

*Anna Kempisty

Sarkoidoza

Sarcoidosis

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Jan Kuś

Streszczenie

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieustalonej etiologii, zajmującą najczęściej węzły chłonne wnek, miąższ płucny, narząd wzroku oraz skórę. Ostatni oficjalny dokument podsumowujący dotychczasową wiedzę na temat sarkoidozy opublikowany w 1999 pod patronatem trzech międzynarodowych stowarzyszeń medycznych opiera się przede wszystkim na opinii ekspertów. Od tego czasu nasza wiedza o sarkoidozie poprawiła się. Pojawiły się nowe metody poprawiające diagnostykę bronchoskopową wykorzystujące wewnątrzoskrzelową i przezprzełykową ultrasonografię. Badane są alternatywne do glikokortykosteroidów leki, takie jak inhibitory czynnika martwicy nowotworów. Nadal jednak nie ustalono czynnika etiologicznego. W ostatnich latach największą uwagę poświęca się potencjalnej roli prątków, zarówno gruźliczych jak i niegruźliczych w etiologii sarkoidozy.

Choroba ma różne oblicza, więc każdy chory na sarkoidozę musi być traktowany indywidualnie.

W pracy podsumowano wiedzę dotyczącą sarkoidozy na podstawie piśmiennictwa z ostatnich lat, ze szczególnym uwzględnieniem sarkoidozy płucnej.

Słowa kluczowe: sarkoidoza, etiologia, diagnostyka, leczenie

Summary

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology, which involves especially lung, hilar lymph nodes, eye and skin. The last official document on sarcoidosis published in 1999 by three international societies was based mainly on experts' opinions. Since then our knowledge on sarcoidosis improved. New methods using endobronchial and transesophageal ultrasonography in bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis have been used. New therapeutic alternatives to corticosteroids, such as tumor necrosis factor inhibitors, are tested. Unfortunately etiology of sarcoidosis still remains unknown. In the past years many studies concerning potential role of mycobacteria in etiology of sarcoidosis were published.

The clinical presentation of sarcoidosis is different in each patient, so the approach should be individualized.

In this article we summarize the present knowledge about disease, with special attention to pulmonary sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, etiology, diagnosis, treatment

WSTĘP

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieustalonej etiologii, zajmującą najczęściej węzły chłonne wnek, miąższ płucny, narząd wzroku oraz skórę.

Pierwsze wzmianki o chorobie pojawiły się w 1869 roku, kiedy to angielski lekarz Jonathan Hutchinson przedstawił na kongresie w Londynie przypadek chorego na sarkoidozę. Jednak dopiero trzydzieści lat później, w 1899, norweski dermatolog Caesar Boeck po raz pierwszy użył terminu zbliżonego brzmieniem do obecnej nazwy choroby (1).

Sarkoidoza była i jest nadal przedmiotem licznych badań. Główne wysiłki naukowców skierowane są na zidentyfikowanie czynnika etiologicznego, bo od tego zależy właściwe leczenie choroby.

Ostatni oficjalny dokument będący podsumowaniem dotychczasowej wiedzy na temat sarkoidozy

został opublikowany w 1999 pod patronatem trzech międzynarodowych stowarzyszeń medycznych (2). Rekomendacje dotyczące rozpoznawania oraz leczenia sarkoidozy zawarte w tym dokumencie oparte zostały przede wszystkim na opinii ekspertów. Autorzy mieli świadomość wielu ograniczeń związanych z brakiem wiedzy na temat etiologii sarkoidozy, czynników prognostycznych czy też znaczenia sterydów w naturalnym przebiegu choroby.

W pracy podsumowano wiedzę dotyczącą sarkoidozy na podstawie piśmiennictwa z ostatnich lat, ze szczególnym uwzględnieniem sarkoidozy płucnej.

EPIDEMIOLOGIA

Dane epidemiologiczne cytowane w różnych opracowaniach pochodzą z badań wykonanych w ubiegłym wieku. Wartości mogą być nieobiektywne ze względu

na brak jednoznacznych kryteriów przy ich przeprowadzaniu. Część chorych pozostaje, ze względu na bezobjawowy charakter choroby, poza systemem opieki medycznej. W krajach o wysokiej zapadalności na gruźlicę liczba chorych może być niedoszacowana ze względu na pomyłki diagnostyczne (3). Żaden kraj nie posiada rejestru chorych na sarkoidozę.

Zachorowalność na sarkoidozę różni się między poszczególnymi krajami. W Europie największa chorobowość dotyczy krajów skandynawskich, przede wszystkim Szwecji i Danii. Rzadko chorują mieszkańcy południowej Europy. Polska nie dysponuje aktualnymi badaniami epidemiologicznymi. W latach 50. ubiegłego wieku dane oparte jedynie na przesiewowych badaniach radiologicznych w grupie studentów oceniły chorobowość na 10,7/100 000 (4). Badania przeprowadzone przez Jaroszewicz i wsp. w latach siedemdziesiątych wykazały niższe wskaźniki chorobowości: 7,1/100 000 (4). W Stanach Zjednoczonych więcej zachorowań dotyczy rasy czarnej niż białej, odpowiednio 35,5/100 000 i 10,9/100 000 (5). Rzadko dochodzi do zachorowań w Azji i Afryce.

Sarkoidoza dotyczy najczęściej młodych dorosłych pomiędzy 20. a 40. rokiem życia (2). W niektórych krajach obserwuje się bimodalny rozkład chorującej populacji (3, 6). W Japonii drugi szczyt zachorowań występuje u kobiet po 50. roku życia, a w krajach skandynawskich dotyczy kobiet między 65-69 r.ż. (7). Rzadko choroba dotyczy dzieci i ludzi w podeszłym wieku. Kobiety chorują nieco częściej niż mężczyźni.

