

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Druhé, rozšířené vydání

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.





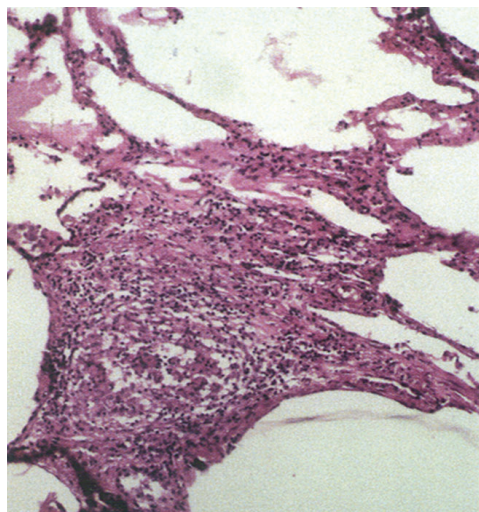
Obsah

Úvod	4
Výskyt	5
Pravděpodobná příčina	5
Mechanismy rozvoje nemoci	6
Klinický obraz – příznaky spojené se sarkoidózou	6
Akutní sarkoidóza	7
Chronická sarkoidóza	7
Laboratorní vyšetření u sarkoidózy	10
Zobrazovací metody	11
Funkční vyšetření plic	12
Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž (BAL)	13
Bronchoskopie	13
Bronchoalveolární laváž (BAL)	13
Bioptické metody (odběr postižené tkáně k vyšetření)	14
Diferenciální diagnostika	14
Léčba	14
Kortikosteroidy	15
Vedlejší účinky kortikosteroidů	15
Konkrétní nežádoucí účinky	16
Jiné léčebné možnosti	17
Léky šetřící kortikosteroidy – imunosupresiva (II. linie léčby)	17
Biologická léčba (III. linie léčby)	18
Individuální léčba	18
Průběh a prognóza	18
Závěr	19
Pracoviště, která se sarkoidózou zabývají	20
Pracoviště, kde se provádí dlouhodobý výzkum sarkoidózy (ve spolupráci s imunology, genetiky a patology)	20
Literatura	20
Cizí slova	21

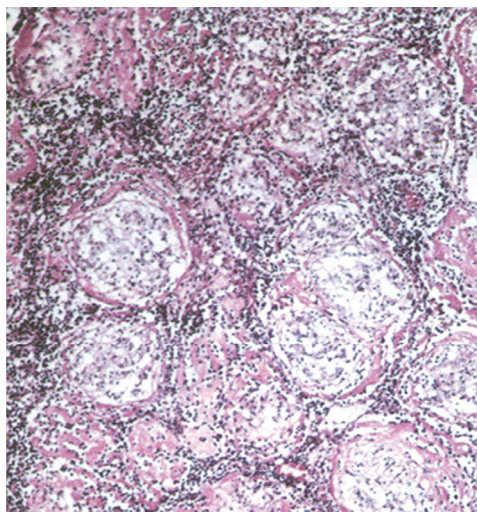
Úvod

Sarkoidóza překvapuje širokým spektrem projevů, zřetelně však dominují respirační potíže. To je důvodem, proč většina pacientů vyžaduje péči plicního lékaře. Převažující vleklý průběh a stále přesnější diagnostika mohou vysvětlit, proč se v naší populaci vyskytují tisíce pacientů s touto zajímavou nemocí. Sarkoidóza je systémové onemocnění, jehož příčinu se doposud nepodařilo prokázat. Vznikají při něm mikroskopické uzlíky (granulomy) v různých orgánech a tkáních. Uzlíky někdy splývají ve větší útvary, které vznikají akumulací modifikovaných bílých krvinek (T-lymfocytů a makrofágů). Později se rozvíjí i vazivová přestavba poškozené tkáně. Z původní funkční tkáně plic se stává nefunkční vazivo. U řady nemocných však dochází k samovolnému hojení bez následků.

