Varia Medica 2019
tom 3, nr 2, strony 137–142
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2544-4212

# Sarkoidoza — choroba wielonarządowa

## Sarcoidosis — multisystem disorder

Zbigniew Zdrojewski, Karol Wierzba

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### Streszczenie

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową o nieznanej etiologii, która charakteryzuje się obecnością nieserowaciejącej ziarniny w zajętych procesem chorobowym narządach. Typowo dotyczy młodych dorosłych osób. Jakkolwiek zajęte mogą być wszystkie narządy, to choroba często dotyczy jednego lub więcej z trzech następujących nieprawidłowości: obustronnej wnękowej limfoadenopatii, nacieków w płucach, zmian skórnch i/lub uszkodzenia oka. Choroba mięśni, stawów i kości jest rzadszym problemem, jednak w ostrej fazie choroby ma istotne znaczenie kliniczne. Występuje wówczas ostre zapalenie stawów, limfadenopatia wnękowa i/lub rumień guzowaty. Może również występować przewlekłe zapalenie stawów i inne mięśniowo-szkieletowe manifestacje. W pracy omówiono najczęstsze manifestacje kliniczne sarkoidozy i ich leczenie.

Słowa kluczowe: sarkoidoza; manifestacje kliniczne; leczenie

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2018; 4 (4): 225–230; DOI: 10.5603/FR.2018.0011

## Wstęp

Sarkoidoza jest uogólnioną chorobą ziarniniakową o nieznanej etiologii, występującą przeważnie u młodych dorosłych osób, która objawia się najczęściej w postaci powiększonych węzłów chłonnych wnęk i zmian miąższowych w płucach, ale może też zajmować wiele innych narządów, w tym ważnych życiowo. Na świecie częstość występowania sarkoidozy szacuje się na 3–64/100 000 mieszkańców. W Polsce rejestruje się rocznie 10/100 000 zachorowań. Choroba najczęściej dotyczy osób w wieku 20–40 lat. Coraz częściej spotyka się ją również u osób po 60 roku życia [1]. Zespół przewlekłego zmęczenia ma 50–80% chorych na sarkoidozę.

## Patogeneza sarkoidozy

Przyczyna sarkoidozy nie jest znana. Prawdopodobnie jest to reakcja na niezidentyfikowany antygen (lub antygeny) u osób z predyspozycją genetyczną. Choroba wykazuje pewną sezonowość; rzadziej występuje w Stanach Zjednoczonych jesienią w porównaniu z innymi porami, natomiast w Turcji latem, a w Indiach zimą. Częściej również występuje u osób otyłych (2-krotnie częściej, gdy BMI > 30 kg/m$^2$). Średni wiek w okresie diagnozy wynosi 48,3 lata u kobiet i 42,8 lat u mężczyzn. Podkreśla się także jej odmienne występowanie w różnych rasach: rzadsze w rasie kaukaskiej, częstsze w rasie czarnej i najwyższe w azjatyckiej. Ostatnio opublikowane doniesienia wskazują na udział w patogenezie choroby licznych czynników infekcyjnych i nieinfekcyjnych:

— czynniki infekcyjne — drobnoustroje o obniżonej wirulencji (*Propionibacterium acnes* — wrażliwe na makrolidy, *Mycobacteria*, *Coccidiomycosis* — wrażliwe na leki przeciwgruźlicze);
— czynniki nieinfekcyjne (opiłki metalu, pestycydy, barwniki tatuażu, talk) [2, 3].

W świetle zmodyfikowanej teorii *danger*, ludzkie białka szoku termicznego (HSP, *heat shock proteins* ) poprzez komórki prezentujące antygen (APC, *antygen presenting*

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, e-mail: zzdroj@gumed.edu.pl

*cells*), mogą indukować ziarninę sarkoidalną przez różne czynniki infekcyjne i nieinfekcyjne u osób z predyspozycją genetyczną [4].

