

# Plaučių sarkoidozė

**Doc. habil. dr. Edvardas Danila**

VU Medicinos fakulteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika,  
VUL Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Reikšminiai žodžiai:** bronchoskopija, bronchoalveolinis lavažas, granuloma, sarkoidozė.

**Santrauka.** Straipsnyje aptariami naujais su plaučių sarkoidoze susiję klausimai. Remiantis naujausiais mokslo duomenimis ir autoriaus asmenine patirtimi, analizuojama ligos patogenezė, diagnostika, gydymas ir kiti klausimai.

Sarkoidozė yra nežinomos kilmės granulominė liga, pažeidžianti tarpuplaučio limfmazgius, plaučius ir daugelį kitų organų [1]. Sergamumas sarkoidoze skirtingas, bet Europoje sarkoidozė yra dažniausiai diagnozuojama nežinomos kilmės intersticinė plaučių liga [2]. Manoma, kad po astmos ji yra antra pagal dažnumą jaunų suaugusiųjų plaučių liga [3]. Tikslus sergamumas sarkoidoze Lietuvoje nežinomas.

Sarkoidozė labai plačiai tiriama įvairiais aspektais, bet daugelis klausimų iš esmės lieka neatsakyti [4]. Šiame straipsnyje apžvelgiami svarbiausių pastaraisiais metais atliktų mokslinių tyrimų, kurie galėtų būti svarbūs klinikinei praktikai, duomenys.

## ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Sarkoidozės kilmę mėginama išsiaiškinti jau labai seniai. Tačiau net ir šiuolaikinių tyrimų, įvairių tyrėjų atliktų naudojant modernias technologijas, rezultatai skirtingi. Įvertinus visumą tyrimų matyti, kad potencialių kandidatų (infekcinių ir neinfekcinių antigenų) būti sarkoidozės priežastimi buvo ir yra labai daug, bet įvairiose šalyse ir vietovėse jie nevienodi [5]. Skirtingų rasių ir tautybių žmonėms sarkoidozė pasireiškia savitai [6–9]. Šio straipsnio autoriaus nuomone, akivaizdu, kad sarkoidozė, panašiai kaip astma ir kai kurios kitos ligos, tėra sindromas, kurį lemia savita žmogaus imuninės sistemos reakcija (atsakas) į antigeną ar antigenus. Šis atsakas priklauso nuo genetinių ypatumų, epigenomo būklės ir išorės veiksnių sąveikos [5]. Didelė sarkoidozės klinikinės ir radiologinės raiškos įvairovė, neunikalus morfologiniai pažeistų organų pokyčiai ir skirtinga ligos prognozė yra svarūs ši požiūrį palaikantys argumentai.

## DIAGNOSTIKA

Dažniausiai ligos diagnozė grindžiama savitais, tik jai būdingais požymiais arba nespecifinių požymių visuma. Sarkoidozė neturi nė vieno atskiro unikalaus požymio, būdingo tik jai [10]. Visų pirma klinikiniai simptomai. Sarkoidozė gali būti besimptomė, pasireikšti lėtiniais kvėpavimo takų (kosuliu ir dusuliu) ar kitų organų (odos, sąnarių, akių, seilių liaukų ir kt.) pažeidimo simptomais. Mūsų pastebėjimu, Lietuvos populiacijoje sarkoidozė dažniausiai kliniškai pasireiškia ūmine forma, vadinamuoju Lefgreno sindromu (mazgine eritema, čiurnos sąnarių uždegimu ir karščiavimu) arba jos eiga būna besimptomė [11]. Abiem atvejais šeimos gydytojams, kurie santykinai retai susiduria su tokiais ligoniais, kyla nemažai diagnozavimo sunkumų. Pirmuoju atveju pacientai dažniausiai siunčiami dermatologo, reumatologo ar net chirurgo konsultacijos. Labai dažnai ligoniai pradedami empiriškai (nepatikslinus diagnozės) gydyti gliukokortikosteroidais. Antruoju atveju asmeniui, kuriam nėra klinikinių ligos požymių, nustačius padidėjusių tarpuplaučio limfmazgių (I rentgeninė sarkoidozės stadija), įtariama neoplazija, ir jie siunčiami atlikti chirurginių procedūrų (operuoti ar kt.), arba, aptikus dauginių smulkių židinių plaučiuose (III rentgeninė sarkoidozės stadija), įtariama tuberkuliozė ir ligoniai pradedami empiriškai nuo jos gydyti. Visais atvejais empirinis gydymas ir delsimas siūsti specialiujų tyrimų dar pasunkina ligos diagnostiką.

Nustatėme, kad sarkoidozei kompiuterinės plaučių tomografijos vaizduose buvo būdingas vadinamasis perilimfinis (šalia bronchiovaskulinio pluoštelio, tarpuskiltelinių pertvarėlių ir pleuros) židinių išsidėstymas anterinėje plaučių skiltelėje [12].

Kaip minėta, sarkoidozė neturi unikalių, tik jai būdingų požymių, todėl jos diagnozė turi būti pagrįsta visuma simptomų ir tyrimų duomenų. 1998 m. paskelbti skaičiavimai parodė, kad, esant simetriškai padidėjusiems tarpuplaučio ar plaučių šaknų limfmazgiams, kai nėra klinikinių simptomų arba yra ūminės sarkoidozės klinikinių simptomų, sarkoidozės tikimybė – apytikriai 99,95 proc. [13]. Vėlesnių diskusijų metu buvo pareikšta, kad iš tikrųjų šis procentas (t. y. sarkoidozės tikimybė) yra didesnis [14]. Kita vertus, mazginė eritema, stambiųjų sąnarių (dažniausiai čiurnų) uždegimas ir karščiavimas esant simetriškai padidėjusiems tarpuplaučio limfmazgiams taip pat labai būdingi sarkoidozei [15].

Mes manome, kad, įtarus sarkoidozę, visada reikėtų atlikti bronchoskopiją. Pirmasis tyrimas turėtų būti atidi gleivinės apžiūra ir bronchoalveolinis lavžas (BAL). Jei bronchoskopijos metu pastebima sarkoidozei būdingų smulkių gleivinės mazgelių ar kitų uždegimo požymių, būtina atlikti bronchų gleivinės žnyplinę biopsiją. Bronchoskopijos metu gautas BAL skystis turėtų būti kruopščiai ištirtas (atlikta mikroskopija, pasėlis į specialias terpes tuberkuliozės mikobakterijoms (TM) auginti, CD4 ir CD8 T limfocitų tyrimas tėkmės citometru).

BAL skysčio ląstelių sudėtis atspindi alveolitą (I sarkoidozės patogenezės stadiją). Mes nustatėme, kad tik 7 proc. sarkoidoze sirgusių asmenų BAL skysčio ląstelių sudėtis buvo normali [16]. BAL skysčio ląstelių pokyčiai priklausė nuo sarkoidozės rentgeninės stadijos [17] ir klinikinių simptomų [18]. Nustatėme, kad optimalus ribinis diagnostinis BAL skysčio CD4/CD8 santykis nesant klinikinių simptomų (jautrumas – 62 proc., specifiskumas – 90 proc.) ir esant klinikinių ligos simptomų (jautrumas – 84 proc., specifiskumas – 93 proc.) yra atitinkamai 3,5 ir 4,0. Didėjant rentgeninei stadijai, optimalaus ribinio diagnostinio CD4/CD8 santykio jautrumas mažėja [16]. Iš esmės mūsų tyrimo rezultatai sutapo su kitų tyrėjų [19–23]. Labai svarbu turėti omenyje, kad gydymas gliukokortikosteroidais sumažina diagnostinio CD4/CD8 santykio jautrumą, todėl sarkoidozės diagnostika gali būti sudėtingesnė [16].

Vis dėlto retais atvejais sarkoidozei būdingi BAL skysčio pokyčiai pasitaiko sergant kitomis ligomis. Mūsų duomenimis, jų nustatyta tik 6,2 proc. kitomis ligomis sirgusių, kuriems buvo atliktas BAL skysčio imuninis tyrimas [16]. Taigi matyti, kad BAL skysčio tyrimas labai svarbus sarkoidozės diagnostikai, bet nėra absoliutus.

Bronchų gleivinės ar plaučių biopsinėje medžiagoje rastos granulomos atspindi antrąją (granulomų) sarkoidozės patogenezės stadiją. Deja, gigantiškųjų ląstelių granuloma be nekrozės taip pat nėra išimtinai sarkoidozės požymis. Granulominio uždegimo požymių aptikome ne tik sergantiems sarkoidoze, bet ir sergantiems tuberkulioze, egzogeniniu alerginiu alveolitu, neoplazija (plaučių adenokarcinoma, limfoma, mieloma), esant vaskulito ir grybelio pažeistiems plaučiams [24, 25]. Sergantiems sarkoidoze ir tuberkulioze

pasitaikė granulomų be nekrozės ir su nekroze. Dėl santykinai didelio tuberkuliozės paplitimo Lietuvoje epitelioidinių granulomų specifiskumas sarkoidozei diagnozuoti mažesnis negu kitose šalyse. Nustatėme, kad granulomų be nekrozės jautrumas sarkoidozei diagnozuoti buvo 94 proc., o specifiskumas – 85 proc. [26]. Kiti tyrėjai [27] taip pat aiškiai pabrėžia, kad imuninė granuloma be nekrozės nėra patognominė sarkoidozei. Mūsų patirtis rodo, kad tais atvejais, kai ligoniams, kuriems įtarus tuberkuliozės buvo empiriškai skiriama vaistų nuo tuberkuliozės, o bronchologinis tyrimas atliktas tik suabejojus diagnoze, sarkoidozės ir tuberkuliozės diferencinė diagnostika dažnai tampa neįmanoma. Todėl ji būna tik sindrominė – granulominis pneumonitas [28]. Labai svarbu, kad pacientas būtų gydomas tik atlikus visus būtinus tyrimus, o sarkoidozės diagnozė turi būti grindžiama būdingų požymių ir tyrimo duomenų deriniu [29].

Būdingiausi sarkoidozės požymiai (nebūtinai turi būti visi), kuriais turėtų būti pagrįsta sarkoidozės diagnozė yra šie: *klinikiniai simptomai* – 1) besimptomė eiga, 2) mazginė eritema, čiurnos sąnarių uždegimas ir karščiavimas; *radiologiniai požymiai* – 1) (beveik) simetriškai padidėję tarpuplaučio limfmazgiai, 2) (beveik) simetriškai padidėję tarpuplaučio limfmazgiai ir dauginiai smulkūs perilimfiškai antrinėje plaučių skilteleje išsidėstę (daugiau viršutinėse plaučių dalyse) židiniai, 3) dauginiai smulkūs perilimfiškai antrinėje plaučių skilteleje išsidėstę (daugiau viršutinėse plaučių dalyse) židiniai; *BAL skysčio ląstelių sudėties pokyčiai* – padidėjęs (didesnis kaip 25 proc.) limfocitų skaičius ir CD4/CD8 T limfocitų santykis (didesnis kaip 3,5), makrofagų limfocitų rozetės, gigantiškosios daugiabranduolės ląstelės; *bronchų ar plaučių biopsinės medžiagos radiniai* – gigantiškųjų epitelioidinių ląstelių granuloma be nekrozės. BAL skystyje ir (ar) biopsinėje medžiagoje nerandama TM ir vėžio ląstelių. Tačiau visada būtina ligonį toliau stebėti ir, jei būtina, pakartotinai tirti [30].

## LIGOS EIGA IR GYDYMAS

Sarkoidozės eiga gali būti įvairi – visą laiką stabili, su minimaliais klinikiniais simptomais ar be jokių simptomų; įvykti savaiminė ligos remisija, dažniausiai sergant ūmine sarkoidoze (per 1–3 mėnesius); rečiau – laipsniškas progresavimas arba banguojanti (su pablogėjimo ir remisijos epizodais).

Dėl skirtingos įvairių ligonių sarkoidozės eigos standartinio gydymo nėra. Bendrosios rekomendacijos tokios: 1) jei ligonio būklė nėra labai sunki (nėra sunkaus kvėpavimo funkcijos sutrikimo, akių ar gyvybei pavojingo kitų organų pažeidimo), neskubėti pradėti gydyti, bet atlikti išsamų plaučių funkcijos tyrimą (įskaitant plaučių talpų ir dujų difuzijos); 2) ligonį dispanserizuoti ir reguliariai kartoti plaučių funkcijos ir plaučių rentgeninį tyrimus. Jei kelių tyrimų duomenys rodo plaučių funkcijos blogėjimą, su ligoniu aptarti galimą gydymo naudą ir nepageidaujamo vaistų poveikio riziką; 3) negydyti gliukokortikosteroidais li-

gonių, kuriems yra ūminės sarkoidozės simptomų, visų rentgeninių stadijų ligonių, kuriems nėra ligos klininių simptomų, o plaučių funkcijos sutrikimas yra nesunkus; 4) skirti sistemškai veikiančių gliukokortikosteroidų (geriamojo prednizolono ar kito vaisto), kai yra sunkus ar progresuojantis plaučių funkcijos pažeidimas, akių pažeidimas, gyvybei pavojingas kito organo pažeidimas. Ši mūsų praktika iš esmės sutampa su kitų autorių rekomendacijomis [9, 31–34].

Mūsų patirtis rodo, kad gydyti reikia tik nedaugelį ligonių. Daugumos sarkoidoze sergančių ligonių plaučių funkcija būna nesutrikusi ar jos pažeidimas nesunkus. Daliai ligonių dujų difuzija plaučiuose palaipsniui pamažu blogėja. Tačiau šis blogėjimas dažniausiai yra kliniškai nereikšmingas ar mažai reikšmingas ir yra mažesnė blogybė negu nepageidaujamas gliukokortikosteroidų poveikis. Nepalankus gliukokortikosteroidų poveikis apima kaulų retėjimą, kaulų lūžius, dantų iškritimą, kraujosruvas, raumenų silpnumą, sumažėjusį atsparumą infekcijai ir daugelį kitų [35].

## PROGNOZĖ IR STEBĖJIMAS

Apskritai sarkoidozės prognozė dažniausiai gera, palankiausia – sergantiems ūmine sarkoidoze (Lefgreno sindromu) ir besimptomiams ligoniams (ypač I rentgeninės stadijos). Blogiausia III ir IV stadijos sarkoidozės prognozė, kai yra lėtinių kvėpavimo takų simptomų ir plaučių funkcija blogėja.

## LITERATŪRA

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736–55.
- Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: clinical manifestations, staging and therapy (part II). *Respir Med.* 1998;92:140–9.
- Rothkrantz-Kos S, van Dieijen-Visser MP, Mulder PGH, Drent M. Potential usefulness of inflammatory markers to monitor respiratory functional impairment in sarcoidosis. *Clin Chem.* 2003;49:1510–7.
- Martin II WJ, Iannuzzi MC, Gail DB, Peavy HH (2004). Future directions in sarcoidosis research. Summary of an NHLBI working group. *Am J Respir Crit Care Med* 170:567–571.
- Luisetti M, Beretta A, Casali L (2000). Genetic aspects in sarcoidosis. *Eur Respir J* 16: 768–780.
- Torrington KG, Shorr AF, Parker JW. Endobronchial disease and racial differences in pulmonary sarcoidosis. *Chest*, 1997; 111: 619–622.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, Depalo L, Hunninghake G, Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud GL, Cherniak R (2001). Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1885–1889.
- Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N (2002). Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 8(5): 424–428.
- Thomas KW, Hunninghake GW (2003). Sarcoidosis. *JAMA* 289: 3300–3303.
- Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med.* 2006;82:494–9.
- Danila E, Aleksionienė R, Bernotienė E, Nargėla RV, Rimševičienė VV, Šatkauskas B, Šileikienė V, Švedas V, Zablockis R. Dažniausiomis intersticinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių klininiai simptomai ir plaučių funkcijos būklė. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2162–2166.
- Danila E, Dementavičienė J. Radiologinių pokyčių reikšmė intersticininių plaučių ligų diferencinei diagnostikai. Sveikatos mokslai 2009; 19: 2166–2172.
- Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis. *Chest* 1998; 113: 147–153.
- Reich JM. Clinical diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2000; 118:1838.
- Costabel U (2001). Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 18(Suppl 32): 56s–68s.
- Danila E, Norkūnienė J, Jurgauskienė L, Malickaitė R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009; DOI:10.1111/j.1752-699X.2008.00125.x: 1–8.
- Danila E, Jurgauskienė L, Malickaitė R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Adv Med Sci* 2008; 53: 228–233.
- Danila E, Jurgauskienė L, Norkūnienė J, Malickaitė R. BAL fluid cells in

Ligonių stebėjimo periodiškumas ir trukmė individualūs. Mūsų patirtis rodo, kad sergančius ūmine sarkoidoze bei I stadijos ligonius be klininių simptomų gydytojui pulmonologui pakanka stebėti iki 3 metų (kas 3–12 mėnesių), o sergančius II–IV stadijos liga nuolatos, išskyrus tuos, kuriems įvyko visiška židinių ar infiltratų rezorbcija ir nereikia skirti gydymo remisijai išlaikyti.

## APIBENDRINIMAS

Sarkoidozė gali pasireikšti įvairiai. Liga neturi absoliučių diagnostikos kriterijų, todėl diagnozė turi būti pagrįsta visuma kelių simptomų ir tyrimų rezultatų. Empirinis gydymas labai apsunkina sarkoidozės diagnostiką. Sisteminio poveikio gliukokortikosteroidų rekomenduojama skirti tik tada, kai yra sunkus ar progresuojantis plaučių funkcijos pažeidimas, akių pažeidimas, gyvybei pavojingas kito organo pažeidimas.

### PULMONARY SARCOIDOSIS

EDVARDAS DANILA

CLINIC OF CHEST DISEASES, ALLERGOLOGY AND RADIOLOGY  
VILNIUS UNIVERSITY

**Keywords:** bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, granuloma, sarcoidosis.  
**Summary.** This article provides with the current status of understanding of sarcoidosis. In accordance with up-to-day knowledge and author's experience pathogenesis, diagnosis, therapy and other aspects of the disease are discussed.

- newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci* 2009; 114: 26–31.
- Drent M, Mulder PG, Wagenaar SS, Hoogsteden HC, Velzen-Blad H et al. Differences in BAL fluid variables in interstitial lung diseases evaluated by discriminant analysis. *Eur Respir J.* 1993;6:803–10.
- Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1993;104:352–61.
- Drent M, Wagenaar SS, Mulder PH, Velzen-Blad H, Diamant M et al. Bronchoalveolar lavage fluid profiles in sarcoidosis, tuberculosis, and non-Hodgkin's and Hodgkin's disease. An evaluation of differences. *Chest.* 1994;105:514–9.
- Hoheisel GB, Tabak L, Teschler H, Erkan F, Kroegel C et al. Bronchoalveolar lavage cytology and immunocytology in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:460–3.
- Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2004;24:1000–6.
- Williams WJ, Williams D. „Residual bodies“ in sarcoid and sarcoid-like granulomas. *J Clin Pathol* 20:574–577, 1967.
- Popper HH. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:32–46, 1999.
- Danila E, Žurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Inter Med* 2008; 47: 2121–2126.
- Baughman RP, Iannuzzi MC. Diagnosis of sarcoidosis: when is a peek good enough? *Chest.* 2000;117:931–2.
- Danila E, Žurauskas E, Loskutovienė G., Zablockis R., Nargėla R., Biržietytė V, Valentinavičienė G. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008; 53: 11–16.
- Kvale PA. Is it difficult to diagnose sarcoidosis? *Chest.* 2003;123:330–2.
- Danila E. Intersticininių plaučių ligų diferencinė diagnostika. *Laboratorinė medicina* 2008; 10(40): 203–211.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631.
- Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. A systemic review. *JAMA* 2002; 287: 1301–1307.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165.
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic society in collaboration with Thoracic society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic society. *Thorax* 2008; 63 (suppl. 5): 1–58.
- Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield AE. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279–284.