

Granülomatöz inflamasyon ve etyopatogenezi

Dr. Leyla Eren* Dr. Ayşe Dursun*

Granülomatöz reaksiyon bir çok enfektif, toksik, allerjik, otoimmün, neoplastik ve etyolojisi bilinmeyen durumlarda ortaya çıkabilen bir cevaptır. 19. yüzyılda tanımlanmasına rağmen hala bazı yönleriyle bilinmezliğini sürdürmektedir.¹

Granülomatöz inflamasyonda mononükleer fagositler sistem (MFS) hücrelerinin akümüasyonu, proliferasyonu ve diferansiasyonu çok önemli rol oynamaktadır. MFS hücreleri kemik iliğinde colony forming unit granulosit-makrofaj (CFU-CM) stem hücresinden "colony stimulating factor" (CFS)'lerle monoblastlara gelişir ve nihayet oluşan monositler dokuya geçtiklerinde histiyosit denilen hücrelere dönüşürler. Doku makrofajları en çok monositlerin göçü ve daha nadir olarak dokudaki prekürsörlerinin proliferasyonu ile ortaya çıkarlar. Makrofajlar enzimatik aktiviteleri, fagositik kapasiteleri, yüzey membran özellikleri ile monositlerden ayrılırlar. Ancak her ikisinin de en önemli özelliği T Lenfositlere antijen sunabilmeleridir. Herhangi bir antijenle sensitize olmuş T Lenfositlerden salınan interferon gamma, GM-CSF gibi solubl faktörler endotoksinler, kimyasal faktörler ve makrofaj fagositozu makrofajları aktive ederek granülomatöz inflamasyonda kilit noktayı oluşturmaktadır.²

Granülomdaki aktif makrofajların bir kısmının pür sekretuar olduğu, bir kısmının ise hem fagositik hem sekretuar olduğu ileri sürülmektedir. Granülomların temel hücrelerini oluşturan epitelioid hücreler de pür sekretuar makrofajlardır.² Eozinofilik granüler stoplazmalı, veziküler nükleuslu bu hücreler, stoplazma özelliklerine göre tip A (plazmasitoid hücreler), tip B (veziküler epitelioid hücreler) ve "intermediate" form olarak sınıflandırılabilirler. Tip A hücreleri elektron mikroskopik olarak fibroblastlar veya plazma hücreleri gibi çok sayıda granüler endoplazmik retikülüm (GER) içerirken, tip B hücreleri elektronlusu ya da zayıf osmiofilik materyal içeren veziküller ve golgi kompleksi bulundurlar. Intermediate form hücreler ise GER ve vezikülleri dengeli bir şekilde içerirler. Granülomatöz inflamasyonun erken döneminde plazmasitoid epitelioid hücreler baskınken geç evrelerde veziküler hücreler artmaya başlar.³

Granülomatöz inflamasyonda gördüğümüz diğer

hücreler yabancı cisim ve langhans tipi dev hücrelerdir. Bu dev hücrelerin epitelioid hücreler gibi biyosentez ve sekresyon fonksiyonları vardır.⁴ Bu hücrelerin dokuda daha önce var olan epitelioid hücrelerin birleşmesiyle oluştuğu düşünülmektedir.² Dev hücrelerin önce yabancı cisim tipinde olup daha sonra langhans tipine dönüştüğü de belirtilmektedir.¹ Dev hücre oluşumunu kontrol eden bir takım faktörlerin olduğu bilinse de bu konu tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir. Makrofajların füzyonu ile dev hücre formasyonunun immün fenomen aracılığı ile olabileceği görüşü uzun yıllar desteklenmiştir. Interferon-gamma'nın füzyonda etkili olduğu gösterilmiştir.⁵ bir başka çalışmada da pürifiye interlökin 4'ün direkt olarak CSF bağımlı kemik iliği ve alveoler makrofajlarda füzyon yolu ile dev hücre oluşumunu stimüle ettiği gözlenmiştir;⁶ ancak atimik kobaylarda da dev hücrelerin oluşması immün fenomen dışında başka mekanizmaların da olabileceğini aklı getirmiştir.⁴

Granülomatöz inflamasyonda bazen dentritik hücreler, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, plazma hücreleri, natural killer hücreleri ile fibroblastlar gözlenebilir. Nötrofiller granülomların erken dönemlerinde çok sayıda iken bazı özel durumlar haricinde tamamen kaybolurlar.¹ Fibroblastlar da özellikle geç iyileşme döneminde görülürler.

Nekroz granülomatöz inflamasyonda diğer bütün inflamatuvar reaksiyonlardaki gibi aktif dönemde ortaya çıkar. Nekrozun hangi mekanizma ile oluştuğu açık değildir. Yapılan bir invitro çalışmada hipersensitivite reaksiyonlardaki stimule lenfositlerin nonspesifik olarak bir çok hücreye toksik faktörler salgıladığı, vasküler spazm yaparak santral iskemiye neden olduğu gösterilmiştir.¹ Yapılan bir başka çalışmada da nekroz için temel stimülüsün lezyonun merkezindeki aşırı antijen ile (mikrobakteri gibi) antikorlar arasında oluşan immün kompleks olduğu ileri sürülmüştür.

GRANÜLOMATÖZ İNFLAMASYONA NEDEN OLAN AJANLAR VE ÖZELLİKLERİ

Etyolojik ajanlar için şöyle bir sınıflama yapılabilir; bakteriyel (tüberküloz, lepra, salmonella, brusella, sifiliz, Q ateşi, kedi tırnağı hastalığı), klamidyal (lenfogranüloma venerum), fungal (histoplazmozis, blastomikozis, koksidi-

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

omikozis), helmintik (şistosomiazis, filariasis, tirişinozis), metallar (berilliozis, zirkonyum), organik tuzlar (hipersensitivite pnömonitisi), yabancı cisimler (silikozis, asbestozis), etyolojisi bilinmeyen (sarkoidozis, crohn hastalığı, Wegener granülomatozisi, primer bilier siroz).

Peki bu ajanların ne gibi özellikleri var ki granülomatoz inflamasyona neden oluyorlar?

1) Partikül formda olmaları; örneğin mikroorganizmalar.

2) Zayıf solubl olmaları, bu tür bir ajan uzamış antijen stimülüs sağlar.

3) Uyarıcı ajanın devamlılığı, örneğin; mikobakteri, brusella gibi mikroorganizmalar makrofajlarla fagosite olduktan sonra hızla yıkılırlar fakat %20'si canlı kalabilir. Oysa stafilokok gibi mikroorganizmalar tamamen ortadan kalkarlar.

4) İmmün kompleksler oluşturarak solubl bir madde-nin daha sonra insolubl ağırlaşma oluşturmaları. Solubl bir materyal örneğin berilyum endojen moleküllerle birleşerek insolubl hale gelebilirler.

5) Yüksek lokal konsantrasyonda verilen ajanın granülomu uyardığı da çok muhtemeldir.

6) Yağlı yabancı bileşikler, proteinler, glikoproteinler.

GRANÜLOMATÖZ İNFLAMASYONUN MEKANİSTİK KLASİFİKASYONU

1) Hipersensitivite granülomları

a- Geç tip hipersensitivite

b- Granülomatoz hipersensitivite

2) Yabancı cisim granülomları

a- Benign

b- Sitotoksik

3) İdyopatik granülomlar, olarak yapılabilir.²

Hipersensitivite Granülomları

Bu tip granülomların çoğunun immünolojik olarak tip 4, geç tip hipersensitivite cevabı olduğu tamamen anlaşılmıştır. Primer immün cevap antijenin degradasyonu ve immünojenik forma dönüşümü ile, koloni selektif lenfositlerle, antijen taşıyan makrofajların etkileşimi ile başlar. Bu olay interlökin-1 gibi maddelerle artırılır. Uyarılan T lenfositler interlökin-2 (IL-2) için membran reseptörü gösterirler, IL-2 sekrete ederler ve proliferasyon olarak çeşitli lenfokinler salarlar. Pulmoner sarkoidozisde ise lenfokinler T lenfositlerden spontan olarak salınır. Hipersensitivite granülomlarında T Helper lenfositler, T Supressor-Sitotoksik alt gruplardan çok üstündür. Hastalığın klinik aktivasyonu ile T Helper / T Supressor oranı artmaktadır.

Timusu çıkarılmış sensitize hayvanlarda da geç tip hipersensitivite granülomları görülmüştür. Bu da bize geç tip hipersensitivitenin granülom formasyonu için mutlaka gerektirdiğini gösterir. Geç tip hipersensitivite olmaksızın

gelişen epitelooid granülomlarda granülomatoz hipersensitiviteden bahsedilmiştir. Burada başlatıcı faktörün T lenfositlerden bağımsız olduğu ve belki bir makrofaj ürünü olabileceği öne sürülmüştür. Ancak bir kere başlayan granülom formasyonu T lenfosit bağımlı hücresel cevap gibi diğer faktörlerle artırılabilirler. Bazı araştırmacılar uzun ömürlü Memory makrofajların bir tipinin başlatıcı hücre olduğunu öne sürmüşlerdir.² Ayrıca granülomatoz cevabın transferi için canlı hücrelerin gerekmediği saptanmıştır.²

Çeşitli sitokinler hipersensitivite granülomlarını modüle edebilirler. Murine Schistosoma Japonicum ile oluşturulan deneysel hepatik granülomatoz inflamasyonda IL-2'nin granülom formasyonunda ve gelişiminde primer etkili olduğu gösterilmiştir.⁷ Buna karşılık atimik kobaylarda, IL-2 aktivitesi çok düşük kaldığı halde granülom formasyonu oluşmuştur.² Farelerde yapılan çalışmalarda IL-1 ve Tümör Nekrozing Factor-Alfa gibi monokinlerin granülom formasyonunda lenfokinlerden daha önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.^{8,9} Makrofaj Kemotaktik Faktör (MCF) makrofajları toplamış, ancak granülom organizasyonu meydana getirmemiştir.¹⁰

Ia antijeni gösteren hücreler ve özellikle de Ia (+) epitelooid hücrelerin granülomatoz doku reaksiyonunu modüle ettikleri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹

Granülomatoz inflamasyonun regresyonunda T Supressor lenfositler rol oynamaktadır. Farelerde yapılan deneysel Murine schistosomiazisde T Supressor lenfositler proliferasyon edilmiş ve sonuçta IL-2 'nin down regule olduğu granülomatoz inflamasyonun yatıştığı gözlenmiştir. T Supressor lenfositlerden salınan antijen spesifik çeşitli supressor faktörlerin regülatuar süreci arttırdığı gösterilmiştir.^{12,13}

Yabancı cisim granülomları

a) Benign yabancı cisim granülomları; istenmeyen materyali fagosite etmiş makrofaj topluluğunu içerir. En sık ipek, naylon suture, pudra, kıl ile meydana gelir. Doku minimal skarlaşma ile iyileşir.

b) Sitotoksik yabancı cisim granülomları; humoral ya da hücreli immün cevap uyarıcı çoğunlukla dokuya daha fazla irritan maddelerle olduğu bilinmektedir.² Lezyon mutlaka kollajen yapımı, fibrozis ve belirgin skarlaşma ile iyileşir. Pulmoner silikozis bu tip granülomların bir örneğidir.²

Yabancı cisim granülomlarındaki makrofajlar dokudaki diğer makrofajlardan daha aktif olmakla birlikte hipersensitivite granülomlarındakiler en aktif olanlardır.

İdyopatik Granülomlar

Bu tip granülomatoz doku reaksiyonlarının patogenezi ve etyolojisi bilinmemektedir. Derideki nekrobiyotik granülomlar bu tip granülomlara örnek verilebilir.²

KAYNAKLAR

- 1 Dolp O.Adams MD, PhD. A review. The granulomatous inflammatory response. AM.J. PATHOL. 1974; 76:17-48
- 2 Epstein L. William and Fukuyama K. Mechanisms of granulomatous inflammation, IMMUNOL. SER. 1989;46 P 687-721
- 3 Black M.M., and W.L.Epstein. Formation of multinucleated giant cells in organized epithelioid cell granulomas. AM.J.PATHOL. 1974; 74: 263-270
- 4 Geraint T.Williams, W.Joñes Williams. Granulomatous inflammation-a review J.CLIN. PATHOL. 1983;36:723-733
- 5 Weinberg, J.B., M. Hobbs, and M. Misukonis. Recombinant human gamma interferon induces human monocyte polykaryon formation. PROC. NATL. ACAD. SCI. USA. 1984;81:4554
- 6 Mc Innes Allison and Renhick M.Donna. IL-4 induces cultured monocytes/macrophages to form giant multinucleated cells. J. EXP.MED. 1988;167 February 598-611
- 7 Kresine TF. In vivo regulation of S. Japonica granuloma by an IL-2 antagonist. PARASITOLOGY. 1991;102 pt 2P 243-9
- 8 Kasahara K., Kaboyashi K., Shikame Y., Yoneya I., Kaga S., Hashimoto M., Odagiri T., Soijima K., Ide H., Takahashi T. and Yoshida T. The rol of monokines in granuloma formation in mice; The ability of IL-1 and tumor necrosis factor-alfa to induce lung granulomas. CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY 1989;51:419-425
- 9 Kunkel SL., Chunsue SW., Strieter RM., Lynch JP, Remick DS. Cellular and molecular aspects of granuulomatous inflammation. AM.J. RESPIR. CELL MOL., BIOL. 1989;1(6) P:439-47
- 10 Sasaki Y., Iida T., Sato N., Fukuyama K., and Epstein W.L. Macrophage chemotactic factor partially purified from granulomatous inflammation. CELLULAR IMMUNOLOGY 1991;134:171-179
- 11 Izaki S., Tanji O., Okuma M., Shimoda H., Hsu-Oyama NP., Hibino T., Kitamura K. Ia antigen-positive epitheloid cells in experimentally induced granulomatous inflammation. J.DERMATOL. SCI. 1991;2(1): p.24-32
- 12 Paul L. Fidel, JR., and Dov L. Boros. Regulation of granulomatous inflammation in murine schistosomiasis. IV. THE J. OF IMMUN. 1990;145:1257-1264
- 13 Paul L. Fidel, JR., and Dov L. Boros. Regulation of granulomatous inflammation in murine schistosomiasis. V. THE J. OF IMMUN. 1991;145:1941,1948