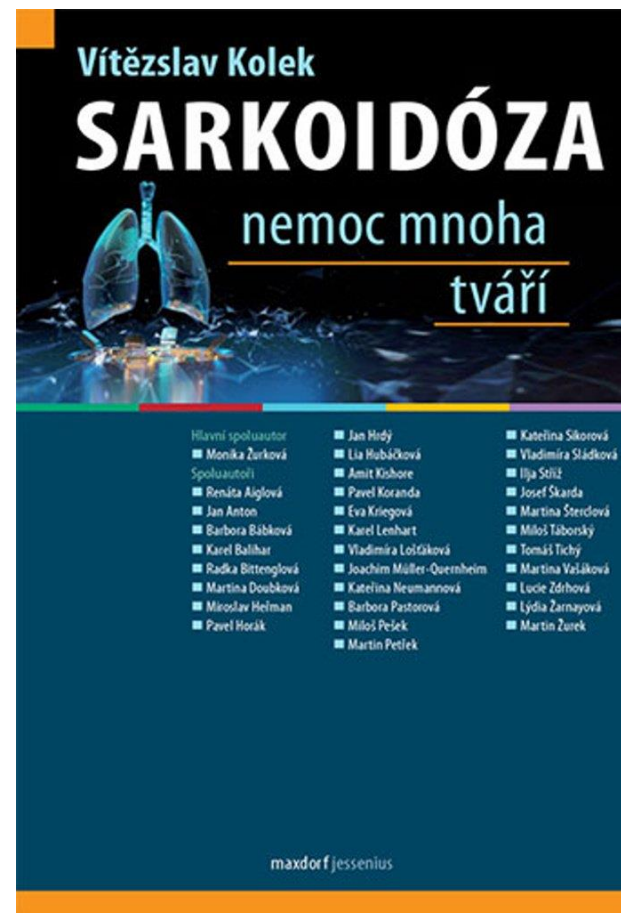
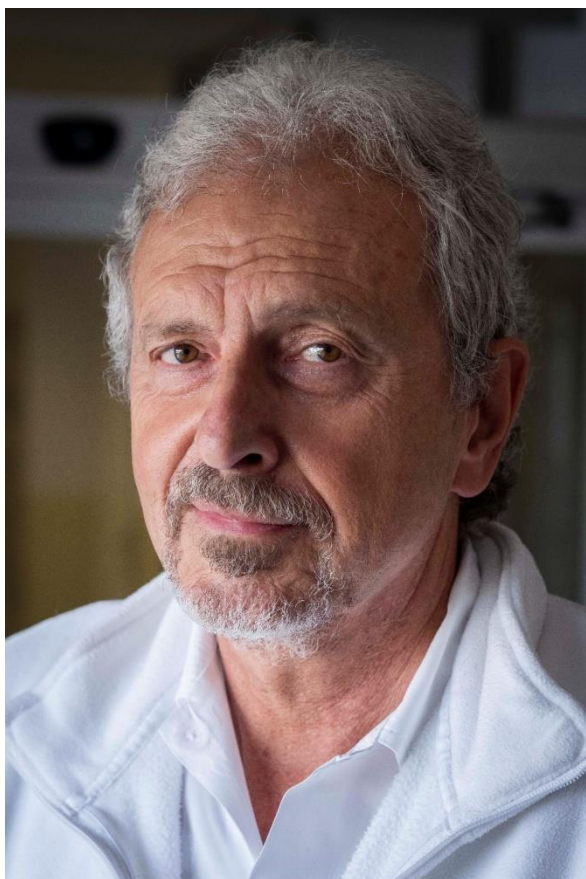


SARKOIDÓZA

Žurková M¹, Jakubec P¹,
Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc



SARKOIDÓZA

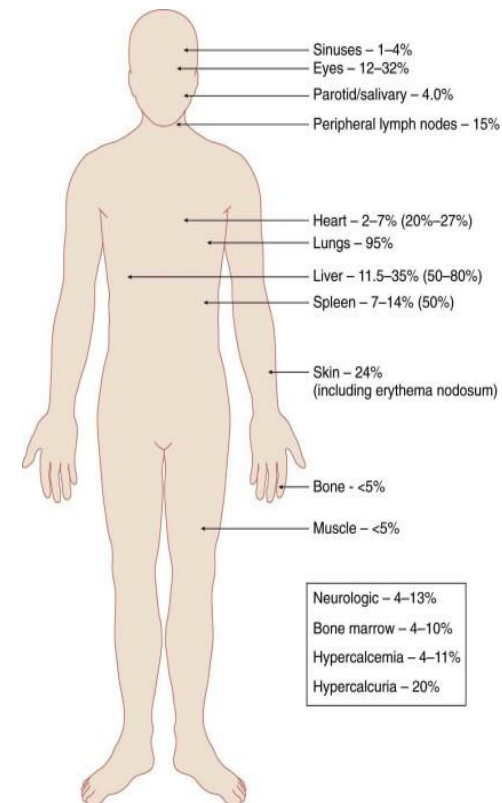
multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince středního věku a staršího věku, nejčastěji dospělé ženy starší 40 let

Nitrohrudní postižení s bilaterální plicní hilovou lymfadenopatií a/nebo infiltráty

Mimoplicní postižení

oční a kožní léze (nejčastěji)
játra, slezina, lymfatické uzliny
srdce, nervový systém
slinné žlázy
svaly a kosti, i jiné orgány

Incidence v ČR je 8.5/100 000;
Prevalence přes 78.8/100 000 obyvatel



Etioopatogeneze

- Příčina vzniku onemocnění není dosud objasněna.
- Předpokládá se působení neznámé noxy u geneticky predisponovaného jedince.
- Jako potenciální původce sarkoidózy se v literatuře diskutují nejčastěji typické nebo atypické mykobakterie (*Propionibacterium acnes*), dále *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* a *Rickettsia helvetica*, virus Epstein-Baarové, cytomegalovirus a herpes virus.
- Je zvažována hyperalergická imunitní reakce na toxiny typu kovů (beryllium, nikl, hliník), talku, pylu borovic, jílu, škrobu, v úvahu připadá také autoimunitní proces. Nověji pesticidy a silikáty.
- Mechanismus **patogeneze** sarkoidózy není přesně znám. V aktivní fázi tvorby granulomu u predisponovaného jedince dominují T-lymfocyty a buňky monocyto-makrofágového systému, v pozdějších fázích se uplatňují fibroblasty.

Příznaky

Akutní průběh

tzv. *Löfgrenův syndrom*:

febrilie ,artralgie, výsev nodózního erytému.

