

SARKOIDOZĖS DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

MINDAUGAS VAITKUS, DOC. DR. DIANA BARKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: sarkoidozė, patogenezė, diagnostika, bronchų ir alveolių išplovos, tyrimai, infliksimabas, diagnostikos algoritmas.

Santrauka. Sarkoidozė – tai nežinomos kilmės daugiasistemė granuliozinė liga. Organų pažeidimas paprastai būna be simptomų, o ir pati liga dažniausiai regresuoja savaime, bet gali progresuoti į lėtinę fibrozę ir sunkų įvairių organų pažeidimą. Šiame straipsnyje aprašomi ligos diagnostikos aspektai, pateikiamas tyrimo algoritmas. Nemaža dėmesio skiriama sarkoidozės gydymo standartizavimui.

APIBRĖŽIMAS

Sarkoidozė – tai nežinomos kilmės daugiasistemė granuliozinė liga, dažniausiai pasireiškianti 20–40 metų žmonėms. Nors priežastys nėra aiškios, tačiau patogenezėje pastebimi imuninės sistemos pokyčiai. Organų pažeidimas paprastai būna be simptomų, o ir pati liga dažniausiai regresuoja savaime, bet gali progresuoti į lėtinę fibrozę ir sunkų įvairių organų pažeidimą.

Sarkoidozė priklauso grupei intersticinių plaučių ligų, kurios paveikia plaučių audinio tvirtumą ar architektūrą, šiuo atveju – alveolių sienelę.

Sarkoidozė – įvairiai pasireiškianti liga. Ji gali pažeisti įvairius organus, dažniausiai apatinius kvėpavimo takus. Apie 5–10 proc. pacientų, sergančių sarkoidoze, miršta nuo sukeliama komplikacijų, tokių kaip plaučių fibrozė, plautinė širdis, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas ar infekcijos.

EPIDEMIOLOGIJA

75 proc. sarkoidoze sergančių pacientų amžius viršija 40 metų, kiek dažniau serga moterys, gali pasireikšti ir vaikams. Ligos paplitimas įvairiose šalyse nevienodas, pavyzdžiui, Amerikoje – 82 iš 100 tūkst. afroamerikiečių ir 8 iš 100 tūkst. baltųjų; Japonijoje – 2–3 iš 100 tūkst., Švedijoje – 64 iš 100 tūkst., Anglijoje – 27 iš 100 tūkst. gyventojų.

Mirštamumas nėra didelis, bet afroamerikiečių, palyginti su kitomis etninėmis grupėmis, miršta daugiau. Dažniausia mirties priežastis yra kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, išskirtinai Japonijoje – širdies nepakankamumas ar aritmijos dėl širdies sarkoidozės.

Genetinis polinkis sirgti sarkoidoze nėra patvirtintas. HLA B8 tipas susijęs su mazgine eritema, artritu ir ankstyva sarkoidozės diagnostika, HLA B13 tipas – su lėtine ir užsitęsusia liga, o HLA B27 – manoma, su uveitu.

Yra pranešimų apie ligos pasireiškimą šeimose, bet aiškaus modelio tarp tėvų ir vaikų, brolių ir seserų

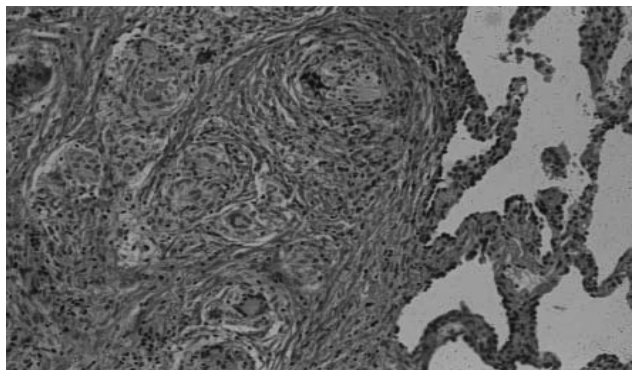
tarpusavio santykio nėra. Sarkoidozė pasireiškia dvylikiemams, daugiau monozigotiniams nei dizigotiniams.

PATOGENEZĖ

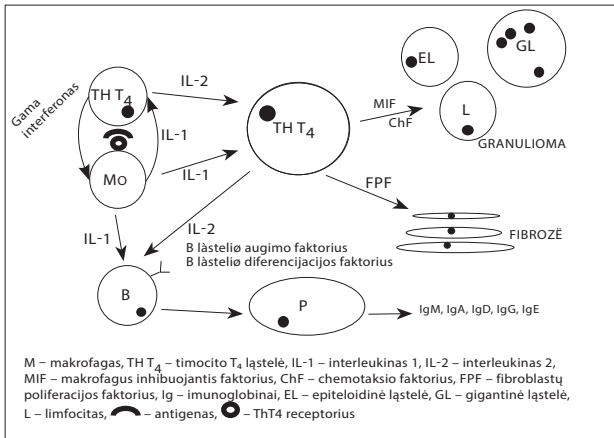
Etiologinis veiksnys, sukeliantis ligą, nežinomas. Manoma, jog ligos pagrindas – sutrikęs imuninis atsakas į antigeną. Labiausiai paplitusi hipotezė, kad sarkoidozę sukelia retrovirusai. Atlikus PGR pacientams, sergantiems sarkoidoze, iš pašalintų limfmazgių mikobakterijos antigenas nenustatytas. Taigi sarkoidozės tuberkuliozė nesukelia. Atliktais tyrimais neįrodyta, kad neatipinės mikobakterijos, *Herpes* virusai, ŽIV, autoimuniniai sutrikimai, berilis, pušų žiedadulkės, mineraliniai aliejai linkę sukelti sarkoidozę.

Ankstyvasis patofiziologinis sarkoidozės pasireiškimo požymis yra T limfocitų pagalbininkų (CD4+) ir makrofagų kaupimasis pažeistuose organuose, dėl to susiformuoja granulios, daugiausia plaučiuose. Pagrindinis sarkoidozės požymis – nekazeozinės granulios plaučių audinyje, kurios gali būti išsibarsčiusios aplink bronchovaskulinius limfos indus, tarpuskiltinėse ir alveolių pertvarose, pleuroje (1 pav.). Pačios alveolės granuliomų nebūna pažeistos, jos santykinai normalios.

Patologiškai granulioza yra apribota uždegimo, sukeliama T limfocitų ir gigantinių ląstelių. Gigantiškos ląstelės yra 150–200 μm skersmens, sudarytos iš



1 pav. INTERSTICINIS NEKAZEOTINIS GRANULIOMINIS UŽDEGIMAS



2 pav. LĄSTELIŲ IMUNINĖS REAKCIJOS SERGANT SARKOIDOZE

20 μm epitelioidinių ląstelių, kurios kilusios iš tarpusavyje susijungusių monocitų. Visa tai sudaro šerdį, kurią supa T limfocitai pagalbininkai, o šiuos – T limfocitai slopikliai.

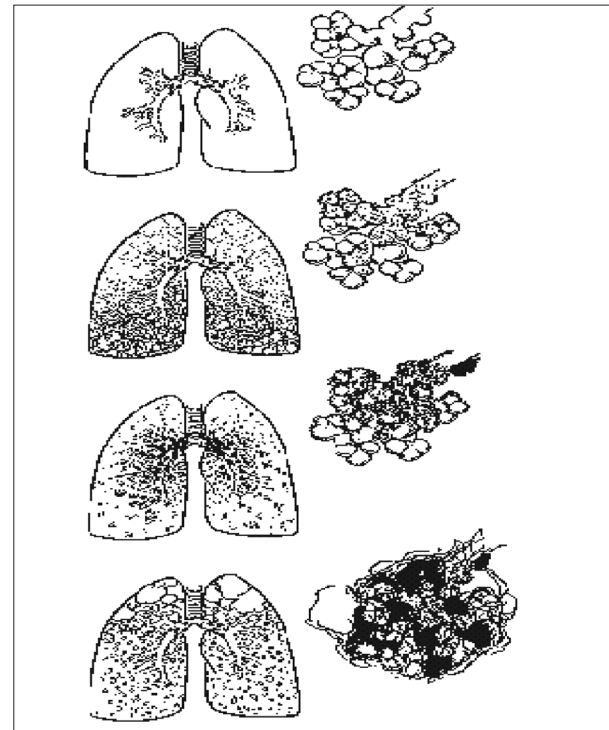
Kazeozines ir nekazeozines granulomas sukelia daug ligų, pavyzdžiui, ŽIV infekcija, AIDS, tuberkuliozė, netipinė mikobakterijų infekcija, beriliozė ar padidėjusio jautrumo pneumonitas.

Ląstelių sąveika, sukelianti granuliozinį uždegimą, vyksta taip:

1. Suaktyvėję alveolinis makrofagas išskiria interleukiną-1, kuris aktyvina ir stimuliuoja T limfocitų pagalbininkų replikaciją plaučiuose.
2. Suaktyvėję T limfocitai pagalbininkai išskiria mediatorių interleukiną-2, kuris sužadina T ląstelių proliferaciją, monocitų chemotaksio faktorių ir γ interferoną, dėl to formuojasi ir aktyvėja viena-branduoliai (mononukleariniai) fagocitai.
3. Pažeistuose organuose T limfocitų pagalbininkų ir T slopiklių santykis yra 10:1 (normalu 2:1). Taip paaiškinama santykinė limfopenija periferiniame kraujo tyrime (2 pav.).

1 lentelė. EKSTRATORAKALINĖS SARKOIDOZĖS FORMOS IR JŲ PASIREIŠKIMO DAŽNUMAS

Organas	Dažnumas
Oda: mazginė eritema, Lupus pernio, poodiniai mazgeliai	25 proc.
CNS: ūminis ir lėtinis meningitas, galvinių nervų paralyžius, uveitas, regos nervo disko pabrinkimas, regos nervo atrofija, necukrinis diabetas	5 proc.
Širdis: kardiomiopatijos, širdies nepakankamumas, staigi mirtis, tachiaritmijos, perikarditas, visiška širdies blokada	5 proc.
Virškinamasis traktas: abipusis parotitas	10 proc.
Kepenys: granuliozinis hepatitas su cholestaze, hepatomegalija	60–90 proc.
Kraujas: anemija, trombocitopenija, splenomegalija, eozinofilija	15–40 proc.
Limfos sistema: kaklo, tarpuplaučio ar antrumpio limfadenopatija	80 proc.
Inkstai: nefrokalcinozė, nefrolitiazė, inkstų nepakankamumas	Retai
Raumenų ir griaučių sistema: artralgija, artritas, kaulų cistos	5–25 proc.
Endokrininė sistema: hiperkalcemija, necukrinis diabetas, hipopituitarizmas	Retai – 10 proc.



3 pav. PLAUCIŲ AUDINIO KITIMAS NUO ALVEOLITO IKI GRANULIOMŲ IR FIBROZĖS SERGANT SARKOIDOZE

KLINIKA

Ligos klinika priklauso nuo to, kurie organai yra pažeisti granuliozinio uždegimo. Dažniausiai pažeidžiami plaučiai, akys, oda ir limfmazgiai.

Progresuojančios granulomos plaučiuose išveša ir susilieja. Sumažėjus alveolių kvėpuojamajam plotui, pablogėja sąlygos vykti dujų difuzijai. Gydant plaučių granulomas siekiama atitolinti plaučių fibrozę ir bronhektazių formavimąsi. Granuliozinis angitas ir perivaskulinės granulomos bei fibrozė padidina plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir taip vystosi plautinė širdis.

Taigi progresuojanti sarkoidozė lemia plaučių fibrozę ir/ar plautinę širdį (3 pav.).

Kliniškai liga gali pasireikšti ekstratorakaliniais (1 lentelė) ar intratorakaliniais simptomais. Atskiro organo pažeidimas pasireiškia tam tikra klinika. Kadangi granuliozinė liga yra sisteminė, sarkoidozė gali mėgdžioti kitas ligas. 50 proc. atvejų liga esti besimptomė, 25 proc. – būdingi šie simptomai: karščiavimas, svorio mažėjimas, nuovargis, nerimas. Apie 50 proc. atvejų pokyčių nebūna, kitiems nustatoma pokyčių plaučiuose, kepenyse, limfmazgiuose, dažnai pažeidžiama širdis, CNS, dėl to ligonis miršta. Respiraciniai simptomai: dusulys ir sausas kosulys. Krūtinės skausmas, švokštimas, kraujo atkosėjimas labai reti simptomai. Jei atkosima kraujo, gydymas antibiotikais paprastai būna veiksmingas. Gausiai kraujo atkosima dėl bronchų arterijos aneurizmos plyšimo ir paprastai tokiais atvejais reikia bronchų arterijos embolizacijos ar chirurginės rezekcijos.

Dėl plautinės širdies esant hipoksemijai, kad būtų užkirstas kelias plautinės hipertenzijos vystymuisi ir progresavimui, reikia skirti deguonies.

2 lentelė. SARKOIDOZĖS STADIJOS

Stadija		Pasireiškimo dažnumas
0	Akivaizdžiai normali rentgenograma	< 5 proc.
1	Abipusė plaučių vartų adenopatija	50 proc.
2	Abipusė plaučių vartų adenopatija ir infiltratai	40 proc.
3	Infiltracija plaučiuose be adenopatijos	5–10 proc.

Hiperkalcemija pasireiškia dėl padidėjusio kalcio absorbcijos virškinamajame trakte. Normaliai 25-hidroksivitaminas D virsta kalcitrioliu inkstuose reguliuojant prieskydinių liaukų hormonui – parathormonui. Padidėjęs kalcio kiekis kraujyje, sustoja parathormono gamyba, kartu ir kalcitriolio. Esant granulominei ligai, kalcitriolis gaminasi ne inkstuose, o suaktyvėjusiose vienbranduolėse ląstelėse (makrofaguose), plaučiuose ir limfmazgiuose. Normaliai monocitai/makrofagai kalcitriolio sintezę reguliuoja per grįžtamąjį ryšį, kad nebūtų perteklinės gamybos. Sergant granulomine liga, monocitai gamina daugiau kalcitriolio ir yra atsparūs normaliam grįžtamojo ryšio reguliavimui, spėjama, dėl mediatoriaus γ interferono. Vis dėlto hiperkalcemija pasireiškia tik 30–50 proc. pacientų, sergančių aktyvia sarkoidoze. Kalcitriolio metabolizmas gali būti sutrikęs ir esant normaliam kalcio kiekiui šlapime bei kraujyje.

DIAGNOSTIKA

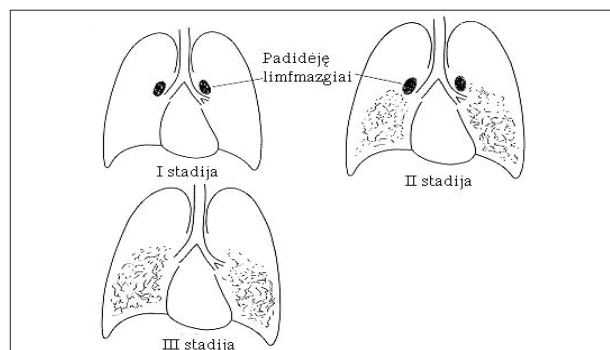
Sarkoidozės diagnozė nustatoma kitų granulominių ligų atmetimo būdu. Į diferencinę diagnostiką turi būti įtrauktos šios ligos: tuberkuliozė, ŽIV infekcija, grybelinė infekcija, limfoma, seminoma, bronchogeninė karcinoma, beriliozė, netipinė mikobakterijų infekcija, padidėjusio jautrumo pneumonitas, Wegener granulomatozė ir kitos ligos, kurios gali būti susijusios su nekazeozinių granulomų formavimusi. Plaučių audinio ar limfmazgio biopsija reikalinga ligai patvirtinti.

Fizinis tyrimas

Karščiavimas būna retai, dažniau Löffgren sindromo atvejais. Kiti fiziniu tyrimu nustatomi pokyčiai paprastai esti susiję su granulomų pažeistų organų pokyčiais. Oda turi būti kruopščiai apžiūrima. Įvertinama, ar nėra limfadenopatijos, hepatomegalijos, splenomegalijos. Turi būti identifikuoti poodiniai ar raumeniniai mazgeliai. Jei pažeistos akys, apžiūrima su plyšine lempa. Pirštai gali būti pažeisti dėl kaulo pažeidimo, esant lėtinei ligai pastebimi distrofiniai nagai. Ūminis artritas, esant mazginei eritemai, turi būti atskiriamas nuo podagros.

Laboratoriniai tyrimai

Įprastiniais laboratoriniais tyrimais nustatoma anemija, limfopenija, hiperglobulinemija, hiperkalcemija ir/ar hiperkalciurija. Trombocitų skaičius retai sumažėja. Kepenų funkcijos rodikliai gali būti nedaug pakitę, paprastai padidėja alkoholinės fosfatazės kiekis. Jei yra ligos komplikacijų, kraujo dujose, bioche-



4 pav. SARKOIDOZĖS STADIJOS

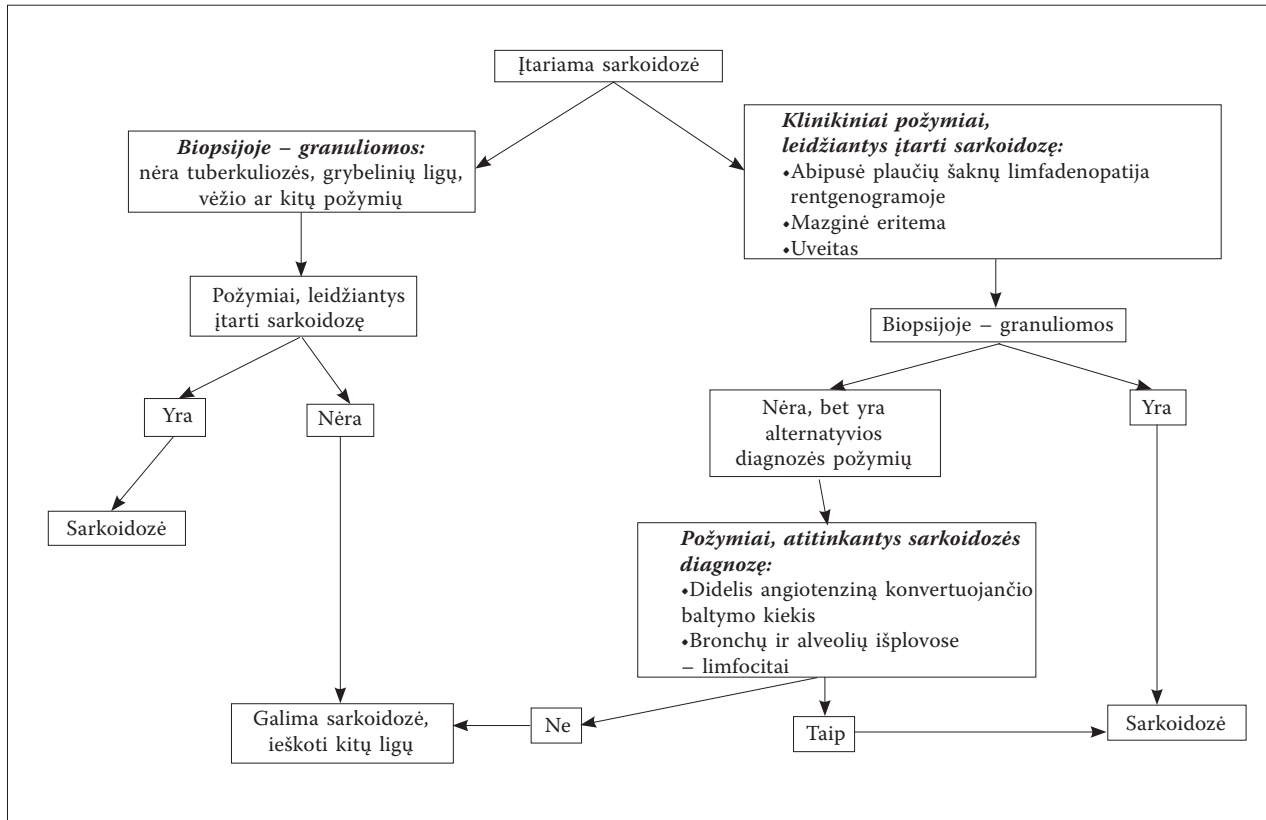
miniame kraujo tyrime būna kvėpavimo funkcijos, inkstų funkcijos nepakankamumo požymių. Tiriant cerebrospinalinį skystį, kai yra neurosarkoidozė, nustatoma pleocitozė ir padidėjęs baltymo kiekis. Angiotenzino konvertuojančio fermento padaugėja 60 proc. pacientų, sergančių aktyvios formos liga. Vis dėlto tai nespecifinis tyrimas, nes šio fermento kiekis gali būti padidėjęs sergant CD, hipertirodizmu, ŽIV infekcija, kepenų ciroze, limfoangiomatoze, žarnų uždegimo liga, netipine mikobakterine infekcija, asbestoze ar lėtiniu nuovargio sindromu. Darant Kweim odos testą į poodį sušvirksčiama žmogaus, sergančio sarkoidoze, audinio suspensijos, gautos iš blužnies ar limfmazgio. Po 6–12 savaičių imama odos biopsija ir žiūrima, ar susidarė nekazeozinių granulomų. Testo specifiskumas – 75 proc., bet jautrumas esant lėtinei ligai – 65 proc., klaidingai teigiamų atsakymų – 5 proc.

Instrumentiniai tyrimai

Esant širdies sarkoidozei, galimi ritmo ir laidumo sutrikimai.

Plaučių funkcijos testai rodo sumažėjusį plaučių tūrį. Hipoksemijos eiga iš lengvos į sunkią rodo ventilacijos ir perfuzijos (V/Q) neatitikimą bei difuzijos sutrikimą. Obstrukcijos plaučiuose atvejais sergant sarkoidoze yra reti, ji rodo granulomų infiltraciją į smulkiuosius kvėpavimo takus. Plaučių funkcijos testais nustatomas pažeidimo laipsnis menkai siejasi su rentgenografiniu tyrimu ir histopatologija. Plaučių funkcijos testai neparodo ligos aktyvumo.

90 proc. pacientų, sergančių sarkoidoze, randama klinikinių ar radiologinių pokyčių krūtinės ląstoje. Anksčiausiai rentgenogramoje matomas pakitimas yra abipusė plaučių vartų limfadenopatija su židininiais pokyčiais plaučiuose ar be jų. Skysčio pleuros ertmėje būna apie 5 proc. atvejų. Pneumotoraksas dėl smulkių pūslelių plyšimo retas reiškinys, bet dažnas esant normaliam plaučių audiniui. Jei nustatoma vienos pusės plaučio šaknies adenopatija, ir kitos šaknies adenopatija būna daugiau nei puse atvejų. Vienpusė plaučio adenopatija visai nebūdinga sarkoidozei (tik 5–10 proc. atvejų), o tai leidžia įtarti limfomos ar bronchogeninės karcinomos diagnozę. Rentgeninis sarkoidozės laipsnio nustatymas remiasi infiltracijos ir židinių išplitimu plaučiuose (2 lentelė, 4 pav.).



5 pav. SARKOIDOZĖS DIAGNOZAVIMO ALGORITMAS [5]

Paprasta arba aukštos rezoliucijos kompiuterinė tomografija rodo būdingus židinius pokyčius, išsidėsčiusius limfagyslėse. Kai liga II stadijos, kompiuterine tomografija nustatoma apie bronchų kraujagyslių tinklus ir pleurą išsidėsčiusių infiltratų, jie gali kisti nuo apvalaus iki nelygaus židinio ar alveolės sutankėjimo. Šie židiniai rodo granuliuomų sankaupas. Kompiuterinė tomografija labai svarbi nustatant sarkoidozės komplikacijas (fibrozinę mediastinitą, širdies pažeidimą ir kt.). Šis tyrimas labai jautrus nustatant subtilius intersticinius pokyčius, kurie paaiškina, kodėl rentgenogramoje esant tik minimaliems plaučių pokyčiams pacientas serga sunkia plaučių liga. Magnetinio rezonanso tyrimas taikomas nustatant CNS sarkoidozę.

Buvo manoma, kad fibroptinės bronchoskopijos metu radus daugiau kaip 10 proc. T limfocitų, bus galima diagnozuoti ligą, bet klinikiniais tyrimais tai neįrodyta. Taigi bronchų ir alveolių išplovų (BAL) tyrimas nėra taikytinas sarkoidozei nustatyti, kaip buvo siūloma ankstesniuose literatūros šaltiniuose. Sarkoidozės atveju transbronchinė plaučių audinio biopsija būna teigiama 60–90 proc. atvejų. Tai viena iš procedūrų, per kurią galima gauti plaučių audinio tiksliai diagnozei nustatyti. Atviros plaučių audinio biopsijos dažniausiai neprireikia. Jei transbronchine biopsija liga nediagnozuojama, tarpuplaučio limfmazgio biopsija ligos diagnozė patvirtinama 8–90 proc. atvejų.

Plaučių nuskaitymas galiu 67 parodo uždegimo požymius ir lokalizaciją, bet tai nėra specifiška. Tyrimas tinkamesnis nustatant sarkoidozės pažeistus organus, pavyzdžiui, pažandinę liauką.

Kitų organų – odos, poodinių limfmazgių, tarpuplaučio limfmazgių (mediastinoskopijos metu), kepenų – biopsija nenaudinga, nebent ją atlikti lengva ir saugu arba reikia paneigti kitas ligas, pavyzdžiui, limfomą. Visada reikia atmesti ŽIV infekciją, kuri gali mėgžioti sarkoidozę. Literatūroje aprašomi 11 atvejų, kai pacientai sirgo sarkoidoze ir ŽIV, šešiams iš jų pirma pasireiškė sarkoidozė.

Galutinę sarkoidozės diagnozę patvirtina histologinis mėginys iš plaučio audinio ar limfmazgio. Simetrinis židinių pasiskirstymas ir padidėjimas nesusiliejant yra labai būdingas sarkoidozei, o ne neoplazminiam procesui. Sarkoidozės diagnozavimo algoritmas pateiktas 5 paveiksle.

GYDYMAS

50 proc. atvejų sarkoidozė praeina savaime negydoma, dažniausiai po 6–17 mėn. nuo diagnozės nustatymo. Kai kurių tyrėjų duomenimis, 25 proc. ligonių savaiminė klinikinė ir radiologinė remisija įvyksta greitai, kitiems 25 proc. reikia ilgesnio laiko iki jos, dar 25 proc. ligonių, kad būtų sukelta ligos remisija ir būklė stabilizuotųsi, reikia gydyti, likusiems 25 proc. – nors ir gydoma, liga progresuoja.

Pirmaeiliai vaistai sergant sarkoidoze yra gliukokortikosteroidai. Gliukokortikosteroidai labai veiksmingi stabdant uždegimo procesą, kurį gali sukelti mechaniniai, cheminiai, infekciniai ir imuniniai veiksniai. Manoma, kad gliukokortikosteroidai slopina uždegimo geną, pavyzdžiui, interleukiną-1 ir tumoro nekrozės faktorių, molekulių ir receptorių adheziją, iš

dalies veikia kaip interleukino-1 antagonistas. Sarkoidozės atveju gliukokortikosteroidai atkuria pusiausvyrą tarp susidariusių pirmo ir antro tipo T pagalbininkų citokinų.

Kai kurie sarkoidoze sergantys pacientai yra atsparūs gliukokortikosteroidams, manoma, dėl per didelio alveolių makrofagų tumoro nekrozės alfa faktoriaus atsipalaidavimo. Šis atradimas įrodė, kad pacientus, atsparius gliukokortikosteroidams, tikslinga gydyti antikūnais prieš tumoro nekrozės alfa faktorių, pavyzdžiui, infliksimabu.

Gydymo gliukokortikosteroidais indikacijos

Absoliučiosios:

- Progresuojantys plaučių ligos simptomai;
- Besimtomė plaučių liga, kai lieka infiltracija ar vis labiau silpnėja plaučių funkcija;
- Širdies ligos;
- Neurologinės ligos;
- Akių liga, kai vietinis gydymas neveiksmingas;
- Simptominė hiperkalcemija;
- Kitos simptominės / progresuojančios ne plaučių ligos.

Santykinės:

- Sisteminė plaučių liga;
- Artritas;
- Kepenų sarkoidozė;
- Sisteminis uždegimo atsako sindromas.

Gliukokortikosteroidų dozavimas

Pradedama gydyti 30–40 mg prednizolono doze kasdien, palaipsniui, per 6 mėnesius, dozė sumažinama iki 7,5–10 mg (4 lentelė). Didesnės nei 1 mg/kg dozės skiriamos esant sunkios formos sarkoidozei: akių, širdies, nervų sistemos. Jei įvyksta atkrytis, paūmėja simptomai, blogėja plaučių funkcija, radiologiniai pokyčiai plaučiuose, prednizolono dozė didinama iki tokios, kad liga būtų suvaldyta, o vėliau mažinama iki tokios mažiausios, kad būtų didesnė nei vartota prieš atkrytį. Nustatyta, jog atkryčiai įvyksta praėjus 1–2 mėnesiams po steroidų vartojimo nutraukimo, o trims ketvirtadaliams pacientų, kurie steroidus liovėsi vartoti prieš 5 ir daugiau metų.

4 lentelė. GLIUKOKORTIKOSTEROIDŲ DOZAVIMAS GYDANT SARKOIDOZĘ

	Paros dozė (mg)	Trukmė (sav.)
Pradinis dozavimas ¹	40	4
	30	4
	20	4
Atsako įvertinimas po 3 mėnesių ²	15	13
	10	13
	7,5	13
	Mažinti iki 0	13–26

¹ Dažniausiai skiriama prednizolono paros dozė 30–40 mg, t. y. 0,5 mg/kg, didesnės kaip 1 mg/kg dozės skiriamos esant širdies ar nervų sistemos sarkoidozei.

² Jei yra atsakas, nėra fibrozinės ligos, neadekvačių dozių ar būdingo atsparumo steroidams, pradedama pamažu dozę mažinti.

Plaučių sarkoidozės gydymas

Geriamųjų gliukokortikosteroidų poveikis vertintas daugeliu klinikinių nekontroliuojamųjų tyrimų. Įtikinamai įrodyta, jog gydymas sumažina granuliozinį uždegimą. 5 lentelėje pateikiami duomenys 6 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriais nustatyta, kad geriamieji gliukokortikosteroidai, vartojami 3–24 mėnesius, smarkiai pagerina simptomus, biocheminius žymenis, plaučių funkciją ir krūtinės ląstos pokyčius. Deja, tyrimais nevertintas ilgalaikio gydymo gliukokortikosteroidais veiksmingumas, o nustatyti, ar ilgą laiką vartojant gliukokortikosteroidus galima sustabdyti plaučių fibrozės progresavimą, labai svarbu.

Britų krūtinės ląstos draugijos aprašytame tyrime dalyvavo 149 sarkoidoze sergantys pacientai, kuriems rentgenu buvo nustatyta plaučių parenchimos pokyčių. Po pradinio 6 mėnesių stebėjimo 33 pacientams dėl varginančių simptomų skirta vartoti gliukokortikosteroidų, 58 nustatytas savaiminis radiologinis pagerėjimas. Kiti 58 ligoniai gydyti gliukokortikosteroidais (1 mėnesį 30 mg paros doze, 1 mėnesį 20 mg, 1 mėnesį 15 mg ir 9 mėnesius 10 mg per parą, per kitus 6 mėnesius dozė mažinta). Palyginti su stebimųjų grupe, pacientams, kurie vartojo gliukokortikosteroidus 5 metus, labai pagerėjo plaučių funkcija (apie 10 proc. padidėjo forsuoatas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) ir gyvybinė plaučių talpa (VC). Stebimųjų grupėje apie 20 proc. pacientų liga progresavo ir jiems skirta gliukokortikosteroidų.

5 lentelė. GYDymo GERIAMAISIAIS GLIUKOKORTIKOSTEROIDAIS REZULTATAI, NUSTATYTI KLINIKINIAIS ATSTITIKTINIŲ IMČIŲ TYRIMAIS

Tyrėjas	James	Israel	Roth	Selroos	Zaki	Pietinalho
Gydymas / kontrolė (n)	27 prednizolonu (20 mg) / 24 placebo	41 prednizolonu (15 mg) / 42 placebo	54 prednizolonu (40 mg) / 38 negydyta	19 metilprednizolonu (32–4 mg) / 57 placebo	77 prednizolonu (40–20 mg) / 18 negydyta	91 prednizolonu (20–10 mg) / 94 placebo
Gydymas, gydymo tąsa (mėn.)	6,0	3, 12–132 (vidurkis – 60)	6/12, 60–168 (vidurkis – 96)	7, 48	Jokio skirtumo	3, 60
Rezultatas	Radiologinis pagerėjimas po 6 mėnesių	Nebuvo skirtumo	Per 2 metus radiologinis pagerėjimas; tęsiant gydymą skirtumo nebuvo	Radiologinis pagerėjimas, VC ir DLCO 7 mėnesį, tęsiant – skirtumo nebuvo	Jokio skirtumo	Pagerėjimas AKF; radiologinis pagerėjimas 3 ir 6 mėnesį, bet tęsiant – ne; pagerėjimas VC ir DLCO 18 ir 60 mėnesį
Pastabos	Netęsta	24 proc. poveikio gr. ir 38 proc. placebo gr. pacientų įvyko atkrytis ar liga progresavo tęsiant gydymą	Tęsiant gydymą apie 50 proc. pacientų mirė	Tęsiant gydymą apie 50 proc. pacientų mirė	Dauguma pacientų tęsiant mirė; nėra duomenų	Radiologinis pagerėjimas plaučiuose nustatytas parenchimos infiltracijos atvejais

6 lentelė. GYDYMO INHALIUOJAMAJAIS GLIUKOKORTIKOSTEROIDAIŠ REZULTATAI, NUSTATYTI KLINIKINIAIS ATSITIKTINIŲ IMČIŲ TYRIMAIS

Tyrėjas	Erkila	Milman	Du Bois	McGrath	Baughman	Albarts
Gydymas / kontrolė (n)	9 budezonidu (800 µg) / 10 placebo	9 budezonidu (1200 µg) / 12 placebo	21 flutikazonu (2000 µg) / 22 placebo	15 beklametazonu (1600 µg) / 12 placebo	10 flutikazonu (1600 µg) / 11 placebo	22 budezonidu (1200 µg) / 25 placebo
Gydymas, gydymo tąsa (mėn.)	2–,5,0	12,6	6,7-8	6,0	12,0	6, 6
Rezultatas	Pagerėjo serume beta 2 mikroglobulino, BAL skysčio limfocitozė	Jokio skirtumo	Jokio skirtumo	Jokio skirtumo	Jokio skirtumo	Simptomų ir VC pagerėjimas (apie 8 proc.)
Pastabos	Nustatyta naujų atsparumo steroidams atvejų	Apie 40 proc. tiriamųjų pradėjo vartoti geriamuosius gliukokortikosteroidus	Apie 75 proc. tiriamųjų pradėjo vartoti geriamuosius gliukokortikosteroidus	Nėra duomenų apie geriamųjų gliukokortikoidų vartojimą	Visi pacientai pradėjo vartoti prednizoloną po 20 mg per parą 4 savaites prieš tyrimo pabaigą	Nustatyta naujų atsparumo steroidams atvejų

Taigi kol kas nėra ilgų klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriais visiškai aiškiai būtų nustatyti ilgalaikio gydymo gliukokortikosteroidais padariniai.

Plaučių sarkoidozė yra liga, kurios patologinis procesas vyksta limfagyslėse, bet iš dalies ir apie bronchų kraujagyslių tinklus, todėl inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų vartojimas būtų tinkamas gydymo metodas. Be to, inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai sukelia mažiau nepageidaujamų reakcijų.

Atlikti šeši klinikiniai atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kuriais vertintas sarkoidozės gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais (6 lentelė). Keturiais iš jų nenustatyta, kad inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai naudingi. Albarts ir kolegų didelio klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, 6 mėnesius gydant inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais labai pagerėja simptomai ir gyvybinė plaučių talpa, bet angiotenziną konvertuojančio fermento kiekio kraujyje tyrimo, plaučių difuzijos su anglies monoksidu (CO) ar rentgeninių krūtinės ląstos tyrimų rezultatai nepagerėja.

Kitų organų sarkoidozės gydymas

Širdies sarkoidozė. Šios lokalizacijos sarkoidozė lemia daugiausia mirčių, todėl kiekvienas naujas pacientas, kuriam įtariama sarkoidozė, turėtų būti apklausiamas dėl širdies sukeliamų negalavimų, atliekama EKG. Širdies sarkoidozė yra absoliučioji indikacija gydyti gliukokortikosteroidais. Trijų retrospektyviųjų didelės apimties tyrimų duomenimis, jais gydant ligos prognozė būna gera. Įdomu tai, kad miokardo granulios yra daug jautresnės gliukokortikosteroidams nei kitų organų.

Nervų sistemos sarkoidozė. Dažniausia lokalizacija – galvos smegenų pamatas, bet gali būti ir periferinėje nervų sistemoje, sukelti paralyžių. Nervų sistemos sarkoidozė yra absoliučioji indikacija gydyti gliukokortikosteroidais. Allen su kolegomis nustatė, jog 16 (84 proc.) iš 19 atvejų gliukokortikosteroidai buvo veiksmingi.

Akių sarkoidozė. Sarkoidozės pažeista gali būti bet kuri akies vieta. Dažniausia ligos išraiška – uveitas. Priekinis uveitas gali baigtis be komplikacijų, turėtų būti gydomas gliukokortikosteroidais ir midriaziniais

lašais į akis. Užpakalinis uveitas dažniau būna lėtinis ir gali sukelti rimtų regėjimo sutrikimų. Ši ligos forma gydoma gliukokortikosteroidų injekcijomis į ir aplink akį arba sisteminio poveikio gliukokortikosteroidais, kad lignonui nesutriktų regėjimas.

Alternatyvūs vaistai sarkoidozei gydyti

Sarkoidozei gydyti vartojami įvairūs **imunosupresantai ir imunomodulatoriai** – jie yra alternatyvūs vaistai. Plaučių sarkoidozės atveju vartojami metotreksatas, hidroklorokvinas ir azatioprinas. Peržiūrėjus tyrimų duomenis paaiškėjo, kad norimų rezultatų nepasiekta nei mažinant simptomus, nei gerinant plaučių funkciją ar radiologinius krūtinės ląstos pokyčius, išskyrus gydymą leflunomidu. Vartojant šį vaistą sarkoidozei gydyti poveikis buvo veiksmingesnis, o šalutinių reiškiniių mažiau nei gydant metotreksatu.

Kai yra atsparumas gliukokortikosteroidams, kaip alternatyvūs vaistai, kartu su mažomis gliukokortikosteroidų dozėmis (gliukokortikosteroidus tausojantis vaistas) vartojami metotreksatas ir azatioprinas. Taip gydomi pacientai, kurie reaguoja į prednizoloną, bet jaučiasi blogai dėl šalutinio poveikio, kurį sukelia didelės gliukokortikosteroidų dozės.

Imunosupresantų dažniausiai skiriama gydant ne plaučių sarkoidozę. Pavyzdžiui, metotreksatas gali būti vartojamas gydant uveitą ir kaip pirmaeilis gydant nervų sistemos sarkoidozę, kai ji atspari gliukokortikosteroidams.

Antimaliariniai vaistai, chlorokvinas ir hidroklorokvinas (mažiau kenkia akims nei chlorokvinas), yra veiksmingesni gydant odos ir gleivinių sarkoidozę nei plaučių. Talidomidas itin efektyvus esant *Lupus pernio*.

Gydymas infliksimabu, antikūnu prieš tumoro nekrozės faktorių, veiksmingiausias atsparios sarkoidozės atveju. Gydant akių sarkoidozę, infliksimabas buvo efektyvus 7 iš 7 atvejų.

Alternatyvus gydymas imunosupresantais pradedamas, kai gydant gliukokortikosteroidų poveikis per silpnas ar kai kasdienė prednizolono dozė viršija 20 mg. Tokiais atvejais kaip pirmaeilis vaistas skiriamas

metotreksatas. Kai kurių tyrėjų duomenimis, 15 mg per savaitę doze vartojamas metotreksatas yra gana efektyvus ir gerai toleruojamas stebint kepenų fermentų pokyčius. Pacientams, kurie netoleruoja prednizolono sukiamų šalutinių reakcijų, metotreksato skiriama vartoti kaip gliukokortikosteroidus tausojančio vaistas, mažinant prednizolono dozes. Jei sarkoidozė atspari gliukokortikosteroidams ir metotreksatui, gydoma infliksimabu: 5 mg/kg pirmą, antrą ir šes tą savaitę, kartojama kas 8 savaites, iš viso 7 dozės. Kadangi infliksimabas labai toksiškas ir gali sukelti alerginių reakcijų, anafilaksiją, infuzijos laiku pacientas turi būti atidžiai stebimas. Trims ketvirtadaliams taip gydomų pacientų išsivysto širdies nepakankamumas, kitos galimos šalutinės reakcijos: galvos svaigimas, šlapinimosi sutrikimai, nuovargis, užkimimas, galvos skausmas.

LITERATŪRA

- Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361:1111-1118.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International-Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- Collard H, Ryu J, Douglas W, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169-2174.
- Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543-548.
- Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 23-48.
- Ho LP, Urban BC, Thickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of a subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet* 2005; 365: 1062-1072.
- Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005; 37: 357-64.
- Grutters JC, Sato H, Welsh KI, du Bois RM. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: S59-S62.
- Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, et al. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1162-1166.
- Moeller DR. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. *J Intern Med* 2003; 253: 31-40.
- Kruit A, Grutters JC, Ruven HJT, et al. TGF beta polymorphisms in sarcoidosis patients with and without pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22: 253.
- Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, Müller-Quernheim J. Exaggerated TNF α release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002; 19: 185-190.
- Drent M, van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Wouters EF, Bast A. NF- κ B activation in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 50-56.
- Rutherford RM, Kehren J, Staedtler F, et al. Functional genomics in sarcoidosis – reduced or increased apoptosis? *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 459-70.
- Conron M, Bondeson J, Pantelidis P, et al. Alveolar macrophages and T cells from sarcoid, but not normal lung, are permissive to adenovirus infection and allow analysis of NF- κ B-dependent signaling pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 141-149.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson S, Selroos O. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121: 24-31.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001114.
- Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1301-1307.
- Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32-39.
- McGrath D, Wells AU, Desai SR, et al. Efficacy, safety and tolerability of 3M

SARCOIDOSIS DIAGNOSTIC AND TREATMENT

MINDAUGAS VAITKUS, DIANA BARKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: sarcoidosis, diagnostic, biopsy, staging, treatment, infliximab, algorithm.

Summary. Sarcoidosis is an inflammatory disease characterized by granulomas (small rounded outgrowths made up of blood vessels, cells and connective tissues) that can produce many different symptoms. It is generally a chronic disease, lasting for several years or a lifetime. Pulmonary sarcoidosis can cause loss of lung volume. This actually distorts the structure of the lungs and can interfere with breathing, especially the ability to exchange oxygen in the lungs. Diagnosis usually is first suspected because of pulmonary involvement and is confirmed by chest x-ray, biopsy, and exclusion of other causes of granulomatous inflammation.

- HFA-134a beclomethasone dipropionate in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A495.
- Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001; 120: 881-886.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085-2086.
- Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 2001; 88:1006-1010.
- Kato Y, Morimoto S, Uemura A, Hiramitsu S, Ito T, Hishida H. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 133-137.
- Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 143-146.
- Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 315-334.
- Allen RK, Sellars RE, Sandstrom PA. A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 118-125.
- Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 10, 32: 188-209.
- Paramothayan S, Lasserson T, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003536.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-48.
- Baughman RP, Lower EE. Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 301-315.
- Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 164-187.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Müller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227-232.
- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 70-74.
- Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 27-31.
- Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 7-11.
- Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005; 128: 1062-1047.
- Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-185.
- Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 1774-1785.
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 56s-68s.
- Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis: management. *J Postgrad Med* 2002; 48: 135-141.
- Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Mon* 2005; 10, 32: 220-232.