

V DISKUSIJA

Epitelne lezije larinksa mogu biti benigne i maligne. Većina benignih lezija larinksa su pseudotumori (98).

Pseudotumori larinksa nisu pravi benigni tumori. Od pravih benignih tumora razlikuju se kako po biološkim osobinama, tako i po histološkoj građi. Pravi benigni tumori (papilomi, lipomi, fibromi, adenomi, itd.) razvijaju se od elemenata sluznice i podsluznice, dok su pseudotumori formacije sa miksomatoznom, angiomatoznom, a nekad i fibromatoznom strukturom (84).

Pojedini autori smatraju da se pseudotumori larinksa razlikuju od benignih tumora larinksa i po tome što najčešće regrediraju posle uklanjanja etioloških faktora (inflamacija, vokalna trauma, itd.) koji su doveli do njihove pojave (58). Ovakav stav o pseudotumorima, kao reverzibilnim pojavama, svakako bi trebalo prihvatiti sa velikom rezervom.

Prema većini autora, najčešće pseudotumore larinksa čine benigne lezije glasnica (18, 58, 98). U svakodnevnoj kliničkoj praksi se obično susrećemo sa polipima, nodulusima i Reinke-ovim edemima glasnica, te su upravo ove benigne lezije bile predmet našeg interesovanja u izradi magistarske teze.

Makroskopske karakteristike polipa, nodulosa i Reinke-ovih edema su veoma varijabilne (16), te postavljanje kliničke dijagnoze pojedinih benignih lezija glasnica nije uvek jednostavno. Čak i među iskusnim otorinolaringologima vlada niska uniformnost pri postavljanju kliničkih dijagnoza najčešćih benignih lezija glasnica.

Savić (84) opisuje polipe kao male, loptaste tumore čija je baza široko ili peteljkom pričvršćena za sluznicu glasnice. Mogu da polaze sa slobodne ivice, gornje ili donje površine glasnice. Njihova veličina varira od veličine čiodine glave, do veličine zrna pasulja. Boja im je bleđa, prozirna, ružičasta ili tamno-crvena. Polip je obično jedan, izuzetno može biti bilateralan i simetričan. On može sasvim izuzetno spontano da nestane posle govornog odmora, ali daleko najčešće ostaje dugo i tokom vremena menja svoj izgled, tj. postaje beo i egzulcerira. Vremenom polip se uvećava a njegov pripoj na sluznici dobija oblik peteljke. Ovo naročito važi kod lokalizacije prema prednjoj komisuri. Ovi polipi pri aspiraciji uvlače se u subglotis, a pri ekspiraciji ulaze u glotis.

Nodulusi su prema Saviću sedefasto-beli čvorići lokalizovani na granici prednje i srednje trećine glasnice. Po pravilu su obostrani i simetrični. Vezani su širokom bazom za slobodnu ivicu glasnice. Oblik im je poluloptast ili niskokupast.

Reinke-ove edeme glasnica Savić opisuje kao bele, prozirne i želatinozne otoke koji zahvataju obe glasnice. Ventrikularni nabori mogu biti otečeni.

Dikkers (16, 17) opisuje polipe kao lezije prednje trećine glasnice, često lokalizovane na slobodnoj ivici, sesilne ili pedunkularne i veoma mobilne ako su pedunkularne.

Nodulusi su prema Dikkers-u male, strogo simetrične lezije glasnica, lokalizovane na slobodnim ivicama u predelu spoja prednje i srednje trećine glasnica. Obično su nepokretni za vreme fonacije.

Reinke-ove edeme glasnica Dikkers definiše kao unilateralne ili bilateralne otoke glasnica, ispunjene fluidom, koji su sesilni i veoma mobilni za vreme fonacije.

Courey (14) pod polipima podrazumeva lezije glasnica koje su sesilne ili pedunkularne, bez angiomatoznog ili miksomatoznog kliničkog ispoljavanja.

Noduluse definiše kao strogo bilateralne lezije koje su lokalizovane na srednjoj trećini membranoznog dela glasnica, a koje nisu regredirale posle tromesečnog programa za redukciju vokalne zloupotrebe.

Reinke-ove edeme (Polipoid corditis) Courey opisuje kao lezije koje zahvataju čitav membranozni deo glasnice.

Velika većina autora smatra da lezije koje ne mogu da sve svrstaju u određenu kliničku kategoriju treba definisati isključivo opisno (10, 14, 16, 17, 84).

Tada se treba služiti terminima koji se odnose na lokalizaciju lezije na glasnici (podeljenoj u tri segmenta), jednostranost ili obostranost lezije, boju, veličinu lezije, pokretljivost za vreme fonacije i širinu osnovice kojom je lezija vezana za glasnicu.

U izradi ove magistarske teze za postavljenje kliničke dijagnoze koristili smo kriterijume koje predlaže Dikkers, a koji su veoma bliski kriterijumima koje je opisao Kleinsasser 1986. godine (43).

Magistarsku tezu smo započeli ispitivanjem epidemioloških podataka (pol, godine starosti, lokalizacija lezije, navika pušenja i preterana upotreba i/ili zloupotreba glasa).