Radiologicky: bilaterální hilová lymfadenopatie, negativní kožní tuberkulinový test.

Laboratorně: elevace zánětlivých parametrů



Příznaky

Chronický průběh příznaky z postižení respiračního systému

- Dušnost
- Suchý kašel
- Bolesti na hrudníku

Nespecifické příznaky

- Teplota,
- Malátnost
- Váhový úbytek

Laboratorní nálezy

Nespecifické ukazatele:

- zvýšená sedimentace erytrocytů a CRP, mírná anémie, někdy leukopenie a k lymfopenie.
- zvýšení sérové alkalické fosfatázy, hyperurikémie, kreatinkinázy.

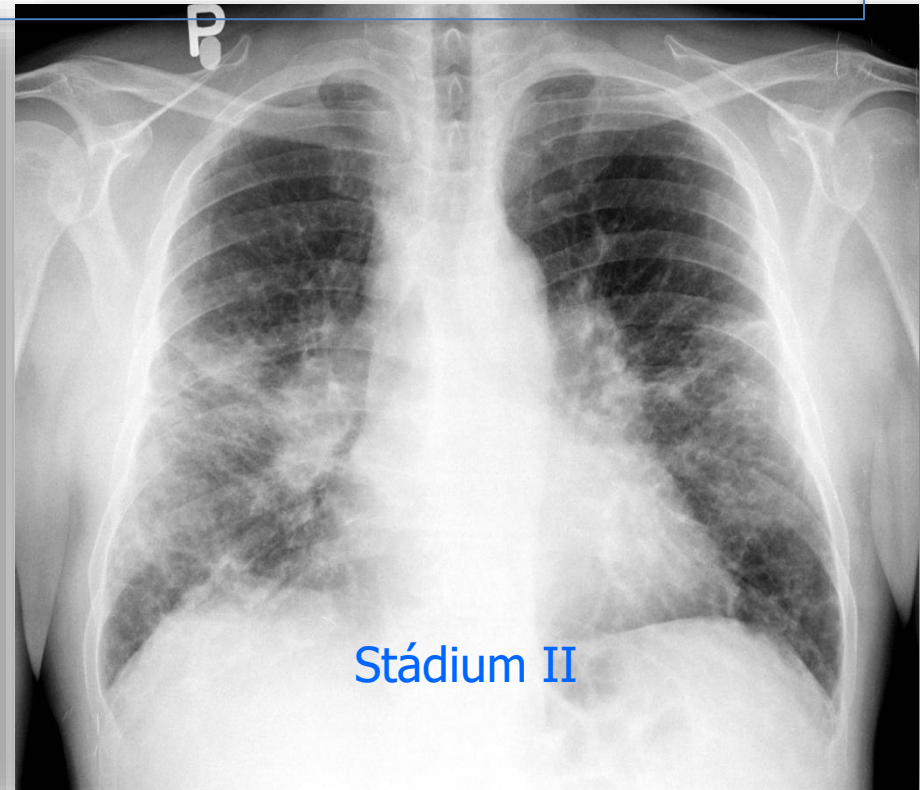
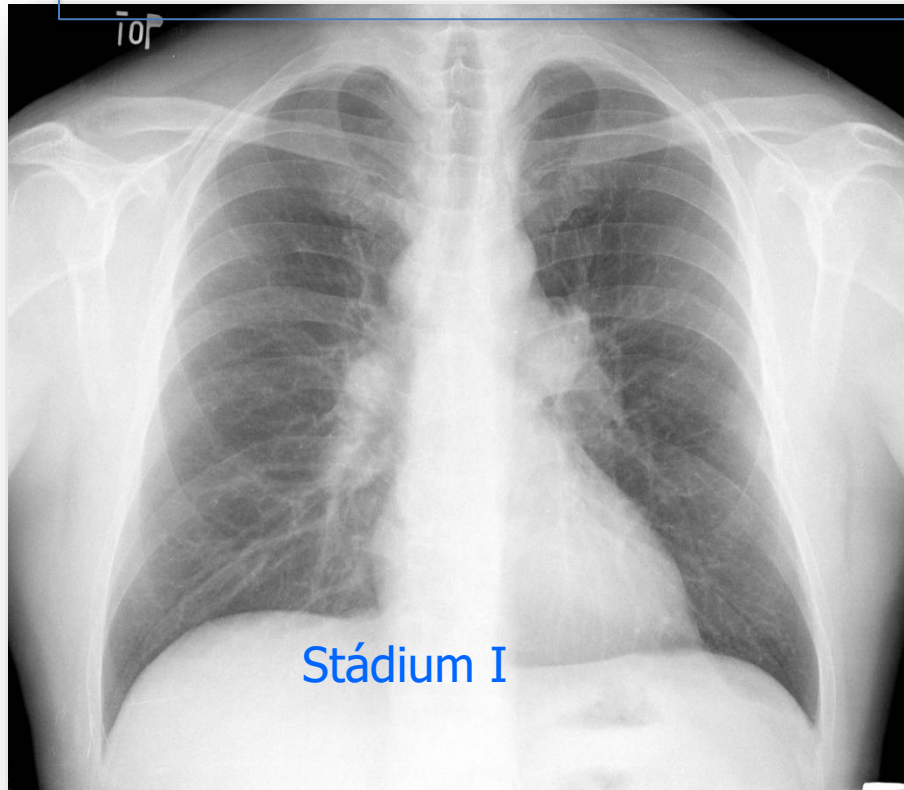
Specifické ukazatele:

- **Angiotensin konvertující enzym**, sérová koncentrace (SACE) užívána jako ukazatel aktivity onemocnění.
- **Solubilní receptor pro interleukin 2** (sIL-2R) méně specifický ukazatel aktivity monocyto-makrofágového systému.
- **Neopterin** , sérová hladina receptoru pro tumor nekrotizující faktor (TNF), sérová koncentrace interferonu gama (IFN-gama), adenosin deamináza a další imunitní parametry.
- **Amyloid A je novějším ukazatelem aktivity, který reguluje sekreci IL-10, IL-18 a dalších Th1 cytokinů v plicní tkáni.**
- **Mediátor chronické nemoci. Senzitivita a specifita pro diagnózu ještě nejsou přesně známy.**
- **Hyperkalcémie a hyperkalciurie** nekontrolovaná konverzí 25 - cholekalciferolu na 1,25-dihydroxycholekalciferol (kalcitriol - aktivní vitamín D3) v epiteloidních buňkách granulomu.
- Hladina vápníku se normalizuje při terapii kortikosteroidy.

