

*Anna Goljan\**, *Elżbieta Puścińska*, **Dobiesław Zych**, *Jan Zieliński*

z Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Zieliński

## SARKOIDOZA RODZINNA W POLSCE: ANALIZA OBRAZU KLINICZNEGO CHOROBY ORAZ UWARUNKOWAŃ ŚRODOWISKOWYCH

### FAMILIAL SARCOIDOSIS IN POLAND: CLINICAL CHARACTERISTICS AND ENVIRONMENTAL ASPECTS

**Summary:** Sarcoidosis is a systemic disease of undetermined etiology although it can be related to genetic or environmental factors or both. We investigated 19 polish caucasian families with at least two affected relatives and healthy families members in order to evaluate the clinical aspects of familial sarcoidosis and the influence of environmental factors. We have found three types of familial sarcoidosis: 10 sib pairs, 1 sib triplet, 5 parent offspring pairs and one case of sarcoidosis in cousins. Most of sarcoidosis cases were histologically proved. A high frequency of chronic onset of the disease, chronic form with extrapulmonary sarcoidosis and fibrosis were observed. In only three families the course of the disease was similar in both affected relatives. There was no specific environmental agent found that could be related to the development of the disease. We concluded that it may be possible that familial sarcoidosis can have poorer prognosis than non-familial form, but there is no epidemiological data available about the clinical aspects of sarcoidosis in Poland. The clinical aspects of familial sarcoidosis can suggest the inherited susceptibility to the disease. The etiologic extrinsic factor has not been identified, but it doesn't exclude its role in the pathogenesis.

**Key words:** familial sarcoidosis, environmental factors, siblings and parents analysis, relation to sex, onset, resolution, activity.

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 11-12, 510-522

#### Wstęp

Sarkoidoza jest przewlekłą chorobą wielonarządową, której charakterystyczną cechą histopatologiczną jest obecność niesierowaciejących ziarniakiów w zajętych przez proces chorobowy tkankach i narządach. Ziarniaki sarkoidalne najczęściej spotyka się w układzie oddechowym, a zmiany są widoczne na klasycznych radiogramach klatki piersiowej pod postacią powiększonych węzłów chłonnych wnek i śródpiersia i/lub rozsianych zmian w płucach. Najczęściej chorują ludzie młodzi, między 30 a 40 r. ż. (14). Częściej choroba dotyczy kobiet (14).

W zależności od lokalizacji i charakteru zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej wyróżnia się cztery stadia choroby (14). Choroba może mieć ostry początek i ujawniać się pod postacią zespołu Loefgren'a (13,14). Częściej chorobę wykrywa się przypadkowo, bez objawów podmiotowych ze strony układu oddechowego, przy okazji okresowych kontrolnych badań radiologicznych

\*Autorka nadal prowadzi badania nad sarkoidozą rodzinną. Będzie bardzo wdzięczna za umożliwienie badań rodzin z sarkoidozą będących pod opieką czytających ten artykuł

klatki piersiowej (13). Z tego powodu częstość występowania choroby jest trudna do określenia i ma charakter orientacyjny, chociaż wykazano, że zmienia się w zależności od badanej grupy etnicznej (13).

Celem pracy była ocena klinicznego obrazu sarkoidozy występującej rodzinnie krewnych oraz analiza uwarunkowań środowiskowych mogących mieć związek z zachorowaniem.

### **Materiał i metoda**

Badaniami objęto rodziny, pochodzące z całej Polski, w których sarkoidoza wystąpiła przynajmniej u dwóch krewnych. Poszukiwanie takich rodzin było prowadzone między 1994 r., a 1998 r. Do kierowników Wojewódzkich Poradni Gruźlicy i Chorób Płuc rozsyłano ankiety, z prośbą o wyszukanie takich rodzin. Podobne poszukiwania prowadzono wśród pacjentów zarejestrowanych w Poradni Sarkoidozy przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc. W ten sposób w całej Polsce odnaleziono 23 takie rodziny. Cztery rodziny odmówiły uczestnictwa w badaniach.

W badaniach wzięło udział 19 rodzin, do których należało 39 osób – najbliższych krewnych, u których rozpoznano sarkoidozę oraz 90 zdrowych najbliższych krewnych, którzy wyrazili zgodę na wykorzystanie informacji o ich stanie zdrowia.

W dwóch rodzinach tylko jedna osoba, z dwu u których rozpoznano sarkoidozę, mogła uczestniczyć w badaniach. Pozostałych dwoje krewnych, u których w przeszłości rozpoznano sarkoidozę nie żyło w chwili rozpoczęcia badań. W jednej rodzinie była to matka, w drugiej – ojciec pacjentki.

Do najbliższych krewnych zaliczono rodzeństwo chorych na sarkoidozę, ich rodziców oraz dzieci. W jednej rodzinie, w której sarkoidoza wystąpiła u braci ciotecznych, do udziału w badaniu zaproszono najbliższych krewnych obu chorych.

