Nazal Polip Etyopatogenezinde Allerjinin Rolü: Tip 1 Hipersensitivite Reaksiyonu

Dr. Gürsel Dursun*, Dr. Aydın Acar*, Dr. Gülen Akyol, Dr. Cem Sezer**, Dr. Metin N. Akıner*, Dr. Tevfik Aktürk***

ÖZET

Nazal poliplerin oluşumunda allerjinin önemli rolü vardır. Plazma hücrelerinde yapılan IgE antikorları mast hücrelerinden medyatörlerin salınıma neden olmaktadır. Bu medyatörler eksüdasyon, ödem ve vasküler denervasyon oluşturarak polip gelişimine zemin hazırlarlar. Çalışmamızda söz konusu etyopatogenetik mekanizmayı gösterebilmek için immunhistokimyasal inceleme yapılmış ve nazal polip dokusunda bulunan plazma ve mast hücrelerinde IgE tespit edilmiştir. Bu sonuç allerjinin nazal poliplerin gelişmesinde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler : Nazal polip, Allerji, IgE

SUMMARY

Allergy has an important role in the development of nasal polyps. The IgE antibodies originated from plasm cells cause mediator releasing from mast cells. These mediators lead to exudation, edema development and vascular denervation which cause nasal polyposis. In this study, an immunohistochemical investigation was performed in order to demonstrate this etiopathogenetic mechanism and IgE antibodies have been determined in plasm and mast cells of nasal polyps. The results suggested that allergy can be considered as an essential factor in the development of nasal polyposis.

Key Words: Nasal polyposis, Allergy, IgE

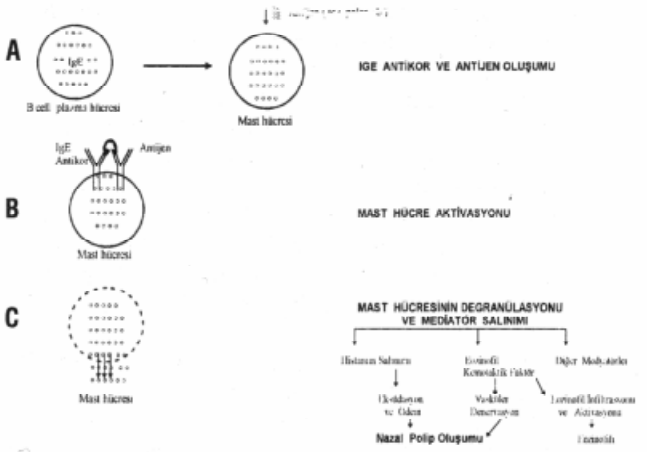
GİRİŞ

Nazal poliplerin oluşumunda allerji ve enfeksiyonlar başta olmak üzere kistik fibrozis, primer silier diskinezi gibi herediter hastalıklar, astma ve aspirin intoleransı rol oynamaktadır[1,2,3,4,5,6,7,8]. Bu faktörler arasında en önemlisi olan allerjinin etyopatogenezdeki rolünü ortaya koyabilmek için periferik kan, nazal smear ve polip doku ya da sıvısında eozinofili ve IgE gibi allerjik faktörler araştırılmıştır. Çeşitli allerjenlere karşı cilt testleri uygulanmıştır[9,10]. Bütün bu klinik çalışmalara karşın hala nazal poliplerin oluşumunda allerjinin rolü ve oluşum mekanizmaları konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ancak allerjinin, Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu ile nazal polip oluşmasına neden olduğu görüşü daha çok benimsenmektedir[10,11,12,13]. Buna göre, polen ve benzeri bir allerjen varlığında, plazma hücrelerinde yapılan IgE antikorları mast hücrelerinin duvarına yapışır. Böylece oluşan IgE antikor-antijen kompleksi degranülasyon sonucu mast hücrelerinin içinde bulunan granüllerden histamin, eozinofil kemotaktik faktör (EKF) ve nötrofil kemotaktik faktör gibi medyatörlerin salınmasına neden olur. EKT salınımına bağlı olarak çok sayıda eozinofil nazal polip dokusunda yerleşir ve eozinofiliye yol açar. Ayrıca bu mediatörler eksudasyon, ödem ve vasküler denervasyon sonucu polip oluşumuna neden olurlar(Şekil 1)[3].

