

Elżbieta Wiatr

Z III Kliniki Gruźlicy i Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie,
kierownik : prof. dr hab. med. E. Rowińska -Zakrzewska

ROZPOZNAWANIE I LECZENIE SARKOIDOZY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SARCOIDOSIS

Key words: sarcoidosis, extrapulmonary sarcoidosis, diagnostic procedures, treatment

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 11-12, 588-602

Wstęp

Sarkoidoza jest chorobą ziarniniakową, która zwykle manifestuje się w postaci obustronnej limfadenopatii węzłów chłonnych wnek płucnych, zmian rozsianych w płucach oraz zmian skórnych i ocznych. Zajęte mogą być również wątroba, śledziona, obwodowe węzły chłonne, ślinianki, serce, układ nerwowy, mięśnie i kości (1, 5, 7, 8, 13, 16).

Sarkoidoza występuje u młodych dorosłych, najczęściej między 20 a 29 r.ż., przy czym nieco częściej wśród kobiet (6.3/100000) niż u mężczyzn (5.9/10000) (1,17).

Etiologia choroby nie jest znana. Prawdopodobnie, genetycznie predysponowani osobnicy, narażeni na nieznane dotąd antygeny reagują intensywnym nasileniem reakcji zapalnej i ziarniniakowej (nadmiar limfocytów CD4+ i przewaga CD4+ w stosunku do CD8+) w narządach objętych procesem chorobowym przy względnym niedoborze liczby i aktywności komórek na obwodzie (z wygaszeniem reakcji immunologicznej opóźnionej).

Markerami aktywności sarkoidozy są: zwiększone stężenie enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) w surowicy, nieprawidłowy metabolizm wapnia oraz brak reakcji skórnej na tuberkulinę.

Klinicznymi markerami nadmiaru produkcji i uwalniania cytokin (głównie czynnika martwicy guza-TNF α i interleukiny 1) jest zwiększenie ciepłoty ciała, bóle mięśniowe, poty nocne czy zmniejszenie masy ciała (3).

Podejrzanie sarkoidozy nasuwa się najczęściej po przypadkowym wykryciu zmian rozsianych w płucach albo powiększenia węzłów chłonnych wnek lub stwierdzenia rumienia guzowatego.

Większość chorych nie zgłasza żadnych dolegliwości ogólnych, co jest podkreślane jako jedna z cech tej choroby- dysproporcja między obrazem radiologicznym płuc, a stanem sprawności. Objawy ogólne takie jak gorączka, zmęczenie, utrata masy ciała występują u około 1/3 chorych. Gorączka zwykle jest wczesnym objawem sarkoidozy i ustępuje samoistnie po kilku tygodniach. Długotrwałe (powyżej 6 tygodni) utrzymywanie się zwiększonej ciepłoty ciała występuje u mniej niż 5% chorych i towarzyszy zwykle zapaleniu naczyń, zajęciu wątroby, śledziona lub węzłów zaotrzewnowych (1,5,7,13).

styczne objawy zapalenia obejmują ból miejscowy, bolesność uciskową, obrzęk tkanek miękkich, zaczerwienienie oraz wysięk w stawie. Badanie RTG stawów wykazuje zwykle prawidłowy ich obraz lub obecność obrzęku tkanek miękkich. Badanie USG zajętego stawu wykazuje obecność płynu u 25-33% chorych. Przyspieszenie odczynu opadania erytrocytów, obecność białka ostrej fazy lub zwiększenie aktywności ACE wykrywa się u 80% chorych z objawami ostrego zapalenia stawów. U części tych chorych wykrywa się nawet czynnik reumatoidalny. Ostre zapalenie stawów opisywano też u dzieci (zwykle przed 4 r.ż.). Towarzyszą mu zmiany oczne, plamista wysypka zwykle na kończynach, po stronie zginaczy.

Rokowanie w ostrym zapaleniu stawów jest dobre. Samoistna regresja zdarza się w 85% przypadków w ciągu 6 tygodni. Leczenie polega na zmniejszeniu bólu przy użyciu niesterydowych leków przeciwzapalnych lub kolchicyny. W przypadku uporczywych dolegliwości stosuje się krótkotrwałą koterapię.

Przewlekłe nawracające zapalenie stawów ze zniszczeniem lub deformacją obserwuje się głównie u chorych na przewlekłą sarkoidozę z objawami zwłóknienia płuc, sarkoidu odmrozinowego czy zapalenia błony naczyniowej oka. Dotyczy ono zwykle stawów barkowych, kolanowych, nadgarstkowych, skokowych, kolanowych i śródrecznych. Badanie mikroskopowe wykazuje obecność ziarniaków niemartwiczych w błonie maziówkowej i osłonkach ścięgien oraz proliferację fibroblastów i nacieków limfocytów oraz z plazmocytów. Przewlekłe zapalenie stawów rzadko odpowiada na leczenie ale empirycznie próbuje się stosować kortykosteroidy lub leki antymalaryczne (12).

