



Jak poznáme a jak léčíme sarkoidózu

Monika Žurková¹, Vladimíra Lošťáková¹, Petr Jakubec¹, Vítězslav Kolek[†], Eva Kriegová²

¹Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

²Ústav imunologie, LF UP a FN Olomouc

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince středního a staršího věku, nejčastěji ženy starší 40 let. Příznaky, se kterými se může setkat lékař prvního kontaktu, mohou být velmi nespecifické. Nejtypičtější potíže se objevují u akutní formy nemoci, tzv. Löfgrenova syndromu s typickou bilaterální hilovou lymfadenopatií zjišťovanou na skiagramu hrudníku, s negativním tuberkulinovým testem, s výsevem nodózního erytému na bérkách, často provázeném oboustrannou artritidou talokrurálního skloubení. Löfgrenův syndrom má obvykle dobrou prognózu, ve většině případů nastává spontánní remise onemocnění. Při podezření na toto onemocnění je indikováno doplnění skiagramu hrudníku a při patologickém nálezů je vhodné odeslat nemocného k pneumologovi.

Klíčová slova: sarkoidóza plicní, mimoplicní postižení, diagnostika, léčba.

Recognizing and treating sarcoidosis

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown aetiology that typically affects middle-aged and elderly individuals, most commonly women over 40 years of age. The symptoms that a primary care physician may encounter can be very non-specific. The most characteristic complaints occur in the acute form of the disease, Löfgren syndrome, presenting with a typical bilateral hilar lymphadenopathy detected on chest skiagram, a negative tuberculin test, and an eruption of erythema nodosum in the crural region, often accompanied by bi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Monika Žurková, Ph.D., Monika.Zurkova@fnol.cz

Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Med. praxi 2020; 17(4): 241–246

Článek přijat redakcí: 30. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 12. 3. 2020



lateral arthritis of the talocrural joint. Löfgren syndrome is usually associated with a good prognosis, with most cases developing spontaneous remission of the disease. When this disease is suspected, an additional chest skiagram is indicated and, in the case of a pathological finding, it is advisable to refer the patient to a pulmonologist.

Key words: pulmonary sarcoidosis, extrapulmonary involvement, diagnosis, treatment.

Úvod

Sarkoidóza je systémové onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno přítomností granulomatózního zánětu v postižených tkáních (1, 2, 3). Projevuje se typicky nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty (4, 5, 6). Oční a kožní léze jsou nejčastějším projevem mimoplicní formy sarkoidózy, ale může se objevit postižení lymfatických uzlin, pohybového systému a jater. Vzácněji mohou být postiženy slezina, slinné žlázy, srdce, nervový systém, ale i jiné orgány (1). Sarkoidóza je diagnostikována obvykle ve středním a starším věku, nejčastěji jsou postiženy ženy starší 40 let (7). Familiární výskyt je popsán u 4 % případů (5). Prevalence sarkoidózy kolísá mezi 6–213/100 000 obyvatel a je závislá na rase a pohlaví, přičemž afroameričané jsou postiženi častěji. V České republice je uváděna incidence dle údajů ÚZIS 8,5/100 000 a prevalence přes 70/100 000 obyvatel.

Klinické příznaky vedoucí do ordinace lékaře

Sarkoidóza může asi u třetiny nemocných probíhat asymptomaticky. Hilová lymfadenopatie bývá náhodným nálezem při zhotovení skiagramu hrudníku z jiné indikace. V současné době převažují formy symptomatické. Mimoplicní léze bývají často asymptomatické a lze je prokázat cíleným vyšetřením, nebo jde o náhodný nález granulomů v materiálu získaného při odběru tkáně z jiného důvodu.

Nespecifické projevy

Hlavním projevem sarkoidózy mohou být nespecifické projevy, jako je únava, malátnost, subfebrilie a úbytek hmotnosti. Zvýšená tělesná teplota je nejčastěji v pásmu subfebrilií, ale mohou se objevit i horečky až 39–40 °C. Chronická únava je léčebně těžko ovlivnitelná, objevit se mohou také kognitivní poruchy. Klasický obraz akutní formy sarkoidózy, tzv. Löfgrenův syndrom, je charakteristický nálezem bilaterální hilové lymfadenopatie na skiagramu hrudníku, projevy nodózního erytému na přední straně bérců, artritidou v oblasti kotníků, s celkovými příznaky – únavnost, malátnost a febrilie. Typický je negativní kožní tuberkulinový test. Löfgrenův syndrom má dobrou prognózu, se spontánní remisí onemocnění, vzácněji může přejít do některé z chronických forem sarkoidózy.

Laboratorní vyšetření

Vzhledem k tomu, že se jedná o zánětlivé onemocnění, bývají v akutním stadiu zpravidla přítomny laboratorní markery zánětu – zvýšená sedimentace erytrocytů a CRP. Změny v krevním obraze jsou časté, avšak nikoliv specifické. Sekundární anémie se vyskytuje u 4–20 % pacientů, má charakter anémie chronických chorob, hemolytická anémie je vzácná. Leukopenie je častá, bývá asi u 40 % pacientů a souvisí s redistribucí T-lymfocytů do míst aktivního zánětu. Leukopenie při absenci splenomegalie může být známkou postižení kostní dřeně. Z dalších změn v krevním obraze byly zcela ojediněle popsány leuke-



moidní reakce, eozinofilie a trombocytopenie. Při biochemickém vyšetření se může vyskytnout zvýšení hladin sérové alkalické fosfatázy, hyperurikemie, při postižení svalů bývá vyšší kreatinkináza. Nekontrolovaná konverze 25-hydroxycholekalCIFerolu na 1,25-dihydroxycholekalCIFerol (kalcitriol – aktivní vitamin D3) v epiteloidních buňkách granulomu způsobuje změny kalciového metabolismu a vede k hyperkalcemii a hyperkalciurii, která je častější. Endogenní tvorba vitaminu D (expozice slunci v letním období), nebo suplementace vitaminem D vede k zvýšené resorpci kalcia zažívacím traktem. Protizánětlivá léčba glukokortikoidy vede k normalizaci těchto abnormalit (17). Enzym konvertující angiotenzin je produkován epiteloidními buňkami, které jsou součástí granulomů. Sérová koncentrace tohoto enzymu (SACE) může být použita jako ukazatel aktivity onemocnění, senzitivita vyšetření je však celkem nízká, kolem 50 %. Hladina SACE je ovlivněna polymorfismem genu pro tento enzym a je ovlivněna při léčbě ACE inhibitory. Sérová koncentrace solubilního receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R) je sice velmi senzitivní, ale méně specifický ukazatel aktivity monocyto-makrofágového systému. Spolu se sérovou hladinou neopterinu patří k doporučovaným testům u sarkoidózy a ukazuje i rozsah onemocnění a úspěšnost terapie. 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 sarkoidózy ještě nejsou přesně známy. S menší spolehlivostí a malým klinickým významem lze využít i stanovení sérové hladiny tumor nekrotizujícího faktoru (TNF α), hladiny interferonu gama (IFN- γ), hladiny adenosin deaminázy a dalších imunitních parametrů. Změny v elektroforze sérových bílkovin, především hypergamaglobulinemie, je pravidelným nálezem, podobně jako zvýšení hodnot imunoglobulinu IgG, IgA i IgM bez monoklonální gamapatie. Cirkulující imunokomplexy (CIK) bývají zvýšeny u akutní formy. Snížená hod-

nota CH50 svědčí pro aktivaci komplementu. Poměr CD4+/CD8+ T-lymfocytů (imunoregulační index) v krvi dosahuje hodnot 0,8 až 1,0, a je tedy zrcadlovým obrazem situace v tkáních (BALTe – bronchoalveolární tekutině).

Zobrazovací metody

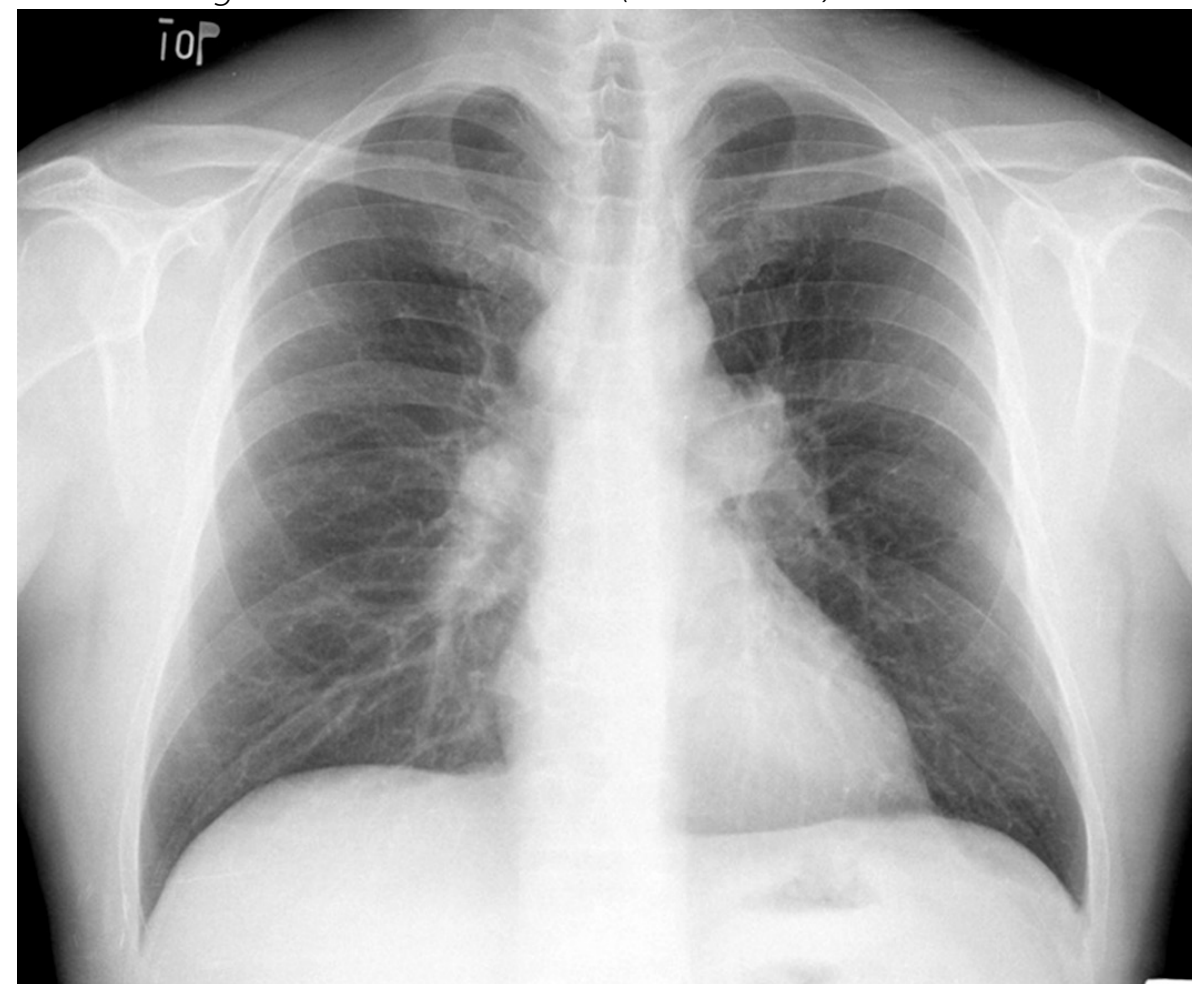
Skiagram hrudníku je základním vyšetřením nejen pro stanovení diagnózy, ale především pro určení stadia onemocnění. Někdy se tak odhalí jinak klinicky asymptomatické onemocnění. Podle nálezů na skiagramu hrudníku rozlišujeme pět stadií sarkoidózy: **Stadium 0:** Na skiagramu hrudníku je zcela normální nález. Pacient může mít mimoplicní formu sarkoidózy. **Stadium I:** Bilaterální hilová lymfadenopatie (BHL) spočívá v symetrickém polycyklickém zvětšení hilových lymfatických uzlin (obrázek 1). 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 (obrázek 2). 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 „útěku do plic“. **Stadium III:** V tomto stadiu jsou patrné změny pouze v plicním parenchymu bez zvětšení nitrohrudních uzlin, převládá retikulonodulace bez výraznějších fibrózních změn (obrázek 3).

Stadium IV: Změny v plicním parenchymu mají charakter plicní fibrózy, dochází k rozšíření mediastina, tvorbě bul, defigurace cév, bronchiektazií a splývavých zastínění (obrázek 4). 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) (obrázek 5) představuje v současné době jedno z rozhodujících vyšetření při plicní lokalizaci sarkoidózy, protože zásadně upřesňuje posouzení aktivity a především rozlišení stadií III a IV. 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). MR je využívána při diagnostice sarkoidózy srdce, kde nahradila dříve používanou thaliovou scintigrafii. Sonografické vyšetření bývá využíváno především při vyšetření břicha (hepatosplenomegalie, postižení parenchymu ledvin sarkoidózou, nefrolitiáza apod.). Na krku bývá sonografické vyšetření používáno k posouzení krční lymfadenopatie. Pozitronová emisní tomografie (PET/CT vyšetření) s fluorodeoxyglukózou se používá při posuzování rozsahu mimoplicního postižení a stanovení aktivity nemoci. Fluorodeoxyglukóza se vychytává v jednotlivých lokalizacích s aktivním zánětem. Významné je použití PET/CT vyšetření při vyšetření srdce, mimoplicních uzlin a u stadia IV, kde může prokázat perzistující aktivitu procesu. Dříve používanou galiovou scintigrafii využívající akumulace ^{67}Ga -citrátu v aktivních ložiscích sarkoidózy v současné době zcela nahradila PET/CT.

Funkční vyšetření plic

Porucha plicních funkcí je přítomna asi u 20–30 % pacientů ve stadiu I a až u 80 % pacientů s vyšším stadiem onemocnění. Vyšetření difúzní kapacity plic (DLCO) 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 restriční poruchu se snížením vitální kapacity (VC), avšak i při poměrně rozsáhlém radiologickém nálezů nemusí ke snížení VC dojít. U stadia I bývá vitální kapacita prakticky vždy normální. U stadií II, III a IV

Obr. 1. Skiagram hrudníku – stadium I (archiv autora)

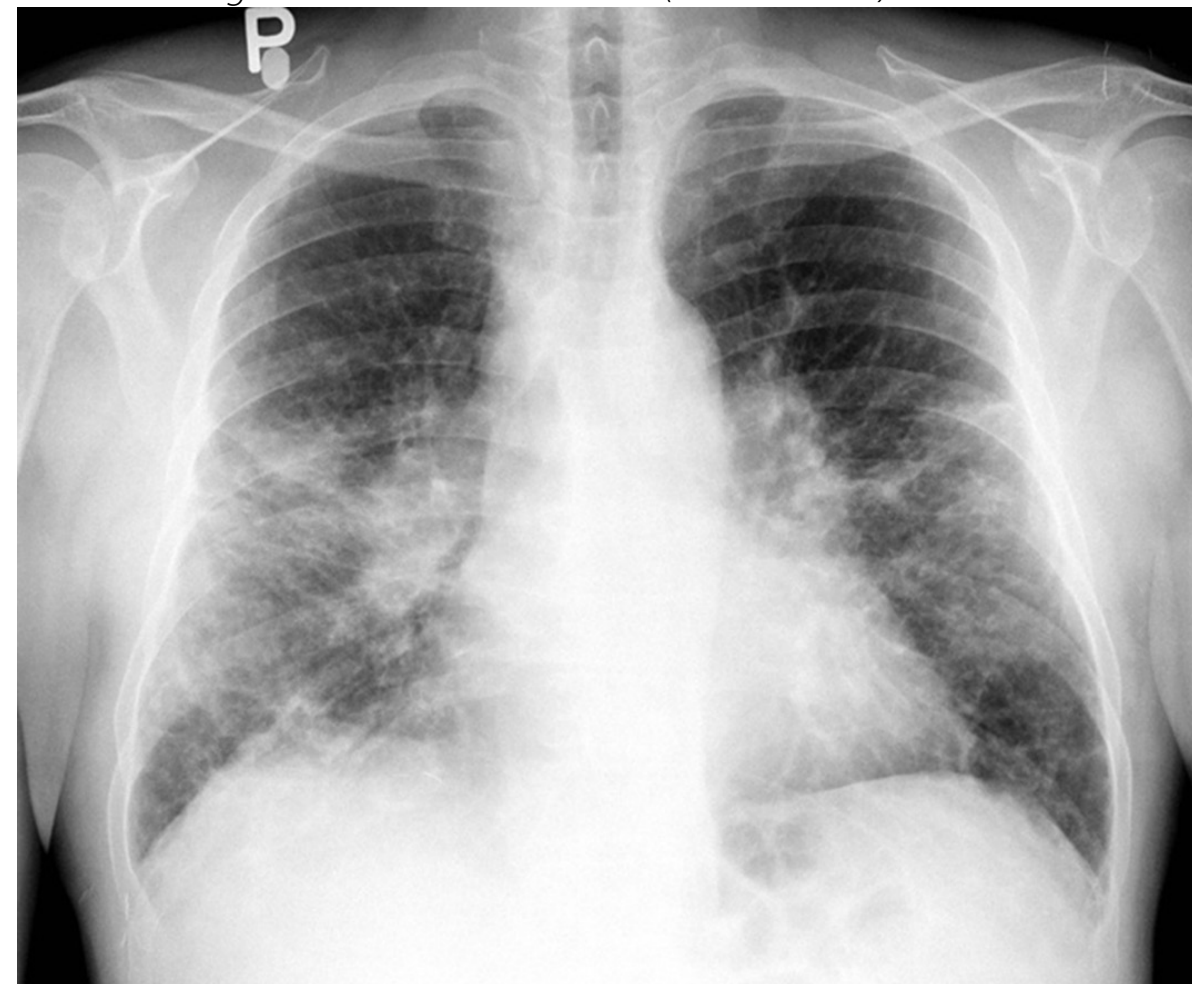


bývá snížena až v 70 % případů. Poměrně často bývá přítomna i porucha obstrukčního typu. Spíše v pokročilejších stádiích onemocnění se kombinuje s restrikcí (až u 50 % pacientů). Může jít o postižení periferních dýchacích cest (small airway disease) a bronchiální hyperreaktivitu. Obstrukční ventilační 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 u pacientů s významnou alterací plicních funkcí.

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 (8, 9, 10). Bronchiální sliznice bývá hyperemická, tracheální karina i kariny hilové mohou být otupeny z důvodu útlaku zvětšenými uzlinami (obrázek 6). 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+ T lymfocytů v BALTe je výrazně zvýšen a může dosahovat hodnot 6,0–10,0, zvýšení nad 3,5 se považuje za nález podporující diagnózu sarkoidózy (8, 9, 10, 11). Normální nebo nižší poměr CD4+/CD8+ T lymfocytů však diagnózu sarkoidózy nevylučuje. V cytologickém obraze můžeme vidět četnější vícejaderné a mnohoaderné buňky, typickým nálezem jsou epiteloidní buňky. Diagnóza sarkoidózy by měla být pod-

Obr. 2. Skiagram hrudníku – stadium II (archiv autora)



pořena histopatologickým vyšetřením (obrázek 7). V souladu s klinickým obrazem volíme místo odběru bioptického vzorku. Při postižení plicního parenchymu je preferována transbronchiální biopsie (TBB) prováděná endoskopickou cestou. Výtěžnost tohoto vyšetření se pohybuje mezi 40 a 60 % a je závislá na zkušenostech bronchologa. Riziko komplikací výkonu je nízké. Pozitivní výsledky bývají i u stadia I. Metoda kryobiopsie je u sarkoidózy vhodná v pozdních stádiích onemocnění a v diferenciální diagnostice hypersenzitivní pneumonie nebo idiopatických intersticiálních pneumonií. Má sice o něco vyšší diagnostickou výtěžnost, ale i vyšší výskyt

komplikací. Granulom může být zachycen i v biopsii bronchiální sliznice, i při normálním endoskopickém nálezu.

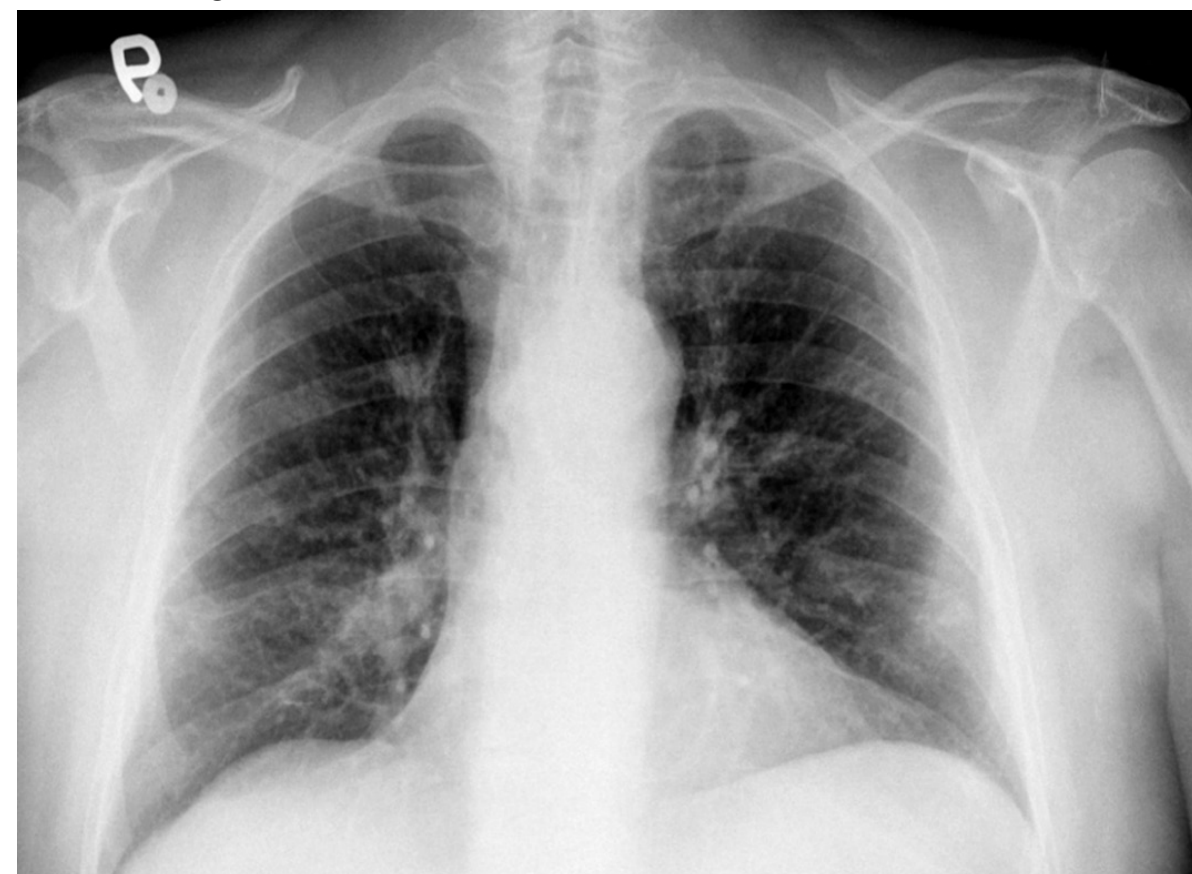
Videoasistovaná torakoskopická biopsie (VATS) je indikována až při neúspěchu bronchoskopických metod. Při nálezu hilové lymfadenopatie v kontextu celkových projevů je většinou dostačující zhodnotit význam cytologického průkazu epiteloidních buněk z pertracheálního či perbronchiálního punktátu uzlin pod kontrolou endobronchiálního ultrazvuku (EBUS). Granulom lze výjimečně nalézt při zpracování punktátu metodou cytobloku. Mediastinoskopie se provádí jen při diferenciatně diagnostických pochybnostech, zda se nejedná o lymfom nebo jiné postižení mediastinálních uzlin. Bioptický materiál lze získat i z jiných postižených míst, především z periferních uzlin, kůže, bukalní 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.

Histopatologický průkaz onemocnění není vždy možný. 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 nálezu jen u 52 %. U pacienta s Löfgrenovým syndromem, bilaterální hilovou lymfadenopatií, nodózním erytémem, s teplotami a artralgiemi, není histologické ověření diagnózy vyžadováno, pokud dochází k spontánnímu ústupu změn.

Diagnostika sarkoidózy

Diagnózu sarkoidózy lze postavit na typickém klinickém obrazu, histologickém průkazu nekazeifikujících granulomů a současném vyloučení

Obr. 3. Skiagram hrudníku – stadium III (archiv autora)



jiných onemocnění s obdobným klinickým a histologickým obrazem. Optimální diagnosticko-terapeutická úvaha zahrnuje: potvrzení diagnózy, stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení a posouzení aktivity onemocnění (neaktivní, stabilizované, progredující).

Příznaky postižení jednotlivých orgánů

Plíce jsou postiženy u více než 90 % pacientů se sarkoidózou. Dušnost, suchý kašel a bolesti na hrudníku jsou přítomny u jedné třetiny až jedné poloviny pacientů. Hemoptýza je neobvyklá, paličkovité prsty a poslechový nález krepitu jsou vzácným nálezem. Z dalších manifestací je



možný pleurální výpotek, chylotorax, pneumotorax, ztlustění pleury s kalcifikacemi, kalcifikace uzlin a dutinové formace. Za akutní projev sarkoidózy se také považuje tzv. sarkoid v jizvě (zčervenání a zduření starých jizev). Průběh nemoci je pozvolný, postupně a nenápadně nastupují respirační i jiné orgánové příznaky. Onemocnění s postižením plic častěji vyžaduje léčbu a jeho prognóza je horší. Za chronické se onemocnění většinou považuje, trvá-li aspoň dva roky.

Přehled mimoplicního postižení

Horní dýchací cesty

Jedná se o postižení nosu, vedlejších nosních dutin, tonzil, laryngu.

Sarkoidóza kůže

Kožní postižení je pozorováno zhruba u 25 % pacientů. Akutní sarkoidóza nebo vzácněji i recidivy onemocnění jsou asociovány s erythema nodosum (EN). Charakteristickým projevem EN jsou zpravidla symetrická, indurovaná palpačně bolestivá ložiska, lokalizovaná obvykle na bérkách, méně často na předloktích a rukou. Chronická sarkoidóza může mít pestré kožní projevy. Mezi nejčastější patří subkutánní uzly, nebo červenohnědé papuly, tzv. malouzlová nebo velkouzlová kožní forma sarkoidózy, k jejichž výsevu dochází nejčastěji v obličeji, na pažích nebo trupu. Dalším projevem chronické formy sarkoidózy může být tzv. lupus pernio (obrázek 8).

Oční postižení

Oční postižení při sarkoidóze bývá udáváno u 10–80 % pacientů. Může být postižena jakákoliv část oka i orbity, nejběžnější je však uveitida a konjunktiviti-

da. Chronická uveitida může vést k adhezím mezi duhovkou a čočkou, může být komplikováno kataraktou, glaukomem nebo atrofií optického nervu, které mohou vést až ke slepotě.

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. Lymfadenopatii obvykle doprovází i splenomegalie zjištělná sonografickým vyšetřením.

Sarkoidóza nervové soustavy

Klinicky manifestní postižení nervové soustavy je patrné u méně než 10 % případů. Granulomatózní proces může vzácně postihovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Nejčastější porucha je obrna obličejového nervu.

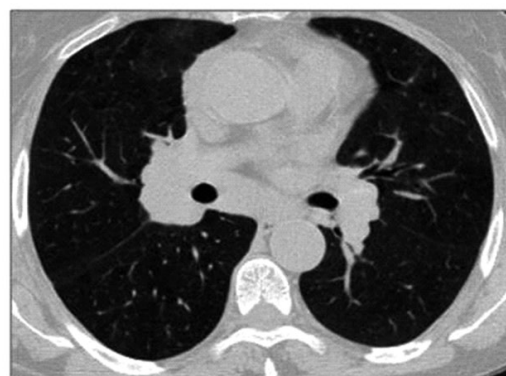
Sarkoidóza srdce

Klinické známky postižení srdce jsou přítomny asi u 5 % pacientů se sarkoidózou. Nejčastějším projevem jsou arytmie od benigních extrasystol, přes atrioventrikulární blokády vyššího stupně až po náhlé úmrtí. Plicní hypertenze (PH) u sarkoidózy je potenciálně život ohrožující komplikací, která výrazně ovlivňuje strategii léčby i další prognózu onemocnění. Frekvence PH u sarkoidózy je v rozmezí 1–28 %.

Sarkoidóza jater

Při cíleném bioptickém vyšetření lze prokázat granulomy v játrech až u 50–80 %, zatímco při fyzikálním vyšetření lze zjistit hepatomegalii pouze

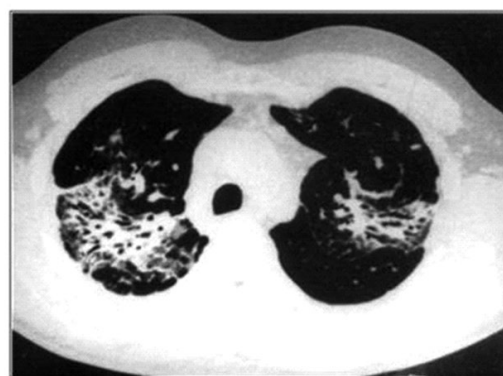
Obr. 5. HRCT nálezy jednotlivých stadií sarkoidózy (archiv autora)



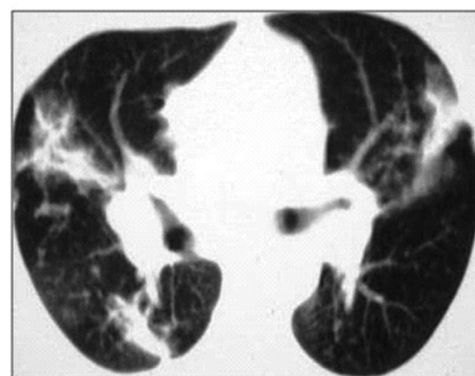
Stadium I.



Stadium II.



Stadium III.



Stadium IV.

u méně než 20 % nemocných. Jaterní selhávání nebo zvýšení mortality v důsledku jaterní dysfunkce jsou vzácnou komplikací sarkoidózy, rovněž portální hypertenze se vyskytuje velmi vzácně.

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. Symptomatická myopatie v rámci sarkoidózy není obvyklá.

Sarkoidóza gastrointestinálního traktu (GIT)

Incidence postižení GIT je nižší než 1 % případů. Relativně nejčastěji je postižen žaludek, méně pak jícen, appendix, rektum a pankreas.

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 6 % pacientů. Asi u 40 % pacientů potíže a zvětšení příušní žlázy spontánně odezní.

Sarkoidóza pohlavního a močového ústrojí

Asymptomatické granulomy se mohou vyskytovat ve všech pohlavních orgánech u žen, včetně prsu. Sarkoidóza dělohy představuje extrémně vzácnou lokalizaci, bývá popisován u méně jak 1 % případů. Mužské pohlavní ústrojí nebývá běžně postiženo a obvykle imituje testikulární malignitu. Postižení močového měchýře nebylo popsáno. Pochybuje se i o sarkoidóze penisu. 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.

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 a příštítná tělíska.

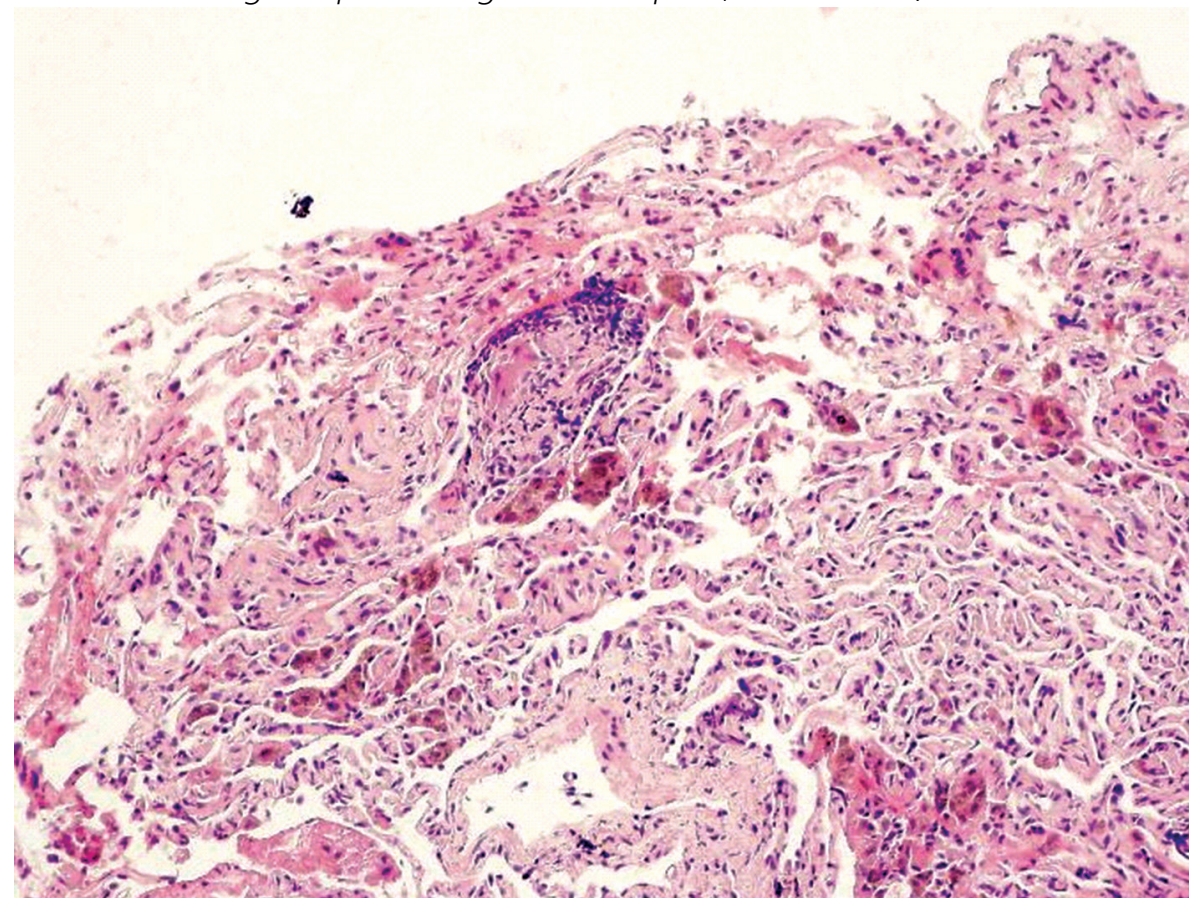
Obr. 6. Endoskopický nález – uzávěr laterálního segmentu středního lobárního bronchu zvětšenými uzlinami (archiv autora)



Léčba sarkoidózy

Při rozhodování o léčbě sarkoidózy je nutno přihlídnout k tomu, že etiologie nemoci je neznámá, takže kauzální léčba neexistuje, a dále k tomu, že onemocnění často ustupuje spontánně (3, 12, 13). Vždy je potřeba individuálně posoudit rozsah nemoci, závažnost symptomů a riziko progresu, ale také riziko možných vedlejších účinků léčby. V praxi je léčeno asi 40–60 % nemocných, reálná potřeba léčby je však zřejmě menší. Panuje všeobecná shoda, že asymptomatické případy stadia 0 a I není třeba léčit. Za jednoznačnou indikaci k léčbě se považují symptomatické formy (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) stadií II, III a IV. Z dalších indikací je to

Obr. 7. Histologie – epiteloidní granulom v plicí (archiv autora)



plicní hypertenze, perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie, postižení oka, srdce, neurosarkoidóza, deformující sarkoidóza kůže a jiné závažné orgánové změny. Terapeutickým problémem zůstávají celková slabost a chronická únava. V mnoha případech se doporučuje se zahájením léčby vyčkat a sledovat aktivitu onemocnění a ovlivnění kvality života. Perzistující a progredující symptomatická plicní sarkoidóza s poruchami funkcí a mimoplicní aktivní léze jsou indikací k léčbě. **Perorální glukokortikoidy** zůstávají lékem první volby. Dle mezinárodních doporučení je iniciální dávka 20–40 mg prednisonu denně (3, 12, 13). Počáteční efekt léčby lze očekávat během prvních 6 týdnů a vyhodnocuje se obvykle

po 3–6 měsících. Při pozitivní léčebné odezvě se dávka prednisonu pomalu snižuje na 5–10 mg denně, celková doba podávání se pohybuje mezi 9–12 měsíci. Vysazování léčby by mělo být velmi pomalé. **Lokální terapie glukokortikoidy** 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 glukokortikoidy** jsou alternativou při lehkém plicním postižení s izolovaným snížením difúzní plicní kapacity nebo při výrazném kašli. **Intravenózní pulzní podání glukokortikoidů** je indikováno u těžkých progredujících forem nebo u neurosarkoidózy. Pokud není možné udržení remise dávkami prednisonu nižšími než 10 mg/den, je indikováno podání glukokortikoidy šetřící léky II. linie. **Methotrexát** je podáván jedenkrát týdně v dávce 10–15 mg současně s kyselinou listovou 5–10 mg 1× týdně, ta je podávána následující den po podání methotrexátu (14). **Hydroxychlorochin** je antimalarikum s imunomodulačním efektem. Je používán zvláště u pacientů s hyperkalcemií, kožním a neurologickým postižením. **Azatioprin, leflunomid** nebo **mykofenolát mofetil** jsou dalšími imunosupresivy, které lze využít v léčbě chronických a multiorgánových forem onemocnění. **Leflunomid** je doporučován při intoleranci methotrexátu. Ojedinelé jsou zkušenosti s cyklosporinem A a takrolimem. **Cyklofosfamid** lze použít ve formě intravenózního pulzního podání v léčbě neurosarkoidózy. Biologická léčba – léčba III. linie je vhodná při selhání léků druhé linie, nebo jejich intoleranci, nebo při refrakterní formě nemoci. **Infliximab** má klinický efekt při léčbě lupus pernio a jeho podání vede ke zlepšení plicních funkcí (15, 16). Byl efektivní u vážných forem neurosarkoidózy, refrakterních k podání cyklofosfamidu. Dalším zkoušeným lékem je **abatacept**, fúzní protein, který ovlivňuje prostřednictvím CTLA-4 snížení

Obr. 8. Kožní postižení u sarkoidózy (zdroj: <http://www.writeopinions.com/ulcerative-sarcoidosis>)



produkce Th 1 cytokinů (TNF α , IL-2, IL-6 a INF γ). Antifibrotika (pirfenidon) jsou zkoušena při přechodu do plicní fibrózy (17).

Závěr

Sarkoidóza i v 21. století představuje mysteriózní problém současné medicíny. Nejde však o onemocnění raritní a je třeba na něj myslet i v každodenní praxi. Znalost mnohotvárných projevů sarkoidózy přesahuje možnosti jednoho oboru, proto se jeví optimální mezioborová spolupráce. Mnoho tváří sarkoidózy je výzvou pro další generace genetiků, imunologů, patologů a biologů, aby zkoumali vztahy příčiny a následků vzniku granulomu. Po objasnění příčiny bude reálná nejen personalizovaná léčba,



která zabrání progresi, ale i prevence nemoci (18). Optimální diagnosticko-terapeutická úvaha zahrnuje: potvrzení diagnózy, stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení a posouzení aktivity onemocnění (neaktivní, stabilizované, progredující). Skiagram hrudníku zůstává základním vyšetřením a je potřeba jej provádět i při mimoplicních a systémových nespecifických

příznacích. Důležité je vyšetření relativně specifických biomarkerů v krvi a zásadní význam má výpočetní tomografie s vysokým rozlišením.

*Věnováno památce mého učitele pana
prof. MUDr. Vítězslava Kolka, DrSc.*

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. ARJ-CCM, 2011; 183: 573–581.
4. Kolek V, et al. Sarkoidóza. Známé a neznámé. Grada: Praha; 1998.
5. 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.
6. Baughman RP, Field S, Costabel U, et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. Ann Am Thor Soc. 2016; 13(8) 201511–760OC.
7. Pastorová B, Kolek V, Žurková M, et al. Stud Pneumol Pthiseol 2018; 78: 107–111.
8. 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.
9. Facco M, Cabrelle A, Teramo A. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. Thorax. 2011; 66: 144–150.
10. Huang H, Lu Z, Jiang C. Imbalance between Th17 and Regulatory T-Cells in Sarcoidosis. Int. J. Mol. Sci. 2013; 14: 21463–21473.
11. Costabel U, Bross KJ, Guzman J, Nilles A, Ruhle KH, Matthys H. Predictive value of bronchoalveolar T-cell subsets for course of pulmonary sarcoidosis. Ann NY Acad Sci. 1986; 465: 418–423.
12. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. Sarcoid Vasc Dif Lung Dis 2017; 34: 280–282.
13. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: A delphi consensus study. Respiratory Medicine, 2010; 104: 717–723.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Pirfenidone for Progressive Fibrotic Sarcoidosis(PirFS) – full text na <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03260556>
18. Kolek V, et al. Sarkoidóza, nemoc mnoha tváří. Maxdorf 2019.