

Smernice in priporočila/Guidelines and recommendations

SMERNICE ZA OBRAVNAVO BOLNIKA S SARKOIDOZO

GUIDELINES FOR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SARCOIDOSIS

Stanislav Šuškovič¹, Mitja Košnik¹, Katarina Osolnik¹, Andrej Debeljak¹, Matjaž Fležar¹, Izidor Kern¹, Aleksandra Kraut², Rok Cesar³, Manca Žolnir-Dovč¹, Ema Mušič¹, Jurij Šorli¹

¹ Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 4204 Golnik

² Klinični center, Očesna klinika, Zaloška 29, 1000 Ljubljana

³ Diagnostični center Medilab, Vodovodna c. 100, 1000 Ljubljana

Uvod

Smernice je sprejelo Združenje pnevmologov Slovenije na sestanku 7. aprila 2001. Smernice temeljijo na podobnih dokumentih, ki so jih leta 1999 sprejele ATS (Ameriško torakalno društvo), ERS (Evropsko respiratorno društvo) in WASOG (Svetovno združenje za sarkoidozo in druge granulomatoze) (1).

Opredelitev sarkoidoze

Sarkoidoza je večorganska bolezen neznanega vzroka. Običajno zbolijo mladi in odrasli srednjih let. Pogosto so obojestransko prizadete hilusne bezgavke, pljuča, oči in koža. Jetra, vranica, bezgavke, žleze slinavke, srce, živčni sistem, mišice in drugi organi so prizadeti redkeje. Za postavitev diagnoze so potrebne klinične in radiološke ugotovitve, podprte s histološkim dokazom nekazeoznih epitelioidnoceličnih granulomov. Ob tem je treba izključiti znane vzroke za nastanek granulomov in lokalno sarkoidno reakcijo. Potek in prognoza sta odvisni od pojavnosti oblike in teže bolezni.

Patologija sarkoidoze

Patomorfološke spremembe

V najzgodnejši fazi bolezni je v pljučih prisotna prehodna žariščna blaga limfocitna infiltracija. Za sarkoidozo je sicer značilno granulomsko vnetje. Granulomi, ki se razvijejo v vseh prizadetih organih in tkivih, so majhni, dobro oblikovani, sestavljeni iz epitelioidnih celic in po navadi nimajo centralne nekroze (sarkoidni tip granuloma). Epitelioidne celice so diferencirane celice monocitno makrofagnega porekla in imajo razvito sekretorno funkcijo. Iz njih nastanejo v procesu fuzije mnogojedrne velikanke Langhansovega ali tujkovega tipa. Diferenciacija »makrofagov« v epitelioidne celice poteka pod vplivom citokinov in ob sodelovanju limfocitov T CD4+ (Th 1 odgovor), ki so v centru granuloma. V mnogojedrnih velikankah najdemo vključke: *Schaumannova telesca* (kalcinacije lizosomskega porekla) in *asteroidna telesca* (citoskeletni agregati iz vimentina in mikrotubulov). Ob robu granuloma so manjši limfociti T CD8+ in antigen predstavljene celice.

V procesu sanacije vnetja granulomi lahko izginejo ali pa fibrozirajo. Zabrazgotinjen granulom sčasoma hialinizira. Obsežna pljučna sarkoidoza je lahko vzrok pljučne fibroze, ki se konča s satastimi pljuči. V pljučih so granulomi razporejeni vzdolž limfatičnih poti.

Prizadet je lahko katerikoli organ.

V citoloških vzorcih iz pljuč in intratorakalnih bezgavk lahko najdemo skupke epitelioidnih celic, mnogojedrne velikanke in limfocite.

Spremembe v bronhoalveolarnem izpirku (BAI) odražajo vnetno dogajanje v pljučih. Koncentracija celic je lahko povečana (povprečje 237 celic/μl, razpon 75–790 celic/μl). Prisotna je limfocitoza (povprečje 27%, razpon 2–80%) s povečanim razmerjem med limfociti CD4/CD8 T (povprečno 5,4, razpon 0,3–29,7). Govorimo o CD4 limfocitnem alveolitisu.

Patomorfološka diagnoza. Diagnoza pljučne sarkoidoze je klinična in podprta s histološkim dokazom značilno razporejenih granulomov (praviloma) brez nekroze ter z izključitvijo drugih vzrokov granulomskega vnetja. Citološka diagnoza granulomskega vnetja v pljučih in bezgavkah ne zadošča za postavitev diagnoze sarkoidoze. Vrednost BAI pri diagnosticiranju sarkoidoze je manjša. Po podatkih analize rezultatov v KOPA Golnik je občutljivost razmerja CD4/CD8 5 je za diagnozo sarkoidoze manjša od 50% pri specifičnosti nad 90%. V primeru velike predtestne verjetnosti sarkoidoze pa je vrednost tega testa lahko diagnostična. Pregledovanje BAI pri bolniku s sarkoidozo nam pomaga ugotavljati intenzivnost vnetnega dogajanja v pljučih. Pri inaktivni sarkoidozi in razvoju pljučne fibroze je delež limfocitov manjši, razpored CD4/CD8 se normalizira, večja pa se delež nevtrofilcev (2).

Patomorfološka diferencialna diagnoza. Granulomsko vnetje v pljučih je pogost morfološki vzorec reakcije. Z dodatnimi barvanji za prikaz mikroorganizmov, v našem okolju predvsem *mikobakterij*, izključujemo možnost okužbe. Možnost *berilioze* temelji predvsem na anamnestičnih podatkih o izpostavljenosti. Senzibilizacijo potrdimo s testom spodbujanja limfocitov *in vitro* iz vzorca bronhoalveolarnega izpirka. Pri *hipersenzitivnem pnevmonitisu* najdemo redke, manjše, slabše oblikovane granulome brez nekroze, ob katerih sta izrazita kronična intersticijska vnetna infiltracija in obliterativni bronhiolit, ki nista značilna za sarkoidozo. Razporeditev sprememb je limfatična pri sarkoidozi in bronhocentrična pri hipersenzitivnem pnevmonitisu. Z mikroskopskim pregledom tkivnega vzorca v polarizaciji diagnosticiramo *talkovo granulomatozo*. *Nekrotizirajoča sarkoidna granulomatoza* je morda posebna in redka oblika sarkoidoze. Gre za obsežen konglomerat granulomov brez nekroze, ki ga spremljata vaskulitis in žariščna parenhimska nekroza (med granulomi).

Sarkoidna reakcija je granulomsko vnetje, ki se razvije v pljučih ali regionalnih bezgavkah ob neoplastičnem procesu (pljučni rak, limfomi).

V bronhoalveolarnem izpirku ugotovljen CD 4 limfocitni alveolitis lahko najdemo tudi pri beriliozi, azbestozi, tuberkulozi, idiopatski pljučni fibrozi in hipersenzitivnem pnevmonitisu.

Etiologija in patogeneza sarkoidoze

Kaže, da je sarkoidoza posledica izpostavljenosti genetsko občutljivih oseb specifičnim dejavnikom iz okolja. Manj verjetna se zdi hipoteza, da je sarkoidoza avtoimunska bolezen (3).

Vloga genetskih dejavnikov. Rasa je pomemben dejavnik ogrožanja za nastanek sarkoidoze in naravni potek bolezni. Bolezen se včasih pojavlja v družinah. Sarkoidoza je pogostejša pri ljudeh z določenimi histokompatibilnostnimi antigeni.

Vloga povzročiteljev iz okolja

Čeprav je vzrok sarkoidoze neznan, se seznam možnih povzročiteljev širi:

- **Okužbe:** Virusi (herpes, Epstein-Barr, retrovirusi, coxsackie B virus, citomegalovirus), Borrelia burgdorferi, Propionibacterium acnes, M. tuberculosis in druge mikobakterije, Mycoplasma.

- **Anorganske snovi:** aluminij, cirkonij, smukec.

- **Organske snovi:** cvetni prah bora, glina.

Imunopatogeneza sarkoidoze

Kaže, da sarkoidni granulomi nastanejo kot odgovor na vztrajen in slabo razgradljiv antigen, ki v bolnem organu spodbudi oligoklonalen TH1 tip T-celičnega imunskega odziva. Limfociti T s T-celičnim receptorjem α/β (TCR) prepoznajo peptidne antigene, ki jih jim (vgrajene v molekule MHC) predstavi antigen predstavljena celica (APC).

Zaradi stalnega spodbujanja makrofagi in limfociti sproščajo vnetne mediatorje in kemotaktične citokine (TNF- α , IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IP-10 in RANTES). Ti pritegnejo še druge spominske limfocite CD4 iz periferne krvi v bolni organ in prispevajo k tvorbi granuloma. IL-2 spodbudi tudi proliferacijo limfocitov T in situ.

Nobena raziskava še ni pojasnila, zakaj pljučna prizadetost v sklopu sarkoidoze pri nekaterih bolnikih vztraja, pri drugih pa ne, niti tega, zakaj včasih preide v fibrozo.

Klinična slika sarkoidoze

Nespecifične manifestacije

Zvišano telesno temperaturo, utrujenost, hujšanje, slabost in nočno potenje ugotovimo pri tretjini bolnikov. Sarkoidoza je lahko vzrok povišane temperature nejasnega vzroka.

Ugotovitve, vezane na posamezne organe

Pljuča so prizadeta pri več kot 90% bolnikov. Simptomi so prisotni pri 30–50% bolnikov: naduha, kašelj, torakalna bolečina, hemoptize (redko). Avskultatorni izvid nad pljuči je večinoma normalen.

Limfni sistem. Pri 1/3 bolnikov s sarkoidozo otipamo povečane obodne bezgavke.

Srce. Klinično se prizadetost miokarda kaže pri 5% bolnikov z benignimi aritmijami ali bloki prevajanja, lahko pa celo z nenadno srčno smrtjo. Pogosto je EKG posnetek brez posebnosti. 24-urni holter lahko pokaže ventrikularno tahikardijo, motnje prevajanja ali ventrikularne izredne utripe. UZ srca, ki ga naredimo bolnikom s sarkoidozo, ki imajo sumljive spremembe v EKG, lahko pokaže diastolno disfunkcijo ali hipertrofijo miokarda. Scintigrafija s talijem-201 je občutljivejša za prikaz motenj segmentnih kontrakcij na mestih granulomskim spremembam ali brazgotini srčne mišice. Pri patološkem izvidu scintigrafije s talijem je treba opraviti koronarografijo zaradi izključitve prizadetosti koronarnih arterij. Pri asimptomatskih bolnikih s sarkoidozo in s patološkim izvidom talijeve scintigrafije je tveganje srčne odpovedi ali nenadne srčne smrti majhno. Biopsija endomiokarda lahko pokaže granulome, vendar je zaradi njihove nehomogene razporeditve njena diagno-

stična vrednost majhna. Pri bolnikih s sarkoidozo, ki imajo srčno simptomatiko, spremembe v EKG ali patološki izvid talijeve scintigrafije, ravnamo, kot da imajo prizadeto srce v sklopu sarkoidoze, tudi če endomiokardna biopsija ne pokaže granulomov.

