

# Przewlekłe zapalenie zatok IMMUNOLOGIA cz. 1

Prof. dr hab. n med.  
Edward Zawisza

Dr n. med.  
Jan Bardadin

Poradnia Chorób Zapalnych  
i Alergicznych  
Oddział Laryngologiczny. Szpital  
Bieleński  
Ul. Ceglowska 80, Warszawa

I M M U N O L O G I A

## Chronic Sinusitis –, IMMUNOLOGY part 1

### S U M M A R Y

The inflammatory response predomitates in rhinitis, astma, dermatitis and sinusitis. The main difference is the area involved. Acute sinusitis typically is short lived (lasting in 10 days) and is caused by a virus or bacteria. When sinusitis becomes chronic other etiologies for the mucosal thickening should be considered.

Procesy zapalne dominują w przebiegu astmy oskrzelowej, atopowego zapalenia skóry i zapalenie zatok. Jediną różnicą jest miejsce zajęte schorzeniem. Ostre zapalenie zatok jest wywołane przez bakterie lub wirusy i trwa zwykle około 10 dni. Jeżeli proces przewleka się, dochodzi do znacznego pogrubienia błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Należy wówczas myśleć o innych przyczynach tego schorzenia.

Zawisza E.: Przewlekłe zapalenie zatok. Alergia, 2007, 1: 31-33

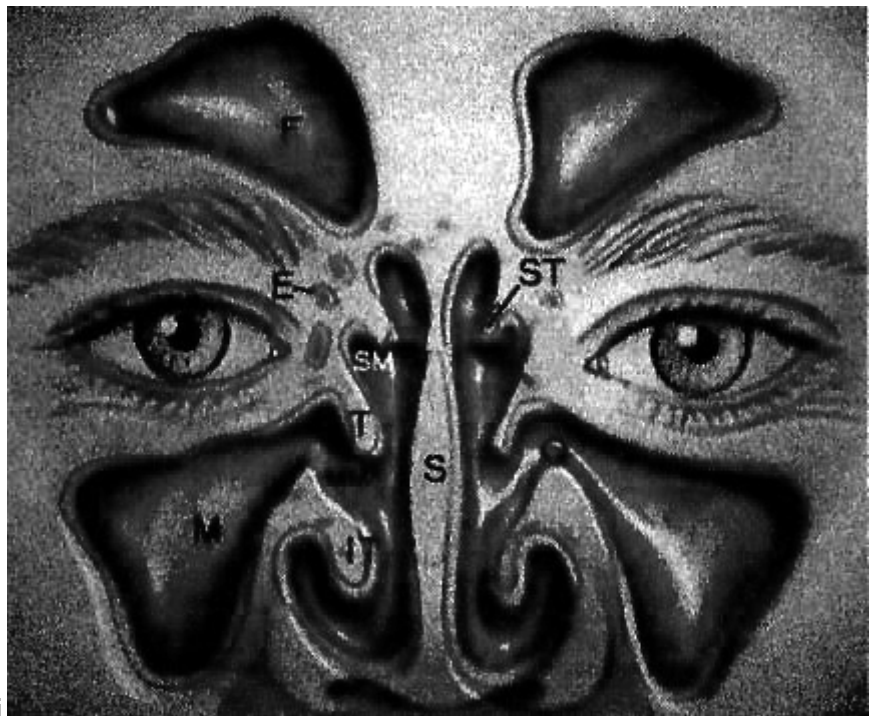
## Wprowadzenie

Obrazy histopatologiczne przewlekłego zapalenia zatok przynosowych są bardzo podobne do astmy oskrzelowej. Zarówno zatoki przynosowe jak i drzewo oskrzelowe są pokryte nabłonkiem wielorzędowym urzęsionym. W tkance podnabłonkowej dominują limfocyty i eozynofile. U dzieci częściej występują limfocyty, podczas gdy u dorosłych eozynofile. Wykazuje te różnice barwienie na MBP (major basic protein). Barwienie panchromatyczne wykazuje w przebiegu chronic sinusitis przerost gruczołów śluzowych i rozrost tkanki podnabłonkowej. Jest obserwowane też pogrubienie błony podstawnej. Te elementy przerostowe kontrastują ze zmianami zanikowymi dotyczącymi komórek wielorzędowych urzęsionych. (1, 2, 3).