Nie wszyscy zdrowi krewni wyrazili chęć wzięcia udziału w badaniach lub z przyczyn obiektywnych nie mogli w nich uczestniczyć. Informacje o stanie ich zdrowia, uzyskano, za zgodą zainteresowanych, od ich krewnych. Jeśli nie wyrazili takiej zgody zostali pominięci w analizie wyników.

O 31 osobach spokrewnionych z chorymi na sarkoidozę, którzy nie mogli wziąć udziału w badaniach wiadomo jedynie, na podstawie informacji udzielonych przez pozostałych członków rodzin, że nie chorowali oni na sarkoidozę ani na gruźlicę. Nie ma jednak informacji czy i z jaką częstością byli poddawani kontrolnym badaniom okresowym (w tym również radiologicznym).

W 7 rodzinach na badania zgłosili się wszyscy najbliżsi krewni. W 6 rodzinach nie zbadano po jednym z żyjących najbliższych krewnych: czworo dzieci oraz dwoje rodzeństwa. W dwóch rodzinach nie zbadano 4 zdrowych członków rodziny, a w dwóch – 8 zdrowych krewnych. W jednej rodzinie w badaniu wzięły udział tylko dwie chore siostry. Informacje o zdrowych krewnych uzyskano za ich pośrednictwem. W dwóch rodzinach informacje o zdrowych krewnych uzyskano od chorych na sarkoidozę. Rodziny te nie brały udziału w badaniach genetycznych. W analizie nie uwzględniono nie żyjących najbliższych krewnych należących do 14 rodzin (w sumie 26 osób).

Na podstawie ankiet uzyskano informacje o zawodzie wykonywanym przez pacjentów oraz przez zdrowych członków rodzin, o środowisku życia i pracy, hodowaniu zwierząt oraz narażeniu na działanie szkodliwych substancji organicznych i nieorganicznych.

Analizując przebieg choroby każdego chorego brano pod uwagę następujące parametry kliniczne: wiek w chwili włączenia do badania czyli pobrania krwi do badań genetycznych, wiek w chwili ustalenia rozpoznania, okres obserwacji (czas od chwili ustalenia rozpoznania lub poja-

wienia się dolegliwości do ostatniej kontroli lekarskiej i pobrania krwi do badań genetycznych), obecność i charakter dolegliwości na początku choroby oraz w chwili pobrania krwi do badań genetycznych. Określono stadium radiologiczne choroby na początku oraz pod koniec obserwacji na podstawie aktualnego zdjęcia radiologicznego i dostępnych zdjęć archiwalnych lub na podstawie opisu dynamiki procesu radiologicznego w dokumentacji chorego.

W analizie klinicznego przebiegu schorzenia oparto się na informacjach uzyskanych od lekarza prowadzącego, od pacjenta, lub na podstawie danych z jego historii choroby udostępnionej przez lekarza prowadzącego.

Oceniono dynamikę procesu chorobowego na podstawie wywiadu badania przedmiotowego i badań dodatkowych oraz dolegliwości ze strony innych narządów i układów, ze szczególnym uwzględnieniem cech świadczących o pozapłucnej lokalizacji sarkoidozy.

U każdego chorego wykonano EKG i USG jamy brzusznej. W razie uzasadnionych dolegliwościami i badaniem fizykalnym podejrzeń sarkoidozy pozapłucnej pacjenci mieli wykonane dodatkowe badania specjalistyczne takie jak biopsja skóry, badanie ultrasonograficzne i izotopowe serca, specjalistyczne badanie neurologiczne lub badanie okulistyczne.

U każdego chorego wykonano podstawowe badania laboratoryjne krwi oraz określono stężenie enzymu konwertującego angiotensynę (ACE).

Od każdego chorego zebrano wywiad środowiskowy ze szczególnym uwzględnieniem warunków mieszkania i pracy (środowisko miejskie lub wiejskie), narażenia na działanie szkodliwych związków organicznych lub nieorganicznych i kontakt z zwierzętami domowymi lub hodowlanymi.

Podobną ankietę, z uwzględnieniem tych samych czynników środowiska życia i pracy, opracowano dla zdrowych członków rodzin. Ponadto w wywiadzie chorobowym zbieranym od zdrowych krewnych zwrócono szczególną uwagę na wykonywanie corocznych radiologicznych badań klatki piersiowej.

W ten sposób u zdrowych członków rodzin z dużym prawdopodobieństwem udało się wykluczyć przebieg sarkoidozy o bezobjawowym przebiegu. Osoby, które w ciągu ostatniego roku przed wzięciem udziału w badaniu nie miały wykonanego radiogramu klatki piersiowej zostały mu poddane w celu wykluczenia aktualnie toczącego się procesu sarkoidalnego. Badania tego nie wykonano u dzieci i młodzieży poniżej 16 r. ż.

### **Podstawy ustalania rozpoznania sarkoidozy**

U 30 z 39 pacjentów rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym. U pozostałych 9 chorobę rozpoznano na podstawie obrazu radiologicznego klatki piersiowej i charakterystycznego przebiegu klinicznego.

U 9 pacjentów rozpoznanie ustalono na podstawie badania histologicznego błony śluzowej oskrzela, u 6 – wycinka płuca z przezoskrzelowej biopsji płuca, u 5 – z węzłów chłonnych pobranych podczas mediastinoskopii, u 2 z wycinków płuca pobranych podczas otwartej biopsji płuca i u 1 – podczas videotorakoskopii. U 2 chorych pobrano do badania histopatologicznego zmiany skórne: guzek w bliźnie pooperacyjnej i guzek w okolicy czołowej, (osoby te należały do różnych rodzin). Rozpoznanie sarkoidozy ustalono na podstawie badania węzłów chłonnych pachowych u jednej osoby i nadobojczykowych u dwóch chorych. Biopsję Daniela wykonano u dwóch chorych, w tym jedna miała już rozpoznaną sarkoidozę na podstawie badania błony śluzowej oskrzeli pobranej podczas bronchoskopii.

W 12 rodzinach rozpoznanie zostało potwierdzone histopatologicznie u wszystkich krewnych chorych na sarkoidozę. W pięciu rodzinach tylko

jedna osoba chora miała rozpoznanie potwierdzone badaniem histologicznym, u drugiej sarkoidozę rozpoznano na podstawie obrazu radiologicznego klatki piersiowej i przebiegu klinicznego. W dwóch rodzinach u obu krewnych chorobę rozpoznano na podstawie obrazu radiologicznego i przebiegu klinicznego.

Spośród 9 osób bez potwierdzenia histopatologicznego sarkoidozy u 4 pacjentów choroba miała początek ostry (z zespołem Loefgrena), u 5 chorych doszło do całkowitej remisji radiologicznej i klinicznej, u dwóch osób, u których początek był przewlekły zmiany rozsiane utrzymywały się, choć uległy częściowej remisji, u jednej osoby z przewlekłym początkiem choroby zmiany rozsiane częściowo ustąpiły, ale pojawiło się włóknienie, a u jednej osoby zmiany rozsiane nie wykazywały dynamiki na kolejnych radiogramach klatki piersiowej.

Za okres obserwacji przyjęto czas jaki upłynął między ustaleniem rozpoznania sarkoidozy a spotkaniem z pacjentami w celu oceny aktualnego stanu zdrowia oraz zebrania wywiadu środowiskowego.

Za koniec okresu obserwacji przyjęto czas przeprowadzenia obecnej analizy.

## **Wyniki**

### **Charakterystyka rodzin**

W 16 rodzinach sarkoidoza ujawniła się u dwojga najbliższych krewnych: w 11 rodzinach u najbliższego rodzeństwa, w 5 rodzinach w pokoleniach rodziców i dzieci.

W jednej rodzinie sarkoidoza wystąpiła u dwóch braci ciotecznych.

W dwóch rodzinach jedno z krewnych chorych na sarkoidozę nie żyło podczas kwalifikowania rodzin do badań. W jednym przypadku była to matka, w drugim – ojciec pacjentki.

W 5 rodzinach choroba wystąpiła u rodzeństwa odmiennej płci (siostry i brata). W 5 rodzinach u rodzeństwa tej samej płci: w 3 rodzinach choroba wystąpiła u dwóch sióstr, a w 2 rodzinach u dwóch braci.

W jednej rodzinie sarkoidoza wystąpiła u trzech sióstr.

W trzech rodzinach choroba wystąpiła u matki i u syna, w trzech – u matki i u córki.

W jednej rodzinie na sarkoidozę chorował ojciec (nie żyjący w chwili prowadzenia badań) oraz córka.

Najkrótszy okres obserwacji chorych członków rodzin wynosił 3 miesiące, najdłuższy 498 miesięcy (41,5 roku). Średni okres obserwacji chorych na sarkoidozę rodzinną wynosił prawie 6 lat (70,3 miesięcy).

### **Płeć i wiek**

W grupie chorych na sarkoidozę krewnych było 24 kobiety (61,5%) i 15 mężczyzn (38,5%). W grupie analizowanych zdrowych członków rodzin było 25 kobiet, 22 mężczyzn i 43 dzieci.

Włóknienie płuc opisywano także u dwóch nieżyjących pacjentów, a wiadomości na temat przebiegu ich choroby uzyskano od żyjących krewnych oraz na podstawie zachowanej dokumentacji.

U jednej z tych osób (kobieta) zmiany radiologiczne miały charakter stabilny i nie wymagały leczenia steroidami w okresie przed zgonem. Przyczyną śmierci było pęknięcie tętniaka mózgu.

Druga osoba (mężczyzna) miał rozpoznawaną i leczoną Enkortonem sarkoidozę wielonarządową. Poza układem oddechowym doszło do zajęcia wątroby i śledziony, co było potwierdzone dwukrotną biopsją wątroby. Chory wymagał dużych dawek leków. Przyczyną śmierci była niewydolność oddechowa oraz powikłania po przewlekłej steroidoterapii.

U 15 osób doszło do całkowitej remisji zmian radiologicznych.

Podsumowując, to samo stadium radiologiczne choroby u obu krewnych pod koniec okresu obserwacji stwierdzono w 4 rodzinach: w dwóch rodzinach doszło do całkowitej remisji (u matki i córki oraz u matki i syna), a w dwóch rodzinach do włóknienia tkanki płucnej (u matki i u syna oraz u siostry i u brata). U chorych na sarkoidozę krewnych w pozostałych 15 rodzinach, pod koniec okresu obserwacji, stwierdzano różne stadium zaawansowania zmian radiologicznych w układzie oddechowym.

Biorąc pod uwagę dynamikę procesu, taki sam przebieg choroby obserwowano w trzech rodzinach. W jednej rodzinie (u matki i syna-rodzina 1) chorobę rozpoznano w stadium II i u obu osób doszło do włóknienia tkanki płucnej, mimo, że oboje chorych było leczonych Enkortonem. W drugiej rodzinie, choroba wystąpiła u matki i córki i miała taki sam ostry początek. W obu przypadkach nie wymagała ona leczenia i ustąpiła samoistnie. W ostatniej z omawianych rodzin u siostry i u brata chorobę rozpoznano w stadium II i u obu krewnych doszło do włóknienia tkanki płucnej, mimo że brat był leczony Encortonem. Siostra nie była poddana kortykosteroidoterapii.

W pozostałych rodzinach przebieg choroby był odmienny u spokrewnionych osób.

U 21 osób stężenie ACE w surowicy było podwyższone  $> 58,5$  j, u 15 osób w surowicy było prawidłowe  $< 58,5$  j. U jednej pacjentki badania tego nie wykonano z przyczyn technicznych.

### **Środowiskowe uwarunkowania zachorowania na sarkoidozę – chorzy i zdrowi członkowie rodzin.**

W chwili zachorowania 21 osób (53,8%) było pracownikami umysłowymi, a 18 osób (46,2%) wykonywało pracę fizyczną.

W chwili rozpoznania choroby 4 pacjentów (10,2%) wykonujących pracę fizyczną było narażonych na działanie czynników szkodliwych dla zdrowia; 2 osoby pracowały w fabrykach produkujących lakiery i farby, jedna pracowała w zakładzie przy szlifowaniu szkła, jedna przy produkcji papieru.

Wśród wszystkich zbadanych osób w chwili rozpoznania sarkoidozy żaden z pacjentów nie wykonywał tego samego zawodu, ani nie przebywał w tym samym środowisku co jego chory na sarkoidozę krewny. Biorąc pod uwagę zdrowych członków rodzin ten sam zawód co chory krewny wykonywało 12 osób (w 5 rodzinach). W rodzinie 8 dwóch braci było kierowcami (podobnie jak cho-

rzy bracia), w rodzinie 9 cztery osoby pracowały na roli (matka i trzech braci – podobnie jak chory na sarkoidozę brat), w rodzinie 11 -jedna osoba (matka) prowadziła gospodarstwo rolne razem z chorym na sarkoidozę. Siostra tego pacjenta, również chora na sarkoidozę, była fryzjerką i mieszkała w innym mieście w momencie zachorowania. W rodzinie 13 brat chorego na sarkoidozę rodzeństwa był hydraulikiem i wspólnie z bratem (chorym na sarkoidozę) prowadził prywatną firmę. Warunki pracy obu braci (zdrowego i chorego) były dokładnie takie same, natomiast siostra chorego na sarkoidozę była urzędnikiem w banku. W rodzinie 18 czworo rodzeństwa (dwie siostry i dwóch braci) pacjentki z sarkoidozą było rolnikami i ich praca miała ten sam charakter co chorej na sarkoidozę matki (która w momencie zachorowania prowadziła własne gospodarstwo). Pacjentka ta jako jedyna z rodziny mieszkała w mieście i w chwili rozpoznania sarkoidozy była urzędnikiem, a ze środowiskiem wiejskim miała kontakt sporadyczny, przy okazji wizyt rodzinnych. W pozostałych rodzinach wszyscy krewni (zdrowi i chorzy) wykonywali różne zawody, chociaż podobny charakter pracy (biurowy) stwierdzono w 7 rodzinach.

### **Omówienie wyników**

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych wśród członków 19 polskich rodzin z sarkoidozą stwierdzono, że sarkoidoza rodzinna występuje częściej wśród rodzeństwa (12 rodzin) niż wśród rodziców i dzieci (7 rodzin). Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy analizowali charakter kliniczny sarkoidozy rodzinnej (3,6,11,18,26,31-36).

Niektórzy autorzy donoszą o częstszym zachorowaniu na sarkoidozę u rodzeństwa odmiennej płci (21,32), inni opisują występowanie choroby u krewnych tej samej płci (4,32). W zbadanym materiale chorych liczba par krewnych tej samej płci i płci odmiennej była taka sama w przypadku zachorowania wśród rodzeństwa. Jeśli jednak uwzględnimy wszystkie rodziny, to choroba nieznacznie częściej wystąpiła u krewnych tej samej płci (10 rodzin) niż odmiennej (9 rodzin), ale różnica ta wydaje się być nieistotna.

W zbadanej grupie była jedna rodzina, w której zachorowały trzy siostry, jedna rodzina, w której choroba dotyczyła dwóch braci ciotecznych oraz jedna rodzina, w której chorował ojciec i córka. Nie było ani jednego przypadku zachorowania wśród bliźniąt.

Wyniki badań nad rodzinnymi zachorowaniami na sarkoidozę wskazują, że choroba rzadko występuje w trzech pokoleniach (17) oraz rzadko występuje u dalszych krewnych (4,6,11,29,32). Podobne wnioski można wyciągnąć na podstawie badań przeprowadzonych wśród członków polskich rodzin.

Zachorowanie trzech i więcej członków tej samej rodziny jest rzadkie (19). Wśród przypadków opisanych przez innych autorów istnieją pojedyncze doniesienia o zachorowaniu więcej niż dwóch członków jednej rodziny (2,18,29). Podobnie rzadko spotyka się chorobę wśród kuzynów (9).

Podobnie jak w innych grupach etnicznych (4,6,21,32), również w polskich rodzinach, kobiety częściej zapadały na sarkoidozę. Zbliżony do obserwowanego przez innych autorów w różnych grupach etnicznych jest też stopień pokrewieństwa między krewnymi chorującymi na sarkoidozę. Nie obserwowano zachorowania wśród niespokrewnionych członków rodzin.

Wśród opisanych na świecie przypadków zachorowania niespokrewnionych członków rodzin sarkoidoza najczęściej dotyczyła małżonków, ale zjawisko to jest rzadkie (6,9,21,32). Niektórzy autorzy uważają, że zachorowanie kilku krewnych z tej samej rodziny lub wystąpienie choroby u małżonków jest związane z narażeniem na działanie „czynnika transmisyjnego” (2). Inni sądzą, że rzadko spotykane zachorowanie wśród niespokrewnionych członków rodzin jest dowodem genetycznego uwarunkowania choroby (4,21,18).

Za obecnością „czynnika transmisyjnego” odpowiedzialnego za zachorowanie wśród członków tej samej rodziny może również świadczyć, stwierdzane przez innych autorów (30), równoczesne zachorowanie krewnych. W zbadanym materiale polskich rodzin tylko w jednym przypadku dwoje rodzeństwa zachorowało w tym samym roku. Obie chore osoby z tej rodziny mieszkały w tej samej okolicy i wykonywały podobne zawody. Zdrowi krewni z tej rodziny mieszkali w tej samej okolicy co chorzy krewni, a warunki mieszkania i życia i były identyczne jak chorych krewnych. Wydaje się, że nawet jeśli istniał jakiś czynnik transmisyjny w tej rodzinie, to biorąc pod uwagę, że zachorowało tylko dwoje krewnych, można przypuszczać, że trafił on na sprzyjające podłoże genetyczne, które spowodowało nieprawidłową odpowiedź immunologiczną organizmu.

Wszyscy badani zdrowi dorośli krewni mieli wykonane zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, na podstawie którego wykluczono u nich sarkoidozę. Zebrano także dokładny wywiad środowiskowy od chorych i zdrowych krewnych, z uwzględnieniem czynników środowiska życia i pracy i narażenia na kontakt z różnymi antygenami, które mogłyby być odpowiedzialne za inicjację procesu chorobowego. Nie znaleziono wśród zdrowych i chorych członków rodzin narażenia na działanie żadnego wspólnego dla wszystkich czynnika, który mógłby być traktowany jako mający znaczenie etiopatogenetyczne. Biorąc pod uwagę, że większość chorych krewnych w chwili zachorowania mieszkała osobno, często również w tym samym środowisku co zdrowi krewni z tej samej rodziny, oraz uwzględniając, że nie było ani jednego przypadku zachorowania osób niespokrewnionych można sądzić, że wśród zbadanych krewnych chorych na sarkoidozę z polskich rodzin istotne znaczenie etiopatogenetyczne miał czynnik genetyczny.

Biorąc pod uwagę możliwość genetycznego uwarunkowania choroby interesujący jest przypadek zachorowania na sarkoidozę dwóch braci ciotecznych. Matki obu chorych na sarkoidozę były rodzonymi siostrami, które mieszkały w różnych regionach Polski, a obaj synowie wychowywali się z nimi. Mężczyźni zachorowali w wieku dojrzałym, kiedy obaj zamieszkali w Warszawie. Objawy choroby pojawiły się u nich w ciągu 2 lat, a wiek w momencie zachorowania był różny: 30 i 39 r.ż. Można przypuszczać, że obaj mężczyźni w podobny sposób zareagowali na zadziałanie jakiegoś nieznanego czynnika zewnętrznego. Przebieg choroby był u obu braci ciotecznych odmienny. U jednego rozpoznano sarkoidozę pozapłucną, u drugiego przebieg choroby był typowy i korzystny, zmiany radiologiczne miały tendencję do samoistnego ustępowania. Przypadek tej rodziny mógłby przemawiać za istnieniem czynnika genetycznego warunkującego ujawnienie się choroby, który był wspólny dla obu braci. Różny przebieg choroby mógł zależeć od innego czynnika.

Wyniki badań nad klinicznym obrazem sarkoidozy rodzinnej prowadzone w różnych grupach etnicznych wykazały, że sarkoidoza ujawnia się u krewnych w tym samym wieku oraz ma podobny początek i przebieg (2,16,19,29,32,34). Autorzy interpretowali te wyniki jako potwierdzające genetyczne tło choroby. W zbadanym materiale polskich rodzin tylko w jednym przypadku obserwowano zachorowanie na sarkoidozę w tym samym wieku u obojga rodzeństwa na przestrzeni jednego roku. W badaniach własnych tylko w 5 przypadkach obserwowano ujawnienie się choroby u krewnych, u których różnica wieku w chwili zachorowania nie przekraczała 5 lat. Początek choroby był bardzo podobny u krewnych należących do tej samej rodziny, jednak przebieg choroby i ewolucja zmian radiologicznych były najczęściej odmienne. Obserwacja ta jest niezgodna z doniesieniami innych badaczy na temat przebiegu klinicznego sarkoidozy wśród krewnych, ale nie zaprzecza istnieniu genetycznej predyspozycji do zachorowania.

Interesujące jest, że podobny początek i przebieg choroby dotyczył rodzin, w których sarkoidoza wystąpiła w pokoleniu rodziców i dzieci, natomiast odmienny jeśli ujawniła się u rodzeństwa. Można przypuszczać, że identyczny przebieg choroby u rodzica i dziecka jest związany z przekazaniem potomstwu przez chorego rodzica całego haplotypu odpowiedzialnego za ujawnienie się i przebieg choroby – stąd obserwowane podobieństwo klinicznego i radiologicznego przebiegu choroby w parach rodzic-dziecko.

W przypadku choroby wśród rodzeństwa krewni różnią się między sobą materiałem genetycznym odziedziczonym w połowie od matki, a w połowie od ojca. Rodzeństwo może odziedziczyć ten sam haplotyp warunkujący zachorowanie, ale różny drugi haplotyp decydujący o wygaśnięciu lub podtrzymywaniu procesu patologicznego. Wydaje się, że za taką interpretacją może przemawiać obserwowany identyczny przebieg choroby u bliźniat jednojajowych (1,10,15,22,24,27,28).

Sugerowano, że predyspozycja do zachorowania dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny, a choroba ujawnia się u homozygot (12,29). Własne obserwacje wskazują raczej, że sarkoidoza jest cechą uwarunkowaną wieloczynnikowo (7). Teoretycznie jest możliwe, że sama predyspozycja do zachorowania może być uwarunkowana genem autosomalnym recesywnym, dlatego chorują tylko ci członkowie rodzin, którzy są homozygotami. Biorąc jednak pod uwagę różnice w przebiegu choroby wśród zbadanych krewnych z tych samych rodzin wydaje się mało prawdopodobne, żeby ten sam gen miał tak różnorodną formę ekspresji (fenotyp). Bardziej prawdopodobne wydaje się, że naturalny przebieg choroby zależy od wielu czynników genetycznych, które być może są zlokalizowane w tej samej okolicy MHC i są przekazywane potomstwu zgodnie ze zjawiskiem niezrównoważenia sprzężeń. Rodzic przekazuje dziecku połowę swego materiału genetycznego. Jeśli materiał genetyczny uzyskany od drugiego (zdrowego) rodzica nie będzie posiadał genów mających właściwości protekcyjne, lub dominujące wobec tych, które warunkują zachorowanie, to dziecko jest obciążone dużym ryzykiem zachorowania. Mając ten sam materiał genetyczny co chory rodzic, powinien w taki sam sposób zareagować na czynnik inicjujący nieprawidłową odpowiedź immunologiczną i rozwinąć taki sam obraz choroby. Wydaje się, że można w ten sposób wytłumaczyć, obserwowany przez



innych autorów (2,11,16,19,21,29,33) bardzo podobny przebieg kliniczny choroby u krewnych.

W rozważaniach nad przyczyną zachorowania tylko dwóch z licznych członków tej samej rodziny można by przypuszczać, że osoby dotychczas zdrowe mają genetycznie uwarunkowane mechanizmy blokujące inicjację procesu immunologicznego (np. niezdolność do prezentacji antygenów komórkom immunokompetentnym), które zabezpieczają je przed zachorowaniem. Krewni, którzy zachorowali na sarkoidozę są tych „ochronnych” czynników genetycznych pozbawieni. Można by w ten sposób wytłumaczyć, dlaczego zachorowały dzieci zdrowych rodziców oraz dlaczego tylko dwoje z licznego potomstwa zachorowało. Takie rozumowanie przemawia za koncepcją wielogenowego uwarunkowania sarkoidozy. Obserwowany wśród polskich rodzin kliniczny przebieg choroby nie potwierdza hipotezy uwarunkowania i dziedziczenia jednogenowego.

Kliniczny przebieg choroby wśród krewnych z sarkoidozą rodzinną jest podobny do obserwowanego wśród ogółu chorych na sarkoidozę w populacji polskiej (38,39). U większości chorych krewnych sarkoidozę rozpoznano we wczesnych stadiach choroby. Kobiety chorowały częściej od mężczyzn. Choroba najczęściej dotyczyła ludzi młodych. Największa wykrywalność sarkoidozy rodzinnej była między 30 a 40 rokiem życia, a następnie między 20 a 30 rokiem życia. Podobne spostrzeżenia poczynili inni autorzy (21).

Natomiast częstsze występowanie sarkoidozy pozapłucnej oraz przewlekły przebieg choroby wśród polskich krewnych chorych na sarkoidozę jest zgodny z opisywanym przez autorów japońskich klinicznym charakterem sarkoidozy rodzinnej (9,33).

Są pojedyncze doniesienia o wystąpieniu rzadkich postaci klinicznych choroby w sarkoidozie rodzinnej: sarkoidozy mięśni (8), sarkoidozy układu nerwowego (5,25), sarkoidozy gruczołów łzowych (20) oraz krtani (23). Zazwyczaj sarkoidoza pozapłucna dotyczyła obojga krewnych. Wśród krewnych z polskich rodzin tylko w jednym przypadku stwierdzono sarkoidozę układu nerwowego.

Według badań Zycha i wsp. (38,39), wśród chorych na sarkoidozę Polaków, w 6,7% przypadków dochodzi do zajęcia innych, poza układem oddechowym, narządów. W zbadanej grupie do zajęcia innych, poza układem oddechowym, narządów, doszło w 1/3 przypadków. Interesujące jest, że sarkoidoza pozapłucna nie dotyczyła krewnych z tej samej rodziny.

Analizując przebieg choroby zaobserwowano, że wśród zbadanych chorych krewnych (uwzględniając obie nieżyjące osoby) IV stadium zmian radiologicznych wystąpiło w 38% przypadków. W badaniach Zierskiego i wsp. (37) nad epidemiologią sarkoidozy w Polsce, częstość włóknienia płuc w przebiegu sarkoidozy obserwowano w 15% przypadków.

Sugeruje to, że naturalny przebieg sarkoidozy jest mniej korzystny w sarkoidozie rodzinnej niż w całej populacji chorych na sarkoidozę Polaków, chociaż przebieg kliniczny choroby może być całkowicie odmienny u krewnych z tej samej rodziny. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy (9,33)

## Wnioski

1. Na podstawie przeprowadzonych badań wydaje się, że sarkoidoza rodzinna może ma cięższy przebieg i gorsze rokowanie niż sarkoidoza nie-rodzinna, chociaż brak jest aktualnych danych epidemiologicznych na temat charakteru klinicznego sarkoidozy w populacji polskiej.

2. Analiza klinicznego przebiegu choroby wśród spokrewnionych osób może sugerować udział czynników genetycznych predysponujących do zachorowania.

3. Nie udało się zidentyfikować czynników środowiskowych mogących mieć związek z zachorowaniem, jednak ich udziału na podstawie przeprowadzonych badań wśród chorych i zdrowych krewnych nie można wykluczyć.

## Piśmiennictwo

- Allen H.E.: Sarcoidosis in identical twins. Portland Clinic Bull. 1955, 9,1-5
- Andrews J.L., JR., Campbell T.C., Rocklin R.E. i wsp.: Familial Sarcoidosis: clinical, immunologic and genetic features of an unusual variant. w Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Proc. of the XI World Congress on Sarcoidosis and Other. Milan 1987, Amsterdam, Excerpta Medica, Amsterdam 1988, 291-296
- Bisetti A., Livi E.: Frequency and characters of familial pulmonary sarcoidosis. Z. Erkr. Atmungsorgane 1977, 149, 212-218
- British Thoracic and Tuberculosis Association. Familial association in sarcoidosis: report to the research committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. Tubercle 1973, 54, 87-97
- Ducloux D., Welker Y., Lassoued K. i wsp.: Familial neurosarcoidosis. J. Intern. Med. 1996, 239, 83-84
- Harrington D.W., Major M., Rybicki B. i wsp.: Familial analysis of 91 families. Sarcoidosis 1994, 11, 240-243
- Headings V.E., Weston D., Young R.C. i wsp.: Familial sarcoidosis with multiple occurrences in 11 families: a possible mechanism of inheritance. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1976, 278, 377-385
- Hermosilla E., Laguency A., Kien P. i wsp.: Localized muscular hypertrophy in a familial form of sarcoidosis. Rev. Med. Interne 1995, 16, 843-846
- Hiraga Y., Ohmichi M., Hirasawa M.: Twenty one cases of familial sarcoidosis. Sarcoidosis 1990, 7, 169
- Gilg I.: Boeck's sarcoid in identical twins. Acta Dermat.Venereol. 1952, 32, suppl 29, 108-115
- Ito Y., Ogima I., Kinoshita Y.: Familial sarcoidosis in Japan. w Proceedings of the VI International Conference on Sarcoidosis. Tokyo 1974; University Park Press, Tokyo, 30-33
- James D.G., Piyasens K.H.G., Neville E., Piyasena K.H.G., Walker A.N., Hamlyn A.N.: Possible genetic influences in familial sarcoidosis. Postgrad. Med. J. 1974, 50, 664-670
- James D.G.: Epidemiology of sarcoidosis. Sarcoidosis 1992, 9, 79-87.
- Jaroszewicz W.: Sarkoidoza narządu oddechowego. W: Sarkoidoza, red. Jaroszewicz W., PZWL, Warszawa, 1976, 105-133
- Jones H.I., Doig R.K.: Illness in twins: VI. Sarcoidosis M.J. Australia 1958, 2, 114-117
- Kronauer C.M., Medici T.C., Russi E.W.: Familial sarcoidosis. 4 cases from 2 families. Schweiz. Med. Wochenschr. 1988, 118, 1482-1486
- Lars-Gosta W.: Familial occurrence of sarcoidosis. w Proceedings of the VI International Conference on Sarcoidosis. University of Tokyo Press, Tokyo 1974, 22-26
- Moura M., Carre P., Larios-Ramos L. i wsp.: Sarcoidose et heredite. Trois cas familiaux. Rev. Pneumol. Clin. 1990, 46, 28-30
- Nassif X., Valeyre D., Loiseau A. i wsp.: Sarcoidose familiale. A propos de 22 familles. Ann. Med. Int., 1985, 136, 611-614
- Nowinski T., Flanagan J., Ruchman M.: Lacrimal gland enlargement in familial sarcoidosis. Ophthalmology 1983, 90, 909-913
- Pietinalho A., Ohmichi M., Hirasawa M. i wsp.: Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido. Sarcoidosis 1992, suppl 1, 9, 279-280
- Plummer N.S., Symmers W., Winner H.I.: Sarcoidosis in identical twins with torulosis as a complication in one case. Brit. Med. J. 1957, 2, 599-603
- Priestley S., Delaney J.C.: Familial sarcoidosis presenting with stridor. Thorax 1981, 36, 636-637

## A. Goljan i wsp.

24. Rogers F.J., Netherton E.W.: Sarcoidosis in identical twins. *J.A.M.A.* 1954, 155, 974-976
25. Salm R.: Familial sarcoidosis terminating as neurosarcoidosis. *Postgrad. Med. J.* 1969, 45, 668-674
26. Scadding J.G., Chapell A.G., Sutherland I.: Familial association in sarcoidosis. *Tubercle* 1973, 54, 87-98
27. Scherer J.F., Kelly R.T.: Sarcoidosis in identical twins. *N. Engl. J. Med.* 1949, 240, 328-330
28. Selroos O., Sellergren T.L., Vuorio M. i wsp.: Sarcoidosis in identical twins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973, 108, 1401-1406
29. Sharma O.P., Neville E., Walker A.N. i wsp.: Familial sarcoidosis: a possible genetic influence. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 1976, 278, 386-400
30. Sharma O.P., Johnson C.S., Balchum O.J.: Familial sarcoidosis: a report of four siblings with acute sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971, 104, 255-257
31. Swirsky M.Y., Lowman R.M.: Sarcoidosis in siblings. *N. Engl. J. Med.*, 1955, 24, 476-478
32. Tachibana T., Hiraga Y., Kunikane H. i wsp.: HLA and familial sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis* 1992, suppl. 1, 9, 83-86
33. Tachibana T., Hiraga Y., Oritu M. i wsp.: Clinical study of familial occurrence of sarcoidosis in Japan. *Sarcoidosis* 1994, 11, suppl. 1, 244-246
34. Willoughby J.M.T., Mitchell D.N., Wilson J.D.: Sarcoidosis and Crohn disease in siblings. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971, 104, 249-253
35. Vezendi S., Mandi L.: Family occurrence of sarcoidosis. *Z. Erkrank. Atm-Org.* 1977, 149, 274-275
36. Zielonka T.M., Lasota A., Jaworski A. i wsp.: Rodzinne występowanie sarkoidozy. Opis 2 przypadków u braci. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1996, 64, 340-344
37. Zierski M. Epidemiological aspects of sarcoidosis in Poland. w *Fifth International Conference of Sarcoidosis, Prague, Karolinum, June 16-21, 1969, Universita Karlova, Praha* 1971, 293-297
38. Zych D., Krychniak W., Rudzińska H. i wsp.: Próba oceny częstości występowania sarkoidozy w Polsce. *Pneumonol. Pol.*, 1981, 49, 473-480
39. Zych D., Krychniak W., Pawlicka L. i wsp.: Sarcoidosis of the lung. Natural history and effects of treatment. *Sarcoidosis* 1987, 4, 64-67

Wpłynęła: 24.08.2000 r.

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