

Niealergiczny nieżyt nosa w ocenie cytologicznej błony śluzowej nosa

Non-allergic rhinitis in cytological examination of nasal mucosa

BOŻENA TARCHALSKA-KRYŃSKA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademia Medyczna w Warszawie

Wprowadzenie. Obraz cytologiczny błony śluzowej nosa stanowi odzwierciedlenie patofizjologicznych procesów zapalnych toczących się w drogach oddechowych.

Cel. Próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy badanie cytologiczne błony śluzowej nosa może być pomocne w diagnostyce niealergicznego nieżytu nosa.

Materiał i metody. Ocenę przeprowadzono w grupie 1029 pacjentów (410 mężczyzn, 619 kobiet) z całorocznym niealergicznym, nieinfekcyjnym, niestrukturalnym nieżytem nosa. Materiał pobierano metodą wyskrobin z obu dolnych małżowin nosowych, barwiono hematoksyliną/eozyną i oceniano w mikroskopii świetlnej.

Wyniki. Indywidualnie wyróżniono sześć różnych typów cytogramów, w zależności od przewagi komórek występujących w obrazie cytologicznym: 1/ z przewagą komórek walcowatych (cytogram prawidłowy), 2/ z przewagą komórek kubkowych (cytogram wydzielniczy), 3/ z przewagą komórek płaskich (cytogram uszkodzeniowy), 4/ z przewagą komórek neutrofilowych (cytogram neutrofilowy), 5/ z przewagą komórek eozynofilowych (cytogram eozynofilowy), 6/ cytogramy niesklasyfikowane. Najczęstszy odsetek cytogramów stanowiły cytogramy neutrofilowe – 30,8% badanych, cytogramy uszkodzeniowe (19,9%) oraz cytogramy niesklasyfikowane (19,9%). Najmniejszy odsetek, bo tylko ok. 7%, stanowiły cytogramy prawidłowe.

Wnioski. Cytologiczna ocena jest metodą łatwą i nieinwazyjną, która może być używana w diagnostyce i monitorowaniu terapii niealergicznego nieżytu nosa.

Słowa kluczowe: cytologia nosa, niealergiczny nieżyt nosa, diagnostyka ryнологiczna

Introduction. Cytological examination of the nasal mucosa is one of the diagnostic methods used in the evaluation of upper airways. It can reveal the pathophysiologic mechanisms underlying the inflammatory diseases of the airways.

Aim. It was attempted to find out whether a cytological examination of the nasal mucosa could help diagnose non-allergic rhinitis.

Material and methods. The evaluation was performed in the group of 1029 patients (410 men and 619 women) with perennial non-allergic, non-infection, non-structural rhinitis. Samples were collected by the scraping technique from both inferior nasal turbinates, stained with hematoxylin/eosin and examined under a light microscope.

Results. In the evaluation of the cytograms of each patient it was discovered that they could be classified to one of six types of cytograms, depending on the predominance of one particular type of cells: 1/ columnar cells (normal cytograms – 7.2%), 2/ goblet cells (secretory cytograms – 10.4%), 3/ squamous cells (injure cytograms – 19.9%), 4/ neutrophils (neutrophil cytograms – 30.8%), 5/ eosinophils (eosinophil cytograms – 11.8%) and nonclassified cytograms – 19.9%. Normal cytograms represented the smallest proportion (7%) of all cytograms.

Conclusions. The cytological assessment is an easy and non-invasive method that can be useful in diagnosis and treatment of non-allergic rhinitis.

Key words: nasal cytology, non-allergic rhinitis, rhinodiagnostics

© Otolaryngologia 2007, 6(2): 83-87

www.mediton.pl/orl

Nadesłano: 25.07.2006

Zakwalifikowano do druku: 11.06.2007

Adres do korespondencji / Address for Correspondence

Bożena Tarchalska-Kryńska

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademia Medyczna; 00-927 Warszawa ul. Krakowskie Przedmieście 26/28; tel./fax (022) 826 21 16; e-mail: btarchalska@tlen.pl

WSTĘP

Określenie niealergicznego nieżytu nosa tworzy bardzo niejednorodną grupę różnych patologii, a w określeniu tym wykluczamy jedynie alergię [1,2]. W alergicznym nieżycie nosa mamy obiektywne metody oceny alergii (testy skórne, ozna-

czanie swoistych IgE w surowicy krwi) i najczęściej łatwy do ustalenia związek objawów nieżytku z ekspozycją na alergeny a badanie cytologiczne błony śluzowej nosa najbardziej przydatne jest wtedy do oceny stosowanej terapii [3-6]. W przypadku niealergicznego nieżytku nosa badanie takie może mieć znaczenie diagnostyczne [7,8].

