

Sarkoidoza – choroba ogólnoustrojowa

Prof. dr hab. n. med.
**Iwona Grzelewska-
Rzymowska**

Klinika Penumonologii
i Alergologii
I Katedra Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w
Łodzi

Kierownik Kliniki i Katedry:
prof. dr hab. med. Paweł Górski

D I A G N O S T Y K A

Sarcoidosis – multisystem disorder

S U M M A R Y

Sarcoidosis is immune-mediated multisystem disorder on which the inflammatory response is characterized by large numbers of activated macrophages and T lymphocytes bearing the CD4+phenotype. The precise prevalence of sarcoidosis is not known but in Scandinavian countries and in the United States the high prevalence rates are observed. Pathogenic process in sarcoidosis leads to granuloma formation. The diagnosis of sarcoidosis is established when clinical symptoms and radiographical findings are supported by histological features of discrete, well-formed noncaseating granulomas in the absence of infection disease or inorganic material. Typical sarcoid granulomas are comprised of clusters of epithelioid and giant cells surrounded by a rim lymphocytes and fibroblasts. Sarcoid granulomas are formed mainly in lymph nodes and lungs, liver, spleen and skin. The clinical course of sarcoidosis is varied from severe disease in black to asymptomatic in white people. In some patients acute type sarcoidosis named Löfgren's syndrome is observed. This type of the disease is characterized by a fever, erythema nodosum, arthralgias and bilateral lung hilars adenopathy. In nearly two-thirds of patients, especially with acute type of disease, spontaneous remission is observed, 10-30% of patients suffer from chronic and progressive course. The clinical symptoms in these patients are predominantly from lung. It is dyspnoe and cough. Sarcoidosis therapy should be considered only in patients with severe, active or progressive course of the disease especially when cardiac, neurological, eye disease and hipercalcemia are diagnosed.

Sarkoidoza jest immunologiczną chorobą, w której odpowiedź zapalna wynika z dużej ilości aktywowanych makrofagów i limfocytów T o fenotypie CD4+. Dokładne rozpowszechnienie sarkoidozy jest nieznane, lecz w krajach skandynawskich i Stanach Zjednoczonych stwierdza się wysokie wskaźniki zapadalności. U podłoża procesu sarkoidalnego jest tworzenie ziarniniaków. Rozpoznanie sarkoidozy ustala się na podstawie objawów klinicznych, zmian radiologicznych oraz histologicznych, to jest nieserowaciejących ziarniniaków przy niestwierdzeniu infekcji lub obecności czynników nieorganicznych. Typowy ziarniniak sarkoidalny jest zbiorem komórek nabłonkowatych i olbrzymich otoczonych przez rąbek limfocytów i fibroblastów. Ziarniniaki sarkoidalne znajdują się głównie w węzłach chłonnych i w płucach, wątrobie, śledzionie i skórze.

Przebieg kliniczny sarkoidozy jest różny, od ciężkiego przebiegu u rasy czarnej i bezobjawowego u rasy białej. U niektórych chorych obserwuje się ostrą postać sarkoidozy określaną jako zespół Löfgrena. Ten zespół charakteryzuje się gorączką, rumieniem guzowatym, zapaleniem stawów i adenopatią obu węzłów płucnych. U blisko dwóch trzecich pacjentów, szczególnie z ostrą postacią choroby dochodzi do samoistnego ustąpienia zmian, 10-30% pacjentów doświadcza ciężkiego przewlekłego przebiegu choroby. U tych pacjentów dominują zmiany w płucach, są to kaszel i duszność. Leczenie sarkoidozy należy wdrożyć u chorych z ciężką, aktywną lub postępującą postacią choroby, szczególnie kiedy występują zmiany w sercu, neurologiczne i oczne oraz hiperkalcemia.

Grzelewska-Rzymowska I.: Sarkoidoza – choroba ogólnoustrojowa. *Alergia*, 2012, 2: 23-31

Sarkoidoza jest ziarniniakową chorobą wielonarządową o nieznannej etiologii. Występuje głównie u osób młodych i w średnim wieku, a rozwija się przede wszystkim w węzłach chłonnych węzłów płucnych i śródpiersia oraz w płucach. Sarkoidoza jest najczęstszą przyczyną płucnych zmian śródmiąższowych. Obok węzłów chłonnych i płuc zmiany sarkoidalne występują także w narządzie wzroku, skórze, wątrobie, śledzionie, sercu, centralnym układzie nerwowym, mięśniach, kościach, śliniankach.

Rozpoznanie sarkoidozy opiera się stwierdzeniu charakterystycznego obrazu klinicznego, radiologicznego i histologicznego, w którym stwierdza się ziarniniaki nieserowaciejące.

Pierwszy opis sarkoidalnych zmian skórnych został podany przez Jonathana Hutchinsona w 1877 roku. Autor opisał liczne zmiany skórne na stopach i dłoniach jednego chorego. Podobne zmiany opisali w roku 1889 M. Besnier, a w 1899 Caesar Boeck, który wprowadził pojęcie – sarcoid, opisując zmiany skórne, które nazwał „multiple benign sarcoid of the skin”. On także opisał liczne inne zmiany w różnych narządach, takich jak płuca, węzły chłonne, kości, śledziona, błony śluzowe nadając im określenie „miliary lupoids”. Jednak dopiero Jorgen Schaumann, dermatolog szwedzki w roku 1919 poczynił obserwację, że zmiany skórne i narządowe to ta sama choroba ogólnoustrojowa, która może obejmować węzły chłonne, płuca, migdałki, błony śluzowe, kości. Badacz ten, podobnie jak wielu innych autorów, sądził, że sarkoidoza jest odmianą gruźlicy. Przez wiele lat, aż do lat 60. XX wieku, kiedy to przyjęto nazwę „sarcoidosis”, tę ogólnoustrojową chorobę określono jako chorobę Besniera Boeck’a Schaumanna (BBS). W latach 40. XX wieku badacze szwedzcy opisali zmiany sarkoidalne umiejscowione w węzłach chłonnych współistniejące z rumieniem guzowatym (2,3). Sven Löfgren w 1946 roku zaobserwował, że wczesna faza sarkoidozy może charakteryzować się obustronnym powiększeniem węzłów węzłów płuc, rumieniem guzowatym, podwyższoną ciepłotą ciała i zmianami w dużych stawach. Konstelacja tych zmian otrzymała nazwę zespołu Löfgrena (1). Zespół ten często występuje u osób rasy kaukaskiej. W latach 40-60 XX wieku poczyniono liczne obserwacje odnoszące się do kliniki sarkoidozy i jej diagnostyki. Ansgar Kveim wykazał, że śródskórne podanie wyciągu z sarkoidalnych węzłów wywołuje u chorych na sarkoidozę zmiany skórne w miejscu podania o charakterze grudek. Ta obserwacja dała podstawę do opracowania metody diagnostycznej określonej jako test Nickersona-Kveima (2). Test ten został po wielu latach zastąpiony także testem śródskórnym, w którym zastosowano wyciąg z sarkoidalnej śledziony. Test ten, określany od nazwiska jego twórcy, testem Louisa Siltzbacha polegał na badaniu histologicznym wycinka skóry, które wykazywało charakterystyczne utkanie sarkoidalne w miejscu podania wyciągu z sarkoidalnej śledziony (3). Test Siltzbacha wypadał dodatnio w około 62% badanej populacji chorych na czynną sarkoidozę, ale wobec wprowadzenia lepszych metod diagnostycznych, został wycofany z puli badań diagnostycznych. Jednak przyniósł on ważne odkrycia wynikające z uzyskania z badań międzynarodowych jednolitych

obrazów histologicznych. Udowodniły one, że sarkoidoza stanowi odrębny zespół chorobowy, analogiczny we wszystkich krajach, wywołany przez ten sam czynnik antygenowy.

