

**Monika Płodziszewska¹⁾, Joanna Chorostowska²⁾,
Małgorzata Polubiec-Kownacka³⁾, Bernard Jaroń¹⁾, Dorota Lenarcik⁴⁾,
Małgorzata Marzinek¹⁾, Janusz Szopiński¹⁾, Elżbieta Wiatr¹⁾, Jolanta Załęska¹⁾,
Jacek Zych¹⁾, Ewa Skopińska-Różewska²⁾, Ewa Rowińska-Zakrzewska¹⁾**

¹⁾ z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc
Kierownik: prof. dr hab. med. E. Rowińska-Zakrzewska

²⁾ Z Zakładu Immunologii, Kierownik: prof. dr hab. med. E. Skopińska-Różewska

³⁾ Z Samodzielnej Pracowni Bronchologii, kierownik: prof. dr hab. med. M. Pirożyński

⁴⁾ Z Samodzielnego Zespołu Specjalistycznego Opieki Zdrowotnej Gruźlicy i Chorób Płuc w Rudce,
Ordynator Oddziału: dr. K. Folcik

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY ZAWARTOŚCIĄ LIMFOCYTÓW W BALF A KRÓTKOTRWAŁĄ OBSERWACJĄ PRZEBIEGU SARKOIDOZY.

RELATION BETWEEN LYMPHOCYTE PROFILE BALF AND PREDICTION OF SHORT TERM OUTCOME IN SARCOIDOSIS

Summary: The aim of this study was to assess how the extent of the number and percentage of lymphocytes in BALF and also the CD4 to CD8 ratio can help to predict the short outcome in sarcoidosis. Material consisted of 74 patients, 39 men and 35 women in the age from 23 to 58 years. 11 patients had chest lesions in stage I, 43 in stage II and 20 in stage III. Clinical markers of activity (fever, erythema nodosum) were present in 22 cases. Extrathoracic lesion were present in 31 and abnormal pulmonary function in 30. In all patients BAL was done before treatment and lymphocyte count, percentage and CD4/CD8 ratio was calculated.

50 patients were treated with corticosteroids and 24 were observed without treatment. After 6-12 month of observation regression of sarcoid lesions was observed in 46 of 50 patients treated with corticosteroids and in 17 out of 24 patients observed without treatment.

There were no differences in lymphocyte count and percentage in BALF and in the short term outcome between group treated with corticosteroids and without treatment. The patients in whom regression of lesions was observed have however significantly higher CD4/CD8 ratio than others.

Key words: BALF, CD4, CD8, prognostis.

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 11-12, 557-565

Wstęp Sarkoidoza jest na ogół chorobą łagodną, która w około 80% przypadków cofa się samoistnie (24). Tendencja do samoistnej remisji jest większa u chorych w I stadium choroby i w przypadkach przebiegających ostro, szczególnie z współistnieniem rumienia guzowatego. Natomiast utrzymywanie się zmian rozsianych w płucach, występowanie sarkoidu odmrozinowego, przewlekłego zapalenia błony naczyniowej oka, przewlekłej hiperkalcemii, zajęcie mięśnia sercowego i ośrodkowego układu nerwowego rokują gorzej (21, 22). Mimo to przebieg choroby w indywidualnym przypadku jest trudny do przewidzenia. W podsumowaniu wiadomości o sarkoidozie Amerykańscy Specjaliści Chorób Klatki Piersiowej stwierdzają, że jed-

Praca wykonana w ramach Tematu 7 Działalności Statutowej Instytutu Gruźlicy

nym z zasadniczych celów, który należałoby osiągnąć jest znalezienie testu, który pozwoliłby przewidzieć rokowanie (22).

Pośrednio miało temu służyć określenie stopnia aktywności sarkoidozy. W tym celu posługiwano się badaniem obecności licznych markerów w surowicy takich jak enzym konwertujący angiotensynę (ACE), interferon gamma, lizozym, neopteryna, rozpuszczalne receptory dla IL-2 i dla czynnika martwicy guza (TNF) oraz deaminaza adenozy. (12, 13, 17, 18, 29, 30).