Narząd wzroku

Zajęcie narządu wzroku procesem sarkoidalnym ocenia się na 11-83% przypadków sarkoidozy. Każda część gałki ocznej i oczodołu może być zajęta. Najczęściej występuje zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*), które dotyczy 20-50% chorych w różnych stadiach choroby. Zwykle obserwuje się zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej zwane zapaleniem tęczówki (dotyczy przeszło 60% przypadków sarkoidozy narządu wzroku), rzadziej rozpoznaje się zapalenie spojówek (20%). *Uveitis* nie jest objawem swoistym i może wystąpić w gruźlicy, ziarniniakowości Wegenera, histoplazmozie i innych chorobach ziarniniakowych.

Zapalenie tęczówki objawia się w 2 postaciach. Ostra postać manifestuje się jako światłowstręt, łzawienie, niewyraźne widzenie i zaczerwienienie spojówek. Objawy te częściej występują we wczesnych stadiach choroby i mają tendencję do samoograniczenia; dobrze odpowiadają na lokalnie stosowane kortykosteroidy. Przewlekłe zapalenie tęczówki przebiega z remisjami i zaostrzeniami powodując zaćmę, keratopatię w następstwie odkładania się wapnia, zrosty tęczówki z rogówką lub soczewką, jaskrę oraz zmniejszenie ostrości widzenia. Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka wymaga diagnostyki w lampie szczelinowej, która uwidacznia naciekanie ciała szklistego, zaciemnienia o typie „śnieżnych kul”, obrzęk tarczy, guzki zapalne w naczyniach, krwawienia do siatkówki, ziarniniakowe nacieczenia wokół obwodowych naczyń o wyglądzie „kapią-

cego wosku ze świecy". U 10-30 % chorych, zajęcie siatkówki może doprowadzić do utraty wzroku.

Sarkoidoza narządu wzroku może objawić się też w postaci nieprawidłowej masy w oczodole, obrzęku lub zaniku tarczy nerwu wzrokowego oraz pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego. Dokładne badania okulistyczne ujawniają zapalenie spojówek i gruczołów łzowych u 1/3 chorych. Mimo, że chorzy nie zgłaszają dolegliwości to jednak stwierdza się suche zapalenie rogówki i spojówki. Biopsja spojówki lub gruczołu łzowego, może wykazać histologiczne cechy sarkoidozy. Biopsja spojówki bywa dodatnia u 10-55% chorych na sarkoidozę nawet bez objawów ze strony narządu wzroku. Odsetek ten bywa większy u chorych na sarkoidozę pozapłucną. U chorych na sarkoidozę płuc dodatni wynik biopsji spojówki uzyskiwano u 5% chorych. Sarkoidoza narządu wzroku wymaga agresywnego leczenia dla zapobieżenia późnym powikłaniom. Kortykoterapia powinna być skojarzona z miejscowym leczeniem okulistycznym (10,13, 18).

Serce

Zajęcie mięśnia sercowego objawia się klinicznie u 2-5% chorych na sarkoidozę ale podczas badań autopsyjnych nie martwicze ziarniniaki stwierdza się u 20-47% chorych. W Japonii 77% zgonów z powodu sarkoidozy jest wynikiem choroby serca. Zajęcie serca procesem sarkoidalnym może wystąpić w każdym stadium choroby, także bez objawów choroby płuc. Do najczęstszych zaburzeń czynności serca należą komorowe (45%) i nadkomorowe (28%) zaburzenia rytmu, blok pęczka Hisa (38%) lub całkowity blok przedsionkowo-komorowy (26%). Zaburzenia rytmu lub przewodzenia są najczęstszymi przyczynami śmierci u chorych na sarkoidozę. Postępująca niewydolność krążenia w następstwie masywnych nacieków ziarniniakowych jest przyczyną 25% zgonów z powodu sarkoidozy serca.

Rozpoznanie sarkoidozy serca jest bardzo trudne. U chorych bez rozpoznanej sarkoidozy, objawy ze strony serca rzadko nasuwają podejrzenie tej choroby. Pojedyncze badanie EKG może nie uchwycić zaburzeń rytmu, efektywniejsze jest 24-godzinne monitorowanie metodą Holtera. Duże znaczenie ma scyntygraficzne badanie serca za pomocą znakowanego Talu 201, które wykazuje segmentarne ubytki w wychwytywaniu znacznika w miejscach ziarniniaków lub blizn. Jedynym pewnym potwierdzeniem rozpoznania mogłaby być przezcewnikowa biopsja mięśnia sercowego. Jednak ze względu na niejednorodność rozmieszczenia zmian ziarniniakowych, wynik badania mikroskopowego może być prawidłowy u 50% chorych na sarkoidozę serca. Tak więc występowanie zaburzeń rytmu u chorego na sarkoidozę, z ubytkami w scyntygraficznym obrazie serca w badaniu radioizotopowym, nawet przy prawidłowym wyniku biopsji mięśnia serca, może być podstawą do rozpoznania sarkoidozy tego narządu. Ze względu na zagrażający życiu charakter sarkoidozy serca wskazana jest systemowa kortykoterapia, stosowanie leków antyarytmicznych, a nawet-przeszczep serca (13, 18).