Ocena morfologiczna błony śluzowej nosa może być przeprowadzona przy pomocy badania histologicznego wycinku błony śluzowej lub cytologicznego wymazu z powierzchni błony śluzowej.

Ocena histologiczna jest bardzo dokładną metodą topograficzną, oceniającą występowanie wszystkich komórek na całym przekroju przez błonę śluzową, jest jednak metodą inwazyjną i najczęściej nie może być stosowana w rutynowej diagnostyce ambulatoryjnej. Takie możliwości stwarza natomiast ocena błony śluzowej nosa metodą cytologii złuszczeniowej [9-11].

Badanie cytologiczne wymazów z powierzchni błony śluzowej nosa jest metodą, którą można wykonać w każdym wieku i wielokrotnie powtarzać u tej samej osoby, a przy tym niewymagając dużych kosztów. Zwłaszcza w diagnostyce małych dzieci jest bardzo przydatna [12-14].

W ostatnich latach rozwój rynologii spowodował konieczność dokładniejszej oceny zmian patologicznych i określenie morfologii toczących się procesów w obrębie błony śluzowej nosa. Jednocześnie wiadomo, że nie ma zapalenia zatok przynosowych bez zapalenia błony śluzowej nosa, a wzajemna zależność pomiędzy górnymi i dolnymi drogami oddechowymi nie budzi obecnie wątpliwości. Cytodiagnostyka błony śluzowej nosa może stać się nieodzowną metodą diagnostyczną dla lekarza zajmującego się problematyką rynologiczną [15-18].

W cytogramie błony śluzowej nosa spotykamy różne komórki. Podstawowa różnica między normą a patologią to przewagi jednych komórek nad innymi [19]. Jedynie występowanie eozynofiliów kojarzone jest z patologią np. w postaci eozynofilowego niealergicznego nieżytu nosa [20] lub alergicznego nieżytu nosa [21].

W pracy oceniano niealergiczny nieżyt nosa od strony obrazu cytologicznego błony śluzowej nosa. Celem było odpowiedzieć na pytanie czy badanie cytologiczne błony śluzowej nosa może być pomocne w diagnostyce niealergicznego nieżytu nosa?

MATERIAŁ I METODY

Praca jest podsumowaniem wieloletnich (od 1993 r.) badań cytologicznych błony śluzowej nosa i jest to ocena wyłącznie od strony wyników cytologicznych kierowanych na to badanie pacjentów. W pracy przedstawiono cytogramy pacjentów, u których lekarz kierujący na badanie wykluczył stosując diagnostyczne metody standartowe jako

przyczyny dolegliwości alergię i zapalenie zatok, a w badaniu rynoskopowym nie stwierdzano zmian strukturalnych, polipowatość nosa, dużej ilości ropnej wydzieliny. Lekarz leczący chorego kierował go na badanie cytologiczne błony śluzowej w ramach morfologicznej diagnostyki niealergicznego nieżytu nosa. Cytogramy pacjentów, którzy nie mieli wykonanej pełnej diagnostyki alergologicznej i oceny zatok przynosowych wyłączono z przedstawianej oceny.

Ocenie retrospektywnej poddano 1029 cytogramów chorych dorosłych, u których wykonano pierwszą ocenę cytologiczną błony śluzowej nosa w latach 1993-2004. Ocenianą grupę stanowiło 410 mężczyzn i 619 kobiet, średnia wieku wynosiła 36,5 lat (od 18 do 72 lat), u których dolegliwości utrzymywały się cały rok i trwały minimum 2 lata.

Materiał pobierano z małżowiny nosowej dolnej 1 cm od przedniego jej brzegu przy pomocy ezy mikrobiologicznej i ocenie podlegały obie jamy nosowe, doutrwalania wymazu używano cytofixu lub 96% alkoholu etylowego (do 1998 roku). Preparat barwiono hematoksyliną i eozyną po 48 h utrwalania i oceniano w mikroskopie świetlnym. Wynik zapisywano w formie cytogramów – oceniając odsetkowe występowanie poszczególnych komórek nabłonkowych i napływowych, które liczono razem, zliczając 500 komórek [3]. Tylko w preparatach reprezentatywnych określano cytogram. Materiał był zawsze pobierany i oceniany przez autora. Przy ocenie mikroskopowej preparatów stosowana była zawsze metoda ślepej próby (ocena obrazu mikroskopowego bez danych chorego).