Bardzo dużą liczbę badań poświęcono komórkom w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (bronchoalveolar lavage fluid – BALF). Badano zarówno rodzaj i liczbę komórek jak i stopień ich aktywacji mierzonej ekspresją antygenów zgodności tkankowej HLA DR, cząstek adhezji oraz receptorów dla IL-2 (10, 12, 14, 16, 22). Wyrazem pobudzenia limfocytów jest również samoistne wydzielanie przez nie IL-2 (15), a pobudzenia makrofagów – wydzielanie TNF α , IL1 i prostaglandyny E2 (19).

Większość wyżej wymienionych badań jest skomplikowana i bardzo kosztowna, nie nadaje się więc do szerokiego zastosowania w praktyce klinicznej. Ponadto wyniki tych badań nie są zgodne. Nie wiadomo, czy wykazanie aktywności immunologicznej jest dobrym czy złym czynnikiem rokowniczym.

Dla przykładu, część autorów uważa że zwiększony odsetek limfocytów w materiale uzyskanym z BAL przemawia za bardziej nasilonym stanem zapalnym co pogarsza rokowanie (9, 25). Inni uważają, że jest on korzystnym czynnikiem rokowniczym (4, 8).

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione wątpliwości przedstawiamy wyniki badań własnych dotyczące rokowniczego znaczenia liczby i fenotypu limfocytów uzyskiwanych z BALF od chorych na sarkoidozę.

Materiał i metodyka

Materiał pracy stanowiło 74 chorych na sarkoidozę, 39 mężczyzn i 35 kobiet w wieku 23 do 58 lat, średnio $40,3 \pm 10,3$ lat. U 11 chorych stwierdzono zmiany w stadium I, u 43 w II i u 20 w stadium III wg ogólnie przyjętych kryteriów (22).

We wszystkich przypadkach obraz choroby był charakterystyczny dla sarkoidozy i został potwierdzony badaniem histologicznym, w większości przypadków z wycinka błony śluzowej oskrzela, u pojedynczych chorych z biopsji płuca dokonanej przez bronchofiberoskop, w wyniku torakoskopii lub biopsji otwartej, a w kilku przypadkach w wyniku mediastinoskopii.

U wszystkich chorych wykonano badanie czynnościowe układu oddechowego obejmujące spirometrię, mechanikę oddychania, zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO), ciśnienie parcjale gazów krwi, a w niektórych przypadkach również próbę wysiłkową. Wszyscy chorzy mieli wykonane badania okulistyczne, EKG, USG jamy brzusznej oraz ocenę dobowego wydalania wapnia z moczem. We wszystkich przypadkach stwierdzenia zaburzeń rytmu serca wykonywano 24-godzinne badanie Holterowskie oraz scyntyografię serca. U wszystkich chorych wykonywano badanie radiologiczne klatki piersiowej, w większości przypadków łącznie z badaniem tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT).

Zmiany poza obrębem klatki piersiowej obserwowano u 31 chorych. W części przypadków zajęte były 2 lub więcej narządy poza klatką piersiową. W 6 przypadkach dotyczyły one narządu wzroku, w 11 manifestowały się powiększeniem śledziony, w 4- wątroby. U 3 chorych stwierdzano zmiany w sercu, w tym u 1 chorego był to blok całkowity wymagający wszczepienia rozrusznika. Troje chorych miało zmiany skórne, w tym w 1 przypadku był to sarkoid odmrozinowy zlokalizowany w okolicy nosa. U 6 chorych stwierdzono powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, a u 2 innych – węzłów w obrębie jamy brzusznej. U 2 chorych stwierdzono torbiele w kościach paliczek rąk.

Ostre objawy sarkoidozy manifestujące się podwyższeniem ciepłoty ciała, obecnością rumienia guzowatego i/lub bólami stawowymi miało 22 chorych.

Zaburzenia czynności oddychania, w większości przypadków o niezbyt nasilonym charakterze manifestowało 30 chorych. U 14 stwierdzano nieznaczne obniżenie podatności statycznej płuc, u 7 – obniżoną DLCO, a u 8 nieznaczne objawy obturacji. W 1 przypadku obniżone było ciśnienie parcjalne tlenu.

