

Neurosarkoidoza — patomechanizm, objawy kliniczne, diagnostyka i leczenie

Marcin Rogoziewicz¹, Anna Borkowska-Konieczna², Wojciech Kozubski³

¹Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu Szpitala Specjalistycznego im. Stanisława Staszica w Pile

²Oddział Neurologiczny 107. Szpitala Wojskowego z Przychodnią SPZOZ w Walczu

³Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Neurosarkoidoza jest odmianą sarkoidozy — uogólnionej, przewlekłej choroby układu odpornościowego — przebiegającą z objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Jej etiologia nie jest dokładnie poznana. Najczęściej wymienia się przyczyny autoimmunologiczne, genetyczne, wirusowe i/lub bakteryjne oraz działanie związków nieorganicznych. Uwzględniając możliwą patogenezę choroby, stworzono dwa eksperymentalne modele zwierzęce — *Mycobacterium tuberculosis* i *Propionibacterium acne*. Sarkoidoza występuje zwykle między 20. a 40. rokiem życia. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie w badaniach obrazowych charakterystycznych ziarninaków nieserowaciejących, które mogą występować w większości narządów wewnętrznych, najczęściej w płucach i węzłach chłonnych. W diagnostyce różnicowej pomocne są badania czynnościowe płuc oraz badanie odczynu tuberkulinowego. Istotną rolę w weryfikacji rozpoznania klinicznego odgrywa badanie histopatologiczne. Trudności diagnostyczne może sprawiać fakt, że w około 20% ziarninaki ulegają serowaceniowi, a kliniczne objawy choroby są często nieswoiste lub jej przebieg jest bezobjawowy. U niektórych chorych zmiany ustępują samoistnie, a w cięższych przypadkach podstawowe zastosowanie ma leczenie immunosupresyjne. Autorzy przedstawiają aktualne poglądy na temat patogenezę, diagnostyki oraz leczenia sarkoidozy, a zwłaszcza postaci choroby przebiegającej z zajęciem układu nerwowego (neurosarkoidoza).

Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 11 (1): 12–20

Słowa kluczowe: sarkoidoza, neurosarkoidoza, ziarninaki, biopsja mózgu

Wprowadzenie

Neurosarkoidoza jest odmianą sarkoidozy przebiegającą ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Trudności w procesie diagnostycznym, często z koniecznością podejścia interdyscyplinarnego, a także objawy dotyczące wielu układów i narządów skłoniły autorów niniejszej pracy do przedstawienia sarkoidozy z punktu widzenia neurologa.

Etiologia choroby — uogólnionej, wielonarządowego i przewlekłego schorzenia układu immunologicznego — pozostaje niejasna. Uważa się, że jej patogenezę jest związana z genetyczną podatnością gospodarza odpowiedzialną za rozwój odpowiedzi zapalnej na określony antygen wnikający do ustroju. W toku choroby obserwuje się rozwój ziarninaków nieserowaciejących, które mogą się pojawiać w większości narządów.

Celem pracy jest omówienie patomechanizmu, wytycznych diagnostycznych i metod leczenia sarkoidozy, ze szczególnym uwzględnieniem neurologicznej postaci tej choroby.

Rys historyczny oraz patomechanizm procesu sarkoidalnego

Pierwszym badaczem, który w 1869 roku opisał u pacjenta ze zmianami skórnymi chorobę, nazywaną obecnie sarkoidozą, był Hutchinson [1]. Opisane przez niego zmiany obecnie określa się jako sarkoid odmrozinowy. Kolejne opisy opublikowali w 1899 roku Boeck oraz w 1916 roku Schaumann [2]. W przeszłości sarkoidoza, ze względu na nazwiska autorów jej pierwszych opisów, nosiła również nazwę choroby Besniera-Boeck-Schaumanna (BBS) [2]. W 1948 roku

Adres do korespondencji: lek. Marcin Rogoziewicz
Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu
Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica
ul. Rydygiera 1, 64-920 Pila
e-mail: marcinrogoziewicz@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2015, tom 11, 1, 12–20
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp. k.
Copyright © 2015 Via Medica

zarejestrowano pierwszy przypadek sarkoidozy z zajęciem układu nerwowego.

W przebiegu sarkoidozy dochodzi do tworzenia ziarniniaków nieulegających martwicy, jakkolwiek spotyka się również ziarniniaki ulegające serowaceniowi [3]. Wczesna reakcja sarkoidalna charakteryzuje się nagromadzeniem dużej ilości aktywowanych makrofagów i limfocytów T o fenotypie CD4+. Zjawisko to dotyczy zarówno płuc, jak i ognisk pozapłucnych. Limfocyty Th1 wytwarzają między innymi interferon gamma (IFN- γ), istotną rolę w procesie zapalnym odgrywają także makrofagi, które stają się źródłem wielu cytokin prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukina 12 (IL-12), IL-17 oraz czynników wzrostu. Makrofagi są stałym elementem ziarniniaków sarkoidalnych, które poza tym składają się z komórek nabłonkowatych otoczonych nieregularną warstwą limfocytów T i B. W ziarniniakach dominują limfocyty CD4+.

Sarkoidalny proces zapalny wynika z redystrybucji komórek z krwi obwodowej do płuc oraz z ich miejscowej proliferacji. Do cytokin odpowiedzialnych za rekrutację komórek do tkanek należą IL-8, IL-15, IL-16 i antygen regulowany podczas aktywacji, ulegający ekspresji i sekrecji przez limfocyty T (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.

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. 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, regresji oraz włóknienia. Włóknienie jest następstwem zaburzonej równowagi między metaloproteinazami 8 (MMP-8) i 9 (MMP-9) oraz tkankowymi inhibitorami *metaloproteinaz* (TIMP-1, *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1*).