Układ nerwowy

Sarkoidoza może dotyczyć też układu nerwowego- stąd nazwa neurosarkoidoza. Objawy kliniczne występują u 2-7% chorych na sarkoidozę ale ziarniniaki stwierdza się u 14% chorych. Ziarniniaki te zlokalizowane w ścianach naczyń powodują zwężenie ich światła i objawy niedokrwienia mózgu. Zmiany sarkoidalne zwykle dotyczą okolic podwzgórza, przysadki, skrzyżowania nerwów wzrokowych wywołując charakterystyczne objawy: zaburzenia widzenia, moczówkę prostą lub objawy niedoczynności przysadki. Najczęściej jednak zajęte są nerwy czaszkowe, głównie- nerw twarzowy. Porażenie tego nerwu typowo występuje we wczesnych stadiach choroby, często współistniejąc z EN, zapaleniem błony naczyniowej oka i powiększeniem ślinianek; zwykle cofa się samoistnie, bardzo rzadko przechodząc w postać przewlekłą . Dużo rzadziej bywają zajęte nerw wzrokowy i przedsionkowy co się objawia zaburzeniami widzenia i słuchu. Zmiany sarkoidalne w mózgu mogą przybierać postać nieprawidłowych mas śródczaszkowych, oraz zwapnień np. opon. Badanie tomokomputerowe (TK) ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z kontrastem pozwala uwidocznic nieprawidłową masę. Niestety nie jest to badanie swoiste, a obraz radiologiczny zmian chorobowych wymaga diagnostyki różnicowej. Przebieg sarkoidozy mózgu może być różny. Śmiertelność wynosi 10%. Większość (50-90%) chorych odpowiada na kortykoterapię (13,15).

Nerki i zaburzenia metabolizmu wapnia

Zajęcie nerek wykrywa się u 7-22% chorych podczas autopsji ale kliniczne objawy wykazuje około 2% chorych na sarkoidozę. Najczęściej są to objawy kamicy nerkowej lub niewydolność nerek, spowodowanych przewlekłą hiperkalcemią lub/i hiperkalciurią. Wśród chorych z nowo wykrytą sarkoidozą hiperkalcemia występuje w około 10% przypadków, a hiperkalciuria w około 50% . Hiperkalcemia występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (61 vs 27%) , u chorych poniżej 50r.ż.i ze współistnieniem sarkoidozy innych narządów. Mechanizm hiperkalcemii w sarkoidozie polega na nadmiernej produkcji kalcytriolu przez makrofagi w ziarniniakach. Podobne zjawisko może wystąpić w gruźlicy, berylozie, kokcidioidomykozie, histoplazmozie, krzemicy, ziarniniakowatości Wegenera, chłoniakach ale dużo rzadziej niż w sarkoidozie. Kortykoterapia jest bardzo skuteczne w odwróceniu zaburzen metabolizmu wapnia.(12,18)

Śledziona

Zajęcie śledziona bez obecności objawów jest dość częste. Guzki sarkoidalne są wykrywane przypadkowo u 40-80% chorych podczas autopsji, natomiast stwierdzono je u 25-60% chorych, u których wykonano biopsję śledziona. Objawy kliniczne występujące u mniej niż 2% chorych są zwykle wynikiem masywnego powiększenia narządu. Chorzy ci skarżą się na nudności, wymioty, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej z jednocześnie obecnymi objawami ogólnymi w postaci gorączki, zmęczenia, chudnięcia. Najczęściej obserwuje się niewielkie powiększenie śledziona, zwykle bez objawów podmiotowych ale ze współistniejącą niedokrwistością, leukopenią i małopłytkowością. Rozmiary śledziona nie korelują z rozległością zmian płucnych, natomiast powiększenie śle-

dziony może korelować ze zwiększeniem aktywności ACE oraz obecnością powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych (w 75% przypadków). Splenomegalii zwykle towarzyszy hepatomegalia (7, 8, 13).

Wątroba

Jest często zajęta procesem sarkoidalnym ale zwykle nie wywołuje to objawów klinicznych. Niemartwicze ziarniniaki wykrywane są u 50-80% chorych na sarkoidozę poddanych biopsji wątroby nawet w nieobecności objawów ze strony tego narządu. Objawami zajęcia wątroby mogą być bóle brzucha i objawy ogólne jak osłabienie, zmęczenie, gorączka. Powiększenie wątroby obserwuje się u 2-20%, a nieprawidłowo zwiększone aktywności enzymów wątrobowych u 2 do 60% chorych na sarkoidozę, przy czym bardzo zwiększone aktywności transaminaz notowano u mniej niż u 5% chorych. Badaniem TK lub przy użyciu rezonansu magnetycznego można wykryć w wątrobie liczne, słabo wzmacniające się guzki, przypominające proces nowotworowy. Rozmiar wątroby nie koreluje z obecnością guzków, natomiast ich obecność kojarzy się w 2/3 przypadków z obecnością powiększonych węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej (13, 19).

Ślinianki

Sarkoidoza może dotyczyć ślinianek, głównie przyusznych, powodując dolegliwości miejscowe. Wyraźne powiększenie ślinianek występuje u 6-10% chorych, a zwiększony wychwyty Galu przez nie stwierdzono u 40-90% chorych na sarkoidozę, nawet bez objawów. Konstelacja następujących objawów: obrzęk jednej lub obu ślinianek, gorączka i zapalenie błony naczyniowej oka jest nazywana „*uveparotid fever*” lub zespołem Heefordta. U połowy tych chorych współistnieje porażenie nerwów czaszkowych (głównie-obwodowe nerwu twarzowego, z zaburzeniem smaku i nadwrażliwością słuchową po stronie uszkodzenia).