Çalışmamızda bu etyopatolojik mekanizmayı değerlendirebilmek için, poliplerdeki mast ve plazma hücre hücre popülasyonu histokimyasal yöntemler ile, IgE varlığı da immünhistokimyasal yöntemlerle araştırıldı.Bu sayede nazal poliplerin oluşumunda allerjinin rolünü ortaya koymak amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Hastalıkları Anabilim Dalına nazal polipozis tanısı ile müracat eden ve nazal polipozis tanısı alan 43 hasta dahil edildi. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi yapılan bu hastalardan elde edilen nazal polip materyeli %10'luk tamponlanmış formalinle tespit edilip, parafine gömüldü. Beş mikronluk kesitler yapıldı ve rutin olarak hematoksilen-eozin ile boyandı. Ayrıca Dominici boyası ile mast hücreleri, Methyl Green Pyronin (MGP) boyası ile plazma hücreleri belirlendi. Gerek mast hücreleri gerek plazma hücrelerinde IgE varlığı immünhistokimyasal olarak araştırıldı. Bunun için human IgE (Biogenex, monoklonal mouse) primer antikoru kullanıldı. Streptavidin-biyotin üçlü indirekt metodla yapılan boyamada



Şekil 1: Nazal Polip Etyopatogenezinde Allerjinin Rolü

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) kullanıldı.

Eozinofilik hücre popülasyonu sayımı hematoksilen eozin ile boyanmış preperatlarda yapıldı. Mast hücreleri hem dominici hem de IgE ile boyanmış kesitlerde, plazma hücreleri ise MGP ve IgE boyanmış preparatlarda 20 adet büyük büyütme (x400) alanı sayılarak belirlendi. Tüm vakalar için ortalama hücre sayıları tespit edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın 25'i erkek, 18'i kadındı. Yaş ortalaması 35,4 idi. Yaşları 18 ile 61 arasında değişiyordu.

Tüm vakalara ait hücre popülasyon ortalamaları Tablo 1'de belirtilmiştir. Onbir vakada teknik olarak IgE ile boyanma sağlanamamıştır. Bu vakalarda sadece hematoksilen-eozin, Dominici ve MGP boyamaları değerlendirilmiştir. Altı vakada IgE ile boyanan plazma hücresi olmadı. Ancak bunların üçünde MGP boyası ile plazma hücreleri saptandı. Bu altı vakanın hepsinde IgE mast hücrelerinde de gösterildi (Resim 1). Sekiz vakada IgE mast hücrelerinde tespit edilemedi, ancak plazma hücrelerinde mevcuttu. Bu vakalarda da Dominici boyası ile mast hücreleri varlığı gösterildi. Sonuçta boyanabilen IgE varlığı mast hücresinde ya da plazma hücresinde olmak üzere her vakada gözlendi. Vakaların bir kısmında mast hücresi, diğerlerinde ise plazma hücreleri gerek histokimyasal gerek immonhistokimyasal olarak daha baskındı(Tablo 2).

TARTIŞMA

Nazal poliplerin oluşmasına yol açan allerjik reaksiyonların temelini Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu oluşturmaktadır[10,11,12,13]. IgE bu tip reaksiyonlarda rol oynayan immünglobulindir[11]. Radioallergosorbent test (RAST) ile serumda allerjen spesifik IgE tespit edilmektedir[13].