Wiąże się ono także z nasiloną aktywnością makrofagów pęcherzykowych wytwarzających zwiększone ilości fibronektyny i chemokiny CCL-18 oraz zwiększonym odsetkiem eozynofili i neutrofilii, które w wyniku stresu oksydacyjnego, proteolizy i wytwarzania białek toksycznych biorą udział w powstawaniu zmian w płucach.

U większości pacjentów choroba objawia się obustronną limfadenopatią, której towarzyszą zmiany płucne o charakterze rozsianym. Należy jednak pamiętać, że w III i IV fazie procesu sarkoidalnego zmianom płucnym nie musi towarzyszyć limfadenopatia. Opiswane zmiany płucne występują nawet u 90% chorych. Charakterystyczną cechą jest fakt, że u chorych z postacią płucną nieprawidłowy obraz radiologiczny bardzo często nie koresponduje z dobrym stanem czynnościowym narządu. Zmianom w płucach mogą towarzyszyć ziarniniaki w oku, węzłach chłonnych, skórze, sercu czy śledzionie. Układ nerwowy w przebiegu sarkoidozy jest zajęty stosunkowo rzadko — u 5–15% pacjentów [2]. Pozapłucna postać sarkoidozy może występować razem z postacią płucną, przed rozwojem postaci płucnej albo pojawiać się po ustąpieniu sarkoidozy pozapłucnej. Cechą odróżniającą ziarniniaka sarkoidalnego od ziarniniaka gruźliczego jest nieobecność centralnej martwicy skrzepowej wewnątrz zmiany [4]. Należy jednak pamiętać, że w około 40% przypadków ziarniniak gruźliczy może nie ulegać martwicy serowatej.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby istotnie się różni zależnie od obszaru geograficznego. W populacji europejskiej średnia częstość występowania sarkoidozy jest szacowana na 20/100 000 osób. Do krajów o szczególnie wysokiej zachorowalności należy Szwecja (50–60/100 000 mieszkańców) [4, 5]. W Polsce częstość ta wynosi 7/100 000 mieszkańców [4]. W porównaniu z rasą kaukaską 10-krotnie większą podatnością charakteryzuje się populacja Amerykanów pochodzenia afrykańskiego.

Rodzinne występowanie choroby stwierdza się 3-krotnie częściej wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego niż w populacji rasy kaukaskiej (17 % v. 6%) [5]. Na zachorowanie bardziej podatne są kobiety, płeć nie oznacza jednak wyższego ryzyka [5]. U dzieci choroba występuje sporadycznie [5]. Przedmiotem badań był także związek między paleniem tytoniu a częstością występowania choroby. Uzyskane wyniki są niejednoznaczne. Gerke i wsp. [6] wykazali, że

proces sarkoidalny stosunkowo rzadko stwierdza się u palaczy, a częstość występowania choroby u osób niepalących jest nawet o 70–80% wyższa. Boros i wsp. [7] nie potwierdzili tej korelacji. Główną grupą, w której niezależnie od objawów klinicznych choroba występuje najczęściej, są osoby młode, w wieku 20–40 lat [5]. Drugi szczyt zachorowania występuje około 50. roku życia, głównie u kobiet, co jest prawdopodobnie uwarunkowane różną aktywnością telomerazy u mężczyzn i u kobiet.

Szacuje się, że objawy neurosarkoidozy występują w wieku 33–41 lat, a więc nieco później niż w przypadku innych postaci choroby [8–10]. U około 50% chorych neurosarkoidoza rozwija się w przebiegu sarkoidozy płucnej [11]. Objawy zajęcia OUN pojawiają się wcześniej niż objawy obwodowe i dobrze reagują na leczenie. W przypadku uszkodzenia nerwów obwodowych leczenie jest trudniejsze i ma charakter przewlekły [12]. Izolowaną postać neurosarkoidozy rozpoznaje się, gdy nie występowały uogólnione objawy choroby.

Podobnie jak w przypadku płucnej postaci choroby, neurosarkoidoza częściej dotyczy populacji Amerykanów pochodzenia afrykańskiego. W większości opublikowanych analiz wykazano również, że częstość choroby jest większa wśród kobiet [9]. W części badań jednak uzyskano odmienne wyniki. W badaniu Chapelon i wsp. [11] dowiedziano, że aż 91% przebadanej populacji należało do rasy kaukaskiej. Z kolei w badaniu Josepha i Scoldinga [8] stwierdzono, że aż 53% chorych było płci męskiej.

Etiologia

Etiologia sarkoidozy jest niewyjaśniona. Do najczęściej wymienianych hipotez etiologicznych należą podłoże autoimmunologiczne, genetyczne, wirusowe i/lub bakteryjne. W ostatnim przypadku rozważa się podłoże bakteryjne nieswoiste lub swoiste, na przykład reakcję ustroju na prątki *Mycobacterium tuberculosis*. Prątki gruźlicy jako potencjalny czynnik aktywujący rozwój choroby rozważano w licznych badaniach [13]. Zaobserwowano bowiem, że przebieg procesu sarkoidalnego i gruźlicy charakteryzują się bardzo podobnym obrazem histopatologicznym. Podejmowane są próby detekcji kwasów nukleinowych prątka gruźlicy w zmianach chorobowych [13]. Wystarczający jest fakt indukcji odpowiedzi immunologicznej przez antygeny *M. tuberculosis* w etiopatogenezie sarkoidozy, niemniej jednak dotychczas opublikowane wyniki wskazują na