Przebieg kliniczny także wykazuje różnice między krajami. W Europie częściej występuje zespół Löfgrena, w Stanach Zjednoczonych więcej jest przypadków sarkoidozy przewlekłej, a w Japonii częściej występuje sarkoidoza serca.

Śmiertelność wynosi 1-5%. Najczęstszymi przyczynami zgonów są: niewydolność oddechowa, sarkoidoza serca i sarkoidoza ośrodkowa układu nerwowego (OUN) (2).

ETIOLOGIA

Mimo wielu wysiłków nie udało się ustalić czynnika etiologicznego dla sarkoidozy. Pojawiały się na przestrzeni lat liczne koncepcje dotyczące infekcyjnego (wirusy, bakterie, prątki gruźlicy, prątki niegruźlicze) i nieinfekcyjnego (aluminium, talk, pyłki sosny) podłoża choroby (2). Jednak żadna z nich nie została potwierdzona.

Najwięcej uwagi naukowcy poświęcają potencjalnej roli prątków, zarówno gruźliczych (ang. *Mycobacterium tuberculosis* – MTB), jak i niegruźliczych (ang. *nontuberculous mycobacteria* – NTM) w etiologii sarkoidozy. Powodem tego zainteresowania jest fakt podobieństwa obrazu kliniczno-radiologicznego i histopatologicznego sarkoidozy i gruźlicy. W ostatnich 30. latach ukazało się kilkaset prac dotyczących tego zagadnienia. Wiele z nich wykorzystuje czulsze niż konwencjonalne posiewy, metody molekularne i immunologiczne.

Gupta i wsp. dokonali metaanalizy ponad 30 badań, w których wykorzystano metody molekularne do identyfikacji prątków u chorych na sarkoidozę (8). W przebadanym materiale stwierdzono u 1/3 chorych obecność materiału genetycznego prątka gruźlicy lub innych mikobakterii. To, że nie zawsze udaje się zidentyfikować prątki w tkankach chorych na sarkoidozę, tłumaczone jest w wieloraki sposób. Jedni uważają, że prątki mają zmienioną formę i w związku z tym trudno jest je zidentyfikować i wyhodować na konwencjonalnych podłożach. Inni zaś przypuszczają, że reakcja immunologiczna prowadząca do powstania choroby mogła być zapoczątkowana przez prątki na tyle wcześnie, że w chwili wystąpienia choroby nie są one wykrywane. Kolejnym głosem w dyskusji są badania immunologiczne identyfikujące w krwi obwodowej chorych na sarkoidozę swoiste dla MTB antygeny. Drake i wsp. zidentyfikowali u 57% chorych immunologiczną odpowiedź na antygeny ESAT-6 (ang. *early secreted antigenic target-6*) i KatG (ang. *catalase-peroxidase*) (9). Podobne wyniki uzyskali Carlisle i wsp., którzy oceniali odpowiedź immunologiczną na 3 antygeny: ESAT-6, KatG oraz sodA (ang. *superoxide dismutase A*). U 53% chorych na sarkoidozę zidentyfikowano odpowiedź na przynajmniej jeden z tych antygenów (10). Oswald-Richter i wsp. badając odpowiedź na antygeny ESAT-6 i katG w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (ang. *bronchoalveolar lavage* – BAL), uzyskali pozytywne wyniki u 73% chorych na sarkoidozę (11).

Teoria, że *Mycobacterium tuberculosis* może być czynnikiem etiologicznym w sarkoidozie ma też swoich przeciwników. Ponieważ nie zaobserwowano zwiększonej liczby przypadków gruźlicy u chorych na sarkoidozę leczonych sterydami, może być to argumentem przeciw bezpośredniemu udziałowi MTB w etiologii choroby.

Dopóki nie mamy jednoznacznych danych, konieczne jest na etapie diagnostyki różnicowanie tych dwóch chorób.

OBRAZ KLINICZNY

Każdy chory na sarkoidozę choruje inaczej. Nawet połowa chorych nie ma żadnych objawów klinicznych i choroba wykrywana jest przypadkowo. 30% chorych ma objawy ogólne: gorączkę, osłabienie, chudnięcie, poty nocne. Kolejna grupa objawów wynika z zajęcia poszczególnych narządów.

W przebiegu sarkoidozy najczęściej dochodzi do zajęcia układu oddechowego. U prawie wszystkich chorych (> 90%) zmiany lokalizują się w miększu płuc i w węzłach chłonnych wnęk płucnych. Także w tym przypadku wykrycie choroby może być przypadkowe. Pozostali skarżą się na suchy kaszel, duszność wysiłkową, pogorszenie tolerancji wysiłku, bóle w klatce piersiowej. Zajęcie węzłów chłonnych wnęk może przebiegać ze zmianami skórными o typie rumienia guzowatego, gorączką, bólami i obrzękami stawów.

Taka manifestacja choroby nazwana została zespołem Löfgrena. W badaniu przedmiotowym zazwyczaj nie stwierdza się zmian osłuchowych nad płucami. Trzeszczenia występują w stadium włóknienia. Palce pałeczkowate występują rzadko.

Na podstawie obrazu radiologicznego klatki piersiowej podzielono sarkoidozę na 5 stadiów (12).

W stadium 0 stwierdza się prawidłowy radiogram klatki piersiowej. Dotyczy on 10% chorych na sarkoidozę. Stadium I, w którym zajęte są węzły chłonne wnek, występuje u połowy chorych (ryc. 1, 2). Powiększenie węzłów chłonnych jest najczęściej symetryczne, często też obserwuje się powiększe-

nie węzłów chłonnych przytchawiczych prawych. Chorobanatemapiemakorzystnerokowanie, aremisse samoistne obserwuje się w 60-90% przypadkach. U większości zmiany cofają się w ciągu 2 lat od rozpoznania choroby. Rzadko u tych chorych dochodzi do progresji choroby.