Żaden z chorych nie był w czasie badania wstępnego leczony kortykosteroidami. U wszystkich chorych wykonano płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL). Metoda wykonania BAL i jego ocena została podana w poprzedniej pracy (16). W materiale uzyskanym z BALF określano liczbę komórek i ich charakterystykę, a ponadto określano fenotyp limfocytów przy użyciu przeciwciał monoklonalnych dla receptorów CD3, CD4 i CD8 oraz stosunek limfocytów CD4 do CD8.

Po wykonaniu badań wstępnych chorych podzielono na dwie grupy w zależności od tego czy wymagali oni czy też nie leczenia kortykosteroidami. Wskazaniami do leczenia kortykosteroidami była obecność zmian w innych poza płucami ważnych dla życia narządach (w tym przede wszystkim w narządzie wzroku i w sercu), zaburzeń czynności układu oddechowego oraz utrzymywanie się zmian w płucach przez okres dłuższy niż 6 miesięcy lub też ich progresja nawet jeśli okres obserwacji był krótszy, niezależnie od wyniku badań immunologicznych BAL. Początkowa dawka kortykosteroidów wynosiła zwykle 0,5 mg na kg wagi ciała. Były one stosowane w dawkach stopniowo zmniejszanych przez co najmniej rok, a w części przypadków dłużej. Zarówno chorzy leczeni jak i nieleczeni byli kontrolowani co 1-3 miesiące przez okres od 6 miesięcy do 4 lat.

W czasie kolejnych kontroli wykonywano badanie radiologiczne klatki piersiowej i badania czynnościowe układu oddechowego. Jeśli zmiany wstępne dotyczyły narządów jamy brzusznej wykonywano również badanie USG.

Ocenę wyników leczenia lub/i obserwacji przeprowadzono we wszystkich przypadkach po okresie 6 miesięcy do roku. Jako poprawę traktowano cofanie się zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej lub/i stwierdzanych zmian pozapłucnych jeśli towarzyszyła temu poprawa lub brak pogorszenia w zakresie badań czynnościowych. Obniżenie wskaźników czynnościowych płuc nawet jeśli stwierdzano mniej rozległe zmiany w obrazie radiologicznym klatki piersiowej traktowano jako pogorszenie.

**Wyniki
badań**

50 chorych zakwalifikowano do grupy wymagającej leczenia kortykosteroidami, a 24 do grupy nie wymagających takiego leczenia. (tab.1)

Tabela I. Porównanie populacji chorych na sarkoidozę w zależności od wskazań do leczenia kortykosteroidami.

Table I. The spectrum of clinical features and count of BAL lymphocytes in patients with sarcoidosis according to treatment strategy.

Analizowane parametry/ Analyzed parameters	Liczba chorych / number of patients		
	Ogółem/Total	Leczonych/Treated	Nie leczonych/ Without treatment
Mężczyźni/Men	39	27	12
Kobiety/Women	35	23	12
Stadium I/Stage I	11	3*	8*
Stadium II/Stage II	43	31*	12*
Stadium III/Stage III	20	16*	4*
Objawy ostrej sarkoidozy/ Symptoms of acute disease	22	13	9
Zmiany poza klatką piersiową/ Extrathoracic lesions	31	23	8
Zaburzenia czynności oddychania/ Abnormal pulmonary function	30	25 #	5 #
Bez zaburzeń czynności oddychania / Normal pulmonary function	44	25 #	19 #
Liczba limfocytów $\times 10^3$ w BALF/ Number of lymphocytes $\times 10^3$ in BALF	7,98 \pm 9,28	7,49 \pm 9,12	9,27 \pm 9,85
% limfocytów w BALF/ % of lymphocytes in BAL	40,3 \pm 18,0	41,2 \pm 17,4	38,1 \pm 19,5
CD4/CD8	3,1 \pm 2,1	3,1 \pm 2,3	3,1 \pm 1,8