Jetra. Granulome najdemo pri vsaj 50–80% jetrnih biopsij. Jetra so povečana le v manj kot 20 %. Pogoste pa so patološke vrednosti jetrnih testov. Odpoved jeter je izjema.

Koža. Prizadetost kože ugotavljamo pri 25% bolnikov. *Nodozni eritem* je značilnost akutne sarkoidoze. Ob biopsijah teh sprememb ne najdemo granulomov, temveč panikulitis. Nodozni eritem običajno izzveni v 6 do 8 tednih. Ponavljajoče epizode so redke. *Loefgrenov sindrom:* nodozni eritem, zvišana temperatura, bilateralna hilusna limfadenopatija, artralgijs. *Lupus pernio* je značilnost kronične sarkoidoze in predstavlja indurirane plake, združene z depigmentacijo nosu, brade, ustnic in ušes. Pogosto je prizadeta tudi nosna sluznica. Lupus pernio je rad združen s kostnimi cistami in pljučno fibrozo. Potek bolezni z lupus pernio je prolongiran, spontane remisije so redke.

Oči so prizadete pri 20% bolnikov. Videvamo iridociklitis, horioretinitis, keratokonjunktivitis in konjunktivalne folikle. Nezdravljena sarkoidoza oči lahko povzroči sekundarni glavkom, katarakto in oslepitev.

Nevrosarkoidoza. Klinično razpoznavna prizadetost CZS se pojavi pri 5% bolnikov s sarkoidozo. Predilekcijsko mesto je baza možganov (prizadetost hipotalamusa, hidrocefalus, limfocitni meningitis). Akutna prizadetost možganskih živcev: pareza facialisa. Periferne nevropatije in prizadetost nevro-muskularnega sistema se pojavljajo kasneje v poteku bolezni in nakazujejo kronični potek.

Mišično-skeletni sistem. Sklepne bolečine ima 25% bolnikov. Deformantni artritis je redek. Najpogostejše prizadeti sklepi so kolena, gležnji, komolci, zapestja in majhni sklepi rok in nog. Difuzni granulomatozni miozitis: kaže na progredientno bolezen in je kazalnik slabe prognoze. Ciste v kosteh se pojavljajo v povezavi s kroničnimi kožnimi spremembami.

Gastrointestinalni trakt (GIT). Incidenca prizadetosti GIT je manj kot 1%. Največkrat je prizadet želodec.

Hematološke spremembe. Pogostost anemije (Hb < 110 g/l) se giblje med 4 in 20% bolnikov s sarkoidozo. Hemolitična anemija je redka. Levkopenija se pojavlja pri več kot 40% bolnikov, vendar je redko huda. Levkopenija lahko odraža prizadetost kostnega mozga. Splenomegalija ali hipersplenizem sta zelo redka.

Obušesne slinavke. Kombinacija zvišane temperature, povečanih obušesnih slinavk, pareze facialisa in anteriornega uveitisa imenujemo *Heerfordtov sindrom*. Eno- ali obojestranski parotitis se pojavlja pri manj kot 6% bolnikov.

Endokrine manifestacije. Hiperkalcemija se pojavlja pri 2–10% bolnikov. Hiperkalciurija je trikrat pogostejša. Povzročajo kalcitriol, ki ga v sarkoidnih granulomih tvorijo aktivirani makrofagi. Lahko povzroča nefrokalcinozo, ledvične kamne in ledvično odpoved.

Reprodukativni organi. Asimptomatski granulomi se lahko pojavijo v kateremkoli delu ženskega reprodukativnega sistema, vključno z dojkami. Največkrat je prizadet uterus. Moški reprodukativni sistem je redko prizadet.

Ledvice. Sarkoidoza redko povzroča intersticijski nefritis kot posledico neposredne prizadetosti ledvic. Ledvična odpoved je večkrat posledica hiperkalcemije in nefrokalcinoze.

Posebne situacije

Sarkoidoza pri otrocih. Pri bolnikih, mlajših od 15 let, je distribucija prizadetosti organov enaka kot pri odraslih. Na sarkoidozo je potrebno misliti pri otrocih katerekoli starosti, ki imajo kožne izpuščaje, uveitis, limfadenopatijo in pljučno pri-

zadetost. Prognoza bolezni pri otrocih je boljša kot pri odraslih.

Sarkoidoza v nosečnosti. Sarkoidoza ne vpliva neugodno na potek nosečnosti, se pa bolezen lahko poslabša po porodu. Priporočeno je opraviti rentgenogram pljuč šest mesecev po porodu. Incidenca spontanah splavov in prirojenih nepravilnosti otrok bolnic s sarkoidozo se ne razlikuje od tiste pri zdravih materah.

Sarkoidoza pri starostnikih. Veliko bolnikov s sarkoidozo doživi pozno starost, le redki pa prvič zbolijo po 65. letu starosti. Pri obravnavi teh bolnikov je pomembno, da se zavedamo, da so lahko malignomi pljuč, želodca, črevesja in matrice vzrok sarkoidne reakcije v regionalnih bezgavkah.

Slikovne metode

Pregledna slika – rentgenogram v dveh projekcijah lahko pokaže povečane bezgavke v hilusih in mediastinumu in/ali spremembe v intersticiju. Pogosto je slika normalna. Če je asimetrična, je potrebna nadaljnja diagnostika.

Rentgenska klasifikacija sarkoidoze

- Stadij 0: rentgenogram pljuč brez patoloških sprememb.
- Stadij I: bilateralna hilusna limfadenopatija, ki jo lahko spremeni tudi paratrahealna limfadenopatija.
- Stadij II: bilateralna hilusna limfadenopatija in infiltrati v pljučnem parenhimu.
- Stadij III: infiltrati v parenhimu brez hilusne limfadenopatije.
- Stadij IV: napredovala fibroza z znaki satastih pljuč, trakcijo hilusov, bulami, cistami in emfizemom.

Računalniška tomografija

- *Večja natančnost pri oceni bezgavk: razporeditev, velikost, simetrija.* Tipično so povečane bezgavke v obeh hilusih, nato paratrahealne, aortopulmonalne, subkarinalne in prevaskularne, ostale redkeje. Pogosto so kalcinirane (»egg-shell«, centralno). Redko so asimetrične. Fibrozirajoči mediastinitis.
- *Natančnejša ocena intersticija.* Granulomi razporejeni perilimfatično, ob bronhovaskularnih ovojnicah, interlobularnih septih in pod plevro; sledenje poteka bolezni in učinka zdravljenja.
- *Posnetki v izdihu* pokažejo sliko ujetja zraka.

Pljučna funkcija pri sarkoidozi

Granulomskih vnetij funkcijsko ne moremo, razen v zadnjem stadiju bolezni, enačiti z ostalimi difuznimi intersticijskimi procesi v pljučih. Razporeditev granulomov v pljučnem parenhimu je odločilna za izvid funkcijskih preiskav.

- Večina granulomov je subpleuralno in ob lobularnih septih ter ne vpliva pomembno na pljučno funkcijo. Sorazmerno malo granulomov je na nivoju alveolokapilarne membrane.
- Peribronhiolarna distribucija povzroča ujetje zraka na nivoju malih dihalnih poti.
- Perikapilarna distribucija povzroča kapilarno pljučno hipertenzijo.
- Veliko število granulomov ali njihovo zlivanje zmanjšuje volumen pljuč (povzroča restrikcijo). Vzporedno s tem se običajno manjša difuzijska kapaciteta pljuč (DL_{CO}). Trajno zmanjšanje difuzijske kapacitete običajno vidimo šele v tretjem stadiju bolezni, ko je že razvita pljučna fibroza.

V prvem RTG stadiju je pljučna funkcija pogosto normalna. Le pri 20% bolnikov je pljučna funkcija patološka. Lahko se pojavi ujetje zraka na nivoju malih dihalnih poti (zmanjšanje srednjih ekspiracijskih pretokov, povečanje volumna zapiranja dihalnih poti, povečanje razmerja rezidualni volumen (RV)/totalna pljučna kapaciteta (TLC). Pri endobronhialni sarkoidozi se lahko pokaže fiksna obstrukcija. Med ergospirometri-

jo lahko izmerimo povečan alveoloarterijski gradient za kisik brez desaturacije.

V drugem RTG stadiju so spremembe lahko popolnoma enake kot v prvem stadiju, najpogosteje pa se nakazuje zmanjšanje pljučnih volumnov (zmanjšanje vitalne kapacitete-VC) in vzporedno tudi DL_{CO} . Pogosto zmanjšanje ni večje kot 25% norme (vrednosti na spodnji meji normalnega intervala). Zdravljenje bolezni v tem stadiju pogosto pripelje do izboljšanja vitalne kapacitete in DL_{CO} . DL_{CO} lahko kljub klinično in glede na ostale parametre ugodnem učinku zdravljenja ostaja enaka. Pomembno izboljšanje vitalne kapacitete opredeljujemo tako kot pri ocenjevanju pozitivnosti bronhodilatatornega testa (več kot 12% IN 200 ml od referenčne vrednosti), značilno izboljšanje DL_{CO} pa je več kot 10% referenčne vrednosti. Pri večini bolnikov v **tretjem in četrtem RTG stadiju** izmerimo manjše pljučne volumne in DL_{CO} , odziv na zdravljenje je izjema. Izvid je enak kot pri katerikoli drugi bolezni v stadiju pljučne fibroze.

Diagnostika sarkoidoze

V Sloveniji vsako leto ugotovimo vsaj 60 novih bolnikov s sarkoidozo. V času fluorografiranja je bila incidenca še enkrat večja (3).

Ob sumu na sarkoidozo naj se bolnika napoti k specialistu pulmologu. Na sarkoidozo naj bi pomislili pri dlje časa trajajočih splošnih simptomih in znakih, dlje časa trajajočih respiratornih simptomih, slučajno ugotovljeni hilusni limfadenopatiji na rentgenogramu prsnih organov, povečanih obodnih bezgavkah, nodoznem eritemu, lupus perni, plakih na mestu kožnih brazgotin, uveitisu, horioiretinitisu ali parezi obraznega živca.

Diagnozo sarkoidoze potrdimo, kadar pri bolniku z ustrezno klinično sliko najdemo nekazeozne granulome v tkivih (4). Izključevati moramo druge granulomatoze, predvsem tuberkulozo in glivična vnetja. Z diagnostičnimi postopki pri bolniku s sumom na sarkoidozo poskušamo doseči štiri cilje:

1. histološko potrditev diagnoze, izključevanje drugih bolezni;
2. oceno obsega in teže prizadetosti organov;
3. oceno aktivnosti bolezni;
4. ugotovitev, ali bo zdravljenje bolniku pomagalo.

Priporočeni diagnostični postopki pri prvem pregledu so anamneza (izpostavljenost organskim alergenom, beriliju, simptomi okužbe), telesni pregled (vključno okvirni nevrološki pregled), rentgenogram prsnih organov (pregledna, stranska), preiskava pljučne funkcije: spirometrija, telesna pletizmografija, DL_{CO} in K_{CO} , kompletna krvna slika, biokemične preiskave: kalcij, hepatogram, sečnina, kreatinin, aktivnost serum-ske angiotenzinove konvertaze (SACE), urin (beljakovine, sediment), EKG, okulistični pregled, tuberkulinski test in sputum na Mycobacterium tuberculosis

Biopsija. Glede na klinično sliko se odločimo, kje bomo napravili biopsijo za histološki pregled.

– Pri večini bolnikov uspemo histološko potrditi epitelioidno-celične granulome v tkivu, odvzetem z **bronhoskopsko pljučno biopsijo** (5, 6). Občutljivost preiskave je odvisna od izurjenosti preiskovalca in se giblje med 40 in več kot 90% s 4–5 odvzetimi vzorci. Zapleti so redki. Z **bronhoskopsko igelno aspiracijo** odvajamo material za citološki pregled. V posameznih primerih odvajamo koščke tkiva iz mediastinalnih bezgavk s pomočjo **perbronhialne punkcije s histološko iglo**. Poleg biopsije naredimo tudi **BAI** za določanje števila limfocitov ter njihovih subpopulacij (2, 7). Hkrati lahko napravimo **biopsijo bronhialne sluznice**. Njena občutljivost je 41–57%.

– Kadar so bronhoskopske biopsije nedijagnostične, je ob povečanih mediastinalnih bezgavkah (CT prsnega koša) potrebna **cervikalna mediastinoskopija**, posebno ker diferenci-

alno diagnostično prihaja v poštev prizadetost mediastinalnih bezgavk z maligno boleznijo (8).

– Če je prizadet pljučni parenhim (rentgenska slika, CT prsnega koša z visoko ločljivostjo, restriksijska ventilacijska insuficienca), pride v poštev **videoasistirana minimalno invazivna kirurška biopsija pljuč**, redkeje **mala torakotomija**. Občutljivost kirurških biopsij presega 90%. Pri mediastinoskopiji je manj zapletov in krajša hospitalizacija kot pri odprti pljučni biopsiji. Videoasistirana torakoskopija pa omogoča istočasno biopsijo pljuč in bezgavk.

– Druga za biopsijo primerna mesta so koža, ustnice, tipne obodne bezgavke. Na koži je uspešna biopsija sprememb v smislu lupus pernio ali sveže granulomske reakcije na mestu starih brazgotin.

– Biopsija nodoznega eritema ni smiselna, ker histološka slika ne pokaže granulomov. Tudi v primeru patoloških jetrnih testov in klinične slike jetrne prizadetosti je jetrna biopsija redko indicirana. Granulomi v jetrih so pogosto posledica drugih bolezni. Danielsova biopsija maščevja oz. bezgavk ob m. scalenus se ne uporablja več.

– Včasih primerno mesto za biopsijo odkrije scintigrafija z galijem.

– Prisotnost nekazeoznih granulomov v enem samem organu, kot npr. koži, ni dovolj za postavitve diagnoze sarkoidoze.

Bolnik brez histološke diagnoze. Nekateri bolniki biopsijo odklanjajo, pri drugih pa slaba pljučna funkcija biopsije ne dovoljuje.

– Samo na podlagi kliničnih in/ali rentgenskih sprememb je zanesljivost diagnoze pri bolnikih s stadijem I 98%, stadijem II 89%, stadijem III 52% in stadijem 0 23%.

– Pri bolnikih z značilnim Loefgrenovim sindromom (temperatura, nodozni eritem, artralgije in bilateralna hilusna limfadenopatija) histološka potrditev bolezni ni potrebna, če je regres sprememb hiter in spontan.

– Ugotovitev značilne Panda oblike v kombinaciji z lambda obliko ⁶⁷galijeve scintigrafije govori za sarkoidozo.

– **Kweim-Silzbachov test** se ne izvaja, ker je pri tem postopku možen prenos infektivnih agensov.

– Malo povečana **aktivnost sACE** ni diagnostična, ker zvišanje lahko povzročajo mnoge druge bolezni. Aktivnost sACE, ki je več kot dvakratna vrednost zgornje normalne vrednosti, je redko posledica drugih bolezni. Ugotavljamo jo lahko občasno pri tuberkulozi, Gaucherjevi bolezni in hipertiroidizmu. Za **diagnostiko izvenpljučne sarkoidoze** se poslužujemo preiskav glede na prizadeti organ:

– prizadetosti miokarda: holterska monitorizacija, ehokardiografija, scintigrafija z galijem in talijem;

– sarkoidoza centralnega živčevja: MRI ali CT glave;

– prizadetost oči: fundoskopija, fluoresceinska angiografija.

Indikacije za oftalmološki pregled pri sumu ali potrjeni sarkoidozi: kadar ima bolnik v anamnezi podatke o daljšem zdravljenju zaradi očesnega vnetja ali če ima neizrazite težave z očmi, kot je občutek tujka v očesu ali suhega očesa, dolgotrajen konjunktivitis in občasno meglen ali malo slabši vid. Pregled pri oftalmologu je nujen, kadar ima jasno izražene znake globinskega vnetja v očeh (uveitis), rdeče oko, slabši vid, bolečine v očeh ali plavajoče motnjave v očeh.

Ocenjevanje aktivnosti bolezni. Aktivnosti sarkoidoze ob prvem pregledu navadno ni mogoče oceniti. Aktivnost ocenimo s kliničnim in laboratorijskim sledenjem (npr. čez 1, 3, 6 in 12 mesecev).

Sarkoidoza je aktivna, kadar se simptomi, znaki ali laboratorijski kazalniki pojavijo, slabšajo ali vztrajajo.

Pokazatelji aktivnosti sarkoidoze:

– **Klinični:** vročina, uveitis, nodozni eritem, lupus pernio, spremenjene brazgotine, poliartralgija, splenomegalija, limfadenopatija, povečanje žlez solznic in slinavk, prizadetost miokarda, pareza facialis ali drugi nevrološki simptomi ali znaki, napredujoči respiratorni simptomi (dispneja, kašelj).

– **Biokemični ali instrumentalni:** serumski ACE, hiperkalcemija, slabšanje pljučne funkcije, BAI: limfocitni alveolitis in visoko CD4/CD8 razmerje, patološki EKG, ehokardiografija ali talijeva scintigrafija, patološki jetrni testi.

– **Slikovne metode:** regres sprememb na rentgenogramu ali CT pljuč, slika mlečnega stekla na CT pljuč z visoko ločljivostjo, pozitivna scintigrafija s ⁶⁷Ga, fluoresceinska angiografija oči, MRI ali CT CZS, kostne ciste.

Diferencialna diagnoza sarkoidoze

– **PLJUČA:** tuberkuloza, atipične mikobakterioze, preobčutljivostni pnevmonitis, pnevmokonioze, Pneumocystis carinii, histiocitoza X, Wegenerjeva granulomatoza, i.v. uporaba mamil.

– **BEZGAVKE:** bolezen mačje opraskanine, tuberkuloza, atipične mikobakterioze, bruceloza, toksoplazmoza, sarkoidna reakcija v regionalnih bezgavkah pri karcinomu, Mb. Hodgkin, granulomski histiocitni nekrotizirajoči limfadenitis.

– **KOŽA:** tuberkuloza, atipične mikobakterioze, reakcije na tuje (berilij, cirkonij, tetovaža, parafin), glivične okužbe, revmatoidni vozlički.

– **JETRA:** tuberkuloza, bruceloza, primarna biliarna ciroza, Crohnova bolezen, Mb. Hodgkin, ne-Hodgkinov limfom.

Razlikovanje med sarkoidozo in tuberkulozo sloni predvsem na osamitvi *Mycobacterium tuberculosis* pri bolnikih s tuberkulozo. Za tuberkulozo velja, da je diagnoza potrjena samo v primeru, če iz kužnin bolnika z značilno klinično in radiološko sliko izoliramo bacile tuberkuloze. Ob sumu na sarkoidozo je nujno, da bolniku odvzamemo ustrezne kužnine za mikrobiološke preiskave (9–13).

– kužnine, odvzete pri bronhoskopiji: izpirek bronha, BAI, transbronhialna biopsija, biopsija bronha;

– kužnine, odvzete pri pljučni in drugih punkcijah;

– biopsijske vzorce kateregakoli tkiva (npr. bezgavk, kože, jeter, kostnega mozga, vranice).

Z negativnim izvidom kulture lahko z veliko verjetnostjo tuberkulozo izključimo.

Zdravljenje sarkoidoze

Najpomembnejša je odločitev, ali bomo bolnika zdravili ali ne (14). Izkaže se, da imunosupresivno zdravljenje potrebuje približno tretjina bolnikov s histološko dokazano sarkoidozo (15).

– Pri bolnikih z blago obliko bolezni (kožne lezije, anteriorni uveitis, kašelj) zadostuje lokalni glukokortikoid.

– Sistemsko zdravljenje je nujno pri sarkoidozi srca, CZS, prizadetosti oči, ki je odporna proti lokalnemu zdravljenju, in pri hiperkalcemiji.

– Uporaba sistemskih zdravil pri sarkoidozi pljuč in drugih izvenpljučnih oblikah bolezni je manj določena. Večina zdravnikov meni, da je napredovala aktivna in hudo simptomatska bolezen razlog za zdravljenje. *Po navadi se o zdravljenju ne odločimo takoj po postavitvi diagnoze, temveč po nekajtedenskem ali nekajmesečnem opazovanju poteka bolezni, če ugotovimo, da bolezen napreduje ali se spontano ne izboljšuje.* Izolirani podatki o rentgenskem stadiju bolezni, izvidu BAL, pljučni funkciji, ACE ne opravičujejo odločitve o imunosupresivnem zdravljenju.

– Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgoročno zdravljenje s glukokortikoidi, je treba razmišljati o njihovi zamenjavi za antimalarike ali citotoksična zdravila.

– Pri posamičnih trdovratnih primerih je zaradi odpovedi organov potrebna tudi transplantacija.

Postopki, ki jih uporabljamo pri sledenju poteka bolezni:

– Anamneza, telesni pregled, rentgenogram prsnih organov, pljučna funkcija, aktivnost sACE.

– Priporočamo kontrolo 1–3 mesece po postavitvi diagnoze ter 3 mesece po začetku ali po spremembi zdravljenja (drugo zdravilo, ukinitve ali uvedba glukokortikoida) ter sledenje 2 leti po prenehanju zdravljenja. Spremljanje asimptomatskega bolnika na pol leta dve leti zapored, potem ne več.

Kontrolna preiskava pljučne funkcije naj zajema spirometrijo, meritve difuzijske kapacitete pljuč in pljučne volumne (TLC, RV).

– Sledenje bolnikov z očesno prizadetostjo s sarkoidozo je odvisno od narave in intenzivnosti očesne bolezni. Konjunktivitis kontroliramo enkrat letno in ob poslabšanju. Akutni uveitis (anteriorni, posteriorni ali panuveitis) kontroliramo sprva vsak dan oziroma enkrat na teden do umiritve, nato enkrat mesečno in nato na tri mesece. Kronični (anteriorni ali periferni) uveitis kontroliramo na dva do štiri mesece.

Zdravila za zdravljenje sarkoidoze

Glukokortikoidi

– Pri pljučni sarkoidozi je začetni odmerek običajno 32 mg metilprednizolona na dan. Večje odmerke predpišemo za zdravljenje sarkoidoze srca in CŽS. Po 1–3 mesecih je treba oceniti uspešnost zdravljenja.

– Če zdravljenje ocenimo kot uspešno, odmerek metilprednizolona vsak mesec do dva zmanjšamo za 4–8 mg na dan na 4–8 mg dnevno ali vsak drugi dan. Zdravimo vsaj 12 mesecev. Po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravil je treba bolnike spremljati.

– Nezaželeni učinki zdravljenja so manjši, če uporabljamo glukokortikoid vsak drugi dan. Začnemo z metilprednizolonom 32 mg vsak drugi dan in odmerek zmanjšujemo za 8 mg vsake 3 mesece, dokler ne dosežemo vzdrževalnega odmerka.

– Če pride do relapsa, odmerek glukokortikoida povečamo na zadnji učinkovit odmerek in ga nadaljujemo vsaj 3–6 mesecev. Relaps je indikacija za dolgoročno zdravljenje z majhnim odmerkom glukokortikoidov.

– Če po treh mesecih ni odziva, nadaljevanje iste terapije ni smiselno.

– Upoštevati moramo priporočila za kemoprofilakso z antituberkulotiki. Kemoprofilakso naj vodi specialist, ki zdravi bolnika s sarkoidozo.

– Pri izolirani klinični simptomatiki prizadetosti bronhijev se lahko poskusi z inhalacijskimi glukokortikoidi.

– Lokalno zdravljenje z glukokortikoidi uporabljamo pri bolnikih s kožnimi spremembami, iritisom ali uveitisom ali z nosno polipozo.

Citotoksična zdravila

Ta zdravila se uporabljajo pri bolnikih, ki za vzdrževanje remisije potrebujejo dolgotrajno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi ali potrebujejo velike odmerke glukokortikoidov. Namen je zmanjšati odmerek glukokortikoida. Če se bolezen ne odzove na velik odmerek glukokortikoida, tudi od citotoksičnih in imunomodulatornih zdravil le redko pričakujemo korist. Celotna skupina zdravil je toksična za hematopoetski sistem, prebavni trakt, je teratogena in karcinogena.

Metotreksat uporabljamo pri trdovratnih primerih, kroničnih oblikah bolezni, kožni sarkoidozi v odmerku 10–15 mg/teden. **Azatioprin** ima podobno indikacijo in učinkovitost. **Klorambucil** je enako uspešen kot metotreksat ali azatioprin, vendar s pomembno večjim tveganjem razvoja malignoma. **Ciklofosfamid** uporabimo pri najbolj rezistentni obliki bolezni. Njegova toksičnost je omejila uporabo na bolnike z boleznijo, rezistentno na druga zdravila.

Druga zdravila

Antimalariki. Hidroklorokvin (200 mg/dan) je izborno zdravilo za kožno sarkoidozo. Učinkovit je tudi za zdravljenje hi-

perkalcemije. Zdravljenje naj traja največ 6 mesecev. **Nestero-idne antirevmatike** uporabljamo za zdravljenje mišično-skeletnih simptomov in nodoznega eritema. **Ketokonazol** kot inhibitor citokroma P450 steroidne oksidaze zmanjša koncentracijo 1,25-hidroksi vitamina D3 in serumske koncentracije kalcija. **Ciklosporin** ima minimalni učinek pri pljučni sarkoidozi. Učinkovit je pri bolnikih z rezistentno nevrosarkoidozo. **Pentoksifilin** zavira učinke TNF- α . V nekaj raziskavah so ugotovili korist.

Zdravljenje očesne prizadetosti zaradi sarkoidoze

– Navadni konjunktivitis lahko zdravi pulmolog ali splošni zdravnik, kronični konjunktivitis naj zdravi oftalmolog. Uveitis mora zdraviti oftalmolog.

– Hiposekrecijo solz in posledični konjunktivitis ali keratokonjunktivitis sika (»suho oko«) zdravimo s pripravki umetnih solz 5–10-krat dnevno. Ob izrazitejših vnetnih znakih dajemo občasno steroidne kapljice z manj stranskimi učinki, kot je fluorometholon 3–5-krat dnevno skozi nekaj dni.

– Akutni anteriorni uveitis se zdravi lokalno s kapljicami midriatika (atropin ali homatropin) in glukokortikoida (deksametazonom ali ultrakortenolom).

– Kronični anteriorni uveitis se zdravi tako kot akutni, z večjo pazljivostjo do stranskih učinkov (katarakta, glavkom) ali sistemsko, posebno če je obojestranski, običajno z glukokortikoidi.

– Periferni aktivni obojestranski sarkoidozni uveitis, ki ogroža vid, posteriorni uveitis ali panuveitis zdravimo sistemsko, z glukokortikoidi ali citostatiki.

– Odmerki glukokortikoidov za zdravljenje očesne sarkoidoze so navadno večji, kot so potrebni za zdravljenje kronične pljučne sarkoidoze. Od citotoksičnih zdravil uporabljamo antimetabolite: metotreksat ali azatioprim.

– Zdravljenje zapletov sarkoidoze na očeh (katarakte in glavkoma). Katarakta je lahko posledica zdravljenja z glukokortikoidi ali vnetja v očesu. Zdravimo jo kirurško. Umetno lečo vstavijo, ko je vnetje umirjeno vsaj tri mesece. Pri težjih primerih izvedemo operacijo ob kratkotrajnem prejemanju sistemskih glukokortikoidov. Glavkom zdravimo lokalno ali sistemsko z zdravili za zmanjšanje tvorbe očesne tekočine (inhibitorji encima karboanhidraze, alfa-adrenergičnimi blokerji). Kirurško zdravljenje (trabekulektomija) je indicirana, kadar z zdravili ne uspemo preprečiti propadanja vida.

Prognoza sarkoidoze

– Spontana remisija bolezni pri 70% bolnikov v stadiju I, pri 50% bolnikov v stadiju II in manj kot 30% bolnikov v stadiju III (16).

– Po odločitvi, da sarkoidoza ni aktivna, ali po ukinitvi imunosupresivnega zdravljenja je treba bolnika spremljati zaradi morebitnega relapsa bolezni, ki se pojavi pri približno tretjini bolnikov. Največ relapsov je v prvem letu po ukinitvi terapije. Izjemoma se relaps pojavi kasneje kot tri leta po ukinitvi zdravljenja (15).

Dodatek

Postopki, ki za diagnostiko in sledenje bolezni še niso dovolj klinično preizkušeni.

Citološki pregled inducirane sputuma

Kaže, da s preiskavo inducirane sputuma lahko ocenimo intenzivnost limfocitnega vnetja, predvsem razmerje med limfociti CD4 in CD8 (17, 18). Zato inducirani sputum lahko deloma nadomesti informacijo, ki bi jo dobili s ponavljanjem BAI med spremljanjem zdravljenja. Bronhoskopij praviloma med zdravljenjem sarkoidoze ne ponavljamo. Upoštevati smemo le dinamiko razmerja vnetnih celic v induciranem sputumu v primerjavi z izvidom inducirane sputuma, ki smo ga odvzeli tik pred bronhoskopijo.

Merjenje citokinov v BAI in induciranem sputumu

Rezultati nekaterih raziskav nakazujejo možnost, da bi aktivnost bolezni in naravni potek lažje ocenili z meritvijo funkcije celic iz BAI, predvsem sproščanjem citokinov. Koncentracija IL-12 v BAI, spontano sproščanje IL-6, TNF- α in IL-12 iz makrofagov v BAI ter izločanje IL-2 iz limfocitov v BAI je pomembno večje pri bolnikih z napredujočo boleznijo kot pri tistih, ki gredo v spontano remisijo. V pljučnih makrofagih bolnikov z aktivno sarkoidozo je večje izražanje mRNK za TNF- α , IL-8 mRNK. Koncentracija TNF- α v induciranem sputumu je v dobri korelaciji s TNF- α v BAI (18, 19).

Markerji ugodne prognoze so sposobnost makrofagov iz BAI za izločanje IL-10 in TGF- β .

Literatura

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149–73.
- Costabel U. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9: Suppl 1: 211–4.
- Fortič B, Skralovnik-Štern A. Sarkoidoza v svetu in v Sloveniji. In: Dolenc A, Fortič B, Rott T, Štangl B. Pljučne granulomatoze. XVI. memorialni sestanek Janeza Plečnika. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1985: 279–314.
- Šorli J, Debeljak A, Rott T, Ferluga D. Diagnostika sarkoidoze. *Zdrav Vestn* 1987; 56: 419–22.
- Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB et al. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. *Chest* 1980; 77: 400–2.
- Debeljak A, Zupančič M, Remškar J et al. Transbronchial lung biopsy for diffuse pulmonary diseases. *Atemweg Lungenkrkh* 1990; 16: 91–2.
- Debeljak A. Bronhoalveolarno izpiranje pri sarkoidozi. *Med Razgl* 1985; Suppl 4: 375–82.
- Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Mediastinoscopy vs. thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomised study. *Chest* 1996; 110: 1328–31.
- Eržen D, Šorli J, Žolnir-Dovč M. Poročilo o tuberkulozi v Sloveniji v letih 1998 in 1999. Golnik: Publikacija Centralnega registra za tuberkulozo, Golnik, 2001: 9–61.
- Wilsher ML, Menzies RE, Croxson MC. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53: 871–4.
- Žolnir-Dovč M. Posebnosti pri odvzemu in prenosu kužnin v primeru suma na tuberkulozo. In: Mikrobiološka analiza kužnin. Zbornik strokovnega srečanja Sekcije za klinično mikrobiologijo in hospitalne infekcije SZD ter Združenja za infektologijo pri SZD, Nova Gorica, 1999: 83–9.
- Žolnir-Dovč M, Poljak M, Seme K. Molekularna diagnostika tuberkuloze – upanje ali iluzija? *Med Razgl* 1996; 35: 501–12.
- Žolnir-Dovč M, Poljak M, Seme K, Rus A, Avšič-Županc T. Evaluation of two commercial amplification assays for detection of *M. tuberculosis* complex in respiratory specimens. *Infection* 1995; 23: 216–21.
- Skrlovnik-Štern A, Štern A. Potek in prognoza sarkoidoze. In: Dolenc A, Fortič B, Rott T, Štangl B. Pljučne granulomatoze. XVI. memorialni sestanek Janeza Plečnika. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1985: 315–39.
- Rizzato G, Montemurro M, Colombo P. The late follow up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 52–8.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224–4.
- Fireman E et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage for evaluating patients with sarcoidosis and non-granulomatous interstitial lung disease. *Respir Med* 1999; 93: 827–34.
- Yuben PM et al. Correlation of CD4:CD8 ratio and TNF- α levels in induced sputum with bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2000; 55: 696–9.
- Kim DS, Jeon YG, Shim TS et al. The value of IL-12 as an activity marker of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17: 271–6.