Występowanie

Badania nad występowaniem sarkoidozy są ograniczone i tylko w niewielu krajach zostały wykonane i to w sposób fragmentaryczny. Przyczynami tego stanu jest brak dokładnej definicji, różnorodny obraz kliniczny choroby i brak prostych, ale czułych i swoistych metod diagnostycznych. Pierwsze badanie epidemiologiczne zostało wykonane w 1950 roku w oparciu o opis 350 przypadków sarkoidozy wykrytych w Stanach Zjednoczonych (4). Badania radiologiczne klatki piersiowej pozwalają sądzić, że występowanie sarkoidozy jest dość duże i to, co powszechnie sądzi się o jej rozpowszechnieniu, to tylko „epidemiologiczny wierzchołek góry lodowej”. Zapadalność na sarkoidozę jest w Europie dość dobrze określona w krajach, takich jak Dania, Szwecja, Finlandia i Norwegia, gdzie choroba ta może dotyczyć odpowiednio 13,8%, 19%, 11,5% i 14,4% tych populacji (5,6). Te dość duże wskaźniki zapadalności w krajach skandynawskich legły u podstaw określenia sarkoidozy jako „choroby skandynawskiej – Scandinavian disease”. W Wielkiej Brytanii sarkoidoza dotyczy 8,2% populacji, we Włoszech 8,8%, a w Hiszpanii zaledwie 1,36% (7,8,9). Małą zapadalność obserwuje się także w Portugalii, Indiach, czy Południowej Afryce. Wskaźniki zapadalności na sarkoidozę oceniane są na 26,7/100 000 ludności w Norwegii, 55-64 / 100 000 w Szwecji, a w Stanach Zjednoczonych 5,9 / 100 000 dla mężczyzn i 6,3 dla kobiet (10). W Polsce badania Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, w latach 1971-1973 oceniły, że wskaźnik chorobowości na sarkoidozę wyniósł 7,1 / 100 000, ale był on różny w różnych regionach (11).

Sarkoidoza jest głównie chorobą ludzi młodych, ponieważ dotyczy osób przed 40 rokiem życia, za szczytem zapadalności między 20-29 rokiem życia. Jednak w niektórych populacjach np. japońskiej lub skandynawskiej zachorowania na sarkoidozę obserwuje się także u osób po 50 roku życia, głównie u kobiet. Choroba ta bardzo rzadko dotyczy osób poniżej 15 roku życia, wśród których wskaźnik zapadalności wynosi zaledwie 1 / 100 000 (12). Zachorowania rodzinne ocenia się na 1,7 do 17% przypadków. Ciągłe niejasnym i bardzo intrygującym zjawiskiem jest obserwacja dokonana na wyspie Man, że sarkoidoza może wystąpić u osób, które miały kontakt z osobą chorą na sarkoidozę (12,13). Nie można jednak wykluczyć, że w tej izolowanej społeczności pochodzenia celtyckiego ważną rolę odgrywa czynnik genetyczny.

Przebieg kliniczny sarkoidozy prawdopodobnie zależy od wieku oraz bliżej nieokreślonych czynników (14,15,16).

- I tak w populacji europejskiej częściej występuje postać ostra z rumieniem guzowatym i limfadenopatią (14).
- Postać ta nie występuje w Japonii, gdzie sarkoidoza częściej dotyczy serca i narządu wzroku i dlatego główną przyczyną zgonu jest sarkoidoza serca.
- Ciężka rozsiana postać sarkoidozy ze zmianami ocznymi, skórnymi i wątrobowymi dotyczy rasy czarnej.

W tej populacji, częściej niż w populacji rasy białej spotyka się rodzinne występowanie sarkoidozy.

Przyczyną zgonów w sarkoidozie jest zazwyczaj niewydolność oddechowa (9). Tę przyczynę zgonów jest dość łatwo ustalić. Inaczej przedstawia się ten problem, gdy sarkoidoza dotyczy serca i staje się przyczyną zaburzeń rytmu serca. Ogólnie śmiertelność z powodu sarkoidozy oceniana jest na 1-5%.

Etiopatogeneza sarkoidozy

Badania epidemiologiczne wskazują, że w etiopatogenezie sarkoidozy istotną rolę może odgrywać podatność genetyczna na czynniki środowiskowe.

Poważne dowody na genetyczne uwarunkowania rozwoju sarkoidozy wynikają z badań nad rodzinnym występowaniem tej choroby (13,17,18,19). W patogenezie sarkoidozy bierze się pod uwagę powiązania między tą chorobą a fenotypami HLA.

Badania europejskie przeprowadzone w Czechach i we Włoszech wykazały, że pewne objawy sarkoidozy mogą być związane z HLA-A1, B8 i DR3. Natomiast działanie ochronne przypisuje się allelom HLA-DR4 i B12 (19). W populacji włoskiej rozszkana, wielonarządowa postać sarkoidozy wiąże się z HLA-B22. W homogennej populacji skandynawskiej haplotyp HLA-DR17 powiązany jest z ostrą postacią sarkoidozy, która dobrze rokuje, co do wyleczenia (20). Natomiast haplotypy HLA-DR15 i HLA-DR16 powiązane są z przewlekłą postacią choroby (21,23).

Z amerykańskiego badania ACCESS (A Case Control Etiological Study) wykonanego u 704 chorych na świeżo rozpoznaną i potwierdzoną histopatologicznie sarkoidozą wynika, że wśród przyczyn rozwoju tej choroby rozważa się narażenie na różnorodne czynniki środowiskowe (22).

Potwierdzono związek między sarkoidozą, a pracą w rolnictwie, w którym występują narażenia na insektycydy i pestycydy, hodowlą ptactwa, produkcją samochodów, wykonywaniem zawodu nauczyciela i lekarza. Rozważono także narażenie na pleśnie i przebywanie w klimatyzowanych pomieszczeniach. Sarkoidoza częściej występuje u osób niepalących. Natomiast nie potwierdzono doniesień o narażeniu na krzemionkę, talk, pył drzewny i zawodowe ekspozycje na metale.

Prątki gruźlicy a sarkoidoza

Od wielu lat za jedną z przyczyn rozwoju sarkoidozy uznaje się prątek gruźlicy. Wynika to zapewne z faktu podobieństwa histopatologicznego gruzełka gruźliczego i ziarniniaka sarkoidalnego (23).

Ponadto aż u 50-80% chorych na sarkoidozę, wykryto przeciwciała przeciwko mykobakteriom, podczas, gdy nie dotyczyło to grup kontrolnych (24).