* test chi-kwadrat = 8,1335 przy 2 stopniach swobody; $\alpha = 0,0171$

test chi-kwadrat = 5,7229 przy 1 stopniu swobody; $\alpha = 0,0167$

W grupie, w której podjęto leczenie kortykosteroidami było istotnie więcej chorych w bardziej zaawansowanym stadium sarkoidozy, więcej osób miało objawy zajęcia narządów poza klatką piersiową, więcej chorych miało również zaburzenia czynności oddychania. Grupa chorych obserwowanych bez leczenia miała natomiast częściej ostre objawy sarkoidozy. Mimo tych różnic, to liczba bezwzględna i odsetek limfocytów uzyskanych w BALF a także stosunek limfocytów CD4 do CD8 były w obu grupach podobne.

W toku obserwacji u 63 chorych zmiany sarkoidalne w obrazie radiologicznym klatki piersiowej cofały się, a u 11 utrzymywały się lub nawet – nasilały.

Liczby bezwzględne limfocytów oraz odsetek limfocytów w BALF były takie same niezależnie od przebiegu sarkoidozy (tab. II). Grupa chorych, u których nie uzyskano poprawy miała istotnie niższy wskaźnik CD4/CD8. Różnice w wysokości wskaźnika CD4/CD8 utrzymywały się również jeśli analizowano

Wartość rokownicza fenotypu limfocytów w BALF

Tabela II. Przebieg sarkoidozy w zależności od wstępnych wyników badań populacji limfocytów w BALF.

Table II. The course of sarcoidosis according to phenotype of BALF lymphocytes.

Przebieg sarkoidozy / The course of sarcoidosis	Liczba chorych Pts number	Limfocyty/Lymphocytes		CD4/CD8
		Liczba/Number (x10 ³)	%	
Poprawa/Regression of lesions	63	7,96 ± 9,09	40,1 ± 17,51	3,38 ± 2,16*
Bez poprawy / No regression	11	8,11 ± 10,78	41,27 ± 21,5	1,66 ± 0,92*
Ogółem / Total	74	7,98 ± 9,28	40,27 ± 18,0	3,13 ± 2,11
* Test t-Studenta		t = 2,608073		p < 0,011064

oddzielnie chorych leczonych enkortonem i obserwowanych bez leczenia (tab. III i IV).

U większości chorych (10/11), u których nie uzyskano poprawy lub nawet wystąpiło pogorszenie wskaźnik CD4/CD8 nie przekraczał 2. Jakkolwiek do remisji samostnej bądź po leczeniu dochodziło wyraźnie częściej u chorych, których wskaźnik był wyższy od 2, to niski wskaźnik nie wykluczał całkowicie uzyskania poprawy zarówno u chorych leczonych jak i obserwowanych bez leczenia.

Tabela III. Przebieg sarkoidozy u chorych leczonych Encortonem w zależności od wstępnych wyników badań populacji limfocytów w BALF.

Table III. The course of sarcoidosis according to phenotype of BALF lymphocytes in patients treated with prednisone.

Przebieg sarkoidozy / The course of sarcoidosis	Liczba chorych Pts number	Limfocyty/Lymphocytes		CD4/CD8
		Liczba/Number (x10 ³)	%	
Poprawa / Regression of lesions	46	7,1 ± 8,24	40,82 ± 16,8	3,30 ± 2,29
Bez poprawy / No regression	4	10,98 ± 18,16	43,25 ± 27,65	1,8 ± 1,54
Ogółem / Total	50	7,41 ± 9,15	41,02 ± 17,50	3,18 ± 2,26

Tabela IV. Przebieg sarkoidozy u chorych nieleczonych w zależności od wstępnych wyników badań populacji limfocytów w BALF.

Table IV. The course of sarcoidosis according to phenotype of BALF lymphocytes in patients observed without treatment.