Pre diskusije naših rezultata osvrnućemo se na rezultate drugih autora i njihove nalaze vezane za navedene epidemiološke podatke.

Savić (84) u svom istraživanju nalazi da su benigne lezije glasnica nešto češće prisutne među osobama ženskog pola. Međutim, dok je 90% pacijenata sa čvorićima pripadalo osobama ženskog pola, 65 % pacijenata sa polipima bili su muškarci. Učestalost Reinke-ovih edema je bila podjednaka u oba pola.

Bouchayer (10) nalazi da su nodulusi izuzetno retki kod odraslih muškaraca. Međutim, on takođe naglašava da su nodulusi u prepubertetskom uzrastu daleko češći kod muške dece. Polipi (59%) i Reinke-ovi edemi glasnica (55, 4%) su nešto učestaliji među osobama muškog pola.

Kleinsasser (42) smatra da su polipi tri puta češći među osobama muškog pola.



Remacle (79)
nalazi da 94%

pacijenata sa nodulusima čine žene.

Polipi su prema Remaclu daleko učestaliji kod muškaraca (72%), dok su Reinke-ovi edemi u visokom procentu zastupljeni među pacijentima ženskog pola (82%).

- Naši rezultati pokazuju da su benigne lezije glasnica nešto češće među osobama ženskog pola (53, 33%), što je u skladu sa saznanjima Savića.
- Polipi su prema našim rezultati čak četiri puta češći među osobama muškog pola (80%).
- 90% pacijenata sa nodulusima su bili ženskog pola.
- Reinke-ovi edemi su bili podjednako zastupljeni u oba pola.

Prema Saviću (84) 33, 8% pacijenata sa benignim lezijama glasnica je imalo između 41 i 50 godina života. Slede četvrta (24, 2%), a zatim šesta (17, 4%) decenija života sa znatno manjom učestalošću.

Od polipa glasnica najviše oboljevaju (37, 5%) osobe od 31-40. godine starosti. Na drugom mestu (31, 5%) su bolesnici od 41-50. godine starosti. U četvrtoj i petoj deceniji životnog doba oboli 69% svih obolelih od polipa glasnica. Do 20. godine i posle 60. godine starosti, polipi su izuzetno retki.

Reinke-ovi edemi su prema Saviću najučestaliji (44, 9%) od 41-50. godine života. Na drugom mestu (31%) su pacijenti od 31-40. godine starosti. U četvrtoj i petoj deceniji životnog doba oboli skoro 76% svih obolelih od Reinke-ovih edema glasnica. Reinke-ovi edemi su takođe veoma retki pre 20. godine i posle 60. godine života.

Prema Boucheyer-u (10) nodulusi se najčešće javljaju između 30 i 34. godine.

- Naši rezultati pokazuju da su pacijenti sa benignim lezijama glasnica (polip, čvorić, Reinke-ov edem) imali u proseku 44, 77 godina.
- Prosečna starost pacijenata sa polipima iznosila je 44, 8 godina. Najveća učestalost obolelih od polipa bila je u petoj i šestoj deceniji života (80%).
- Prosečna starost za pacijente sa nodulusima iznosila je 40 godina u našem istraživanju. Najveća učestalost obolelih od nodulusa bila je u trećoj i četvrtoj deceniji života (90%).

- Prosečna starost kod pacijenata sa Reinke-ovim edemima glasnica iznosila je 49, 5 godina. Najveća učestalost obolelih od Reinke-ovih edema bila je u petoj deceniji života (50%). Slede treća i šesta decenija sa po 20%.

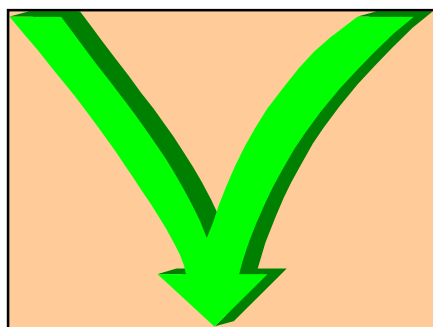
Uočavamo da su pacijenti sa polipima u našem istraživanju bili nešto stariji.

Dijkers (17) u svom istraživanju nalazi da je učestalost pacijenata sa bilateralnim benignim lezija glasnica 57, 14%.

Najveća učestalost bilateralnih benignih lezija glasnica je kod pacijenata sa nodulusima (81, 82%).

Slede pacijenti sa Reinke-ovim edemima glasnica, kod kojih je učestalost bilateralnih lezija 62, 5%.

Kod pacijenata sa polipima glasnica učestalost bilateralnih lezija iznosila je svega 15, 38%.



- Naši rezultati ukazuju na 60% pacijenata sa bilateralnim benignim lezijama glasnica.
- U našoj studiji smo konstatovali da svi pacijenti sa nodulusima imaju bilateralno ispoljavanje ove lezije.

- 60% pacijenata sa Reinke-ovim edemima su imali bilateralne otoke.
- Kada su u pitanju polipi glasnica, učestalost pacijenata sa bilateralnim polipima iznosila je 20%.

Treba naglasiti da pojedini autori negiraju postojanje bilateralnih polipa (58).

Brojni autori su ispitivali prisustvo i uticaj endogenih i egzogenih faktora, kao i štetnih navika u nastajanju malignih, ali i benignih lezija larinksa.

Savić (84) se na primer bavio ispitivanjem ne samo učestalosti pušača među pacijentima sa benignim lezijama glasnica, nego je ispitivao i uzrast u kome pacijenti počinju da puše, dnevnu količinu popušanih cigareta, dužinu pušačkog staža.

On je takođe ispitivao učestalost alkoholičara među pacijentima obolelim od benignih lezija glasnica, uzimajući u obzir dužinu konzumiranja alkohola i vrstu alkoholnog pića.

Takođe u svom istraživanju posvećuje pažnju štetnom uticaju pojedinih vrsta prašine na radnom mestu i alergijskim stanjima sluznice gornjih respiratornih puteva.

Koufman (45, 46, 47, 49) naglašava da GERB može biti udružen sa pseudotumorima larinksa (Reinke-ovi edemi, nodularne lezije, ciste, granulomi).

Hronična iritacija, koja je uzrok Reinke-ovih edema, je obično posledica pušenja, ali i GERB kao forma hronične iritacije može izazvati ovakve promene na glasnicama, ili doprineti njihovom nastajanju.

S druge strane, faktori rizika za nastajanje karcinoma ali i benignih lezija larinksa, kao što su duvan i alkohol, predisponiraju pojavu GERB-a (99, 102).

Milutinović (59) ističe da aerozagađenje veoma nepovoljno deluje na sluznicu larinksa i olakšava nastajanje Reinke-ovih edema i GERB-a. Na pojavu patoloških promena može uticati i dugotrajan boravak u neodgovarajućim makro- i mikroklimatskim uslovima (hladnoća, vlažnost, prašina, gasovi). Verovatno da se radi o kombinaciji štetnih faktora, kod pacijenata sa izvesnom predispozicijom.

White (101) se bavio ispitivanjem endokrinološkog disbalansa (hipofunkcija tireoidne žlezde) i njegovog mogućeg uticaja u razvoju Reinke-ovih edema.

On međutim sugerše, da hipotireoidizam nije etiološki faktor u nastajanju Reinke-ovih edema.

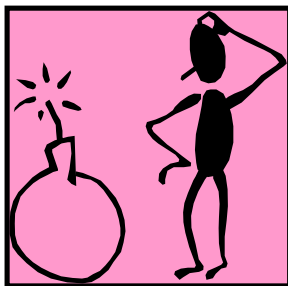
Gotovo da ne postoje autori koji su pisali o benignim lezijama glasnica a da se nisu istovremeno bavili i ispitivanjem uticaja vokalnog napora na nastajanje benignih lezija glasnica (3, 6, 8, 13, 29, 41, 48, 59, 64, 65, 67, 71, 75, 82, 83, 85, 86).

Iako je danas široko prihvaćeno da preterana upotreba glasa, neadekvatna upotreba i zloupotreba glasa predstavljaju dominantne etiološke faktore u nastajanju nodulusa, sve veći broj istraživača dokazuje da su navedeni etiološki faktori odgovorni, samostalno ili udruženo sa drugim faktorima, i za nastajanje polipa glasnica (13, 17, 26, 38, 59).

Pretpostavke da su polipi rezultat zapaljenskog procesa larinksa (84) i svrstavanje polipa u takozvane “inflamatorne pseudotumore” (58) danas gotovo da pripadaju prošlosti.

U nastavku diskusije osvrnućemo se na rezultate pojedinih autora, vezane za učestalost pušača i vokalnog napora kod pacijenata sa benignim lezijama glasnica. S tim u vezi ćemo uporedo prodiskutovati i naše rezultate, dobijene u toku izrade ove teze.

Savić (84) u svojoj studiji nalazi da je daleko najveći broj pušača među pacijentima sa Reinke-ovim edemima. Čak 83, 3% obolelih od Reinke-ovih edema



glasnica bili su pušači. Kada su u pitanju polipi glasnica, 65, 7% pacijenata sa polipima bili su pušači.

Kambič (41) nalazi da je broj pušača i nepušača podjednako zastupljen među pacijentima sa polipima glasnica.

Za razliku od Kambiča, Kleinsasser (42) smatra da među pacijentima obolima od polipa glasnica pušači čine čak 80-90%.

Remacle (79) nalazi da je učestalost pušača najveća među pacijentima sa Reinke-ovim edemima (77%).

Na drugom mestu su pacijenti sa polipima, kod kojih je bilo 50% pušača.

Najmanju učestalost pušača Remacle konstatuje među obolelima od nodulusa (27, 4%).

- Naši rezultati pokazuju da je učestalost pušača kod pacijenata sa najčešćim benignim lezijama larinksa (polipi, nodulusi, Reinke-ovi edemi) iznosila 60%.
- Najveći broj pušača je bio kod pacijenata sa Reinke-ovim edemima (90%).
- Učestalost pušača kod pacijenata sa polipima glasnica iznosila je 70%.
- Najmanja učestalost pušača registrovana je kod pacijenata sa čvorićima (20%).

Govorni napor ili nefiziološku upotrebu glasu, Savić (84) ispituje kod pacijenata sa polipima i Reinke-ovim edemima.

Njegovi rezultati pokazuju da je učestalost pacijenata sa govornim naporom 22, 5% među obolelima od polipa glasnica.

Podatak o govornom naporu je dobijen od 11, 1% pacijenata sa Reinke-ovim edemima.

Remacle (79) nalazi zloupotrebu glasa kod 52, 9% pacijenata sa nodulusima.

Na drugom mestu su pacijenti sa polipima glasnica kod kojih je učestalost zloupotrebe glasa iznosila 28%.

Slede, na trećem mestu, pacijenti sa Reinke-ovim edemima glasnica i znatno manjom učestalošću zloupotrebe glasa (18%).

- Naši rezultati pokazuju da je kod više od polovine pacijenata sa benignim lezijama larinksa postojao podatak i vokalno naprezanju (53, 33%).
- Kod čak 90% pacijenata sa nodulusima postojao je podatak o zloupotrebi glasa.
- Na drugom mestu su bili pacijenti sa polipima, gde je pozitivan podatak o vokalnom naporu dobijen od 40% pacijenata.
- Najmanju učestalost zloupotrebe glasa konstatovali smo kod pacijenata sa Reinke-ovim edemima glasnica (30%).

U nastavku diskusije biće reči o patohistološkim karakteristikama najčešćih benignih lezija glasnica (polipi, čvorići, Reinke-ovi edemi).

Iznećemo rezultate stranih autora, dobijene upotrebom:

1. standardne hematoksilin eozin metode bojenja i
2. savremenih imunohistohemijskih metoda (za faktor VIII, vimentin, kolagen IV),

radi dijagnoze i diferencijalne dijagnoze polipa, čvorića i Reinke-ovih edema glasnica, uz uporednu analizu i diskusiju naših rezultata.

1. ZNAČAJ STANDARDNE METODE HEMATOKSILIN EOZIN BOJENJA U DIJAGNOZI I DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI POLIPA, ČVORIĆA I REINKE-OVIH EDEMA GLASNICA

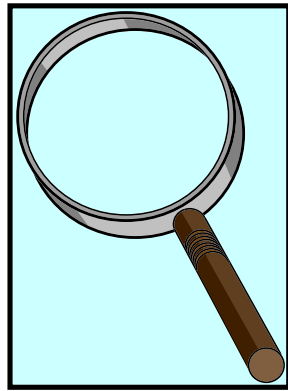
Istakli smo da su makroskopske karakteristike najčešćih benignih lezija larinksa (polipi, čvorići, Reinke-ovi edemi) veoma varijabilne, što među otorinolaringolozima dovodi do niske uniformnosti prilikom postavljanja kliničkih dijagnoza. Ovu problematiku u svojim istraživanjima ističu i drugi autori (10, 16).

Moglo bi se pomisliti da je patohistološkim pregledom moguće odrediti preciznu dijagnozu benignih lezija larinksa. Međutim, to nije uvek slučaj.

Lehmann (54) iznosi osnovanu sumnju o tome, dali patohistološke analize mogu uvek biti “zlatne standardne metode” u preciznoj dijagnozi benignih lezija larinksa.

Ovakva sumnja posledica je svakodnevnog kliničkog iskustva, koje nam ukazuje na to da između kliničkih i patohistoloških dijagnoza polipa, čvorića i Reinke-ovih edema često ne postoji podudarnost.

Brojni autori, kako iz oblasti otorinolaringologije, a naročito patohistolozi danas se bave upravo ovom problematikom, pokušavajući da uvedu standardne



metode za precizniju dijagnozu benignih lezija larinksa, što bi svakako doprinelo kvalitetnijem lečenju ovih pacijenata (56).

Iznećemo nekoliko savremenih stavova stranih autora o patohistološkim kriterijumima za postavljanje precizne dijagnoze polipa, čvorića i Reinke-ovih edema glasnica. Njihovi rezultati su dobijeni pre svega upotrebom standardne metode hematoksilin eozin bojenja, ali i histohemijskih i imunohistohemijskih metoda, kao i upotrebom elektronskog mikroskopa.

Remacle i Delos (79) u svojoj studiji govore upravo o tome, koliko polipi, čvorići i Reinke-ovi edemi mogu biti patohistološki slični. Oni čak predlažu da se ove tri benigne lezije glasnice uvrste u isti entitet po nazivom "eksudativne lezije Reinke-ovog prostora". Glavne histološke karakteristike su identične za sve tri lezije, a lokalizovane su u Reinke-ovom prostoru. Ove zajedničke karakteristike su:

1. edem
2. fibroza
3. vaskularne promene

U zavisnosti od etiologije, jedna od ovih patohistoloških karateristika je dominantna i vodi do kliničke dijagnoze. Evolucija jedne lezije u drugu kliničku leziju je moguća, a intermedijarne lezije između tipičnih kliničkih lezija takođe postoje.

Dikkers i Nikkels (17) smatraju da polipi, čvorići i Reinke-ovi edemi nemaju ni jednu unikatnu patohistološku karateristiku. Međutim, karateristične **kombinacije** histoloških nalaza mogu doprineti u diferencijalnoj dijagnozi ovih benignih lezija glasnica.