## Zapalenie mediowane przez neutrofile i eozynofile

Choć w wydzielinie z nosa często spotykamy neutrofile to wewnątrz błony śluzowej mogą dominować eozynofile. Podobnie jak w rhinitis allergica w sinusitis chronica w błonie śluzowej dominują eozynofile. IL-8 ułatwia migrację neutrofilii z tkanki podnabłonkowej do przewodów wyprowadzających gruczołów surowiczo – śluzowych oraz jam nosa. W chronic sinusitis stężenie IL-8 w tkankach wzrasta ośmiokrotnie w stosunku do jej

stężenia w zatokach osob zdrowych. Z innych czynników chemotaktycznych odgrywających rolę w neutrofilii tkankowej wymienia się: leukotrieny (LTB<sub>4</sub>). Badania (Pelikan) wykazywały, że stymulacja antygenem prowadzi do pogrubienia błony śluzowej zatok przynosowych. Jednak przeprowadzał on badanie wykorzystując klasyczną radiologiczną metodę obrazowania zatok (Waters views). Późniejsze badania, z wykorzystaniem Tomografii



komputerowej (CT – scans) oraz techniki wykorzystujących tomografię komputerową, nie wykazywały wpływu stymulacji antygenowej na grubość błony śluzowej zatok. Wydaje się, że odpowiedź zapalna prowadząca do pogrubienia błony śluzowej zatok zależy od całej gamy czynników ( biochemicznych, immunologicznych, genetycznych), w których stymulacja antygenowa odgrywa niewielką rolę. (4, 5, 6)

Wiele badań wskazuje, że w przewlekłym hyperplastycznym zapaleniu zatok nie tylko występują duże ilości eozynofili, ale także limfocytów T i B. Większa ilość eozynofili występuje w PHZZ (przewlekłe hyperplastyczne zapalenie zatok) bez towarzyszącej alergii niż z towarzyszącą alergią. (7)

## Lokomocja neutrofilów i eozynofilów.

Ruchy tych komórek zależą od wielu endogennych czynników. Zaliczamy do nich: selektyny, cząsteczki adhezyjne i integriny. Odgrywają one istotną rolę w rolowaniu, przyleganiu i migracji komórek do i z miejsca procesu zapalnego.

Na komórkach nabłonkowych dochodzi do zwiększenia ekspresji chemokin, eotaksyn oraz kolokalizacja ich z makrofagami CD68. Wszystkie te zjawiska zachodzą niezależnie od stymulacji antygenowej.

Podobnie też, niezależnie od stymulacji antygenowej dochodzi do ekspresji CM-CSF i IL-3.

Natomiast w przypadku PHZZ przebiegających z alergią występują duże ilości IL-5 i IL-4, których to cytokin nie obserwuje się w PHZZ bez alergii. Ciekawym jest to, że poziom INF –  $\omega$  jest zwiększony u pacjentów z niealergicznym PHZZ.

IL-3 nasila fagocytozę, cytoksyczość oraz degranulację eozynofilów.

IL-9 pochodzi z Limfocytów T i komórek tłuszczowych. Jej działanie zależy od aktywności IL-4 i IL-10. IL-9 reguluje w górę (up- regulates) receptor  $\alpha$  IL-5 oraz nasila eozynofile. Inną cytokiną o dużym znaczeniu w reakcji alergicznej jest IL-13. Jest ona produkowana zarówno u pacjentów atopowych jak i nieatopowych. Nasila ona wydzielanie śluzu i przerost gruczołów surowiczo - śluzowych. IL-13. Stymuluje także komórki epitelialne do produkcji kwaśnej chitynazy, która z kolei indukuje produkcję MCP-1 (monocyte chemoattractant protein – 1) i eotaksynę 1. IL-13 nasila także ekspresję STAT-6 (signal transducer and activator of transcription 6).

## Leukotrieny i reakcje zapalne

Leukotrieny wywołują poszerzenie naczyń, produkcję śluzu, obrzęk śluzówki, zwiększają przepuszczalność naczyń, wzrost błony śluzowej, zwiększenie produkcji selektyny P oraz nasilają chemotaksje i przeżycie eozynofili. Pacjenci z chronic sinusitis produkują duże ilości leukotrienów cysteinowych (cystLT). Komórki nabłonkowe produkują duże ilości enzymów cysteinowych, które po aktywacji generują LTC<sub>4</sub> prowadząc do zwiększonej chemotaksji eozynofili. Eozynofile te produkując szereg toksycznych protein. Wywołują remodeling drzewa oskrzelowego i nekrozę komórek nabłonkowych. Powstająca z przebiegiem procesu zapalnego

5-hipooksygenaza indukuje ekspresję genu mucynowego MUC5AC oraz kwasnej chitynazy. Są one odpowiedzialne za nekrozę tkanek. (89,10,11)

## Rola superantygenów w przewlekłym zapaleniu zatok.

U pacjentów z alergicznym przewlekłym zapaleniu zatok (PZZ) pozostające cytokiny stymulują odpowiedź typu TH<sub>2</sub> ze zwiększoną produkcją IL-4, IL-5, IL-3 i IL-2. Może dojść do lokalnej produkcji IgE<sub>2</sub>. Wówczas testy skórne pacjentów wypadają ujemnie.

Do superantygenów odpowiedzialnych za lokalną produkcję IgE zaliczamy:

Staphylococcal enterotoksyn A(SEA), Aspergillus fumigatus, Mycoplasma sp. wirus Epstein – Bara i Alternaria.

Reagują one z miejscem leczenia antygenów na limfocytach T oraz z miejscem MHCII komórek prezentujących antygen. Często dochodzi do kolonizacji nozdrzy przedśionka nosa przez Staphylococcus aureus. Podawanie śródskórne SEA prowadzi do nacieków eozynofilowych i mononuklearnych.

Pojawiają się komórki wykazujące mRNA dla IL-4. W rezultacie podnosi się poziom swoistych IgE przeciw SEA.

Superantygeny są uważane za główną przyczynę pojawiania się polipów nosa.

U pacjentów z obustronnymi polipami nosa występuje masywna kolonizacja S. Aureus oraz lokalna poliklonalna synteza przeciwciał IgE skierowanych przeciwko enterotoksynom S. Aureus. (12,13,14,15)

## Superantygeny odpowiedzialne za sterydooporność.

Na komórkach jednojądrzastych superantygeny hamują połączenie glikokortykosteroidów z receptorem GCR  $\alpha$ . Zmniejszając tym samym efekt przeciwzapalny sterydów.

W przebiegu przewlekłego zapalenia dochodzi do zwiększonej ekspresji miejsca receptorowego GCR  $\beta$ . Szczególnie dotyczy to limfocytów T, makrofagów i eozynofiliów, obecnych na polipach nosa. (20)

## Tworzenie polipów nosa

Pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok bez tworzenia polipów nosa mają skłonność do wytwarzania cytokin IFN – gamma i TGF –  $\beta$  należących do ciągu limfocytów Th1. Natomiast u pacjentów z polipami nosa z atopią lub bez atopii nie ma istotnej różnicy w surowiczych poziomach IgE, ECP, IL-4 i IL-5/4, 5, 6/

## Zapalenie zatok a histamina

Histamina jest ważnym mediatorem reakcji zapalnej zarówno w ostrym jak i przewlekłym zapaleniu zatok. Szczególnie w takiej postaci w której duży udział mają superantygeny Alternaria i Aspergillus fumigatus./10,11,17,18/

## Histamina i jej rola w regulacji odpowiedzi immunologicznej

Badania nad chorobami alergicznymi wykazały, że histamina (amina biogenna) odgrywa kluczową rolę w patogenezie wczesnej reakcji alergicznej. Histamina jest syntetyzowana i magazynowana w komórkach tucznych i bazofilach. Źródłem syntezy histaminy są także inne komórki krwi obwodowej takie jak: limfocyty, monocyty i płytki krwi. Histamina działa poprzez umiejscowione na wszystkich komórkach receptory. Ustalono, że każda komórka ustroju posiada przynajmniej jeden typ receptora histaminowego. Jedynym wyjątkiem są ludzkie komórki tuczne, które w odróżnieniu od komórek tucznych gryzoni, nie posiadają na swojej powierzchni receptorów histaminowych.

## **Wpływ histaminy na tkanki nosa i płuc**

W jamach nosa histamina wywołuje świąd, kichanie, wypływ wodnistej wydzieliny oraz blokadę nosa. Z tych czterech objawów dostępne leki antyhistaminowe blokują świąd nosa i kichanie. Zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych jest także blokowana przez leki antyhistaminowe typu H1. Antagoniści receptorów H1 wywołują także rozkurcz oskrzeli. Jednak dawki potrzebne do uzyskania tego efektu są dużo większe od tych zalecanych w terapii chorób alergicznych. Wskazuje to na to, że histamina wykazuje także działanie pozareceptorowe. Pełne wyparcie histaminy z jej receptorów przez leki antyhistaminowe nie daje efektu rozszerzającego oskrzela. Jest potrzebne duże pozareceptorowe stężenie leku aby uzyskać efekt bronchodylatacyjny. Podobnie też efekt przeciwzapalny immunomodulujący leki antyhistaminowe wykazują w dużych dawkach.

## **Wpływ histaminy i receptorów H1 na funkcję komórek układu immunologicznego.**

Histamina działając poprzez receptor H1, wpływa na wczesną reakcję alergiczną we wszystkich narządach objętych procesem zapalnym. Zwiększa przepuszczalność nabłonka dróg oddechowych, wywołuje kaszel oraz nasila przepuszczalność postkapilarnych naczyń żylnych. Generalnie w płucach dochodzi do skurczy oskrzeli. W fazie późnej, także działając poprzez receptory H1, podtrzymuje proces zapalny prowadząc do jego przewlekania. Histamina hamuje uwolnienie IL-12 i nasila uwalnianie IL-10, kierując odpowiedź immunologiczną w stronę Th2. Partycypuje ona w wydzielaniu wielu pozapalnych cytokin takich jak: GM-CSF, IL-1, IL-6, IL-4, IL-8, IL-10, IL-11, eotaksyna, RANTES oraz TNF. Wpływając na śródbłonek naczyń i nabłonek dróg oddechowych zwiększa ona ekspresję cząsteczek adhezyjnych, takich jak ICAM – 1, E-selektywna, i LFA – 1./3,6,15,16/

## **Wpływ histaminy na komórki dendrytyczne (Komórki prezentujące antygen)**

Komórki dendrytyczne należą do komórek prezentujących antygen, występujących w dużych ilościach w nabłonku płuc i górnych dróg oddechowych. Prócz odgrywania zasadniczej roli w prezentacji antygeny biorą one także udział w rozwoju limfocytów Th1 i Th2. Zarówno niedojrzałe jak i dojrzałe komórki dendrytyczne posiadają na swojej powierzchni wszystkie 4 rodzaje receptorów histaminowych. W niedojrzałych komórkach dendrytycznych receptory H1 i H3 działają jako ośrodki zwiększające aktywność tych komórek. Natomiast stymulacja receptora H2 prowadzi do supresji komórek APC (komórki prezentujące antygen)./5, 6, 7,19/

## **Efekt leków antyhistaminowych na procesy zapalenia alergicznego.**

Ponieważ histamina wpływa na funkcję APC i limfocyty T naturalnym wydaje się badanie roli leków antyhistaminowych na przebieg zapalenia alergicznego.

Badano wpływ feksofenadyny na indukowane alergenem zapalenie alergiczne. Podanie

feksofenadyny przed stymulacją antygenową zmniejszało nadwrażliwość oskrzeli, oraz zmniejszało poziom peroksydazy eozynofilowej. Obniżało badane w technice popłuczyn oskrzelowych (BAL) poziomy IL-4, IL-5. Podanie feksofenadyny podnosi natomiast poziom IL-10.

Badania te wskazują na możliwość zastosowania leków antyhistaminowych w leczeniu astmy oskrzelowej. Jednak mimo, że sugerowano to terapeutyczne zastosowanie już 50 lat temu nie były one wykorzystywane, ze względu na ich cholinolityczne działanie. Prowadziło to do wysuszenia drzewa oskrzelowego oraz utrudnienia odpływania śluzowej wydzieliny. W dawkach tolerowanych antyhistaminiki pierwszej generacji nie chroniły przed naturalnie przebiegającym skurczem oskrzeli lub też skurczem wywołanym wysiłkiem fizycznym. Wyniki z lekami antyhistaminowymi drugiej generacji są bardziej obiecujące. Być może związane to jest z tym, że są one lepiej tolerowane i można stosować je w większych dawkach. Jednak badanie przeprowadzone w wielu ośrodkach nie wykazały skuteczności antyhistaminików II i III generacji w leczeniu astmy oskrzelowej.(19)

Piśmiennictwo:

1Arjmand EM, Lusk RP: Management of recurrent and chronic sinusitis in children. *Am J Otolaryngol* 1995 Nov-Dec; 16(6). 2 Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ: Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Jan; 134(1). 3 Bhattacharyya N: Radiographic stage fails to predict symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006 Jan; 116(1). 4 Druce HM: Diagnosis and medical management of recurrent and chronic sinusitis in adults. In Gershwin, M. Eric and Incaudo, Gary : *Diseases of the Sinuses A Comprehensive Textbook of Diagnosis and Treatment*. Humana press, Totowa, NJ, USA 1996; 215-31. Dokończenie na stronie 34

5 Druce HM: Adjuncts to medical management of sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 Nov; 103(5(Pt 2)). 6 Eloy P, Bertrand B, Rombaux P: Medical and surgical management of chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51(4). 7 Friedman WH, Katsantonis GP, Bumpous JM: Staging of chronic hyperplastic rhinosinusitis: treatment strategies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 Feb; 112(2). 8 Gold SM, Tami TA: Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997 Dec; 107(12 Pt 1). 9 Gwaltney JM, Jones JG, Kennedy DW: Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. *The International Conference on sinus Disease. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995 Oct; 167: 22-30. 10 Lund VJ: Maximal medical therapy for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005 Dec; 38(6). 11 Marshall KG, Elhamy A: Chronic sinusitis. In: *Disorders of the Nose and Paranasal Sinuses: Diagnosis and Management*. Littleton, Mass; PSG Publishing; 1987. 12 Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA: Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Dec; 114(6 Suppl). 13 Nagi MM, Desrosiers MY: Algorithms for management of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005 Dec; 38(6). 14 Nang YT, Willatt DJ: Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol Otol* 1996 Oct; 110(10). 15 arsons DS: Chronic sinusitis: a medical or surgical disease? *Otolaryngol Clin North Am* 1996 Feb; 29(1). 16 Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A: Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jan; 115(1): 17

Stafford CT: The clinician's view of sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990 Nov; 103(5 (Pt 2)): 870-4; . 18 Weir NA: Infective rhinitis and sinusitis. In: Scott-Brown WG, Kerr AG, eds. *Scott-Brown's Otolaryngology*. Vol 3. 6th ed. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann Medical; 1997: 8, 23-5. 19 Witsell DL, Stewart MG, Monsell EM: The Cooperative Outcomes Group for ENT: a multicenter prospective cohort study on the effectiveness of medical and surgical treatment for patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Feb; 132(2):

Zamknij

Drukuj