

MARCIN GOŁECKI, RENATA JANKOWSKA

Choroby śródmiąższowe płuc – współczesne poglądy na immunopatogenezę

Interstitial Lung Diseases – New Insights into the Immunopathogenesis

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM we Wrocławiu

Streszczenie

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią bardzo liczną grupę schorzeń o podobnym obrazie klinicznym. Badania immunologiczne z ostatnich lat przyczyniły się do zrozumienia wielu mechanizmów prowadzących do ich rozwoju. Po zadziałaniu czynnika uszkadzającego miąższ płucny dochodzi do aktywacji wielu komórek układu immunologicznego i uwolnienia wielu małocząsteczkowych białek zwanych cytokinami oraz innych mediatorów reakcji zapalnej. Procesy te prowadzą do rozwoju stanu zapalnego (*alveolitis*), a w konsekwencji często do włóknienia tkanki płucnej (*fibrosis*). Omówiono szczególnie charakter procesów immunopatogenetycznych zachodzących w sarkoidozie i samoistnym śródmiąższowym włóknieniu płuc oraz znaczenie równowagi zachodzącej między subpopulacją limfocytów TH1 i TH2 w rozwoju tych schorzeń (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 1, 171–174*).

Słowa kluczowe: choroby śródmiąższowe płuc, immunopatogeneza.

Abstract

Interstitial lung diseases consist of a great number of disorders which are very similar in their clinical picture. In recent years the scientific research has led us to expand our knowledge of their immunopathogenesis. After an exposure to pathologic stimuli many immunologic cells are activated and low-molecular proteins called cytokins along with other inflammatory mediators are released. Such mechanisms lead to the development of *alveolitis* and than *fibrosis* of lung parenchyma. Very special pathogenesis of *sarcoidosis* and *idiopathic pulmonary fibrosis* are discussed as well as a role of the theory of Th1 and Th2 lymphocyte balance (*Adv Clin Exp Med 2005, 14, 1, 171–174*).

Key words: interstitial lung diseases, immunopathogenesis.

Choroby śródmiąższowe płuc są liczną grupą schorzeń, które cechuje podobny, wyróżniający je spośród innych patologii płucnych, zespół objawów klinicznych, takich jak: duszność wysiłkowa, zmiany rozsiane na zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej, upośledzenie wentylacji płuc typu restrykcyjnego, hipoksemia z normo- lub hipokapnią, obniżenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla oraz histopatologiczne cechy zapalenia i włóknienia miąższu płuc [1]. Przykłady jednostek chorobowych należących do tej grupy są podane w tabeli 1.

Istotą śródmiąższowych chorób płuc jest ostry lub przewlekły stan zapalny rozwijający się w śródmiąższu oraz w świetle pęcherzyków i oskrzelików płuc. Śródmiąż to anatomiczna prze-

strzeń między komórkami nabłonkowymi wyściełającymi pęcherzyki płucne a błoną podstawną i komórkami śródbłónki naczyń włosowatych [2]. Następstwem stanu zapalnego jest włóknienie powyższych struktur.

Badania immunologiczne z ostatnich lat w znacznym stopniu przyczyniły się do zrozumienia wielu mechanizmów prowadzących do powstania chorób śródmiąższowych płuc. Postęp ten jest możliwy między innymi dzięki niekwestionowanej roli poznawczej płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego (BAL) oraz dzięki osiągnięciom w biologii molekularnej (np. nowe technologie produkcji przeciwciał monoklonalnych).

Istnieją pewne wspólne etapy rozwoju chorób śródmiąższowych płuc [3–11]. Uważa się, że scho-

Tabela 1. Przykłady chorób śródmiąższowych płuc**Table 1.** Examples of interstitial lung diseases

Przyczyna znana (Known cause)	Przyczyna nieznana (Unknown cause)
Pylice nieorganiczne (azbestoza, beryloza, krzemica i in.) Alergiczne zapalenia pęcherzyków płucnych (płuco rolnika, płuco hodowcy gołębi i in.) Odczyny polekowe (np. włóknienie płuc po amiodaronie) Włóknienie płuc po radioterapii Włóknienie płuc po przeszczepach narządów Eozynofilie płucne o przyczynie znanej	Samoistne włóknienie płuc Sarkoidoza Ziarniniakowatość z komórek Langerhansa Hemosyderoza Proteinoza płuc Włóknienie płuc w przebiegu kolagenoz Zapalenie naczyń płucnych (zespół Wegenera, zespół Churga-Straussa i in.) Zespoły płucno-nerkowe (np. zespół Goodpasture'a) Limfangioleiomiomatoza

zenia te są spowodowane przez wiele czynników uszkadzających tkankę płucną, spośród których jedno zostało dokładnie poznane (lewa kolumna tabeli 1), a innych, mimo intensywnych badań, nie można było dotychczas zidentyfikować, jak w przypadku całej grupy idiopatycznych zapaleń śródmiąższowych płuc. Strukturami, które zostają pierwotnie uszkodzone w obrębie miąższu płucnego są komórki nabłonka pęcherzyków i śródbłónka naczyń, co prowadzi do uwolnienia z zasiedlających miąższ płucny komórek układu immunologicznego przede wszystkim makrofagów i limfocytów, wielu małowczątkowych białek zwanych cytokinami. Cytokiny indukują rekrutację, proliferację, różnicowanie i aktywację komórek immunologicznych: monocytów, makrofagów, limfocytów, neutrofilów, eozynofili i innych [12]. W świetle uszkodzonych pęcherzyków płucnych gromadzi się ponadto bogatobiałkowy wysięk. W ten sposób dochodzi do powstania stanu zapalnego zwanego *alveolitis* [4]. W procesie tym bierze także udział wiele innych mediatorów: cząsteczki adhezyjne, produkty metabolizmu kwasu arachidonowego, składniki układu dopełniacza, białka układu krzepnięcia, fibrynolizy itd. [6, 8, 13].

W przebiegu każdej odpowiedzi immunologicznej, również w omawianych chorobach, uruchomiona przez antygen sieć sygnałów pobudzających, wywołuje jednocześnie kontreakcję prowadzącą do wytłumienia procesów zapalnych [9]. Zjawisko supresji nieodłącznie towarzyszy każdej reakcji układu odpornościowego, zapobiegając jego niepohamowanej aktywacji. Umożliwia to zachowanie homeostazy ustroju. W chwili usunięcia przyczyny mechanizmy te doprowadzają do rezolucji zmian zapalnych i uruchomienia skutecznych procesów naprawczych [6, 10, 11, 14]. Tak jest najczęściej w przypadku alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, po przerwaniu narażenia na pył pochodzenia organicznego, lub w 2/3 przypadków sarkoidozy, w których dochodzi do samoistnej remisji z nieznanymi powodów [15, 16].

Zdarza się jednak, że zainicjowany stan zapalny *alveolitis* nie ustępuje. Pobudzone makrofagi, neutrofile i pozostałe komórki układu immunologicznego uwalniają leukotrieny, enzymy proteolityczne, wolne rodniki tlenowe i inne czynniki, które uszkadzają śródbłonek naczyń oraz nabłonek pęcherzyków płucnych [8, 17, 18]. Dochodzi do uwolnienia cytokin (m.in. FGF, TGF- α , TGF- β , IGF-1, PDGF, IL-1) i innych mediatorów (np. LTB₄, dopełniacz C4, endotelina 1) stymulujących chemotaksję i proliferację fibroblastów [5, 8, 10]. Fibroblasty takie charakteryzują się zmienionym fenotypem: są bardziej ruchliwe, intensywnie się dzielą i wykazują nadmierne działanie białek macierzy pozakomórkowej, przede wszystkim kolagenu [5, 7, 10]. W ten sposób dochodzi do wspólnego dla chorób śródmiąższowych płuc, ostatniego i nieodwracalnego etapu włóknienia: *fibrosis* [10]. W procesie tym nie obserwuje się prawidłowej reepitelializacji nabłonka pęcherzyków: uszkodzone pneumocyty I rzędu, które w normalnych warunkach pokrywają 95% powierzchni pęcherzyków płucnych, są zastępowane przez komórki II rzędu (metaplasja nabłonka) [3, 5]. Skutkiem powyższej, patologicznej przebudowy (*remodeling*) tkanki płucnej jest upośledzenie wymiany gazowej.

W podsumowaniu można wskazać na trzy główne, wspólne elementy patogenezы chorób śródmiąższowych płuc: uszkodzenie, zapalenie i włóknienie [5].

Pewną grupę omawianych schorzeń cechuje tworzenie ziarniniaków w fazie zapalnej *alveolitis*. Poniżej zostaną krótko omówione na przykładzie sarkoidozy. Ziarniniaki składają się z centralnie umiejscowionych makrofagów, komórek nabłonkowatych i wielojądrzastych, otoczonych rąbkim limfocytów CD4, wśród których sporadycznie można znaleźć także limfocyty B i CD8 [11, 19]. Poznano dwa mechanizmy akumulacji wymienionych komórek w miąższu płuca polegające na: re-dystrybucji z krwi obwodowej oraz proliferacji *in*

situ [4]. Dowodem na istnienie pierwszego mechanizmu jest zupełnie inny profil rozmieszczenia poszczególnych subpopulacji limfocytów we krwi i w popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelikowych. We krwi liczba komórek CD4 jest obniżona, a w BALF podwyższona (współczynnik CD4/CD8 często wzrasta ponad dziesięciokrotnie) [20]. Kolejnym potwierdzeniem jest odkrycie, że znaczna część makrofagów tworzących ziarniniaki wykazuje ekspresję markerów powierzchniowych charakterystycznych dla monocytów krwi [4, 19]. Drugi mechanizm to proliferacja *in situ*. Zdolność taką mają aktywowane makrofagi pęcherzykowe [21]. Wydzielają one ponadto wiele czynników immunomodulacyjnych: cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , i in.) oraz chemokin (MIP-1, MCP-1, RANTES i in.). Szczególnie istotna z punktu widzenia aktywacji układu odpornościowego jest IL-1. Cytokina ta jest jednym z czynników pobudzającym limfocyty T do IL-2, najsilniejszego czynnika stymulującego proliferację i różnicowanie limfocytów pomocniczych, supresorowych, cytotoksycznych i komórek NK [4, 11, 12, 19].

W patogenezie samoistnego włóknienia płuc jest charakterystyczny napływ do tkanki płucnej komórek wielojądrzastych: neutrofilów i eozynofików, o czym świadczy analiza składu popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelikowych [7]. Ich rekrutację z krwi obwodowej i namnażanie się stymulują takie mediatory, jak: IL-1, IL-8, GM-CSF, MCP-1, leukotrieny i inne, obficie wydzielane w zapalnie zmienionym miąższu płuc [7, 8]. Aktywowane neutrofile i eozynofile ulegają degranulacji, uwal-

niając wiele czynników, takich jak: enzymy proteolityczne, oksydanty lub eozynofilowe białko kationowe, które pogłębiają uszkodzenie pęcherzyków i ich włóknienie [5, 7, 22].

Dużego znaczenia dla wyjaśnienia mechanizmów prowadzących do rozwoju zapalenia, a w następstwie włóknienia tkanki płucnej, nabrała w ostatnich latach teoria równowagi między czynnością dwóch subpopulacji limfocytów pomocniczych: Th1 i Th2 [12, 19, 22]. Badania wykazały, że wydzielają one różne zestawy cytokin: limfocyty Th1 (m.in. IL-2 i IFN- γ), które stymulują odpowiedź typu komórkowego, i limfocyty Th2, które uwalniają IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, przyczyniając się do rozwoju odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego [11, 19, 22]. Stwierdzono, że zaburzenie równowagi Th1/Th2 ma istotne znaczenie w rozwoju sarkoidozy [11]. We wczesnych fazach tej choroby zauważa się infiltrację miąższu płucnego przez limfocyty Th1, a wytwarzane przez nie cytokiny promują formowanie ziarniniaków, hamując jednocześnie produkcję kolagenu i innych białek macierzy pozakomórkowej. U niektórych osób, najprawdopodobniej predysponowanych genetycznie, po jakimś czasie obserwuje się dominację komórek Th2. Wydzielane przez nie cytokiny, np. IL-4, stymulują chemotaksję i proliferację fibroblastów oraz wytwarzane białek macierzy pozakomórkowej [11, 16, 19]. Podobny mechanizm może mieć również znaczenie w rozwoju samoistnego włóknienia płuc, choć nie ma na to ostatecznych dowodów [7, 22].

Piśmiennictwo

- [1] **Raghu G:** Interstitial Lung Disease: A Diagnostic Approach. Are CT Scan and Lung Biopsy Indicated in Every Patient? *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151, 909–914.
- [2] **Wiatr E:** Definicja, klasyfikacja i patogeneza chorób śródmiąższowych. W: *Choroby śródmiąższowe*. Red. Rożnińska-Zakrzewska E, wyd. alfa-medica press, Bielsko-Biała 2001, 9–17.
- [3] **Lynch JP III, Toews GB:** Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. Ed.: Fishman A, McGraw-Hill, New York 1999, 1069–1082.
- [4] **Semenzato G:** Immunology of interstitial lung diseases: cellular events taking place in the lung of sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and HIV infection. *Eur Respir J* 1991, 4, 94–102.
- [5] **Bitterman PD, Wendt CH:** The Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. Ed.: Fishman A, McGraw-Hill, New York 1999, 347–358.
- [6] **Paine R, Ward PA:** Cell adhesion molecules and pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1999, 107, 268–279.
- [7] **Agostini C, Siviero M, Semenzato G:** Immune effector cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997, 3, 348–355.
- [8] **Sharma OP:** Idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulmonol Med* 1996, 2, 343–348.
- [9] **Demkow U, Zielonka T:** Immunopatogeneza sarkoidozy. *Pneumonol Alergol Pol* 1997, 9–10, 700–710.
- [10] **Cocer RK, Laurent GJ:** Pulmonary fibrosis: cytokines in balance. *Eur Respir J* 1998, 11, 1218–1221.
- [11] **Agostini C, Adami F, Semenzato G:** New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12, 71–76.
- [12] **Jakóbisziak M:** Immunologia. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 1998, wyd. III.
- [13] **Worthen GS, Nick JA:** Leukocyte Accumulation in the Lung. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. Ed. Fishman A, McGraw-Hill, New York 1999, 325–336.
- [14] **Opal SM, DePalo VA:** Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000, 117, 1162–1172.
- [15] **Olivieri D, du Bois RM:** Interstitial Lung Diseases. *European Respiratory Monograph* 2000.

- [16] American Thoracic Society: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160, 736–755.
- [17] **Tetley TD**: Proteinase imbalance: its role in lung disease. *Thorax* 1993, 48, 560–565.
- [18] **MacNee W, Rahman I**: Oxidants/antioxidants in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995, 50, Suppl. 1, S53–S58.
- [19] **Müller-Quernheim J**: Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 1998, 12, 716–738.
- [20] **Kotloff RM, Rossman MD**: Sarcoidosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 1992, 12, 421–449.
- [21] **Pforte A, Gerth C, Voss A, Beer B, Haussinger K, Jutting U, Burger G, Zeigler-Heitbroch HW**: Proliferating alveolar macrophages in BAL and lung function changes in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 1993, 6 (7), 951–955.
- [22] **Agostini C, Semenzato G**: Immunology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulmonol Med* 1996, 2, 364–369.

Adres do korespondencji:

Marcin GołECKi
Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM
ul. Grabiszyńska 105
53-439 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.04.2004 r.

Po recenzji: 5.10.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 18.10.2004 r.

Received: 15.04.2004

Revised: 5.10.2004

Accepted: 18.10.2004