

Joanna Domagała-Kulawik¹, Anna Dubaniewicz², Agnieszka Jarzemska³, Anna Golian-Geremek⁴, Elżbieta Puścińska⁴¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego²Katedra i Zakład Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku³Oddział Kliniczny Chorób Płuc, Nowotworów i Gruźlicy Kujawsko-Pomorskiego Centrum Pulmonologii w Bydgoszczy⁴II Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Sprawozdanie z Konferencji BAL/WASOG, Ateny 2008

Report from BAL/WASOG International Conference 2008

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 111–114

XI Międzynarodowa Konferencja BAL, ponownie zorganizowana w Grecji pod przewodnictwem prof. Stavrosa Constantopoulusa, została połączona z IX Spotkaniem *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases* (WASOG). Takie połączenie gwarantowało udział większego niż na odrębnych konferencjach grona specjalistów oraz obecność największych autorytetów w obu dziedzinach. Uwagę zwracała bardzo duża frekwencja na wykładach oraz — co nieczęsto się obserwuje — na sesjach plakatowych. Obrady trwały 3 dni. Między porannymi i popołudniowymi sesjami wykładowymi odbywały się sesje posterowe. Pierwszego dnia obrady dotyczyły badania BAL w znaczeniu ogólnym, w chorobach infekcyjnych, ostrym uszkodzeniu płuc, transplatacji i monitorowaniu przebiegu chorób śródmiąższowych. Podczas sesji wieczornej G. Raghu omówił problemy metodologiczne związane z opracowaniem aktualnych wytycznych *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) dotyczących chorób śródmiąższowych. W drugim dniu obrad skupiono się na problemie sarkoidozy: etiologii, patogenezie, genetyce, przebiegu oraz zmianach pozapłucnych w tej chorobie. W godzinach wieczornych odbyło się sympozjum satelitarne poświęcone nadciśnieniu płucnemu w chorobach śródmiąższowych. W trzecim dniu omawiano zmiany wywołane narażeniem na zawodowe i środowiskowe czynniki ryzyka, w tym dym

papierosowy, choroby śródmiąższowe u dzieci oraz obrazowanie i monitorowanie przebiegu tych chorób.

Wykłady i doniesienia ustne wzbogaciło około 100 prac plakatowych, na których prezentowano wyniki badań oryginalnych. W konferencji brali udział przedstawiciele niemal wszystkich krajów Europy, znaczna liczba prac pochodziła z Grecji i Serbii, Polskę reprezentowało 5 osób (autorki niniejszego sprawozdania), które przedstawiły łącznie 8 prac.

Znaczenie badania BAL w diagnostyce i monitorowaniu chorób płuc, w szczególności chorób śródmiąższowych, jest od dawna udokumentowane. Podkreślały to nie tylko sesje związane bezpośrednio z tym badaniem. W większości bowiem prezentowanych prac BAL był podstawową metodą badawczą. W pierwszym dniu obrad M. Drent przypomniała zasadnicze zmiany w płynie z BAL w głównych rodzajach chorób śródmiąższowych, prezentując opracowany w ośrodku w Holandii program komputerowy, który może być wykorzystywany do analizy ilościowej popłuczyn. J. Domagała-Kulawik przedstawiła znaczenie zwiększonej liczby i odsetka granulocytów kwasochłonnych na podstawie ponad 1200 przypadków BAL. Stwierdziła, że eozynofilia jest cechą nieswoistą i towarzyszy licznym chorobom śródmiąższowym, szczególnie sarkoidozie oraz grupie chorób śródmiąższowych związanych z paleniem tytoniu, a także procesom nowotworowym. Wzrost odsetka eozynofi-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna Domagała-Kulawik, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel.: (022) 599 25 83, e-mail: domagalakulawik@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.12.2008 r.

Copyright © 2009 Via Medica

ISSN 0867–7077

li w BAL powyżej 10% może wskazywać na eozynofilowe zapalenie płuc lub zajęcie płuc w zapaleniach naczyń, na przykład w ziarniniaku Wegenera. Inne wykłady dotyczyły badania składu białkowego BAL (*proteomic*), które budzi nadal pewne kontrowersje. Wynikają one między innymi z bardzo dużej liczby danych, jakie otrzymuje się w wyniku tej analizy. Wydaje się jednak, że pomimo trudności w standaryzacji metody, obecne wyniki dają nadzieję na jej zastosowanie diagnostyczne (P. Rottoli, J. Floros).

W sesjach posterowych prezentowano liczne prace, które podkreślały znaczenie BAL w rozpoznawaniu i monitorowaniu chorób śródmiąższowych, dokumentując wysoką czułość i swoistość znanych od dawna zmian w BAL, jak limfocytoza czy udział limfocytów CD4+ w sarkoidozie. Niemniej T. Handa (Japonia) przedstawił ciekawe wyniki pracy, wykazując udział innej populacji — limfocytów cytotoxycznych CD8+, dotyczące wzrostu liczby tych komórek oraz cząstek kostymulujących u chorych na sarkoidozę. Znaczenie klasycznego badania odsetka limfocytów w BAL podkreślają wyniki uzyskane przez S. Ohshimo z pracowni prof. U. Costabela, który wykazał znaczenie granicznej wartości 30% limfocytów w różnicowaniu zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*) i nieswoistego śródmiąższowego zapalenia płuc (NSIP, *non-specific interstitial pneumonia*) — dwóch form samoistnego włóknienia płuc, które stwarzają nadal największe trudności diagnostyczne. Limfocytoza wynosząca ponad 30% odpowiadała NSIP.

Jak wspomniano, w licznych pracach prezentowano znaczenie BAL w prognozowaniu i monitorowaniu chorób śródmiąższowych. A. Golian-Geremek wykazała, że stężenie interleukiny-12 koreluje z progresją choroby i aktywnością fibrogenną. L. Cervis z Rumunii mówił o niekorzystnym znaczeniu prognostycznym granulocytozy w BAL u chorych na sarkoidozę, związanym z progresją choroby i włóknieniem. Na marginesie należy wspomnieć, że pomimo postępu w rozwoju metod diagnostycznych, stan aktywności choroby nadal się odnosi do klasycznego podziału opartego na obrazie radiologicznym, co w przyszłości powinno zostać zweryfikowane.

W większości prac oryginalnych wykorzystano technikę cytometrii przepływowej nie tylko do badania populacji komórek, ale także składu cytokinowego BAL. Powtarzalne wyniki przedstawionych badań dowodzą, że technika cytometrii ma ugruntowane miejsce w analizie płynu. Potwierdziły to prace polskich autorów — A. Jarzemskiej i P. Kopińskiego, którzy dzięki technice cytometrii stwierdzili istotne znaczenie apoptozy limfo-

cytów w patogenezie chorób śródmiąższowych oraz znaczenie modyfikacji apoptozy przez palenie tytoniu, leczenie steroidami czy infekcje. Autorzy badali dużą grupę chorych na choroby śródmiąższowe — ponad 100 osób. Wykazali znaczenie zwiększenia ekspresji ligandu dla receptora apoptozy (FasL) na limfocytach i makrofagach w progresji samoistnego włóknienia płuc. W drugiej z prezentowanych prac wykazali zwiększone stężenia wątrobowego czynnika wzrostu (HGF, *hepatic growth factor*) w BAL od chorych na samoistne włóknienie (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (azpp) i sarkoidozę. Rola apoptozy limfocytów w patogenezie chorób śródmiąższowych wykazana przez tę grupę badaczy była również oceniana w ośrodku niemieckim (A. Cui, U. Costabel), gdzie wykazano, że zwiększenie liczby receptorów dla czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) wiąże się z lepszym rokowaniem u chorych z włóknieniem płuc.

Nowoczesne zastosowanie badania BAL metodą cytometrii przepływowej w identyfikacji komórek dendrytycznych (DC, *dendritic cells*) przedstawił B. Ten Bere z Holandii. Pula tych komórek w BAL jest bardzo nieliczna, a ich identyfikacja polega między innymi na eliminacji innych typów komórek zapalnych, a następnie zastosowaniu specyficznych przeciwciał dla DC. W warunkach zdrowia DC są mało aktywne, jednak — jak wykazał autor tej prezentacji — w sarkoidozie zwiększa się ich aktywność oraz właściwości pobudzania limfocytów.

M. Heron przedstawił pracę, w której dowodzi, że fenotyp późnej aktywacji limfocytów towarzyszy zmniejszeniu wymiany gazowej, a więc progresji chorób śródmiąższowych. Autorzy z Czech, M. Peterek i M. Kolek, wykazali udział chemokin CCL15 i CCL16 oraz czynnika stymulacji makrofagów w patogenezie i rozwoju sarkoidozy. Praca ta wpisuje się w nowy kierunek dokumentowania udziału innych niż limfocyty komórek zapalnych w sarkoidozie, jak granulocyty, makrofagi czy komórki dendrytyczne. Taki kierunek można było zauważyć w wielu prezentacjach oryginalnych.

W sesji poświęconej etiologii sarkoidozy (SA) A. Dubaniewicz prezentowała wyniki wieloletnich badań dowodzących udziału białek szoku termicznego *Mycobacterium tuberculosis* w etiopatogenezie tej choroby. Ze względu na podobieństwo obrazu klinicznego, radiologicznego i histopatologicznego SA do gruźlicy (TB, *tuberculosis*) wielu badaczy, między innymi uczestniczący w tej konferencji D. Moller i W. Drake, rozważa *Mycobacterium tuberculosis*, jego antygeny (np. katG, ESAT-6) jako potencjalne czynniki etiologiczne SA. Docent A. Dubaniewicz w badaniu molekularnym węzłów

pobranym od chorych na SA nie wykryła u większości prątka gruźlicy, ale w tych samych węzłach chłonnych i w surowicy chorych na SA oraz TB stwierdziła obecność przeciwciał przeciw białkom szoku termicznego (Mtb). Odmienny był udział białek szoku termicznego w reaktywności immunologicznej chorych na sarkoidozę czy gruźlicę. Stwierdzono istotnie obniżony udział limfocytów $CD4^+\gamma\delta^+T$, $CD8^+\gamma\delta^+IL-4^+T$, niższe stężenie IL-4 i produktów przemiany tlenu azotu oraz statystycznie znamienne wzrost stężenia IL-10 w supernatantach z hodowli PBMC stymulowanych Mtb-hsp wśród chorych na SA w porównaniu z chorymi na TB. Autorka podkreśliła wyniki genotypowania tych samych grup badanych i stwierdziła, że allele DRB1*16 i DQB1*05, związane z wysokim ryzykiem rozwoju TB, mogą mieć protekcyjne znaczenie dla rozwoju SA i odwrotnie — allele DRB1*11 i DQB1*02, związane z niskim ryzykiem rozwoju TB, mogą być związane ze zwiększoną podatnością na rozwój SA. Wśród chorych na SA doc. Dubaniewicz, wykazała istotnie podwyższoną częstość allelu 3 promotora $(GT)_n$ genu *NRAMP1*, co przemawia nie tylko za odmiennością podłoża genetycznego tych dwóch chorób, ale przede wszystkim sugeruje możliwość udziału Mtb-hsp w indukcji procesu autoimmunizacyjnego w etiopatogenezie SA. Według autorki brak lub współistnienie na danym terenie TB i/lub szczepień BCG (antygeny prątka gruźlicy, np. Mtb-hsp) może mieć wpływ na rozwój procesu autoimmunizacyjnego, zwłaszcza u osób z haplotypem A1/B8/DR3/DQ2/DQ8. Innymi przesłankami podkreślającymi czynnik autoimmunizacyjny w rozwoju SA są: częste współistnienie SA z chorobami z autoagresji, obecność przeciwciał anti-Mtb-hsp w surowicy i węzłach chłonnych chorych na SA, zmniejszony udział limfocytów $CD8^+\gamma\delta^+IL-4^+$ z równoczesnym niskim stężeniem IL-4 i wysokim IL-10 w supernatancie z hodowli monocytów stymulowanych hsp prątka gruźlicy, możliwość przenoszenia SA wraz z przeszczepianym narządem, zwiększone ryzyko zachorowania na SA związane z obecnością poszczególnych antygenów HLA oraz poprawa po zastosowaniu terapii immunosupresyjnej. Wyniki badań A. Dubaniewicz mogą sugerować obecność czynnika autoimmunizacyjnego w etiopatogenezie sarkoidozy, wskazując tym samym na możliwość zróżnicowanej prezentacji tych samych antygenów (Mtb-hsp) w odniesieniu do różnych genotypów (HLA, *NRAMP1*) i w konsekwencji różnej immunoreaktywności wobec tych antygenów, co prowadzi do rozwoju SA albo TB. Wyniki te wzbudziły duże zainteresowanie — prof. Om Sharma, prezydent WASOG, w podsumowa-

niu tej właśnie sesji określił przedstawioną przez A. Dubaniewicz hipotezę udziału Mtb-hsp w etiopatogenezie sarkoidozy jako nowatorską i wiarygodną. Również dr Grunewald zwrócił uwagę na możliwość autoimmunizacyjnego podłoża sarkoidozy, charakteryzując obecne w BAL-u i krwi obwodowej autoantygeny, na przykład vimentinę, peptydy ATP syntazy czy lisyli-tRNA syntetazy. Potwierdza to wykazane przez tego autora zmniejszenie ekspresji mRNA dla FOXp3 charakteryzującego komórki regulatorowe. Osiągnięcia doc. Dubaniewicz zostały ocenione jako najświetniejsze punkty konferencji przez prof. Sharmę na stronie *ILD Care Foundation* i prof. Constantopoulou w sprawozdaniu opublikowanym na łamach „Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases” w 2008 roku.

W tej samej sesji poświęconej sarkoidozie Marc Judson mówił o problemach klinicznych. Dotyczyło to zajęcia serca w przebiegu sarkoidozy, sarkoidozy skóry i zajęcia górnych dróg oddechowych. Sarkoidozę serca rozpoznaje się u około 5% chorych na sarkoidozę przyżyciowo i u około 25% w badaniu sekcyjnym. Oznacza to, że u 75% pacjentów z sarkoidozą serca zajęcie tego narządu nie jest rozpoznawane za życia chorego. Nowoczesne techniki obrazowania, takie jak rezonans magnetyczny i pozytonowa tomografia emisyjna, są pomocne w diagnostyce zajęcia serca w przebiegu sarkoidozy, oczywiście przy odpowiednim doświadczeniu personelu medycznego. To czułe metody, które zwiększają częstość rozpoznawania zajęcia serca, także u chorych, u których nie stwierdza się objawów ze strony tego narządu. Aktualne zalecenia dotyczące długości czasu leczenia chorych na sarkoidozę serca nie są precyzyjne, a znane powszechnie objawy uboczne przewlekłej stosowanej steroidoterapii nakazują dużą ostrożność w ich stosowaniu. Stąd pojawia się niezwykle istotne dla każdego klinicysty pytanie: Czy bezobjawowi chorzy z sarkoidozą serca wymagają interwencji lekarskiej w postaci leczenia? Wiadomo, że rokowanie u chorych, u których stwierdza się zaburzenia funkcji lewej komory, istotne komorowe zaburzenia rytmu oraz zaburzenia przewodzenia (bloki) serca występujące w przebiegu sarkoidozy, jest poważne. W jednej z prac wykazano, że 2/3 spośród tych chorych żyje z wszczepionym rozrusznikiem lub defibrylatorem lub umiera w okresie 2 lat od ustalenia rozpoznania. Wymagają oni interwencji lekarskiej i włączenia odpowiedniego leczenia. Z kolei u pacjentów bezobjawowych, u których potwierdzono rozpoznanie sarkoidozy serca przy użyciu nowoczesnych metod diagnostycznych, przebieg jest łagodniejszy. Niestety, grupa takich chorych pozostająca w obserwacji jest nieliczna.

Objawy ze strony układu krążenia są niezwykle przydatne przy ustalaniu wskazań do dalszej diagnostyki u chorych na sarkoidozę. U tych chorych częściej obserwuje się nieprawidłowe wyniki holterowskiego badania elektrokardiograficznego lub badania echokardiograficznego w porównaniu z chorymi bezobjawowymi. Podjęcie tego tematu podczas konferencji było bardzo ważne, wskazało na konieczność prowadzenia dalszych prac, które pozwolą na podjęcie właściwej decyzji lekarskiej w przypadku rozpoznania u chorego na sarkoidozę zajęcia serca.

Toczeń odmrozinowy (*lupus pernio*) to najczęściej zmiany o charakterze naciekowym na skórze twarzy (nos, policzki, uszy, usta). Może także występować na dystalnych częściach kończyn. Jego obecność świadczy zwykle o przewlekłej, postępującej postaci sarkoidozy. Temat ten przedstawiła grupa z Grecji i Stanów Zjednoczonych: E. Stagaki i M. Judson. Autorzy na podstawie badań przeprowadzonych na materiale własnym (54 pacjentów) uważają, że leczenie toczenia odmrozinowego bez steroidów lub infliximabu nie przynosi oczekiwanych efektów. Włączenie do leczenia steroidów wiązało się z poprawą, ale nie całkowitą. Dołączenie do terapii metotreksatu wiązało się z dodatkowymi korzyściami: dalszą poprawą lub możliwością zmniejszenia dawki stosowanych steroidów, bez pogorszenia przebiegu choroby. Najlepsze efekty obserwowano w trakcie stosowania infliximabu.

Ciekawe, bo odnoszące się do dość dużej grupy chorych (68 osób), były doniesienia o przebiegu i efektach leczenia sarkoidozy górnych dróg oddechowych (SURT, *sarcoidosis of the upper respiratory tract*) przedstawione przez E. Panselinasa z Grecji. Najczęściej obserwowano zmiany w nosie i zatokach. I chociaż u 40% chorych uzyskano poprawę po zastosowanym leczeniu, to jednak u około 15% obserwowano istotne pogorszenie. W leczeniu farmakologicznym stosowano prednizon, rozpoczynając od dawki 40 mg/dobę. U 40% chorych zastosowano leczenie chirurgiczne. Stwierdzono, że odpowiedź na leczenie małymi dawkami steroidów była niezadowolająca i chorzy ci często wymagali leczenia znacznie większymi dawkami. Autorzy sugerowali, że leczenie chirurgiczne powinno być zarezerwowane raczej dla sytuacji zagrożenia życia niż rutynowo stosowaną metodą leczenia.

Kontynuując „kliniczne” aspekty konferencji, prof. G. Raghu w wykładzie pod obiecującym tytułem *New guidelines on evidence based management of IPF* nie uchylił rąbka tajemnicy o efektach pracy nad aktualnie opracowywanymi wytycznymi międzynarodowej grupy ekspertów ATS/ERS/JRS dotyczącymi IPF, poza — jak wspomniano — przedstawieniem metodologii badań. W świetle prezentowanych wykładów i plakatów nie wydaje

się jednak, aby nastąpił przełom w leczeniu IPF. W prowadzonych dotychczas próbach klinicznych nie odnotowano ewidentnych korzyści wynikających ze stosowania interferonu gamma czy inhibitorów TNF (przedstawiano głównie wyniki z Etanerceptem). I choć wydaje się, że nowe wytyczne nie powinny nas zaskoczyć pod względem postępowania terapeutycznego zgodnie z patogenezą, to miłą niespodzianką zjazdu w Atenach było poruszenie tematu nadciśnienia płucnego skojarzonego ze śródmiąższowymi chorobami płuc. Profesor Baughman na odrębnym sympozjum satelitarnym poświęconym patogenezie i postępowaniu we wtórnym nadciśnieniu płucnym potwierdził korzyści z zastosowania antagonistów receptorów dla endoteliny 1, powołując się na własne doświadczenia z preparatem Bosentan. Zarekomendował jego stosowanie głównie w nadciśnieniu płucnym związanym z kolagenozami. W wykładzie poświęconym leczeniu IPF przedstawiono wyniki sugerujące, że jest on lekiem, który niezależnie wydłuża czas przeżycia. Podkreślono nie tylko wazodylatacyjny efekt antagonistów endoteliny, ale i ich właściwości antyproliferacyjne i przeciwdziałające remodelingowi naczyń.

Profesor Baughman nawiązał do konferencji poświęconej nadciśnieniu płucnemu, która odbyła się w Wenecji, i do zaleceń propagowanych już w naszym kraju przez jej sygnatariusza — prof. A. Torbickiego, nie wyróżnił zaś w istotny sposób leczenia nadciśnienia płucnego w sklerodermii. Kontrowersje dotyczące innych związków (wziewne analogi prostanoidów, inhibitory PDE5) oraz leków poprawiających parametry reologiczne i stan naczyń (warfaryna, statyny) znajdują zapewne odzwierciedlenie w opracowywanych standardach. Wobec leczenia, które pozostaje problematyczne, ucieszyło jasne zdefiniowanie diagnostyki płucnego nadciśnienia tętniczego, w tym uwzględnienie taniego i powszechnie dostępnego — w przeciwieństwie do katetyzacji prawego serca — „screeningu” obejmującego: badanie echokardiograficzne, badanie pojemności dyfuzyjnej i test 6-minutowego chodu (ECHO+DLCO+6MWT). Uznano, że obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla i desaturacja powysiłkowa stanowią czynniki ryzyka nadciśnienia płucnego, a obrazy echokardiograficzne wykazują wystarczająco dobrą korelację z wynikami badań inwazyjnych, dlatego z powodzeniem można je stosować do celów przesiewowych.

W podsumowaniu należy jeszcze raz podkreślić wysoki poziom naukowy wspólnych obrad specjalistów w zakresie chorób śródmiąższowych i badania BAL oraz zapowiedzieć następną konferencję, która odbędzie się w 2010 roku w Maastricht.