

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.



*Svět, kde všichni
lidé
mohou
volně
dýchat*

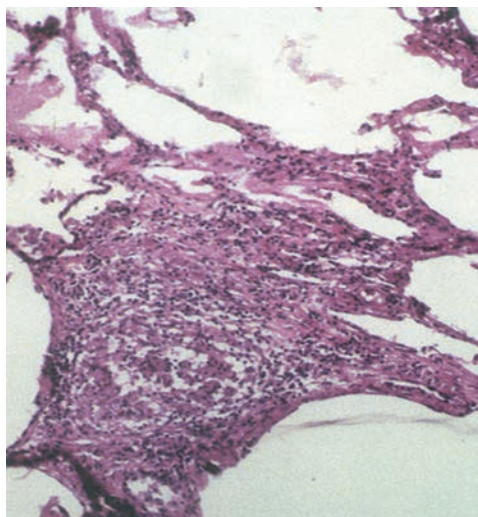
Obsah

Úvod	3
Výskyt.	4
Pravděpodobná příčina.	4
Mechanismy rozvoje nemoci	5
Klinický obraz – příznaky spojené se sarkoidózou.	5
Akutní sarkoidóza.	6
Chronická sarkoidóza	6
Laboratorní vyšetření u sarkoidózy.	9
Zobrazovací metody.	9
Funkční vyšetření plic	11
Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž (BAL)	12
Bronchoskopie	12
Bronchoalveolární laváž (BAL)	12
Bioptické metody (odběr postižené tkáně k vyšetření)	12
Diferenciální diagnostika	12
Léčba	13
Kortikosteroidy	13
Léky šetřící kortikosteroidy	14
Vedlejší účinky kortikosteroidů	14
Konkrétní nežádoucí účinky	15
Jiné léčebné možnosti	16
Průběh a prognóza	16
Závěr	17
Pracoviště, která se sarkoidózou zabývají	18
Pracoviště, kde se provádí dlouhodobý výzkum sarkoidózy (ve spolupráci s imunology, genetiky a patologi).	18
Literatura.	18
Cizí slova	19

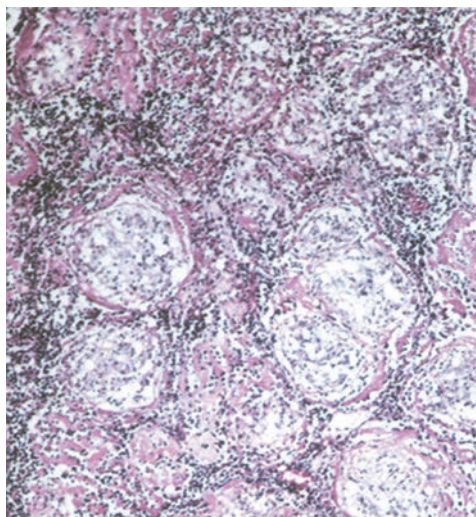
Úvod

Sarkoidóza překvapuje širokým spektrem projevů, zřetelně však dominují respirační potíže. To je důvodem, proč většina pacientů vyžaduje péči plicního lékaře. Převažující vleklý průběh a stále přesnější diagnostika mohou vysvětlit, proč se v naší populaci vyskytují tisíce pacientů s touto zajímavou nemocí. Sarkoidóza je systémové onemocnění, jehož příčinu se doposud nepodařilo prokázat. Vznikají při něm mikroskopické uzlíky (granulomy) v různých orgánech a tkáních. Uzlíky někdy splývají ve větší útvary, které vznikají akumulací modifikovaných bílých krvinek (T-lymfocytů a makrofágů). Později se rozvíjí i vazivová přestavba poškozené tkáně. Z původní funkční tkáně plic se stává nefunkční vazivo. U řady nemocných však dochází k samovolnému hojení bez následků.

Název onemocnění je odvozen od prvních popisů patologů, kteří změny přirovnávali k rozřízlému syrovému masu (odtud slovo sarkoidní ...). Diagnostika je někdy velmi nesnadná a stanoví se syntézou mikroskopických, klinických, rentgenologických, funkčních a imunologických údajů. Tyto charakteristiky spojuje tzv. deskriptivní definice sarkoidózy z r. 1991. Současné názory na diagnostiku a terapii nemoci shrnuje klinické doporučení Americké hrudní společnosti (ATS), Evropské respirační společnosti (ERS) a Asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí (WASOG) z r. 1999 a inovované doporučení Britské hrudní společnosti (BTS) z r. 2010. České klinické doporučení lze najít na stránkách www.pneumologie.cz.



Obr. 1: Sarkoidní uzlík v plicí



Obr. 2: Sarkoidní uzlíky v uzlině

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

S projevy sarkoidózy se lze setkat téměř v každé tkáni, významně ale převažují respirační příznaky, konkrétně postižení plic a nitrohruďních uzlin. V současnosti umíme nemoc poměrně přesně diagnostikovat, léčíme její příznaky, ale stále zůstává hodně problémů. Nelze odpovédět na základní otázku, co sarkoidózu vyvolává, co je příčinou řady změn v celém imunitním systému a proč se nemoc projevuje tak různorodě.

Výskyt

Nemoc se vyskytuje na celém světě. V České republice vznikají asi 3 nové případy na 100 000 obyvatel ročně. Výskyt všech nemocných s touto nemocí je kolem 70 na 100 000 v kalendářním roce. Nejvíce sarkoidózou v Evropě trpí obyvatelé Skandinávie, ve světě pak také černá populace v USA. Sarkoidóza častěji postihuje ženy než muže (1,5–2,0:1), mezi postiženými je převaha nekuřáků. Nejvyšší výskyt je ve věku od 30 do 50 let, děti bývají postiženy vzácně. Sarkoidóza bývá diagnostikována jako akutní nebo chronické onemocnění, existuje nepodložená představa, že u chronických forem akutní stadium proběhlo asymptomaticky (bez příznaků) nebo bylo pacientem považováno za běžnou virózu nebo nachlazení.

Pravděpodobná příčina

Příčinou sarkoidózy je zřejmě neznámá látka – škodlivina, která je schopna přetrvávat delší dobu v tkáni a u některých predisponovaných jedinců vyvolat charakteristickou imunitní reakci. Látka (nebo mikroorganismus) nebyla přesvědčivě identifikována ani pomocí nejmodernějších diagnostických metod.

Genetická predispozice je ovlivněna složitým mechanismem. K vícečetnému výskytu v rodinách dochází asi u 4 % případů nemoci. U jedinců, jejichž nejbližší příbuzný měl sarkoidózu, je asi osminásobně zvýšené riziko, že i oni onemocní. Je známo několik predisponujících genetických znaků nebo genových změn, které mohou modifikovat průběh nemoci.

Infekční původ nebyl doložen průkazem živých mikroorganismů v uzlicích nebo v krvi nemocných a ani průkazem přenosu nemoci z člověka na člověka. Přesto se stále jako možný infekční původce nejvíce diskutují typické nebo atypické mykobakterie, které jsou oslabeny a nemohou vyvolat tuberkulózní infekci. Japonská teorie vychází z možného podílu bakterie *Propionibacterium acne*. Je podpořena velmi častým výskytem částí této bakterie v uzlicích a doloženou schopností této bakterie vyvolat tvorbu uzlíku v původně zdravé tkáni. Neprůkazné jsou studie s výskytem protilátek a antigenů proti *Chlamydophila pneumoniae* a ještě méně pravděpodobná je souvislost s *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia Burgdorferi* nebo *Rickettsia helvetica*. Poměrně málo bylo zjištěno o virech nebo plísňích.

Teorie alergizujících látek nabízí jiné vysvětlení. Uvažuje se o nadměrné (hyperergické) imunitní reakci na toxiny typu kovů (beryllium, nikl, hliník), talku, pylu borovic, jílů nebo škrobu. V úvahu připadá také autoimunní proces, protože se občas nacházejí nespecificky zvýšené auto-protilátky proti různým složkám buněk nebo tkání. Žádná specifická autoprottilátka však zjištěna nebyla.

Přes použití nejmodernějších metod nebyla ani jedna z uvedených možností potvrzena.

Mechanismy rozvoje nemoci

I když není jasná příčina vzniku sarkoidózy, je poměrně hodně známo o jejím rozvoji. V aktivní fázi tvorby uzlíku dominují u predisponovaného jedince aktivní zánětlivé buňky (bílé krvinky typu T-lymfocytů a dalších buněk monocyto-makrofágového systému), v pozdějších fázích se uplatňují fibroblasty – buňky tvořící vazivo. Specifické jsou tzv. buňky epiteloidní (sekreční) a obrovské – mnohojaderné buňky. V nich se nachází asteroidní tělíska a Schaumannovy inkluze. Je známo velmi mnoho funkčně specifických, aktivovaných buněk, a ještě více jejich specifických nebo nespecifických produktů, které se kumulují v uzlících, ale také volně v plicních sklípcích. Dochází tak k zásadní změně v distribuci imunokompetentních buněk, které při „kompartmentalizované imunitní odpovědi“ putují do míst zánětu a jejich počet se snižuje v krvi. Následkem je mimo jiné negativita některých imunologických kožních testů, např. tuberkulinového testu (Mantoux II). U sarkoidózy bývá popisováno zvýšení řady působků různé povahy také v krvi. Je to zvýšení syntézy ACE (angiotenzin konvertující enzym), aktivní formy vitamínu D (1,25 – dihydroxycholecalciferol) s následnou vyšší hodnotou vápníku v krvi (hyperkalcemie) a v moči (hyperkalciurie), zvýšení koncentrace neopterinu, lysozymu, sérového receptoru IL-2 atd. Tyto působky jsou produkovány v uzlících epiteloidními buňkami. Jejich laboratorní měření jsou různě spolehlivými ukazateli aktivity nemoci.

Klinický obraz – příznaky spojené se sarkoidózou

Sarkoidóza **nemusí způsobovat žádné potíže** a může být náhodným nálezem při vyšetření z různých příčin. V současnosti se však záchyt bezpříznakových forem nemoci významně snížil. Bývá to při náhodně provedeném skiagramu hrudníku. Rentgenové vyšetření plic se provádí při vyšetřování jiných nemocí, před operací nebo při vstupních a preventivních prohlídkách. U většiny pacientů, u nichž byla sarkoidóza diagnostikována **na základě klinických příznaků**, jsou přítomny typické příznaky akutního nebo chronického syndromu systémové zánětlivé odpovědi, někdy připomínající virózu. Jsou **to zvýšené teploty či horečky, únavnost, malátnost, hubnutí a zhoršení celkového stavu**. Současně se zjišťují respirační příznaky, jako suchý, dráždivý, většinou vleklý **kašel, dušnost, výjimečně bolesti na hrudníku**.

■ Akutní sarkoidóza

Nejtypičtějším, resp. nejčastěji zastiženým klinickým obrazem náhle vzniklé – akutní sarkoidózy je tzv. **Löfgrenův syndrom**, při němž se u pacienta objevuje **teplota a bolesti kloubů (nejčastěji hlezenní klouby) spojené s otokem kolem kotníku. Nejčastěji na bérkách dochází k výsevu zarudlých, bolestivých kožních změn** (nodózní erytém). Na rentgenovém snímku hrudníku je typické oboustranné zvětšení nitrohruďných uzlin, bývá negativní kožní tuberkulinový test. Může být přítomen zánět spojivek, duhovky a bývá vysoká sedimentace. Méně často se objevují i respirační příznaky – zánět dolních nebo horních dýchacích cest. Löfgrenův syndrom obvykle signalizuje dobrou prognózu se spontánním vyléčením. Ale i tento akutní obraz onemocnění může někdy přejít do některé z chronických forem. Za akutní projev sarkoidózy se také považuje tzv. **sarkoid v jizvě** (zčervenání a zduření starých jizev na kůži).

■ Chronická sarkoidóza

Průběh vleklé nemoci je pozvolný, postupně a nenápadně nastupují respirační, jiné orgánové nebo celkové příznaky. Onemocnění častěji vyžaduje léčbu a prognóza je závažnější. Za chronické se onemocnění většinou považuje, trvá-li aspoň dva roky. Zpravidla lze ale bezprostředně začátek onemocnění těžko zjistit.

Sarkoidóza dýchacího ústrojí

K projevům sarkoidózy respiračního traktu dochází u více než 90 % pacientů. Názvy „plicní“ nebo „nitrohruďní“ sarkoidóza se používají oba, i když jsou mírně nepřesné. Tradičně se do této kategorie zařazuje postižení plic i nitrohruďných lymfatických uzlin. Klinicky se „plicní“ forma sarkoidózy projevuje **dušností a suchým kašlem**. Někdy se objevuje **malátnost**. Subjektivně vnímaná dušnost nemusí korelovat s výsledky funkčních vyšetření plic. Ve velmi pokročilých stadiích, která již odpovídají rozvinuté plicní fibróze, se ponáhlová dušnost může měnit v klidovou. Kašel velmi citlivě reaguje na léčbu kortikosteroidy a ustane několik dní po zahájení terapie. Kašel také může časně signalizovat recidivu (další aktivaci) onemocnění po vysazení kortikosteroidů. Případně vykašlávání krve může souviset s překrvením sliznice průdušek.

Sarkoidóza lymfatických uzlin a sleziny

Mezi nejtypičtější známky sarkoidózy patří oboustranné, velmi často symetrické postižení nitrohruďných lymfatických uzlin, které se zjistí na skiagramu hrudníku. Periferní (podkožní) lymfatické uzliny však bývají postiženy také relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se o **zvětšení uzlin krčních, podpažních nebo tříselných**. Uzlinový syndrom může a nemusí být symetrický, uzliny jsou nebolestivé, bez zarudnutí nebo zhnisání. Při zvětšení lymfatických uzlin se obvykle nachází i zvětšení sleziny (splenomegalie).

Oční sarkoidóza

Oční postižení při sarkoidóze bývá popisováno asi u jedné čtvrtiny nemocných, rozptýly v publikovaných souborech jsou však značné. Může se jednat o postižení předního segmentu oka a méně často i segmentu zadního. Bývá přítomen nespecifický zánět spojivky, bělimy a různé formy zánětu zornice nebo duhovky, což se projeví **pálením a bolestí očí**. Velmi vzácné je poškození sítnice. Vzácně se může rozvinout i šedý nebo zelený zákal, zakalení sklivce nebo atrofie optického nervu, které mohou vést ke **zhoršení zraku až ke slepotě**. V rámci sarkoidózy se v oblasti očí lze setkat i se zánětem slzných žláz s následným „sicca syndromem“ – **suchostí sliznic**.

Sarkoidóza kůže

Při akutní sarkoidóze a vzácněji při recidivě onemocnění se nejčastěji na bérkách vyskytuje již popsaný **nodózní erytém**, což jsou **kožní bolestivé „vystouplé“ formace**, které se obvykle objevují symetricky, na obou bérkách, mají zpočátku narůžovělou až vínově červenou barvu, která se během 2–3 týdnů mění v tmavé až nahnědlé zbarvení připomínající vstřebávající se podkožní výron. Bolesti a otoky mohou být až tak významné, že nemocný není schopen chůze. V naší populaci dochází k těmto projevům až u 30 % pacientů, v jiných zemích je to méně. Nodózní erytém není specifický pro sarkoidózu, ale často na ni může upozornit. V rámci chronické sarkoidózy se lze setkat s nejrůznějšími, často bizarními kožními projevy, z nichž jsou některé, zejména při lokalizaci na obličej, označovány dokonce jako znetvořující. Popisuje se **malouzlová** nebo **velkouzlová sarkoidóza**, kdy mají uzly průměr až 5 cm. Mezi nejčastější lokalizace patří např. právě obličej, je možné se s ním setkat na končetinách nebo na trupu. Jde obvykle o **červenohnědé skvrny**. **Podkožní sarkoidóza** se projevuje **zatvrdlinami** pod klidnou kůží. Mohou být bolestivé na dotyk. Mezi zvláštní formy akutní kožní sarkoidózy patří tvorba načervenalých plošných infiltrátů ve starých jizvách (tzv. **sarkoid v jizvě**). Oproti tomu tzv. **lupus pernio** – destruuující chronický projev je nejčastěji lokalizován na nose. Je velmi vzácný a závažný nejen z kosmetického hlediska,

3a) nodózní erytém



3b) kožní uzlová forma



3c) lupus pernio



Obr. 3: Kožní změny u sarkoidózy

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

ale také proto, že jeho přítomnost signalizuje zvýšené riziko přítomnosti mimoplicních lokalizací nemoci.

Sarkoidóza pohybového ústrojí

Poměrně často (až u 25 % pacientů) dochází k **postižení kloubů (bolestivost, otok, zarudnutí, omezení pohyblivosti)**. Polyartralgie, event. polyartritický syndrom s postižením hlezenních kloubů jsou častěji součástí akutní sarkoidózy (Löfgrenův syndrom). V rámci chronické formy se objevuje postižení velkých i středních kloubů a vzácně vznikají i kloubní deformity, které diferenčně diagnosticky připomínají revmatoidní artritidu.

Kostní projevy jsou různé. Nejčastěji se jedná o cystické změny v článcích prstů horních i dolních končetin. Nejde o zcela specifický nález a jejich výskyt kolísá od 1 do 10 %. Bývají často bezpříznakové a lze je rozpoznat pomocí rentgenologických nebo scintigrafických zobrazovacích metod.

Svalové postižení je poměrně vzácné. Může jít o hmatné svalové uzly nebo difuzní zánět více svalových skupin. Uzly mohou být bolestivé.

Sarkoidóza nervové soustavy

Jde o jednu z nejzávažnějších forem nemoci. Tvorba uzlíků může vzácně postižovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, výskyt našťestí nedosahuje 10 % případů. Opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Častější je postižení mozkových plen doprovázené postižením hlavových nervů. Velmi typická je **obrna obličejového nervu**. S postižením centrální nervové soustavy souvisí i poškození zrakového nervu s následnou možnou slepotou nebo postižení hypofýzy. Popisuje se neuropatie malých vláken, která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. **Celková slabost a únava** jsou u některých nemocných těžko řešitelným problémem.

Sarkoidóza srdce

Sarkoidóza srdce patří mezi nejnebezpečnější lokalizace tohoto systémového onemocnění. Bývá klinicky významná minimálně u 5 % pacientů s diagnostikovanou sarkoidózou. Mohou se objevit známky srdeční nedostatečnosti, **bolesti za hrudní kostí** spojené s úzkostí, ale nejnebezpečnější jsou **poruchy srdečního rytmu**. Arytmie může vyústit až v **náhlou smrt**. Při podezření na sarkoidózu srdce je třeba provést řadu specializovaných vyšetření a řádně tuto možnost potvrdit nebo vyloučit.

Sarkoidóza jiných orgánů

Při cíleném vyšetření lze prokázat uzlíky v játrech až u 70 % nemocných se sarkoidózou. Zvětšení jater může být až u 10 % nemocných. Při biochemickém vyšetření se nachází zpravidla jen mírné **zvýšení jaterních testů**. Ve velmi vzácných případech dochází k projevům žloutenky a jaternímu selhání. S výjimkou jater je postižení zažívacího traktu extrémně vzácné a nedosahuje

1 % případů. Se symptomatickým postižením ledvin se lze při sarkoidóze setkat výjimečně. Bývá násobně vyšší **výskyt ledvinných kamenů** vzhledem k tomu, že u části nemocných bývá zvýšená hladina vápníku v moči a/nebo krvi. Sarkoidóza pohlavního ústrojí je extrémně vzácná a sarkoidóza penisu nebyla spolehlivě popsána. Sarkoidóza močového měchýře a nadledvin se zřejmě nevyskytuje.

Laboratorní vyšetření u sarkoidózy

Sarkoidóza je zánětlivé onemocnění, a proto bývá zejména v akutním stadiu zvýšena **sedimentace erytrocytů** a hladina C-reaktivního proteinu (**CRP**). V krevním obraze může být přítomno mírné snížení počtu červených i bílých krvinek (**anémie** typu anémie chronických onemocnění, **leukopenie s lymfopenií**). Již výše bylo popsáno zvýšení hodnot jaterních testů (nejčastěji sérové **alkalické fosfatázy**), zvýšení hladiny kyseliny močové (**hyperurikemie**). **Zvýšení hladiny vápníku v krvi a moči (hyperkalcemie a hyperkalciurie)** jsou následkem tvorby aktivního vitamínu D3 v uzlíkách. Bývají častěji v letním období, kdy se vápník zvýšeně vstřebává střevem i díky „sluneční“ zevní aktivaci vitamínu D. K tomuto stavu dochází u 2–10 % pacientů, častěji u mužů.

Enzym konvertující angiotenzin je produkován v epiteloidních buňkách uzlíků. Jeho sérová koncentrace (SACE) slouží jako velmi často používaný ukazatel aktivity sarkoidózy. Zvýšení SACE ale není pro sarkoidózu zcela specifické.

Sérová koncentrace receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R) nebo neopterinu jsou další poměrně citlivé, ale také nespecifické ukazatele aktivity nemoci. Podobně lze uvést řadu imunologických testů.

Tuberkulinový kožní test (PPD-Mantoux II) bývá u sarkoidózy negativní asi u 70 % nemocných.

Imunoregulační index (CD4 +/CD8 +) je poměr pomocných a tlumivých T-lymfocytů (bílých krvinek). V krvi bývá snížen (dosahuje hodnot 0,8 až 1,0), v tekutině získané výplachem plicních sklípků (bronchoalveolární laváží) má tendenci k zrcadlovému obrazu a bývá vysoce zvýšen (3,5–6 i více).

Zobrazovací metody

Skiagram hrudníku je základním vyšetřením nejen pro určení diagnózy, ale i stadia nemoci. Někdy se tak odhalí jinak klinicky asymptomatické onemocnění. RTG plic je stále rozhodujícím pro zařazování nemocných do 5 stadií, která mají významný prognostický význam:

■ **Stadium 0:** Na skiagramu hrudníku je zcela normální nález u nemocného s mimoplicním postižením sarkoidózou.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

- **Stadium I:** Oboustranné postižení nitrohruďních lymfatických uzlin (BHL) představuje symetrické polycyklické zvětšení uzlin v plicních stopkách (hilech) o průměru až 3 cm. (Obr. 4)
- **Stadium II:** U těchto pacientů přetrvává BHL, ale navíc se objevují oboustranné zánětlivé změny v plicích. Někdy lze sledovat přechod z prvního do druhého stadia, když se postupně zvětšené lymfatické uzliny zmenšují a naopak se zvýrazňují změny v plicní tkáni. Hovoří se o „úniku do plic“.
- **Stadium III:** V tomto stadiu jsou patrné změny v plicní tkáni, přičemž na skiagramu hrudníku nejsou známky zvětšení lymfatických uzlin. V plicích mohou být drobné uzlíky nebo pruhy, které mohou splývat do větších stínů.
- **Stadium IV:** Změny v plicní tkáni nabývají charakteru plicní fibrózy.

Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high resolution computed tomography, HRCT) představuje v současné době jedno z rozhodujících vyšetření při plicní lokalizaci sarkoidózy, protože umožňuje s vysokou pravděpodobností nejen stanovení diagnózy, ale i posouzení aktivity onemocnění.

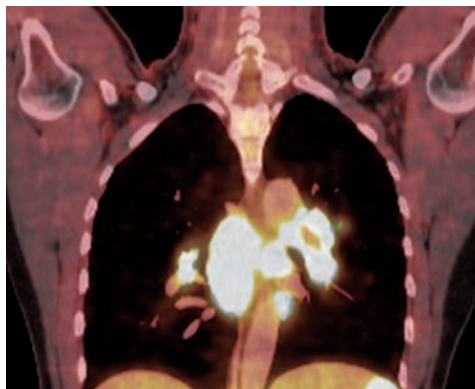
Magnetická rezonance (MR) má v současnosti význam při podezření na neurosarkoidózu (postižení mozku, míchy, optického nervu) a umožňuje přesnější posouzení sarkoidózy pohybového ústrojí (kosti, klouby i svaly).

Sonografické (ultrazvukové) vyšetření bývá využíváno především při vyšetření břicha a ledvin. Na krku bývá sonografické vyšetření používáno k ověření zvětšení a lokalizace krčních lymfatických uzlin. K punkcím nitrohruďních uzlin se používá endobronchiální ultrazvuk (EBUS).

Vyšetření hybridní pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) vytlačilo **galliovou scintigrafii**. Ukazuje celotělovou lokalizaci aktivních uzlíků. Použití ⁷⁵Ga-citrátu nebylo specifické, ale mělo



Obr. 4: Oboustranné zvětšení nitrohruďních uzlin (stadium I)



Obr. 5: Vyšetření PET s aktivně svítícími granulomy v uzlinách (stadium I)

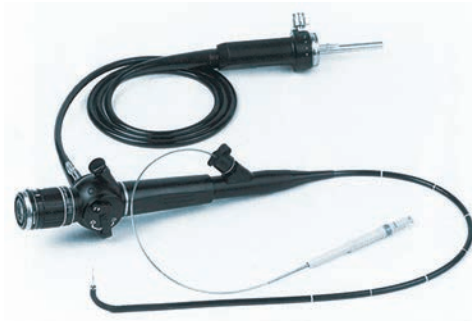
velmi charakteristický obraz – tzv. Lambda-Panda znamení, kdy se zobrazovala aktivní akumulace v krčních a nitrohrudních uzlinách, ale i ve slinných žlázách a nosní sliznici. Podobný nález lze vidět i u PET/CT (Obr. 5)

Funkční vyšetření plic

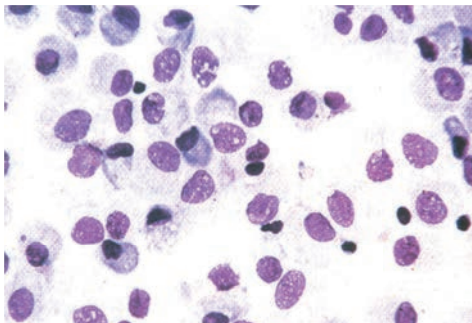
Vyšetření plicní ventilace ukáže restriktivní poruchu se snížením vitální kapacity (VC). I při poměrně rozsáhlém radiologickém nálezu však nemusí k snížení VC dojít. U stadia I bývá vitální kapacita prakticky vždy normální. U stadií II, III a IV bývá snížena až v 70 % případů.

Vyšetření difuzní kapacity plic (DLCO) je nejcitlivější klinicky využívanou vyšetřovací metodou pro posouzení funkčního postižení u sarkoidózy. Snížení plicní difuze se nenachází až u 60 % pacientů, a to včetně stadia I (zde asi u 30 % nemocných).

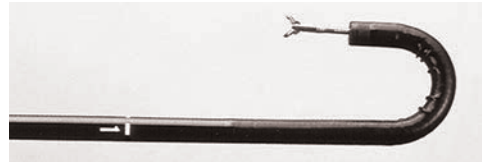
V současné době je nálezný významné poruchy plicních funkcí považován za indikaci terapie bez ohledu na klinické projevy nemoci.



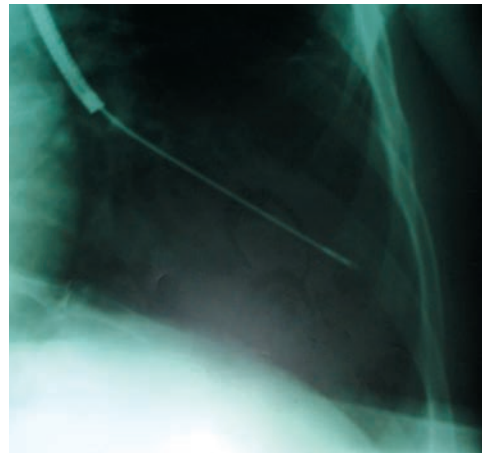
Obr. 6: Flexibilní bronchoskop



Obr. 8: Buňky získané bronchoalveolární laváží



Obr. 7: Klíšťky pro plicní biopsii



Obr. 9: Bronchoskop s klíšťkami zavedený do dýchacích cest při transbronchiální biopsii plic

Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž (BAL)

■ Bronchoskopie

Patří mezi základní vyšetření, při kterém pozorujeme dýchací cesty pomocí bronchoskopického přístroje. Bronchoskopický nálezn na sliznicích může být u některých pacientů i zcela normální, ale často se především ve velkých průduškách nachází nažloutlé uzlíky na bronchiální sliznici. V chronicky zánětlivě změněných místech jsou četné rozšířené cévy, které mohou být zdrojem krvácení. Někdy jsou zvětšenými uzlinami utlačené a zúžené průdušky.

■ Bronchoalveolární laváž (BAL)

Jde o výplach průdušek, při kterém se po zaklínění ohebného bronchoskopu získává bronchoalveolární tekutina (BAT) přítomná v plicních sklípcích. Jedním z nejcharakterističtějších nálezů u sarkoidózy je zmožením bílých krvinek v této tekutině (**lymfocytární alveolitida**). Nachází se u všech stadií, včetně bezpříznakových forem. BAT je vhodným materiálem pro komplexní analýzu buněčného i nebuněčného obsahu plicních sklípků. Při jednom bronchoskopickém sezení lze provést pomocí bronchoskopu také biopsii plic a punkce nitrohručních uzlin.

Bioptické metody (odběr postižené tkáně k vyšetření)

Diagnóza sarkoidózy by měla být potvrzena histologickým vyšetřením, které v pozitivním případě dává poměrně typický, i když ne zcela specifický obraz. Tkáň k vyšetření získáváme pokud možno co nejméně invazivním způsobem (biopsie zvětšených lymfatických uzlin, kožní změny). Méně se doporučuje biopsie jater, sleziny nebo ledvin.

Vzhledem k tomu, že většina změn se odehrává v respiračním traktu, je preferována **plicní biopsie**, kterou lze provést bronchoskopickou cestou nebo chirurgicky.

Diferenciální diagnostika

Pro diferenciální diagnostiku sarkoidózy má základní význam chybění infekčního mikroorganismu a absence expozice toxickým a alergizujícím látkám.

Je třeba vyloučit tuberkulózu, toxoplazmózu, exogenní alergickou alveolitidu, idiopatickou intersticiální pneumonii, Wegenerovu granulomatózu a celou řadu jiných jednotek. Při nále-

zu zvětšených uzlin je vždy důležité vyloučit nádorové krevní onemocnění, především některý z lymfomů.

Léčba

Základní otázkou v léčbě sarkoidózy je zamyšlení, zda je vůbec léčba nutná a zda onemocnění neodezní spontánně. Není racionální léčit akutní formu s Löfgrenovým syndromem nebo bezpříznakovou plicní formu stadia I nebo II bez poruchy plicních funkcí. U celé řady nemocných si můžeme dovolit vyčkat s léčbou po dobu 6–12 měsíců, kdy je nemocný pouze sledován. Rovněž je neefektivní léčit kortikosteroidy definitivní fibrózu u stadia IV.

Nesteroidní protizánětlivé léky (ibuprofen, nimesulid) se podávají u bolestivých projevů při nodózním erytému s postižením hlezenních kloubů. Tyto vystupňované projevy je možno léčit výjimečně i systémovými kortikosteroidy v nižší dávce po dobu asi 2–3 měsíců.

Kortikosteroidy

Lékem volby u sarkoidózy zůstávají systémově podávané kortikosteroidy. Jsou to hormonálně působící léky s výrazným protizánětlivým účinkem. Jasnou indikací léčby jsou výrazné poruchy plicních funkcí, klinicky významné mimoplicní postižení a známky zhoršování nemoci. Iniciačně se podává dávka až 0,5 mg/kg odpovídající u dospělých asi 40 mg prednisonu (Prednison v tbl po 20 mg nebo 5 mg) denně nebo 32 mg metylprednisolonu (Medrol v tbl po 16 mg nebo 4 mg) denně formou tablet. Někteří autoři doporučují podávání dávek nižších. Po dobu zjevné aktivity onemocnění se kortikosteroidy podávají většinou v jedné dávce ráno, aby se minimalizoval útlum funkce nadledvin. Postupný pokles může být o 5 až 10 mg prednisonu za 14 dní. Udržovací dávka je 10 mg prednisonu denně. Velmi důležité je pomalé vysazování kortikoidů (tapering), které by mělo zamezit vzniku syndromu odnětí kortikosteroidů, ale hlavně vzniku recidiv, k nimž dochází nejčastěji do 2 let od ukončení léčby. Doba léčby se udává od 6 do 24 měsíců a zatím neexistuje žádná imunologická nebo zobrazovací metoda, která by jednoznačně určila optimální dobu ukončení léčby při inaktivitě procesu.

Pulzní terapie kortikosteroidy se může podat u vysoce aktivních forem sarkoidózy ohrožujících nemocného potenciálně i na životě. Podává se nitrožilně 1 000 mg metylprednisolonu za den, tři dny po sobě, event. jednou týdně po dobu 6 týdnů, a dále se pokračuje tabletami v obvyklých denních dávkách. Signifikantně vyšší efektivita pulzní terapie ve srovnání s tabletovým podáváním je však sporná.

Lokální terapie kortikosteroidy (masti a krémy, oční kapky) má význam u oční formy, efekt u nodózního erytému je velmi pochybný.

Léčba inhalačními kortikosteroidy v posledních letech obhájila svůj význam. Je možná pouze u plicních forem s tím, že se zahajuje léčba systémovými kortikosteroidy, a je-li úspěšná, lze po 3 měsících přejít např. na 800 až 1 600 µg budesonidu denně. Délka inhalačního podávání je pak 15 měsíců. U těžších forem se tato léčba nedoporučuje.

■ Léky šetřící kortikosteroidy

U nemocných nereagujících na podání samotných kortikosteroidů je nutné podávat další léky s protizánětlivým a imunosupresivním účinkem. Hovoří se o nich také jako o kortikosteroidy šetřící léčbě, protože je možné při její aplikaci dávky kortikosteroidů snížit.

Antimalarika (chlorochin – Delajil v dávce 250 mg, hydroxychlorochin – Plaquenil v dávce 200 mg formou tablet) jsou vhodná u progredujících plicních forem, u neurosarkoidózy, hyperkalcinemie nebo u přetrvávajících kožních změn. Doba podávání se uvádí kolem 9 měsíců pro omezení vedlejších účinků (poškození sítnice a jater).

Azatioprin je imunosupresivum, které se používá v podobných indikacích v dávce 100 mg. Vedlejšími účinky jsou mimo jiné poškození jaterních funkcí a kostní dřeně.

Cyklofosfamid (100–150 mg denně) je účinným imunosupresivním lékem z kategorie cytostatik. Jeho vedlejší účinky bývají závažné. Zvláště u mladých jedinců by měl být podáván jako krajní řešení pro možnost kancerogeneze, poškození jater nebo potenciální poškození plodu. Existuje možnost vyvolání zánětu močového měchýře.

Metotrexat patří do stejné kategorie jako cyklofosfamid. V dávce 10 mg týdně ho lze použít bezpečně po dobu 3 až 6 měsíců. Má podobná rizika jako cyklofosfamid.

Cyklosporin A je významné imunosupresivum, u sarkoidózy se zatím prosadil málo.

■ Vedlejší účinky kortikosteroidů

Zvážení nutnosti a vhodnosti léčby ve vztahu k možným vedlejším účinkům je základní úvahou při hodnocení závažnosti nemoci. Někdy je dobré vyčkat na spontánní vyléčení, jindy je třeba rychle zasáhnout při zhoršování nemoci. Kortikosteroidy mohou velmi účinně ovlivnit klinické příznaky sarkoidózy, zlepšit plicní funkce a potlačit zánět. Je třeba si také uvědomit, že mají méně závažné vedlejší účinky než léčba imunosupresivy nebo cytostatiky. Nicméně s vedlejšími účinky je třeba počítat. Dostavují se hlavně při dlouhodobém systémovém podání, u inhalační nebo lokální terapie jsou zcela minimální. Množství a rozsah vedlejších účinků kortikosteroidů jsou velmi individuální, u některých nemocných nejsou prakticky zjistitelné, jindy jsou významné.

■ Konkrétní nežádoucí účinky

Mohou se objevit zvýšený pocit hladu se zvýšením tělesné hmotnosti, zažívací obtíže, jako nevolnost, zvracení, bolest v břiše, dále se může objevit měsíčkovitý obličej, nahromadění tuku na krku a trupu, degenerativní změny, jako načervenalé pruhy (strie), akné (trudovina), neklid, poruchy spánku, změny nálady, deprese nebo naopak povznesená dobrá nálada, zvýšení krevního tlaku, svalová slabost, snížení odolnosti vůči infekcím, dále může dojít ke zhoršení nebo vzniku cukrovky, zpomalenému hojení ran, bolestem v zádech způsobeným řídnutím kostí, ke ztenčení kůže, krvácení do trávicího ústrojí, zvýšení nitroočního tlaku (glaukom) a k otokům. Může se zhoršit kvalita chrupu, vlasů, zraku a kostní tkáně. Problémy může vyvolat nedostatek draslíku v krvi. Velmi vzácně může dojít k nedostatečnosti nadledvin. Případný výskyt nežádoucích účinků nebo jiných neobvyklých reakcí oznamte vašemu ošetřujícímu lékaři. Objeví-li se krev ve stolici nebo černá stolice, neberte další dávku a ihned vyhledejte lékaře, který zvolí další postup léčby!

Interakce s jinými léky

Kortikosteroidy tlumí účinky léků snižujících srážení krve, léků snižujících hladinu krevního cukru, léků snižujících krevní tlak a vitamínu D. Dochází ke zvýšení nežádoucích účinků digoxinu, fenytoinu, protizánětlivých léků a močopudných látek vyplavujících draslík z organismu. Váš lékař má být proto informován o všech lécích, které v současné době užíváte, a to na lékařský předpis i bez něj.

Zvláštní opatrnost podání kortikosteroidů

Váš lékař má být informován o všech onemocněních, kterými trpíte, aby mohl posoudit vhodnost jeho užívání. Vysoká opatrnost je třeba u pacientů s vředovou chorobou žaludku či dvanáctníku, se zeleným zákalem (glaukom), se závažným duševním onemocněním (např. deprese), s cukrovkou, s řídnutím kostí, pacientů s vysokým krevním tlakem, se závažnými chorobami srdce a ledvin, při závažné celkové infekci, při tuberkulóze a při sklonu ke zvýšenému srážení krve. Tyto stavy vyžadují zvláštní opatření a sledování, případně i přerušeni léčby.

Jak vedlejší účinkům předcházet?

Samotný správný systém podávání léků snižuje výskyt vedlejších účinků. Podání léku v ranních hodinách zabraňuje útlumu činnosti a selhání nadledvin. Důležitá je dieta se snížením příjímání kalorických jídel a s akcentací na ovoce a zeleninu. Podávání draslíku v tabletách doplňuje jeho ztráty. Zažívacím potížím lze předcházet podáváním léků na snižování kyselosti žaludečních šťáv. Jsou nutné kontroly krevního tlaku a hodnot krevního cukru. Dále jsou vhodné kontroly krevního obrazu, jaterních testů a oční vyšetření.

Vysazování léčby se děje snižováním dávek velmi pomalu. Tak je možné zamezit vzniku syndromu odnětí kortikosteroidů, který se projevuje extrémní slabostí, únavou a někdy i bolestmi hlavy a kloubů.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Výskyt vedlejších účinků je velmi individuální. O rizicích sarkoidózy i její léčby je vždy vhodné podrobně promluvit s ošetřujícím lékařem, informovat ho o vedlejších účincích během léčby a o vašem celkovém psychickém i somatickém stavu. Důležité je i při léčbě dodržovat zdravý životní styl s dostatkem pohybové aktivity.

Jiné léčebné možnosti

U závažně plicní formy sarkoidózy s rozvinutou fibrózou, respirační insuficiencí, plicní hypertenzí a častou sekundární infekcí se zvažuje **transplantace plic**.

Individualizovaná léčba s vyšší intenzitou (60 mg prednisonu) je potřebná u nemocných s aktivní sarkoidózou postihující srdce či centrální nervovou soustavu, u nemocných se zadním zánětem duhovky, u pacientů trpících hyperkalcinemií, při selhávání jater nebo ledvin. Zde se navíc uplatňují např. antiarytmika, kardiostimulátor, litotrypsy, hepatoprotektiva apod.

Nové léčebné trendy se opírají o fakt, že při perzistenci aktivní nemoci přetrvává spontánní zvýšená produkce cytokinu TNF α (faktor nádorové nekrózy) alveolárními buňkami. Vysoká hladina tohoto cytokinu v BAT znamená horší prognózu nemoci.

Léky, které mohou být účinné v tomto ohledu, dělíme na selektivní a neselektivní **inhibitory TNF α** . Mezi neselektivní inhibitory patří pentoxypyllin a talidomid. Jejich účinek se ale spíše jen zkoumá.

Infliximab reprezentuje selektivní inhibitor TNF α . Je to chimérická monoklonální protilátka, která je cílena proti volnému TNF α i jeho transmembránové složce. Zatím se jeví jako potenciálně úspěšný lék u kortikorezistentní sarkoidózy a jeho efekt byl doložen již několika studiemi. Pro rutinní klinické používání zatím uvolněn nebyl.

Leflunomid je dalším novým imunomodulačním lékem, používaným doposud v revmatologii. Inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotát dehydrogenázu potřebnou pro syntézu pyrimidinových bazí. Zatím byla publikována první randomizovaná studie, kdy byl kombinován s metotrexátem.

Mykofenolát mofetil je nový inhibitor syntézy purinových i pyrimidinových bazí. Inhibuje izomer II inosinmonofosfát dehydrogenázy, selektivně potlačuje proliferaci aktivovaných T-lymfocytů a navozuje jejich apoptózu. Je ověřován jako alternativa azatioprinu.

Průběh a prognóza

Kontroly pacientů se sarkoidózou by měly probíhat ve 3 až 6měsíčních intervalech. Je rozumné využívat pouze klinické vyšetření, skiagram hrudníku, funkční vyšetření plic, případně některý z ukazatelů aktivity (SACE, sIL-2R, neopterin). Je vhodná kontrola hodnot vápníku v krvi i moči, byla-li zvýšena. Jinak je třeba sledovat především hodnoty krevního cukru, draslíku, krev-

ní tlak, event. krevní obraz vzhledem k možným vedlejším účinkům kortikoterapie. Důležitá je dieta a pohybová aktivita, neboť nemocní mají velmi často sklon k nadváze. Speciální metody, jako HRCT, opakovaná bronchoskopie nebo imunologické testy, nejsou u většiny pacientů pro sledování nemoci přínosné. Pokud je postižen jiný orgán než plíce, je vhodné sledování u příslušného odborníka. Nemocný by měl být sledován nejméně po dobu dvou let od začátku onemocnění, které se vyléčilo spontánně, po dobu aspoň 3 let od ukončení léčby. Celoživotní sledování u nemocných po odeznělé sarkoidóze nemá opodstatnění s výjimkou forem s trvalým poškozením.

Prognóza sarkoidózy je poměrně dobrá. Asi 50 až 60 % případů se zcela zhojí spontánně – bez léčby, u 30–50 % dojde ke zhojení po aplikaci kortikoterapie a u 10–20 % pacientů onemocnění přetrvává. Úmrtnost se udává 2–5 %. K recidivám dochází ve 20–30 % případů, především u nemocných, kteří byli léčeni kortikosteroidy. Recidivy vznikají nejčastěji do 2 let od ukončení léčby. Je proto stále otázkou, kdy vůbec kortikosteroidy použít. Výskyt spontánní remise závisí na radiologickém stadiu. U stadia I lze očekávat spontánní remisi u 60–90 %, u stadia II u 40–70 %, u stadia III jen u 10–20 % a stadium IV je plně nevratné. Velmi dobrou prognózu má rozvinutý Löfgrenův syndrom. Horší prognózu má spíše černá populace na rozdíl od bílé, zdá se, že i vyšší věk je predispozicí k vleklému a méně příznivému průběhu nemoci. Sarkoidóza významně ohrožuje pacienty s postižením srdce, centrální nervové soustavy, s recidivujícím zánětem duhovky, progredujícím poklesem plicních funkcí, nemocné s přetrvávající hyperkalcinemií a chronickými kožními lézemi (lupus pernio).

Závěr

Sarkoidóza není onemocněním extrémně vzácným a je třeba na něj pomýšlet u řady nevyjasněných stavů se zvýšenými teplotami, vleklým kašlem, chronickou únavou, u zvětšení podkožních uzlin, kožních změn nebo při projevech postižení více orgánů. Velmi nebezpečné je postižení nervové soustavy a srdce. Časné stanovení diagnózy a správně indikované zahájení léčby může zamezit nevratným následkům postižených orgánů.

Je velmi dobré si uvědomit, že sarkoidóza není nádorové, profesionální ani infekční onemocnění a jako taková člověka neomezuje v žádné životní aktivitě. Neohrožuje okolí a úmrtnost na ni je velmi malá. Na druhou stranu je třeba podotknout, že jakékoliv vnější škodliviny především inhalačního typu obecně poškozující plíce mohou její průběh zhoršit a je třeba se jim vyhýbat. To platí samozřejmě i o kouření.

Při podezření na sarkoidózu je třeba vyhledat plicního lékaře, i když se nemoc projeví v jiném než respiračním systému. Plicní postižení může být u těchto pacientů skryto a může být zásadní.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

■ Pracoviště, která se sarkoidózou zabývají:

- Všechna lůžková plicní oddělení krajského typu
- Specializované jednotky na plicních klinických pracovištích

■ Pracoviště, kde se provádí dlouhodobý výzkum sarkoidózy (ve spolupráci s imunology, genetiky a patologi):

- Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc
- Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice, Praha

Literatura

- KOLEK, V. a spol. *Sarkoidóza. Znamé a neznámé*. Avicenum, 1998; 239 s.
- DRENT, M., COSTABEL, U. *Sarcoidosis*. European Respiratory Monograph. ERS, 2005; 341 s.
- MARTINETTI, M., TINELLI, C., KOLEK, V., et al. „*The Sarcoidosis Map*“: A joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152: 557–564.
- PETŘEK, M., DRÁBEK, J., KOLEK, V., et al. *CC chemokine receptor gene polymorphisms in czech patients with sarcoidosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 58: 293–298.
- HUTYROVA, B., PANTELIDIS, P., DRABEK, J., et al. *Interleukin-1 gene polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 148–151.
- MRAZEK, F., HOLLA, L., HUTYROVA, B., et al. *Association of tumour necrosis factor-alpha, lymphotoxin- alpha and HLA-DRB1 gene polymorphisms with Lofgren's syndrome in Czech patients with sarcoidosis*. *Tissue Antigens*, 2005; 65: 163–171.
- MANKIEWICZ, E., VAN WALBECK, M. *Mycobacteriophages. Their role in tuberculosis and sarcoidosis*. *Arch Environ Hlth*, 1962; 5: 122–128.
- PARAMONTHAYAN, NS., JONES, PW. *Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis*. *JAMA*, 2002; 287: 1301–1307.
- SELROOS, O., et al. *Inhaled budesonide for maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis*. *Sarcoidosis*, 1994; 11: 126–131.
- ROSSMAN, M., NEWMAN, LS., BAUGHMAN, RP., et al. *A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in active pulmonary sarcoidosis*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2005; 22: 265.
- BAUGHMAN, RP., TEIRSTEIN, AS., JUDEIN, MA., et al. *Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis*. *AJRCCM*, 2001; 164: 1885–1892.
- KOLEK, V., HUTYROVA, B., LOSTAKOVA, V. *Multicenter epidemiological study on sarcoidosis in Moravia: 1981–2000*. *Sarcoidosis, Vasculitis and Dif Lung Dis*, 2005; 22: 250.
- KOLEK, V., LAURINCOVÁ, B., ŽURKOVÁ, M., et al. *Solubilní receptor pro IL-2, užitečný ukazatel aktivity a prognózy sarkoidózy*. *Stud. Pneumol. Phtiseol*, 2001; 61: 13–16.

- KRIEHOVÁ, E., ARAKEYLAN, A., KUBIŠTOVÁ, Z., et al. *Protein levels of CC chemokine ligand (CCL) 15, CCL16 and macrophage stimulating protein in patients with sarcoidosis*. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 155: 457–465.
- KOLEK V. Sarkoidóza – dosud nepoznaná. *Interní Med.* 2007; 6: 276–279.

Cizí slova

- Granulom – uzlík
- Nodózní erytém – bolestivé zarudnutí na dolních končetinách
- SACE – enzym konvertující angiotenzin
- HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením
- PET/CT – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií
- Bronchoskopie – endoskopické vyšetření průdušek
- BAL – bronchoalveolární laváž
- Alveolitida – zmnožení buněk v plicních sklípcích
- Lőfgrenův syndrom – příznak akutní sarkoidózy
- Sarkom v jizvě – zduření a začervenání jizvy
- Lupus pernio – vleklá kožní změna na obličeji

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Autor: prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Editorka: MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

Sazba a grafická úprava: Milan Matoušek, matousek@solen.cz

Vydal: SOLEN, s. r. o., Lazecská 297/51, 779 00 Olomouc

Olomouc 2012, 20 stran

ISBN 978-80-87327-98-2

ČARO

Česká aliance
proti chronickým
respiračním onemocněním

Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP

Česká společnost dětské pneumologie

Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

Kancelář WHO v České republice

České občanské sdružení proti chronické obstrukční plicní nemoci (ČOPN)

Česká iniciativa pro astma o.p.s. (ČIPA)

Společnost pro léčbu závislosti na tabáku při ČLS JEP

Česká onkologická společnost ČLS JEP

Společnost pracovního lékařství ČLS JEP

Společnost nemocí z povolání ČLS JEP

Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Odborná společnost praktických dětských lékařů ČLS JEP

Sdružení praktických lékařů ČR

Národní centrum pro těžké astma (NCTA)

Česká společnost dětské pneumologie ČLS JEP

Klub nemocných cystickou fibrózou

Sdružení na pomoc chronicky nemocným dětem, Praha

SPCCH ZO respiriků, Hradec Králové

SPCCH ZO Klub astmatiků, Olomouc

Sdružení pro alergické a astmatické děti, Brno

Pneumologická sekce ČAS