Przebieg sarkoidozy / The course of sarcoidosis	Liczba chorych Pts number	Limfocyty/Lymphocytes		CD4/CD8
		Liczba/Number (x10 ³)	%	
Poprawa / Regression of lesions	17	10,29 ± 11,02	38,1 ± 19,73	3,62 ± 1,78*
Bez poprawy / No regression	7	6,48 ± 4,5	40,14 ± 19,6	1,56 ± 0,42*
Ogółem / Total	24	9,18 ± 9,64	38,71 ± 19,29	3,02 ± 1,78
* Test t-Studenta		t = -2,9916 p < 0,006724		

Tabela V. Przebieg sarkoidozy w zależności od wstępnego stosunku limfocytów CD4/CD8.
Table V. The course of sarcoidosis according to CD4/CD8 ratio.

Odpowiedź na leczenie Response	Wartości CD4/CD8/ CD4/CD8 ratio				Liczba chorych Pts number
	<2,0	2,1-4,0	4,1-8,0	>8,0	
Razem/ Total	27	28	17	2	74
Poprawa/ Regression of lesions	17*	27	17	2	63
Brak poprawy/ No regression	10*	1	0	0	11

* test chi-kwadrat = 13,8704 przy 1 stopniu swobody; a = 0,0002

Tabela VI. Przebieg sarkoidozy w zależności od wstępnego stosunku limfocytów CD4/CD8 u chorych obserwowanych bez leczenia.
Table VI. The course of sarcoidosis according to CD4/CD8 index in patients observed without treatment.

Odpowiedź na leczenie Response	Wartości CD4/CD8/ CD4/CD8 ratio				Liczba chorych Pts number
	<2,0	2,1-4,0	4,1-8,0	>8,0	
Nieleczeni/ Without treatment	9	10	5	0	24
Poprawa/ Regression of lesions	2	10	5	0	17
Brak poprawy / No regression	7	0	0	0	7

* test chi-kwadrat = 12,921 przy 1 stopniu swobody; a = 0,0003

Tabela VII. Przebieg sarkoidozy w zależności od wstępnej wartości stosunku CD4/CD8 u chorych leczonych enkortonem.
Table VII. The course of sarcoidosis according to CD4/CD8 index in patients treated with prednisone.

Odpowiedź na leczenie Response	Wartości CD4/CD8/ CD4/CD8 ratio				Liczba chorych Pts number
	<2,0	2,1-4,0	4,1-8,0	>8,0	
Leczeni/ treated	18	18	12	2	50
Poprawa / Regression of lesion	15	17	12	2	46
Brak poprawy/ No regression	3	1	0	0	4

Omówienie

Ward i wsp. (27) oraz Drent i wsp. (2) są zdania, że fenotyp komórek uzyskiwanych za pomocą płukania oskrzelowo-pęcherzykowego odzwierciedla w pewnym stopniu postać sarkoidozy. W naszym materiale grupa chorych wymagających leczenia, w której znajdowało się istotnie więcej osób ze zmianami bardziej zaawansowanymi nie różniła się fenotypem komórek od pozostałych. Wyniki tych badań potwierdzają pogląd Turner-Warwick, że ocena składu komórek z BALF nie pozwala na wyodrębnienie grupy chorych wymagających leczenia według kryteriów klinicznych. (25)

U części naszych chorych doszło w czasie obserwacji do progresji zmian. Dotyczyło to zarówno chorych leczonych kortykosteroidami jak i obserwowanych bez leczenia. Chorzy, u których doszło do progresji zmian nie różnili się od pozostałych ani liczbą bezwzględna ani odsetkiem limfocytów BALF.

Poglądy na temat rokowniczego znaczenia liczby i odsetka limfocytów w BALF są sprzeczne. Keogh i wsp. (9), oraz Buchalter i wsp. i Baughman i wsp. (cyt. wg 26) są zdania, że zwiększony odsetek limfocytów w BAL świadczy o aktywności sarkoidozy i pogarsza rokowanie. Według Mueller Quernheim źle rokuje skojarzenie podwyższonego odsetka limfocytów z nadmiernym wydzielaniem IL-2 (15). Odmiennego zdania są Holinger i wsp. (8), Foley i wsp. (4) oraz Prior i Haslam (17), którzy uważają, że wyższy odsetek limfocytów w BAL jest czynnikiem korzystnym rokowniczo u chorych leczonych kortykosteroidami. Istnieje również grupa autorów, którzy sądzą, że wynik płukania oskrzelowo-pęcherzykowego nie ma żadnego znaczenia w ocenie rokowania chorych na sarkoidozę (11, 23, 25, 29).