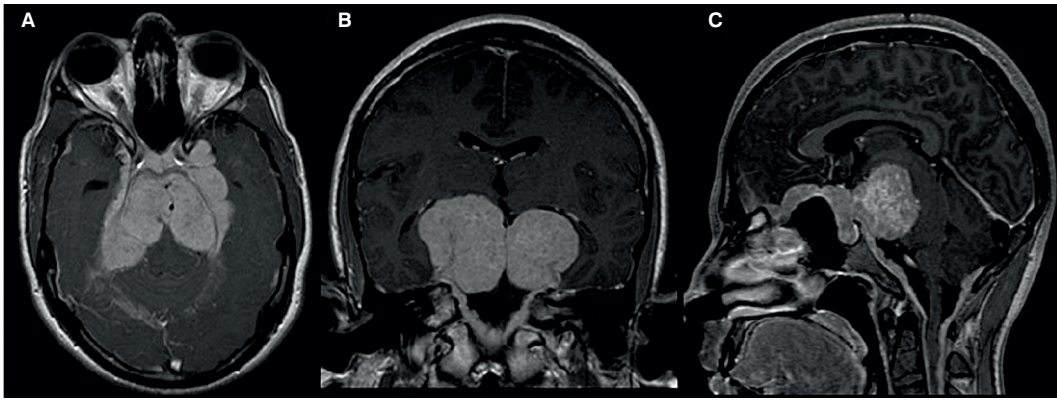
obecność materiału genetycznego prątka *Mycobacterium* u około 50% chorych. Co więcej, próby hodowli mikrobiologicznej *M. tuberculosis* z płynów surowicznych pobranych od pacjentów z sarkoidozą nie powiodły się [13]. Podejrzewa się, że rozwój choroby może być uwarunkowany swoistą immunoreaktywnością prątków w stosunku do niektórych genotypów pacjenta [14].

Należy również wspomnieć o teoriach wirusowego podłoża choroby. Ze względu na niejednoznaczność wyników bardziej prawdopodobny jest swoisty współdziałanie bakterii i wirusów w aktywacji choroby [15]. Do innych czynników mikrobiologicznych podejrzewanych o zdolność aktywacji sarkoidozy należały także czynniki zakaźne z rodzaju *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Borrelia*, bakterie z rodzaju *Propionibacterium* czy *Corynebacterium*, a także grzyby [16]. Obiecująca wydaje się teoria immunologiczna, ponieważ w omawianej grupie pacjentów szczególnie często stwierdza się przeciwciała przeciwjadrowe, auto-przeciwciała czy też kompleksy immunologiczne. Ponadto argumentem przemawiającym za teorią autoimmunologiczną jest skuteczność steroidoterapii w leczeniu procesu sarkoidalnego [17].

Lokalizacja zmian i objawy kliniczne

Zajęcie układu nerwowego (zarówno obwodowego, jak i OUN) w przebiegu sarkoidozy dotyczy maksymalnie 15% pacjentów. Niemniej jednak szacuje się, że rzeczywista częstość neurosarkoidozy jest większa, a jej postaci subkliniczne najczęściej pozostają niewykryte [18]. Świadczą o tym dane uzyskane podczas pośmiertnej analizy bioptatów. Wykazano w niej, że neurosarkoidoza została rozpoznana maksymalnie u 50% chorych z zajęciem układu nerwowego [19, 20].

U chorych na neurosarkoidozę zwykle dochodzi do zajęcia przysadki, podwzgórza, opon mózgowo-rdzeniowych i nerwów czaszkowych (ryc. 1). Zmiany w obrębie nerwów czaszkowych dotyczą 50–70% przypadków. Ziarniniaki lokalizują się przede wszystkim w obrębie nerwu twarzewego. Lokalizacja jednostronna występuje u 65% chorych, a obustronna — u 35%. Drugim nerwem pod względem częstości występowania zmian jest nerw wzrokowy. Należy pamiętać, że ziarniniaki mogą być zlokalizowane praktycznie w każdym nerwie czaszkowym, ale częstość ich występowania w pozostałych nerwach czaszkowych jest zdecydowanie mniejsza. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdza się w 3–26% przypadków; może mieć charakter zarówno ostry, jak i przewlekły.



Rycina 1A–C. Obraz rezonansu magnetycznego mózgowia charakterystyczny dla neurosarkoidozy w płaszczyznach osiowej (A), czołowej (B) i strzałkowej (C) (na podstawie [21])

Dość charakterystycznym objawem neurosarkoidozy może być wzmożone ciśnienie śródczaszkowe wynikające z utrudnionego przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego spowodowanego obecnością ziarniniaków (wodogłowie wewnętrzne). U chorych może występować obrzęk tarcz nerwów wzrokowych z towarzyszącymi zaburzeniami widzenia. Ziarniniaki zlokalizowane w mózgu są przyczyną objawów ogniskowego deficytu neurologicznego i uogólnionych toniczno-klonicznych napadów padaczkowych. Neuropatię obwodową stwierdza się u około 15% chorych. Szczególną jej postacią jest neuropatia cienkich włókien, która występuje nawet u około 40% pacjentów. Dominują wówczas ból i objawy autonomiczne. Ziarniniaki zlokalizowane w przysadce mózgowej mogą powodować zaburzenia miesiączkowania, moczówkę prostą, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność kory nadnerczy.

Rzadziej spotyka się zmiany ekspansywne w kanale kręgowym powodujące mielopatię. Zmiany w przebiegu neurosarkoidozy w okolicy nerwów i rdzenia kręgowego często przybierają postać zmian guzowatych, co może utrudniać diagnostykę, sugerując chorobę rozrostową. W związku z obecnością zmian guzowatych, nierzadko uciskających korzenie nerwowe, mogą występować dolegliwości bólowe oraz objawy zespołu ogona końskiego, podobnie jak u pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi kręgosłupa [21]. Dalsza szczegółowa diagnostyka neuroobrazowa pomaga wykazać przyczynę dolegliwości [19].