Zajęcie ślinianek i gruczołów łzowych powoduje zespół suchości u 10% chorych na sarkoidozę. Częściej, bo w 80% przypadków, sarkoidoza ślinianek nie powoduje żadnych objawów. Biopsja ślinianki ujawnia nie martwicze ziarniniaki u 58% chorych. Powiększone ślinianki można dobrze uwidocznic w badaniu USG. Przydatna jest sialografia (13,16).

Układ kostny

Proces sarkoidalny dotyczy kości w 5% przypadków wahając się wg różnych źródeł od 1 do 14%. Niemartwicze ziarniniaki można spotkać zarówno w szpiku jak i w samej kości. Praktycznie sarkoidoza może dotyczyć wszystkich kości ale najczęściej zajęte są drobne kości stóp i rąk (typowo- paliczki dystalne i środkowe). Objawami są: ból, sztywność, obrzęk tkanek miękkich i rzadziej-zniekształcenie palców. Zajęcie kości długich bywa zwykle bezobjawowe. Sarkoidoza kości częściej występuje u rasy czarnej i u kobiet jako element wielonarządowej choroby. Często współistnieje z zajęciem płuc (80-90%) i sarkoidem odmrozinowym (60%) oraz zapaleniem tęczówki (30-50%).

Objawy radiologiczne zajęcia kości bywają różnorodne. Charakterystyczne są lityczne zmiany w kości o wyglądzie dziurek o średnicy 2-4mm, większe

ubytki mogą być przyczyną złamań patologicznych. Dodatkową cechą radiologiczną jest osteopenia w postaci plamistego lub marmurkowatego rozrzedzenia, gruboziarnistych lub bardzo drobnych zmian siateczkowatych lub obrazu plastra miodu. Najefektywniejszym badaniem diagnostycznym jest scyntygrafia radioizotopami (Technet 99 lub Gal 67) wykazująca miejsca zajęte procesem zapalnym i wykorzystywana do ustalenia miejsca do ewentualnej biopsji. Badanie TK jest bardziej czułe od konwencjonalnego badania RTG w wykrywaniu ubytków kostnych osteoporozy i innych zmian. Leczenie sarkoidozy kości jest zawodne. Kortykosteroidy zmniejszają ból i obrzęk ale nie usuwają zmian widocznych w obrazie RTG kości a mogą nasilać ubytek kości. Dość skuteczne w usuwaniu objawów są niesterydowe leki przeciwzapalne. Osteoporoza spotykana w sarkoidozie jest głównie spowodowana przez kortykosteroidy stosowane do jej leczenia oraz przez wysokie stężenia witaminy D3 (1,25 dihydroksykalciferolu), która stymuluje aktywność osteoklastów i resorpcję kości. Wydaje się, że skutecznym lekiem mogłyby być bifosfoniany ale nie zostały one wystarczająco przebadane w sarkoidozie (13, 18).

Układ mięśniowy

Sarkoidoza może dotyczyć też mięśni. Najczęstszą postacią jest przewlekła miopatia objawiająca się osłabieniem symetrycznych, proksymalnych grup mięśniowych, pogłębiającym się w czasie miesięcy, a nawet lat. Występuje 4 razy częściej u kobiet. Mimo, że objawy występują stosunkowo rzadko, to biopsja mięśni wykazuje obecność niemartwiczych ziarniniaków u 25-50% chorych, zwłaszcza przy współistnieniu EN, gorączki i poliartralgi.

Obecność ziarniniaków w mięśniach można stwierdzić w innych chorobach, co wymaga dokładnej diagnostyki różnicowej. Kortykoterapia nie zawsze jest skuteczna.

Dużo rzadziej występuje ostre zapalenie mięśni, które ustępuje po kortykosteroidach (9,13).

Rozpoznanie

Rozpoznanie sarkoidozy opiera się na obrazie klinicznym, radiologicznym klatki piersiowej i wykazaniu obecności ziarniniaków z komórek nabłonkowatych bez martwicy oraz na wykluczeniu innych chorób ziarniniakowych, a zwłaszcza gruźlicy (1, 5, 7, 8, 14, 18).

Praktycznie, rozpoznanie sarkoidozy powinno obejmować 4 elementy: 1) histologiczne potwierdzenie sarkoidozy, 2) zbadanie rozległości i stopnia zajęcia poszczególnych narządów, 3) ocenę, czy choroba jest w stadium stabilnym, czy wykazuje cechy procesu postępującego, 4) rozważenie, czy leczenie może spowodować poprawę stanu chorego (1).

Istotnym etapem jest wybór odpowiedniego miejsca do biopsji. Najczęściej wykonuje się biopsję błony śluzowej oskrzeli, na podstawie której rozpoznaje się sarkoidozę u 41-75% chorych. Polecaną procedurą jest przezoskrzelowa biopsja płuca, która pozwala ustalić rozpoznanie w 40-90% przypadków w zależno-

ści od doświadczenia lekarza wykonującego badanie. Jeśli biopsja błony śluzowej oskrzeli i biopsja przezoskrzelowa są nieskuteczne, należy wykonać videotorakoskopię lub otwartą biopsję płuca, najlepiej w miejscu wybranym na podstawie obrazu HRCT. W stadium I rozpoznanie sarkoidozy ustala się najczęściej za pomocą mediastinoskopii (1,5, 18).

