

Krótkie telomery u chorego z włóknieniem płuc

Rozpoznawanie ryzyka i postępowanie przed przeszczepieniem płuc oraz po transplantacji

Opracowanie z perspektywy genetyka klinicznego dla lekarzy pulmonologów

U chorego z włóknieniem płuc rozpoznanie zaburzenia związanego ze skracaniem telomerów może zmienić ocenę ryzyka transplantacji, dobór immunosupresji i nadzór nad powikłaniami. Najważniejszy praktyczny wniosek z publikacji Shah i Armanios jest następujący: jeszcze przed przeszczepieniem należy ocenić wydolność układu krwiotwórczego, odporność komórkową oraz obecność hepatopatii i nadciśnienia wrotnego, nawet przy braku jawnych manifestacji pozapłucnych. Ich nieobecność nie wyklucza zwiększonej podatności na toksyczność leczenia.

Omawiana praca, opublikowana w European Respiratory Journal w 2025 roku, ma charakter eksperckiego artykułu typu Viewpoint. Autorzy łączą przegląd piśmiennictwa z doświadczeniem własnego ośrodka i proponują stratyfikację ryzyka według długości telomerów. Nie jest to formalna rekomendacja ERS ani prospektywnie zwalidowany protokół terapeutyczny. Poniższy tekst streszcza tę publikację; komentarz genetyczny wyodrębniono na końcu.

Kiedy podejrzewać chorobę związaną z krótkimi telomerami

Telomery chronią końce chromosomów, a ich nadmierne skrócenie ogranicza zdolność komórek do odnowy. Klinicznie szczególne znaczenie ma uszkodzenie płuc, układu krwiotwórczego i odpornościowego oraz wątroby. W jednej rodzinie mogą występować różne manifestacje: włóknienie płuc u jednej osoby, niewydolność szpiku lub choroba wątroby u innej. Obraz płucny nie ogranicza się do idiopatycznego włóknienia płuc (IPF); może obejmować inne śródmiąższowe choroby płuc, włóknienie opłucnowo-mięszkowe z elastozą, a także rozedmę.

Podejrzenie powinny wzbudzić przede wszystkim:

- włóknienie płuc u krewnego pierwszego stopnia, szczególnie w połączeniu z rodzinnym występowaniem cytopenii, niewydolności szpiku lub choroby wątroby;
- niewyjaśniona makrocytoza, małopłytkowość albo inne cytopenie, również o niewielkim nasileniu;
- siwienie przed 25. rokiem życia, nadciśnienie wrotne lub niewyjaśniona choroba wątroby;
- limfopenia limfocytów T CD4+, nawracające reaktywacje wirusów opryszczki lub zakażenia oportunistyczne.

Nie należy oczekiwać klasycznej triady dyskeratosis congenita, obejmującej leukoplakię jamy ustnej, dystrofię paznokci i nieprawidłową pigmentację skóry. Występuje ona u mniej niż 5% osób z zespołami krótkich telomerów. Autorzy badają kandydatów do transplantacji z IPF, priorytetowo traktując przypadki rodzinne, oraz osoby z cechami zespołowymi. Ograniczenie diagnostyki wyłącznie do chorych z jawnymi nieprawidłowościami pozapłucnymi może pominąć ponad połowę osób obciążonych defektem genetycznym.

Jak badać i interpretować długość telomerów

Autorzy opierają swój algorytm na metodzie flow FISH, łączącej cytometrię przepływową z fluorescencyjną hybrydyzacją in situ. Wynik musi być odniesiony do wieku i obejmować ocenę limfocytów oraz granulocytów. Progów ryzyka przedstawionych w publikacji nie należy automatycznie stosować do wyników uzyskanych metodą qPCR, której zmienność ogranicza przydatność do indywidualnych decyzji klinicznych.

Sam niski centyl nie stanowi rozpoznania. W chorobie związanej z dziedzicznym defektem utrzymania telomerów typowe jest zgodne skrócenie w obu liniach komórkowych; telomery granulocytów są podobnie krótkie lub krótsze niż limfocytów. Izolowane skrócenie w limfocytach może towarzyszyć

chorobie autoimmunologicznej, a zaburzenia klonalne krwiotworzenia również mogą wtórnie zmieniać wynik. Z kolei wynik powyżej 1. centyla, zwłaszcza u starszego chorego, nie wyklucza genetycznej przyczyny choroby.

U chorych z wysokim prawdopodobieństwem klinicznym choroby związanej ze skracaniem telomerów autorzy proponują równoległe poradnictwo genetyczne, diagnostykę molekularną oraz pomiar długości telomerów. W publikacji wymieniono dziewięć genów o ustalonym związku z włóknieniem płuc: *TERT*, *RTEL1*, *TERC*, *DKC1*, *PARN*, *NAF1*, *ZCCHC8*, *TINF2* i *ACD*. Ujemny wynik badania genetycznego nie zamyka diagnostyki, ponieważ nie wszystkie przyczyny dziedzicznego włóknienia płuc są poznane.

Co ocenić przed transplantacją

Ocena hematologiczna powinna uwzględniać morfologię krwi obwodowej z rozmazem, średnią objętość krwinki czerwonej (MCV) oraz dynamikę zmian tych parametrów. Narastająca makrocytoza może poprzedzać jawną cytopenię. Szybkie obniżanie się liczby komórek krwi lub cytopenie obejmujące kilka linii komórkowych wymagają konsultacji hematologicznej i rozważenia diagnostyki szpiku kostnego, w tym badań cytogenetycznych i molekularnych w kierunku klonalnych zaburzeń krwiotworzenia. Biopsja szpiku kostnego nie jest rutynowo konieczna u każdego chorego.

Ocena odporności komórkowej obejmuje wywiad dotyczący przebytych i nawracających zakażeń oraz oznaczenie liczebności subpopulacji limfocytów T. W ocenie ryzyka infekcyjnego należy uwzględnić również status serologiczny wobec cytomegalowirusa (CMV). Liczba limfocytów T CD4+ mieszcząca się przy dolnej granicy normy nie wyklucza zaburzeń ich funkcji. Szczególnie wysokie ryzyko powikłań związanych z CMV dotyczy biorcy z bardzo krótkimi telomerami, seronegatywnego wobec CMV, otrzymującego narząd od dawcy seropozytywnego.

Diagnostyka hepatologiczna nie powinna ograniczać się do oznaczenia aktywności aminotransferaz. Nadciśnienie wrotne i zespół wątrobowo-płucny mogą występować przy zachowanej czynności syntetycznej wątroby. Hipoksemia nieproporcjonalna do nasilenia choroby śródmiąższowej lub obniżenie zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO) nieproporcjonalne do zaburzeń spirometrycznych powinny skłaniać do diagnostyki zespołu wątrobowo-płucnego. Autorzy uwzględniają badania obrazowe w kierunku marskości i nadciśnienia wrotnego oraz echokardiografię kontrastową z użyciem wstrząśniętej soli fizjologicznej w celu wykrycia przecieku wewnątrzpłucnego. Stwierdzone nieprawidłowości wymagają konsultacji hepatologicznej.

Jak wynik może wpływać na leczenie po przeszczepieniu

Autorzy wyróżniają trzy grupy. Granice centylowe służą stratyfikacji ryzyka i wymagają interpretacji łącznie z obrazem klinicznym oraz zgodnością wyników w obu liniach komórkowych.

Długość telomerów limfocytów poniżej 1. centyla, przy zgodnym skróceniu w granulocytach, określa grupę bardzo wysokiego ryzyka. U starannie wybranych chorych autorzy rozważają zmniejszenie intensywności immunosupresji już od początku. W indukcji preferują bazyliksymab zamiast tymoglobuliny lub alemtuzumabu. Opisują dwulekową immunosupresję podtrzymującą obejmującą prednizon i inhibitor kalcyneuryny, z unikaniem mykofenolanu oraz azatiopryny ze względu na opisywaną nietolerancję. To propozycja ośrodka dla wybranej grupy, a nie schemat dla wszystkich chorych z krótkimi telomerami.

W zakresie od 1. do 10. centyla, szczególnie przy potwierdzonym patogennym wariacie, konieczna jest indywidualna ocena. Autorzy zasadniczo rozpoczynają standardową immunosupresję, nasilają nadzór i modyfikują leczenie w razie powikłań. Cytopenie lub cechy niedoboru odporności przed transplantacją mogą uzasadniać ostrożniejsze postępowanie od początku. Przy wyniku powyżej 10. centyla stosują standardowe schematy; ryzyko wczesnych powikłań jest mniejsze, ale nosicielstwo wariantu nadal może wiązać się z powikłaniami odległymi.

W profilaktyce zakażeń istotne jest ograniczanie mielotoksyczności. Autorzy wskazują możliwość zastosowania letermowiru w strategii przeciw CMV oraz atowakwonu przeciw *Pneumocystis jirovecii* w odpowiednio dobranych sytuacjach. Dobór preparatu i dawkowania należy do zespołu transplantacyjnego. Publikacja nie określa procentowej redukcji dawek ani swoistych docelowych stężeń inhibitorów kalcyneuryny dla poszczególnych centyli.

Na co zwracać uwagę po transplantacji

Szczególnego nadzoru wymagają cytopenie, zakażenie i choroba CMV, inne zakażenia oportunistyczne, czynność nerek i wątroby, biegunka lub zapalenie jelita oraz gojenie ran i zespołen oskrzelowych. W pierwszych sześciu miesiącach dominują powikłania hematologiczne i infekcyjne. Wczesna, nieproporcjonalna toksyczność leczenia może ujawnić wcześniej nierozpoznany zespół krótkich telomerów. Odległy nadzór obejmuje również ryzyko zespołów mielodysplastycznych i wybranych raków płaskonabłonkowych.

Obserwowane w części serii mniejsze ryzyko odrzucania komórkowego stanowi uzasadnienie rozważania łagodniejszej immunosupresji, ale nie oznacza braku ryzyka odrzucenia. Wszelkie zmiany wymagają równoległego monitorowania przeszczepu. Samo stwierdzenie skrócenia telomerów nie powinno automatycznie wykluczać transplantacji; znaczenie ma łączna ocena choroby płuc i zajęcia pozostałych narządów.

Komentarz genetyka klinicznego

U chorego z włóknieniem płuc powinni Państwo uwzględnić etiologię związaną z zaburzeniami utrzymania telomerów, szczególnie przy dodatnim wywiadzie rodzinnym, niewyjaśnionej makrocytozie lub cytopeniach, hepatopatii, nadciśnieniu wrotnym bądź cechach niedoboru odporności. Wywiad rodzinny powinien obejmować nie tylko śródmiąższowe choroby płuc, lecz także niewydolność szpiku kostnego, zespoły mielodysplastyczne oraz niewyjaśnione choroby wątroby. Brak tych manifestacji nie powinien stanowić podstawy do odstąpienia od dalszej diagnostyki przy utrzymującym się podejrzeniu klinicznym.

W interpretacji badań muszą Państwo odróżnić skrócenie telomerów stwierdzone laboratoryjnie od klinicznego rozpoznania zespołu krótkich telomerów i potwierdzenia jego podłoża molekularnego. Wynik należy oceniać w odniesieniu do wieku, zastosowanej metody, badanych populacji komórkowych oraz fenotypu pacjenta. Wariant o niepewnym znaczeniu nie potwierdza etiologii choroby i nie powinien samodzielnie uzasadniać zmiany leczenia. Z kolei ujemny wynik diagnostyki molekularnej nie wyklucza choroby związanej ze skracaniem telomerów. Powinni Państwo odpowiednio wcześniej skierować chorego do poradni genetycznej, a w przypadku rozważanej transplantacji przekazać zespołowi transplantacyjnemu wyniki badań wraz z oceną manifestacji pozapłucnych. Po identyfikacji wariantu patogennego lub prawdopodobnie patogennego należy omówić sposób dziedziczenia, zmienną ekspresję kliniczną oraz wskazania do badań kaskadowych u krewnych. Decyzje dotyczące immunosupresji powinno się podejmować wielodyscyplinarnie, na podstawie łącznej oceny klinicznej i laboratoryjnej, a nie samego centyla długości telomerów.

Publikacja źródłowa

Shah PD, Armanios M. Viewpoint: Pre- and post-lung transplant considerations for patients with ultra-short telomere length. *Eur Respir J*. 2025;65(3):2401545. doi:10.1183/13993003.01545-2024.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01545-2024>