W około 20% przypadków stwierdza się objawy psychiczne, takie jak depresje czy psychozy. Wczesne wykrycie procesu sarkoidalnego jest niezwykle istotne, gdyż omawiane objawy kli-

niczne choroby wiążą się z wysoką śmiertelnością chorych. Neurologiczne objawy sarkoidozy przedstawiono w tabeli 1 [8–11, 22–27].

Wymienione wyżej objawy neurologiczne mogą wystąpić u chorych z aktywną postacią sarkoidozy, z postacią nieczynną, a także pojawiać się samoistnie, bez objawów sarkoidozy uogólnionej (zarówno aktualnej, jak i w przeszłości), czyli izolowanej sarkoidozy układu nerwowego [28]. W przypadku ustalonego rozpoznania choroby wystąpienie objawów neurologicznych znacznie ułatwia rozpoznanie, co jest szczególnie istotne ze względu na znaczenie szybkiej diagnozy [29]. Szczególnie trudno rozpoznać neurosarkoidozę, gdy zajęcie układu nerwowego jest jej pierwszym objawem. Przebieg schorzenia charakteryzuje się najczęściej okresami zaostrzeń i remisji, czyli jest typowy dla chorób przewlekłych [29, 30].

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania neurosarkoidozy jest przede wszystkim ocena stanu klinicznego pacjenta (np. wywiadu lekarskiego, badania pulmonologicznego, internistycznego oraz laboratoryjnego), a także potwierdzenie obecności ziarniniaków nieserowaciejących w analizie histopatologicznej materiału pobranego z układu nerwowego. Ważnym, lecz często niedocenianym czynnikiem ułatwiającym ustalenie rozpoznania i różnicowanie z innymi śródmiąższowymi chorobami płuc jest wywiad z uwzględnieniem kontaktu chorego ze szkodliwymi związkami organicznymi (np. pyłki roślin, palące się drewno) i związkami nieorganicznymi (np. beryl, złoto, tytan, aluminium, inne substancje chemiczne — silikon, wata szklana), stosowanych leków (np. IFN- γ i IFN- α), palenia

Tabela 1. Częstość występowania poszczególnych objawów neurosarkoidozy (na podstawie [8–11, 22–27])

Rodzaj zmian	Zajicek i wsp. [23] n = 68	Joseph i Scolding [8] n = 30	Pawate i wsp. [10] n = 54	Delaney [24] n = 23	Stern i wsp. [9] n = 33	Chapelon i wsp. [11] n = 35	Oksanen [25] n = 50	Lower i wsp. [26] n = 71	Wiederholt i Siefert [27] n = 28
Neuropatia nerwów czaszkowych [%/n]	3 (23)	28 (8)	23 (12)	48 (11)	73 (2)	34 (12)	42 (21)	70 (50)	64 (18)
Neuropatia nerwu wzrokowego [%/n]	38 (26)	37 (11)	35 (19)	30 (7)	12 (4)	3 (1)	10 (5)	10 (7)	21 (6)
Zaburzenia endokrynologiczne [%/n]	3 (2)	17 (5)	2 (1)	26 (6)	15 (5)	11 (4)	10 (5)	8 (6)	25 (7)
Zmiany ekspansywne w kanale kręgowym [%/n]	–	–	–	35 (8)	0 (0)	–	–	–	–
Zaburzenia świadomości [%/n]	–	10 (3)	17 (9)	22 (5)	0 (0)	14 (5)	18 (9)	7 (5)	18 (5)
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [%/n]	12 (8)	22 (7)	–	26 (6)	18 (6)	40 (14)	8 (4)	40 (28)	–
Neuropatia nerwów obwodowych	28 (19)	15 (5)	19 (10)	9 (2)	6 (2)	0 (0)	10 (5)	–	4 (1)
Miopatia [%/n]	–	–	2 (1)	4 (1)	6 (2)	40 (14)	18 (9)	4 (3)	14 (4)

tytoniu, środowiska życia, wykonywanego zawodu, a także obciążeń rodzinnych. Wyniki badań zarówno wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, jak i u osób rasy kaukaskiej wskazują na związek allelela HLA-DRB1*11 ze zwiększonym zachorowaniem na sarkoidozę. Wykazanie tej zależności jest pomocne w wykluczeniu innych możliwych jednostek chorobowych i przyczyn powodujących obserwowane objawy, ale nie może być w żaden sposób traktowane jako marker choroby.

Rozpoznanie neurosarkoidozy oraz zaplanowanie właściwych badań diagnostycznych często jest żmudne i długotrwałe. Najbardziej przydatnym badaniem neuroobrazowym pozostaje rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia z kontrastem, w którym można zaobserwować wzmocnienie opony miękkiej oraz liczne zmiany w istocie białej, przypominające niekiedy proces demielinizacyjny lub rozrostowy. Nakłucie lędźwiowe i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego mogą wykazać podwyższone stężenie białka, pleocytozę (wzrost liczby limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych) oraz obecność prązków oligoklonalnych. Do ustalenia ostatecznego rozpoznania niezwykle przydatne są biopsja i badanie histopatologiczne zmian w OUN. Ma ona zastosowanie szczególnie w różnicowaniu zmian nowotworowych (glejaków). Ze względu na wysokie ryzyko powikłań biopsji należy ją wykonywać w ostateczności i po rozważeniu wszystkich przeciwwskazań.

Objawy neurosarkoidozy są niecharakterystyczne i w początkowym okresie diagnostyki często wykonuje się tomografię komputerową i elektroencefalografię oraz bada potencjały wywołane. Wartość tych badań w diagnostyce neurosarkoidozy jest ograniczona, pozwala jednak na wykluczenie niektórych innych przyczyn objawów klinicznych. Proces sarkoidalny najczęściej nie ogranicza się tylko do układu nerwowego i dotyczy wielu narządów, dlatego neurolog powinien prawidłowo interpretować wyniki innych badań i korzystać z pomocy konsultantów.

Wynik badania rentgenowskiego klatki piersiowej jest nieprawidłowy u prawie 90% chorych z sarkoidozą płuc, przy czym w badaniu uwidaczniana się najczęściej adenopatia węzkowa. U chorych często występują zmiany skórne, które mogą sugerować kierunek dalszej diagnostyki. Podejrzenie sarkoidozy wymaga konsultacji okulisty, w tym oceny zapalenia błony naczyniowej oka, oraz endokrynologicznej, w przypadku podejrzenia zaburzeń czynności podwzgórza oraz przysadki.

U pacjenta z już rozpoznanym procesem sarkoidalnym konieczne jest wykonanie licznych analiz pracowniowych, w tym: oceny funkcji płuc, badań czynnościowych nerek, morfologii krwi, oznaczenia aktywności enzymów wątrobowych, pomiaru stężenia wapnia w surowicy, próby tuberkulinowej [22]. Zwykle obserwuje się „umiarkowanie podwyższone” wartości odczynu Biernackiego (OB.), bardzo rzadko — podwyższenie stężenia fosfatazy zasadowej i jonów wapnia. Istotnym parametrem wskazującym na neurosarkoidozę jest wzrost stężenia inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w osoczu, występujący aż u 65% pacjentów, zwłaszcza w fazie aktywnej. Jest to wskaźnik stosunkowo mało czuły [22]. Wysoce czułym testem (90-proc. swoistości) jest test Kveima, ale ze względu na problemy etyczne i koszt praktyczne się go nie wykonuje [23].

Badanie popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych może wykazać limfocytozę, z wysokim stosunkiem limfocytów CD4:CD8, tym niemniej (podobnie jak w przypadku OB) jest to wskaźnik wysoce nieswoisty i ma on głównie zastosowanie w diagnostyce sarkoidozy płucnej [31]. Podobne ograniczenia diagnostyczne dotyczą scyntygrafii z zastosowaniem cytrynianu galu.

Pozytonowa tomografia emisyjna jest badaniem charakteryzującym się odpowiednio wysoką czułością w obrazowaniu ziarniniaków. Problemem pozostają wysoki koszt i stosunkowo niska dostępność badania oraz fakt, że pozytywny wynik nie jest kryterium diagnostycznym wystarczającym do rozpoznania choroby. Wyniki fałszywie dodatnie występują również w gruźlicy i chorobach rozrostowych [32].

Ostatecznym badaniem przyżyciowym, w większości przypadków umożliwiającym ustalenie rozpoznania, jest biopsja tkanek. Badanie histopatologiczne powinno obejmować jednoczesową analizę biopłatów z oskrzeli, węzła limfatycznego oraz zmian skórnych. U pacjentów z izolowaną neurosarkoidozą pobiera się wycinki nerwów obwodowych. Przeznabłonkowe badanie gęstości włókien nerwowych jest czułą metodą wykrywania neuropatii [33]. Na podstawie uzyskanych wyników wyróżnia się neurosarkoidozę pewną, prawdopodobną oraz możliwą [34]. Kryteria rozpoznania podano dalej [18, 23].

Neurosarkoidoza pewna

Do kryteriów neurosarkoidozy pewnej należą:

- charakterystyczny dla neurosarkoidozy obraz w biopsji tkanki nerwowej;

- objawy zajęcia układu nerwowego;
- wykluczenie innych możliwych przyczyn stwierdzanych objawów.

Neurosarkoidoza prawdopodobna

Kryteria neurosarkoidozy prawdopodobnej są następujące:

- u pacjenta występuje sarkoidoza układowa ze zmianami w badaniu histopatologicznym, charakterystycznymi dla sarkoidozy oraz pozytywnym wynikiem przynajmniej dwóch z trzech badań, tj. 1) badania rentgenowskiego klatki piersiowej (obecne zmiany), 2) pomiaru stężenia ACE w surowicy (podwyższona wartość), 3) badania scyntygraficznego z zastosowaniem cytrynianu galu (wynik pozytywny);
- obraz kliniczny charakterystyczny dla sarkoidozy,
- pozytywne wyniki badań w kierunku stanu zapalnego w OUN: podwyższone stężenia białka, glukozy i cytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym, wewnątrzpłynowa synteza IgG oraz zwiększone stężenia lizozymu i β_2 -mikroglobuliny, zmiany w badaniu MRI, występowanie prążków oligoklonalnych zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i w surowicy krwi;
- wykluczenie innych przyczyn występujących objawów.

Neurosarkoidoza możliwa

Kryteria neurosarkoidozy możliwej to:

- obraz kliniczny charakterystyczny dla przebiegu neurosarkoidozy;
- wykluczenie innych przyczyn stwierdzanych objawów.

Diagnostyka różnicowa

Algorytm diagnostyki różnicowej u chorych z podejrzeniem neurosarkoidozy zależy od stwierdzanych objawów klinicznych. Gdy choroba ma charakter wielonarządowy i dodatkowo występują cechy charakterystyczne dla neurosarkoidozy, ustalenie właściwego rozpoznania jest łatwiejsze. W pozostałych przypadkach konieczne jest wyeliminowanie innych czynników, które mogą powodować analogiczny/zbliżony obraz kliniczny. Przede wszystkim należy wykluczyć inne choroby autoimmunologiczne, choroby infekcyjne oraz nowotwory. Do chorób o podobnym do obrazu neurosarkoidozy obrazie klinicznym zalicza się [35]:

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: o podłożu infekcyjnym (bakteryjne, grzybicze,

ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*] i in. wirusami, kiłą, boreliozą, chorobą Whipple'a), o podłożu zapalnym (chłoniak);

- neuropatia czaszkowa i/lub obwodowa: o podłożu infekcyjnym (borelioza, grzybicza, kiła), o podłożu nowotworowym (glejak, oponiak, przerzuty do mózgu), o podłożu zapalnym (zespół Guillaina-Barrégo, zespół Millera-Fishera, toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena), o podłożu demielinizacyjnym, choroba ogólnoustrojowa/metaboliczna (amyloidoza, ostra porfiria);
- zapalenie błony naczyniowej o podłożu infekcyjnym (kiła, toksoplazmoza), o podłożu zapalnym (toczeń rumieniowaty układowy);
- mielopatia: o podłożu demielinizacyjnym, o podłożu infekcyjnym (bakteryjna, wirusowa), nowotworowym (oponiak, chłoniak, przerzuty do mózgu, nowotwór osłonek nerwów, *hemangiopericytoma*);
- zmiany w mózgu: nowotworowe (oponiak, glejak, przerzuty do mózgu), o podłożu infekcyjnym (toksoplazmoza, infekcyjne ziarniniakowacenie), o podłożu demielinizacyjnym (guzopodobne zmiany demielinizacyjne);
- zmiany w istocie białej mózgu: o podłożu demielinizacyjnym (stwardnienie rozsiane), zespół antyfosfolipidowy, rozsiane/rozlane niedokrwienie w przebiegu miażdżycy naczyń, o podłożu zapalnym (toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena).

U pacjenta z objawami ostrego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, bólami głowy i neuropatią nerwów czaszkowych konieczne jest wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Poszukuje się takich czynników etiologicznych, jak: wirus opryszczki (badanie reakcji polimerazy łańcuchowej [PCR, *polymerase chain reaction*]), prątek gruźlicy (badanie PCR i próba tuberkulinowa), grzyby (posiew mikrobiologiczny, badanie immunologiczne w kierunku antygenów grzybiczych). Niezbędne jest przeprowadzenie badania cytologicznego pobranego materiału. Pogrubienie opon mózgowych wywołane neurosarkoidozą może przypominać zmiany obserwowane w przebiegu gruźlicy czy chłoniaka [36].

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmujące obszar podstawy mózgu może powodować (podobne jak w przebiegu sarkoidozy) objawy mnogiej neuropatii czaszkowej. Zbliżone objawy występują w przypadku infekcji kiłowej, wirusowego i grzybiczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych czy chłoniaka. Uszkodzenie

nerwu twarzowego może być następstwem licznych chorób, między innymi boreliozy, zespołu Millera-Fishera lub Guillaina-Barrégo, zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*), mononukleozy, kiły, ostrej porfirii oraz amyloidozy [37]. W przypadku neuropatii nerwu wzrokowego konieczne jest przeprowadzenie badań w kierunku glejaka tego nerwu, zapalenia czy nowotworu osłonki nerwu wzrokowego.

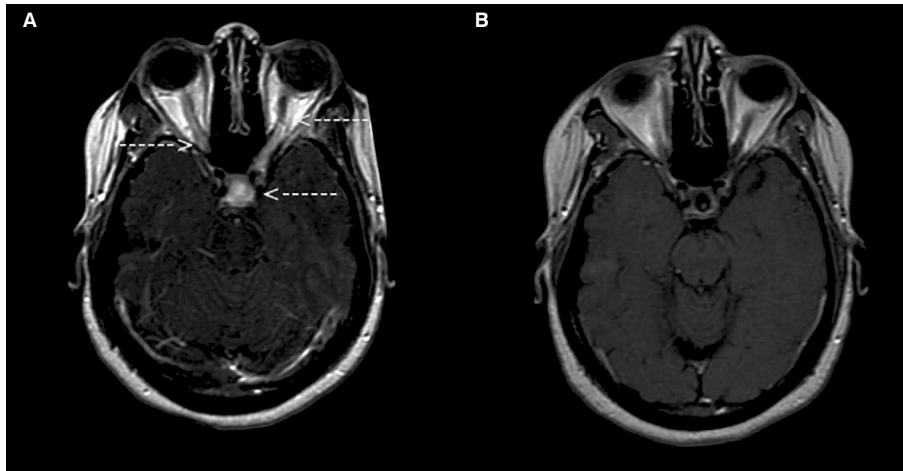
Charakterystyczne dla neurosarkoidozy objawy dysfunkcji przysadki mogą wynikać także z obecności gruczolaka. Nieswoistość objawów neurosarkoidozy powoduje trudności diagnostyczne, co jest przyczyną względnie niewielkiej liczby prawidłowych rozpoznań przyżyciowych [36].

Leczenie

Leczeniem z wyboru, które należy natychmiast zastosować u chorego z rozpoznaniem neurosarkoidozy, są kortykosteroidy. Do tej pory nie opracowano wytycznych określających szczegółowo schemat leczenia, lecz powszechnie jest stosowany prednizon w dobowej dawce 40–80 mg, w zależności od masy ciała. Skuteczność kortykosteroidów wynika prawdopodobnie z uniemożliwienia migracji leukocytów do miejsc objętych stanem zapalnym i jednoczesnego ograniczenia syntezy biorących udział w tworzeniu ziarniników cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- α) [38].

U pacjentów z objawami ze strony OUN stosuje się kortykosteroidy dożylnie. Efekty leczenia są jednak wysoce nieprzewidywalne — u niektórych chorych odnotowuje się znaczną poprawę kliniczną, natomiast u pozostałych jedynie częściową regresję choroby lub wręcz brak efektu leczenia [27, 39]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych wykazano różną skuteczność leczenia neurosarkoidozy kortykosteroidami. Przykładowo, w analizie przeprowadzonej przez Lower i wsp. [26] na zastosowane leczenie dobrze reagowali jedynie chorzy z jednostronnym porażeniem nerwu twarzowego.

Chapelon i wsp. [11] w badaniu u 10 spośród 31 pacjentów z neurosarkoidozą uzyskali zadowalające efekty w trakcie pojedynczego cyklu leczenia. W grupie pozostałych chorych do uzyskania poprawy konieczne było zastosowanie kolejnych cykli leczenia z zastosowaniem metotreksatu lub cyklosporyny. U niektórych z tych chorych, mimo poprawy stanu ogólnego, stwierdzono jednocześnie trwałe objawy uszkodzenia układu nerwowego. Stern i wsp. [9] w grupie 25 pacjen-



Rycina 2A, B. Obraz rezonansu magnetycznego mózgu potwierdzający skuteczność leczenia talidomidem; **A.** Pogrubienie lejka i obu nerwów wzrokowych (strzałki); **B.** Znacząca poprawa po zastosowaniu w leczeniu talidomidu (na podstawie [44])

tów leczonych prednizonem odnotowali poprawę u 19 chorych. Zajicek i wsp. [23] przez 18 miesięcy leczyli 48 chorych z neurosarkoidozą, z których 34 otrzymywało kortykosteroidy. W tej grupie stan 29% chorych znacząco się poprawił lub ustabilizował, a u pozostałych 71% odnotowano znaczne pogorszenie. Ze względu na działanie niepożądane steroidy powinny być stosowane w możliwie najmniejszej dawce umożliwiającej osiągnięcie poprawy stanu zdrowia chorego i utrzymanie uzyskanych efektów leczenia [38].

W przypadku nieskuteczności doustnej terapii kortykosteroidami stosuje się steroidy wziewne, leki immunosupresyjne (azatiopryna, metotreksat, cyklosporyna A, rzadziej chlorambucyl i cyklofosfamid), a także modulatory odpowiedzi immunologicznej. W przypadku znacznego nasilenia objawów neurologicznych dopuszcza się leczenie cytostatykami [39].

Stern i wsp. [9], stosując dodatkowe leczenie cyklosporyną u 6 chorych z neurosarkoidozą, zmniejszyli dawki kortykosteroidów o 30–58%. Terapia łączona okazała się skuteczna jedynie u pewnej grupy chorych, podczas gdy stan u pozostałych ulegał systematycznemu pogorszeniu. W badaniu przeprowadzonym przez Lower i wsp. [26] zastosowano metotreksat, który był efektywny u 61% chorych. W trakcie leczenia nie odnotowano tak istotnych działań niepożądanych stosowanego leku, jak neuro- czy hepatotoksyczność.

Podawanie cyklofosfamidu w odstępach 2-tygodniowych umożliwiło hamowanie postępu choroby u 9 z 10 pacjentów poddanych leczeniu i nie powodowało istotnego zwiększenia ryzyka

działań niepożądanych. Scott i wsp. [40] zastosowali leczenie w grupie pacjentów z nasilonymi objawami ze strony OUN, opierając się na terapii łączonej kortykosteroidami i metotreksatem. Poprawę uzyskano u 69% pacjentów, a stabilizację stanu zdrowia — u 15% chorych. Dwóch chorych zmarło w wyniku przewlekłego zapalenia opon mózgowych.

Ze względu na obserwowany w przebiegu neurosarkoidozy wzrost aktywności cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α , coraz częściej podejmuje się próby stosowania leków biologicznych będących antagonistami czynnika martwicy nowotworów (infliksymb, metofen). Uzyskane dotychczas wstępne wyniki są obiecujące, jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań farmakoklinicznych [41–43]. Niekiedy podejmuje się również próby leczenia talidomidem, chlorambucylem czy pentoksyfiliłą [44] (ryc. 2). W razie braku poprawy leczeniem z wyboru pozostaje radioterapia.

W najnowszych pracach, jako jeden ze skutecznych sposobów leczenia procesu sarkoidalnego z neuropatią cienkich włókien, sugeruje się dożylne podawanie immunoglobulin [45].

Rokowanie

Neurosarkoidoza jest chorobą o względnie dobrym rokowaniu. U większości pacjentów dochodzi do samoistnej remisji. Dobre rokowanie dotyczy zwłaszcza chorych z zespołem Löfgrena, u których choroba rozwija się nagle i przebiega burzliwie. W przypadku wdrożenia leczenia odsetek nawrotów nie przekracza 20%, przy czym

u niektórych chorych istnieje konieczność kilkukrotnego powtórzenia terapii. Neurosarkoidoza rzadko prowadzi do niewydolności oddechowej, serca płucnego czy zgonu.

Źródła finansowania

Praca finansowana ze środków własnych

PIŚMIENNICTWO

- Hutchinson J.A. Illustrations of clinical surgery. Tom 1. J & A Churchill, London 1877: 42.
- Jankiewicz-Ziobro K., Banaś M., Kotulska A., Kucharz E.J. Sarkoidoza. RU [skrót tytułu czasopisma?] 2005; 43: 206–210.
- Hamzeh N. Sarcoidosis. Med. Clin. North Am. 2011; 95: 1223–1234.
- Świerkocki K. Sarkoidoza. Przew. Lek. 2007; 1: 24–29.
- Rybicki B.A., Maliarik M.J., Major M., Popovich J. Jr, Iannuzzi M.C. Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis, Semin. Respir. Infect. 1998; 13: 166–173.
- Gerke A.K., van Beek E., Hunninghake G.W. Smoking inhibits the frequency of bronchovascular bundle thickening in sarcoidosis. Acad Radiol. 2011; 18: 885–891.
- Boros P.W., Enright P.L., Quanjer P.H. i wsp. Impaired lung compliance and DLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. Eur. Respir. J. 2010; 36: 1315–1322.
- Joseph F.G., Scolding N.J. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009; 80: 297–304.
- Stern B.J., Krumholz A., Johns C., Scott P., Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch. Neurol. 1985; 42: 909–917.
- Pawate S., Moses H., Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. QJM 2009; 102: 449–460.
- Chapelon C., Ziza J.M., Piette J.C. i wsp. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. Med. (Balt.) 1990; 69: 261–276.
- Costabel U. Sarcoidosis clinical update. Eur. Respir. J. 2001; 18 (supl. 32): 56s–68s.
- Dubaniewicz A., Trzonkowski P., Dubaniewicz-Wybieńska M. i wsp. Mycobacterial heat shock protein-induced blood T lymphocytes subsets and cytokine pattern: Comparison of sarcoidosis with tuberculosis and health controls. Respirology 2007; 12: 346–354.
- Dubaniewicz A., Moszkowska G. Analiza częstości występowania alleli DRB i DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski. Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 9–17.
- Wiatr E. Rozpoznanie i leczenie sarkoidozy. Pneumonol. Alergol. Pol. 2000; 11–12: 588–602.
- Pacholska-Pytłakowska M., Plusa T., From S. Współczesne uwarunkowania etiopatogenetyczne sarkoidozy. Pol. Merk. Lek. 2011; 31: 288–291.
- Valentonyte R., Hampe J., Croucher P.J. i wsp. Study of C-C chemokine receptor2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2005; 171: 1136–1141.
- Vargas D.L., Stern B.J. Neurosarcoidosis: diagnosis and management. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2010; 31: 419–427.
- Boratyńska A., Zwolińska G., Turaj W., Urbanik A., Szczudlik A. Neurosarkoidoza i ból. Neurol. Neurochir. Pol. 2008; 1: 69–74.
- Hoitsma E., Faber C.G., Drent M. i wsp. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. Lancet Neurol. 2004; 3: 397–407.
- Roopesh Kumar V.R., Gopalakrishnan M.S., Shankar Ganesh C.V. i wsp. Neurosarcoidosis: an uncommon presentation. Neurol. India 2010; 58: 673–675.
- Lacomis D. Neurosarcoidosis. Curr. Neuropharmacol. 2011; 9: 429–436.
- Zajicek J.P., Scolding N.J., Foster O. i wsp. Central nervous system sarcoidosis-diagnosis and management. QJM 1999; 92: 103–117.
- Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. Ann. Intern. Med. 1977; 87: 336–345.
- Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. Acta Neurol. Scand. 1986; 73: 283–290.
- Lower E.E., Broderick J.P., Brott T.G., Baughman R.P. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 1864–1868.
- Wiederholt W.C., Siekert R.G. Neurological manifestations of sarcoidosis. Neurology 1965; 15: 1147–1154.
- Scott T.F., Yandora K., Valeri A., Chieffe C., Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. Arch. Neurol. 2007; 64: 691–696.
- Magyar M., Frederiksen J. Neurosarcoidosis — different manifestations. Ugeskr. Laeger. 2010; 172: 3344–3345.
- Shono T., Tamai M., Kobayashi M. i wsp. Neurosarcoidosis with spinal root pain as the first symptom. Intern. Med. 2004; 43: 873–877.
- Judson M.A. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. Am. J. Med. Sci. 2008; 335: 26–33.
- Teirstein A.S., Machac J., Almeida O. i wsp. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. Chest 2007; 132: 1949–1953.
- Bakkers M., Merckies I.S., Lauria G. i wsp. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. Neurology. 2009; 73: 1142–1148.
- Hoitsma E., Faber C.G., Drent M. i wsp. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. Lancet Neurol. 2004; 3: 397–407.
- Dutra L.A., Braga-Neto P., Oliveira R.A. i wsp. Neurosarcoidosis: guidance for the general neurologist. Arq. Neuropsiquiatr. 2012; 70: 293–299.
- Smith J.K., Matheus M.G., Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. Am. J. Roentgenol 2004; 182: 289–295.
- Nowak D.A., Widenka D.C. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. J. Neurol. 2001; 248: 363–372.
- Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R., Balow J.E. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. Ann. Intern. Med. 1993; 119: 1198–208.
- Sekhri V., Sanal S., DeLorenzo L.J., Aronow W.S., Maguire G.P. Review paper Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. Arch. Med. Sci. 2011; 7: 546–554.
- Scott T.F., Yandora K., Valeri A., Chieffe C., Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. Arch. Neurol. 2007; 64: 691–696.
- Moravan M., Segal B.M. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. Neurology 2009; 72: 337–340.
- Godeau P. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. Med. (Balt.) 1990; 69: 261–276.
- Lodha S., Sanchez M., Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. Chest 2009; 136: 583–596.
- Hoyle J. C., Newton H.B., Katz S. Prognosis of refractory neurosarcoidosis altered by thalidomide: a case report. J. Med. Case Rep. 2008; 2: 27.
- Tavee J.O., Stern B.J. Neurosarcoidosis. Continuum (Minneapolis). 2014; 20: 545–559.