

**Krzysztof Pałgan^{1,2}, Joanna Kołakowska², Magdalena Żbikowska-Gotz²,
Andrzej Dziedziczko², Izabela Pałgan³**

1) Z Katedry i Zakładu Biologii Kierownik: prof. dr hab. G. Drewa

2) Z Katedry i Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych

Kierownik: prof. dr hab. med. A. Dziedziczko

3) Z Katedry i Kliniki Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii

Kierownik: Prof. dr hab. med. M. Czerwionka-Szaflarska

Akademia Medyczna, Bydgoszcz

ROLA KOMÓREK TUCZNYCH W REAKCJACH ZAPALNYCH.

THE ROLE OF MAST CELLS IN THE INFLAMMATORY REACTIONS.

Key words: mast cells, tryptase, chymase, histamine, heparin, MCD.

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 11-12, 601-607

Wstęp

Komórki tuczne po raz pierwszy zostały opisane przez Paula Ehrlicha w 1878 r. Pierwszym narządem, w którym zidentyfikowano te komórki był gruczoł piersiowy, stąd też Ehrlich nazwał je „*Mastzellen*”. Wyizolowane komórki tuczne traktowane niebieskim barwnikiem anilinowym ujawniają ziarnistości o zabarwieniu karminowym. Ehrlich sądził, że ziarnistości te powstają na skutek fagocytozy różnych cząsteczek przez mastocyty. Aktualnie wiadomo, że karminowe ziarnistości to cząsteczki heparyny zdeponowane w mastocytach.

Komórki tuczne stanowią heterogenną populację komórek o zróżnicowanej funkcji. Uczestniczą w reakcjach alergicznych, odporności przeciw pasożytom, w zapaleniach, angiogenezie oraz w przebudowie tkanek (8, 21).

Mastocyty wywodzą się ze szpiku kostnego, gdzie pod wpływem czynnika wzrostowego komórek tucznych (mast cell growth factor, MGF) podlegają wstępnemu ukierunkowaniu, a następnie jednojądrzaste prekursorzy o fenotypie CD34 migrują do krwioobiegu by dotrzeć do określonego narządu. Końcowe różnicowanie i dojrzewanie mastocytów odbywa się w tkankach, pod wpływem lokalnych czynników wzrostowych produkowanych głównie przez fibroblasty. Dowiedziano, że w przypadku mastocytów mysich czynnikiem odpowiedzialnym za dojrzewanie tych komórek są IL-3 i IL-4 (8, 20).

Charakterystyka mastocytów.

Badania biochemiczne przeprowadzone przez Schwartza (26) wykazały, że istnieją dwie populacje mastocytów: MC_T (tryptase-containing mast cells) -zawierające tryptazę, oraz MC_{TC} (tryptase-chymotryptase-containing mast cells)- posiadające

tryptazę i chymazę. Kolejne analizy mastocytów dowiodły, że poza specyfiką enzymatyczną, wymienione populacje komórek charakteryzują się różnym działaniem i lokalizacją narządową.

Stwierdzono, że MC_T najliczniej występują w spojówkach, błonie śluzowej oskrzeli, nosa oraz jelit. Populacja tych mastocytów uczestniczy w reakcjach alergicznych i neutralizacji pasożytów. Wykazano, że istnieje związek pomiędzy liczbą MC_T w danym narządzie i aktywnością limocytów Th2 (9).

Mastocyty MC_{TC} poza tryptazą i chymazą posiadają także karboksypeptydazę i katepsynę G. Zlokalizowane są głównie w tkance łącznej skóry, błonie podśluzowej jelit oraz w śródmiąższu płuc. Odgrywają ważną rolę w indukcji angiogenezy oraz remodelingu tkankowym. Liczba tych komórek zwiększa się w tkankach, w których występuje włóknienie. Nie odnotowano większego znaczenia MC_{TC} w reakcjach immunologicznych oraz istotnych różnic ilościowych tych komórek u pacjentów z atopią, zakażeniami pasożytniczymi oraz AIDS (2).