W stadium II obok limfadenopatii wnek opisywane są zmiany drobnoguzkowe zlokalizowane w górnych i środkowych polach płuc (ryc. 3). Badanie tomografii klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) pozwala na uwidocznienie charakterystycznej dla sarkoidozy dystrybucji zmian guzkowych wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych i podopłucnowo (ryc. 4).



Ryc. 1. RTG klatki piersiowej chorego na sarkoidozę w stadium I – obustronnie, symetrycznie powiększone węzły chłonne wnek. Ryciny pochodzą z materiału własnego Kliniki.



Ryc. 3. RTG klatki piersiowej chorego na sarkoidozę w stadium II – powiększone węzły chłonne wnek oraz drobnoguzkowe zmiany rozsiane w polach środkowych i górnych płuc.



Ryc. 2. Tomografia komputerowa – okno śródpiersie, obraz sarkoidozy w stadium I – znacznie powiększone węzły chłonne wnek i śródpiersia.



Ryc. 4. Obraz TKWR sarkoidozy w stadium II – liczne drobne guzki zewnątrzrazikowe, układające się wzdłuż pęczków naczyniowo-oskrzelowych i podopłucną, miejscami zlewające się w konglomeraty.

W stadium III występują zmiany jedynie śródmiąższowe. W stadium IV stwierdza się objawy włóknienia płuc z obrazem plastra miodu, rozstrzeniami z pociągania, retrakcją wnęk (ryc. 5, 6).

Zajęcie mięszu płuc może powodować zaburzenia funkcji płuc. Do najczęściej występujących należą zaburzenia typu restrykcyjnego, obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (ang. *carbon monoxide diffusion capacity* – $D_{L,CO}$) oraz obniżenie podatności statycznej (ang. *static lung compliance* – $C_{L,S}$) (13, 14). Boros i wsp. analizując grupę 830 chorych na sarkoidozę, wykazali, że statystycznie częściej występuje upośledzenie $D_{L,CO}$ i $C_{L,S}$ niż obniżenie całkowitej pojemności płuc (ang. *total lung capacity* – TLC) (15).



Ryc. 5. RTG klatki piersiowej u chorego na sarkoidozę w stadium IV – zaawansowane włóknienie powodujące zniekształcenie i podciągnięcie wnęk ku górze.



Ryc. 6. Obraz TKWR sarkoidozy w stadium IV – zaburzenie architektiki mięszu płuc, zniekształcenie wnęk, zmiany siateczkowate, pęcherze rozedmy.

Zajęcie opłucnej w przebiegu sarkoidozy występuje nawet u 10% chorych, ale obecność płynu w opłucnej występuje tylko w 1-3%. Płyn jest zazwyczaj jednostronny z predylekcją do prawej strony. Najczęściej towarzyszy zmianom płucnym w stadium II i III.

W przebiegu sarkoidozy obserwuje się także zajęcie dróg oddechowych: krtani, tchawicy i oskrzeli. Konsekwencją tych zmian są objawy obturacji stwierdzone u 20% chorych. Obturacja dróg oddechowych może wynikać nie tylko z obecności ziarninaków, ale może być spowodowana uciskiem z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne, czy też być wtórna do zaburzeń architektiki płuc u chorych w stadium włóknienia. Częściej niż obturację u tych chorych stwierdza się obniżenie maksymalnych przepływów wydechowych przy małych objętościach ($MEF_{50\%FVC}$, $MEF_{25\%FVC}$) (16).

Ostatnim elementem układu oddechowego zajęтым w przebiegu sarkoidozy są naczynia płucne. Objawowe zajęcie naczyń płucnych, pod postacią nadciśnienia płucnego, zatorowości płucnej czy ziarniniakowego zapalenia naczyń występuje w 1-4% przypadków (13).

Zmiany pozapłucne w sarkoidozie mogą dotyczyć każdego narządu i mieć różny przebieg kliniczny. Zajęcie skóry, wątroby czy śledziony rzadko wymaga leczenia. Nieleczone zaś zmiany w sercu i ośrodkowym układzie nerwowym mogą doprowadzić do zgonu chorego. Poniżej przedstawione zostaną wybrane lokalizacje pozapłucne.

Skóra zajęta jest u 25% chorych. W Europie najczęściej występuje rumień guzowaty. Lokalizuje się on zazwyczaj na powierzchniach wyprostnych podudzi, nad stawami skokowymi lub nadgarstkowymi. Zmiany ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni. Drugą charakterystyczną zmianą dla sarkoidozy jest toczień odmroziniowy, lokalizujący się najczęściej na twarzy. Jego obecność jest związana z przewlekłym przebiegiem choroby.

Zajęcie narządu wzroku dotyczy 11-83% chorych. Najczęściej zajęta jest błona naczyniowa oka. Nieleczone zmiany zapalne mogą spowodować nawet utratę wzroku.

Zmiany ziarniniakowe w wątrobie stwierdzone są u 50-80% chorych. Przebieg choroby jest łagodny i rzadko powoduje dysfunkcję narządu.

Układ nerwowy zajęty jest u 5-15% chorych. Chorzy prezentują różne objawy. Najczęściej zajęte są nerwy czaszkowe: wzrokowy i twarzowy. Inne objawy to zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowie, guzy mózgu, napady drgawek, zaburzenia psychiatryczne czy też obwodowa neuropatia. Diagnostyka jest trudna i postawienie pewnego rozpoznania wymaga potwierdzenia histopatologicznego zajęcia układu nerwowego, co nie zawsze jest możliwe. Badaniem z wyboru jest rezonans magnetyczny głowy. Pomocne przy rozpoznaniu jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i oznaczenie w nim indeksu limfocytów $CD4^+/CD8^+$ oraz aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *angiotensin converting enzyme* – ACE), badanie TKWR płuc, scyntygrafia z galem (17).