Do biopsji nadają się też obwodowe węzły chłonne i skóra z wyjątkiem rumienia guzowatego, w którym nie stwierdza się ziarniniaków.

W przypadkach, gdy objawy kliniczne oraz testy biochemiczne wskazują na możliwość zajęcia wątroby, można wykonać biopsję tego narządu-praktycznie jest to zabieg rzadko wykonywany. Można też wykonać biopsję ślinianki, spojówki, gruczołu łzowego lub mięśnia przy podejrzeniu sarkoidozy tych narządów (12, 16, 18, 19).

Wykrycie ziarniniaków w jednym narządzie nie upoważnia do rozpoznania sarkoidozy, ponieważ nie są one zmianami swoistymi- konieczne jest wykluczenie wielu innych chorób ziarniniakowych, przede wszystkim gruźlicy, alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, histoplazmozy, berylozy i innych (1, 14). Dodatkowym utrudnieniem jest wykrywanie w badaniu mikroskopowym obrazu odpowiadającego ziarniniakom sarkoidalnym, a będącym odczynem sarkoidalnym towarzyszącym wielu chorobom (mi. in. zakażeniom, nowotworom) Cechy pozwalające odróżnić odczyn sarkoidalny od sarkoidozy zawiera tabela I.

Tabela 1 Różnice między sarkoidozą, a odczynem sarkoidalnym.

Cecha	Sarkoidoza	Odczyn sarkoidalny
Liczba zajętych narządów	Kilka	Zwykle jeden
Wiek	20-50 lat	Każdy
Zmiany skórne	Częste	Nieobecne
Obraz RTG płuc	Nieprawidłowy w 88%	Prawidłowy
Ujemny odczyn tuberkulinowy	W 66% przypadków	Różnie często
Stężenie ACE	Zwiększone w 60% przypadków	Prawidłowe
Metabolizm wapnia	Zaburzony w 20%	Prawidłowy
Odczyn Kveima	Dodatni w 80%	Zawsze ujemny
Odpowiedź na kortykoterapię	Dobra	Różna

Na tym etapie bardzo istotne są badania, które pomagają wykluczyć bądź potwierdzić zajęcie pozapłucnych narządów procesem sarkoidalnym. Do badań obowiązkowych, wg najnowszych zaleceń, należy badanie okulistyczne z zastosowaniem lampy szczelinowej. Powinno się też wykonać badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ze zwróceniem uwagi na wielkość wątroby i śledziny oraz obecność węzłów zaotrzewnowych. We wczesnym okresie choroby, w obecności ostrych bólów i obrzęku stawów badanie ultrasonograficzne, które może ujawnić obecność płynu w stawie jest bardziej wartościowe niż radiologiczne. Natomiast w sarkoidozie przewlekłej należy wykonać badanie radiologiczne, które może ujawnić objawy destrukcji kości z obecnością torbielek. Rutynowo powinno być wykonywane badanie EKG oraz stężenie wapnia w mo-

czu dobowym, które może być zwiększone nawet przy prawidłowym stężeniu wapnia w surowicy.

Konstelacje niektórych objawów mogą być na tyle charakterystyczne, że bez wyniku badania histologicznego mocno sugerują rozpoznanie sarkoidozy. Na przykład współistnienie rumienia guzowatego, bólu i obrzęku stawów skokowych z obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych wnęk płucnych, które to objawy cofają się samoistnie w czasie 4-6 tygodni obserwacji-pozwala rozpoznać sarkoidozę po postacią zespołu Lofgrena bez potwierdzania rozpoznania badaniem histologicznym. Podobnie, zespół Heefordta obejmujący powiększenie ślinianek przyusznych, zapalenie błony naczyniowej oka, porażenie nerwu twarzowego ze współistnieniem podwyższonej ciepłoty ciała czy też zespół obejmujący sarkoid odmrozinowy, lityczne zmiany w postaci okrągłych ubytków w kościach rąk i stóp oraz zmiany rozsiane w płucach pozwalają z dużą dozą prawdopodobieństwa rozpoznać przewlekłą postać sarkoidozę (13).

Jednak u większości chorych obowiązuje wykonanie kompletu badań diagnostycznych.

Badania płuc metodą tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) wykazuje charakterystyczne cechy: 1) rozsiane drobne guzki zlokalizowane w okolicy oskrzeli i naczyń oraz pod opłucną, 2) pogrubienie przegród międzypłatowych, 3) zaburzenie architektury płuc, 4) nieprawidłowe zmiany mięszkowe w płucach. Poza tym badanie HRCT jest pomocne w : 1) w sarkoidozie o nietypowych objawach klinicznych lub nietypowym obrazie radiologicznym, 2) w sarkoidozie, z którą współistnieją inne choroby np. rozstrzenie, czy grzybnia, 3) w sytuacji, gdy klinicznemu podejrzeniu sarkoidozy towarzyszy prawidłowy obraz radiologiczny płuc w konwencjonalnym badaniu RTG (1).