Nazal polip etyolojisinde allerjinin rolünü geri plana atanlar, nazal poliplerde görülen mast hücresi degranülasyonunun klasik IgE aracılığında oluşan reaksiyondan farklı olduğunu, degranülasyonun allerjinin ilk temas ettiği stromanın yüzeyel tabakaları yerine derinde oluşmasının bunun bir belirtisi olduğunu ifade etmişlerdir[6,14]. Mast hücrelerinin degranülasyonuna IgE antikoru ve antijenin hücre duvarında reaksiyona girmeleri yanısıra bazı ilaçlar, kimyasal maddeler, kompleman aktivasyonu ve nonspesifik faktörler de yol açar. Ancak nedeni ne olursa olsun degranülasyon sonucu oluşan mekanizmalar aynıdır. Ayrıca nazal polip mukozasında IgE antikorunun yeterli miktarda üretilmediği ya da bunun daima allerjinin bir belirtisi olmadığı ifade edilmiştir[15,16]. Nazal

EN SIK GÖRÜLEN HÜCRE	VAKA SAYISI	TOPLAM
Dominici(+) Mast Hücresi	8	43
MGP (+) Plazma Hücresi	35	
IgE (+) Mast Hücresi	8	32*
IgE (+) Plazma Hücresi	24	

* 11 vakada teknik olarak boyanma olmadı.

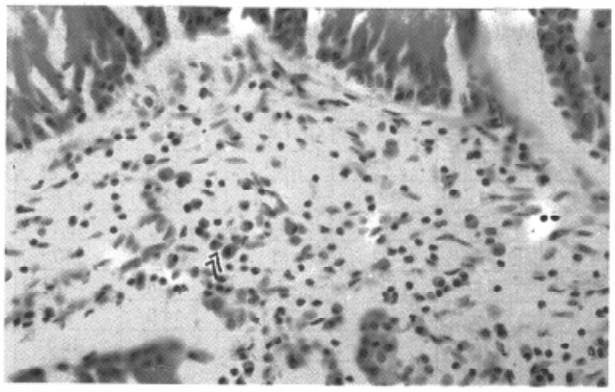
Tablo 2: Mast hücresi, plazma hücresi ve IgE(+) hücre üstünlüğüne göre vakaların dağılımı

Vaka	Dominici(+) Mast hücre sayısı	Methyl Green Pyronin (+) Plazma hücre sayısı	IgE(+) Mast hücre sayısı	IgE(+) Plazma hücresi sayısı	Eozinofil hücre sayısı
1	2.28	4.9	-**	-	3.8
2	7.3	0	7.35	0	25
3	4.05	21	8.1	17.5	0.7
4	0	19.2	0	22.1	1.6
5	7.7	6.7	1.6	8.1	8.1
6	3.6	22	1	16.6	10
7	4.4	23	3.6	17.8	6
8	8.6	15.6	3.3	14.6	31
9	11.4	0	6.4	0	18.3
10	2.3	24.2	1.3	17.6	15
11	1	20	2.2	0	3.8
12	10.8	14.8	8	10	20
13	6.14	3	3.4	2.7	25
14	5.3	10.5	5	9	25
15	6	16.6	-	-	11.3
16	1.16	4	0	1.7	35
17	4.6	10	1.5	0	8.4
18	6.2	2.5	4.4	0	34
19	11.2	6	6.3	4	1.2
20	6	8.6	0	10.7	21
21	1.37	10.7	1.4	12.8	5.8
22	2	20.3	0	17.1	10.2
23	9	11.6	-	-	3
24	1.7	10.6	-	-	13.1
25	0.14	2.25	-	-	4
26	0.85	2	2	6	7
27	2.5	12.5	-	-	5.7
28	0.6	9.3	0	5.7	1.5
29	0.5	13.7	0	16.2	30
30	1.7	20	2.5	17.5	13.7
31	1.5	8.5	0.3	10.4	0.6
32	1.7	25	0	16.8	0.7
33	1	30	0.2	13.2	0.7
34	0.3	26.2	2.5	10.1	0.7
35	0.4	15.8	0.3	14.1	0.7
36	1.1	18.3	0	16.6	13.7
37	1.4	30	0.4	19.5	6.4
38	1.7	19	-	-	1.12
39	0.7	15.4	-	-	4.7
40	14	0	7.2	0	0.8
41	7.8	22.14	-	-	3.3
42	8.1	15	-	-	7
43	4.1	0	-	-	2

* Hücre sayımı; 20 adet büyük büyütme alanında (x400) yapılmış ve ortalama değerleridir .

** Teknik olarak materyallerde IgE ile boyanma sağlanamadı.

Tablo 1: Nazal Polip Dokularında İmmünhistokimyasal ve Özel Boyalarla yapılan inceleme sonuçları*



Resim1: (MGPx200) Pironinofilik sitoplazmalı plazma hücre kümeleri (okla işaretli).

poliplerin etyolojisinde allerjinin rol oynadığına karşı çıkanlar polipli hastalarda pozitif allerji testlerinin oranını genel popülasyondan daha sık olmadığını belirtmişlerdir[1,17]. Oysa Frenkiel ve ark. direk immunofloresan tekniği ile poliplerin %81'inde, kontrol mukozalarında ise %13 oranında IgE tespit etmişlerdir. Buradan hareketle nazal polip oluşumunun IgE medyatörlüğünde gerçekleşen bir olay olduğunu ve klasik cilt ya da serum testlerinin bu lokal allerjik oluşumu ortaya koymada yeterli olmadığını belirtmişlerdir[18]. Donovan ve ark. da IgE polip sıvısında yüksek düzeyde bulunsa bile cilt testleri ile değerlendirilemeyeceğini göstermiştir[9]. Allerjik rinite en sık neden olan allerjenlerin kullanıldığı cilt testleri ile yapılan bir başka çalışma da nazal poliplerde alerjik reaksiyon oluşsa bile tespitinin güç olduğunu göstermiştir[10].

Ayrıca allerjik mekanizmaların nazal polip oluşumundaki önemini açıkça belirten görüşler vardır[1,9,12,17,18,19,20]. Buna göre nazal mukozal allerji sonucu nazal polipler gelişmekte ve lokal IgE yapımı da çok üst düzeylere ulaşmaktadır[9,19,20]. Ayrıca atopiklerde IgE yapan plazma hücresinin çok sayıda olduğu tespit edilirken, non-atopik grupta tespit edilememesi bu görüşü desteklemektedir[12]. Bumsted ve ark. nazal poliplerde mevcut olan histaminin mast hücrelerinden salındığını ve tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun bu hücrelerde bulunan IgE aracılığı ile gerçekleştiğini bildirmişlerdir[21]. Takasaka ve ark. ise bu görüşü desteklerken, mast hücre degranülasyonunun oluşumunda immün komplekslerin oluşturduğu Arthus tipi bir reaksiyonunun da rol oynayabileceğini ifade etmişlerdir[8].

Bizim çalışmamızda vakalarımızın tümünde histopatolojik olarak değişen oranlarda mast, plazma ve eozinofil hücresi izlendi. IgE'nin değerlendirildiği 33 vakanın hepsinde IgE varlığının saptanması, 24 vakada özellikle IgE'nin mast hücrelerinde görülmesi nazal polip etyolojisinde atopiyi diğer bir deyimle allerjinin rolünü desteklemektedir. Ayrıca bu bulgular IgE'nin hedef organda lokal olarak yapılabileceğini göstermiştir. Eozinofillerin dağılımı ise belirli bir anlamlılık göstermemiş olup, IgE (+) hücrelerin yoğunluğu ile eozinofil infiltrasyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgumuz literatürle uyumludur[20]. Değer ve ark. da nazal polipli hastaların %80'inde histolojik olarak eozinofili tespit ederken, allerjinin hastaların ancak %21.17'sinde rol oynadığını göstermişlerdir[22].

Nazal polip dokusunda immünhistokimyasal olarak ortaya konan bütün bu bulgular; klinik ve laboratuar incelemelerle tespit edilemese bile, allerjinin çok önemli bir etyolojik faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçta; bu çalışmada nazal poliplerin tip 1 hipersensitivite reaksiyonuna uyan immünolojik olaylar sonucu oluştuğuna dair güçlü histopatolojik bulgular elde edilmiştir. Bu durum tedavide cerrahi müdahalenin yanısıra anti-allerjik medikal tedavinin de mutlaka göz önüne alınmasının gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Caplin I, Haynes TJ, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? Ann Allergy 29:631-634, 1971.
2. Dal T, Önerci M. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ve allerji. K.B.B ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1:284-287, 1993.
3. Drake-Lee AB, Barker THW, Thurley KW. Nasal polyps. 1- Scanning electron microscopy and artifact. 2- Fine structure of mast cells. The Journal of Laryngology and Otology 98:285-292, 1984.
4. Larocca LM, Maggiano N, Capelli A, Bevilacqua P, Ruscito P, Maurizi M, Bellioni P. Immunopathology of nasal polyps: an immunohistochemical approach. Annals of Allergy 63:508-512, 1989.
5. Mygind N. Nasal polyposis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 86:827-829, 1990.
6. Sasaki Y. Distribution of the degranulated and non-degranulated mast cells in nasal polyp. Acta Otolaryngol (Stockh) 430:34-38, 1986.
7. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma and nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 82: 950-956, 1988.
8. Takasaka T, Kaku Y, Hozawa K. Mast cell degranulation in nasal polyps. Acta Otolaryngol (Stockh) 430:39-48, 1986.
9. Donovan R, Johansson SGO, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. Int Arch Allergy Appl Immunol 37:154-166. 1970.
10. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. J of Laryngology. Otology 98:783-793, 1984.
11. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of IgE antibodies as a

carrier of reaginic activity. J of Immunology 99:1187-1198, 1967.
12. Whiteside TL, Robin S, Zettenberg J, Criep L. The presence of IgE on the surface of lymphocytes in nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 55: 186-194, 1975.
13. Wide L, Bennich H, Johansson S. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. The Lancet 2:1105-1107, 1967.
14. Drake-Lee AB, Barker THW. Free and cell bound IgE in nasal polyps. J Laryngol Otol 98:795-801, 1984.
15. Bass RM, Potter EV, Barney PL. Immunofluorescent localization of immunoglobulin in nasal polyps. Arch Otoloryngol 99: 446-448, 1974.
16 Ohaski Y, Nakai Y, Nakata J, Kihara S, Ikeoka H. Nasal allergy and nasal polyp with special reference to the mucosal IgE antibodies. ORL, J of ORL its related specialties 48: 233-237, 1986.
17. Drake Lee AB. Nasal polyps. In Rhinitis: mechanisms and management. London. Royal Society of Medicine, 141-152, 1989.
18. Frenkiel S, Chagnon F, Small P, Rochon L, Cohen C, Black M. The immunological basis of nasal polyp formation. Journal of Otolaryngology 14:89-91, 1985.
19. Chandra RK, Abrol BM. Immunology of nasal polyp. J Laryngol Otol 88: 1019-1024, 1974.
20. Shatkin JS, Delsupehe KG, Thisted RA, Corey JP. Mucosal allergy in the absence of systemic allergy in nasal polyposis and rhinitis: a meta-analysis. Otolaryngology-Head Neck Surgery 111:553-556, 1994.
21. Bumsted RM, Elm-Ackad T, Smith JM. Brody MJ. Histamine, norepinephrine and serotonin content of nasal polyps. Laryngoscope 89: 832-843, 1979.
22. Değer K, Keleş N, Savaş I, Çilingiroğlu T, Hafızali B. Nazal polipoziste allerji ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi. Türk Otolarengoloji Arşivi 32:196-199, 1994.