

6.2 SARKOIDÓZA

Vítězslav Kolek, Vladimíra Lošťáková, Martina Vašáková, Monika Žurková (Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS)

ÚVOD

Současný Doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění akceptuje zahraniční dokumenty, jako je Konsenzus diagnostiky a terapie sarkoidózy, který shrnuje klinické doporučení Americké hrudní společnosti (ATS), Evropské respirační společnosti (ERS) a Asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí (WASOG) z r. 1999 a doporučení Britské hrudní společnosti (BTS) pro intersticiální plicní procesy z r. 2008 [1,2]. Doporučení terapie vychází z prací Baughmannovy skupiny a konsenzuálních Delphi dokumentů odborníků WASOG [3,4,5].

DEFINICE

- Sarkoidóza je systémové onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno přítomností granulomatózního zánětu v postižených tkáních [1]. Projevuje se nejčastěji nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty. Z mimoplicních postižení jsou nejčastější oční a kožní léze, dále postižení lymfatických uzlin, lokomočního ústrojí a jater, vzácněji mohou být postiženy slezina, slinné žlázy, srdce, nervový systém a jiné orgány. Charakteristickou akutní formou je Löfgrenův syndrom (LS) [1].

EPIDEMIOLOGIE

- Sarkoidóza se vyskytuje celosvětově, u všech ras a věkových skupin obyvatelstva. Onemocnění postihuje častěji ženy než muže. Nejčastěji jde o dospělé ženy kolem 50 let, muži bývají mladší, nejčastěji ve věku mezi 35 až 40 lety [6]. K familiárnímu výskytu dochází asi u 4 % případů [7]. Výskyt ve většině zemí stoupá a zvyšuje se postupně věk nemocných. Většina nemocných jsou nekuřáci. Incidence se v různých populacích liší mezi kontinenty v závislosti na rase a zeměpisné šířce a jednoznačně stoupá. Jedná se o nejčastější intersticiální plicní onemocnění. V Evropě je nejvyšší incidence zaznamenána v severovýchodních zemích (Švédsko 11,5/100 000 obyvatel) [8]. V USA je patrná rasová diference (černošská populace 17,8/100 000, běloši 8,1/100 000, Hispánci 4,3/100 000 a Asiaté 3,2/100 000 [9]. Ve Velké Británii je to 5,0/100 000 [10]. Malá incidence je v Japonsku (1/100 000) [11]. Minimální výskyt v tropických zemích a v Asii je spojován s vyšším výskytem tuberkulózy a pneumokonióz. Prevalence sarkoidózy má podobnou světovou distribuci. Ve Švédsku je jednoznačně nejvyšší (160/100 000) a v USA má opět rasovou diferenci: černošská populace 141,4 /100 000, běloši 49,8 /100 000, Hispánci 21,7 /100 000 a Asiaté 18,9/100 000. V České republice je podle údajů ÚZIS incidence 8,5/100 000 a prevalence sarkoidózy přes 70/100 000. Mortalita stoupá asi o 3 % ročně, nejvyšší je u amerických černochů (0,8/100 000) a u Skandinávců, u amerických bělochů je jen 0,07 /100 000) [12]. Fatalita v souborech se pohybuje od 1 do 8 % [13].

ETIOLOGIE

- Příčina vzniku sarkoidózy není stále objasněna. Předpokládá se působení neznámé noxy u geneticky predisponovaného jedince. Vzniká oligoklonální buněčná odpověď s typickou akumulací CD4⁺ Th1 lymfocytů a aktivovaných makrofágů v místě postižení, exprimujících cytokiny (interleukiny – IL-12, IL-18, INFγ a TNFα, chemokiny – CCL5, CXCR3, CXCR6, a jejich receptory). Současné poznatky poukazují na zásadní význam Th17 buněk v rozvoji granulomatózní fáze onemocnění a progresi k fibróze, stejně tak je zmiňována role T-regulačních (T-reg) buněk [14,15,16]. Jako potenciální původce sarkoidózy se v literatuře diskutují nejčastěji tuberkulózní nebo netuberkulózní mykobakterie, kromě průkazu DNA a RNA mykobakterií byl v granulomech identifikován i KatG peptid (mykobakteriální kataláza-peroxidový protein), který je jedním z faktorů virulence komplexu *Mycobacterium tuberculosis* [3,7]. Dále se diskutuje o *Propionibacterium acnes*, které také může vyvolávat tvorbu granulomů a především japonskými autory je označováno za možného původce. Podobně se uvažuje o *Borrelia burgdorferi*, méně *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, a *Rickettsia helvetica*, důkazy však chybí. Poměrně málo bylo zjištěno o virových agens, u nemocných byly však detekovány protilátky proti herpes virům, viru Epstein-Barrův a cytomegaloviru. V souvislosti s potenciálním mykotickým agens je možné uvést zcela ojedinělé nálezy hub typu kryptokoků, nokardií nebo rhodokoků. V neposlední řadě je zvažována hypersenzitivní imunitní reakce na některé kovy (beryllium, nikl, hliník), talek, pyl borovic, jíl nebo škrob. Po zkušenostech se záchrannými pracemi na Světovém obchodním centru po teroristickém útoku v New Yorku v roce 2001 se do popředí zájmu se dostávají polychlorinované bifenyly, dioxiny, azbest, volatilní organické částice, polycyklické aromatické uhlovodíky, křemík, cement a syntetická skelná vlákna. V úvahu připadá také autoimunitní proces s tím, že specifické autoantigeny nejsou identifikovány.

Z hlediska *genetické predispozice* je u pacientů se sarkoidózou popsán vyšší výskyt HLA A1, B8, B13, a B27. ve srovnání se zdravými jedinci [17]. Recentní práce ukazují na větší význam HLA antigenů 2. třídy, např. HLA DR3 nebo Glu69+ alel HLA-DPB1. S dobrou prognózou se asociuje HLA-DRB1*0301/DQB1*0201, s mimoplicní lokalizací HLA-DRB1*11 a s progresí nemoci s HLA-DRB1*1501. Pozornost vzbudila současná přítomnost některých DR antigenů (DR 17+) a specifického receptoru na T-buňkách (TCR AV2S3+), zjištěná u skandinávské populace s Löfgrenovým syndromem [18]. Je zkoumán i vliv genu regulátoru buněčného dělení a apoptózy-annexinu A11. Byla popsána i řada polymorfismů modifikujících onemocnění, kromě genů imunohistokompatibilního komplexu jde o geny annexinu A11 a cytokinů a jejich receptorů TNF α , IL-6, IL-1A, IL-1 β , CCR5, CCR2, TGF β aj.

PATOGENEZE

- 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. Histologicky se v nekazeifikujícím granulomu nacházejí epiteloidní buňky a obrovskobuněčné mnohojaderné elementy, které vznikají transformací z aktivovaných monocytů a makrofágů. U těchto buněk převažují známky vystupňované sekreční činnosti a mohou se zde vyskytovat asteroidní tělíska a Schaumannovy inkluze. V centru granulomu se akumulují aktivované CD4⁺ T lymfocyty (helper), zatímco lymfocyty, které spolu s fibroblasty tvoří okraj granulomu, jsou cytotoxické CD8⁺ buňky. Typickým nálezem je zvýšený poměr CD4⁺/CD8⁺ lymfocytů v bronchoalveolární tekutině (BALTe) v důsledku změn v distribuci imunokompetentních buněk, které při kompartmentalizované imunitní odpovědi infiltrují místa zánětu, kde dochází následně i k jejich proliferaci [14]. Nastává snížení poměru CD4⁺/CD8⁺ lymfocytů v krvi a potlačení tzv. pozdní hyperergické reaktivity prokazované kožními testy (např. negativita tuberkulinového testu Mantoux II). U sarkoidózy bývá dále popisováno zvýšení syntézy řady působků různé povahy, jako je ACE (angiotenzin konvertující enzym), 1,25-dihydroxycholekalCIFerol s následnou hyperkalcemií a hyperkalciurií, neopterin, lyzozym, solubilní receptor pro interleukin 2 (sIL2-R), amyloid A aj. Tyto působky jsou produkovány v granulomech především makrofágy transformovanými na epiteloidní buňky a jejich hladiny mohou být využívány k posuzování aktivity procesu.

DIAGNOSTICKÉ POSTUPY

- Diagnózu sarkoidózy lze postavit na typickém klinickém a radiologickém obrazu, histologickém průkazu epiteloidních nekazeifikujících granulomů a současném vyloučení jiných onemocnění s obdobnými klinickými projevy a histologickými nálezy [1,3]. Přítomnost granulomů v jednom orgánu, např. v kůži k diagnóze nestačí.
- Optimální diagnosticko-terapeutická úvaha zahrnuje: potvrzení diagnózy, stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení a posouzení aktivity onemocnění (neaktivní, perzistující, progredující).

Laboratorní vyšetření u sarkoidózy

- Vzhledem k tomu, že se jedná o zánětlivé onemocnění, bývá zpravidla v akutním stadiu zvýšená sedimentace erytrocytů a CRP. V krevním obraze může být přítomna mírná anemie (chronických chorob) a je tendence k leukopenii a k lymfopenii. Při biochemickém vyšetření se může vyskytnout zvýšení sérové alkalické fosfatázy, hyperurikemie, při postižení svalů bývá vyšší kreatinkináza.
- Hyperkalcemie a hyperkalciurie (častější) při sarkoidóze je podmíněna zvýšenou konverzí 25-cholekalCIFerolu na 1,25-dihydroxycholekalCIFerol (kalcitriol – aktivní vitamin D3). Ke konverzi dochází v epiteloidních buňkách granulomu, a proto se hladina vápníku normalizuje při terapii kortikosteroidy. Častěji se projevuje v letním období, kdy se vápník zvýšeně resorbuje střevem také při zevní aktivaci vitamínu D. K hyperkalcemii dochází u 5–10 %, k hyperkalciurii až u 40 % pacientů, častěji bývají u mužů.
- Enzym konvertující angiotenzin je produkován epiteloidními buňkami, které jsou součástí granulomů. Jeho sérová koncentrace (SACE) je velmi často využívána jako ukazatel aktivity onemocnění. Zvýšení SACE však není specifické pouze pro sarkoidózu. Méně často k němu dochází i u jiných onemocnění charakterizovaných granulomatózní reakcí (tuberkulóza, histoplasmóza, Crohnova choroba, exogenní alergická alveolitida, některé maligní lymfomy apod.). Senzitivita testu se uvádí kolem 50 %. Hodnota SACE je také ovlivněna polymorfismem genu pro tento enzym a není jej možné využít u pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory ACE.
- Amyloid A je novějším ukazatelem aktivity, který reguluje sekreci IL-10, IL-18 a dalších Th1 cytokinů v plicní tkáni. Je zřejmě jedním z mediátorů chronické nemoci. Senzitivita a specifita pro diagnózu ještě nejsou přesně známy.
- Sérová koncentrace solubilního receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R) je velmi senzitivní, ale méně specifický ukazatel. Tento parametr ukazuje míru aktivace a klonální proliferace T lymfocytů. Spolu se sérovou hladinou neopterinu patří k doporučovaným testům u sarkoidózy a ukazuje i rozsah onemocnění a úspěšnost terapie. Podobně, ale s menší spolehlivostí a malým klinickým významem, lze využít i sérovou koncentraci solubilní formy

tumor necrosis faktoru (TNF α), sérovou koncentraci interferonu gama (IFN γ), hladinu adenosin deaminázy a dalších imunitních parametrů.

- Hypergamaglobulinemie bývá pravidelným nálezem při vyšetřování imunologického profilu nemocných a zjišťuje se obvykle zvýšení hodnot IgG, IgA i IgM bez monoklonální gamapatie. Cirkulující imunokomplexy (CIK) bývají zvýšeny u akutní formy. Snížená hodnota CH50 svědčí pro aktivaci komplementu.
- Poměr CD4⁺/CD8⁺ T lymfocytů v tkáních (BALTe, pleurální výpotek nebo cerebrospinální likvor) bývá zvýšen nad 3,5 a následkem kompartmentalizace granulomatózního zánětu vede k zrcadlovému obrazu situace v krvi, kde dosahuje hodnot 0,8–1,0.
- Tuberkulinový kožní test (Mantoux II) bývá u sarkoidózy negativní asi u 70 % nemocných. Negativitu testu lze vysvětlit redistribucí imunokompetentních buněk, jejichž důsledkem je negativita kožních testů proti různým antigenům, proti nimž se uplatňuje tzv. pozdní přecitlivělost (tuberkulin, toxoplasmin, candidin apod.).

Zobrazovací metody

- Skiagram hrudníku je základním vyšetřením nejen pro stanovení diagnózy, ale především pro určení stadia onemocnění. Někdy se tak odhalí jinak klinicky asymptomatické onemocnění. Podle nálezů na skiagramu hrudníku rozlišujeme pět stadií sarkoidózy:

~ Stadium 0: Na skiagramu hrudníku je zcela normální nález. Pacient má mimoplicní formu sarkoidózy.

~ Stadium I: Bilaterální hilová lymfadenopatie (BHL) spočívá v symetrickém polycyklickém zvětšení hilových lymfatických uzlin. Obvykle bývají zvětšeny všechny mediastinální uzliny, z nichž jsou na skiagramu patrné uzliny paratracheální. Při přechodu do chronické formy se mohou objevovat ve stínu uzlin kalcifikace, které mohou mít až skořápkovitý charakter. Asymetrické nebo jednostranné postižení lymfatických uzlin je méně časté.

~ Stadium II: Na skiagramu hrudníku trvá bilaterální hilová lymfadenopatie, avšak dochází i k postižení plicního parenchymu. Obvykle se jedná o retikulonodulace především perihilózně ve středních a horních plicních polích. Rozsev může být miliární, ale mohou být přítomny i menší infiltráty nebo uzly nad 5 mm (nodulární sarkoidóza), bývají patrné i opacity charakteru mléčného skla (ground-glass). Někdy lze sledovat přechod z prvního do druhého stadia, když se postupně zvětšené lymfatické uzliny zmenšují, a naopak se zvýrazňují změny v plicním parenchymu. Hovoří se o „úťeku do plic“.

~ Stadium III: V tomto stadiu jsou patrné změny pouze v plicním parenchymu bez zvětšení nitrohruďných uzlin, převládá retikulonodulace, bez výraznějších fibrózních změn.

~ Stadium IV: Změny v plicním parenchymu mají charakter plicní fibrózy, dochází k rozšíření mediastina, tvorbě bul, defigurace cév, bronchiektazií, a splývavých zastínění. Poměrně vzácným obrazem je voštinovitá plíce.

Kromě popsaných, typických změn, se mohou vyskytnout velké až tumoriformní uzly, atelektáza, migrující infiltráty nebo dutinové útvary. Spíše výjimečně bývá postižena pohrudnice s tvorbou výpotku.

- Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high resolution computed tomography, HRCT) představuje v současné době jedno z rozhodujících vyšetření při plicní lokalizaci sarkoidózy, protože zásadně upřesňuje posouzení aktivity a především rozlišení stadií III a IV.

~ Pomocí CT lze zobrazit všechny uzliny v mediastinu, z nichž některé nejsou patrné na skiagramu hrudníku. Nejtypičtějším reverzibilním projevem v plicním parenchymu jsou nodulace uložené hlavně peribronchiálně, podél lymfatických cév i subpleurálně a dále je to zvýšení denzity (obraz mléčného skla). Ireverzibilní změny jsou neseptální linie a pruhy, distorze cév a bronchů, bronchiektazie, alveolární konsolidace a voštinovitá struktura. Přestože je HRCT přesnější než skiografie, radiologické stadium se nadále posuzuje podle skiagramu hrudníku.

- Magnetická rezonance (MR) má v současnosti význam při podezření na neurosarkoidózu (mozek, mícha, optický nerv) a umožňuje přesnější posouzení sarkoidózy pohybového ústrojí (kosti, klouby). Dále je využívána při podezření na sarkoidózu srdce, kdy nahradila thaliovou scintigrafii.

- Sonografické vyšetření bývá využíváno především při vyšetření břicha (hepatosplenomegalie, postižení parenchymu ledvin sarkoidózou, nefrolitiáza apod.). Na krku bývá sonografické vyšetření používáno k ověření zvětšení a lokalizace krčních lymfatických uzlin.

- Pozitronová emisní tomografie (PET/ CT vyšetření) se používá při posuzování mimoplicního postižení. Radioaktivní glukóza se vychytává v jednotlivých lokalizacích s aktivním zánětem. Její význam stoupá u vyšetření srdce a mimoplicních uzlin. V plicích má význam u stadií IV, kde může ukázat přetrvávající aktivitu procesu.

- Galiová scintigrafie bylo radioizotopové vyšetření využívající akumulace ⁶⁷Ga-citrátu v aktivních ložiscích sarkoidózy. V současné době ji zcela nahradilo PET/CT.

Funkční vyšetření plic

Zhoršení plicních funkcí je přítomno asi u 20–30 % pacientů ve stadiu I a až u 80 % pacientů s vyšším stadiem onemocnění.

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

- Vyšetření plicní ventilace ukáže restriktivní poruchu se snížením vitální kapacity (VC). I při poměrně rozsáhlém radiologickém nálezů však nemusí ke snížení VC dojít. U stadia I bývá vitální kapacita prakticky vždy normální. U stadií II, III a IV bývá snížena až v 70 % případů.
~ Poměrně často bývá přítomna i porucha obstrukčního typu. Spíše v pokročilejších stadiích onemocnění se kombinuje s restrikcí (až u 50 % pacientů). Může jít o postižení periferních dýchacích cest (small airway disease) a bronchiální hyperreaktivitu. Obstrukční ventilační poruchu lze vysvětlit fibrózou bronchiální stěny a přítomností granulomů v peribronchiu periferních bronchů a bronchiolů. Méně často jde o útlak zvětšenými uzlinami.
- Významně bývá snížena také plicní poddajnost (compliance).
- Vyšetření krevních plynů prokazuje hypoxemii po námaze.

Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž

- Endoskopický nález na sliznicích může být u některých pacientů i zcela normální, ale často se především v hlavních bronších nacházejí nažloutlé uzlíky na bronchiální sliznici – granulomy. Bývá hyperemická sliznice, otupená tracheální karina i kariny hilové z důvodů útlaku zvětšenými uzlinami.
- Bronchoalveolární laváž (BAL) se provádí nejčastěji ze středního laloku nebo linguly. Bronchoalveolární tekutina (BALTe) je materiálem pro analýzu buněčného obsahu alveolů, vyšetření nebuněčných složek má pouze výzkumný význam. V BALTe nacházíme obvykle 20–40 % lymfocytů, převažují aktivované tzv. pomocné (helper) CD4⁺ T lymfocyty nad cytotoxickými CD8⁺ T lymfocyty. Poměr CD4⁺/CD8⁺ lymfocytů v BALTe je výrazně zvýšen a může dosahovat hodnot 6,0–10,0. Za pomocné pro diagnózu se považuje zvýšení nad 3,5. Normální nebo nízký poměr CD4/CD8 T lymfocytů však diagnózu sarkoidózy nevyklučuje. U vyšších stadií III a IV. s přechodem do fibrózy je navíc mírné až střední zastoupení neutrofilů. V cytologickém obraze můžeme vidět četnější vícejaderné a mnohoaderné buňky. Typickým nálezem jsou buňky epiteloidní. Řada autorů se zabývala možnou závislostí diferenciálního rozpočtu BALTe a prognózy. Dle některých prací se jeví, že lepší prognózu mají nemocní s vyšším poměrem CD4⁺/CD8⁺ a nezvýšeným počtem eozinofilů a neutrofilů. Z BALTe lze vyšetřovat řadu dalších imunologických parametrů, které informují především o patogenezi nemoci [14,15,16].

Bioptické metody

- Diagnóza sarkoidózy by měla být podpořena histopatologickým vyšetřením. V souladu s klinickým obrazem volíme místo získání bioptického vzorku. Při postižení plicního parenchymu je preferována transbronchiální biopsie (TBB), kterou lze provést endoskopickou cestou. Její výtěžnost je mezi 40 a 60 % a záleží především na erudici bronchologa. Riziko komplikací výkonu je nízké. Pozitivní výsledky bývají i u stadia I. Metodu kryobiopsie volíme u sarkoidózy většinou v pozdních stadiích v diferenciální diagnostice hypersenzitivní pneumonie nebo idiopatických intersticiálních pneumonií. Má o něco vyšší diagnostickou výtěžnost, ale i vyšší výskyt komplikací. Nález granulomu lze získat pomocí biopsie bronchiální sliznice, a to i při normálním endoskopickém nálezů. Teprve při neúspěchu bronchoskopických metod je indikována videoasistovaná torakoskopická biopsie (VATS). U postižení nitrohruďných uzlin je v kontextu celkových projevů většinou dostačující zhodnotit význam cytologického průkazu epiteloidních buněk z pertracheálního či perbronchiálního punktátu uzlin pod kontrolou endobronchiálního ultrazvuku (EBUS). Granulom lze výjimečně nalézt při zpracování punktátu metodou cytobloku. Mediastinoskopie se provádí jen při pochybnostech, zda se nejedná o lymfom nebo jiné onemocnění. Bioptický materiál lze získat i z jiných postižených míst, především z periferních uzlin, kůže, buňkové sliznice nebo spojivky. Významný přínos může mít biopsie z jizvy zbytnělé při granulomatózním zánětu. Sarkoid v jizvě je v podstatě diagnostickým projevem sarkoidózy. Odběr vzorku z nodózního erytému naopak doporučován není, neboť zde granulomy zastiženy nejsou a nález je nespecifický.

Pacienti bez histopatologického průkazu sarkoidózy

- Ne vždy je možný histopatologický průkaz onemocnění. 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 specifická radiologického nálezů 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. V některých případech pomůže vyšetření BAL s vyšetřením subpopulací T lymfocytů. Podle Costabela má poměr CD4⁺/CD8⁺ T lymfocytů v BALTe > 3,5 dobrou výpovědní hodnotu se senzitivitou 53 % a specificitou kolem 94 % [19]. 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.

KLINICKÉ PŘÍZNAKY A ORGÁNOVÉ POSTIŽENÍ

Sarkoidóza je asymptomatická minimálně u třetiny nemocných. Diagnóza je někdy postavena na podkladě náhodného nálezu při radiodiagnostickém vyšetření hrudníku z jiných důvodů. Tento fenomen byl ověřen při dřívějším preventivním vyšetřování katarstrů. V současné době převažují formy symptomatické. Všechny příznaky se častěji vyskytují u Afroameričanů než u bělochů a Asiatů. Procentuální zastoupení postižení jednotlivých orgánů a tkání v publikovaných souborech značně kolísá [20, 21,22]. I mimoplicní léze bývají asymptomatické a prokazují se náhodným nálezem granulomů.

NESPECIFICKÉ PROJEVY

Únava, malátnost, teploty a úbytek hmotnosti se objevují poměrně často. Zvýšené teploty bývají spíše subfebrilní, avšak mohou být pozorovány i horečky kolem 39–40 °C. Úbytek hmotnosti je obvykle od dvou do šesti kilogramů během prvních dvou měsíců. Chronická únava je dlouhodobá a těžko ovlivnitelná. Objevují se také kognitivní poruchy.

PŘÍZNAKY PLYNOUCÍ Z POSTIŽENÍ JEDNOTLIVÝCH ORGÁNŮ

Postižení plic

Plice jsou postiženy u více než 90 % pacientů se sarkoidózou. Dušnost, suchý kašel, bolesti na hrudníku jsou přítomny u jedné třetiny až jedné poloviny pacientů, méně častá je hemoptýza. Poslechový nálezn při fyzikálním vyšetření bývá negativní. Paličkovité prsty a bazálně slyšitelný krepitus jsou vzácným nálezem.

Akutní sarkoidóza

Nejčastějším klinickým obrazem akutní sarkoidózy je tzv. Löfgrenův syndrom, při němž se u febrilního pacienta objevují artralgie, event. polyartritický syndrom postihující nejčastěji talokrurální skloubení (bolestivý teplý, lehce zarůžovělý, perimaleolární otok). Nejčastěji na bérkách dochází k výsevu nodózního erytému. Typická je bilaterální hilová lymfadenopatie zjišťovaná na skiagramu hrudníku a negativní kožní tuberkulinový test. Löfgrenův syndrom obvykle znamená dobrou prognózu se spontánní remisí onemocnění. 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) nebo akutní oční postižení.

Chronická sarkoidóza

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

Kromě postižení parenchymu mohou být postiženy i dýchací cesty (larynx, trachea a bronchy), což může vést ke vzniku obstrukce a bronchiektazií. Hyperreaktivita dýchacích cest s kašlem bývá přítomna u více než 20 % pacientů.

Sarkoidóza lymfatických uzlin a sleziny

Periferní lymfatické uzliny bývají postiženy relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se zpravidla o krční, axilární, epitrochleární nebo inguinální uzliny. Uzliny jsou většinou nebolestivé, pohyblivé, bez zarudnutí a nemají sklon k ulceraci. Zvětšení lymfatických uzlin obvykle doprovází i zvětšená slezina, velmi často jen diskrétně a asymptomaticky. Pouze v některých případech může dojít ke vzniku anemie, leukopenie či trombocytopenie spolu s bolestmi břicha.

Sarkoidóza kůže

Kožní postižení je pozorováno zhruba u 25 % pacientů. Při akutní sarkoidóze a vzácněji při recidivě onemocnění se nejčastěji na bérkách vyskytuje erythema nodosum (EN) charakterizované zpravidla bolestivými makulózními formacemi, které se obvykle objevují symetricky na obou bérkách, méně často na rukou. Jejich barva je zpočátku narůžovělá až vínově červená, později přechází v lividní až nahnědlé zbarvení. Výskyt EN jako známky akutní formy sarkoidózy je v Evropě běžný. V naší populaci dochází k těmto projevům až u 30 % pacientů. Pro bioptické vyšetření není charakteristický průkaz granulomů, bývá vaskulitida a panikulitida. EN se často spojuje s Löfgrenovým syndromem. EN se může vyskytovat i u některých infekcí (tuberkulóza, toxoplasmóza, lepra, streptokokové, chlamydiové a mykoplasmové infekce), u hypersenzitivních reakcí po podání řady léků (sulfonamidy, některá nesteroidní antirevmatika) nebo při Crohnově nemoci. Mezi zvláštní formy kožní sarkoidózy patří tvorba načervenalých plošných infiltrátů ve starých jizvách (tzv. sarkoid v jizvě), což je pokládáno za projev akutně vzniklé sarkoidózy a má dobrou prognózu. V současné době se také setkáváme s granulomem v tetováži. V rámci chronické sarkoidózy se můžeme setkat s pestrými kožními projevy. Mezi nejčastější patří subkutánní, malouzlová nebo velkouz-

lová sarkoidóza, s uzly průměru až 5 cm, k jejichž výsevu dochází nejčastěji v obličeji, na pažích a trupu. Jde obvykle o červenohnědé papuly. Dalším projevem chronické formy sarkoidózy může být tzv. lupus pernio. Jedná se o indurované plaky nejčastěji postihující nos, čelo a boltce. V naší populaci se téměř nevyskytuje, je však běžný u žen v Africe a Americe. Jedná se o destrující chronický projev, jehož přítomnost je spojována s mimoplicním postižením (kostní cysty) a plicní fibrózou. Navíc zhoršuje prognózu onemocnění, spontánní remise jsou zřídka.

Oční postižení

Při sarkoidóze bývá popisováno u 20–50 % pacientů. Může být postižena jakákoliv část oka i orbity, nejběžnější je však uveitida a konjunktivitida. Akutní přední uveitida ustupuje spontánně nebo při lokální terapii kortikoidy. Chronická uveitida může vést k adhezím mezi duhovkou a čočkou, může se rozvinout katarakta, glaukom nebo atrofie optického nervu, které mohou vést až ke slepotě. U nemocných se sarkoidózou je nutné vždy provést oftalmologické vyšetření. Při podezření na zadní uveitidu či postižení sítnice by se měla provést fluorescenční angiografie. Z dalších očních lézí lze jmenovat infiltraci slzných žláz, suchou keratokonjunktivitidu, dakryocystitidu či retinální vaskulitidu.

Sarkoidóza pohybového ústrojí

Asi ve 25–39 % vzniká kloubní postižení, deformující artritida je však vzácná. Nejčastěji jsou postižena kolena, kotníky, loketní klouby, zápěstí a drobné klouby rukou a nohou. Postižení bývá akutní, přechodné, ale i chronické perzistující. Postižení svalů, provázené symptomy bývá jen zřídka. Chronická myopatie se vyskytuje častěji u žen a často bývá i jediným projevem onemocnění. Vždy je nutné vyloučit kortikoidy indukovanou myopatii. Postižení je možné prokázat průkazem nekazeifikujících granulomů při biopsii fascie či svalu. Polyartralgie, event. polyartritický syndrom s postižením hlezenných kloubů, jsou součástí akutní sarkoidózy (Löfgrenův syndrom).

Sarkoidóza jater

Při cíleném bioptickém vyšetření lze prokázat granulomy v játrech až u 50–80 %, zatímco při fyzikálním vyšetření lze zjistit hepatomegalii pouze u méně než 20 % nemocných se sarkoidózou. Jaterní selhávání nebo zvýšení mortality v důsledku jaterní dysfunkce jsou zřídka jevem, rovněž portální hypertenze se vyskytuje velmi vzácně. Relativně častá je lehká elevace jaterních testů nevyžadující terapii, naopak těžkou jaterní dysfunkci mohou zlepšit podávané kortikoidy.

Sarkoidóza nervové soustavy

Klinicky rozpoznatelné postižení nervové soustavy je patrné u 5 % až 15 % případů. Granulomatózní proces může vzácně postihovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Běžnější je postižení hlavových nervů, např. n. facialis (VII.), které se někdy kombinuje s uveitidou a s infiltrací především příušních žláz („febris uveoparotidea“ popsaná Heerfordtem). S postižením centrální nervové soustavy souvisí i atrofie optického nervu s následnou možnou amaurozou nebo se při hypofyzární lokalizaci může vyskytnout diabetes insipidus. Popisuje se neuropatie malých vláken (small fibre neuropathy), která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. Periferní neuropatie se může kombinovat se svalovým postižením. Ze zobrazovacích metod se při postižení centrální nervové soustavy uplatňuje magnetická rezonance (MR), elektromyografie (EMG) a vyšetření evokovaných potenciálů, která mohou potvrdit diagnózu neurosarkoidózy s vysokou pravděpodobností i bez biopsie. Přínosné může být i vyšetření cerebrospinálního likvoru, ve kterém se zjišťuje zvýšená buněčnost podmíněná lymfocyty. Při imunofenotypizaci lymfocytů z likvoru je charakteristické zvýšení poměru CD4+/CD8+, bývají vyšší hladiny lysozymu a enzymu konvertujícího angiotensin. V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit tuberkulózu a mykotické infekce a chronická neurodegenerativní onemocnění.

Sarkoidóza srdce

Klinické známky postižení srdce jsou přítomny asi u 5 % až 10 % pacientů se sarkoidózou. Pokud by byla provedena biopsie srdečního svalu, pak by procento postižení myokardu bylo samozřejmě vyšší, neboť část probíhá klinicky inaparentně. Nejčastějším projevem jsou arytmie od benigních extrasystol přes atrioventrikulární blokády vyššího stupně až po náhlé úmrtí. Jednorázové EKG vyšetření je často normální, proto je doporučováno 24hodinové monitorování EKG podle Holtera. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (zjištění diastolické dysfunkce, postižení chlopní). V některých případech se granulomatózní infiltrace myokardu zobrazí jako mnohočetné léze při magnetické rezonanci nebo ji lze diagnostikovat pomocí PET/CT. Jistou diagnózu sarkoidózy srdce potvrdí endomyokardiální biopsie s průkazem granulomů, která ale není podmínkou.

Sarkoidóza gastrointestinálního traktu

Incidence postižení gastrointestinálního traktu je nižší než 1 % případů. Relativně nejčastěji je postižen žaludek,

méně pak jícen, apendix, rektum a pankreas. Diferenciálně diagnosticky je nutné především vyloučit Crohnovu chorobu, tuberkulózu, mykotickou infekci nebo tumor pankreatu.

Hematologické abnormality

Postižení červené i bílé řady krvinek je časté, avšak nikoliv diagnostické. Anemie se vyskytuje u 10 % – 20 % pacientů, hemolytická anemie bývá výjimkou. Leukopenie bývá asi u 40 % pacientů, bývá spojena s lymfopenií. Při absenci splenomegalie může být známkou postižení kostní dřeně, ačkoliv nejběžnějším mechanismem je redistribuce krevních T lymfocytů do míst aktivního zánětu. Zcela ojediněle byla popsána leukemoidní reakce, eozinofilie a trombocytopenie.

Postižení příušní žlázy

Kombinace teploty, zvětšení příušní žlázy, obrny tváře a přední uveitidy tvoří tzv. Heerfordtův syndrom. Unilaterální nebo bilaterální parotitida s otokem, a bolestivým zduřením žlázy se vyskytuje u méně než 5 % pacientů. Asi u 40 % pacientů zvětšení příušní žlázy spontánně odezní.

Sarkoidóza a změny metabolismu

Porucha metabolismu vápníku při sarkoidóze se vyskytuje asi u 5 % - 10 % (hyperkalcemie) až 40 % (hyperkalciurie) pacientů a je podmíněna zvýšenou konverzí 25-cholekalCIFerolu na 1,25-dihydroxycholekalCIFerol (kalcitriol – aktivní vitamín D3). Ke konverzi dochází v epiteloidních buňkách granulomu, a proto se hladina vápníku normalizuje při terapii kortikosteroidy nebo antimalariky. Nežjištěná, perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie může být příčinou nefrokalcinózy, renálních kamenů a renálního selhání.

Sarkoidóza žláz s vnitřní sekrecí

Velmi vzácně může být postižen hypotalamus s následným hypotalamickým syndromem, při postižení hypofýzy vzniká diabetes insipidus. Může být také postižena štítná žláza s hypofunkcí či hyperfunkcí, pankreas a příštítná tělíška.

Sarkoidóza močového a pohlavního ústrojí

Asymptomatické granulomy se mohou vyskytovat ve všech pohlavních orgánech u žen, včetně prsu. Nejčastěji je postižena děloha. Mužské pohlavní ústrojí nebývá běžně postiženo, pokud je toto postižení přítomno, obvykle imituje testikulární malignitu. Postižení močového měchýře nebylo popsáno. Granulomatózní proces v ledvinách jen zřídka vyústí v intersticiální nefritidu. Mnohem častěji se setkáváme s potížemi souvisejícími s nefrolitiázou, která se u těchto pacientů vzhledem k hyperkalcemii a hyperkalciurii vyskytuje asi desetkrát častěji než v běžné populaci. Vzácně bývá renální selhání v rámci nefrokalcinózy.

Plicní hypertenze u sarkoidózy

Jde o potenciálně život ohrožující komplikaci, která výrazně ovlivňuje strategii léčby i další prognózu onemocnění. Frekvence plicní hypertenze (PH) u sarkoidózy je v rozmezí 1–5 %. Incidence je podstatně vyšší u rozvinuté fibrózy, kde je také častěji přítomna těžká PH. Může se však vyskytnout i u pacientů bez evidentních radiologických známek fibrózy. Pravostranné srdeční selhání u této komplikace je pozorováno u 20 % pacientů. Většina pacientů zařazených k transplantaci plic má plicní hypertenzi. Otázka patofyziologie vzniku PH u sarkoidózy není zcela jednoznačná, může být způsobena i několika různými faktory, např. infiltrací nebo obliterací plicních cév při granulomatóze (granulomatózní vaskulitida), venookluzivní chorobou, zevním útlakem plicních cév zvětšenými lymfatickými uzlinami, plicní vazokonstrikcí u hypoxie s následnou dysfunkcí endotelu, poklesem syntézy prostacyklinu a oxidu dusnatého (NO) s vazodilatačním a antiproliferačním účinkem, zvýšenou vazokonstrikcí v důsledku vzestupu endotelinu-1 (ET-1) tromboxanu, acidózou a polycytemií, event. dysfunkcí myokardu při postižení srdce u sarkoidózy. Podle klinických příznaků nelze spolehlivě zcela přesně určit vznik PH u nemocného se sarkoidózou. Dominují plicní příznaky, vyjádřené výraznou dušností, kašlem, bolestmi na hrudníku a únavou, mohou doprovázet symptomy typické pro PH, tj. anginózní bolesti, kolaps nebo synkopa, event. hemoptýza. K ověření plicní hypertenze u sarkoidózy je třeba provést řadu vyšetření: fyzikální vyšetření, radiologické vyšetření, funkční vyšetření plic, EKG, echokardiografické vyšetření a pravostrannou srdeční katetrizaci.

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ

Kontroly pacientů se sarkoidózou by měly probíhat ve 3–6měsíčních intervalech. Při pravidelném vyšetření stačí hodnotit především klinický nález, skiagram hrudníku a funkční vyšetření plic, případně některý z ukazatelů aktivity (SACE, sIL-2R, neopterin, amyloid A). Je vhodná kontrola kalcemie a kalciurie, zvláště byla-li v úvodu one-

mocnění zvýšena. [3,23]. Dále je třeba sledovat vedlejší účinky kortikoidů kontrolou glykemie, kalemie, krevního tlaku, event. krevní obraz (při terapii imunosupresivy). Je nezbytné kontrolovat jaterních testy (pokud byly zvýšené), EKG, funkce ledvin a oční vyšetření. Důležitá je důsledná edukace pacienta, správná dieta a pohybová aktivita, neboť nemocní mají velmi často sklon k nadváze.

BAL nebo imunologické testy nejsou u většiny pacientů pro sledování nemoci přínosné. Pokud je postižen jiný orgán než plíce, je vhodné sledování u příslušného odborníka. Určení aktivity je někdy obtížné a zásadní by měly být příznaky nemocných. Výsledky biomarkerů nemusí být jednoznačné a podíl zánětlivých a fibrózních změn nelze spolehlivě hodnotit podle skiagramu hrudníku. Lze využít výpočetní tomografii s vysokým rozlišením (HRCT), v některých případech je vhodná fúzní pozitronová scintigrafie (PET/CT) [24]. Nemocný by měl být sledován nejméně po dobu dvou let od začátku onemocnění, které odeznělo spontánně, a po dobu aspoň tří let od ukončení léčby.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Pro diferenciální diagnostiku sarkoidózy má základní význam vyloučení působení infekčního agens nebo expozice toxickým a alergizujícím látkám. Velmi charakteristické jsou radiologické změny, často nález BHL s nodózním erytémem a negativní tuberkulinovou reakcí (popř. její konverze po léčbě), typická lymfocytární alveolitida s vysokým poměrem CD4/CD8 T lymfocytů a současný výskyt hyperkalcemie se zvýšeným SACE. Zásadním je nález na HRCT hrudníku.

Vzhledem k tomu, že je sarkoidóza systémovým onemocněním, může imitovat prakticky jakékoliv systémové nebo orgánově lokalizované onemocnění. Je-li již k dispozici výsledek histopatologického vyšetření, je třeba vyloučit různé infekční i neinfekční granulomatózní procesy [25].

V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit další intersticiální plicní procesy, především ty, které jsou doprovázeny granulomatózní reakcí, hilovou lymfadenopatií nebo mimoplicními příznaky (tuberkulóza, atypická mykobakteriíóza, kryptokokóza, pneumocystóza, toxoplasmóza, aspergilóza, histoplasmóza, hypersenzitivní pneumonie, pneumokoniózy – zejména beryllióza, granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, granulomatóza z Langerhansových buněk, různé polékové reakce), dále systémová onemocnění s možným postižením plic (systémový lupus erythematoses, revmatoidní artritida, sklerodermie, Sjögrenův syndrom, dermatomyozitida, Goodpastureův syndrom, vaskulitidy), onemocnění provázené periferní lymfadenopatií a granulomatózním postižením jednotlivých orgánů (lymfomy, HIV infekce, granulomatózní hepatitida, primární biliární cirhóza, malabsorpční syndrom, Crohnova nemoc, Peyronieho nemoc), některá nádorová onemocnění s granulomatózní reakcí (např. lymfomy, karcinom prsu, karcinom žaludku nebo tzv. GLUS syndrom – nevysvětlitelný nález granulomu v různých orgánech bez systémové lokalizace). V poslední době přibývá sarkoidních reakcí na podání nových typů léků. Jsou to interferony, inhibitory TNF α a také imunologická léčba v onkologii.

PRŮBĚH A PROGNÓZA NEMOCI

Prognóza onemocnění je většinou příznivá. Může dojít ke spontánní remisi, a to zpravidla během prvních 6 měsíců, ale někdy až během 3 let. Je to u 60-90 % pacientů stadia I, u 40-70 % ve stadiu II a u 10-20 % ve stadiu III. Dlouhodobé potíže spojené s poruchou plicních funkcí má asi 30 % nemocných, přetrvávající aktivita nemoci při léčbě pokračuje asi u 10 % pacientů [3,4,7]. Dlouhodobé potíže spojené s poruchou plicních funkcí má asi 30 % nemocných, přetrvávající aktivita nemoci při léčbě pokračuje asi u 10 % pacientů [26]. Za refrakterní sarkoidózu se považuje nemoc progredující po minimálně 3- měsíční léčbě kortikosteroidy [27]. Tato forma vyžaduje intenzivní léčebný postup, protože při trvající progresi hrozí závažné komplikace. Příčinou smrti může být respirační insuficience, vzácněji postižení srdce, CNS nebo jater [3,7]. Nelze však tvrdit, že intenzivně léčená nemoc se dá vždy zastavit, protože doposud není známa spolehlivá antifibrotická léčba. K recidivám sarkoidózy dochází dle různě koncipovaných studií u 10 % až 70 % nemocných, a to nejčastěji během prvního roku po ukončení léčby. U plicní sarkoidózy byl specifikován pojem akutní plicní exacerbace plicní sarkoidózy (APES) [28]. Jde o stav, kdy se náhle zhorší klinické příznaky, plicní funkce klesnou o 10 % původních hodnot a dojde ke zhoršení nálezu na skiagramu hrudníku bez souvislosti s jinými nemocemi nebo komplikacemi.

Léčba sarkoidózy vychází ze dvou důležitých faktů. Jedním je skutečnost, že etiologie nemoci zůstává nepoznána, druhým je empirická zkušenost, že nemoc často ustupuje spontánně [3,4,5]. K léčbě se přistupuje až po individuálním posouzení rozsahu nemoci, závažnosti symptomů a rizika progresu, ale také po zvážení očekávaných vedlejších účinků. V praxi je léčeno asi 40-60 % nemocných, reálná potřeba léčby je zřejmě menší. Je shoda v názorech, že není třeba léčit asymptomatické případy stadia 0 a I. Za jednoznačnou indikaci se považují symptomatické formy (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) stádií II, III a IV. Z dalších indikací jsou to 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.

V mnoha případech se doporučuje s nasazením léčby vyčkat a sledovat aktivitu onemocnění a ovlivnění kvality života. Léčí se pak aktivní perzistující a progredující symptomatická plicní sarkoidóza s poruchami funkcí a mimo-plicní aktivní léze.

Kortikosteroidy

Orální kortikosteroidy zůstávají lékem první volby (viz Tabulka 1). Kortikoidy jsou využívány jako základ léčby sarkoidózy prokazatelně od 50. let minulého století, dříve byly kombinovány s antituberkulotiky [29]. Jejich účinek byl doložen prospektivními studiemi, které prokázaly výrazný symptomatický efekt, protizánětlivý účinek a zlepšení plicních funkcí [30]. Zlepšení plicních funkcí a prodloužení života v dlouhodobém sledování je doloženo méně.

Iniciální dávka kortikoidů byla ve starších doporučeních obvykle 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti prednisonu nebo 0,4 mg/kg methyprednisolonu. Dle mezinárodních doporučení je startovací dávka 20–40 mg prednisonu denně [3,4,5]. 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. Pokud není pozitivní odpověď na kortikosteroidy po 3–6 měsících léčby, může se jednat již **rezistentní formu nemoci** vyžadující přidání dalších (kortikosteroidy šetřících) léků, o **perzistující změny** na podkladě fibrózy, nové komplikace (např. infekce) nebo vznik plicní hypertenze. Při progresi po 3 měsících léčby jde o **refrakterní formu nemoci** vyžadující intenzivnější léčbu.

Jestliže nebyla léčba podána ihned, je pacient sledován v intervalu 3 měsíců s tím, že s léčbou lze vyčkat půl roku i déle. Léčba se zahajuje **po vyhodnocení aktivity nemoci**. Z důvodů steroidy indukované osteoporózy je možné u starších pacientů preventivně podávat bisfosfonáty.

Nodózní erytém v rámci Löfgrenova syndromu se léčí nesteroidními antiflogistiky, event. lokálními kortikosteroidy. Systémové kortikoidy v nižších dávkách na dobu maximálně 3 měsíců se podávají výjimečně při těžkém průběhu.

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. Doporučuje se tříměsíčním předlčením systémovými kortikoidy. Léčba obvykle trvá 15 měsíců. Nejde však o postup preferovaný.

Intravenózní kortikosteroidy se podávají pulzně těžkých progredujících forem nebo u neurosarkoidózy

Kortikosteroidy šetřící léky – léky II. linie

Pacienti, u kterých nedojde k udržení remise při snížení prednisonu pod 10 mg v denní dávce, jsou indikováni k terapii léky šetřícími kortikosteroidy. Dalšími kandidáty této léčby jsou pacienti kortikosteroidy netolerující, diabetici, nemocní s osteoporózou, obtížně léčenou arteriální hypertenzí nebo pacienti s chronickými, nehojícími se ránami. Podle toho lze dávku kortikosteroidů snížit a podávat je v kombinaci nebo podávat kortikosteroidy šetřící léky v monoterapii. Tyto léky mohou mít preference při určitých typech orgánového postižení podle dostupných studií (Tabulka 2). Jinak jsou ale navzájem srovnatelné po stránce účinnosti, která se dle studií pohybuje od 40 % do 70 %, i toxicity, se systémovými kortikosteroidy. Nejsou žádné randomizované studie o jejich

preferencích nebo sekvenování [31,32,33]. Vedlejší účinky se týkají hematologické toxicity, hepatotoxicity, gastrointestinální intolerance, mohou být problémy s mutagenitou. U cyklofosfamidu je třeba počítat se vznikem cystitidy.

Methotrexát (MTX) je dle názoru expertů preferovaným lékem druhé linie. [5,34]. Je 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** jsou dalšími imunosupresivy, které jsou podávány u chronických a multiorgánových forem onemocnění. Leflunomid je doporučován při intoleranci MTX, někdy se s ním i kombinuje [35]. Spíše ojedinělé jsou zkušenosti s cyklosporinem A a takrolimem.

Cyklofosfamid lze použít pulzním způsobem v léčbě neurosarkoidózy.

Biologická léčba – léčba III. linie

Tato léčba je vhodná při selhání léků druhé linie, jejich intoleranci nebo při refrakterní formě nemoci [36,37,38]. Vzhledem k tomu, že hlavní roli v etiopatogenezi sarkoidózy hraje TNF α , ověřoval se léčebný efekt látek inhibujících tento cytokin, jeho produkci či dráhu jeho působení. Mezi nescifické inhibitory patří pentoxifylin s nejistým efektem nebo thalidomid, používaný u lupus pernio. U refrakterních forem sarkoidózy a většiny mimoplicních forem včetně neurosarkoidózy byly mezi specifickými blokátory TNF α ověřovány infliximab, adalimumab, golimumab a etanercept. Biologická léčba nemá jasné prediktory, mohou to být C-reaktivní protein a sIL-2R. Délka biologické léčby by měla být minimálně jeden rok. Efekt se může dostavit poměrně rychle, ale někdy až po měsících. Bohužel i léčba blokátory TNF α s sebou nese nežádoucí účinky. Bývají to infekce, hlavně tuberkulóza, dále kardiotoxicita a zvažuje se riziko nádorů. Před léčbou se vyžaduje provedení tuberkulinového testu nebo krevních IGRA testů. Jsou opakovaně pozorovány i sarkoidní reakce po jejich podání u jiných nemocí

Infliximab je nejčastěji používaný lék III. linie. S tímto lékem bylo publikováno mnoho kazuistik a byly provedeny i dvojité zaslepené randomizované studie [39,40]. Byl prokázán výrazný klinický efekt při léčbě lupus pernio a zlepšení plicních funkcí. Byl úspěšný u vážných forem neurosarkoidózy, kde neúčinkoval cyklofosfamid [41]. Měl i pozitivní efekt na poruchy kognitivních funkcí a únavu [42]. Infliximab se tak zařadil mezi reálně používané léky sarkoidózy s nejvyšší mírou evidence.

Adalimumab vykázal příznivý efekt u uveitidy, sarkoidózy myokardu, a to i tam, kde neúčinkoval infliximab [43,44].

Golimumab měl jen minimální efekt u kožní formy a studie s **etanerceptem** byly negativní s výjimkou uveitidy [45].

Jiná léčba zasahující do cytokinové sítě

Rituximab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD20⁺ B-lymfocytům. Její účinnost byla ověřena v kazuistických studiích (např. v léčbě uveitidy) a malé studii fáze I/II [46]. Zkoušen byl i **ustekinumab** – humanizovaná monoklonální protilátka proti IL12/IL23 [45]. Ve dvojité zaslepené studii u kožní a chronické sarkoidózy však výsledek nebyl přesvědčivý. Z dalších léků jsou zcela výjimečné zprávy o účinku protilátek anti IL-6 a anti IL-17 [21]. Novějším zkoušeným lékem je **abatcept**, fúzní protein, který ovlivňuje prostřednictvím CTLA-4 snížení produkce Th 1 cytokinů (TNF α , IL-2, IL-6 a INF γ) [47].

Ostatní formy léčby

Existuje ještě mnoho individuálních situací se specifickou léčbou. Antifibrotika (pirfenidon) jsou zkoušena při přechodu do plicní fibrózy, specificky se léčí 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

V pokročilých fázích refrakterního plicního postižení se indikuje dlouhodobá domácí oxygenoterapie [3,27]. Postižení mozku lze řešit radioterapií CNS, při postižení srdce se někdy implantuje kardioverter- defibrilátor. Hlavně u syndromu chronické únavy se doporučuje komplexní plicní rehabilitace. Transplantace se provádí i u sarkoidózy jater, ledvin a srdce.

Literatura

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WA SOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 736–755.
2. Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008; 63(11): 1–58.
3. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A Concise Review of Pulmonary Sarcoidosis. *ARJCCM*, 2011; 183: 573-581.
4. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoid Vasc Dif Lung Dis* 2017; 34; 280-282.
5. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. *Respiratory Medicine*, 2010; 104: 717-723.
6. Pastorová B, Kolek V, Žurková M et al. *Stud Pneumol Pthiseol* 2018; 78: 107-111.
7. Kolek V et al. Sarkoidóza. Známé a neznámé. Grada: Praha;1998.
8. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Resp J*, 2016; 48: 1690-1699.
9. Baughman RP, Field S, Costabel U et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thor Soc.* 2016; 13 (8) <https://doi.org/10.1513/Annals.ATS.201511-760OC>
10. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006; 61: 980–985.
11. Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372–379.
12. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988–2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1524–1530.
13. Baughman RP, Lower EE. Who Dies from Sarcoidosis and Why? *AJRCCM* 2011; 183: 1446-1447.
14. Hunninghake, GW, Crystal DG. Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305: 429-434.
15. Facco M, Cabrelle A, Teramo A. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax.* 2011;66:144–150.

16. Huang H, Lu Z, Jiang C. Imbalance between Th17 and Regulatory T-Cells in Sarcoidosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14: 21463-21473.
17. 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.
18. Wahlström J, Dengjel J, Winqvist O et al. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis. *Clin Immunol*, 2009; 133: 353-363.
19. Costabel U. Sarcoidosis:clinical update.*Eur Resp J* 2001; 18: 56-68.
20. Baughman RP, Teirstein A, Judson M et al. and a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS) research group: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-1889.
21. Kolek V, Hutyrková B, Lošťáková V. MORSA-multicentrická morvská studie epidemiologických trendů sarkoidózy 1991-2000. *Stud. Pneumol.Phtiseol.*, 2005; 65: 17-20.
22. Žurková M, Kriegová E, Zapletalová J et al. Srovnání klinických parametrů u pacientů s nitrohruční a generalizovanou formou sarkoidózy. *Stud. Pneumol. Phthiseol.* 2013; 73: 237-242.
23. Vašáková M, Šterclová M, Anton J. Sarkoidóza – systémová nemoc, co je nového. *Prakt lékař.* 2008;88:208–12.
24. Rubini G, Cappabianca S, Altini C et al. Current clinical use of 18FDG-PET/CT in patients with thoracic and systemic sarcoidosis. *Radiol med.* 2014; 119: 64-74.
25. Kolek V. Granulomatózy – současný pohled na etiopatogenezi a klinický význam. *Stud Pneumol Phthiseol.* 2006;66:147–148.
26. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8: 111-132.
27. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP et al. Refractory pulmonary sarcoidosis: Proposal of a definition and recommendation for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med* 2016; 23: 67-75.
28. Panselinas E, Judson MA. Acute Pulmonary Exacerbations of Sarcoidosis. *Chest*, 2012; 142: 827-883.
29. Hoyle C, Dawson J, Mather G. Treatment of pulmonary sarcoidosis with streptomycin and cortisone. *Lancet* 1955; 268: 638-643.
30. Young RL, Harkleroad LE, Lordon RE et al. Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1970; 73: 207-212.
31. Baughman RB, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Resp Med* 2015; 3: 813-822.
32. Korsten P, Mirsaiedi M, Sweiss NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19: 516–523.

33. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches *Lancet Respiratory Medicine*. 2015; 3(10): 813–822.
34. Baughman RP, Winget D, Lower E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarc Vasc Diff Lung Dis* 2000; 17: 60-66.
35. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarc Vasc Diff Lung Dis* 2004; 21: 43-48.
36. Baughman RP, Nunes H, Sweiss N et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1424–1438.
37. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert review of clinical immunology*, 2016;12: 817-825.
38. Žarnayová L, Žurková M, Kolek V. Biologicky cílená léčba sarkoidózy. *ACTA MEDICINAE*, 2018; 6: 48-50.
39. Baughman RP, Judson MA, Costabel U et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of infliximab in patients with chronic pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 128: 202.
40. Baughman RP, Shipley R, Desai S. Changes in chest rentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest* 2006; 136: 526-535.
41. Sodhi M, Pearson K, White ES et al. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respiratory Medicine*. 2009; 103: 268-273.
42. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW et al. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration*. 2010; 80: 212–219.
43. Miller CT, Sweiss NJ, Lu Y. FDG PET/CT evidence of effective treatment of cardiac sarcoidosis with adalimumab. *Clin Nuc Med* 2016; 41: 417-420.
44. Milman N, Graudal N, Loft A et al. Effect of the TNF-alpha inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J*. 2012;6:238–247.
45. Judson MA, Baughman RP, Costabel U et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1296-1307.
46. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *European Respiratory Journal* 2014; 43: 1525-1528.
47. Sweiss, NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clinics in Dermatology*, 2007; 25: 341-346.

Tab. 1 Léčba plicní formy sarkoidózy

Léčba	Indikace	Dávkování
systémové kortikosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatictí pacienti (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku, hemoptýza) • pacienti s poruchou funkce nebo progredujícími radiologickými nebo závažnými plicními symptomy, ke kterým došlo při sledování v průběhu 3-6 měsíců sledování pacienti stadia II až IV s poruchou plicních funkcí bez regrese v průběhu 3-6 měsíců sledování	0,5-1 mg/kg/den tj. 20-40 mg prednisonu (24-32 mg metylprednisolonu) denně s poklesem na 10 mg prednisonu (4-8 mg metylprednisolonu) denně po dobu 6-12 měsíců bisfosfonáty (prevence osteoporózy)
inhalační kortikosteroidy	kašel (po 3měsíčním předléčení systémovými kortikoidy)	ciklesonid 640 µg 15 měsíců budesonid 800-1200 µg 15 měsíců fluticason 400 µg 15 měsíců
pulzní terapie	urgentní formy sarkoidózy ohrožující život	methylprednisolon 30 mg/kg/den 6 cyklů nebo 1 000 mg 3-5 dnů cyklofosfamid 1 000 mg 3 dny
kortikosteroidy šetřící terapie		
imunopresiva	rezistentní formy onemocnění, většinou v kombinaci s kortikoidy	metotrexát 10 mg/týden, 3-6 měsíců azatioprin 1-2 mg/kg/den, 3-9 měsíců leflunomid 10 - 20 mg/den mykofenolát mofetil 500 mg/den
antimalarika	chronické formy	hydroxychlorochin 200-400 mg/den (5 – 7 mg/kg/den)
biologická léčba (anti TNFα)	refrakterní formy	infiximab 3-5 mg/kg i.v. 0,2.6. týden, pak co 4-8 týdnů adalimumab 40 mg s.c, po 14 dnech rituximab 1 g i.v., 0 a 14. den
jiná léčba	individuálně	abatacept, antibiotika, antituberkulotika nesteroidní antirevmatika

Tab. 2 Léčba mimoplicní formy sarkoidózy.

Postižený orgán	Typ postižení	Terapie, dávkování
oči	přední uveitida	lokální kortikoidy
	zadní uveitida neuritida optiku	prednison 20-40 mg/den leflunomid adalimumab
kůže	erythema nodosum	nesteroidní antirevmatika, event. prednison 20 mg po dobu 3 měsíců
	plaky, noduly	prednison 20-40 mg/den hydroxychlorochin
	lupus pernio	prednison 20-40 mg/den hydroxy- chlorochin thalidomid 100-150 mg/den metotrexát infiximab
centrální nervo- vý systém	parézy hlavových nervů spinální postižení intracerebrální postižení	prednison 40 mg/den metotrexát azatioprin hydroxychlorochin cyklofosfamid mykofenolát mofetil infiximab aktinoterapie CNS
srdce	A-V blokády komorová fibrilace, tachykardie snížení EF LK (< 35 %)	prednison 30–40 mg/den cyklofosfamid adalimumab trvalá kardiostimulace transplantace
játra	cholestatická hepatitida se symptomy	prednison 20-40 mg/den transplantace
klouby a svaly	artralgie granulomatózní artritida myozitida, myopatie	nesteroidní antirevmatika metotrexát prednison 20-40 mg/den
ledviny	nefritida nefrokalcinóza nefrolitiáza	prednison 20-40 mg/den mofetil mykofenolát infiximab transplantace
hyperkalciurie a hyperkalcemie	únava, nefrolitiáza, nefrokalcinóza	prednison 20-40 mg/den hydroxychlorochin
neuropatie ma- lých vláken	bolest, kognitivní poruchy, depre- se, autonomní dysfunkce	infiximab antidepresiva
chronická únava	dušnost, bolest, deprese	neurostimulancia infiximab

Dávky léků s výjimkou prednisonu viz tabulka 1,