W diagnostyce wstępnej obowiązuje wykonanie testów czynnościowych płuc. Zaburzenia występują różnie często zależnie od stadium. I tak w stadium I zaburzenia czynności płuc stwierdza się w 20% przypadków, w stadium II, III i IV u 40-70% chorych. Najwcześniej i najczęściej wykrywanymi nieprawidłowościami są: zmniejszona zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO) i zmniejszona pojemność życiowa (VC). W sarkoidozie spotyka się głównie zaburzenia wentylacji typu restrykcyjnego ale wykrywa się także zaburzenia obturacyjne.

Aktywność procesu chorobowego ocenia się badając populację komórek w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym wraz z określeniem składu subpopulacji limfocytów. Przyjmuje się, że odsetek limfocytów większy od 21%, podobnie jak stosunek CD4 do CD8 większy od 3,5, świadczą o aktywności procesu (1).

Wśród zaburzeń w zakresie badań rutynowych, dość często spotykanym objawem jest niedokrwistość i limfopenia obwodowa (13,16). Niedokrwistość obserwowano u 4 do 20% chorych zwykle z rozsianą sarkoidozą, a leukopenię u 28-41% chorych, przy czym nie jest ona zbyt nasiloną. Limfopenię obwodową wykrywa się częściej, u 30-50% chorych, przy czym charakterystyczny jest zmniejszony stosunek CD4/CD8, przeciwnie niż w miejscu zajętym przez proces chorobowy np. w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego u chorych na sarkoidozę płuc.

Podwyższona aktywność ACE ma niewielką wartość diagnostyczną, ponieważ nawet dwukrotne przekroczenie wartości prawidłowej nie wyklucza innych chorób, a zwłaszcza gruźlicy, hypertyreoidyzmu czy choroby Gauchera (1). Natomiast aktywność ACE jest istotnym, markerem aktywności choroby, przydatnym do monitorowania np. efektywności leczenia.

Hiperkalciurię rozpoznaje się, gdy zawartość wapnia w moczu dobowym przekracza 300 mg (2,13).

Rokowanie Historia naturalna i rokowanie w sarkoidozie są bardzo różne: od możliwości cofnięcia samoistnego lub w wyniku leczenia przez stabilizację do progresji choroby. Samoistna remisja zdarza się w około 2/3 przypadków, natomiast w 10-30% przebieg może być przewlekły lub postępujący. Sarkoidoza pozapłucna stwarzająca zagrożenie życia (np. zajęcie serca, OUN czy wątroby) występuje u 4-7% chorych w momencie wykrycia sarkoidozy. Odsetek ten jest wyższy w czasie rozwoju i postępu choroby. Sarkoidoza może doprowadzić do zgonu w 1-5% przypadków w mechanizmie niewydolności oddechowej, zajęcia serca lub OUN (1, 14).

Rokowanie w sarkoidozie zależy przede wszystkim od tego czy choroba przebiega z objawami ostrymi (gorączka, bóle stawowe, rumień guzowaty) czy ma charakter przewlekły (włóknienie płuc, zmiany torbielkowe w kościach, sarkoid odmrozinowy) (tab.II). Zdecydowanie lepiej rokuje choroba o przebiegu ostrym. Istotne znaczenie dla przewidywania przebiegu choroby ma określenie stadium za pomocą badania radiologicznego. Utrzymywanie się stadium sarkoidozy „węzłowej „ nie oznacza aktywnego procesu i nie wymaga leczenia. Samoistna remisja choroby zdarza się w 55-90% przypadków sarkoidozy w stadium I, w 40-70% przypadków w stadium II, w 10-20% w stadium III i nie występuje w stadium IV (1,5).

Badania prospektywne wykazały, że samoistna remisja zdarza się u 16-39% w ciągu 6-12 miesięcy od początku objawów, a ponad 85% samoistnych remisji stwierdzono w ciągu 2 lat obserwacji. Późna progresja u chorych z samoistną regresją lub stabilizacją występuje bardzo rzadko tzn w 2-8% przypadków (1,5). Rokowanie w stadium II lub III jest różne i trudne do przewidzenia. Niektórzy chorzy z chorobą śródmiąższową wykazują stabilizację, podczas, gdy u innych postępuje proces włóknienia i zaburzenia czynności układu oddechowego.

Rozpoznawanie i leczenie sarkoidozy

Tabela II Cechy sarkoidozy ostrej i przewlekłej

Cecha	Sarkoidoza	
	Ostra	Przewlekła
Początek	Ostry	Podstępny
Wiek (lat)	30	40
Obraz RTG płuc	Powiększenie węzłów chłonnych wnęk płucnych	Zmiany rozsiane, cechy włóknienia
Obraz histologiczny	Ziarniniaki z komórek nabłonkowatych i olbrzymich	Cechy włóknienia
Płyn z płukania oskrzelowo- pęcherzykowego (BALF)	Wyraźnie limfocytarny	Może być prawidłowy
Zmiany skórne	Rumień guzowaty, Wysypka plasmisto-grudkowa	Sarkoid odmrozinowy, zgrubienia i zaczerwienienia blizn
Zmiany w narządzie wzroku	Ostre zapalenie tęczówki, zapalenie spojówek, guzki na spojówkach	Przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka, zaćma, jaskra, suche zapalenie twardówki i spojówek
Zajęcie ślinianek, limfadenopatia, splenomegalia, porażenie nerwu twarzowego	Zwykle przemijające	Rzadko ale długo utrzymujące się,
Torbiele w kościach	Nieobecne	Występują
Zajęcie serca	Zaburzenia rytmu i przewodzenia	Serce płucne
Metabolizm wapnia	Hiperkalcemia, hiperkalciuria	Kamica nerkowa, niewydolność nerek
Stężenie ACE	Zwiększone	Prawidłowe
Kortykoterapia	Zwykle niepotrzebna	Jest leczeniem objawowym
Nawroty po kortykoterapii	Rzadkie	Częste
Samoistne ustępowanie	Zwykle tak	Bardzo rzadko
Rokowanie	Dobre	Niepewne