Kombinacija krvarenja, depozita gvožđa i fibrina, i tromboza potvrđuje kliničku dijagnozu polipa.

Kombinacija zadebljane bazalne membrane epitela, edematoznih jezerca, ekstravaskularnih eritrocita i zadebljanja zidova submukoznih krvnih sudova potvrđuje kliničku dijagnozu Reinke-ovih edema.

Kombinacija zadebljane bazalne membrane epitela, odsustva krvarenja i edematoznih jezerca potvrđuje kliničku dijagnozu čvorića.

- U našoj studiji utvrdili smo da su promene kod sve tri lezije bile pretežno u lamini propriji.
- Kod polipa smo konstatovali edem, depozite fibrina i gvožđa, ektatične krvne sudove, trombozu, sveže krvarenje i angiogenezu. Epitel je bio uglavnom bez promena, a bazalna membrana epitela nije bila zadebljana.

- Čvorići su pokazivali parakeratozu epitela, zadebljanu bazalnu membranu epitela, a u lamini propriji je dominirala fibroza.
- Reinke-ovi edemi nisu pokazivali promene u epitelu, bazalna membrana epitela je bila blago zadebljana, a u lamini propriji smo dokazali prisustvo fisurnih pukotina, dilatirane krvne sudove zadebljanih zidova, fibrozu i ekstravaskularne eritrocite.

Dakle, naši rezultati takođe ukazuju na činjenicu da se na osnovu samo jedne patohistološke karakteristike ne može postaviti tačna dijagnoza benigne lezije.

Takođe smo uočili da sve navedene patohistološke karakteristike ne moraju uvek da budu prisutne. Ovo se naročito odnosi na polipe. Ovakav varijabilni patohistološki nalaz bi mogao biti posledica kompresije polipa za vreme fonacije, što bi moglo biti i objašnjenje za prisustvo svežeg krvarenja u lamini propriji (89).

Treba uzeti u obzir i činjenicu da se pacijenti javljaju specijalisti posle različitog vremena od momenta pojave benigne lezije glasnica, odnosno promuklosti, pa su samim tim lezije različito “stare”. Na primer, parakeratoza ne mora da bude prisutna kod “mladih” čvorića.

Pacijenti sa polipima se obraćaju lekaru relativno rano, međutim Reinke-ovi edemi mogu da budu prisutni više meseci, pa i godina pre hirurške intervencije.

U ovakvim situacijama bi trebalo na osnovu **kombinacije prisutnih patohistoloških karakteristika postaviti tačnu dijagnozu.**

2. ZNAČAJ IMUNOHISTOHEMIJSKIH METODA U DIJAGNOZI I DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI POLIPA, ČVORIĆA I REINKE-OVIH EDEMA GLASNICA

Krajem osamdesetih, a posebno početkom devedesetih godina dvadesetog veka, u brojne laboratorije širom sveta uvedena je imunohistohemijska metodologija detekcija natigenih mesta. Ove metodologije su jednostavne za primenu, lake za interpretaciju i omogućavaju vizuelizaciju i nuklearnih receptora.

U osnovi svih metoda je vezivanje antitela za specifičan antigen i korišćenje detekcionih sistema, koji omogućavaju vizuelizaciju mesta vezivanja antigena i antitela.

U novije vreme se široko primenjuju visoko senzibilne, jednostavne za rutinsku praksu i vrlo precizne ***IMUNOHISTOHEMIJSKE METODE SA MONOKLONSKIM ANTITELIMA***, na presecima tkiva ukalupljenog u parafin i fiksiranog u formalinu.

U izradi naše studije koristili smo primarna, monoklonska antitela za faktor VIII, vimentin i kolagen IV.

Uporedićemo rezultate stranih autora sa našim rezultatima, kada je u pitanju primena ova tri monoklonska antitela u dijagnozi i diferencijalnoj dijagnozi polipa, čvorića i Reinke-ovih edema glasnica. Razmotrićemo i rezultate primene drugih antitela od strane pojedinih autora.

I. ZNAČAJ PRIMENE ANTITELA ZA FAKTOR VIII

Upotrebom imunohistohemijskih metoda (za faktor VIII), Dikkers i Nikkels (17) dobijaju pozitivan nalaz u endotelnim ćelijama krvnih sudova kod 1/3 polipa, 60% Reinke-ovih edema, a slabo pozitivan nalaz kod čvorića.

Rezultat, dobijen primenom ovog monoklonskog antitela je bio negativan u ćelijama koje oblažu fisurne pukotine u lamini propriji kod Reinke-ovih edema.

- U našoj studiji smo pokazali da je antitelo za faktor VIII bilo izrazito pozitivno u endotelnim ćelijama krvnih sudova svih polipa, čvorića i Reinke-ovih edema, ali je bilo negativno u ćelijama koje oblažu fisurne pukotine kod svih Reinke-ovih edema.
- Na osnovu ovakvog rezultata možemo opravdano da pretpostavimo, da fisurne pukotine nisu obložene endotelnim ćelijama.
- Samim tim, logično bi bilo tražiti antitelo koje će biti pozitivno u ćelijama koje oblažu fisurne pukotine, što će omogućiti jasnu diferencijaciju između polipa i Reinke-ovih edema.

Može se reći da antitelo za faktor VIII predstavlja dobru metodu za dijagnozu polipa i diferencijalnu dijagnozu polipa od čvorića i Reinke-ovih edema.

Ne treba međutim zaborati da patohistološko ispoljavanje polipa može biti veoma varijabilno, pa se ova metoda ne može smatrati dovoljnom u preciznoj dijagnostici.

II. ZNAČAJ PRIMENE ANTITELA ZA VIMENTIN

Tillmann i Schünke (91) u svom istraživačkom radu vrše temeljna ispitivanja morfologije Reinke-ovih edema. Oni takođe opisuju prisustvo fisurnih pukotina u lamini propriji kod Reinke-ovih edema. Ovi fisurni prostori su obloženi niskim ćelijama, sličnim fibroblastima.

Tillmann, primenom imunohistohemijskih metoda, takođe dokazuje da ćelije koje oblažu fisurne prostore nisu endotelne ćelije.

Međutim, primenom antitela za vimentin dobija jasnu pozitivnost u ćelijama koje oblažu fisurne pukotine. Ovim ćelijama daje naziv B-ćelije (ćelije slične fibroblastima).

Primenom antitela protiv makrofaga (KiM6), Tillmann takođe dobija pozitivnu reakciju, ali samo u nekim ćelijama koje oblažu fisurne prostore. Ovim ćelijama daje naziv A-ćelije (makrofagi).

Van der Velden i Schaafsma (98) nalaze sa je antitelo za vimentin pozitivno u mezenhimalnim elementima lamine proprije patološki nepromenjene glasnice i kod benignih lezija glasnice.

Kod lezija koje su karakterisale subepitelnim prostorima (“mehuri”), ekspresija vimentina je bila veoma izražena u ćelijama koje oblažu ove prostore.

- U našoj studiji, primenom antitela za vimentin na sve benigne lezije glasnica, uočili smo jasnu pozitivnost u ćelijama koje oblažu fisurne pukotine kod 60% Reinke-ovih edema.
- Za sada možemo samo da pretpostavimo da su eventualno kod nekih Reinke-ovih edema fisurne pukotine obložene makrofagima.



- Pozitivnost antitela za vimentin postigli smo i u mezenhimalnim elementima lamine proprije svih benignih lezija glasnica o čemu svedoče i drugi autori (98).

Tačan mehanizam nastajanja ovih pukotinastih prostora još uvek nije razjašnjen. Pukotinaste prostor je prvi arteficialno kreirao (ubrizgavanjem vazduha u subepitelno tkivo glasnice) i opisao Reinke (77, 78), smatrajući i “preformiranim limfatičnim prostorima”. Ova hipoteza je neodrživa. Limfatici su obloženi endotelnim ćelijama i poseduju inkompletnu bazalnu membranu. Primenom imunohistohemijskih metoda (za vimentin) nije bilo moguće dokazati endotelne ćelije u fisurnim prostorima. Bazalnu membranu u pukotinastim prostorima takođe nije bilo moguće vizuelizovati primenom imunohistohemije o čemu će biti više reči u nastavku diskusije.

Smatramo su antitela za vimentin neophodna u dijagnozi Reinke-ovih edema, jer vizuelizuju fisurne pukotine.

III ZNAČAJ PRIMENE ANTITELA ZA KOLAGEN IV

Courey i Scott (14) su svoje istraživanje zasnovali na pretpostavci da čvorići i polipi glasnica predstavljaju rezultat vokalne traume, koja pre svega dovodi do promena na bazalnoj membrani epitela.

Bazalna membrana epitela glasnice je acelularna, te standardna metoda hematoksilin eozin bojenja ne pruža neophodne informacije u dijagnozi ovih benignih lezija glasnica. Autori su primenili imunohistohemijsku metodu (za kolagen IV) i elektronski mikroskop.

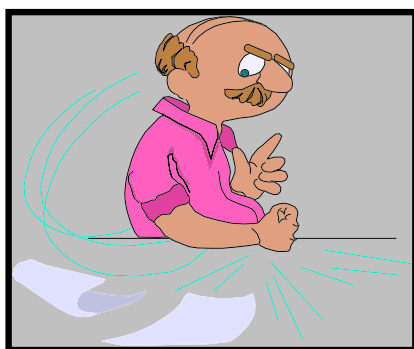
Kolagen IV je supstanca koju proizvode fibroblasti i sekretuju ga u ekstracelularni matriks. Sadržana je u lamini denzi bazalne membrane epitela i endotela (51, 95).

Autori ukazuju da lezije, koje su klinički dijagnostikova kao čvorići, imaju zadebljanu bazalnu membranu epitela, a da kolagen IV predstavlja dobar indikator za ocenjivanje debljine bazalne membrane.

Njihovi rezultati svedoče o tome da je debljina bazalne membrane kod čvorića bila u proseku 1, 88 mikrometara, a kod polipa 0, 84 mikrometara.

- U našoj studiji, primenom standardne metode hematoksilin eozin bojenja uočili smo zadebljanu bazalnu membranu epitela kod svih čvorića.
- Kod Reinke-ovih edema bazalna membrana epitela je bila mestimično, blago zadebljana.
- Kod polipa nismo uočili zadebljanje bazalne membrane epitela.

- Takođe smo primenili imunohistohemijsku metodu za kolagen IV. Antitela za kolagen IV su bila pozitivna u bazalnim membranama epitela i endotela svih benignih lezija glasnica.
- Pozitivnost nije bila intenzivnija u bazalnoj membrani epitela čvorića. Ovakav rezultat **nije umanjio preciznost** naše dijagnostike, s obzirom da se, primenom standardne metode hemaksilin eozin bojenja, jasno uočavalo zadebljanje bazalne membrane epitela kod čvorića.



- Antitela za kolagen IV su bila negativna u fisurnim pukotinama Reinke-ovih edema glasnica, što je bio još jedan dokaz da ove prostore ne možemo smatrati limfaticima.

Smatramo da antitelo za kolagen IV nije pogodno u diferencijalnoj dijagnozi polipa, čvorića i Reinke-ovih edema. Distribucija receptora za ovo antitelo u bazalnim membranama bila je podjednaka kod sve tri vrste benignih lezija glasnica. Iako je bazalna membrana epitela kod čvorića zadebljana, distribucija receptora za ovo antitelo nije bila veća u odnosu na druge dve lezije.

Dijkers i Nikkels (18), primenom histohemijske metode (Masson trichrome), takođe zaključuju da distribucija kolagena u polipima, čvorićima i Reinke-ovim edemima **nije specifična**.

Njihovi rezultati ukazuju da ne postoji značajna razlika u distribuciji kolagena u bazalnim membranama epitela i endotela kod polipa, čvorića i edema.

Primena neke druge (imuno)histohemijske metode mogla bi bolje da doprinese diferencijalnoj dijagnozi čvorića i polipa, što ostaje da se prouči.

S tim u vezi Courey i Scott (17) primenili su imunohistohemijsku metodu za fibronektin.

Fibronektin produkuju fibroblasti i sekretuju ga u ekstracelularni matriks. To je visokomolekularni glikoprotein, koji ulazi u sastav intercelularnih adhezija (51).

U visokim koncentracijama fibronektin je dokazan u tkivima, koja su bila izložena traumi i u kojima se odvija proces zarastanja (30).

Ovi autori su dokazali da su antitela za fibronektin intenzivnije pozitivna u gornjim slojevima lamine proprije kod čvorića, nego kod polipa.

Kod polipa antitela za fibronektin su bila intenzivno pozitivna oko novostvorenih krvnih sudova u lamini propriji.

Iz ovoga proizilazi da je imunohistohemijska metoda za fibronektin, u kombinaciji sa još nekim metoda, značajna u diferencijalnoj dijagnozi polipa i čvorića.

Naši rezultati ukazuju da je primena standardne metode hematoksilin eozin bojenja nezamenjiva u dijagnozi benignih lezija larinksa (polipa, čvorića i Reinke-ovih edema glasnica).

Međutim, to ne umanjuje neophodnost primene imunohistohemijskih metoda u svakodnevnoj, rutinskoj praksi patohistologa radi postizanja precizne dijagnoze ovih lezija.

Za to navodimo sledeće razloge:

1. Polipi, čvorići i Reinke-ovi edemi se javljaju u oba pola i različitim starosnim grupacijama.
2. Sve tri benigne lezije glasnica se ispoljavaju kod pacijenata koji imaju različite navike i koji su izloženi uticajima raznih, štetnih faktora.
3. Kliničko ispoljavanje benignih lezija glasnica je veoma varijabilno i uniformnost pri postavljanju kliničkih dijagnoza je veoma niska.
4. Patohistološko ispoljavanje benignih lezija glasnica je takođe veoma varijabilno.
5. Ne postoji unikatna patohistološka promena, koja bi bila karakteristična za svaku od ovih lezija, već samo karakteristične kombinacije patohistoloških promena kod ovi lezija.



Samo precizna dijagnoza ovih lezija nam omogućava adekvatan postoperativni tretman pacijenta.

Kod čvorića, polipa i Reinke ovih edema glasnica treba za svakog pacijenta, na strogo individualnim osnovama, proceniti potrebu za fonijatrijskom rehabilitacijom; pacijente sa Reinke-ovim edemima treba rutinski pratiti zbog česte udruženosti za hroničnim laringitisom i mogućnosti maligne alteracije (59). Istovremeno treba lečiti GER, ukoliko on postoji (45, 46).

3. ZNAČAJ ODNOSA IZMEĐU KLINIČKE I PATOHIŠTOLOŠKE DIJAGNOZE BENIGNIH LEZIJA GLASNICA (POLIPA, ČVORIĆA, REINKE-OVIH EDEMA)

U toku izrade ove magistarske teze sprovedi smo i ispitivanje podudarnosti između kliničke i patohistološke dijagnoze najčešćih benignih lezija glasnica (polipi, čvorići, Reinke-ovi edemi).

Sličnu studiju sproveo je Remacle 1997. godine (79). U ovoj studiji je učestvovali 163 pacijenata sa polipima (39), čvorićima (85) i Reinke-ovim edemima (39).

Kriterijumu za postavljanje patohistološke dijagnoze čvorića bili su: zadebljana bazalna membrana, edem ili fibroza lamine proprije, česta parakeratoza.

Kriterijumi za postavljanje patohistološke dijagnoze polipa bili su: edem lamine proprije, depoziti fibrina, angiektatični krvni sudovi ili neovaskularizacija, krvarenje, tanka ili zadebljana bazalna membrana.

Kriterijumi za postavljanje patohistološke dijagnoze Reinke-ovih edema bili su: zadebljana bazalna membrana, edematozna lamina proprija, dilatirani krvni sudovi, učestala fibroza, i/ili depoziti fibrina.

Prema ovim kriterijumima 82% čvorića, 8% polipa i 28% Reinke-ovih edema je svrstano u čvoriće;

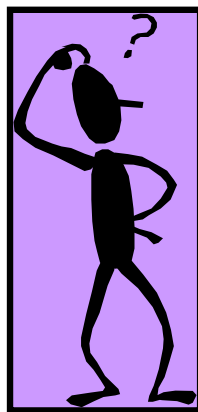
77% polipa, 15% Reinke-ovih edema i 7% čvorića je svrstano u grupu polipa;

56% Reinke-ovih edema, 15% polipa i 11% čvorića je pripalo grupi Reinke-ovih edema.

Među lezijama koje su prethodno klinički dijagnostikovane kao polipi, čvorići i Reinke-ovi edemi, 13% polipa i 56% Reinke-ovih edema je klasifikovano u grupu čvorića, a 15% čvorića i 7% Reinke-ovih edema je svrstano u grupu polipa.

Uočavamo da je u ovoj studiji Remacle-a najveća nepodudarnost između kliničke i patohistološke dijagnoze postojala među Reinke-ovim edemima glasnica.

Na drugom mestu su polipi, dok je nepodudarnost bila najmanja kod benignih lezija glasnica, koje su klinički dijagnostikova kao čvorići.



U našoj studiji učestvovalo je 70 pacijenata sa polipima (40), čvorićima (5) i Reinke-ovim edemima (25).

Nepodudarnost između kliničke i patohistološke dijagnoze postojalo je kod 32, 86% benignih lezija glasnica.

Posle patohistološke analize 60% čvorića, 2, 5% polipa, ni jedan Reinke-ov edem, svrstani su u čvoriće;

40% čvorića, 87, 5% polipa i 56% Reinke-ovih edema svrstano je u grupu polipa;

10% polipa, 36% Reinke-ovih edema, ni jedan čvorić, svrstani su u grupu Reinke-ovih edema;

8% Reinke-ovih edema dijagnostikovano je kao hronični laringitis.

U našoj studiji je takođe najveća nepodudarnost između kliničke i patohistološke dijagnoze bila je kod Reinke-ovih edema. Na drugom mestu su čvorići, dok je nepodudarnost između kliničke i patohistološke dijagnoze bila najmanja kod polipa.

Kod čak 56% pacijenata sa Reinke-ovim edemima postavljena je patohistološka dijagnoza polipa.

Ovde bismo ponovo istakli da benigne lezije larinksa, a naročito polipi i Reinke-ovi edemi imaju varijabilno makroskopsko ispoljavanje (16), što je još jedan razlog za uvođenje imunohistohemijske metode u rutinsku dijagnostiku benignih lezija larinksa.

Kao posebno interesantan nalaz ističemo da je čak 68, 75% unilateralnih edema glasnice patohistološki dijagnostikovano kao polip, dok je samo 33, 33% bilateralnih edema glasnica patohistološki verifikovano kao polip.

Može se s pravom postaviti pitanje, dali unilateralne edeme glasnice treba klinički svrstavati u edeme. Verovatno će neke buduće studije, usmerene ka pronalaženju preciznijih kriterijuma za postavljanje kliničkih i patohistoloških dijagnoza benignih lezija glasnica, dati odgovor na ovo pitanje. Ovakve studije bi trebale da doprinesu i poboljšanju nomenklature kada su u pitanju benigne lezije glasnica.

Od 25 pacijenata sa Reinke-ovim edemima, kod 8% je postavljena patohistološka dijagnoza hroničnog laringitisa.

Ovakav nalaz nas takođe upozorava na potrebu poboljšanja dijagnostike, kako bi se ovi pacijenti lečili, a naročito postoperativno pratili, na adekvatan način.

Na osnovu detaljnog pregleda literature u poslednje dve decenije i rezultata naše studije, smatramo da benigne lezije glasnica (polip, čvorić, Reinke-ov edem) imaju izuzetno varijabilno makroskopsko i mikroskopsko ispoljavanje.

Upravo zato je imunohistohemijska metoda neophodna u preciznijoj dijagnozi benignih lezija glasnica, te je treba rutinski primenjivati.

U prilog ovome ističemo da rezultati stranih autora i naši rezultati pokazuju nisku podudarnost između kliničkih i patohistoloških dijagnoza najčešćih benignih lezija glasnica.