Bierze się jednak pod uwagę fakt, że chorzy na sarkoidozę wykazują zdolność do syntezy poliklonalnych przeciwciał przeciwko różnym powszechnie występującym antygenom, w tym także mogą wytwarzać przeciwciała przeciwko antygenom prątka gruźlicy. Jednakże nie udało się wyizolować prątków gruźlicy z tkanki sarkoidalnej, nawet, gdy stosowano bardzo czułe metody badawcze takie jak PCR, która pozwala wykryć DNA prątka. Należy jednak zaznaczyć, że brak wzrostu prątków na podłożach lub swoistych przeciwciał przeciwko mykobakteriom nie wyklucza udziału tych bakterii w patogenezie sarkoidozy. Na uwagę zasługują badania, w których wykazano obecność komponentów ściany mykobakterii, takich jak kwas tuberkulostearynowy i dwupeptyd muramyłowy, w ziarniniakach sarkoidalnych (25,26). Badania wykazujące obecność antygenów mykobakterii w zmianach sarkoidalnych należy jednak interpretować z dużą ostrożnością. Ujemne wyniki badań w kierunku wykrywania mykobakterii w tych zmianach mogą wynikać z niedostatecznie czułych metod badawczych. Natomiast wyniki dodatnie mogą być następstwem zanieczyszczeń materiału. Nie można jednak wykluczyć, że infekcja wywołana przez mykobakterie rozpoczyna sarkoidalny proces zapalny.

Z innych zakażeń mogących mieć znaczenie w rozwoju sarkoidozy uwzględnia się różnorodne wirusy, takie jak opryszczki, Epstein-Barr (EBV), retrowirusy, Coxackie B,

wirus cytomegalii oraz bakterie, takie jak mykoplazma, *Borrelia burgdorferi*. U części chorych na sarkoidozę stwierdzono obecność bakterii z rodzaju *Propionibacterium acnes*. Jednakże znaczenie w rozwoju sarkoidozy przewlekłej proliferacji powierzchniowej tych mikroorganizmów nadal pozostaje tylko nieudowodnioną koncepcją.

Wśród innych hipotez dotyczących etiopatogenezy sarkoidozy bierze się pod uwagę możliwość reakcji autoimmunologicznej. Przemawia za nią częsta obecność autoprzeciwciał i kompleksów immunologicznych. Jednak ta hipoteza wydaje się mało prawdopodobna, a obecnie raczej sądzi się, że formowanie się ziarniniaków sarkoidalnych jest nieprawidłową reakcją immunologiczną skierowaną przeciwko nieznanym antygenom, które mogą przetrwać w miejscach rozwoju choroby prawdopodobnie z powodu małej rozpuszczalności i niezdolności do degradacji. Tak więc zapalenie ziarniniakowe można określić jako reakcję obronną organizmu.

Obraz histologiczny ziarniniaków sarkoidalnych

Wczesna reakcja sarkoidalna charakteryzuje się nagromadzeniem dużej ilości aktywowanych makrofagów i limfocytów T o fenotypie CD4+ (27,28). Zjawisko to dotyczy zarówno płuc, jak i pozapłucnych ognisk procesu zapalno – immunologicznego. Limfocyty Th1 wytwarzają interferon gamma (IFN- γ), interleukinę 2 (IL-2) i inne cytokiny, które zapoczątkowują proces zapalny (29,30). Ważną rolę w sarkoidalnym procesie zapalnym odgrywają makrofagi, które stają się źródłem wielu cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-12, IL-17 oraz czynników wzrostu (31,32,33). Makrofagi są stałym elementem ziarniniaków sarkoidalnych, które składają się z komórek nabłonkowatych, otoczonych nieregularną warstwą limfocytów T i B. We wszystkich miejscach, w których powstają ziarniniaki, dominują limfocyty CD4+, a stosunek limfocytów CD4+/CD8+ może osiągać wartość ponad 10.

W rozwiniętych ziarniniakach sarkoidalnych rzadko dochodzi do martwicy serowatej i włóknikowatej.

Sarkoidalny proces zapalny wynika z redystrybucji komórek z krwi obwodowej do płuc oraz z miejscowej proliferacji tych komórek. Do cytokinodpowiedzialnych za rekrutację komórek do tkanek należą IL-8, IL-15, IL-16 i RANTES (regulation on activation, normal T cell expression and secretion). Natomiast IL-2 odpowiada za proliferację komórek, działając jako miejscowy czynnik wzrostu dla limfocytów T naciekających parenchymę płuc oraz inne tkanki, w których zachodzi reakcja sarkoidalna (33,34) (tab. 1).

TABELA 1 Cytokiny, biorące udział w zapalnej reakcji sarkoidalnej

<ul style="list-style-type: none"> cytokiny pochodzące z limfocytów Th1 – IFN-γ, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-27
<ul style="list-style-type: none"> cytokiny prozapalne – TNFα, IL-1, GM-CSF, IL-6
<ul style="list-style-type: none"> cytokiny przeciwzapalne – IL-10, transformujący czynnik wzrostu β (TGF-β – transforming growth factor β)
<ul style="list-style-type: none"> cytokiny profibrotyczne – TGF-β, czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF – platelet derived growth factor), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1 – insuline growth factor).

Najważniejszymi komórkami, które decydują o rozwoju zapalenia sarkoidalnego pozostają limfocyty Th-1. Zapalenie sarkoidalne dotyczy wielu tkanek, ale płuca zajęte są aż w 90% przypadków. Limfocyty T znajdują się w tkance śródmiąższowej oraz w przestrzeniach powietrznych.

Ziarniniaki sarkoidalne tworzą się w następstwie odpowiedzi na stały bodziec antygenowy. W pierwszej fazie zapalenia sarkoidalnego proces chorobowy ma charakter odwracalny ponieważ procesy fibrynogenetyczne są zahamowane. Limfocyty T wykazują oporność na apoptozę i dlatego dochodzi do ich nagromadzenia w tkankach. Ta oporność wynika z zaburzonej aktywności kaspazy-3 i proteazy cysteinylowej, które regulują wewnątrzkomórkowy szlak biochemiczny odpowiadający za apoptozę czyli programowaną śmierć komórek (35). U części chorych wytwarzają się białka macierzy pozakomórkowej i substancje działające na fibroblasty, co prowadzi do procesu włóknienia. W narządzie objętym procesem zapalnym, ziarniniaki sarkoidalne pozostają w różnej fazie rozwoju, cofania się oraz włóknienia. Ciągłe nie ma odpowiedzi na pytanie dlaczego u jednych chorych proces zapalny ma tendencję do przetrwania, podczas gdy u innych cofa się, nawet samoistnie. Mechanizmy włóknienia są następstwem zaburzonej równowagi między metaloproteinazami -8 i -9 (MMP-8, MMP-9) i tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz (TIMP-1). Wynikają one także z nasilonej aktywności makrofagów pęcherzykowych wytwarzających zwiększone ilości fibronektyny i chemokiny CCL-18 oraz zwiększonego odsetka eozynofili i neutrofilii, które w wyniku stresu oksydacyjnego, proteolizy i wytwarzania białek toksycznych biorą udział w niekorzystnych zmianach zachodzących w płucach (36,37). Cechy włóknienia występują u około 25% chorych.