Název onemocnění je odvozen od prvních popisů patologů, kteří změny přirovnávali k rozřízlému syrovému masu (odtud slovo sarkoidní...). Diagnostika je někdy velmi nesnadná a stanoví se syntézou mikroskopických, klinických, radiologických, funkčních a imunologických údajů. Tyto charakteristiky spojuje tzv. deskriptivní definice sarkoidózy z r. 1991. Současné názory na diagnostiku a terapii nemoci shrnuje klinické doporučení Americké hrudní společnosti (ATS), Evropské respirační společnosti (ERS) a Asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí (WASOG) z r. 1999 a inovované doporučení Britské hrudní společnosti (BTS) z r. 2010. České klinické doporučení lze najít na stránkách www.pneumologie.cz.



Obrázek 1 Sarkoidní uzlík v plicí



Obrázek 2 Sarkoidní uzlíky v uzlině

S projevy sarkoidózy se lze setkat téměř v každé tkáni, významně ale převažují respirační příznaky, konkrétně postižení plic a nitrohrudních uzlin. V současnosti umíme nemoc poměrně přesně diagnostikovat, léčíme její příznaky, ale stále zůstává hodně problémů. Nelze odpovědět na základní otázku, co sarkoidózu vyvolává, co je příčinou řady změn v celém imunitním systému a proč se nemoc projevuje tak různorodě.

Výskyt

Nemoc se vyskytuje na celém světě. V České republice vzniká asi 8 nových případů na 100 000 obyvatel ročně. Výskyt všech nemocných s touto nemocí je kolem 80 na 100 000 v kalendářním roce. Nejvíce sarkoidózou v Evropě trpí obyvatelé Skandinávie, ve světě pak také černá populace v USA. Sarkoidóza postihuje více ženy než muže, mezi postiženými je převaha nekuřáků. Nejvyšší výskyt je ve věku od 35 do 60 let, postižení muži bývají mladší než ženy, děti jsou postiženy vzácně. Sarkoidóza bývá diagnostikována jako akutní nebo chronické onemocnění, existuje nepodložená představa, že u chronických forem akutní stadium proběhlo asymptomaticky (bez příznaků) nebo bylo pacientem považováno za běžnou virózu nebo nachlazení.

Pravděpodobná příčina

Příčinou sarkoidózy je zřejmě neznámá látka – škodlivina, která je schopna přetrvávat delší dobu v tkáni a u některých predisponovaných jedinců vyvolat charakteristickou imunitní reakci. Látka (nebo mikroorganismus) nebyla přesvědčivě identifikována ani pomocí nejmodernějších diagnostických metod.

Genetická predispozice je ovlivněna složitým mechanismem. K vícečetnému výskytu v rodinách dochází asi u 4 % případů nemoci. U jedinců, jejichž nejbližší příbuzný měl sarkoidózu, je asi osminásobně zvýšené riziko, že i oni onemocní. Je známo několik predisponujících genetických znaků nebo genových změn, které mohou modifikovat průběh nemoci.

Infekční původ nebyl doložen průkazem živých mikroorganismů v uzlicích nebo v krvi nemocných a ani průkazem přenosu nemoci z člověka na člověka. Přesto se stále jako možný infekční původce nejvíce diskutují typické nebo atypické mykobakterie, které jsou oslabeny a nemohou vyvolat tuberkulózní infekci. Japonská teorie vychází z možného podílu bakterie *Propionibacterium acnes*. Je podpořena velmi častým výskytem částí této bakterie v uzlicích a doloženou schopností této bakterie vyvolat tvorbu uzlíku v původně zdravé tkáni. Neprůkazné jsou studie s výskytem protilátek a antigenů proti *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* nebo *Rickettsia helvetica*. Poměrně málo bylo zjištěno o virech nebo plísních.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Teorie alergizujících látek nabízí jiné vysvětlení. Uvažuje se o nadměrné (hyperergické) imunitní reakci na toxiny typu kovů (beryllium, nikl, hliník), talku, pylu borovic, jílu nebo škrobu. V poslední době se více hovoří o silikátech nebo pesticidech. V úvahu připadá také **autoimunní proces**, protože se občas nacházejí nespecificky zvýšené autoprotilátky proti různým složkám buněk nebo tkání. Žádná specifická autoprotilátka však zjištěna nebyla.

Přes použití nejmodernějších metod nebyla ani jedna z uvedených možností potvrzena.