Leczenie. Sarkoidoza jest chorobą, której etiologia jest nieznaną, wobec czego nie można mówić o leczeniu przyczynowym. W wybranych przypadkach stosuje się leczenie objawowe. W ostrej sarkoidozie, szczególnie w ostrym zapaleniu tęczówki, spojówek, stawów, czy w rumieniu guzowatym stosuje się indometacynę, która będąc inhibitorem prostaglandyn, może hamować aktywność makrofagów w zakresie produkcji IL-1 i zwiększania liczby limfocytów CD4+ (10). W stanach tych stosowane są też inne niesterydowe leki przeciwzapalne. W sarkoidozie poza-płucnej obejmującej narządy takie jak serce, ośrodkowy układ nerwowy, narząd wzroku lub przebiegającej z hiperkalcemią i hiperkalciurią zawsze stosuje się leczenie ogólne kortykosteroidami (tab.III). Wskazania do stosowania kortykoterapii systemowej w sarkoidozie płucnej zależą od wyników comiesięcznych obserwacji stanu klinicznego, obrazu radiologicznego płuc oraz parametrów czynnościowych układu oddechowego indywidualnie każdego chorego (tab.IV). Chorzy z utrzymującymi się lub postępującymi radiologicznie-

E. Wiatr

Tabela III. Wskazania do leczenia

Zajęty narząd	Wymaga natychmiastowego leczenia	Wskazane leczenie	Może wymagać leczenia, gdy wystąpią objawy
Płuca	Niewydolność oddechowa	Choroba śródmiąższowa, włóknienie płuc	Duszność
Narząd wzroku	Zaburzenia widzenia	Zapalenie błony naczyniowej oka	
Hiperkalcemia	Powyżej 13mg%	10-12mg%	Kamica nerkowa
Serce	Zaburzenia rytmu, niewydolność krążenia		
Układ nerwowy	Zaburzenia świadomości, nieprawidłowe masy w mózgu	Neuropatie	
Skóra		Sarkoid odmrozinowy	Inne zmiany skórne
Wątroba		Nadciśnienie wrotne	Hepatomegalia objawowa
Uszy, nos, krtań	Zwężenie podstrunowe		Zapalenie zatok

Tabela IV Opcje leczenia sarkoidozy kortykosteroidami (KS)

Leczenie	Wskazania	Leki
Pierwszorazowe	Utrzymujące się lub postępujące zmiany płucne lub sarkoidoza pozapłucna	Prednizon lub prednizonol doustnie
Drugorzędowe	Nawrót po kortykoterapii lub niepożądane działanie KS, Przewlekłe zmiany skórne oraz przewlekła lub systemowa sarkoidoza oporna na KS lub z nietolerancją KS	Azatiopryna lub metotreksat w monoterapii lub w skojarzeniu z KS, Leki antymalaryczne (chlorochina lub hydroksychlorochina)
Trzeciorzędowe	Bardzo ciężka, postępująca choroba oporna na mniej toksyczne leki	Cyklofosfamid lub chlorambucil, Przeszczep narządu

mi objawami choroby śródmiąższowej oraz postępującym upośledzeniem czynności układu oddechowego wymagają leczenia nawet jeżeli nie odczuwają dolegliwości. Stosowanie doustnej kortykoterapii zwykle powoduje cofanie się zmian rozsianych w obrazie RTG płuc oraz normalizację czynności układu oddechowego. Należy jednak liczyć się z możliwością nawrotu zarówno zmian rozsianych w obrazie RTG płuc, jak i zaburzeń czynności układu oddechowego po zaprzestaniu nawet długotrwałej kortykoterapii.

Nie jest do końca ustalona optymalna dawka kortykosteroidów ani czas trwania leczenia. Obecnie zaleca się rozpoczynanie leczenia od codziennej dawki 20-40 mg prednizonu lub od ekwiwalentu tej dawki (40-80mg) stosowanej co drugi dzień. Wyższe dawki mogą być niezbędne w neurosarkoidozie i sarkoidozie serca. Po 1-3 miesiącach stosowania dawki wstępnej powinna być przepro-