Ziarninasarkoidalna składa się z komórek nabłonkowatych i wielojądrzastychkomórek olbrzymich, między którymi znajdują się liczne limfocyty ofenotypie CD4+, a na obwodzie pojedyncze limfocyty CD8+ i nielicznelimfocyty B.

TABELA 2 Fazy tworzenia się ziarniniaków

<ul style="list-style-type: none"> • zaangażowanie limfocytów Th1 o fenotypie CD4+ w następstwie działania komórek prezentujących antygen
<ul style="list-style-type: none"> • wydzielanie różnorodnych cytokin prozapalnych i profibrotycznych
<ul style="list-style-type: none"> • kumulacja komórek immunokompetentnych w miejscu zapalenia, takich jak płuca, węzły chłonne, skóra, wątroba, śledziona, ślinianki, serce, system nerwowy, mięśnie.

Przebieg kliniczny

Przebieg kliniczny sarkoidozy ma wiele uwarunkowań. Zależy od rasy pacjenta i przynależności do grupy etnicznej. Inne uwarunkowania wynikają z czasu trwania choroby, początkowego przebiegu, rozległości procesu oraz aktywności zapalenia sarkoidalnego. Wszystkie one decydują o tym, że przebieg kliniczny jest różnorodny. U części pacjentów sarkoidoza, zwłaszcza w początkowej fazie, może mieć przebieg bezobjawowy, dotyczy to od 12 do 70% chorych.

U około 30 - 50% pacjentów pojawiają się objawy kliniczne, takie jak stany podgorączkowe lub gorączka do 38°C, rzadko do 39-40°C, złe samopoczucie,

spadek masy ciała od 2 do 6 kg, bóle stawowo-mięśniowe, rumień guzowaty, wzmożona potliwość (38).

Czasami nasilone są objawy ze strony układu oddechowego, takie jak kaszel, rzadziej duszność i ból w klatce piersiowej. Objawy te są często przyczyną wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej, czy badania w kierunku astmy, gruźlicy, innej choroby śródmiąższowej.

Przebieg sarkoidozy może być ostry lub przewlekły.

Ostra postać sarkoidozy (zespół Löfgrena).

Na zespół ten składają się:

- rumień guzowaty
- zapalenie stawów (skokowych lub wielu stawów)
- gorączka
- powiększenie węzłów chłonnych wnek płucnych i śródpiersia

Ta postać częściej dotyczy ludzi młodych rasy kaukaskiej. Objawom niekiedy towarzyszy ostre zapalenie błony naczyniowej oka (uveitis anterior). Zespół Löfgrena dobrze rokuje, w ciągu 3-8 tygodni większość objawów ustępuje, rzadko pojawiają się nawroty lub przejście postaci ostrej w przewlekłą.

Przewlekła i nawrotowa postać sarkoidozy

Ta postać choroby występuje u osób, u których dochodzi do stałej lub okresowej stymulacji układu immunologicznego, który nie jest zdolny eliminować przyczynowego antygeny. Przewlekły charakter sarkoidozy dotyczy 10 – 30% chorych. Zmiany o tym charakterze występują najczęściej w układzie oddechowym, ale niekiedy mogą dotyczyć innych narządów, jak stawy, skóra, czy zaburzeń gospodarki wapniowej (38,39). Przewlekła postać sarkoidozy pojawia się częściej po 40 roku życia, trudniej poddaje się leczeniu, doprowadza do zmian wielonarządowych.

Sarkoidoza układu oddechowego i węzłów chłonnych

Do miejsc najczęściej zajętych przez zmiany chorobowe należą płuca i węzły chłonne.

Płuca.

Zmiany zapalne w tym narządzie dotyczą ponad 90% chorych. Objawy kliniczne występują u około połowy pacjentów i należą do nich suchy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, który niekiedy imituje ból serca. Rzadko występuje krwioplucie. Zmiany osłuchowe pod postacią trzeszczeń występują u około 20% chorych z zajęтым układem oddechowym. Nadreaktywność oskrzeli stwierdza się u około 20% chorych z płucną postacią sarkoidozy.

Węzły chłonne.

Najczęściej zajęte są węzły chłonne obu wnek płucnych, znacznie rzadziej zmiany dotyczą tylko jednej wneki i to głównie prawej. Zmiany sarkoidalne mogą dotyczyć także węzłów okołotchawicznych oraz obwodowych, takich jak szyjne, pachowe, pachwinowe i nadkłykiowe. Powiększone sarkoidalnie węzły chłonne, w odróżnieniu od węzłów gruźliczych, są zazwyczaj niewielkie, przesuwalne, niebolesne, nie ulegają owrzodzeniu.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej

Zmiany radiologiczne występują u 86-92% chorych. Powiększenie węzłów chłonnych dotyczy zazwyczaj wnęk, a zmiany są symetryczne i obustronne. Często towarzyszy im zajęcie węzłów okołotchawicznych oraz okienka aortalno – płucnego (40). W płucach występują zmiany drobnoguzkowe. Są one zazwyczaj obustronne z lokalizacją w górnych polach płucnych i okolicach wnęk oraz obszarach podopłucnowych. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT - High Resolution Computer Tomography) jest szczególnie wskazane w przypadkach wymagających różnicowania z innymi chorobami, a także można ujawnić zmiany, których nie obserwuje się w klasycznym badaniu radiologicznym, czyli w stadium zero, a także można zaobserwować poszczególne fazy patomorfologiczne choroby. Wczesny etap zmian, jakim jest zapalenie pęcherzyków płucnych, daje obraz tzw. „matowej szyby”. Ziarniniaki dają obraz rozsianych guzków głównie szerzących się wzdłuż oskrzeli i naczyń limfatycznych oraz przegród międzyzrazikowych i szczelin międzypłatowych, w okolicach przywnękowych i podopłucnowo. Czasami guzki zlewają się dając obraz zmian guzowatych, które wymagają różnicowania z guzem płuc lub nowotworem przerzutowym. Zaawansowane włóknienie płuc daje obraz „plastra miodu” – z powodu powstawania przestrzeni powietrznych, rozwijających się w wyniku destrukcji miąższu płucnego z jednoczesnym włóknieniem opłucnej. Towarzyszą temu rozstrzenie oskrzeli, ogniska rozedmy i jamy, w których może rozwinąć się grzybnik. W końcowym stadium choroby ziarniniaki mogą być trudne do znalezienia i dlatego ta faza często uniemożliwia rozpoznanie choroby, która doprowadziła do rozwoju włóknienia. Obraz HRCT pozwala ocenić charakter zmian i ich odwracalność.

Zapalenie pęcherzyków płucnych i guzki często ulegają remisji samoistnej lub pod wpływem leczenia, natomiast włóknienie jest procesem nieodwracalnym i nie ustępuje pod wpływem leczenia.

Stopniowanie sarkoidozy na podstawie badania radiologicznego

Stadium 0 – udowodniona sarkoidoza, prawidłowy obraz radiologiczny (5-10%)

Stadium I (postać węzłowa) – powiększenie węzłów chłonnych wnęk płucnych (>50%)

Stadium II (postać węzłowo-płucna) – powiększone węzły i zmiany w płucach drobnoguzkowe, siateczkowate i smużaste (25%)

Stadium III (postać płucna) – prawidłowy obraz wnęk, zaawansowane zmiany płucne o charakterze rozsiewów gruboplamistych, nacieków, zmian guzowatych, włóknienia (10-15%)

Stadium IV – zaawansowane włóknienie płuc

Do samoistnego ustąpienia zmian może dojść w 55-90% przypadków w stadium I, w 40-70% w stadium II, w 10-20% w stadium III. Jednak u chorych, u których zmiany są w stadium od II do IV może dojść do włóknienia i związanego z tym procesem rozwoju nadciśnienia płucnego i przewlekłego serca płucnego (39).

Badania czynnościowe.

Są one podstawowym narzędziem służącym do oceny zaawansowania zmian w układzie oddechowym. U połowy chorych na sarkoidozę zaburzenia wentylacji mają charakter restrykcyjny, charakteryzujący się zmniejszeniem pojemności życiowej płuc ze

zmniejszeniem podatności i pojemności dyfuzyjnej. Restrykcyjne zaburzenia wentylacji są rzadkością we wczesnych stadiach choroby. U około 6% stwierdza się zaburzenia o typie obturacji z obniżeniem wskaźnika FEV1/FVC poniżej 70%, co stanowi zły czynnik prognostyczny. Nierzadko stwierdza się nadreaktywność oskrzeli. U pacjentów w stadium I zaburzenia czynności płuc obserwuje się u około 20% chorych podczas gdy u pacjentów w stadium od II do IV dotyczy to 40-70% przypadków. W rozpoznawaniu zaburzeń czynnościowych określa się zdolność dyfuzyjną dla tlenu węgla (DLCO - diffusing capacity for carbon monoxide) i podatność statyczną płuc (Cst – static lung compliance).

Badania patomorfologiczne.

Badania te stanowią bardzo ważny etap w diagnozowaniu zmian płucnych i muszą być podejmowane w każdym przypadku zmian śródmiąższowych. Przy podejrzeniu sarkoidozy w oparciu o badanie kliniczne, w pierwszej fazie diagnostyki należy wykonać biopsję właściwego narządu. W celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego wykonuje się bronchofiberoskopię i pobiera wycinki z błony śluzowej drzewa oskrzelowego lub obwodową przezoskrzelową biopsję płuca (TBLB – transbronchial lung biopsy), która jest szczególnie polecaną metodą diagnostyczną (41). Biopsja błony śluzowej oskrzeli umożliwia wykrycie nieserowaciejących ziarniaków w około 41-57% (42). Biopsja przezoskrzelowa wykonana w 4-5 miejscach daje prawdopodobieństwo rozpoznania w granicach 40-90% (41). Ziarniaki znajduje się w 57-88% przypadków. Biopsja metodą TBLB z uwagi na mniejsze ryzyko wystąpienia krwawienia czy odmy pobiera się segmentów podstawnych płatów dolnych, zwłaszcza VIII i IX. Innym cennym badaniem jest przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych (TBNA – transbronchial needle aspiration) pod kontrolą ultrasonograficzną (EBUS – endobronchial ultrasonography) (43). Metody te zastępują inwazyjną mediastinoskopię.

Ocena procesów immunopatologicznych w płucach oraz aktywności choroby

Do tej oceny służy płukanie oskrzelowo – pęcherzykowe (BAL – bronchoalveolar lavage) wykonywane podczas bronchoskopii. Stosunek CD4/CD8 > 3,5 charakteryzuje się 53% czułością i 94% swoistością (44). W przypadku trudności w uzyskaniu materiału histologicznego wykonuje się wideotorakoskopię lub biopsję otwartą płuca pod kontrolą HRCT.

W typowych przypadkach stwierdza się wzrost całkowitej liczby komórek, wzrost liczby limfocytów powyżej 20%, a niekiedy >60%, ze wzrostem liczby limfocytów T CD4+. Dochodzi do zwiększenia odsetka limfocytów T CD4:CD8 >2,5, a gdy sięga wartości >3,5, to rozpoznanie sarkoidozy jest większe. Limfocytoza jest obserwowana w 90% przypadków a zwiększenie wskaźnika CD4/CD8 powyżej 3,5 u ponad połowy chorych (45). U chorych, u których doszło do samoistnej poprawy klinicznej lub po leczeniu glikokortykosteroidami, skład komórkowy BAL-u ulega normalizacji przejawiającej się spadkiem limfocytozy z towarzyszącym wzrostem odsetka makrofagów. Część autorów potwierdza także znamienne obniżenie odsetka komórek CD4 z obniżeniem wskaźnika CD4/CD8. Niski odsetek limfocytów oraz stosunek CD4+/CD8+ nie wyklucza sarkoidozy.

Narządowe umiejscowienie zmian sarkoidalnych

Najczęstsze umiejscowienie zmian sarkoidalnych stwierdza się w płucach i węzłach chłonnych wnęk płucnych. Inne narządy zajęte są w różnym odsetku i często objawy kliniczne nie pokrywają się ze zmianami stwierdzanymi w badaniu patomorfologicznym. Należy podkreślić, że symptomatologia kliniczna sarkoidozy często jest bardzo skąpa, a wykrycie zmian narządowych odbywa się przypadkowo lub podczas autopsji.

Sarkoidoza serca

Kliniczne objawy zajęcia serca obecne są u około 5% chorych z potwierdzonym procesem chorobowym, ale autopsyjnie sarkoidoza jest stwierdzana u 20–27% pacjentów (15). Ziarniniaki umiejscawiają się we wszystkich warstwach serca, dając różnorodne objawy kliniczne. Choroba może objawiać się niewielkimi zaburzeniami rytmu serca, ale niekiedy dochodzi do bloków i śmiertelnych arytmii komorowych (46). U części chorych rozwija się przewlekła niewydolność skurczowa, która wynika z rozwoju ziarniny w miejsce zdrowego mięśnia. Może dojść także do powstawania tętniaków, niewydolności zastawek, rozwoju nadciśnienia płucnego. Rzadziej obserwuje się pseudozawały i niedokrwioną chorobę serca.

U chorych z rozpoznaną sarkoidozą konieczne jest wykonanie badania EKG. Jeśli pojawiają się zmiany odcinka ST, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego i śródkomorowego lub patologiczne załamki Q, to należy wykonać 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera oraz badanie echokardiograficzne. Diagnostykę sarkoidozy serca rozszerza się o badania radioizotopowe, takie jak scyntygrafia z użyciem izotopu talu 201 lub galu 67. Ubytki perfuzji w sarkoidozie nie mają charakteru swoistego. Zmiany stwierdzone podczas spoczynku są odwracalne i ustępują lub zmniejszają się po wysiłku lub podaniu dipirydamolu lub adenozy. Jest to zjawisko tzw. odwróconej dystrybucji. Pozwala ona na odróżnienie zmian w sercu związanych z sarkoidozą od zmian niedokrwionych, które ulegają nasileniu po wysiłku. Badania radioizotopowe charakteryzują się objawami ubocznymi i dlatego nie mogą służyć do monitorowania stanu pacjentów. W tym celu wykonuje się badanie metodą rezonansu magnetycznego z użyciem gadolinu (47). W diagnozowaniu sarkoidozy serca stosuje się także pozytronową tomografię emisyjną (PET - Positron Emission Tomography) (48). U większości pacjentów z podejrzeniem sarkoidozy serca, aby wykluczyć zmiany w naczyniach wieńcowych, wykonuje się koronarografię.

Ze względu na dużą inwazyjność nie stosuje się rutynowo biopsji mięśnia serca. Jeśli pacjent chory na sarkoidozę prezentuje dysfunkcję sercowo-naczyniową, nieprawidłowe ECG lub zmiany w badaniu z talem 201, to należy u niego rozpoznać sarkoidozę serca nawet, gdy metodą biopsji nie ujawniono obecności ziarniniaków.

U osób z zaawansowaną przewlekłą sarkoidozą może dojść do rozwoju nadciśnienia płucnego, co wynika z aktywności endoteliny-1. Rozwój nadciśnienia płucnego znacznie pogorsza rokowanie.

Sarkoidoza narządu wzroku

Sarkoidoza nawet u 83% chorych zajmuje różne struktury gałki ocznej. Dlatego u każdego chorego, u którego podejrzewana jest sarkoidoza jest konieczne badanie okulistyczne, gdyż zmiany te mogą prowadzić do utraty wzroku. Proces zapalny najczęściej obejmuje błonę naczyniową oka, w 60% przypadków jej przedni odcinek czyli tęczęwkę (49). W 20% przypadków dochodzi do zapalenia spojówek. Zapalenie tęczęwki może przebiegać jako postać ostra lub przewlekła. Ostra postać objawia się nieostрым widzeniem, łzawieniem, światłowstrętem i zaczerwienieniem spojówek. Ta postać często ustępuje samoistnie. W postaci przewlekłej dochodzi do stopniowego zmniejszania ostrości widzenia, zaćmy oraz jaskry. Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka powoduje nacieczenia ciała szklanego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub zanik nerwu wzrokowego, jego pozagałkowe zapalenie i odkładanie mas patologicznych w oczodole. U około 30% chorych występuje suche zapalenie rogówki i spojówki. Jeśli podejrzewane są zmiany tylnego odcinka błony naczyniowej, to należy wykonać angiografię fluoroscencyjną, która jest czułym testem pozwalającym rozpoznać zmiany w mikrokrążeniu.

Wątroba i śledziona

Sarkoidoza tych narządów jest słabo wyrażona klinicznie, ale histopatologicznie zajęcie wątroby stwierdza się u 50-80% chorych. Główne objawy to bóle brzucha oraz objawy ogólne, takie jak uczucie zmęczenia, osłabienie i podwyższona ciepłota ciała. Aż u 60% pacjentów stwierdza się podwyższenie wartości enzymów wątrobowych. W badaniach obrazowych obserwuje się liczne guzki przypominające rozsiały proces nowotworowy. Często towarzyszy im powiększenie zaotrzewnowych węzłów chłonnych. Sarkoidoza wątroby rzadko doprowadza do nadciśnienia wrotnego, niewydolności wątroby i śmiertelności z powodu zaburzeń czynności tego narządu (50).

Śledziona zajęta jest przez zmiany sarkoidalne u 25-60% chorych. Jednak objawy występują zaledwie u 2% pacjentów. Niekiedy może dojść do powiększenia śledziony oraz pancytopenii. Często jest równoczesne występowanie powiększenia wątroby, węzłów zaotrzewnowych i podwyższenie stężenia enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (51).

TABELA 3 Zalecane badania u pacjenta z podejrzeniem sarkoidozy (56)

<ul style="list-style-type: none"> Wywiad (zawodowa i środowiskowa ekspozycja), objawy
<ul style="list-style-type: none"> Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> Badanie radiologiczne klatki piersiowej
<ul style="list-style-type: none"> Testy czynnościowe układu oddechowego , spirometria, DLCO
<ul style="list-style-type: none"> Badanie morfologiczne krwi
<ul style="list-style-type: none"> Badania biochemiczne surowicy (ALAT, AspAT, BUN, fosfataza alkaliczna, kreatynina, stężenie wapnia)
<ul style="list-style-type: none"> Badanie moczu
<ul style="list-style-type: none"> Badanie ECG
<ul style="list-style-type: none"> Badania okulistyczne
<ul style="list-style-type: none"> Test tuberkulinowy

Sarkoidoza narządu ruchu

Zmiany w układzie kostnym dotyczą u 1-14% pacjentów z sarkoidozą. Najczęściej zajęte są paliczki środkowe i dystalne stóp i rąk. Objawy kliniczne to sztywność, obrzęk i ból zajętych okolic. Zmiany radiologiczne mają charakter litycznych ubytków o wielkości 2-4

mm, osteopenicznych rozrzedzeń, zmian siateczkowatych lub obraz plastra miodu. Diagnostyka polega na badaniach radioizotopowych oraz badaniach tomograficznych (52). U ~25% chorych pojawia się zapalenie stawów, najczęściej kolanowych, skokowych, łokciowych, nadgarstkowych lub drobnych stawów dłoni i stóp. Zmiany te nie doprowadzają do destrukcji stawów, ustępują nie pozostawiając widocznych śladów. Objawy kliniczne ze strony mięśni występują bardzo rzadko. Należą do nich bóle mięśni i osłabienie siły mięśniowej. W mięśniach znajduje się ziarniniaki sarkoidalne.

Sarkoidoza skóry

U około 25% sarkoidoza chorych dotyczy skóry. Najczęstszą zmianą jest rumień guzowaty występujący symetrycznie na częściach wyprostnych kończyn. Towarzyszą mu bóle stawów, głównie skokowych i podwyższona temperatura. Rumień guzowaty w ciągu kilku tygodni ustępuje samoistnie. Inne zmiany skórne mają zazwyczaj charakter przewlekły i należą do nich toczeń odmrozinowy, tarczki, wykwity plamisto-grudkowe i blizny sarkoidalne. Tarczki najczęściej pojawiają się na twarzy, pośladkach, kończynach. Zmiany plamisto-grudkowe występują na twarzy, plecach i kończynach i często obserwuje się współistnienie zapalenia tęczówki i ślinianek.

Sarkoid odmrozinowy (lupus pernio) to twarde nacieki skóry nosa, policzków, warg i małżowin usznych. Ta postać sarkoidozy skóry źle rokuje ponieważ łączy się z przewlekłą, włókniejącą postacią sarkoidozy płuc (53).

Sarkoidoza układu nerwowego

Objawy kliniczne ze strony układu nerwowego pojawiają się u mniej niż 10% pacjentów z sarkoidozą, ale badania autopsyjne wykazują, że ten układ może być zajęty u 25% chorych. Zajęte są głównie nerwy czaszkowe, szczególnie nerw twarzowy. Zmiany występują jedno- lub obustronnie i we wczesnej fazie choroby ustępują samoistnie u 80% chorych. Często objawy neurologiczne mogą wyprzedzać rozpoznanie diagnozy lub mogą być jedynym jej objawem. Proces zapalny obejmować może podwzgórze, przysadkę, skrzyżowanie nerwów wzrokowych oraz opony mózgowo-rdzeniowe, dając objawy w postaci zaburzeń widzenia lub niedoczynności przysadki. Rzadko zajęte są rdzeń kręgowy i nerwy obwodowe.

Śródczaszkowe masy patologiczne o charakterze guza wymagają różnicowania z pierwotnym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego.

Śmiertelność w sarkoidozie układu nerwowego dochodzi do 10%, a większość pacjentów dobrze reaguje na leczenie glikokortykosteroidami. W diagnostyce sarkoidozy ośrodkowego układu nerwowego stosuje się tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny z gadolinem, ale zawsze należy dążyć do potwierdzenia histopatologicznego. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się limfocytozę, zwiększony stosunek CD4+/CD8+ i podwyższone stężenie białka oraz podwyższone stężenie enzymu konwertującego angiotensynę, lizozymu i β 2-makroglobuliny (54).

Sarkoidoza nerek i gospodarka wapniowa

Sarkoidoza nerek występuje w postaci zapalenia śródmiąższowego. Często obserwuje się zaburzenia metabolizmu wapnia, związane z jego wzmożonym wchłanianiem w jelitach, spowodowanym wysokim stężeniem 1,25-dihydroksykalcyferolu, wytwarzanego przez makrofagi w ziarniniakach. Następstwem tego zjawiska u około 20% pacjentów jest hiperkalcemia, a u 50% chorych hiperkalcuria. Zmiany mogą doprowadzić do kamicy nerkowej i przewlekłej niewydolności nerek. Podwyższenie stężenia wapnia we krwi

występuje częściej u osób poniżej 50 roku życia ze współistniejącą sarkoidozą pozapłucną oraz dwa razy częściej u kobiet (55).

Sarkoidoza górnych dróg oddechowych

Zapalenie sarkoidalne dotyczy głównie błony śluzowej nosa, co daje uczucie „blokady nosa”. Rzadziej zajęte są migdałki podniebienne lub krtań, w której zmiany dotyczą nagłośni i okolicy wokół strun głosowych, powodując objawy, takie jak świszczący oddech, duszność i chrypka. Dramatycznie przebiega niedrożność górnych dróg oddechowych wywołana masami sarkoidalnymi.

Sarkoidoza ślinianek

Dotyczy głównie ślinianek przyusznych. Przebieg zapalenia jest najczęściej bezobjawowy i samo ograniczający się. Powiększenie ślinianek i zapalenie błony naczyniowej oka określone zostało jako zespół Heefordta. U około połowy tych pacjentów występuje także porażenie nerwu twarzowego i zaburzenia smaku oraz nadwrażliwość słuchowa. U około 10% chorych z zajętymi śliniankami i gruczołami łzowymi rozwija się zespół suchości błon śluzowych.

Sarkoidoza innych narządów

Sarkoidoza może także dotyczyć różnych odcinków przewodu pokarmowego, ale najczęściej żołądka. Zmiany sarkoidalne podwzgórza objawiają się moczówką prostą. Rzadko zmiany te pojawiają się w gruczole tarczowym, czy w rdzeniu nadnerczy, dając niedoczynność tego gruczołu dokrewnego. Ziarniniaki wykrywano także w żeńskich i męskich narządach rozrodczych. W przebiegu sarkoidozy mogą pojawiać się łagodne zmiany we krwi obwodowej, takie jak limfopenia, małopłytkowość, czy niedokrwistość.

Strategia diagnostyczna w rozpoznawaniu sarkoidozy

Rozpoznanie sarkoidozy zostaje ustalone na podstawie zespołu charakterystycznych objawów klinicznych i radiologicznych oraz obecności nieserowaciejących ziarniniaków w materiale z biopsji po wykluczeniu innych chorób, które mają podobny obraz kliniczny oraz zmiany histologiczne.

W oparciu o wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS – American Thoracic Society) rozpoznanie sarkoidozy powinno obejmować (56):

- **histologiczne potwierdzenie rozpoznania**
- **ocenę rozległości i ciężkości procesu z uwzględnieniem postaci pozapłucnych**
- **określenie czy toczący się proces chorobowy ma charakter stabilny czy postępujący**
- **ustalenie czy wdrożenie leczenia przyniesie korzyść choremu**

Badanie patomorfologiczne

Spełnia bardzo ważną rolę. Obok materiału pobranego z układu oddechowego przydatna może być biopsja zajętych węzłów chłonnych i skóry, ale tylko z miejsca zmian ziarniniakowych. Nie wykonuje się biopsji z rumienia guzowatego, gdyż tam nie umiejscawiają się ziarniniaki sarkoidalne. W przypadku podejrzenia pozapłucnego umiejscowienia choroby wykonuje się biopsję wątroby, ślinianek, mięśni, gruczołów łzowych lub spojówek (40).

Wykrycie ziarniniaków tylko w jednym z narządów nie jest wystarczające do postawienia rozpoznania, ponieważ nie są one zmianami swoistymi dla tej choroby.

Należy więc wykluczyć inne choroby ziarniniakowe, głównie gruźlicę, ale także berylozę, histoplazmozę, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, czy choroby dające odczyny sarkoidalne, do których należą zakażenia i nowotwory. Podstawowe znaczenie w diagnostyce sarkoidozy ma badanie radiologiczne klatki piersiowej i HRCT (40).

Inne badania diagnostyczne

Pomocne w diagnostyce sarkoidozy może być stwierdzenie nieprawidłowości w gospodarce wapniowej, czy dwukrotny wzrost enzymu konwertującego angiotensynę, co dotyczy nawet 60% chorych na sarkoidozę. Nie można także pominąć badania okulistycznego z użyciem lampy szczelinowej mającego na celu wykluczenie ocznej postaci choroby.

Badaniem koniecznym jest ultrasonografia jamy brzusznej, pozwalająca na ocenę wątroby, śledziony i węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Inne ważne badania to EKG oraz badanie ultrasonograficzne lub radiologiczne stawów, badanie czynnościowe układu oddechowego oraz odczyn tuberkulinowy, który może pomóc w różnicowaniu sarkoidozy i gruźlicy.

Ujemny odczyn tuberkulinowy przeczy gruźlicy, a potwierdza sarkoidozę.

W zakresie podstawowych badań laboratoryjnych wykonuje się morfologię krwi i określa się stężenie wapnia w moczu i w surowicy, stężenie aminotransferaz, kreatyniny i mocznika.

Przebieg kliniczny, rokowanie

Sarkoidoza może przebiegać bezobjawowo i wtedy choroba może być wykryta przypadkowo np. po wykonaniu badania radiologicznego klatki piersiowej.

Dość często badanie to wykonuje się z powodu wyraźnych objawów klinicznych, takich jak kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej. Czasami są to objawy nawracających infekcji układu oddechowego. Natomiast objawy, takie jak stany podgorączkowe, poty, chudnięcie nasuwają podejrzenie gruźlicy lub raka płuca.

Wtedy badanie radiologiczne klatki piersiowej stanowi pierwsze badanie diagnostyczne. Stwierdzenie zmian radiologicznych powinno uruchomić następane badania diagnostyczne, wśród których badania patomorfologiczne stanowią niezwykle ważny krok w rozpoznaniu sarkoidozy. Zmiany te nakazują zawsze wykonanie badań mikrobiologicznych w kierunku poszukiwania prątków gruźlicy.

Klinicznie, jak pisałam wcześniej, sarkoidoza występuje w dwóch postaciach: ostrej i przewlekłej. Ostra postać choroby czyli zespół Löfgrena, występuje częściej u osób młodych i dotyczy około 5% wszystkich przypadków chorobowych. W około 80% przypadków tej postaci choroby dochodzi do samoistnego ustąpienia objawów i zmian radiologicznych bez konieczności leczenia systemowego (56). Przewlekła postać sarkoidozy dotyczy osób w starszym wieku, u których stwierdza się obecność zmian skórnych, ocznych i kostnych, a zmiany płucne są częściej bardziej zaawansowane. Postać przewlekła dotyczy od 10 do 30% (57,58).

Sarkoidoza, w ponad połowie przypadków, trwa od roku do 3 lat, u pozostałej części pacjentów mniej niż 5 lat, a rzadko dłużej niż 10 lat. Wskaźnikami prognostycznymi pozostają rozległość zmian chorobowych oraz stadium zaawansowania w momencie

rozpoznania. Cięższy i bardziej długotrwały przebieg występuje u rasy czarnej, w wieku powyżej 40 lat, w przypadku obecności tocznia odmrozinowego, zapalenia tęczy, umiejscowienia kostnego, nosowego, zajęcia serca i układu nerwowego, występowania hiperkalcemii i kamicy nerkowej, a także w III i IV stadium zmian płucnych.

Naturalny przebieg choroby jest często zmieniony przez stosowane systemowo glikokortykosteroidy. Zalecane są one głównie chorym z rozległymi zmianami płucnymi oraz z zajęciem innych narządów (59). Leczenie systemowymi glikokortykosteroidami dotyczy 30-50% chorych na sarkoidozę (60). Większość z nich miała poprawę lub stabilizację procesu. Jednak u części dorosłych przy zmniejszaniu dawki leków lub ich odstawieniu, następowało pogorszenie przebiegu choroby. Przyczyną zgonu jest zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, serca oraz niewydolność oddechowa, dotyczy to 1-5% chorych (61). W Japonii 77% zgonów wynikało z zajęcia serca, a w Stanach Zjednoczonych większość zgonów była następstwem zajęcia układu oddechowego, 15-50% zgonów wynikało z powikłań kardiologicznych (62,63)

Leczenie

Leczenie sarkoidozy systemowymi glikokortykosteroidami po raz pierwszy przeprowadzono w 1951 roku. Leczenie systemowymi glikokortykosteroidami jest wskazane w sarkoidzie serca, układu nerwowego, nerek i narządu wzroku oraz w złośliwej hiperkalcemii.

Zespół Löfgrena jest wskazaniem do podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub kolchicyny przez kilka tygodni, rzadziej stosuje się glikokortykosteroidy. W postaci płucnej w stadium zaawansowanym II i III zarówno wtedy, gdy choroba przebiega bezobjawowo, jak i u tych, u których stwierdza się zmiany w badaniach czynnościowych płuc i w obrazie radiologicznym leczenie systemowymi glikokortykosteroidami jest także zalecane. W stadium I leczenie nie jest rutynowo stosowane.

Leczenie rozpoczyna się od 20-40 mg prednizonu na dobę, bądź od 40-80mg jego ekwiwalentu co drugi dzień (64). Łagodzi ono objawy kliniczne choroby, powoduje ustępowanie zmian w obrazie radiologicznym płuc, poprawia wentylację. W sarkoidzie serca, układu nerwowego, nerek, oka i krtani zwykle zaleca się prednizolon w dawce 1mg/kg masy ciała. Po 4 tygodniach do 3 miesięcy leczenia dawki należy stopniowo zmniejszać, jeśli wyniki leczenia przy użyciu badań radiologicznych i czynnościowych płuc wskazują na cofanie się procesu chorobowego. U tych pacjentów stopniowo zmniejsza się dawkę prednizonu o około 5 mg co 4-8 tygodni. Leczenie sarkoidozy należy stosować przez co najmniej 12 miesięcy a u niektórych chorych, u których obserwuje się nawroty, bywa konieczne stosowanie małych dawek glikokortykosterydów przez wiele lat (65).

W łagodnych izolowanych zmianach skórnych, w hiperkalcemii i zapaleniu stawów stosuje się leki przeciwmalaryczne (arechina). Jednak ich skuteczność jest niewielka. Leków przeciwmalarycznych – chlorochiny i hydroksychlorochiny nie należy stosować w sarkoidzie oka lub gdy istnieją inne choroby siatkówki. Zalecana dawka to 400mg na dobę. Aminochinolony mogą być skuteczne w leczeniu hiperkalcemii. W leczeniu sarkoidozy płucnej oraz pozapłucnej, a szczególnie wtedy, gdy proces obejmuje skórę, oczy, układ nerwowy i mięśniowo-szkieletowy znajduje także zastosowanie metotreksat w dawce 10-15mg doustnie raz w tygodniu, ale u około 10% pacjentów otrzymujących ten lek przez ponad dwa lata występuje uszkodzenie wątroby. Mechanizm działania metotraksatu polega prawdopodobnie na hamowaniu TNF- α . Lek ten stosuje się pojedynczo lub w połączeniu z glikokortykosteroidami. W przypadku oporności na glikokortykosteroidy zaleca się także azatioprynę w dawce 2mg/kg masy ciała (66). Lek ten jest względnie bezpieczny i skuteczny jako czynnik immunosupresyjny.

Azatiopryna jest szczególnie zalecana w ciężkiej sarkoidozie płuc i ośrodkowego układu nerwowego. W leczeniu tocznia odmrozinowego niereagującego na inne leki można podjąć próbę leczenia talidomidem, ale lek ten wywołuje wiele poważnych objawów niepożądanych (67). Jego działanie sprowadza się do blokowania TNF- α . Inhibitory TNF- α wykazują skuteczność u niewielkiego odsetka chorych z toczniem, zapaleniem tęczówki i zajęciem układu nerwowego. Ostatnio wykazano również krótkotrwałą skuteczność infliximabu (68). Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko TNF- α , które jak wykazano może być skuteczne w leczeniu odpornej na glikokortykosteroidy sarkoidozy płucnej i pozapłucnej.

Podczas leczenia sarkoidozy należy rozważyć leczenie wspomagające obejmujące: dietę niskowapniową, unikanie słońca, tlenoterapię, objawowe leki nasercowe, substytucję hormonalną i leki przeciwdrgawkowe. U osób ze skrajnie zaawansowanym włóknieniem płuc należy rozważyć transplantację tego narządu. □

Piśmiennictwodostępne w redakcji.

Pracę nadesłano. 2012.06.18
Zaakceptowano do druku. 2012.06.26

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)