Podobnie, rokowniczego znaczenia odsetka limfocytów nie wykazaliśmy w naszej poprzedniej pracy (28).

W obecnej pracy stwierdzono istotnie gorsze rokowanie u tych chorych, u których stosunek limfocytów CD4/CD8 wstępnie był niski, nie przekraczający 2. Wysoki stosunek limfocytów CD4/CD8 był korzystnym czynnikiem rokowniczym również w badaniach innych autorów (18, 25).

Podwyższony stosunek limfocytów CD4/CD8 może stanowić marker aktywacji limfocytów i korelować z ekspresją antygenów zgodności tkankowej i receptorów dla IL-2 (1).

Jeśli przyjmiemy, że stosunek limfocytów CD4 do CD8 stanowi pewną miarę aktywności sarkoidozy, to z badań naszych wynika, że tendencja do lepszego rokowania występuje w zmianach bardziej aktywnych. Wydaje się więc, że sam stan aktywności zmian nie może przesądzać o niekorzystnym rokowaniu. Być może istotniejszy jest fakt równoczesnej obecności inhibitorów stanu zapalnego w BALF takich jak TGF beta lub białko komórek Clara (19,31).

Nie sądzimy, aby wynik badania składu komórkowego BALF mógł stanowić dodatkowe kryterium pomocne w podejmowaniu decyzji odnośnie leczenia. Sądzimy jednak, że badania to może być pomocne w ustaleniu rokowania u tych chorych, u których nie widzimy wskazań do leczenia z klinicznego punktu widzenia. Niski stosunek limfocytów CD4 do CD8 u tych chorych może być wyrazem „wygasania” procesu chorobowego, może być jednak również markerem przejścia w formę przewlekłą.

Wydaje się, że pewną rolę w ustalaniu rokowania w sarkoidozie może odgrywać obecność granulocytów w BALF i cytokin wywołujących ich aktywację (3, 6, 24). Byłoby pożądane potwierdzenie tych badań na większej liczbie przypadków odrębnie leczonych i nieleczonych.

Wnioski

1. Określenie liczby bezwzględnej i odsetka limfocytów, jak również stosunku limfocytów CD4/CD8 w BALF nie pozwala na ustalenie wskazań do leczenia chorych na sarkoidozę.

2. Liczba i odsetek limfocytów w BAL nie pozwalają na zróżnicowanie chorych, u których dojdzie do progresji lub też do cofania się zmian.

3. Zarówno u chorych leczonych jak i nie leczonych kortykosteroidami rokowanie jest lepsze gdy wartość limfocytów stosunku CD4/CD8 przekracza 2.

Piśmiennictwo:

1. Ainslie G.M., Poulter L.W., Du Bois R.M.: Relation between immunocytological features of bronchoalveolar lavage fluid and clinical indices in sarcoidosis. *Thorax* 1989; 44:501-509.
2. Drent M., van Velzen-Blad H., Diamant M. I wsp.: Relationship between presentation of sarcoidosis and T lymphocyte profile. A study in bronchoalveolar lavage fluid. *Chest*, 1993;104, 795-800.
3. Drent M., Jacobs J.A., de Vries J. I wsp.: Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1338-1344.
4. Foley N.M., Coral A.P., Tung K. I wsp.: Bronchoalveolar lavage cell counts as a predictor of short term outcome in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1989; 44: 732-738.
5. Girgis R.E., Basha M.A., Malirik M. I wsp.: Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995; 152: 71-75.
6. Lin Y.H., Haslam P.L., Turner-Warwick M.: Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. *Thorax*, 1985; 40: 501-507.
7. Hoe B.E.A., Hintzen R.Q., Vanilier R.A.W. i wsp.: Soluble and cellular markers of T cell activation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993; 148: 643-649.
8. Hollinger W.H., Staton G.W., Jr., Fajman W.A. i wsp.: Preduction of therapeutic response in steroid-treated pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985; 132: 65-69.
9. Keogh B.A., Hunninghake G.W., Line B.R. i wsp.: The alveolitis of pulmonary sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983; 128: 256-265.
10. Kim D.S., Paik S.H., Lim Ch.M. i wsp.: Value of ICAM-1 expression and soluble ICAM I levels as a marker of activity in sarcoidosis. *Chest* 1999; 115: 1059-1065.
11. Laviolette M., La Forge J., Tennina S. I wsp.: Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 380-384.
12. Lawrence E.C., Brousseau K.P., Berger M.B. i wsp.: Elevated concentrations of soluble interleukin-2 receptors in serum samples and bronchoalveolar lavage fluids in active sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1998; 137: 759-764.
13. Lorenz J., Wetzel E., Mueller-Quernheim J. I wsp.: Adenosine deamine: a novel serum marker of disease activity in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149, A 609.
14. Muller-Quernheim J.: Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 716-738.
15. Muller-Quernheim J., Pfeifer S., Kienast K. I wsp.: Spontaneous Interleukin 2 release of bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis is a codeterminator of prognosis. *Lung* 1996; 174: 243-253.
16. Płodziszewska M., Brajczewska-Fiszler W., Szopiński J. I wsp.: Analiza kliniczna chorych na sarkoidozę w odniesieniu do wybranych

Wartość rokownicza fenotypu limfocytów w BALF

- populacji limfocytów oraz zdolności tworzenia rozet termostabilnych (TER) przez limfocyty z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL) ocenianych chorych. *Terapia*, 1998, 6, 33-36.
17. Prior C., Haslam P.L.: Increased levels of serum interferon-gamma in pulmonary sarcoidosis and relationship with response to corticosteroid therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 53-60.
 18. Prior C., Barbee R.A., Evans P.M. i wsp.: Lavage versus serum measurements of lysozyme angiotensin converting enzyme and other inflammatory markers in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 1990; 3: 1146-1154.
 19. Pueringer R.J., Schwartz D.A., Dayton Ch.S. i wsp.: The relationship between alveolar macrophage TNF, IL-1 and PGE₂ release, alveolitis and disease severity in sarcoidosis. *Chest* 1993; 103:8 32-838
 20. Shijubo N., Itoh Y., Shigehara K. i wsp.: Association of Clara cell 10-kDa protein, spontaneous regression and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 414-419.
 21. Sones M., Israel L.J.: Course and prognosis of sarcoidosis. *Am. J. Med.* 1960, 29, 84-93
 22. American Thoracic Society: Statement on Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 736-755.
 23. Suzuki, Tamura N., Iwase A. i wsp.: Prognostic value of Ia+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1996; 154: 707-712.
 24. Takizawa H., Safah M., Okazaki H. i wsp.: Increased IL-6 and IL-8 in bronchoalveolar lavage fluids (BALF) from patients with sarcoidosis: correlation with clinical parameters with sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107: 175-181.
 25. Turner-Warwick M., McAllister W., Lawrence R. i wsp.: Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management? *Thorax* 1986; 41: 903-913.
 26. Verstraeten A., Demedts M., Verwilghen J. i wsp.: Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 560-67.
 27. Ward K., O'Connor C., Odlum C. i wsp.: Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.
 28. Załęska J., Pirożyński M., Sokolnicka I. i wsp.: Rola BAL w podejmowaniu decyzji o leczeniu u chorych na sarkoidozę. *Pneum. Pol.* 1990; 4-5: 167-172.
 29. Ziegenhagen M.W., Benner U.K., Zissel G. i wsp.: Sarcoidosis TNFa release from alveolar macrophages and serum level of SIL-2R are prognostic markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 156: 1586-1592.
 30. Ziegenhagen M.W., Fitshen J., Martinet N. i wsp.: Serum levels of soluble tumor necrosis factor receptor type II (sTNF-R II) reflects disease activity in sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157, 3, A29.
 31. Zissel G., Hornolka J., Schlaak J. i wsp.: Anti-inflammatory cytokine release by alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 713-19.

Wpłynęła: 20.10.2000 r.

Adres: III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc, IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa