

Sarkoidóza – aktuální pohled na patogenezi, diagnostiku a léčbu

V. Kolek, M. Žurková, V. Lošťáková,

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF OU a FN Olomouc

Souhrn

Práce se zabývá současnými názory na etiopatogenezi sarkoidózy, uvádí moderní diagnostické postupy a doporučenou léčbu. Jde o nemoc se stále nejasnou etiologií, charakterizovanou tvorbou nekaseifikujících granulomů, které jsou tvořeny především T lymfocyty a různě modifikovanými makrofágy. Zdůrazňuje se význam Th17+ buněk, které se akumulují v místě zánětu. Předpokládá se působení neznámé noxy u predisponovaného jedince. Výskyt nemoci stoupá a zvyšuje se udávaná mortalita. Klinické projevy mohou být neobvykle pestré, ale asi třetina případů je asymptomatická. Iniciační proces začíná v plicích, kde dochází k alveolitidě, plice jsou postiženy v 95 % případů. Nemoc má systémový charakter a může se projevit téměř ve všech orgánech a tkáních. Závažné bývá postižení očí, centrální nervové soustavy a srdce. Diagnostika se opírá o soubor klinických projevů, radiologických změn (výpočetní tomografie s vysokým rozlišením), funkčního vyšetření a nálezu granulomu. Biopsie se provádějí většinou bronchoskopicky. K diagnóze může přispět bronchoalveolární laváž a vyšetření sérových biomarkerů. Až v polovině případů dochází ke spontánní remisi, po podání kortikosteroidů projevy nemoci většinou ustupují, ale existují perzistující i progredující formy nemoci, které nemocné ohrožují na životě. U refrakterních stavů se podávají v II. linii imunopresiva (metotrexát, azathioprin, leflunomid a mykofenolát mofetil). Někdy je potřeba aplikovat léky III. linie, kterými jsou inhibitory TNFα (infliximab, adalimumab). Indikaci léčby je vždy třeba zvážit z pohledu zlepšení orgánových funkcí a kvality života při možných vedlejších účincích.

Klíčová slova

sarkoidóza – etiopatogeneze – diagnostika – léčba

Sarcoidosis – current view on pathogenesis, diagnosis and treatment

Abstract

The papers deals with the current opinions on etiopathogenesis of sarcoidosis, presents modern diagnostic procedures and recommended treatment. The etiology of the disease is still unclear, characterized by the formation of non-caseating granulomas, consisting mainly of T lymphocytes and variously modified macrophages. The importance of Th17+ cells that accumulate at the site of inflammation is emphasized. Involvement of an unknown noxa in a predisposed individual is expected. The incidence of the disease is increasing, as well as the reported mortality. Clinical manifestations may vary greatly; however, about a third of cases are asymptomatic. The initiation process begins in the lungs where alveolitis occurs; the lungs are affected in 95% of cases. The disease is systemic in nature and may affect almost all organs and tissues. Manifestations in the eyes, central nervous system and heart are usually severe. Diagnosis is based on a set of clinical manifestations, radiological changes (high-resolution computed tomography), functional examination, and identification of granuloma. Biopsy is usually performed bronchoscopically. Bronchoalveolar lavage and serum biomarker testing may contribute to the diagnosis. Spontaneous remission occurs in up to half of cases. Administration of corticosteroids usually leads to symptom resolution; however, there are persistent and progressive forms of the disease that threaten patients' lives. In cases of refractory disease, immunosuppressive agents (methotrexate, azathioprine, leflunomide, and mycophenolate mofetil) may be administered in second line therapy. Furthermore, TNFα inhibitors (infliximab, adalimumab) may be administered in third line therapy, if needed. Improvement of organ function and quality of life should be weighed against the possible side effects when considering the therapy indication.

Key words

sarcoidosis – etiopathogenesis – diagnostics – treatment

Úvod

Sarkoidóza je systémové onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno přítomností granulomatózního zánětu v postižených tkáních [1,2]. Projevuje se nejčastěji nitrohrudním postižením s bilaterální hilarovou 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 [3].

Výskyt sarkoidózy je celosvětový, 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 35–40 let [4]. K familiárnímu výskytu dochází asi u 4 % případů [5]. Výskyt a mortalita ve většině zemí stoupá a po-

stupně se zvyšuje věk nemocných. Převážná část nemocných jsou nekuřáci. Incidence se v různých populacích liší mezi kontinenty v závislosti na rase a zeměpisné šířce. V Evropě je nejvyšší incidence zaznamenána v severovýchodních zemích (Švédsko 11,5/100 000 obyvatel) [6]. V USA je patrná rasová diference (Afroameričané 17,8/100 000, běloši 8,1/100 000, Hispánci 4,3/100 000 a Asiaté 3,2/100 000 [7]). Mnohem menší je incidence v Asii a Africe [8]. V ČR 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 Afroameričanů (0,8/100 000) a u Skandinávců [9,10]. Fatalita v souborech se pohybuje od 1 do 8 % [10].

Etiopatogeneze

Etiopatogeneze zůstává nejasná. 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, INF γ a TNF α , chemokiny – CCL5, CXCR3, CXCR6, a jejich receptory) [11–13]. Současné poznatky poukazují na zásadní význam Th17+ buněk v rozvoji granulomatózní fáze onemocnění a progresi k fibróze [14]. Spouštěcím mechanismem nemoci může být infekční agens. Nejčastěji se uvažuje o tuberkulózních nebo netuberkulózních mykobakteriích, dále o *Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, nebo virech (*herpes virus*, *virus Epstein-Barr* nebo *cytomegalovirus* [1–3]). V neposlední řadě je zvažována hypersenzitivní imunitní reakce na některé kovy (beryllium, nikl, hliník), insekticidy, 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 dostávají polychlorinované bifenylly, dioxiny, azbest, volatilní organické částice, polycyklické aromatické uhlovodíky, křemík, cement a syntetická skelná vlákna. Z hlediska genetické predispozice je u pacientů se sarkoidózou popsán vyšší výskyt HLA antigenů A1, B8, B13 a B27 ve srovnání se zdravými jedinci [15]. 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 [16]. 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 nekaseifikujícím granulomu nacházejí epitelioidní 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. 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 [11]. Nastává snížení poměru CD4+/CD8+ lymfocytů v krvi a potlačení tzv. pozdní hyperergické reaktivity prokazované kožními testy (např. negativita tuberkulinového testu Mantoux II).

Diagnostika

Diagnostika sarkoidózy se opírá o typický klinický a radiologický obraz, histologický průkaz epitelioidních nekaseifikujících granulomů a současné vyloučení jiných onemocnění s obdobnými klinickými projevy a histologickými nálezy [1,3]. Optimální diagnosticko-terapeutická úvaha zahrnuje potvrzení diagnózy, stanovení rozsahu a tíže orgánového postižení a posouzení aktivity onemocnění (neaktivní, perzistující, progredující, refrakterní).

Laboratorní vyšetření

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 anémie a je tendence k leukopenii a k lymfopenii. Při biochemickém vyšetření se může vyskytnout zvýšení sérové alkalické fosfatázy, hyperurikemie, při postižení svalů bývá vyšší kreatinínáza. Hyperkalcemie a hyperkalciurie (častější) při sarkoidóze je podmíněna zvýšenou konverzí 25-cholecalciferolu na 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol – aktivní vitamin D3). Ke konverzi dochází v epitelioidních buňkách granulomu, k hyperkalcemii dochází u 5–10 %, k hyperkalciurii až u 40 % pacientů. Enzym konvertující angiotenzin je produkován epitelioidními buňkami, které jsou součástí granulomů. Jeho sérová koncentrace (SACE) je velmi často využívána jako ukazatel aktivity onemocnění. Senzitivita testu se uvádí kolem 50 %. Amyloid A, neopterin a sérová koncentrace solubilního receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R) jsou další ukazatele aktivity. Pravidelným nálezem bývá hypergamaglobulinemie.

Zobrazovací metody

- Skiagram hrudníku se používá k rozlišení pěti stadií sarkoidózy:

Stadium 0 – na skiagramu hrudníku je zcela normální nález. Pacient má mimoplicní formu sarkoidózy.