WYNIKI

W wyniku przeprowadzonej analizy 1029 cytogramów pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa trwającym długi okres czasu, minimum 2 lata stwierdzono występowanie różnych obrazów cytologicznych. Kierując się przewagą występowania lub obecnością niektórych komórek np. eozynofiliów, neutrofilów, komórek walcowatych itp. stworzono własną klasyfikację morfologiczną, nazywając cytogramy odpowiednio: cytogram eozynofilowy, cytogram neutrofilowy, cytogram infekcyjny, cytogram uszkodzeniowy, cytogram wydzielniczy, cytogram prawidłowy. Klasyfikacja ta nie była synonimem klinicznego rozpoznania, jedynie cytologicznego obrazu. Kryteria przynależności do poszczególnych typów cytogramów podano w tabeli I.

Założono, że cytogram nazwany jako prawidłowy zawiera przewagę komórek walcowatych

Tabela I. Zastosowana w pracy klasyfikacja morfologiczna obrazów cytologicznych błony śluzowej nosa i jej kryteria

Typ cytogramu	Charakterystyczne komórki	Odsetek występowania charakterystycznych komórek
Eozynofilowy	Eozynofile	> 20
Neutrofilowy	Neutrofile	> 50
Infekcyjny	Neutrofile	> 80
Uszkodzeniowy	Płaskie i podstawne	> 70
Wydzielniczy	Kubkowe (wydzielnicze)	> 50
Prawidłowy	Walcowate	> 80

zwłaszcza urzęsionych, które są charakterystycznymi komórkami prawidłowego wielorzędkowego nabłonka oddechowego i nie powinien zawierać komórek eozynofilowych, a neutrofile jedynie pojedyncze w preparacie. W niealergicznym nieżycie nosa taki cytogram może również być obserwowany, kiedy objawom nie towarzyszą zmiany morfologiczne nabłonka. W ocenianej grupie było takich prawidłowych cytogramów 74 (7,2%) (tab. II). Cytogram prawidłowy może występować np. w niealergicznym naczynioruchowym nieżycie nosa.

U 205 pacjentów z objawami nieżyty nosa nie można było zakwalifikować cytogramów do żadnego opisanego wyżej typu, pacjenci ci stanowili 19,9% badanych (cytogram nieprawidłowy, ale niesklasyfikowany) (tab. II).

W ocenianej grupie najwięcej było cytogramów neutrofilowych, stanowiły one 30%, i uszkodzeniowych, w których występowała przemiana w kierunku nabłonka płaskiego stanowiących prawie 20% (tab. II).

Tabela II. Występowanie poszczególnych typów cytogramów w grupie 1029 chorych z niealergicznym nieżyciem nosa

Typ cytogramu	Liczba cytogramów	Średni wiek chorych
Prawidłowy	74 (7,2%)	35,9
Neutrofilowy	317 (30,8%)	33,7
w tym infekcyjny	41 (39,8%)	32,2
Wydzielniczy	107 (10,4%)	30,5
Uszkodzeniowy	205 (19,9%)	40,8
Eozynofilowy	121 (11,8%)	39,6
Niesklasyfikowany	205 (19,9%)	35,2

Eozynofilowy niealergiczny nieżyt nosa w badanej grupie rozpoznano (stosując kryteria zawarte w tabeli I) u 121 pacjentów, co stanowi 11,6%. W ocenianej grupie były również cytogramy z niższym odsetkiem tych komórek i byli to pacjenci kierowani do dalszej obserwacji, w tym wykonania kolejnych ocen cytologicznych błony śluzowej

nosa (tab. III). Jeśli w kolejnych cytogramach (nieujętych w tym opracowaniu) odsetek eozynofilów był nadal podobny (większy od 0 ale mniejszy od 20) ostateczne rozpoznanie brzmiało eozynofilowy niealergiczny nieżyt nosa.

Tabela III. Wszystkie cytogramy, w których występowały eozynofile w badanej grupie chorych (n = 1029) z klinicznym rozpoznaniem niealergicznego nieżyty nosa

Odsetek eozynofilów	Ilość cytogramów	Średnia wieku
>20	121	39,6
w tym >50	27	40,5
0 < 20 do powtórnej oceny	74	40,2

U 27 pacjentów eozynofilia nosowa była bardzo duża, komórki te stanowiły ponad 50% wszystkich komórek w cytogramach. Byli to chorzy, których po ocenie cytologicznej kierowano na intensywną terapię glikokortykosteroidami. U takich pacjentów z czasem mogą rozwijać się polipy i astma, nawet przy okresowo prowadzonej terapii steroidami donosowymi (obserwacje własne u pacjentów z kolejnymi badaniami cytologicznymi po latach).