Objawowe zajęcie serca występuje u 5% chorych na sarkoidozę. Dane są niedoszacowane, ponieważ pierwszym objawem sarkoidozy może być nagły zgon sercowy. W Japonii, gdzie diagnozuje się najwięcej sarkoidozy serca, jest ona przyczyną połowy zgonów w tej chorobie. Proces chorobowy najczęściej lokalizuje się w wolnej ścianie lewej komory i przegrodzie międzykomorowej, co w konsekwencji powoduje, że zaburzenia rytmu i przewodzenia są najczęstszym objawem klinicznym. Badaniem o największej czułości i swoistości w wykrywaniu choroby jest obecnie rezonans magnetyczny serca (18).

Nerki są zajęte rzadko w przebiegu sarkoidozy, ale zaburzenia gospodarki wapniowej występujące w sarkoidozie, manifestujące się hiperkalcemią i hiperkacurią, mogą wtórnie je uszkadzać.

Rozpoznanie

Żaden pojedynczy objaw ani badanie nie upoważnia do rozpoznania sarkoidozy. Do rozpoznania potrzebne jest spełnienie jednocześnie kilku warunków. Należą do nich: charakterystyczny obraz kliniczno-radiologiczny (omówiony powyżej), potwierdzenie w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniników gruźliczopodobnych i wykluczenie innych znanych chorób ziarninikowych (2).

Podstawową strukturą histologiczną jest ziarninik zbudowany z komórek nabłonkowatych i olbrzymich w części centralnej oraz limfocytów CD4⁺ i fibroblastów na obwodzie. Zazwyczaj nie ulega martwicy, aczkolwiek może występować niewielka martwica kwasochłonna. Nie jest to obraz patognomiczny dla sarkoidozy. Podobne ziarniniki występują w innych chorobach: gruźlicy, mikobakteriozach, grzybicach, alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, boreliozie, pylicach, berylozie, brucelozie, pneumocystozie, martwiczej ziarninikowości sarkoidalnej, chorobie kociego pazura, toksoplazmozie, chorobie Cohna, hipogammaglobulinemiach, w reakcjach polekowych, w obecności ciała obcego. Mogą być także reakcją na obecność nowotworu. W ziarnicy złośliwej u ponad 13% stwierdza się ziarniniki w śledzionie i wątrobie, w chłoniakach niezłośliwych u około 7% chorych. W przypadku guzów litych u prawie 5% chorych stwierdza się odczyn sarkoidalny w regionalnych węzłach chłonnych (2).

Materiał do badania histopatologicznego pozyskuje się z biopsji zajętego narządu, najbardziej dostępnego do badania. W praktyce najczęstszym badaniem wykonywanym celem pozyskania materiału jest bronchoskopia. Już podczas wykonywania badania można makroskopowo stwierdzić zmiany: miotłkowate drobne naczynia, w błonie śluzowej oskrzeli płaskie żółte tarczki i drobne kremowe lub żółte guzki, poszerzoną ostrogę główną, górnopłatową czy do płata środkowego w przypadku powiększenia węzłów chłonnych (19). Obligatoryjnie pobiera się wycinki nawet z niezmięnionej śluzówki oskrzela (ang. *endobronchial biopsy* – EBB). Costabel uważa, że przy prawidłowym makro-

skopowo obrazie oskrzeli rozpoznanie uzyskuje się u 40-60% chorych, a w przypadku obecności zmian częstość rozpoznań może sięgać nawet 90% (20). Biopsja przezoskrzelowa (ang. *transbronchial lung biopsy* – TBLB) płuca także powinna być wykonana u każdego chorego, o ile nie ma przeciwwskazań. Wykazano, że nawet w sytuacji, gdy w badaniach obrazowych nie ma zmian w mięszu płuc (stadium I), w badaniu histopatologicznym stwierdzono ziarniniki u 70-80% chorych. Rutynowo zaleca się pobranie 4-5 wycinków. Procedura jest dość bezpieczna. Najczęstszym powikłaniem jest odma opłucnowa i krwawienie. Czułość TBLB oceniana jest na 40-90% (21). Wykonanie zarówno biopsji śluzówki oskrzela, jak i TBLB zwiększa szansę rozpoznania o 20% (22).

Kolejną procedurą dostępną w czasie bronchoskopii jest przezoskrzelowa biopsja wężła chłonnego (ang. *transbronchial needle aspiration* – TBNA). Dzięki rozwojowi endoskopowych technik ultrasonograficznych, wewnątrzoskrzelowej (ang. *endobronchial ultrasonography* – EBUS) i przezprzełykowej (ang. *transesophageal ultrasonography* – EUS), zwiększyła się liczba rozpoznań uzyskiwanych tą metodą. W badaniu porównującym klasyczne TBNA z EBUS-TBNA stwierdzono wyższą o 30% liczbę rozpoznań w grupie chorych, którym wykonano EBUS-TBNA (23). W różnych badaniach wyniki diagnostyczne EBUS-TBNA uzyskano w 83-93% przypadków. Nie obserwuje się też istotnych powikłań tej procedury. W przypadku EUS-FNA (ang. *transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration*) diagnostyczne wyniki uzyskano u 82-86% (24). Wydaje się, że ze względu na różną dostępność poszczególnych grup węzłów, preferowaną techniką w diagnostyce sarkoidozy jest jednak EBUS-TBNA.

Chorzy, u których nie udało się za pomocą technik bronchoskopowych uzyskać potwierdzenia histopatologicznego, powinni być kierowani do torakochirurgów celem wykonania mediastinoskopii lub biopsji płuca metodą videotorakoskopii. Jedynie w przypadku zespołu Löfgrena można odstąpić od potwierdzenia histologicznego.

Są sytuacje kiedy z różnych przyczyn nie możemy uzyskać potwierdzenia histopatologicznego. Na podstawie obrazu kliniczno-radiologicznego oceniono prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania sarkoidozy w przypadku stadium I na 98%, w stadium II – 89%, w stadium III – 52% i w stadium IV na 23% (2). Grunewald proponuje u chorych, u których uzyskano niediagnostyczny wynik biopsji wykonanie BAL-u z oceną indeksu limfocytów CD4⁺/CD8⁺ oraz ocenę aktywności ACE dla uprawdopodobnienia rozpoznania sarkoidozy (25). Costabel natomiast uważa, że ACE ma ograniczoną wartość diagnostyczną i jest raczej przydatny w monitorowaniu przebiegu choroby (20).

Skład komórkowy BAL-u nie jest patognomiczny dla sarkoidozy. Całkowita liczba komórek może być prawidłowa lub nieznacznie zwiększona. Zazwyczaj prawidłowy jest odsetek komórek kwasochłonnych

i neutrofilii. U większości chorych stwierdza się limfocytozę w BAL-u, ale prawidłowa liczba limfocytów nie wyklucza choroby. Największe znaczenie dla sarkoidozy ma wielkość indeksu limfocytów CD4⁺/CD8⁺. Warunkiem oceny indeksu limfocytów CD4⁺/CD8⁺ jest stwierdzenie co najmniej 15% limfocytów w BAL-u. Oceniono, że indeks limfocytów CD4⁺/CD8⁺ powyżej 3,5% charakteryzuje się co prawda niską czułością, ale wysoką swoistością dla sarkoidozy osiągającą wartość 96% (20, 24). Znaczenie kliniczne BAL-u ma też swoje ograniczenia. Należy jednak pamiętać, że limfocytoza w BAL-u może występować także w innych chorobach śródmiąższowych: alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniu płuc, limfocytarnym zapaleniu płuc czy w organizującym się zapaleniu płuc. Natomiast u 10-15% liczba limfocytów może być w granicach normy. Ocena liczby limfocytów nie jest przydatna w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych na sarkoidozę. Zarówno chorzy, którzy nie wymagają leczenia, jak i ci, u których ustalono wskazania do leczenia mieli w BAL-u porównywalną liczbę limfocytów (26).

Po ustaleniu rozpoznania kolejnym krokiem jest ocena rozległości choroby, a następnie ustalenie wskazań do leczenia. U każdego chorego diagnozowanego w kierunku sarkoidozy wykonuje się następujące badania: morfologię, transaminazy, bilirubinę, kreatyninę, poziom wapnia, aktywność ACE, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, EKG i badanie echokardiograficzne, badanie okulistyczne w lampie szczelinowej oraz dobową zbiórkę moczu na wapń.

Celem oceny czynności płuc wykonuje się pletyzmografię i ocenę $D_{L,CO}$ oraz 6-minutowy test chodu. U 20% chorych stwierdza się nadreaktywność oskrzeli związaną z obecnością ziarniaków w śluzówce oskrzeli. U 60% chorych zmiany mają charakter restrykcji z towarzyszącym obniżeniem DLCO.

W zależności od przesłanek klinicznych niektórzy chorzy wymagają bardziej szczegółowych badań. W przypadku objawów klinicznych ze strony OUN wykonywany jest rezonans magnetyczny głowy. W przypadku stwierdzenia zmian w badaniu echokardiograficznym serca lub/i obecności objawów klinicznych ze strony układu krążenia konieczne jest wykonanie badania elektrokardiograficznego metodą Holtera oraz rezonansu magnetycznego serca. Niektóre aspekty diagnostyki sarkoidozy pozapłucnej zostały poruszone przy omawianiu objawów klinicznych, pozostałe szczegółowo wykraczają poza ramy tego opracowania.

Leczenie

Podejście terapeutyczne do leczenia sarkoidozy nadal budzi wiele kontrowersji. Istnieje duży potencjał samoistnych remisji, w związku z tym nie każdy chory musi być leczony. Udowodniono, że nawroty choroby są częstsze w grupie chorych, u których remisja choroby została uzyskana za pomocą leków. W badaniu Gottlieba nawroty w grupie leczonych dotyczyły 74% chorych, a w przypadku spontanicznej remisji do-

tyczyły tylko 8% (27). Szacuje się, że jedynie 1/3 chorych wymaga leczenia.

Dotychczasowa wiedza na temat wyboru terapii, jej długości i optymalnej dawki leków pochodzi z badań na niewielkich grupach pacjentów, często niejednorodnych pod względem ciężkości choroby i bez odniesienia się do grupy kontrolnej. W opinii ekspertów tworzących rekomendacje w 1999 roku bezwzględne wskazania do leczenia dotyczą niektórych lokalizacji pozapłucnych, do których zalicza się sarkoidozę serca, OUN, hiperkacemię, czy też zajęcie narządu wzroku niereagujące na leczenie miejscowe. Te same rekomendacje określiły wskazania do leczenia sarkoidozy płucnej, aczkolwiek nie są one tak jednoznaczne. Zalecono leczenie chorych z sarkoidozą płucną w okresie objawowej progresji, a także sarkoidozę z przewlekłymi zmianami lub w okresie bezobjawowego pogorszenia czynności płuc (2). Rozważyć należy także leczenie u chorych z przewlekłą chorobą nerek w przebiegu sarkoidozy, ciężkim uszkodzeniem wątroby z nadciśnieniem wrotnym lub żółtaczką, powiększeniem śledziony w badaniu przedmiotowym lub objawami hipersplenizmu, zespołem wyczerpania, znacznym ubytkiem masy ciała, oszpecającymi zmianami skórnymi oraz przewlekłymi bólami mięśniowymi (20).

Lista stosowanych leków stale się powiększa, a mimo to jedynie nieliczne z nich znalazły uznanie wśród klinicystów. **Po ponad pięćdziesięciu latach stosowania sterydów systemowych (GKS) w sarkoidozie, nadal są uznawane przez ekspertów za leki I rzutu** (2, 20, 28). Mimo wielu badań nie ustalono optymalnej dawki inicjującej leczenie. Zazwyczaj stosuje się w sarkoidozie płucnej początkowo dawki 20-40 mg dziennie lub 0,5 mg/kg/wagi ciała, a w przypadku niektórych lokalizacji pozapłucnych akceptowane są dawki nawet 1 mg/kg/wagi ciała. Czas leczenia nie został ściśle określony. Poprawa po zastosowaniu GKS powinna nastąpić w ciągu 1-3 miesięcy. Zalecana jest następnie stopniowa redukcja dawek sterydów. Całkowity czas leczenia nie powinien być krótszy niż rok. Jeżeli chory nie odpowiedział na leczenie, należy zaprzestać terapii i rozważyć przyczyny niepowodzenia: oporność na GKS lub obecność dokonanego włóknienia płuc.

Rola GKS w naturalnym przebiegu choroby nie została także wyjaśniona. W uaktualnionym w 2008 roku przeglądzie systematycznym Cochrane Collaboration z 13 randomizowanych badań, w których brało udział łącznie 1066 chorych stwierdzono jedynie, że doustne sterydy powodują krótkotrwały efekt w postaci poprawy obrazu radiologicznego, natomiast nieznanym jest ich dalszy wpływ na przebieg choroby (29).

W kilku badaniach oceniano także sterydy wziewne. Metaanaliza Cochrane Collaboration wykazała w 2 badaniach brak wpływu sterydów wziewnych na funkcję płuc, w 1 badaniu ustąpiły objawy, a w 1 zanotowano poprawę w zakresie $D_{L,CO}$. Obecnie nie ma rekomendacji do stosowania sterydów wziewnych.

Leczenie GKS powoduje wiele działań niepożądanych, ujawniających się niezależnie od czasu stosowa-

nia leczenia. Część chorych wymaga dla podtrzymania remisji przewlekłej terapii, część nie odpowiada na leczenie, a niektórzy odmawiają leczenia GKS. Są to główne powody, dla których poszukuje się alternatywy dla GKS. Niestety nie są to mniej toksyczne terapie.

Najczęściej stosowanym lekiem II rzutu jest metotreksat (Mtx). Mechanizm działania leku w sarkoidozie nie został dostatecznie wyjaśniony. Podobnie jak w przypadku sterydów, Mtx nie doczekał się dużych kontrolowanych badań. Wiedza o Mtx pochodzi z pojedynczych doniesień lub obserwacji niewielkich grup pacjentów. Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania Mtx w leczeniu sarkoidozy pojawiły się w piśmiennictwie pod koniec lat sześćdziesiątych. Początkowo stosowano lek nie dłużej niż 6 miesięcy, obawiając się hepato- i mielotoksyczności. Obserwacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych Mtx wykazała, że lek jest stosunkowo bezpieczny podczas przewlekłego stosowania. Zastosowanie Mtx może być rozważone w następujących sytuacjach: u chorych na przewlekłą sarkoidozę wymagającą stosowania prednizonu w dawce większej niż 10 mg, w przypadku niepowodzenia sterydoterapii, lub też u pacjentów nieakceptujących leczenia sterydami z uwagi na ich działania niepożądane. Proponowana dawka leku przez różnych autorów waha się od 7,5 mg do 25 mg tygodniowo (2, 30, 31). Najczęściej wybieranym schematem leczenia jest podawanie doustnie leku raz w tygodniu. Niezależnie od podanej dawki mogą pojawić się objawy niepożądane z przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty. Baughman i wsp. z ośrodka w Cincinnati proponują wtedy podzielenie dawki Mtx na 2 dni i dodatnie kwasu foliowego, lub też dopuszczają podawanie codziennie Mtx w dawce 1 mg (32). Istnieje też możliwość podawania preparatów domięśniowych. Zalecana dawka powinna być o połowę mniejsza. Zaobserwowano, że podanie leku domięśniowo powoduje mniej działań ubocznych, a także lepszą kliniczną odpowiedź na leczenie. Odpowiedź kliniczną po zastosowaniu Mtx ocenia się po 6 miesiącach. W przypadku braku poprawy zalecane jest zaprzestanie leczenia. Jeżeli chory odpowiada, leczenie jest kontynuowane. Czas leczenia Mtx nie został jednoznacznie określony. Niewątpliwie najważniejszym ograniczeniem stosowania leku jest jego hepatotoksyczność. Proponowany schemat, przez wspomniany wyżej ośrodek w Cincinnati, zaleca leczenie Mtx przez 2 lata. Potem chory powinien być obserwowany. W przypadku nawrotu choroby należy ponownie włączyć Mtx i ocenić odpowiedź na leczenie po 2 miesiącach. W przypadku poprawy po powtórny włączeniu Mtx powinna być wykonana biopsja wątroby celem oceny hepatotoksyczności leku. Tylko prawidłowy wynik biopsji zezwala na kontynuację leczenia. W innej pracy 20 na 91 pacjentów z przewlekłą sarkoidozą po roku leczenia Mtx nie miało żadnych objawów choroby i po odstawieniu leczenia nie odnotowano wznowy (33). Nie w każdym przypadku uzyskuje się poprawę definiowaną jako wzrost parametrów objętościowych w badaniu pletyzmograficz-

nym lub/i wzrost $D_{L,CO}$. U niektórych chorych podczas stosowania Mtx można zmniejszyć dawkę sterydów do 5-10 mg, a u nielicznej grupy całkowicie je odstawić. Ponieważ u części chorych następuje nawrót choroby po odstawieniu leczenia Mtx sugeruje się, że jest to lek jedynie stabilizujący chorobę, a nie prowadzący do jej wyleczenia. Ze względu na działania niepożądane, z których najważniejsze są mielo-, hepato- i nefrotoksyczność, konieczne jest ściśle monitorowanie leczenia. Zaleca się regularne kontrole morfologii, enzymów wątrobowych i parametrów wydolności nerek. Pamiętać też należy o teratogenności leku i u każdego chorego należy zalecać skuteczną antykoncepcję. Prokreacja możliwa jest co najmniej po 6 miesiącach od zakończenia leczenia (32).

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu sarkoidozy. Uzasadnienie do ich zastosowania jest następujące. Udowodniono istotną rolę czynnika martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor* – $TNF\alpha$) wydzielanego przez makrofagi w formowaniu ziarniników sarkoidalnych. W BAL-u chorych na sarkoidozę stwierdzono podwyższone stężenie tej cytokiny. Wykazano też, że leki blokujące niespecyficznie $TNF\alpha$, takie jak talidomid czy pentoksyfilina mają korzystny wpływ na przebieg choroby. Te przesłanki wzbudziły zainteresowanie zastosowaniem bezpośrednich inhibitorów $TNF\alpha$ u chorych na sarkoidozę.

Najwięcej danych dostarcza piśmiennictwo na temat infliximabu. Lek ten jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym łączącym się zarówno z rozpuszczalnym, jak i transbłonowym $TNF\alpha$, co w konsekwencji powoduje utratę jego aktywności. Największe badanie dotyczące zastosowania infliximabu u chorych na sarkoidozę przeprowadzili Baughman i wsp. na grupie 138 pacjentów z przewlekłymi zmianami płucnymi (34). Było to badanie prospektywne, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą. Pacjentów podzielono na grupę placebo oraz 2 grupy otrzymujące różne dawki infliximabu – 3 mg/kg oraz 5 mg/kg. U chorych leczonych infliximabem niezależnie od dawki stosowanego leku uzyskano statystycznie znamienne wzrost natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity* – FVC) w porównaniu z grupą placebo. Badanie to wyselekcjonowało także populację chorych, którzy odnieśli największą korzyść z leczenia infliximabem. Byli to chorzy z dłuższą trwającą chorobą, z niskimi wskaźnikami czynnościowymi płuc, większą dusznością oraz większą rozległością choroby. Tolerancja leczenia była dobra, a najczęstszym poważnym działaniem ubocznym było zapalenie płuc stwierdzone u 7% pacjentów. Inne badanie z randomizacją dotyczące infliximabu, opublikowane przez Rossmana i wsp., dotyczące 19 chorych ze zmianami płucnymi, także wykazało poprawę w zakresie natężonej pojemności wydychowej (35). Wynik nie był znamiennej statystycznie. Nie obserwowano pogorszenia po odstawieniu leczenia. Zanotowano jednak istotne działania niepożądane u 39% chorych, w tym 1 zgon. W innym badaniu, tym

razem retrospektywnym, także wykazano korzyści z leczenia sarkoidozy infliximabem, zwłaszcza u chorych ze zmianami pozapłucnymi: toczniem odmrozinowym, zajęciem wątroby, czy też ośrodkowego układu nerwowego (36). Możliwe było także zmniejszenie dawki stosowanych jednocześnie glikokortykosteroidów.

Kolejnym badanym inhibitorem TNF α był etanercept. Badanie przeprowadzone na 17 chorych na sarkoidozę w stadium II i III zostało zakończone przed czasem, ponieważ nie uzyskano pozytywnego efektu terapeutycznego (37).

Natomiast obiecujące wyniki badań dotyczą innego inhibitora TNF α – adalimumabu. Na ostatniej konferencji American Thoracic Society prezentowano kilka prac dotyczących zastosowania tego leku w sarkoidozie. Sweiss i wsp. przeanalizowali grupę 10 pacjentów leczonych adalimumabem z powodu sarkoidozy płucnej, u których wcześniejsze leczenie doustnymi glikokortykosteroidami i innymi lekami immunosupresyjnymi było nieskuteczne. Wykazano, że adalimumab stabilizuje chorobę i nie powoduje podczas 45-tygodniowego leczenia istotnych działań ubocznych (38). Ci sami autorzy zaprezentowali też inną pracę dotyczącą adalimumabu u 31 pacjentów (39). Zaobserwowano, że chorzy, którzy przerwali leczenie, mieli nawrót choroby.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że opisano też przypadki dotyczące paradoksalnej reakcji, czyli powstania ziarniniaków po zastosowaniu inhibitorów TNF α . Dotyczyły one przede wszystkim etanerceptu, ale są też pojedyncze doniesienia dotyczące infliximabu.

Mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony.

Jakie jest ostateczne stanowisko ekspertów odnośnie zastosowania leków biologicznych w sarkoidozie? Baughman i wsp. proponują, aby u chorych na przewlekłą sarkoidozę, którzy wymagają więcej niż 10 mg prednizonu, rozważyć zastosowanie leków cytotoksycznych, takich jak metotrexat, azatiopryna czy leflunomid, i dopiero w razie braku odpowiedzi na leczenie zastosować inhibitory TNF α (40). Preferowany jest infliximab ze względu na udowodnioną skuteczność lub jako alternatywa adalimumab. Jedynie brak jest danych co do czasu leczenia. Ze względu na możliwość poważnych działań ubocznych decyzja o włączeniu leczenia inhibitorami TNF α wymaga więc rozważenia indeksu korzyści i ryzyka związanego z podaniem leku. W Polsce inhibitory TNF α nie są zarejestrowane do leczenia sarkoidozy. Brak też jest danych w piśmiennictwie polskim na temat zastosowania tych leków u chorych na sarkoidozę nawet w ramach eksperymentu medycznego.

Pozostałe leki, takie jak azatiopryna, cyklofosfamid, czy też leki przeciwmalaryczne mają niewielkie znaczenie w leczeniu sarkoidozy płucnej.

PODSUMOWANIE

Nasza wiedza o sarkoidozie ciągle się poprawia. Mamy większe możliwości diagnostyczne, badane są nowe leki. Dopóki jednak nie ustalimy etiologii, nie mamy możliwości leczenia przyczynowego. Choroba ma różne oblicza, więc każdy chory na sarkoidozę musi być traktowany indywidualnie. Rokowanie w chorobie jest zazwyczaj dobre, nieliczni wymagają leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Danbolt N: The historical aspects of sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1958; 34: 245-267.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
- Lazarus A: Sarcoidosis: Epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon* 2009; 55: 649-660.
- Jaroszewicz W: Sarkoidoza. PZWL, Warszawa 1976.
- Grutters JC, Drent M, Bosch JMM: Sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2009; 46: 126-154.
- Hosomosa Y, Sasagawa S, Yasuda N: Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Op in Pulm Med* 2002; 8: 424-428.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS: Sarcoidosis. *N Engl Med* 2007; 357: 2153-65.
- Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK: Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 508-516.
- Drake WP, Dhason MS, Nadaf M et al.: Cellular recognition of Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and KatG in systemic sarcoidosis. *Infect Immun* 2007; 75: 527-39.
- Carlise J, Evans W, Hajizadeh R et al.: Multiple Mycobacterium antigens induce interferon- γ production from sarcoidosis peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Imm* 2007; 150: 460-468.
- Oswald-Richter KA, Culver DA, Hawkins C et al.: Cellular responses to mycobacterial antigens are present in bronchoalveolar lavage fluid used in the diagnosis of sarcoidosis. *Infect Immun* 2009; 77 (9): 3740-3748.
- DeRemee RA: The roentgenographic staging of sarcoidosis. *Chest* 1983; 83: 128-133.
- Fuhrer G, Meyers JN: Intrathoracic sarcoidosis. *Dis Mon* 2009; 55: 661-674.
- Kowalski J, Radwan L, Boros P: Zaburzenia czynności układu oddechowego w chorobach śródmiąższowych. [W:] Kowalski J, Koziorowski A, Radwan L: Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego. I wydanie: Borgis, Warszawa 2004: 129-145.
- Boros PW, Enright PL, Quanjer PH et al.: Impaired lung compliance and DLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1315-1322.
- Radwan L, Zielonka TM, Maszczyk Z et al.: Zaburzenia czynnościowe u chorych na śródmiąższowe choroby płuc bez cech restrykcji. *Pneumonol Alergol Pol* 1999; 67 (5-6): 180-188.
- Hoitsma E, Drent M, Sharma OP: A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21st century. *Curr Op Pulm Med* 20010; 16: 472-479.
- Holmes J, Lazarus A: Sarcoidosis: extrathoracic manifestations. *Dis Mon* 2009; 55: 675-692.
- Piwożński M: Bronchofiberoskopia. Alpha-medica Press Bielsko Biala 1999.
- Costabel U: Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl 32): 56-68.
- Parrisch S, Turner JF: Diagnosis of sarcoidosis. *Dis Mon* 2009; 55: 693-703.
- Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW: Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 20: 109-114.
- Tremblay A, Stather DR, Mav Eachern P et al.: A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patient with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 240-246.

24. Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J: Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 404-408.
25. Grunewald J: Clinical aspects and immune reactions in sarcoidosis. *Clin Resp J* 2007; 1: 64-73.
26. Laviolette M, La Forge J, Tennina S, Boulet LP: Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 380-384.
27. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner HL et al.: Outcome in sarcoidosis: The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-631.
28. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA: Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. *Respir Med* 2010; 104: 717-723.
29. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P: Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001114.
30. Jindal SK: Practical issues and challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67 (1): 17-26.
31. Lazar CA, Culver DA: Treatment on sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 501-518.
32. Baughman RP, Lower EE: A clinical approach to the use of methotrexat for sarcoidosi. *Thorax* 1999; 54: 742-746.
33. Vucinic VM: What is the future of metotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Current Opinion in Pulm Med* 2002; 8: 470-476.
34. Baughman R, Drent M, Kavuru M et al.: Infliximab Therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802.
35. Rossman M, Newman L, Baughman R et al.: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subject with active sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 201-208.
36. Doty J, Mazur J, Judson M: Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005; 127: 1064-1071.
37. Utz JP, Limper AH, Kalra S et al.: Etanercept for the treatment of stage II and III progresiive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-185.
38. Sweiss N, Baughman R, Curran J et al.: 52-week trial results of Adalimumab as Novel Threapy for refractory, progressive, pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A2370.
39. Sweiss N, Hushaw L, Curran J et al.: TNF inhibition as novel therapy for refractory sarcoidosis: Long term follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A6008.
40. Baughman RP, Lower EE, Drent M: Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, ad how to use them. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008; 25: 76-89.

otrzymano/received: 17.02.2011
zaakceptowano/accepted: 16.03.2011

Adres/address:
*Anna Kempisty
I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.: (22) 431-21-47, fax: (22) 431-24-43
e-mail: a.kempisty@igichp.edu.pl