Stadium I – bilaterální hilová lymfadenopatie (BHL) – symetrické polycyklické zvětšení hilových lymfatických uzlin.

Stadium II – bilaterální hilová lymfadenopatie a postižení plicního parenchymu. Obvykle se jedná o retikulonodulace především perihilózně ve středních a horních plicních polích.

Stadium III – jsou patrné změny pouze v plicním parenchymu, bez zvětšení nitrohručních uzlin.

Stadium IV – změny v plicním parenchymu charakteru plicní fibrózy, rozšíření mediastina, buly, defigurace cév, bronchiektazie a splývavá zastínění. Poměrně vzácným obrazem je voštinovitá plíce.

- 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 diagnózu a posouzení aktivity, především rozlišení stadií III a IV.
- 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.

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 plicní ventilace ukáže charakteristickou 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. Bývá přítomna

i porucha obstrukčního typu (snížení FEV1). Spíše v pokročilejších stádiích onemocnění se kombinuje s restrikcí až u 50 % pacientů. Může jít o postižení periferních dýchacích cest (small airway disease), bronchiální hyperreaktivitu, fibrózu bronchiální stěny s přítomností granulomů v peribronchiu. Méně často jde o útlak zvětšenými uzlinami.

- Vyšetření difúzní kapacity plic je nejcitlivější klinicky využívanou vyšetřovací metodou pro posouzení funkčního postižení u sarkoidózy. Snížení plicní difúze se nachází až u 60 % pacientů, a to vč. stadia I (zde asi u 30 % nemocných).
- Významně bývá snížena také plicní poddajnost (compliance).
- Vyšetření krevních plynů prokazuje hypoxemii po námaze.

Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž

- Endoskopický nále z na sliznicích může být normální, někdy 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) obsahuje 20–40 % lymfocytů. Poměr CD4+/CD8+ lymfocytů v BALTe je výrazně zvýšen, za pomocné pro diagnózu se považuje zvýšení nad 3,5. Z BALTe lze vyšetřovat řadu dalších imunologických parametrů, které informují především o patogenезi nemoci.

Biopstické metody

- Je preferována transbronchiální biopsie (TBB), kterou lze provést endoskopickou cestou. Metodu kryobiopsie volíme u sarkoidózy většinou v pozdních stádiích v diferenciální diagnostice hypersenzitivní pneumonie nebo idiopatických intersticiálních pneumonií. U postižení nitrohručních uzlin je v kontextu celkových projevů většinou dostačující zhodnotit význam cytologického průkazu epiteloidních buněk z punktátu uzlin pod kontrolou endobronchiálního ultrazvuku (EBUS). Teprve při neúspěchu bronchoskopických metod je indikována videoasistovaná torakoskopická biopsie (VATS). Mediastinoskopie se provádí jen při vážných pochybnostech, zda se nejedná o lymfom nebo jiné onemocnění.

Biopstický materiál lze získat i z jiných postižených míst, především z periferních uzlin, kůže, vzácněji bukální sliznice, spojivky nebo srdce.

Formy onemocnění 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) a v tetováci 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 2 roky. Ale zpravidla lze těžko zjistit začátek onemocnění.

Klinické příznaky sarkoidózy

Sarkoidóza je asymptomatická minimálně u třetiny nemocných. Diagnóza je někdy postavena na podkladě náhodného nálezu při radiodiagnostickém vyšetření hrudníku z jiných důvodů. V současné době převažují formy symptomatické. Procentuální zastoupení postižení jednotlivých orgánů a tkání v publikovaných souborech značně kolísá [17–19]. 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 2–6 kg během prvních 2 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 1/3–1/2 pacientů, méně častá je hemoptýza. Poslechový nále z při fyzikálním vyšetření bývá negativní. Kromě postižení parenchymu mohou být postiženy 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.

Postižení mimoplicní

U nemocných léčených v centrech jsou mimoplicní projevy přítomné asi u 50 % nemocných. Patří sem postižení lymfatických uzlin a sleziny, kůže, očí, kloubů, svalů, jater, zažívacího ústrojí, horních dýchacích cest, ledvin a žláz s vnitřní sekrecí. Funkční postižení orgánů je velmi pestré a může být závažné. Svou závažností je zásadní postižení nervové soustavy a srdce. V poslední době je častěji poznávána plicní hypertenze, která má u sarkoidózy více příčin a má zásadní vliv na prognózu.

Sarkoidóza nervové soustavy

Klinicky rozpoznatelné postižení nervové soustavy je patrné asi u 5–15 % případů. Granulomatózní proces může 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 průšních žláz. S postižením centrální nervové soustavy souvisí i atrofie optického nervu s následnou možnou amaurózou nebo se při hypofyzární lokalizaci může vyskytnout diabetes insipidus. Popisuje se neuropatie tenkých vláken (small fibre neuropathy), která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. Periferní neuropatie se může kombinovat se svalovým postižením.

Sarkoidóza srdce

Klinické známky postižení srdce jsou přítomny asi u 5–10 % pacientů se sarkoidózou. 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 24hod monitorování. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (zjištění dia-

stolické dysfunkce, postižení chlopní). V některých případech se granulomatózní infiltrace myokardu zobrazí jako mnohočetné léze při MR nebo ji lze diagnostikovat pomocí PET/CT. Jistou diagnózu sarkoidózy srdce potvrdí endomyokardiální biopsie s průkazem granulomů.

Diferenciální diagnostika

Je třeba vyloučit různé infekční i neinfekční granulomatózní procesy jako je např. tuberkulóza, atypická mykobakterií, aspergilóza, histoplazmóza, exogenní alergická alveolitida, berylióza, granulomatóza s polyangiitidou, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, granulomatóza z Langerhansových buněk, některá nádorová onemocnění s granulomatózní reakcí (např. lymfomy, karcinom prsu, karcinom žaludku) a mnoho dalších. V poslední době přibývá **sarkoidních reakcí** na podání nových typů léků. Jsou to interferony, inhibitory TNF a také biologicky cílená a imunologická léčba v onkologii. Pojem sarkoidní reakce a sarkoidóza se v literatuře stírá, protože je těžko oba stavy odlišit. Situace je zřejmá, pokud reakce ustoupí po vysazení léku, který ji vyvolal.

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 [20,21]. Dlouhodobé potíže spojené s poruchou plicních funkcí má asi 30 % nemocných, přetrvávající aktivita nemoci při léčbě pokračuje asi u 10 % pacientů. Za refrakterní sarkoidózu se považuje nemoc progredující po min. 3měsíční léčbě kortikosteroidy [22]. Tato forma vyžaduje intenzivní léčebný postup, protože při trvající progresi hrozí závažné komplikace. Příčinou smrti může být respirační insuficience, vzácněji postižení srdce nebo centrálního nervového systému. 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 10–70 % nemocných, a to nejčastěji během prvního roku po ukončení léčby. U plicní sarkoidózy byl specifikován pojem akutní plicní exacerbace plicní sarkoidózy

(APES) [23]. 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.

Současná léčba sarkoidózy

Léčba sarkoidózy vychází ze dvou důležitých faktů. Jedním je skutečnost, že etiologie nemoci zůstává nepoznána, druhým je empirická zkušenost, že nemoc často ustupuje spontánně [24,25]. 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) stadií 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 mimoplicní aktivní léze.

Nodózní erytém a artralgie 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.

Kortikosteroidy

Orální kortikosteroidy zůstávají lékem první volby a jedinou léčbou schválenou Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drugs Administration – FDA). Jejich účinek byl doložen prospektivními studiemi, které prokázaly výrazný symptomatický efekt, protizánětlivý účinek a zlepšení plicních funkcí.

Iniciální dávka kortikoidů byla ve starších doporučeních obvykle 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti prednisonu nebo 0,4 mg/kg methylprednisolonu. Dle mezinárodních doporučení je startovací dávka 20–40 mg prednisonu denně. Efekt léčby se předpokládá během prvních 6 týdnů a vyhodnocuje se obvykle po 3–6 měsících. Při pozitivní léčebné odezvě se

pomalou 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 o **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.

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 difúzní plicní kapacity nebo při výrazném kašli. Doporučuje se 3měsíční předléčení systémovými kortikoidy. Léčba obvykle trvá 15 měsíců. Nejde však o postup preferovaný.

Intravenózní kortikosteroidy se podávají u 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 šetřící kortikosteroidy. Dalšími kandidáty této léčby jsou pacienti kortikosteroidy netolerující, diabetici, nemocní s osteoporózou, obtížně léčenou arteriální hypertenzí nebo pacienti s chronickými, nehojícími se ranami. Dávku kortikosteroidů lze individualizovat – 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. Jinak jsou ale navzájem srovnatelné po stránce účinnosti, která se dle studií pohybuje od 40 do 70 %, i toxicity, která umožňuje jejich podávání zpravidla od 3 do 9 měsíců. Je velmi málo informací o jejich preferencích nebo sekvenování [25,26].

Vedlejší účinky se týkají hematologické toxicity, hepatotoxicity, gastrointestinální intolerance, mohou být problémy s mutagenitou. U cyklofosfamidů je třeba počítat se vznikem cystitidy. Je třeba zdůraznit, že všechny zmíněné léky se podávají off label, ale s vědomím jejich dlouhodobého ověření studii a rozsáhlou klinickou praxí.

Metotrexát (MTX) je dle názoru expertů preferovaným lékem II. linie. Je podáván týdně v dávce 10–15 mg současně s kyselou 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. Spíše ojedinělé jsou zkušenosti s cyklosporinem A a takrolimem.

Cyklofosfamid lze použít pulzním způsobem v léčbě neurosarkoidózy. Jinak doporučován není pro vyšší toxicitu.

Biologická léčba – léčba III. linie

Tato léčba je vhodná při selhání léků II. linie, jejich intolerancí nebo při refrakterní formě nemoci [27,28]. 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 nespecifické inhibitory patří pentoxifylin s nejistým efektem nebo thalidomid, používaný u lupus pernio. U refrakterních forem sarkoidózy a většiny mimoplicních forem, vč. 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 rok. Efekt se může dostavit poměrně rychle, ale někdy až po měsících. Mezi vedlejšími účinky dominují hlavně infekce, tuberkulóza, dále kardiotoxicita a zvažuje se i 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. Byl prokázán výrazný klinický efekt při léčbě lupus pernio a zlepšení plicních funkcí. Byl úspěšný u vážných forem neurosarkoidózy, kde neúčinkoval cyklofosfamid. Měl i pozitivní efekt na poruchy kognitivních funkcí a únavu. 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.

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

Jiná léčba zasahující do cytokinové sítě

Je ověřována účinnost dalších protilátek nebo fúzních proteinů buď v individuálním podání, nebo v malých studiích, zatím s omezenou výpovědní cenou [29,30]. **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. Zkoušen byl i **ustekinumab** – humanizovaná monoklonální protilátka proti IL12/IL23. 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. Novějším zkoušeným lékem je **abatacept**, fúzní protein, který ovlivňuje prostřednictvím CTLA-4 snížení produkce Th 1 cytokinů (TNF α , IL-2, IL-6 a INF γ).

Ostatní formy léčby

Existuje ještě mnoho individuálních situací se specifickou léčbou. Antifibrotika (pirfenidon, nintedanib) 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 minociklinu a olmesartanu s omezením vitamínu D nebyl doložen.

V pokročilých fázích refrakterního plicního postižení se indikuje dlouhodobá domácí oxigenoterapie. Postižení mozku lze řešit radioterapií centrálního nervového systému. Při postižení srdce se používají antiarytmika, výjimečně

je potřeba trvalá kardiostimulace. Doporučuje se komplexní plicní rehabilitace, a to především u syndromu chronické únavy. Transplantace se provádí i u sarkoidózy jater, ledvin a srdce.

Závěr

Sarkoidóza zůstává nevyřešeným problémem současné medicíny. Diagnostika je náročná a často vyžaduje mezioborový přístup. Většina nemocných má dobrou prognózu, ale úmrtí v souvislosti se sarkoidózou přibývá. Bohužel nejsou známy spolehlivé laboratorní ukazatele prognózy, ani prediktory účinku léčby. Léčba je zaměřena na symptomy a zabránění funkční destrukci orgánů. Zásadní snahou je její racionální personalizace.

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 (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 736–755. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
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 (Suppl 5): 1–58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.
3. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 573–581. doi: 10.1164/rccm.201006-0865CI.
4. Pastorová B, Kolek V, Žurková M et al. Věkové aspekty sarkoidózy. *Stud Pneumol Phthiseol* 2018; 78(3): 102–106.
5. Kolek V et al. Sarkoidóza. Známé a neznámé. Grada: Praha 1998.
6. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 2016; 48(6): 1690–1699. doi: 10.1183/13993003.00477-2016.
7. Baughman RP, Field S, Costabel U et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thor Soc* 2016; 13(8): 1244–1255. doi: 10.1513/Annals.ATS.201511-760OC.
8. Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31(2): 372–379. doi: 10.1183/09031936.00075307.
9. Swigir 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(11): 1524–1530. doi: 10.1164/rccm.201010-1679OC.
10. Baughman RP, Lower EE. Who dies from sarcoidosis and why? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(11): 1446–1447. doi: 10.1164/rccm.201103-0409ED.
11. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis. A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease. *N Engl J Med* 1981; 305(8): 429–434. doi: 10.1056/NEJM198108203050804.

12. Facco M, Cabrelle A, Teramo A. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011; 66(2): 144–150. doi: 10.1136/thx.2010.140319.
13. Huang H, Lu Z, Jiang C. Imbalance between Th17 and regulatory T-Cells in sarcoidosis. *Int J Mol Sci* 2013; 14(11): 21463–21473. doi: 10.3390/ijms141121463.
14. Facco M, Cabrelle A, Teramo A et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011; 66(2): 144–150. doi: 10.1136/thx.2010.140319.
15. 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(2): 557–564. doi: 10.1164/ajrccm.152.2.7633707.
16. 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(3): 353–363. doi: 10.1016/j.clim.2009.08.008.
17. Baughman RP, Teirstein A, Judson M et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1885–1889. doi: 10.1164/ajrccm.164.10.2104046.
18. Kolek V, Hutýrová B, Lošťáková V. MORSA-multicentrická moravská studie epidemiologických trendů sarkoidózy 1991–2000. *Stud Pneumol Phthi-seol* 2005; 65(1): 17–20.
19. Žurková M, Kriegová E, Zapletalová J et al. Srovnání klinických parametrů u pacientů s nitrohruďní a generalizovanou formou sarkoidózy. *Stud Pneumol Phthi-seol* 2013; 73(6): 237–242.
20. Baughman RP, Judson MA, Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoid Vasc Dif Lung Dis* 2017; 34(4): 280–282.
21. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. *Ther Adv Respir Dis* 2014; 8(4): 111–132. doi: 10.1177/1753465814537367.
22. 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(2): 67–75. doi: 10.1097/CPM.000000000000136.
23. Panselinas E, Judson MA. Acute pulmonary exacerbations of sarcoidosis. *Chest* 2012; 142(4): 827–836. doi: 10.1378/chest.12-1060.
24. Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respir Med* 2010; 104(5): 717–723. doi: 10.1016/j.rmed.2009.12.009.
25. Baughman RB, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med* 2015; 3(10): 813–822. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00199-X.
26. Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ. Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19(5): 516–523. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283642ad0.
27. Baughman RP, Nunes H, Sweiss N et al. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1424–1438. doi: 10.1183/09031936.00060612.
28. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(8): 817–825. doi: 10.1080/1744666X.2016.1175301.
29. Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43(5): 1525–1528. doi: 10.1183/09031936.00224513.
30. Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clin Dermatol* 2007; 25(3): 341–346. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.03.012.

Doručeno do redakce: 20. 7. 2019

Přijato po recenzi: 26. 7. 2019

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP

www.fnol.cz

vitezslav.kolek@fnol.cz

www.eOnkologie.cz