Badanie cytologiczne błony śluzowej nosa może odpowiedzieć na pytanie: dlaczego glikokortykosteroidy donosowe są u danego chorego nieskuteczne lub mniej skuteczne niż dawniej?. Taka sytuacja najczęściej ma miejsce przy nasilonej metaplastyce w kierunku nabłonka płaskiego. W ocenianej grupie taki obraz cytologiczny określono jako cytogram uszkodzeniowy. Występował on u 205 pacjentów i większość z nich miała wykonane badanie cytologiczne z powodu braku poprawy po steroidoterapii miejscowej (tab. II).

PODSUMOWANIE

Cytodiagnostyka w nieżytach niealergicznym nosa jest powoli coraz bardziej doceniana przez laryngologów. W 1993 roku niealergiczny nieżyt nosa stanowił 15% wykonywanych przez mnie ocen, od 2000 roku pacjenci tacy stanowią ponad połowę wszystkich badań, a w roku 2006 u dorosłych pierwsze badanie cytologiczne wyjątkowo wykonywane było z innego powodu. Wynika to z toczącej się ostatnio dyskusji na temat zapaleń zatok przynosowych, wprowadzenie nowej klasyfikacji i definicji. Zaakceptowano powszechnie, że nieżyt nosa i zapalenie zatok przynosowych zwykle współistnieją i u większości ludzi występują razem jako *rhinosinusitis* (zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych) [22]. Określenie to lepiej oddaje naturę toczącego się procesu zapalnego.

Wprowadzenie do klasyfikacji zapaleń zatok przynosowych rodzaju komórek, które dominują w nacieku zapalnym (eozynofilowe zapalenie zatok przynosowych, neutrofilowe zapalenie zatok) wymaga do rozpoznania oceny cytologicznej. Takie rozróżnienie niesie za sobą również implikacje terapeutyczne w postaci odmiennego postępowania leczniczego [23].

Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa jest tylko jedną ze stosowanych metod diagnostycznych w schorzeniach górnych dróg oddechowych i nie może nigdy zastępować innych badań. Znamienna ilość komórek napływowych eozynofili lub neutrofilów w wykonanym wymazie z błony śluzowej nosa może jedynie pomóc w ustaleniu etiologii choroby. Pojedyncze badanie cytologiczne jest tylko wstępem do takiej oceny, dopiero wielokrotne badania, w postaci monitorowania zmian odpowiedzi zapalnej błony śluzowej nosa lub utrzymywania się takiego samego obrazu cytologicznego w kolejnych badaniach daje nam więcej odpowiedzi na temat toczącego się procesu chorobowego w obrębie nosa i zatok przynosowych.

Jeśli w ocenie cytologicznej błony śluzowej nosa możemy określić typ cytogramu, to można nazwać takie określenie rozpoznaniem cytologicznym nieżyty nosa. Kierując się tym rozpoznaniem i oceną kliniczną możemy zastosować farmakoterapię celowaną, przestaje być ona prowadzona „na ślepo”. W przypadku cytogramu eozynofilowego wskazana jest terapia glikokortykosteroidami miej-

scowymi, ale taka terapia zastosowana przy cytogramie uszkodzeniowym jest zupełnie nieskuteczna, a nawet może nasilić dolegliwości pacjenta.

Najczęściej zainteresowanie oceną cytologiczną skupia się głównie na komórkach napływowych determinujących rodzaj zapalenia (eozynofilowe, neutrofilowe). Mniej autorów zwraca uwagę na komórki nabłonkowe. Miszke i wsp. u chorych z eozynofilowym niealergicznym nieżytem nosa stwierdzili przesunięcie obrazu w kierunku komórek płaskich [20]. Komórki nabłonkowe mogą określać morfologiczne skutki toczącego się procesu zapalnego [24] lub prowadzonego leczenia [25].

W ocenie obrazów cytologicznych błony śluzowej nosa duże trudności stwarza zdefiniowanie prawidłowego obrazu, ponieważ nawet u ludzi bez objawów nieżyty określanych jako zdrowi obserwowano obrazy na granicy patologii, obecność eozynofili i wzrost komórek płaskich [15,16].

Zaletą tego badania jest jego nieinwazyjność, niski koszt i możliwość wykonania w każdej sytuacji u każdego pacjenta, w każdym wieku, nawet u noworodków urodzonych przed 37 tygodniem ciąży [26]. Jednak brak standardów metody cytologicznej nie pozwala na porównywanie badań przeprowadzonych w różnych ośrodkach, a w dobie medycyny opartej na faktach wiarygodność danych otrzymanych taką metodą jest niska. Jednak dla lekarza leczącego konkretnego pacjenta jest ona bardzo pomocna.

Piśmiennictwo

1. ARIA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *Medycyna Praktyczna* (wydanie specjalne) 2002; 7: 1-263.
2. Bachert C. Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? *Allergy* 2004; 59: (suppl.76): 11-15.
3. Tarchalska-Kryńska B. Próby obiektywizacji oceny farmakoterapii w nieżytach górnych dróg oddechowych z uwzględnieniem parametrów klinicznych i morfologicznych. Praca habilitacyjna, *Warszawska Akademia Medyczna*, 1995.
4. Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E, Chustecki A. Mometazon – nowy glikokortykosteroid w terapii sezonowego alergicznego nieżyty nosa. *Alergia Astma Immunologia* 1998; 3: 161-166.
5. Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E. The effect of oral drugs on the cytologic picture of nasal mucosa in hay fever. *Allergy* 1993; 48: 310-313.
6. Makowska W, Zawisza E. Badanie cytologiczne wymazów z nosa przed i po miejscowym zastosowaniu flunizolidu (Syntaris). *Otolaryngol Pol* 1990; 44:260-266.
7. Bryan WTK, Bryan MP. Cytology diagnosis in otolaryngology. *Tr Am Acad Ophth* 1959; 63: 597-612.
8. Lans DM, Alfero N, Rocklin R. Nasal eosinophilia in allergic and nonallergic rhinitis: usefulness of the nasal smear in the diagnosis of allergic rhinitis. *Allergic Proc* 1989; 10: 275-280.
9. Welch MJ, Meltzer EO. Comparison of two different techniques for obtaining specimens for nasal cytology nose-blowing vs. nasal mucosal scraping. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 144-148.
10. Gilain L, Escudier E, Chapelin C. Le technique du brossage dans l'analyse cytologique de la muqueuse nasale. *Ann Oto-Laryngol* 1992; 109: 337-401.
11. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PG, Hoefsmit EC, Kleinjan A, Prens EP, Rijntjes E. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergic rhinitis and control subject: a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(3): 800-811.
12. Tarchalska-Kryńska B, Modrzyński M. Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. Część II. *Pol Merk Lek* 2001; 60: 408-410.
13. Tarchalska-Kryńska B, Tupieka-Kołodziejska A, Kornacka MK. Cytological evaluation of the nasal mucosa in neonates from multiple pregnancies (twins and triples). *Gemellological Review* 2002; 91-95.
14. Tupieka-Kołodziejska A, Gawecka A, Tarchalska-Kryńska B, Kornacka MK. Cytogramy błony śluzowej nosa u noworodków z refluksem żołądkowo-przełykowym. *Otolaryngologia* 2006; 5: 119-121.

15. Miszke A, Sanokowska E, Chomiak E. Cytologia zdrowej błony śluzowej nosa. *Otolaryngol Pol* 1985; 39: 25-31.
16. Miszke A, Sankowska E. Nowe normy cytologiczne dla śluzówki nosa. *Otolaryngol Pol* 1994; 48: 344-347.
17. Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E. Znaczenie cytogramów błony śluzowej w diagnostyce całorocznych niealergiczych nieżytów nosa. *Otolaryngol Pol* 1997; 60(supl. 24): 748-451.
18. Tarchalska-Kryńska B. Ocena cytologiczna błony śluzowej nosa u dzieci z przerostem migdałka gardłowego. Część I. *Pol Merk Lek* 2001; 60: 405-407.
19. Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E. Cytologic evaluation of the nasal mucosa in perennial non-allergic rhinitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1998; 4: 76-80.
20. Miszke A, Sankowska E, Markiewicz J. Eozynofilowy niealergiczny nieżyt nosa. Ocena kliniczna i cytologiczna. *Otolaryngol Pol* 1991; 45: 108-113.
21. Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E, Rapiejko P. Allergen-induced changes in mucosa cytograms in hay fever. *Ann Agric Environ Med* 1996; 3: 1-5.
22. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW i wsp. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(supl. 3): 1-23.
23. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 1-62.
24. Makowska W. Obrazy cytologiczne uszkodzenia i odnowy nabłonka. *Otolaryngol Pol* 1991; 45: 445-451.
25. Tarchalska-Kryńska B, Samoliński B, Białek S, Zawisza E. Corticosteroids and surgical therapies of the nasal polyps in cytological evaluation. 1999; 5: 21-24.
26. Tarchalska-Kryńska B, Tupieka-Kołodziejska A, Borczewska-Kornacka MK. Badania cytologiczne błony śluzowej nosa u zdrowych noworodków urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży. *Gin Pol* 2005; 76: 365-370.