Cechą charakterystyczną jest gromadzenie w miejscach aktywnego procesu chorobowego (głównie w węzłach chłonnych i w tkankach o bogatym utkaniu limfatycznym) limfocytów Th1 i makrofagów, przekształcających się w komórki nabłonkowate i tworzących nieserowaciejące ziarniniaki. Ziarniniak sarkoidalny jest zwykle dobrze uformowany, składa się z komórek nabłonkowatych i olbrzymich otoczonych limfocytami i fibroblastami. Środowisko, w jakim powstaje ziarniniak, wykazuje cechy zapalenia i promuje różnicowanie Th0 do Th1 i Th17. Równowaga pomiędzy Th1, Th17 i limfocytami T regulatorowymi (Treg) kontroluje proliferację. Sarkoidoza postrzegana jest więc jako układowa choroba, zależna od Th1/Th17 [5]. Interferon $\gamma$ (IFN-$\gamma$, *interferone* $\gamma$) wydzielany przez limfocyty Th1 jest również jednym z czynników pobudzających zapalenie i hamujących apoptozę limfocytów T w sarkoidozie. U większości chorych zapalenie i tworzenie ziarniniaków ulega samoograniczeniu. Czynnik martwicy nowotworu $\alpha$ (TNF-$\alpha$, *tumor necrosis factor* $\alpha$) odpowiedzialny jest za niekontrolowany postęp zmian chorobowych i włóknienie.

Rozpoznanie sarkoidozy odbywa się przez wykluczenie innych chorób ziarniczych. Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie obecności ziarniny sarkoidalnej. Istnieje jednakże wiele trudności diagnostycznych: 40% zmian gruźliczych nie serowacieje, natomiast 20% ziarniny sarkoidalnej ulega serowaceniu [1, 4]. Należy również w diagnostyce różnicowej rozważyć reakcję sarkoidalną na nowotwór (rak płuca, chłoniaki) lub przejście sarkoidozy w nowotwór (choroba Hodgkina). Wykazano również wyższą przydatność oznaczania poziomu rozpuszczalnego receptora dla IL-2 aniżeli enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*) i lizozymu w diagnostyce sarkoidozy [6]. Marker ten również świadczy o wielonarządowej manifestacji choroby. Inni badacze wykazali, że zmiany w ekspresji genowej i różnorodność molekularna decydują o trzech fenotypach sarkoidozy: manifestacji płucnej, skórnej i mieszanej [7].

## Manifestacja kliniczna sarkoidozy

W przeważającej większości przypadków sarkoidoza dotyczy narządów klatki piersiowej (90%), w dalszej kolejności skóry, stawów i układu kostno-szkieletowego, mięśni, w tym mięśnia sercowego, oka, ślinianek i inne ważnych życiowo narządów. W tabeli 1 przedstawiono częstość zajęcia narządów w populacji Olmsted County, Minnesota, Stany Zjednoczone [8].

Sarkoidoza w obserwacji 10-letniej zwiększa ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych (współczynnik hazardu [HR, *hazard ratio*] = 1,57), choroby zakrzepowo-zatorowej (HR = 3,04), infekcji wewnątrzszpitalnych (HR = 2,00), nowotworów (HR = 0,72) [8]. Szacuje się, że 40–60% chorych na sarkoidozę ma nadciśnienie płucne (przyczyna: ucisk węzłów i włóknienie płuc). Pacjenci z sarkoidozą mają znamiennie wyższy wskaźnik ryzyka hospitalizacji aniżeli porównywalna pod względem płci i wieku grupa pacjentów bez sarkoidozy (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 1,37), dla kobiet wskaźnik ten jest wyższy (RR 1,60) aniżeli dla mężczyzn (RR 1,06) [9].

**Tabela 1.** Manifestacja kliniczna sarkoidozy według [8]

| Narząd | Częstotliwość |
|---|---|
| Wewnątrz klatki piersiowej | 97% |
| Węzły chłonne wnękowe i śródpiersiowe | 87% |
| Miąższ płuc | 50% |
| Skóra | 18% |
| Stawy | 12% |
| Oko | 7% |
| Wątroba | 6% |
| Śledziona | 4% |
| Nerki | 3% |
| Układ nerwowy | 3% |
| Węzły chłonne obwodowe | 3% |
| Górne drogi oddechowe | 2% |
| Serce | 1% |

## Zajęcie narządów klatki piersiowej

Zaawansowanie sarkoidozy płuc określa się na podstawie klasyfikacji Siltzbacha: stadium 0 — bez zmian w obrazie RTG, stadium I — powiększenie węzłów śródpiersia i wnęki płuc, stadium II — powiększone wyżej wymienione węzły chłonne oraz linijne i siateczkowate zgęszczenia okołownękowe, stadium III — konglomeraty zmian drobnoguzkowych i zwłóknień w polach górnych i środkowych płuc pociągające zarysy wnęk, bez powiększenia węzłów chłonnych wnęk i śródpiersia, stadium IV — zaawansowane włóknienie płuc, bulle rozedmowe, jamy.

Sarkoidoza płuc może współistnieć z innymi pozapłucnymi postaciami choroby, wyprzedzać je albo występować po ich ujawnieniu [1]. Objawy kliniczne są względnie nieczęste, szczególnie w stadiach wczesnych, i występują u około 40% chorych.

Sarkoidoza wyżej wymienionych narządów może przebiegać w postaci ostrej i/lub przewlekłej z możliwością całkowitej jej remisji. Diagnoza opiera się na łącznej interpretacji obrazu klinicznego, radiologicznego i obecności nieserowaciejącej ziarniny w bioptacie przynajmniej jednego narządu, po wykluczeniu wszystkich innych przyczyn jej powstania. Stwierdzenie ziarniniaków nieserowaciejących w materiale bioptycznym nie zawsze wskazuje na sarkoidozę. Zasadniczym punktem rozpoznania sarkoidozy jest

**Tabela 2.** Ogólne zasady leczenia różnych postaci sarkoidozy

1. Dwie trzecie chorych na sarkoidozę samoistnie wykazuje remisję i nie wymaga leczenia. Leczenia wymaga 15%, gdyż zajęte są płuca. Lekiem podstawowym nadal pozostają glikokortykosterydy
2. Zespół Löfgrena wykazuje również tendencję do samoograniczania procesu, podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jest wystarczające
3. Zapalenie stawów — prednison 10–20 mg
4. Miopatie sarkoidalne — steroidy jak w innych zapalnych miopatiach
5. Zmiany kostne nie wymagają leczenia w okresie bezobjawowym. Steroidy zmniejszają obrzęk tkanek miękkich, ale nie wpływają na strukturę kości. Ostrożnie, zgodnie z rekomendacjami stosować witaminę $D_3$
6. Leki ograniczające użycie steroidów w chorobie śródmiąższowej płuc: metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), hydrochlorochina (HCQ)
7. Mykofenolan mofetilu (MMF) stosowany jest obok glikokortykosterydów w neurosarkoidozie
8. Zajęcie nerek: glikokortykosterydy, azatiopryna (AZA), MMF
9. Leczenie biologiczne: anty-TNF-$\alpha$ (sarkoidoza wielonarządowa). Rituksimab (RTX) w sarkoidozie serca i neurosarkoidozie

stwierdzenie stopnia jej aktywności, do leczenia bowiem należy kwalifikować tylko chorych w aktywnym stadium [10]. We wszystkich postaciach sarkoidozy oprócz badań obrazowych układu oddechowego, należy wykonać USG jamy brzusznej, EKG, echokardiografię, badania krwi (morfologię, wapń, transaminazy, kreatyninę) i wydalanie dobowe wapnia z moczem, badanie narządu wzroku oraz w postaci płucnej testy czynnościowe płuc.

Ogólne zasady leczenia poszczególnych postaci sarkoidozy przedstawiono w tabeli 2.

## Zmiany skórne

Zajęcie skóry jest najczęstszą pozapłucną postacią sarkoidozy (18–25%) i często pierwszym objawem choroby, co ze względu na dostępność materiału biopsyjnego pozwala na wczesną diagnozę. W materiale kohorty *Olmsted County*, Minnesota zajęcie skóry stwierdzano częściej u kobiet aniżeli u mężczyzn (25 *vs.* 12%) [9]. Specyficzny charakter ma 60% zmian skórnych: guzki podskórne, grudki, blaszki obrączkowate, zmiany typu toczeń odmrozinowy (*lupus pernio*), owrzodzenia, a pozostałe to rumień guzowaty. Zmiany te zlokalizowane są przede wszystkim na kończynach dolnych i górnych, głowie, szyi i tułowiu [11]. Rzadką postacią jest sarkoidalne zapalenie naczyń skóry, które towarzyszy zmianom skórnym [12].

## Sarkoidoza układu ruchu

Jedna trzecia chorych na sarkoidozę rozwija uszkodzenie układu kostno-stawowego od artralgii do zmian destrukcyjnych kości. Najczęściej obserwuje się zapalne uszkodzenie ścięgien i obrzęk okołostawowy, w dalszej kolejności synovitis. W większości przypadków sarkoidozy zachodzi spontaniczna remisja choroby, lecz u 20–25% chorych rozwija się obligatoryjne włóknienie. Diagnoza sarkoidozy ulega częstej zmienności i nigdy nie jest absolutna. Podstawą diagnostyki jest stwierdzenie nieserowaciejącej ziarniny (komórki nabłonkowate, wielojądrzaste, komórki olbrzymie, makrofagii, komórki T CD 8, liczne fibroblasty). Nowoczesne metody obrazowania: rezonans magnetyczny (MRI) i pozytronowa tomografia emisyjna ($^{18}$F-FDG PET/CT) są niespecyficzne w związku z tym nie różnicują ziarniny sarkoidalnej od zmian przerzutowych lub szpiczaka mnogiego. Ich rola w algorytmie diagnostycznym sarkoidozy to przede wszystkim wskazanie klinicyście miejsca biopsji chorobowej tkanki i monitorowanie zmian [13, 14].

## Reumatyczna manifestacja sarkoidozy [15]

1. Ostre zapalenie stawów (Zespół Löfgrena) [16]:
— symetryczna, wnękowa limfadenopatia (90%),
— ból stawów (skokowych, kolanowych, nadgarstkowych, łokciowych, MCP), obrzęk tkanek okołostawowych, zapalenie ścięgien i maziówki;
— rumień guzowaty (40%).

Naturalny przebieg zespołu Löfgrena – całkowite wyleczenie.

2. Przewlekłe zapalenie stawów

Najczęściej występuje w pozapłucnej sarkoidozie, na przykład skórnej. Postać oligostawowa , symetryczna dotycząca dużych i średnich stawów (*synovitis*, *tenosynovitis*).

3. Artropatia Jaccouda

Charakteryzuje się deformacjami stawów bez nadżerek.

4. Choroba osiowa

Zajęcie kręgosłupa jest najczęściej bezobjawowe. Uszkodzenia mogą mieć charakter lityczny, sklerotyczny (lub obydwa).

Częstość SpA w sarkoidozie określa się na około 2–6%.

5. Dactylitis — występuje rodzinnie w sarkoidozie. Towarzyszy sarkoidozie skóry, na przykład *lupus pernio*. Zajmuje drugi i trzeci paliczek, oszczędzając MCP. W kościach współwystępują cysty.

## Zajęcie kości w sarkoidozie — sarkoidoza kostna [13, 17]

Sarkoidoza kostna jest rzadką postacią tej choroby. Zwykle jest bezobjawowa i diagnozowana przypadkowo (1–15%). Charakteryzuje się występowaniem cyst w kościach rąk i stóp (częściej w rasie czarnej). Obrzęk skóry i tkanek miękkich wskazuje na obecność cyst.

Występują trzy typy zmian w kościach:
— przypominające „zjedzone przez mole" (kora paliczków) z towarzyszącym obrzękiem skóry;
— zmiany lityczne zwane cystami (głównie kości długie);
— zmiany sklerotyczne — stwierdzane w kręgach (przypominają zmiany metastatyczne).

Zmiany w kościach dotyczą częściej paliczków proksymalnych i środkowych, ale również mogą być w: czaszce, żuchwie, mostku, żebrach, kręgach, kościach miednicy, piszczeli, główce kości ramiennej. Zmianom w kręgach towarzyszyć mogą zmiany w więzadłach kręgosłupa (*appendicular skeletton*). Czasami uszkodzenia mają charakter pseudo-metastaz, mikrocyst (Pertes-Jungling) lub choroby Pageta. Powyższe zmiany mogą występować pojedynczo lub w sposób mnogi. Sarkoidoza kostna zawsze występuje łącznie z innymi zajęciami narządowymi. Zwiększa ryzyko złamań w grupie chorych na sarkoidozę wielonarządową (HR = 2,18). Stężenie wapnia i fosfatazy alkalicznej w surowicy zwykle są w normie. W diagnostyce pomocne są MRI i $^{18}$FDG PET/CT.

## Zajęcie mięśni szkieletowych w sarkoidozie (miopatia) [15, 18]

1. Przewlekła miopatia.

Jest to najczęstsza postać miopatii sarkoidalnej (86%). Występuje głównie u kobiet w wieku 50–60 lat. Charakteryzuje się symetrycznym, proksymalnym osłabieniem mięśni tułowia i szyi. W biopsji mięśni stwierdza się naciek komórkowy endomysium i naciek zapalny okołonaczyniowy. Rezonans magnetyczny wykazuje zanik mięśni i zwyrodnienie tłuszczowe. $^{18}$FDG – PET/CT jest najczulszą metodą diagnostyczną pomocną w obrazowaniu zajętych procesem zapalnym mięśni.

2. Miopatia guzkowa.

Charakteryzuje się pojedynczymi lub mnogimi guzkami w mięśniach. Guzki mogą być okrągłe, owalne lub naciekające włókna mięśniowe. Centrum guzka wykazuje zmniejszony sygnał (stan zapalny), tkanka włóknista na peryferiach guzka → zwiększony sygnał T1-zależny.

3. Ostra miopatia.

Najrzadsza forma miopatii sarkoidalnej. Charakteryzuje się nagłym początkiem proksymalnego osłabienia i mialgii związanym z podwyższenia enzymów.

## Sarkoidoza serca

Objawowa postać sarkoidozy serca stwierdzana jest w poszczególnych raportowanych grupach pacjentów z częstotliwością 1–5%, natomiast w materiale sekcyjnym zajęcie serca występuje w 25–60% chorych z systemową sarkoidozą [19]. Asakawa i wsp. wykazali udział *P. acnes* w patogenezie powstawania ziarniniaków sarkoidalnych i nacieku zapalnego w bioptacie serca i materiale sekcyjnym. Zajęcie serca może dotyczyć układu bodźcoprzewodzącego, miokardium przedsionków i komór, zastawek i osierdzia [20]. Obraz kliniczny przyjmuje szereg postaci — od przebiegu bezobjawowego, zastoinowej niewydolności serca, aż po nagły zgon sercowy w przebiegu nagłych arytmii komorowych lub zawansowanego bloku przedsionkowo-komorowego. Chorzy z potwierdzoną histopatologicznie sarkoidozą pozasercową powinni zostać poddani skriningowi w kierunku zajęcia serca (wywiad, EKG, 24-godzinne EKG metodą Holtera, echokardiografia), a w przypadku nieprawidłowości — bardziej zaawansowanym badaniom (wielorzędowa tomografia komputerowa serca, MRI serca, biopsja mięśnia sercowego z badaniem immunohistochemicznym) [19, 21].

Terapia sarkoidozy serca ma za zadanie zahamowanie procesu zapalnego, redukcję objawów niewydolności serca, zaburzeń rytmu i przewodzenia oraz zapobieganie nagłej śmierci serowej. Podstawę terapii nadal stanowią glikokortykosteroidy, ale stosuje się także wiele innych leków immunosupresyjnych oraz leczenie wspomagające (inhibitory ACE, blokery receptorów AT1, beta-adrenolityki, diuretyki). Zaawansowany blok w przebiegu SAS wymaga implantacji stymulatora serca. W profilaktyce pierwotnej i wtórnej nagłej śmierci sercowej skuteczny jest wszczepialny kardiowerter defibrylator. Autorzy amerykańscy proponują w pierwszej kolejności stosowanie zewnętrznych kardiowerterów defibrylatorów, a dopiero po pierwszym wyładowaniu kwalifikowanie chorych do wszczepialnych kardiowerterów defibrylatorów [22].

Sarkoidoza dotyczy również innych życiowo narządów między innymi układu nerwowego (4,6–7,2 — 10%, ale aż w 25% potwierdzana jest sekcyjnie), wątroby (3,6–11,5%), śledziony (3,6%), oka (3,6%), nerek (2,4%) i innych narządów [23–25].

Neurosarkoidoza częściej pojawia się z innymi postaciami sarkoidozy, a w około 1% ograniczona jest do układu nerwowego. Neurosarkoidoza może zająć zarówno ośrodkowy układ nerwowy (OUN): mózgowie, rdzeń kręgowy, jak i obwodowy układ nerwowy: nerwy obwodowe, oraz mięśnie. Łączność obrazu klinicznego, badań obrazowych i laboratoryjnych (w tym płynu mózgowo-rdzeniowego), a przede wszystkim obecność nieserowaciejących ziarniniaków w badaniu histopatologicznym bioptatu, po wykluczeniu innych przyczyn tworzenia ziarniny, w tym gruźlicy, ułatwia rozpoznanie neurosarkoidozy [26].

Na uwagę zasługują również zaburzenia gospodarki wapniowej u chorych na sarkoidozę.

Hipercalcemia dotyczy nawet 10% chorych i wynika z nadmiernej syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D w makrofagach ziarniniaków sarkoidalnych. Hiperkalciuria występuje 3-krotnie częściej. Z drugiej strony glikokortykosteroidy stosowane w leczeniu sarkoidozy zwiększają ryzyko osteoporozy. Stosowanie więc witaminy D u tych chorych wymaga ostrożności i powinno być poprzedzone oznaczeniem $1,25(OH)_2D_3$, a nie 25-OH-$D_3$. Aktualne stanowisko na temat uzupełniania witaminy D w tej grupie zostało przedstawione na łamach Pol. Merkuriusza Lek. [27].

Bezpośrednio z hiperkalcemią i hiperkalciurią wiąże się uszkodzenie nerek (wapnica nerek, kamica nerkowa, uropatia zaporowa, śródmiąższowe zapalenie nerek). W miąższu nerek mogą tworzyć się ziarniniaki, prowadząc do ziarniczego nefrytu śródmiąższowego. Inne zaburzenia, takie jak kłębuszkowe zapalenie nerek w przebiegu zapalenia naczyń, występują rzadko [28].

## Podsumowanie

Sarkoidoza jest nadal dość tajemniczą chorobą o nie ustalonej etiologii. Wymaga więc dalszych badań, które nie tylko wyjaśnią etiopatogenezę, ale również wskażą nowe kierunki terapeutyczne. Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny chorzy na sarkoidozę wymagają multidyscyplinarnej opieki sprawowanej przez zespół specjalistów.


## Abstract

Sarcoidosis, a multisystem disorder of unknown etiology, is characterized pathologically by the presence of noncaseiting granulomas in affected organs. It typically affects young adults, and , although any organ may be affected, the disorder commonly with one or more of the following three abnormalities: bilateral hilar adenopathy, pulmonary infiltrates, skin and/or eye lesion. Musculoskeletal disease is less common problem. However, joint manifestation may be clinically significant in patient with acute disease, such as acute arthritis with hilar lymphadenopathy and/or erythema nodosum. Chronic arthritis and other musculoskeletal manifestations may also occur. Most often clinical manifestations of sarcoidosis as well as their treatment are discussed.


Key words: sarcoidosis; clinical manifestation; treatment

## Piśmiennictwo


1. Dubaniewicz A. Diagnostyczny algorytm postępowania w sarkoidozie płucnej i pozapłucnej. Pol. Merkuriusz Lek. 2018; 44(261): 101–109.
2. Suzuki Y, Uchida K, Takemura T, et al. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. PLoS One. 2018; 13(2): e0192408, doi: 10.1371/journal.pone.0192408, indexed in Pubmed: 29401490.
3. Fang C, Huang H, Xu Z. Immunological Evidence for the Role of Mycobacteria in Sarcoidosis: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11(8): e0154716, doi: 10.1371/journal.pone.0154716, indexed in Pubmed: 27479700.
4. Dubaniewicz A. Teoria Danger jako wspólny mechanizm indukcji sarkoidozy przez czynniki infekcyjne i nieinfekcyjne – rola czynników środowiskowych i autoimmunizacji. Pol. Merkuriusz Lek. 2018; 44(261): 97–100.
5. Mortaz E, Rezayat F, Amani D, et al. The Roles of T Helper 1, T Helper 17 and Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Sarcoidosis. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2016; 15(4): 334–339, indexed in Pubmed: 27921415.
6. Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement. J Dermatol. 2017; 44(7): 789–797, doi: 10.1111/1346-8138.13792, indexed in Pubmed: 28295528.
7. Monast CS, Li K, Judson MA, et al. Sarcoidosis extent relates to molecular variability. Clin Exp Immunol. 2017; 188(3): 444–454, doi: 10.1111/cei.12942, indexed in Pubmed: 28205212.
8. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology and clinical characteristics of sarcoidosis: an update from a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. Reumatismo. 2017; 69(1): 16–22, doi: 10.4081/reumatismo.2017.965, indexed in Pubmed: 28535617.
9. Ungprasert P, Crowson CS, Achenbach SJ, et al. Hospitalization Among Patients with Sarcoidosis: A Population-Based Cohort Study 1987-2015. Lung. 2017; 195(4): 411–418, doi: 10.1007/s00408-017-0012-7, indexed in Pubmed: 28456873.
10. Płusz T. Postępy w różnicowaniu i leczeniu chorych na sarkoidozę. Pol. Merkuriusz Lek. 2018; 44(261): 135–138.
11. Szczerkowska-Dobosz A, Stawczyk-Macieja M, Purzycka-Bohdan D, et al. Sarkoidoza skóry – wielki naśladowca. Pol. Merkuriusz Lek. 2018; 44(261): 142–146.
12. Mizuno K, Nguyen CT, Ueda-Hayakawa I, et al. Annular lesions of cutaneous sarcoidosis with granulomatous vasculitis. J Cutan Pathol. 2017; 44(5): 494–496, doi: 10.1111/cup.12912, indexed in Pubmed: 28116823.
13. Błasińska-Przerwa K, Soszka AK, Jędrych M, et al. Diagnostic Difficulties in Bone Sarcoidosis Imaging. A Cases Study. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja. 2017; 19(2): 183–189, doi: 10.5604/15093492.1238035.
14. Makis W, Palayew M, Rush C, et al. Disseminated Multi-system Sarcoidosis Mimicking Metastases on F-FDG PET/CT. Mol Imaging Radionucl Ther. 2018; 27(2): 91–95, doi: 10.4274/mirt.29200, indexed in Pubmed: 29889033.
15. Bechman K, Christidis D, Walsh S, et al. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Rheumatology (Oxford). 2018; 57(5): 777–783, doi: 10.1093/rheumatology/kex317, indexed in Pubmed: 28968840.
16. Saltman AP, Kuriya B. Löfgren syndrome in acute sarcoidosis. CMAJ. 2017; 189(39): E1230, doi: 10.1503/cmaj.170547, indexed in Pubmed: 28970261.
17. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Risk of fragility fracture among patients with sarcoidosis: a population-based study 1976-2013. Osteoporos Int. 2017; 28(6): 1875–1879, doi: 10.1007/s00198-017-3962-y, indexed in Pubmed: 28210775.

18. Lee S, Lee InS, Mok J, et al. Muscular sarcoidosis involving the chest and abdominal walls: case report with MR imaging. Skeletal Radiol. 2018; 47(3): 407–411, doi: 10.1007/s00256-017-2787-2, indexed in Pubmed: 29038921.
19. Asakawa N, Uchida K, Sakakibara M, et al. Immunohistochemical identification of Propionibacterium acnes in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients. PLoS One. 2017; 12(7): e0179980, doi: 10.1371/journal.pone.0179980, indexed in Pubmed: 28686683.
20. Dudziak M, Jankowska H, Dorniak K. Sarkoidoza serca: diagnostyka, leczenie i monitorowanie. Pol. Merkuriusz Lek. 2018; 44(261): 124–129.
21. Błaut-Jurkowska J, Kuźnica-Wiatr M, Żygadło A. Electrokardiographic abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis. J. Rare Cardiovasc. Dis. 2017; 3(3): 81–85.
22. Skowasch D, Ringquist S, Nickenig G, et al. Management of sudden cardiac death in cardiac sarcoidosis using the wearable cardioverter defibrillator. PLoS One. 2018; 13(3): e0194496, doi: 10.1371/journal.pone.0194496, indexed in Pubmed: 29566033.
23. Brown ST, Brett I, Almenoff PL, et al. ACCESS Research Group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). ACCESS Research Group. J Clin Epidemiol. 1999; 52(12): 1173–1186, indexed in Pubmed: 10580780.
24. Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014; 31(1): 19–27, indexed in Pubmed: 24751450.
25. Markevitz N, Epstein Shochet G, Levi Y, et al. Sarcoidosis in Israel: Clinical Outcome Status, Organ Involvement, and Long-Term Follow-Up. Lung. 2017; 195(4): 419–424, doi: 10.1007/s00408-017-0015-4, indexed in Pubmed: 28508260.
26. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Neurosarkoidoza – diagnostyka, obraz kliniczny i leczenie. Pol. Merkuriusz Lek. 2018; 44(261): 130–134.
27. Kempisty A, Lewandowska A, Kuś J. Zaburzenia gospodarki wapniowej a suplementacja witaminy D u chorych na sarkoidoz. Pol. Merkur. Lek (Pol. Med. J.). 2018; XLIV(261): 147–149.
28. Wieliczko M, Kępska M. Zmiany w nerkach w sarkoidozie. Terapia. 2016; 24(6 z. 1): 7–10.