Stadia sarkoidózy dle skiagramu hrudníku

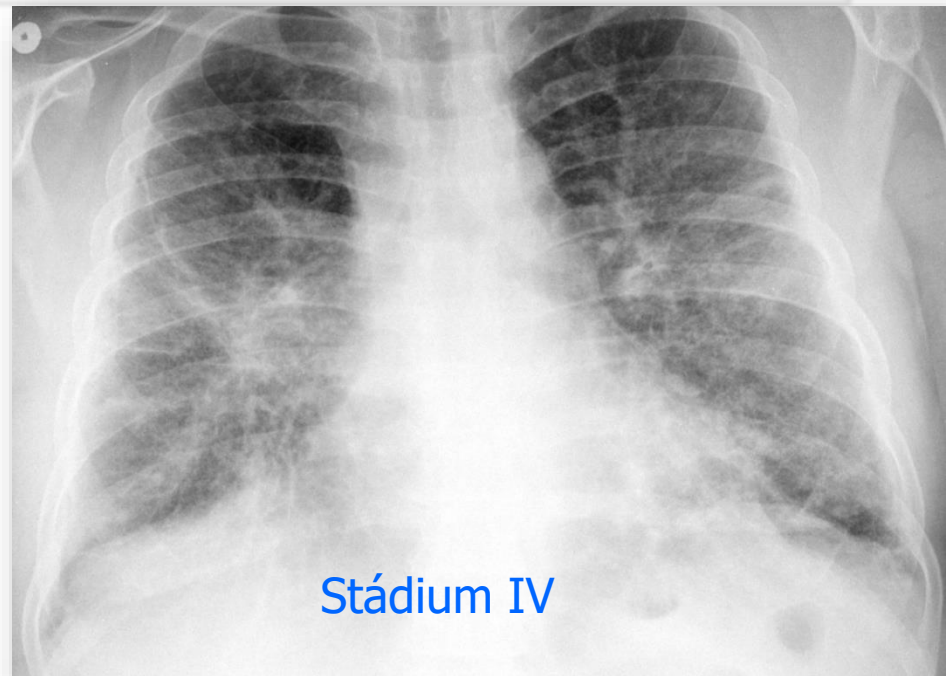
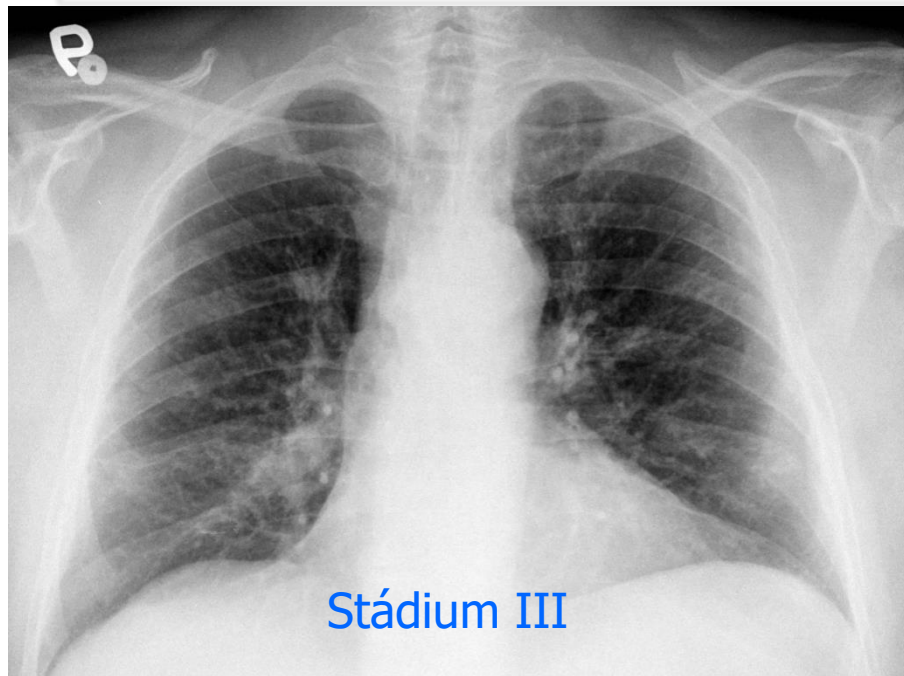
- **Stádium 0** : negativní skiagram hrudníku, mimoplicní postižení
- **Stádium I**: hilová lymfadenopatie
- **Stádium II**: hilová lymfadenopatie + plicní infiltráty
- **Stádium III**: plicní infiltráty
- **Stádium IV**: fibróza

Stadia sarkoidózy dle skiagramu



Stádium	Výskyt	Spontánní remise
Stádium I	50%	55-90%
Stádium II	25%	40-70%

Stadia sarkoidózy dle skiagramu



Stádium	Výskyt	Spontánní remise
Stádium III	15%	10-20%
Stádium IV	5-10%	0%

Projevy mimoplicní sarkoidózy

Kožní postižení (21% nemocných)

Erytema nodosum 31%

- podkožní makulózní formace, bolestivá na dotyk
- panikulitida ne granulom
- symetricky na obou bérkách
- CAVE nutná dif. dg. TBC, toxoplazmóza, lepra, streptokoková infekce



Mimoplicní sarkoidóza

Lupus pernio

- chronické změny indurované plaky s diskolorací nosu, tváří, rtů, uší
- asociováno s kostními cystami a plicní fibrozou
- spontánní remise je vzácná



Mimoplicní sarkoidóza

Ostatní kožní léze

- malouzlová a velkouzlová sarkoidóza
- makulopapulární erupce
- plaky, podkožní noduly
- změny ve starých jizvách, alopecie
- hypo- a hyperpigmentace



Mimoplicní sarkoidóza

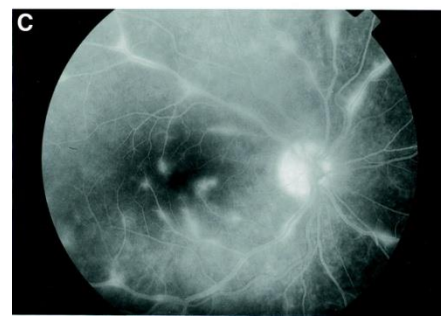
Oční postižení (25% nemocných)

přední segment :

- nespecifická konjunktivitida
- granulomy na spojivce
- skleritida
- iridocyklitida
- zadní uveitida
- katarakta

zadní segment:

- zakalení sklivce
- těžký sekundární glaukom
- atrofie optického nervu
- sicca syndrom
- infiltrace slzných žláz



Mimoplicní sarkoidóza

Postižení jater (21% nemocných)

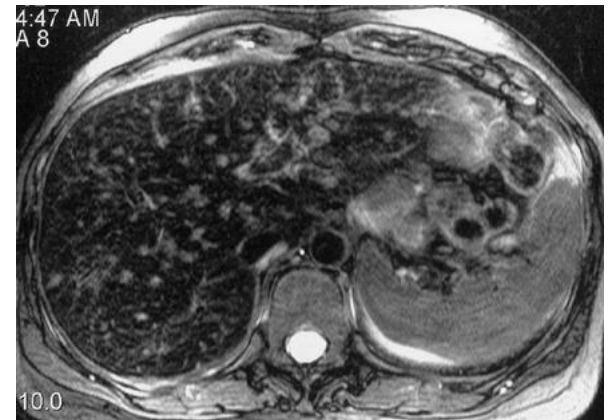
- abnormality jaterních testů
- granulomy u 70% nemocných
- portální hypertenze
- jaterní dysfunkce, velmi vzácně jaterní selhání



Judson MA. et. al. : Lung Biology in Health and Disease. New York: Marcel Dekker; 2006;210:571–592

Postižení sleziny (10-50% nemocných)

- hypersplenismus
- projevy: anemie, leukopenie, trombocytopenie
- klinicky němé

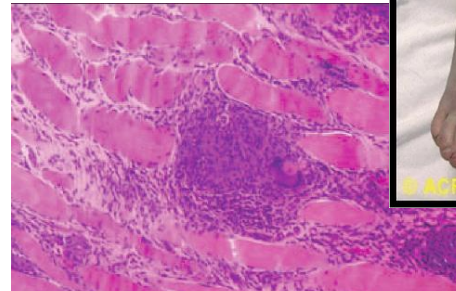


Salazar A, Mana J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: report of cases. Sarcoidosis 1995;12:131-134

Mimoplicní sarkoidóza

Muskuloskeletální systém (14-38% nemocných)

- polyartralgie, polyartritický syndrom, hlezenní klouby
- deformující artritida je vzácná
- m. Jüngling – kostní cysty
- myozitida, chronická myopatie
- svalové uzly



Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:971–987

Mimoplicní sarkoidóza

Postižení periferních uzlin (30% nemocných)

Zvětšení krčních, axilárních, inguinálních

Uzlinový syndrom může být symetrický, uzliny jsou nebolestivé



Mimoplicní sarkoidóza

Slzné a slinné žlázy (6% nemocných)

sicca syndrom

Heerfordtův syndrom

(febris uveoparotidea)

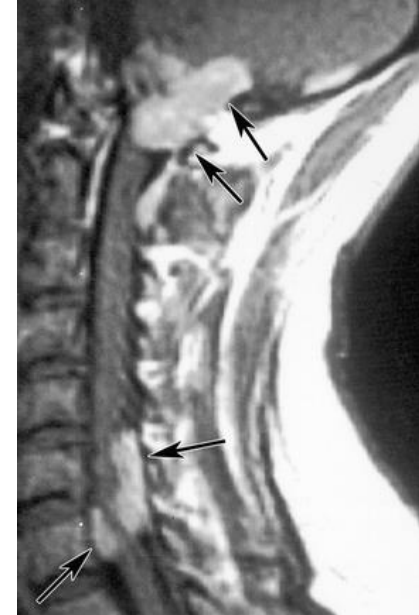
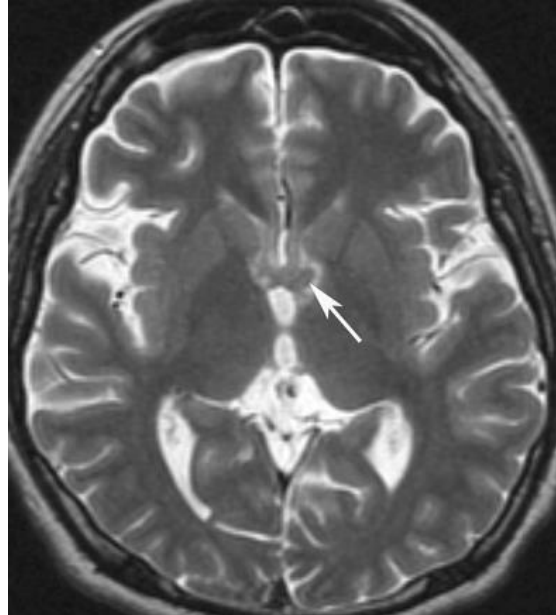
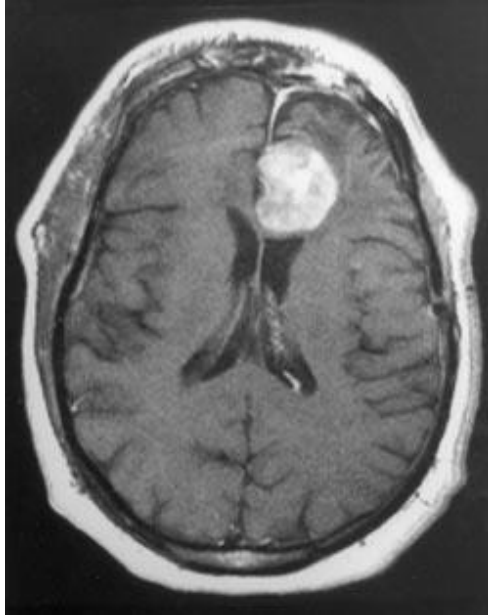
- vzácná manifestace sarkoidózy
- + uveitida
- + zvětšení příušní žlázy
- + chronické teploty
- + paréza nervus facialis



Mimoplicní sarkoidóza

Neurosarkoidóza (10% nemocných)

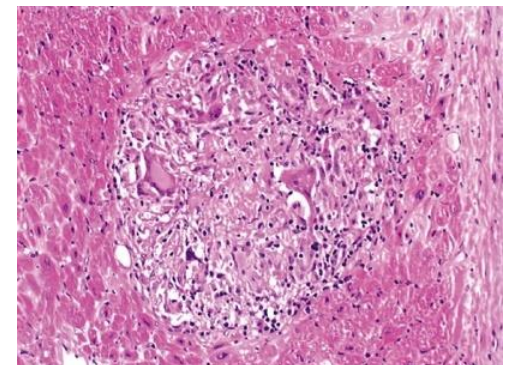
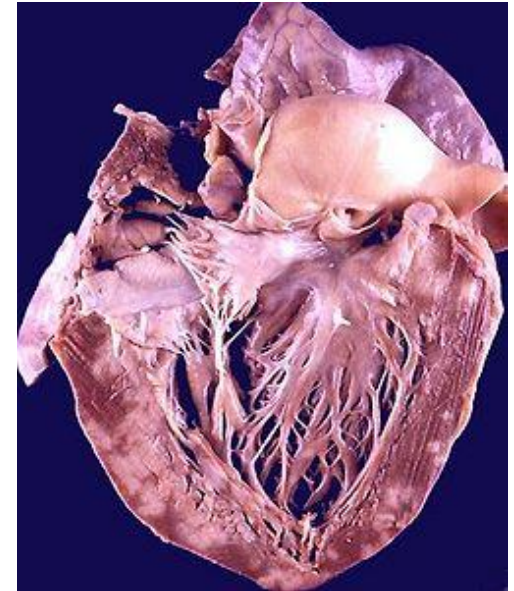
- CNS mozek, mícha, hemianopsie, meningitida
- PNS - parézy hlavových a periferních nervů,
- small fibre neuropathy – únava, parestezie



Mimoplicní sarkoidóza

Srdce (5% nemocných)

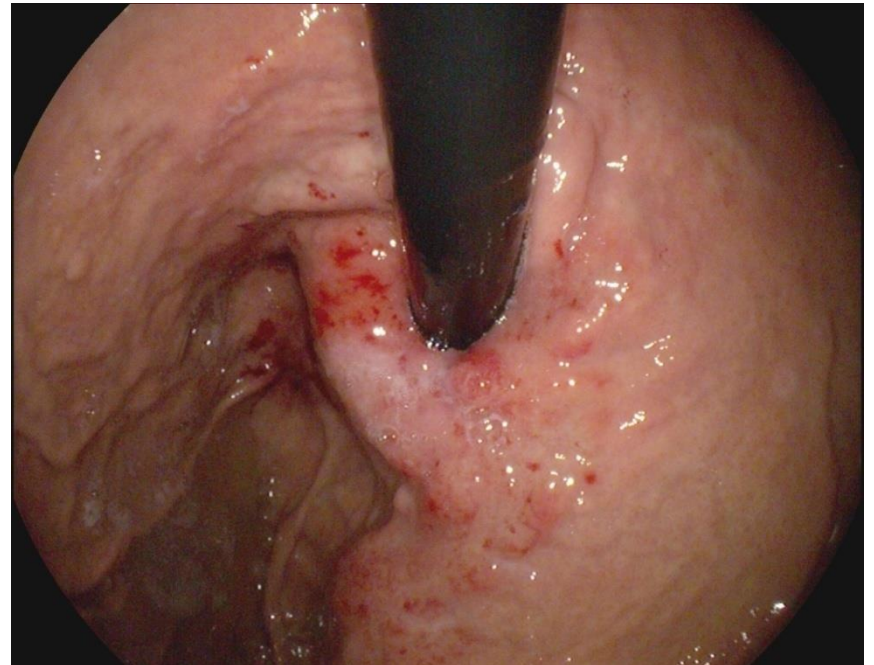
- Arytmie
 - benigní extrasystoly
 - atrioventrikulární blokády vyššího stupně
 - ventrikulární tachykardie
 - jiné převodní poruchy
- Srdeční selhání
- Valvulární dysfunkce
- Aortální aneurysma
- Cor pulmonale
- Náhlé úmrtí
- Postižení perikardu - tamponáda, výpotek



Mimoplicní sarkoidóza

Trávící ústrojí (< 1% nemocných)

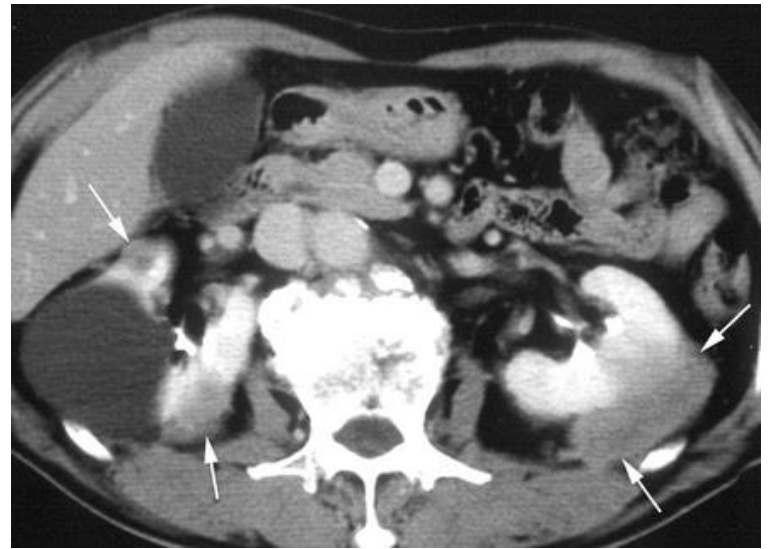
- žaludek (dyspepsie)
- střevo (malabsorbční syndrom)



Mimoplicní sarkoidóza

Ledviny (20% nemocných)

- vzácně granulomatozní intersticiální nefritida
- renální selhání způsobené hyperkalcemií
- perzistující hyperkalcemie a hypercalciurie mohou vést k nefrokalcinóze, nefrolithiáze a renálnímu selhání



Mimoplicní sarkoidóza

Endokrinní manifestace

Hyperkalcemie, hyperkalciurie (2-63%)

- dysregulace produkce 1,25-(OH)₂-D₃ (calcitriol) aktivovanými makrofágy

Diabetes insipidus

- hypotalamickému postižení

Dysfunkce štítné žlázy

- jednotlivé případy

Mimoplicní sarkoidóza

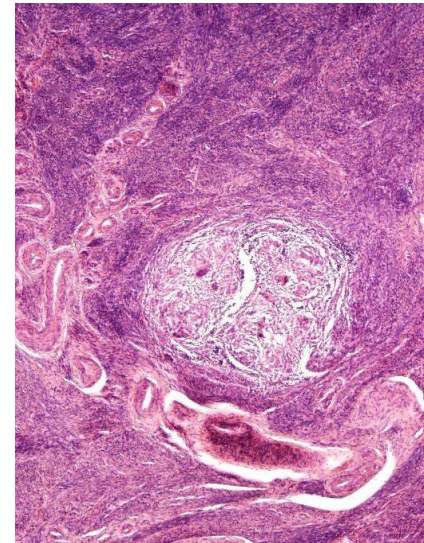
Pohlavní ústrojí (1% nemocných)

Děloha

- menoragie, metroragie, postmenopauzální krvácení, amenorea i asymptomatický průběh
- cervikální eroze, endometriální polypoidní léze a rekurentní serometra

Vaječníky a vejcovody

- teploty, únava, slabost, bolesti břicha, poruchy menstruačního cyklu, dyspeurnie, infertilita
- zvětšení ovárií, ztráta váhy, obstrukční uropatie, intraperitoneální masy, ascites



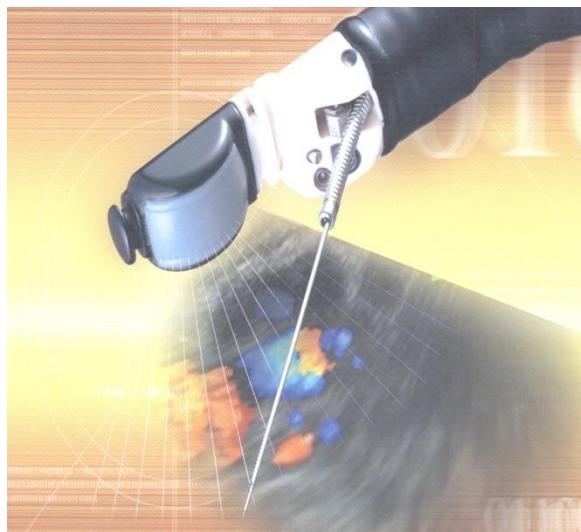
T. Römer, G. Schwesinger, and D. Foth, "Endometrial sarcoidosis manifesting as recurrent serometra in a postmenopausal woman," Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, vol. 80, no. 5, pp. 482–483, 2001

Mimoplicní sarkoidóza

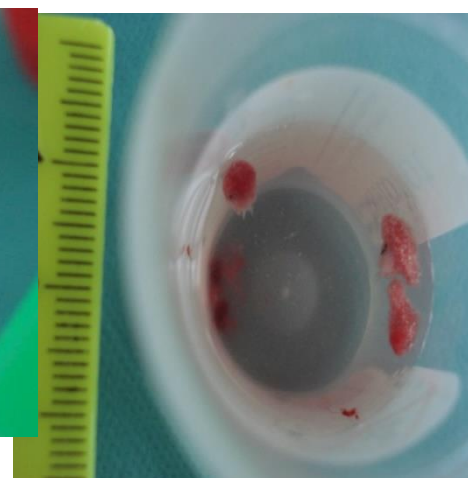
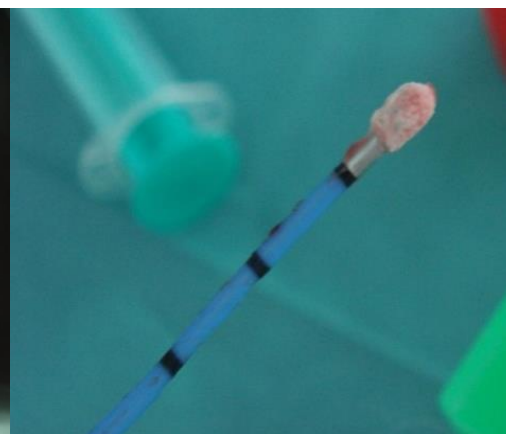
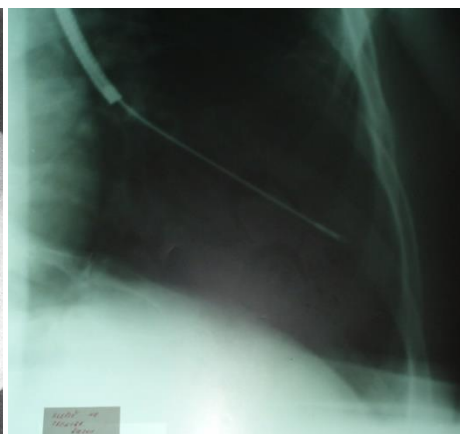
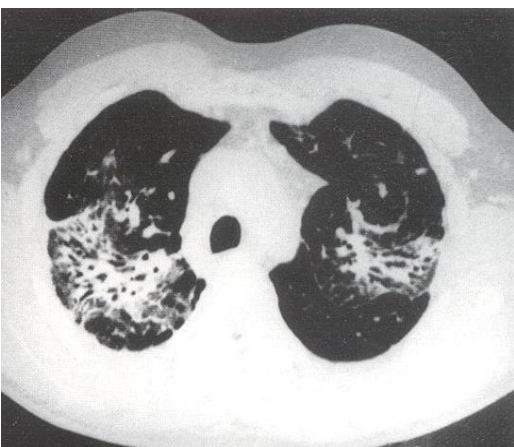
Sarkoidóza se prakticky nevyskytuje:

- nadledviny
- penis
- močový měchýř

Současná diagnostika sarkoidózy



EBUS vs mediastinoskopie



kryobiopsie vs VATS

Diagnostický postup

- potvrzení diagnózy
- stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení
- posouzení aktivity onemocnění
 - neaktivní
 - stabilizované
 - progredující
- strategie terapie konkrétního pacienta

Bronchoalveolární laváž, histologie

- Bronchoalveolární lavážní tekutina (BALTe) je materiálem pro analýzu buněčného obsahu alveolů, vyšetření nebuněčných složek má pouze výzkumný význam.
- Je přítomna lymfocytární alveolitida (20-40% lymfocytů), převažují aktivované tzv. „pomocné“ helper CD4+ T-lymfocyty nad cytotoxickými CD8+ T-lymfocyty. Imunoregulační index (CD4+/CD8+) je zvýšen zpravidla nad 3,5.
- Můžeme prokázat četnější vícejaderné buňky.
- Typickým nálezem jsou buňky epiteloidní.
- Histologické vyšetření prokáže nekazeifikující granulomy.

Pacienti bez histopatologického průkazu sarkoidózy

- Klinika a/nebo typické radiologické nálezy mohou být diagnostické u pacientů s I. stadiem (98 %) nebo II. stadiem (89 %), avšak u pacientů ve III. stadiu je specifita radiologického nálezu jen u 52 %.
- U pacienta s Löfgrenovým syndromem s teplotami, nodózním erytémem, artralgiemi a bilaterální hilovou lymfadenopatií není histologie požadována, pokud dochází k spontánnímu ústupu změn.
- Podle Costabela má poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů v BALTe $> 3,5$ dobrou výpovědní hodnotu se senzitivitou 53 % a specificitou kolem 94 %.
- Při laboratorním vyšetření může mít diagnostickou cenu dvojnásobné zvýšení hodnot SACE, i když zvýšené hodnoty mohou být pozorovány i u jiných granulomatózních procesů, jako je tuberkulóza, Gaucherova choroba aj.

Průběh a prognóza sarkoidózy

50 - 60% spontánní zhojení

30 - 40% zhojení po léčbě

10 - 30% perzistující potíže

7% umírá dříve

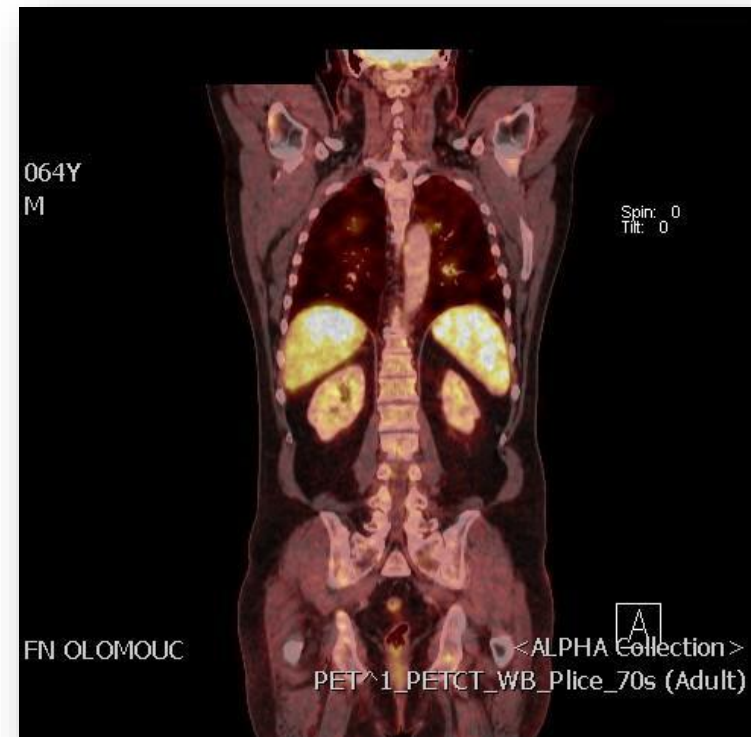
0,5 - 5% letalita



Individuální prognóza je problematická

Doplňující vyšetření

- Tuberkulinový test Mantoux II
- **Vyloučení mimoplicního postižení:**
 - oční vyšetření
 - sonograf. vyšetření břicha
 - CT břicha
 - RTG skeletu rukou a nohou
 - PET CT



Funkční vyšetření plic

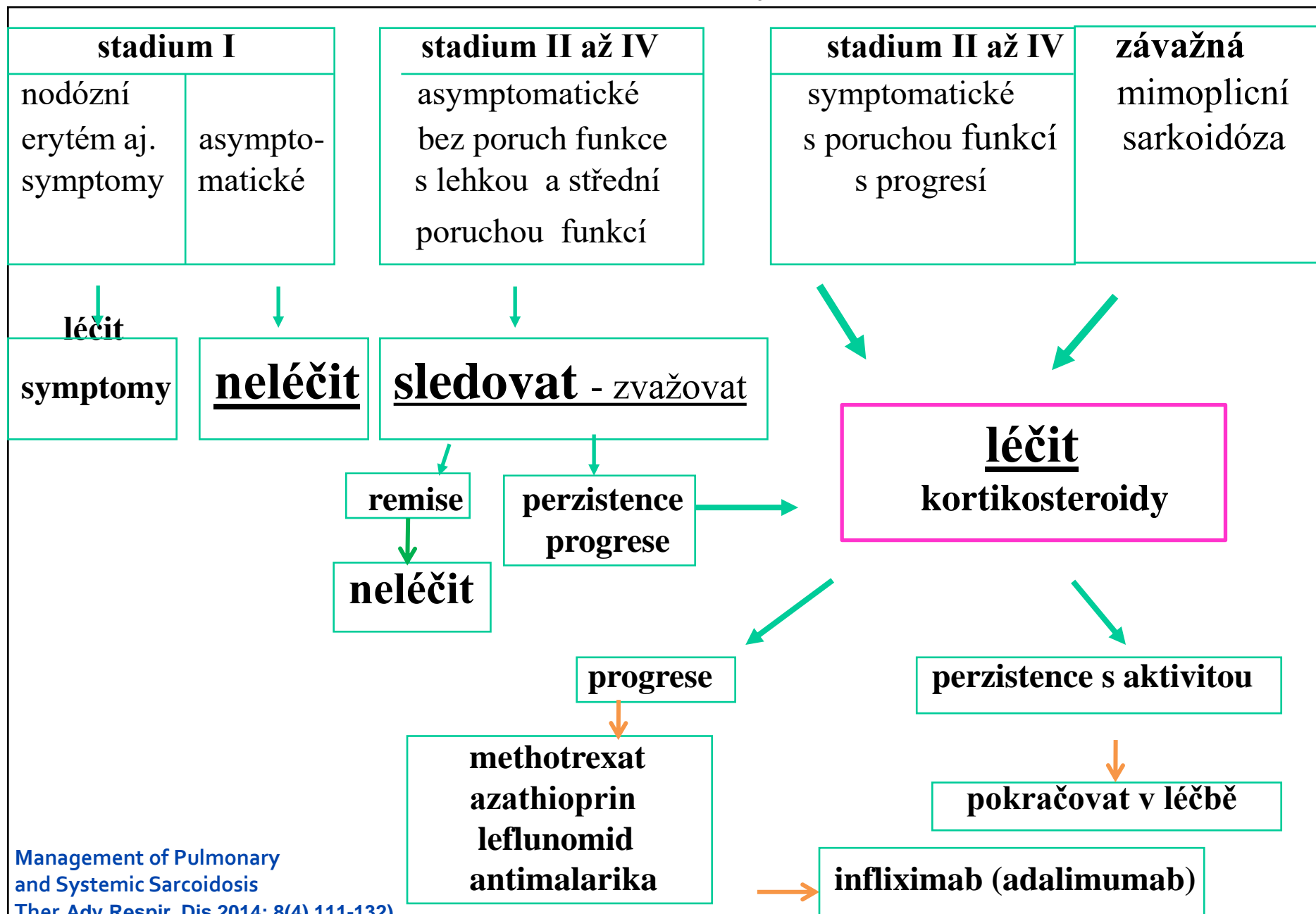
- Snížení difúzní kapacity plic (DL_{CO}) se nachází až u 60 % pacientů, a to včetně I. stádia (30 %).
- Vyšetření plicní ventilace prokáže restriční poruchu se snížením vitální kapacity (VC).
- U I. stádia bývá vitální kapacita prakticky vždy normální. U II., III. a IV. stádia bývá snížena až v 70 % případů.
- Spíše v pokročilejších stádiích onemocnění se restrikce kombinuje s obstrukcí (až u 50 % pacientů).
- Obstrukční porucha je přítomna i u endobronchiálního postižení.

Léčba sarkoidózy

Léčeno asi 40-60 % nemocných, reálná potřeba léčby je zřejmě menší.

- Není třeba léčit asymptomatické případy stadia 0 a I.
- Jednoznačná indikace: symptomatické formy (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) stádií II, III a IV.
- plicní hypertenze
- perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie
- postižení oka, srdce, neurosarkoidóza
- deformující sarkoidóza kůže a jiné vážné orgánové změny
- terapeutickým problémem jsou celková slabost a chronická únava
- Léčí se aktivní perzistující a progredující symptomatická plicní sarkoidóza s poruchami funkcí a mimoplicní aktivní léze.

Léčba sarkoidózy



Kortikosteroidy-léčba I. linie

- ***Perorální kortikosteroidy*** zůstávají lékem první volby. Dle mezinárodních doporučení je startovací dávka 20–40 mg prednisonu denně.
- Efekt léčby se předpokládá během prvních 6 týdnů a vyhodnocuje se obvykle po 3–6 měsících. Při pozitivní léčebné odezvě se pomalu snižuje dávka prednisonu na 5–10 mg denně a pokračuje se do celkové doby podávání 9–12 měsíců. Vysazování léčby by mělo být velmi pomalé.
- ***Lokální terapie kortikosteroidy*** je indikována u kožní formy (lupus pernio, nodózní erytém), přední a zadní uveitidy a neuritidy optiku (zde společně se systémovými kortikoidy), při léčbě nosních polypů nebo při postižení dýchacích cest.
- ***Inhalační kortikosteroidy*** jsou alternativou při lehkém plicním postižení s izolovaným snížením difuzní plicní kapacity nebo při výrazném kašli.
- ***Intravenózní kortikosteroidy*** se podávají pulzně u těžkých progredujících forem nebo u neurosarkoidózy.

Kortikosteroidy šetřící léky – léky II. linie

- ***Methotrexát*** (MTX) podáván týdně v dávce 10-15 mg současně s kyselinou listovou.
- Má vysoké hodnocení evidence, protože s ním bylo provedeno nejvíce klinických studií mezi všemi kortikosteroidy šetřícími léky. Kromě progredující plicní formy se MTX s efektem užívá u kožního a očního postižení.
- ***Hydroxychlorochin*** je antimalarikum s imunosupresivním efektem. Je používán zvláště u pacientů s hyperkalcemií, kožním a neurologickým postižením.
- **Azatioprin, leflunomid nebo mykofenolát mofetil** - podávané u chronických a multiorgánových forem onemocnění.
- **Leflunomid** je doporučován při intoleranci MTX, někdy se s ním i kombinuje. Spíše ojedinělé jsou zkušenosti s cyklosporinem A a takrolimem.
- **Cyklofosfamid** lze použít pulzním způsobem v léčbě neurosarkoidózy.

Biologická léčba – léčba III. linie

- Vhodná při selhání léků druhé linie, jejich intoleranci nebo při refrakterní formě nemoci
- **Infliximab** - prokázán výrazný klinický efekt při léčbě lupus pernio a zlepšení plicních funkcí. Byl úspěšný u vážných forem neurosarkoidózy, kde neučinkoval cyklofosfamid, pozitivní efekt na poruchy kognitivních funkcí a únavu.
- **Adalimumab** vykázal příznivý efekt u uveitidy, sarkoidózy myokardu, a to i tam, kde neučinkoval infliximab
- **Golimumab** měl jen minimální efekt u kožní formy
- **Etanercept** efekt u léčby uveitidy

Nežádoucí účinky - tuberkulóza, kardiotoxicita, riziko nádorů.

- Před léčbou se vyžaduje provedení tuberkulinového testu, IGRA testy.

Jiná léčba zasahující do cytokinové sítě

- ***Rituximab*** je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD20+ B-lymfocytům
- Účinnost byla ověřena v kazuistických studiích (např. v léčbě uveitidy) a malé studii fáze I/II
Zkoušen byl i *ustekinumab* – humanizovaná monoklonální protilátka proti IL12/IL23
- ***Antifibrotika*** při průkazu progredujícího fenotypu

Ostatní formy léčby

Léčba plicní hypertenze, aspergilové infekce apod.

- Probíhají studie s podáváním čtyřkombinace antimykobakteriálních látek (levofloxacin, etambutol, azitromycin a rifampicin), s dlouhodobě působícím adrenokortikotropním hormonem nebo atorvastatinem.
- Účinek kombinace minocyklinu a olmesartanu s omezením vitamínu D nebyl doložen.

Nefarmakologická léčba

- Dlouhodobá domácí oxygenoterapie
- Radioterapie CNS
- Při postižení srdce se někdy implantuje kardioverter- defibrilátor.
- Syndrom chronické únavy - komplexní plicní rehabilitace.
- Transplantace se provádí i u sarkoidózy jater, ledvin a srdce.

Sledování pacientů

- 3 až 6 měsíční intervaly
- Klinický náález, skiagram hrudníku, funkční vyšetření plic, aktivita enzymů (SACE, sIL-2R, neopterin), kalcinémie a kalciurie.
- Vedlejší účinky kortikoidů: měření krevního tlaku, glykémie, kalémie, jaterní testy; imunosupresiv: krevní obraz. Dále funkce ledvin, oční vyšetření, EKG.
- Edukace pacienta správná dieta a pohybová aktivita.
- Speciální metody jako HRCT, bronchoskopie s BAL nejsou u většiny pacientů pro sledování nemoci přínosné.
- Pokud je postižen jiný orgán než plíce, je vhodné sledování u příslušného odborníka.
- Sledování nejméně po dobu dvou let od začátku onemocnění, které odeznělo spontánně, a po dobu alespoň tří let od ukončení léčby.

Závěr:

- Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění s mnohotvárnými klinickými a imunologickými projevy. Sarkoidóza je typicky interdisciplinárním problémem.
- Zabývají se jí především pneumologové, zajímá imunology a genetiky, setkávají se s ní ale také internisté, neurologové, dermatologové, revmatologové nebo praktičtí lékaři.
- Problematika sarkoidózy přitahuje pozornost farmaceutického výzkumu s cílem personalizované léčby.