wadzona kontrola wyników leczenia za pomocą badania RTG i testów czynnościowych płuc. Chorzy, u których uzyskano zadowalającą odpowiedź powinni mieć powoli zmniejszaną dawkę o ok. 5 mg co 4-8 tygodni, tak aby leczenie trwało co najmniej rok. Chorzy, u których podczas kontroli wyników leczenia nie stwierdzono poprawy powinni mieć zrewidowane stadium choroby (być może jest to nieodwracalne IV stadium), zrewidowaną dawkę prednizonu- być może dawka była za niska, lub zbyt szybko zmniejszana np. na skutek objawów niepożądanych. Powinno się wziąć pod uwagę także zjawisko oporności na kortykosterydy. W tych okolicznościach można rozważyć wdrożenie leczenia alternatywnego przy pomocy metotreksatu lub azatiopryny (tab.V). Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie ma dużych badań świadczących o przewadze tego typu leczenia. Praktycznie metotreksat podaje się w dawce 10-15mg doustnie 1 x w tygodniu w monoterapii lub z niewielką dawką prednizonu, a azatioprynę (w dawce 2 mg/ kg m.c./doba) w monoterapii lub z niewielkimi dawkami prednizonu (1,4,5,12,17). Metotreksat znalazł też zastosowanie w leczeniu przewlekłych zmian skórnych, a zwłaszcza-SP. Nie powinno się przekraczać dawki 10mg na tydzień w celu uniknięcia objawów niepożądanych –włóknienia wątroby (8,12).

Tabela V Leki immunosupresyjne i immunomodulujące w sarkoidozie

Lek	Dawka	Parametr do monitorowania
Metotreksat	7,5 do 25mg 1 x na tydzień przez 6-9 miesięcy	Morfologia, AspAT, ALAT
Azatiopryna	2-3mg/kg /doba*	Morfologia, AspAT, ALAT
Cyklofosfamid	1-2 mg/kg/doba p.o.* lub 500-750mg/m2 co miesiąc i.v.	Morfologia, AspAT, ALAT badanie ogólne moczu
Chlorochina (Arechina)	250mg 2 x dziennie przez 14 dni, potem 250mg 1x dziennie	Badanie okulistyczne co 6 miesięcy
Hydroksychlorochina (Plaquenil)	200mg 1 x dziennie lub co 2 dzień przez 9 miesięcy	Badanie okulistyczne co 6 miesięcy

* nie więcej niż 150 mg na dobę

Należy też wspomnieć o lekach antymalarycznych, których mechanizm działania w sarkoidozie nie jest znany. Wydaje się, że są one skuteczne zwłaszcza w procesie przewlekłym jak SP czy w zwłóknieniu płuc. Z powodu mniejszej toksyczności wobec narządu wzroku zaleca się hydroksychlorochinę (Plaquenil) w dawce 200mg co drugi dzień przez 9 miesięcy pod kontrolą okulistyczną zamiast chlorochiny (Arechina).

Piśmiennictwo

1. American Thoracic Society: Statement on sarcoidosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 736-755
2. Adams J.S.: Hypercalcemia and hypercalciuria: *Semin Respir Med.* 1992, 13, 399-411
3. Baughman R.P., Sharma O.P., Lynch J.P.III: Sarcoidosis: Is therapy effective?, *Semin. Respir. Infect.*, 1998, 13, 255-274
4. Chopra S., Vega-Lopez E.: Skin granulomas in clinical practice w: James D.G., Zumla A.: *Granulomatous disorders*, Cambridge University Press, Cambridge, 1999, 485-521
5. Hunninghake G.W.: ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis, *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 1999, 16, 149-173
6. James D.G.: Sarcoidosis of the skin, *Semin. Respir. Med.*, 1992, 13, 432-450
7. James D.G.: Clinical picture of sarcoidosis w: Schwarz M., King T (ed.) *Interstitial Lung Diseases*, Decker B.C. Inc., Hamilton, 1998, 279-323.
8. James D.G., Williams W.J.: Sarcoidosis, w: James D.G., Zumla A. (ed): *Granulomatous disorders*, Cambridge University Press, Cambridge, 1999, 299-319
9. Johnson D.L., Yamakido M., Sharma O.P.: Musculoskeletal involvement in sarcoidosis, *Semin Respir Med.*, 1992, 13, 515-520
10. Karma A.: Ocular sarcoidosis, *Semin. Respir. Med.*, 1992, 13, 425-432
11. Kennedy D., Yamakido M.: Hematologic manifestations of sarcoidosis, *Semin Respir Med.*, 1992, 13, 455-459
12. Lower E., Baughman R.P.: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis, *Arch. Intern. Med.*, 1995, 155, 846-851
13. Lynch J.P.III, Sharma O.P., Baughman R.P.: Extrapulmonary sarcoidosis, *Semin. Respir. Infect.* 1998, 13, 229-255
14. Muller-Quernheim J.: Sarcoidosis: clinical manifestations, staging and therapy (part II): *Respir. Med.*, 1999, 92, 140-149
15. Oksanen V.: Neurosarcoidosis, *Semin. Respir. Med.*, 1992, 13, 459-468
16. Olivieri D., Marvisi M.: Parotid involvement in sarcoidosis, *Semin Respir Med.*, 1992, 13, 520-525
17. Rybicki B.A., Maliarik M., Major M. i wsp.: Epidemiology, demographics and genetics of sarcoidosis, *Semin. Respir. Infect.*, 1998, 13, 166-174
18. Sharma O.P., Alam S.: Diagnosis, pathogenesis, and treatment of sarcoidosis, *Curr. Opin. Pilm. Med.*, 1995, 1, 392-400
19. Sherlock S.: The liver sarcoidosis, *Semin. Respir. Med.*, 1992, 13, 450-459

Wpłynęła: 18.06.2000r

Adres: III Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc