az eozinofil granulációkat aktiváló TH2 IL5-szintjét és krónikus bakteriális fertőzések miatti igen magas TH1 limfociták által indukált IL1-szintjét. A legmagasabb IL5-szinteket az atópiás gyermekekben mértük, míg az IL-1 szintek a CF-es betegeknél voltak a leginkább emelkedettek. Az allergiás állapotra jellemzőnek tartott IL5-szint nem mutatott szignifikáns különbséget a CF-es és a nem atópiás polipózus RS-csoport között, de mindenben magasabb értéket mértünk a kontrollhoz képest. A krónikus, nem atópiás polipózisos csoportban szignifikánsan magasabb volt az IL1-szint, mint az IL5-szint saját csoportban és minden citokin szintje magasabbnak mu-

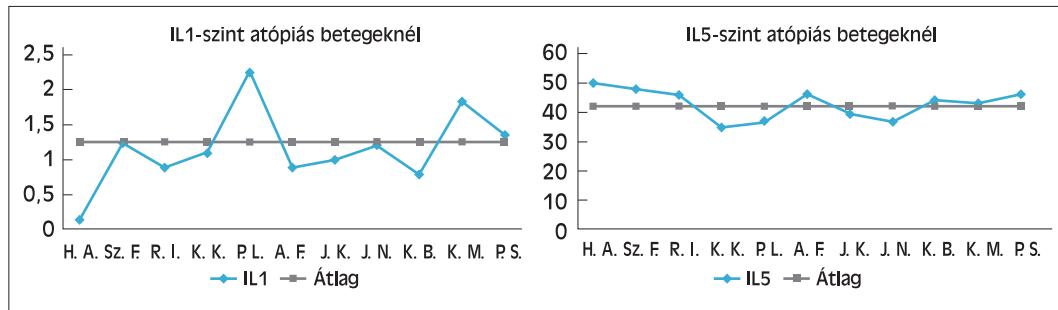
1. TÁBLÁZAT: CYSTÁS FIBROSISOS (CF) BETEGEK ADATAI (N=10)

Ssz.	Név	Kor	IL1-szint (pg/ml)	IL5-szint (pg/ml)
1.	S. S.	8 év	554,018	3,835
2.	N. S.	15 év	550,025	1,547
3.	L. A.	12 év	159,220	5,667
4.	Sz. M.	14 év	202,340	2,358
5.	F. N.	15 év	140,052	3,225
6.	K. D.	17 év	162,325	4,018
7.	É. N.	8 év	223,564	3,456
8.	L. A.	17 év	247,125	2,320
9.	K. Z.	16 év	247,125	2,320
10.	F. K.	8 év	325,634	1,458
Átlag			281,143	3,020
Szórás			152,559	1,288



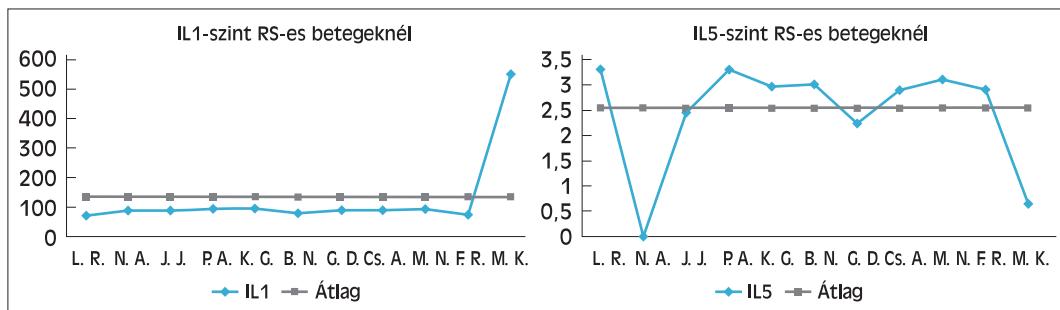
2. TÁBLÁZAT: ATÓPIÁS BETEGEK ADATAI (N=11)

Ssz.	Név	Kor	IL1-szint (pg/ml)	IL5-szint (pg/ml)
1.	H. A.	17 év	0,143	50,180
2.	Sz. F.	8 év	1,223	48,125
3.	R. I.	17 év	0,890	46,154
4.	K. K.	15 év	1,103	35,017
5.	P. L.	8 év	2,243	37,002
6.	A. F.	8 év	0,889	46,237
7.	J. K.	16 év	0,994	39,603
8.	J. N.	13 év	1,203	36,807
9.	K. B.	11 év	0,793	44,320
10.	K. M.	17 év	1,834	43,220
11.	P. S.	11 év	1,347	46,381
Átlag			1,252	42,287
Szórás			0,459	4,766

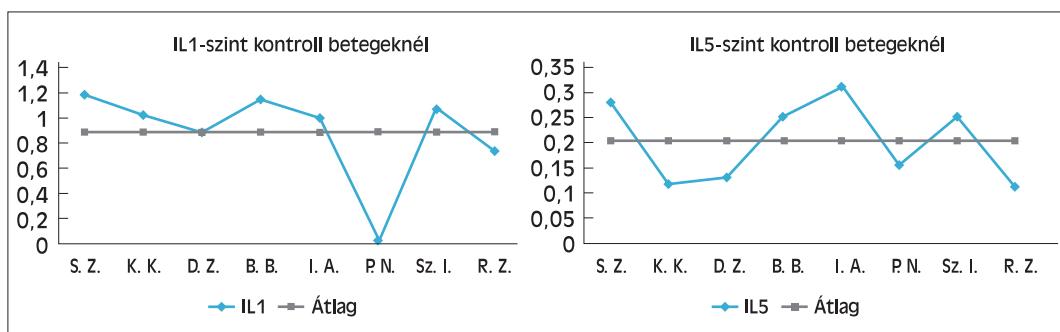


3. TÁBLÁZAT: NEM ATOPIÁS, POLYPOSUS KRÓNIKUS RHINOSINUSITISES (RS) BETEGEK ADATAI
(N=11)

Ssz.	Név	Kor	IL1-szint (pg/ml)	IL5-szint (pg/ml)
1.	L. R.	12 év	71,231	3,314
2.	N. A.	5 év	91,204	1,891
3.	J. J.	17 év	88,135	2,456
4.	P. A.	16 év	93,234	3,315
5.	K. G.	17 év	98,014	2,975
6.	B. N.	8 év	82,014	3,018
7.	G. D.	13 év	89,234	2,235
8.	Cs. A.	17 év	87,321	2,897
9.	M. N.	8 év	93,224	3,112
10.	F. R.	10 év	73,272	2,914
11.	M. K.	15 év	550,040	0,647
Átlag			134,569	2,546
Szórás			146,141	0,797

4. TÁBLÁZAT: KONTROLLCSOPORT – NEM POLIPOS, NEM GYULLADÁSOS ORRNYÁLKAHÁRTYA
(N=8)

Ssz.	Név	Kor	IL1-szint (pg/ml)	IL5-szint (pg/ml)
1.	S. Z.	14 év	1,185	0,281
2.	K. K.	15 év	1,020	0,120
3.	D. Z.	13 év	0,890	0,132
4.	B. B.	10 év	1,143	0,253
5.	I. A.	10 év	1,004	0,312
6.	P. N.	13 év	0,025	0,157
7.	Sz. I.	14 év	1,074	0,253
8.	R. Z.	13 év	0,736	0,114
Átlag			0,885	0,203
Szórás			0,375	0,080



tatkozott, mint a kontrollcsoportban. Ennek alapján feltételezzük, hogy ebben a csoportban kiváltó okként a krónikus bakteriális infekció dominálhat. Több irodalmi adat is megerősítő tapasztalatinkat (8, 9). A normál orrnyálkahártyából vett mintákban minden citokin lényegesen kisebb koncentrációban fordult elő mint a polipusokban, keletkezzenek azok bármelyik patomechanizmus alapján. Ez arra utal, hogy a polipozitásnak a különbözőségek mellett vannak hasonló immunológiai vonatkozásai is a normál nyálkahártyához képest. A kapott eredmények alapján nem lehet arra következtetni, hogy csak az eozinofil granulociták által termelt, TH2 IL5 vezethet polipózus szöveti proliferációhoz. A klinikailag három különböző típusú, másképp viselkedő orr-polipózis hátterében eredményeink alapján különböző citokinek állnak/állhatnak. Ezt támasztják alá Reichelmann és munkatársai vizsgálatai is (8).

A makroszkópos hasonlatosság ellenére háromféle polip szövettanilag is különbö-

ző. Az atópiás betegeknél az orrpolipokban igen magas az eozinofil sejtek száma, vastag bazális membránnal. Ilyenkor sokkal markánsabb tünetekkel találkozunk gyermekkorban mint felnőtteknél. Krónikus rhinosinusitisben és cisztás fibrózisban inkább a neutrofil granuláció dominál a polipszövetben. Ezt a polarizációt, a különböző orrpolipok nem egyforma klinikai viselkedését, valószínűleg a különböző, TH1 és TH2 eredetű citokinek magyarázzák, amelyekről mások mellett Wagenmann és Helming számoltak be (9). A polipokban minimálisan mérhető IL5 szintet krónikus rhinosinusitis betegeknél a Staphylococcus enterotoxin kiváltotta IgE-antitestek megjelenésével lehet magyarázni (10). Munkánkkal igazoltuk azt a vélekedést, hogy a különböző klinikai megjelenésű orrpolipozitás-formák mögött eltérő citokinszintek állnak. Ez kapcsolatban lehet a patomechanizmussal és a recidíva-hajlammal is.

Irodalom

- Lin SzK, Shun ChT, Kok SH, et al. Hypoxia-Stimulated vascular endothelial growth factor production in human nasal polyp fibroblasts. Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2008; 134 (6): 522–523.
- Hyok J, Kang LH J, Chac SW, et al. Up-regulation of chemokine lig and chronic rhinosinusitis. Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2006; 132: 537–540.
- Berger G, Kattan A, Bernstein J, et al. Polypoid mucosa eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immuno-histochemical study. Laryngoscope 2002; 112: 738–745.
- Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various type of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 478–484.
- Katona G. Rhinosinusitis gyermek- és felnőttkorban. Háziorvos Továbbképző Szemle 2006; 11: 5–8.
- Babinski D, Trawinska MB. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: Not a simple story. Int J Ped Otorhinolaryngol 2008; 72: 619–624.
- Luxenberger W, Posch U, Berghold A, et al. HLA patterns in patient with nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000; 257: 137–139.
- Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, et al. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. Clinical Experimental Allergy 2005; 35: 1186–1191.
- Wagenmann MG, Helming P. Increased production of type -2 and type-1 cytokines in nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2000; 105 (Supplement): S210.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Total and specific IgE in nasal polyposis related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2001; 107 (4): 607–614.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők a munkával Dr. Czinner Antal professzor úr emléke előtt szeretnének tisztelegni, aki mindig baráti, segítő támogatással kísérte munkájukat.