Wspólną cechą MC_T i MC_{TC} jest obecność receptora FcεRI, który charakteryzuje się wysokim powinowactwem do IgE. Przyłączenie kompleksu IgE-aler-gen do receptora FcεRI powoduje degranulację ziarnistości mastocytów. W ten sposób zostają uwalniane czynniki zaangażowane we wczesnej fazie reakcji alergicznych typu pierwszego (10, 19).

Aktywacja mastocytów może zachodzić również poprzez inny receptor, określany jako FcεRIII do którego mają powinowactwo takie czynniki jak: substancja P, białka zależne od genu dla kalcytoniny (Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP), chemokiny β do których zalicza się białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein, MIP-1α) oraz białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemoattractant peptide MCP-1) (1).

Szczególnie interesujące działanie na mastocyty wykazuje białko MCD, które w 1968r. zostało wyizolowane z jadu pszczoł. Białko to zbudowane jest z 22 aminokwasów i może powodować degranulację mastocytów. Wykazano, że część łańcucha polipeptydowego MCD posiada podobny skład i sekwencję aminokwasów do fragmentu Cε4 IgE, dzięki czemu łączy się z receptorem FcεRI i bez udziału IgE powoduje uwalnianie histaminy z mastocytów (4). MCD występujące w małych stężeniach może być traktowane przez układ immunologiczny człowieka jak typowy alergen. Dowiedziono, że fragment Fab IgE może wiązać MCD analogicznie typowe alergeny, a następnie dochodzi do degranulacji mastocytów. Zdumiewające są doniesienia mówiące o tym, że białko MCD w wysokich stężeniach jest zdolne do hamowania aktywności mastocytów, a nawet tłumić reakcje zapalne. Działanie takie MCD tłumaczy się zdolnością łą-czenia tego białka z IgE. Wiązania dwusiarczkowe obecne w MCD odpowiedzialne są za wiązanie w regionie zawiasowym IgE, w ten sposób powstaje kompleks MCD-IgE. Przyłączenie MCD zmienia konformację IgE i uniemożliwia wiązanie tej immunoglobuliny ze swoim receptorem na powierzchni mastocytów (5).

Poza udziałem w reakcjach alergicznych mastocyty mają zdolność prezentacji egzogennych antygenów limfocytom T, uczestniczą w obronie przeciw bakteryjnej oraz regulują migrację leukocytów (25, 29).

**Mediatorzy
zapalenia
wytwarzane
przez mastocyty**

W reakcjach alergicznych wiodącą rolę odgrywa histamina. Stwierdzono, że stężenie histaminy w ziarnistościach komórek tłuszczowych waha się w granicach 100 mmol/L, natomiast całkowitą zawartość tego czynnika w jednym mastocycie ocenia się na około 1-4 pg. Histamina powoduje lokalne rozszerzenie i zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych, doprowadza do skurczu oskrzeli i zwiększa produkcję śluzu przez komórki wydzielnicze oskrzeli. Czynniki te działają krótko (około 1-2 min), gdyż szybko jest neutralizowany przez dwa enzymy: N-metylotransferazę i histaminazę. Uważa się, że około 70% uwolnionej histaminy rozkłada N-metylotransferaza, natomiast 30% neutralizuje histaminaza (23).

W skład proteoglikanów zdeponowanych w ziarnistościach mastocytów wchodzi proteoglikany heparyny oraz siarczany chondroityny. Szczególnie ważną funkcję biologiczną odgrywają związki heparyny. Poza dobrze poznanym działaniem heparyny na układ krzepnięcia, białko to odgrywa ważną rolę w regulacji aktywności tryptazy mastocytów oraz niektórych czynników wzrostowych, które posiadają zdolność łączenia się z heparyną (heparin binding growth factors). Do czynników wzrostowych wykazujących powinowactwo do heparyny należą zasadowy czynnik wzrostowy dla fibroblastów (basic fibroblast growth factor, bFGF), czynnik wzrostu komórek śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), zwany także czynnikiem zwiększającym przepuszczalność naczyń krwionośnych (vascular permeability factor, VPF) oraz epidermalny czynnik wzrostowy (heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF). Czynniki te działając mitogennie na komórki śródbłonka naczyń krwionośnych, fibroblasty, komórki mięśniówki gładkiej i perycyty stymulują powstawanie nowych naczyń krwionośnych (21).

Najważniejszym enzymem występującym w mastocytach jest tryptaza. Należy ona do proteaz serynowych, posiada masę cząsteczkową 130kDa i jest kodowana przez geny chromosomu 16. Enzym ten występuje w postaci α -tryptazy i β -tryptazy. Stwierdzono, że obie formy wykazują 90% podobieństwo budowy. Jednak α -tryptaza jest formą nieaktywną natomiast β -tryptaza uwalniana z mastocytów do przestrzeni międzykomórkowej od razu ujawnia swoją aktywność proteazową (30). β -tryptaza powoduje neutralizację białek działających rozkurczowo na oskrzela i naczynia krwionośne, zwiększa wrażliwość mięśniówki gładkiej oskrzeli na czynniki powodujące skurcz, niszczy struktury macierzy międzykomórkowej takie jak kolagen IV, kolagen VI, fibronektynę oraz aktywuje stromolizynę (14). W stosunku do fibroblastów i komórek nabłonka oskrzeli działa mitogennie. Udowodniono również, że β -tryptaza stymuluje uwalnianie IL-8 z granulocytów, oraz stymuluje ekspresję białek adhezyjnych (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) na powierzchni komórek nabłonkowych (14). Zwiększoną aktywność tryptazy stwierdzono w płynie pochodzącym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) pacjentów, u których występują zmiany włókniste w płucach (7, 27).

Mastocyty MC_{TC} posiadają chymazę, enzym o masie cząsteczkowej 30 kDa, kodowany przez geny zlokalizowane w chromosomie 14. Stwierdzono, że chymaza powoduje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II z większą skutecznością niż enzym konwertujący. Komórki MC_{TC} , poprzez chymazę uczest-

niczą w remodelingu tkankowym powodując niszczenie kolagenu IV, który stanowi główne spoiwo komórkowe. Wykazano, że chymaza powoduje degradację wazoaktywnego peptydu jelitowego (vasoactive intestinal peptide, VIP), który działa relaksująco na mięśniówkę gładką oskrzeli. Ponadto chymaza powoduje konwersję IL-1 β w IL-1 co nasila procesy zapalne w drzewie oskrzelowym. Enzym ten stymuluje komórki gruczołów oskrzeli do produkcji śluzu (15).

Subpopulacja MC_{TC} posiada także karboksypeptydazę, zaliczaną do metalo-proteaz oraz katepsynę G. Karboksypeptydaza usuwa grupę karboksylową z takich białek regulatorowych jak angiotensyna, leu-enkefalina, kinetensyna, neuromedyna N oraz neurotensyna. Katepsyna G z kolei wykazuje pełne podobieństwo do katepsyny wydzielanej przez neutrofile (2).

Aktywacja receptorów mastocytów powoduje uwalnianie z błon komórkowych kwasu arachidonowego, który pod wpływem cyklooksygenazy (COX) przekształcany jest w prostaglandyny, natomiast pod wpływem 5-lipooksygenazy powstają leukotrieny.

Mastocyty posiadają dwa rodzaje cyklooksygenazy: COX1, której aktywność jest stała oraz COX2 z indukowaną aktywnością. COX1 odpowiedzialna jest za powstawanie PGD₂ podczas aktywacji mastocytów w reakcjach typu I. PDG₂ odznacza się silnymi właściwościami obkurczającymi oskrzela, a ponadto stymuluje migrację neutrofilów do śluzówki oskrzeli i hamuje agregację płytek krwi. Czas biologicznego półtrwania tego czynnika jest bardzo krótki i szybko jest metabolizowana do 9 α , 11 β -PGF₂. Z kolei COX2 powoduje powstawanie prostanoidów, które nasilają późne reakcje alergiczne. (4).

5-lipooksygenaza zdeponowana jest w cytoplazmie mastocytów w postaci proenzymu. W czasie aktywacji tych komórek 5-lipooksygenaza zostaje aktywowana przez swoiste białko aktywujące, a następnie transportowana jest w okolice jądra komórkowego, gdzie doprowadza do syntezy LTA₄. LTA₄ jest prekursorem leukotrienu C₄. Powstawanie LTC₄ odbywa się pod wpływem syntetazy, której geny zlokalizowane są w ramieniu długim chromosomu 5q. Warto podkreślić, że ramię długie chromosomu piątego zawiera także geny kodujące szereg innych czynników uczestniczących w reakcjach alergicznych (np. IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF) (11). Leukotrieny powodują skurcz oskrzeli i mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, zwiększają przepuszczalność pozawłosowatych naczyń żylnych, zwiększają produkcję śluzu przez komórki gruczołowe oskrzeli oraz działają chemotaktycznie na eozynofile. Uważa się, że nadprodukcja leukotrienów odgrywa istotną rolę w patogenezie astmy oskrzelowej (16).

Cytokiny mastocytów

Mastocyty są zdolne do magazynowania i wydzielania cytokin wpływających na różne komórki. Stwierdzono, że komórki tuczne mogą być źródłem IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-16, czynnika pobudzającego kolonizację granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) oraz czynnika martwicy guza alfa (tumor necrosis factor α , TNF- α) (3, 16).

Interleukiny 4 i 13 odpowiadają za syntezę IgE w prekursorowych limfocytach B i stymulują klony komórek B produkujące swoiste IgE (9).

Mastocyty po aktywacji poprzez receptor FCεRI, wydzielają IL-5, GM-CSF i TNF-β – cytokiny które nasilają reakcje zapalne, głównie w oskrzelach (17).

Do kolejnych cytokin uwalnianych z komórek, które nasilają proces zapalny należą: IL-3, IL-6, IL-5 oraz IL-8. Czynniki te indukują aktywację, chemotaksję, migrację i ekstrawazację granulocytów w tkance, w której wystąpiły reakcje alergiczne (19).

**Interakcje
mastocytów
z innymi
komórkami
układu
immunologicznego**

Znaczenie komórek tłuszcznych w reakcjach alergicznych znane jest od dawna. Jednak badania prowadzone ostatnio dowodzą, że rola mastocytów nie ogranicza się tylko do reakcji alergicznych. Udowodniono, że komórki te odgrywają ważną rolę w reakcjach zapalnych i przebudowie tkanek, a szczególnie we włóknieniu (22).

Dowodzono, że mastocyty MC_T poprzez IL-16 nasilają produkcję białek adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1 w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych. Wymienione białka pojawiają się na śródbłonku w ciągu 4-16 godzin po aktywacji mastocytów. Główne zadanie cząsteczek adhezyjnych polega na zatrzymywaniu krążących limfocytów Th0 (CD4+), które są prekursorami Th1 i Th2, a następnie stymulują je do wnikania w tkanki. Zwiększoną migrację oraz różnicowanie tych limfocytów stwierdzono w tkankach w których doszło do aktywacji mastocytów na skutek zakażenia bakteryjnego, lub ekspozycji na alergeny (24). Źródłem IL-16 może być również nabłonek oskrzeli. Podwyższone stężenie IL-16 wykazano w płynie pochodzącym z BAL pacjentów z astmą oskrzelową. Badania przeprowadzone u osób z astmą oskrzelową ujawniły, że histamina uwalniana z mastocytów płucnych jest silnym czynnikiem wyzwalającym uwalnianie IL-16 z nabłonka oskrzeli. Obserwacje przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że w modelu doświadczalnym astmy oskrzelowej oraz atopowego zapalenia skóry mastocyty MC_T stymulują migrację limfocytów T do tkanek eksponowanych na alergeny. Stwierdzono, że największa kumulacja limfocytów T występuje w czasie 18-72 godzin od momentu ekspozycji na alergen. Mastocyty mogą stymulować migrację limfocytów T bezpośrednio, poprzez czynniki chemotaktyczne i białka adhezyjne, lub pośrednio poprzez stymulację śródbłonka do uwalniania cytokin stymulujących migrację limfocytów T (24).

Komórki śródbłonka, zdaniem Springera (28), decydują o miejscu ekstrawazacji komórek uczestniczących w reakcjach immunologicznych. Mastocyty wpływają na śródbłonek naczyniowy poprzez TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, czynnik aktywujący płytki krwi (platelet activating factor, PAF) oraz leukotrien LC4. Badania nad późnymi reakcjami alergicznymi w skórze dowiodły, że leukotrieny uwalniane są z mastocytów po około 6-12 godzinach od momentu ekspozycji na alergen. Uwalnianie leukotrienów z mastocytów nasila TNF-α (18).

Badania *in vitro* wykazały, że komórki tłuszczne zdolne są do prezentacji egzogennych antygenów limfocytom Th2. Prezentacja jest wspomagana przez IL-4, IL-10 oraz IL-13. W konsekwencji dochodzi do klonalnej proliferacji Th2 (25). Interakcja pomiędzy komórkami tłuszcznymi i limfocytami T jest dwukierunkowa. Udowodniono bowiem, że limfocyty T posiadają zdolność regulacji aktyw-

ności mastocytów. Stwierdzono, że produkowana przez limfocyty T IL-3 powoduje degranulację ziarnistości zawierających histaminę w aktywowanych mastocytach. Z kolei transformujący czynnik wzrostowy beta (transforming growth factor β , TGF- β) pochodzący z limfocytów T hamuje podziały mitotyczne mastocytów i może indukować apoptozę w tych komórkach. Analizy histologiczne udokumentowały zwiększoną liczbę i aktywność mastocytów w tkankach objętych stanem zapalnym, gdzie dominujący udział mają limfocyty T. Taka interakcja komórkowa występuje w czasie inwazji pasożytniczej, późnych odczynach alergicznych skóry (delayed-type hypersensitivity, DTH), reakcji przeszczepu przeciwko gospodarzowi (graft-versus host) sarkoidozie oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów (29).

Mastocyty należą do ważnych czynników stymulujących aktywność limfocytów cytotoksycznych. Poprzez IL-4 powodują proliferację i aktywację tych limfocytów (12).

Populacja mastocytów MC_{TC} wykazuje powiązania z fibroblastami (13). Stwierdzono, że komórki te uczestniczą w przebudowie tkanek doprowadzając do włóknienia. Szczególną aktywność MC_{TC} wykazano w sarkoidozie, azbestozie, pylicach płuc, twardzinie uogólnionej oraz w czasie powstawania keloidów (30). Histamina uwalniana z mastocytów powoduje aktywację i proliferację fibroblastów. Mitogennie na fibroblasty działają także tryptaza i chymaza, które są przyczyną degradacji struktur międzykomórkowych (extracellular matrix, ECM). Dowiedziono ponadto, że MC_{TC} posiadają zdolność produkcji kolagenu VIII (6, 26).

Interakcja pomiędzy mastocytami i fibroblastami jest również dwukierunkowa. Udowodniono, że aktywne fibroblasty poprzez wydzielane czynniki wzrostowe i cytokiny zwiększają proliferację komórek prekursorowych mastocytów w szpiku kostnym oraz powodują różnicowanie się tych komórek do fenotypu MC_{TC} (17).

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań wykazują, że mastocyty stanowią różnorodną populację komórek, które są ważnym ogniwem w licznych reakcjach immunologicznych. Poza bardzo dobrze udokumentowanym udziałem w reakcjach alergicznych, mastocyty uczestniczą w prezentacji antygenów i przebudowie tkanek. Mastocyty poprzez liczne cytokiny wpływają na różnicowanie i aktywność limfocytów oraz podziały mitotyczne komórek, które nie należą do układu immunologicznego takich jak fibroblasty, komórki śródbłonna naczyniowego, perycyty czy komórki mięśniówki gładkiej.

Piśmiennictwo

1. Alam R. i wsp.: M Komórki tuczne nasilają migrację limfocytów acrophage inflammatory protein-1 and monocyte chemoattractant peptide elicit immediate and late cutaneous and activate murine mast cells in vivo. *J. Immunol.*, 1994, 152, 1298-1303.
2. Algermissen B i wsp.: Purification of mast cell proteases from murine skin. *Exp. Dermatol.* 1999, 8, 413-418.
3. Bradding P. i wsp.: Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J. Immunol.*, 1995, 155, 297-307.
4. Buku A., Maulik G., Hook W. A.: Bioactivities and secondary structure of mast cell

Do najczęstszych swoistych zmian skórnych, w których obecne są nie martwicze ziarniniaki zalicza się sarkoid odmrozinowy (*sarcoidosis pernio-SP lub lupus pernio*). Sarkoid odmrozinowy reprezentuje przewlekłą postać sarkoidozy.

Zmiany te mają postać ciemnofioletowych przebarwień w formie guzków, guzów i nieregularnych wygórowań stwardniałej skóry nosa, policzków, ust i uszu. Zmiany pojawiają się powoli, podstępnie i nie ustępują samoistnie. Występują głównie u kobiet w wieku 40-50 lat, rzadziej u rasy białej. Proces ziarniniakowy może zajmować jednocześnie błonę śluzową nosa, nosogardziel, gardło i kości nosa. W przypadkach sarkoidozy w stadium zaawansowanego włóknienia płuc, ze współistnieniem zapalenia błony naczyniowej oka czy torbielowych zmian w kościach, sarkoid odmrozinowy obserwowano u 30-60% chorych.

Inne swoiste zmiany skórne w sarkoidozie to: obrzękowane wykwyty o purpurowym, wygórowanym, stwardniałym obwodzie i bladym, zanikowym środku, zwykle zlokalizowane symetrycznie na kończynach, twarzy, plecach i pośladkach, zmiany plamisto-grudkowe, bezobjawowe guzki podskórne (u 1-2%), zaburzenia pigmentacji skóry z przebarwieniami lub odbarwieniem, keloidowe nacieki blizn, łysienie niebliznowate. Bliznowiec sarkoidalny występuje w obrębie blizn pooperacyjnych, w miejscach po szczepieniach i w miejscach po przebytej opryszczce. Miejsca te mogą przybierać ciemnoczerwoną barwę, mogą być obrzęknięte i bolesne w czasie uczynnienia procesu sarkoidalnego. Przewlekłe sarkoidalne zmiany skórne, z reguły nie powodują bólu, ani nie ulegają owrzodzeniu (5).

Rozpoznanie sarkoidozy skóry jest łatwe w oparciu o wynik badania histologicznego, gdy zmianom skórnym towarzyszą charakterystyczne zmiany narządowe. W przypadku ich nieobecności konieczna jest dokładna diagnostyka różnicowa obejmująca choroby, w których również mogą wystąpić niemartwicze ziarniniaki w skórze (6).

Leczenie izolowanych zmian skórnych stosuje się tylko ze względów kosmetycznych w przypadkach oszpeccenia, tak jak w SP, rozpoczynając od kortykosteroidów, przy czym odpowiedź uzyskuje się u mniej niż 30% chorych. Efektywne może być długotrwałe leczenie preparatami antymalarycznymi. W razie niepowodzenia po w/w lekach można rozważyć zastosowanie metotreksatu lub azatiopryny (4, 5, 12, 18).

Stawy

U 25-39% chorych na sarkoidozę obserwuje się ostre, przejściowe lub przewlekłe objawy ze strony stawów bez ich deformacji (12). Ostre zapalenie stawów występuje u 10-40% chorych na sarkoidozę we wczesnym stadium choroby, częściej u kobiet, u chorych z HLA-B8, wiosną i wczesnym latem. Zwykle towarzyszy mu EN, powiększenie węzłów chłonnych wnek i gorączka (w 60-90% przypadków) oraz zapalenie spojówek lub tęczówki (w 10-30%). Zapalenie, zwykle symetrycznych, stawów albo poprzedza albo występuje równocześnie z EN i w 90% przypadków dotyczy stawów skokowych; stawy kolanowe, małe stawy rąk i stóp oraz nadgarstków i łokci bywają zajęte w 15-40% przypadków. Zapalenie jednego stawu jest bardzo rzadkie. Charaktery-

Układ oddechowy

Ponad 90% chorych na sarkoidozę ma zajęte płuca procesem ziarniniakowym. Objawy ze strony układu oddechowego w postaci suchego kaszlu, duszności i bólu w klatce piersiowej występują u 1/3 do 1/2 chorych (1,5,7,8). Podstawą określenia stadium choroby jest sprecyzowanie rodzaju zmian w obrazie RTG klatki piersiowej. W I stadium widoczne są obustronnie powiększone węzły chłonne wnek, rzadziej przytchawicze i śródpiersiowe. Choć konwencjonalne badanie RTG nie wykazuje zmian mięszowych w tym stadium, to badanie HRCT uwidacznia drobne guzki w mięszu płuca, co potwierdza badanie mikroskopowe. W stadium II- obok powiększonych węzłów chłonnych widoczne są drobnoguzkowe zmiany rozsiane w płucach. W stadium III – widoczne są tylko zmiany rozsiane, często w całych płucach. W stadium IV obecne są objawy włóknienia płuc z pęcherzami rozedmy i retrakcją wnek (1, 7, 8, 18).

Jakkolwiek choroba śródmięszowa (związana z obecnością zapalenia/włóknienia pęcherzyków płucnych oraz obecnością ziarniniaków) jest najczęstszą postacią choroby, to zajęte mogą być też drogi oddechowe (krtań, oskrzela, tchawica) powodując objawy obturacji i rozstrzeni oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli obserwowano u 20% chorych na sarkoidozę.

Obwodowe węzły chłonne.

Około 1/3 chorych ma powiększone węzły chłonne obwodowe zwłaszcza szyjne, pachowe i pachwinowe. Powiększone węzły są ruchome i niebolesne, bez przetok i tendencji do owrzodzeń.

Skóra

Zmiany skórne występujące u około 25% chorych mogą być nieswoiste jak rumień guzowaty (*erythema nodosum-EN*) i swoiste, które wykazują utkanie klasycznych niemartwiczych ziarniniaków. EN jest główną zmianą skórną występującą u 17% chorych na układową sarkoidozę, a zarazem jest objawem ostrej sarkoidozy. Objawia się jako podskórne zaczerwienione guzowate stwardnienie, zlokalizowane najczęściej na przedniej powierzchni podudzi. Rumieniowi towarzyszy często obrzęk i ból stawów, najczęściej skokowych. Badanie mikroskopowe wycinka zmienionej skóry nie wykazuje obecności ziarniniaków sarkoidalnych, lecz- objawy zapalenia tkanki podskórnej – (*panniculitis*) z naciekami z granulocytów obojętnochłonnych we wczesnym stadium, a z histiocytów- w późniejszym okresie choroby. Rumień guzowaty ustępuje zwykle samistnie w ciągu 6-8 tygodni. Stosowanie niesterydowych leków przeciwzapalnych łagodzi dolegliwości bólowe. Nawroty EN są rzadkie: w ciągu 3 miesięcy obserwowano je u 10% chorych, a po 12 miesiącach-zupełnie sporadycznie (5, 6).

Sarkoidoza jest jedną z wielu chorób manifestujących się rumieniem guzowatym. EN może wystąpić też w gruźlicy, zakażeniu paciorkowcowym, histoplazmozie, kokcidioidomykozie, blastomykozie, trądzie i zakażeniu *Yersinia*. Może też być objawem niepożądanego reakcji polekowej (po sulfonamidach, penicylinach, doustnych lekach antykoncepcyjnych, po levamizolu) oraz może występować we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, lub w chorobie Crohna.

- degranulating (MCD) peptide analogs. *Peptides*, 1998, 19, 1-5.
5. Buku A.: Mast cell degranulating (MCD) peptide: a prototypic peptide in allergy and inflammation. *Peptides*, 1999, 20, 415-420.
 6. Cairns J. A.: Mast cell tryptase and its role in tissue remodelling. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, 1460-1463.
 7. Cairns J. A., Walls A. F.: Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblasts. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 1313-1321.
 8. Church M. K., Levi-Schaffer F.: The human mast cell. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 155-160.
 9. Dvorak A. M.: New aspects of mast cell biology. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, 114, 1-9.
 10. Dziedziczko A., Pałgan K.: Czynniki genetyczne i środowiskowe regulujące syntezę immunoglobuliny E. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997, 65, 113-122.
 11. Dziedziczko A., Pałgan K.: Genetyczne mechanizmy atopii i nadreaktywności oskrzeli. *Klinika*, 1998, 4, 209-212.
 12. Fox C. C., Jewel S. D., Whitacre C. C.: Rat peritoneal mast cells present antigen to a PPD-specific T cell line. *Cell Immunol.*, 1994, 158, 253-264.
 13. Kendall J. C. i wsp.: Promotion of mouse fibroblast proliferation by IgE-dependent activation of mouse mast cells: Role for mast cell tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β 1. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 113-123.
 14. Little S. S., Johnson D. A.: Human mast cell tryptase isoforms: separation and examination of substrate-specificity differences. *Biochem J.*, 1995, 307, 341-346.
 15. Lutzelschwab C i wsp.: Secretory granule proteases in rat mast cells. Cloning of 10 different serine proteases and a carboxypeptidase A from various rat mast cell populations. *J. Exp. Med.*, 1997, 195, 13-29.
 16. Magnan A i wsp.: Inflammatory mediators in asthma: new therapeutic approaches. *Therapie*, 1999, 54, 447-461.
 17. Mekori Y. A., Metcalfe D. D.: Mast cell-T cell interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 104, 517-523.
 18. Meng H. i wsp.: Mast cells are potent regulators of endothelial cell adhesion molecule ICAM-1 and VCAM-1 expression. *J. Cell Physiol.*, 1995, 165, 40-53.
 19. Metcalfe D. D., Baram D., Mekori Y. A.: Mast cells. *Physiol. Rev.*, 1997, 77, 1033-1079.
 20. Nilsson G. i wsp.: Phenotypic characterization of the human mast-cell line HMC-1. *Scand. J. Immunol.*, 1994, 39, 489-498.
 21. Pałgan K.: Znaczenie angiogenezy i czynników angiogennych w niektórych chorobach układu krążenia. *Postępy Nauk Med.*, 1998, 11, 20-27.
 22. Rice K, Spencer J.: Inhibitors of human mast cell serine proteases and potential therapeutic applications. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 1999, 9, 1537-1555.
 23. Romański B.: *Alergologia dla internistów*. Wyd. III. PZWŁ, Warszawa, 1987.
 24. Rumsaeng V. i wsp.: Human mast cells produce the CD4+ T lymphocyte chemoattractant factor IL-16. *J. Immunol.*, 1997, 159, 2904-2910.
 25. Smith T. J., Weiss J. H.: Mucosal T cells and mast cells share common adhesion receptors. *Immunol Today*, 1996, 17, 60-63.
 26. Schwartz L. B.: Mast cells: function and contents. *Curr. Opin. Immunol.*, 1994, 6, 91-97.
 27. Sommerhoff C. P.: The structure of the human beta II-tryptase tetramer: Fo(U)r better or worse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 10984-10991.
 28. Springer T. A.: Adhesion receptors in the immune system. *Nature*, 1990, 346, 425-434.
 29. Wang H-W.: Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1617-1626.
 30. Yamamoto T i wsp.: Animal model of sclerotic skin. II. Bleomycin induced scleroderma in genetically mast cell deficient WBB6F1-W/W-v mice. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2628-2634.

Wpłynęła: 22.05.2000 r.

Adres: Katedra i Zakład Biologii AM, 85-090 Bydgoszcz ul. Karłowicza 24