Je ale známo, že „sarkoidní“ reakce vzniká po podání některých léků.

Mechanismy rozvoje nemoci

I když není jasná příčina vzniku sarkoidózy, je poměrně hodně známo o jejím rozvoji. V aktivní fázi tvorby uzlíku dominují u predisponovaného jedince aktivní zánětlivé buňky (bílé krvinky typu T-lymfocytů a dalších buněk monocyto-makrofágového systému), v pozdějších fázích se uplatňují fibroblasty – buňky tvořící vazivo. Specifické jsou tzv. buňky epiteloidní (sekreční) a obrovské – mnohojaderné buňky. V nich se nachází asteroidní tělíčka a Schaumannovy inkluze. Je známo velmi mnoho funkčně specifických, aktivovaných buněk, a ještě více jejich specifických nebo nespecifických produktů, které se kumulují v uzlících, ale také volně v plicních sklípcích. Dochází tak k zásadní změně v distribuci imunokompetentních buněk, které při „kompartmentalizované imunitní odpovědi“ putují do míst zánětu a jejich počet se snižuje v krvi. Následkem je mimo jiné negativita některých imunologických kožních testů, např. tuberkulinového testu (Mantoux II). U sarkoidózy bývá popisováno zvýšení řady působků různé povahy také v krvi. Je to zvýšení syntézy ACE (angiotenzin konvertující enzym), aktivní formy vitamínu D (1,25-dihydroxycholecalciferol) s následnou vyšší hodnotou vápníku v krvi (hyperkalcemie) a v moči (hyperkalciurie), zvýšení koncentrace neopterinu, amyloidu A, lysozymu, sérového receptoru IL-2 atd. Tyto působky jsou produkovány v uzlících epiteloidními buňkami. Jejich laboratorní měření jsou různě spolehlivými ukazateli aktivity nemoci.

Klinický obraz – příznaky spojené se sarkoidózou

Sarkoidóza **nemusí způsobovat žádné potíže** a může být náhodným nálezem při vyšetření z různých příčin. V současnosti se však záchyt bezpříznakových forem nemoci významně snížil. Bývá to při náhodně provedeném skiagramu hrudníku. Rentgenové vyšetření plic se provádí při vyšetřování jiných nemocí, před operací nebo při vstupních a preventivních prohlídkách. U většiny pacientů, u nichž byla sarkoidóza diagnostikována **na základě klinických příznaků**, jsou přítomny typické příznaky akutního nebo chronického syndromu systémové zánětlivé odpovědi, někdy připomínající

virózu. Jsou **to zvýšené teploty či horečky, únavnost, malátnost, hubnutí a zhoršení celkového stavu**. Současně se zjišťují respirační příznaky, jako suchý, dráždivý, většinou vleklý **kašel, dušnost, výjimečně bolesti na hrudníku**.

■ Akutní sarkoidóza

Nejtypičtějším, resp. nejčastěji zastiženým klinickým obrazem náhle vzniklé – akutní sarkoidózy je tzv. **Löfgrenův syndrom**, při němž se u pacienta objevuje **teplota a bolesti kloubů (nejčastěji hlezenní klouby) spojené s otokem kolem kotníku. Nejčastěji na bérkách dochází k výsevu zarudlých, bolestivých kožních změn** (nodózní erytém). Na rentgenovém snímku hrudníku je typické oboustranné zvětšení nitrohručních uzlin, bývá negativní kožní tuberkulinový test. Může být přítomen zánět spojivek, duhovky a bývá vysoká sedimentace. Méně často se objevují i respirační příznaky – zánět dolních nebo horních dýchacích cest. Löfgrenův syndrom obvykle signalizuje dobrou prognózu se spontánním vyléčením, 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 na kůži).

■ Chronická sarkoidóza

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

Sarkoidóza dýchacího ústrojí

K projevům sarkoidózy respiračního traktu dochází u více než 90 % pacientů. Názvy „plicní“ nebo „nitrohruční“ sarkoidóza se používají oba, i když jsou mírně nepřesné. Tradičně se do této kategorie zařazuje postižení plic i nitrohručních lymfatických uzlin. Klinicky se „plicní“ forma sarkoidózy projevuje **dušností a suchým kašlem**. Bývá bolest na hrudníku, vzácně vykašlávání krvavě zbarveného hlenu. Subjektivně vnímaná dušnost nemusí korelovat s výsledky funkčních vyšetření plic. Ve velmi pokročilých stadiích, která již odpovídají rozvinuté plicní fibróze, se ponáhlová dušnost může měnit v klidovou. Kašel velmi citlivě reaguje na léčbu kortikosteroidy a ustane několik dní po zahájení terapie. Kašel také může časně signalizovat recidivu (další aktivaci) onemocnění po vysazení kortikosteroidů. Případné vykašlávání krve může souviset s překrvením sliznice průdušek.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Sarkoidóza lymfatických uzlin a sleziny

Mezi nejtýpější známky sarkoidózy patří oboustranné, velmi často symetrické postižení nitrohrudních lymfatických uzlin, které se zjistí na skiagramu hrudníku. Periferní (podkožní) lymfatické uzliny však bývají postiženy také relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se o **zvětšení uzlin krčních, podpažních nebo tříselných**. Uzlinový syndrom může a nemusí být symetrický, uzliny jsou nebolestivé, bez zarudnutí nebo zhnisání. Při zvětšení lymfatických uzlin se obvykle nachází i zvětšení sleziny (splenomegalie).

Oční sarkoidóza

Oční postižení při sarkoidóze bývá popisováno asi u jedné čtvrtiny nemocných, rozptýly v publikovaných souborech jsou však značné. Může se jednat o postižení předního segmentu oka a méně často i segmentu zadního. Bývá přítomen nespecifický zánět spojivky, bělmy a různé formy zánětu zornice nebo duhovky, což se projeví **pálením a bolestí očí**. Velmi vzácné je poškození sítnice. Vzácně se může rozvinout i šedý nebo zelený zákal, zakalení sklivce nebo atrofie optického nervu, které mohou vést ke **zhoršení zraku** až ke **slepotě**. V rámci sarkoidózy se v oblasti očí lze setkat i se zánětem slzných žláz s následným „sicca syndromem“ – **suchostí sliznic**.

Sarkoidóza kůže

Při akutní sarkoidóze a vzácněji při recidivě onemocnění se nejčastěji na bérkách vyskytuje již popsaný **nodózní erytém**, což jsou **kožní bolestivé „vystouplé“ formace**, které se obvykle objevují symetricky, na obou bérkách, mají zpočátku narůžovělou až vínově červenou barvu, která se během 2–3 týdnů mění v tmavé až nahnědlé zbarvení připomínající vstřebávající se podkožní výron. Bolesti a otoky mohou být až tak významné, že nemocný není schopen chůze. V naší populaci dochází k těmto projevům až u 30 % pacientů, v jiných zemích je to méně. Nodózní erytém není specifický pro sarkoidózu, ale často na ni může upozornit. V rámci chronické sarkoidózy se lze setkat s nejrůznějšími, často bizarními kožními projevy, z nichž jsou některé, zejména při lokalizaci na obličej, označovány dokonce jako znetvořující. Popisuje se **malouzlová** nebo **velkouzlová sarkoidóza**, kdy mají uzly průměr až 5 cm. Mezi nejčastější lokalizace patří např. právě obličej, je možné se s ním setkat na končetinách nebo na trupu. Jde obvykle o **červenohnědé skvrny**. **Podkožní sarkoidóza** se projevuje **zatvrdlinami** pod klidnou kůží. Mohou být bolestivé na dotyk. Mezi zvláštní formy akutní kožní sarkoidózy patří tvorba načervenalých plošných infiltrátů ve starých jizvách (tzv. **sarkoid v jizvě**). Oproti tomu tzv. **lupus pernio** – destruuující chronický projev je nejčastěji lokalizován na nose. Je velmi vzácný a závažný nejen z kosmetického hlediska, ale také proto, že jeho přítomnost signalizuje zvýšené riziko přítomnosti mimoplicních lokalizací nemoci.



3a Nodózní erytém

3b Kožní uzlová forma

3c Lupus pernio

Obrázek 3 Kožní změny u sarkoidózy

Sarkoidóza pohybového ústrojí

Poměrně často (až u 25 % pacientů) dochází k **postižení kloubů (bolestivost, otok, zarudnutí, omezení pohyblivosti)**. Polyartralgie, event. polyartritický syndrom s postižením hlezenních kloubů, jsou častěji součástí akutní sarkoidózy (Löfgrenův syndrom). V rámci chronické formy se objevuje postižení velkých i středních kloubů a vzácně vznikají i kloubní deformity, které diferenciatně diagnosticky připomínají revmatoidní artritidu.

Kostní projevy jsou různé. Nejčastěji se jedná o cystické změny v článcích prstů horních i dolních končetin. Nejde o zcela specifický nález a jejich výskyt kolísá od 1 do 10%. Bývají často bez příznakové a lze je rozpoznat pomocí rentgenologických nebo scintigrafických zobrazovacích metod.

Svalové postižení je poměrně vzácné. Může jít o hmatné svalové uzly nebo difúzní zánět více svalových skupin. Uzly mohou být bolestivé.

Sarkoidóza nervové soustavy

Jde o jednu z nejzávažnějších forem nemoci. Tvorba uzlíků může vzácně postihovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, výskyt našťestí nedosahuje 10% případů. Opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Častější je postižení mozkových plen doprovázené postižením hlavových nervů. Velmi typická je **obrna obličejového nervu**. S postižením centrální nervové soustavy souvisí i poškození zrakového nervu s následnou možnou slepotou nebo postižení hypofýzy. Popisuje se neuropatie malých vláken, která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. **Celková slabost a únava** jsou u některých nemocných těžko řešitelným problémem.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Sarkoidóza srdce

Sarkoidóza srdce patří mezi nejnebezpečnější lokalizace tohoto systémového onemocnění. Bývá klinicky významná minimálně u 5 % pacientů s diagnostikovanou sarkoidózou. Mohou se objevit známky srdeční nedostatečnosti, **bolesti za hrudní kostí** spojené s úzkostí, ale nejnebezpečnější jsou **poruchy srdečního rytmu**. Arytmie může vyústit až v **náhlou smrt**. Při podezření na sarkoidózu srdce je třeba provést řadu specializovaných vyšetření a řádně tuto možnost potvrdit nebo vyloučit.

Sarkoidóza jiných orgánů

Při cíleném vyšetření lze prokázat uzlíky v játrech až u 70 % nemocných se sarkoidózou. Zvětšení jater může být až u 10 % nemocných. Při biochemickém vyšetření se nachází zpravidla jen mírné **zvýšení jaterních testů**. Ve velmi vzácných případech dochází k projevům žloutenky a jaternímu selhání. S výjimkou jater je postižení zažívacího traktu extrémně vzácné a nedosahuje 1 % případů. Se symptomatickým postižením ledvin se lze při sarkoidóze setkat výjimečně. Bývá násobně vyšší **výskyt ledvinných kamenů** vzhledem k tomu, že u části nemocných bývá zvýšena hladina vápníku v moči a/nebo krvi. Sarkoidóza pohlavního ústrojí je extrémně vzácná a sarkoidóza penisu nebyla spolehlivě popsána. Sarkoidóza močového měchýře a nadledvin se zřejmě nevyskytuje.

Laboratorní vyšetření u sarkoidózy

Sarkoidóza je zánětlivé onemocnění, a proto bývá zejména v akutním stadiu zvýšena **sedimentace erytrocytů** a hladina C-reaktivního proteinu (**CRP**). V krevním obraze může být přítomno mírné snížení počtu červených i bílých krvinek (**anémie** typu anémie chronických onemocnění, **leukopenie s lymfopenií**). Již výše bylo popsáno zvýšení hodnot jaterních testů (nejčastěji sérové **alkalické fosfatázy**), zvýšení hladiny kyseliny močové (**hyperurikemie**). **Zvýšení hladiny vápníku v krvi a moči (hyperkalcemie a hyperkalciurie)** jsou následkem tvorby aktivního vitamínu D₃ v uzlíkách. Bývají častěji v letním období, kdy se vápník zvýšeně vstřebává střevem i díky „sluneční“ zevní aktivaci vitamínu D. K tomuto stavu dochází u 2–10 % pacientů, častěji u mužů.

Enzym konvertující angiotenzin je produkován v epiteloidních buňkách uzlíků. Jeho sérová koncentrace (SACE) slouží jako velmi často používaný ukazatel aktivity sarkoidózy. Zvýšení SACE ale není pro sarkoidózu zcela specifické.

Sérová koncentrace receptoru pro interleukin 2 (sIL-2R), amyloidu A nebo **neopterinu** jsou další poměrně citlivé, ale také nespecifické ukazatele aktivity nemoci. Podobně lze uvést řadu imunologických testů.

Tuberkulinový kožní test (PPD-Mantoux II) bývá u sarkoidózy negativní asi u 70 % nemocných.

Imunoregulační index (CD4+/CD8+) je poměr pomocných a tlumivých T-lymfocytů (bílých krvinek). V krvi bývá snížen (dosahuje hodnot 0,8 až 1,0), v tekutině získané výplachem plicních sklípků (bronchoalveolární laváží) má tendenci k zrcadlovému obrazu a bývá vysoce zvýšen (3,5–6 i více).

Zobrazovací metody

Skiagram hrudníku je základním vyšetřením nejen pro určení diagnózy, ale i stadia nemoci. Někdy se tak odhalí jinak klinicky asymptomatické onemocnění. RTG plic je stále rozhodujícím pro zařazování nemocných do 5 stadií, která mají významný prognostický význam:

- **Stadium 0:** Na skiagramu hrudníku je zcela normální nález u nemocného s mimoplicním postižením sarkoidózou.
- **Stadium I:** Oboustranné postižení nitrohrudních lymfatických uzlin (BHL) představuje symetrické polycyklické zvětšení uzlin v plicních stopkách (hilech) o průměru až 3 cm (Obr. 4).
- **Stadium II:** U těchto pacientů přetrvává BHL, ale navíc se objevují oboustranné zánětlivé změny v plicích. Někdy lze sledovat přechod z prvního do druhého stadia, když se postupně zvětšené lymfatické uzliny zmenšují a naopak se zvýrazňují změny v plicní tkáni. Hovoří se o „úteku do plic“.
- **Stadium III:** V tomto stadiu jsou patrné změny v plicní tkáni, přičemž na skiagramu hrudníku nejsou známky zvětšení lymfatických uzlin. V plicích mohou být drobné uzlíky nebo pruhy, které mohou splývat do větších stínů.
- **Stadium IV:** Změny v plicní tkáni nabývají charakteru plicní fibrózy.

Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high resolution computed tomography, HRCT) představuje v současné době jedno z rozhodujících vyšetření při plicní lokalizaci sarkoidózy, protože umožňuje s vysokou pravděpodobností nejen stanovení diagnózy, ale i posouzení aktivity onemocnění.

Magnetická rezonance (MR) má v současnosti význam při podezření na neurosarkoidózu (postižení mozku, míchy, optického nervu) a umožňuje přesnější posouzení sarkoidózy pohybového ústrojí (kosti, klouby i svaly).

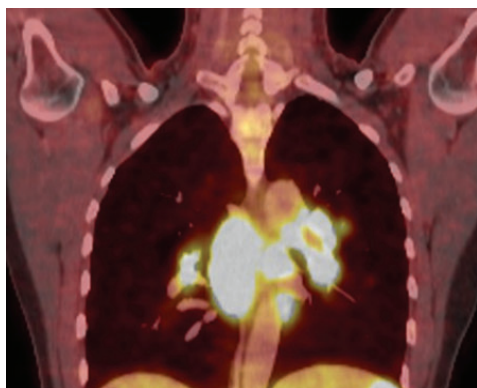
Sonografické (ultrazvukové) vyšetření bývá využíváno především při vyšetření břicha a ledvin. Na krku bývá sonografické vyšetření používáno k ověření zvětšení a lokalizace krčních lymfatických uzlin. K punkcím nitrohrudních uzlin se používá endobronchiální ultrazvuk (EBUS).

Vyšetření hybridní pozitronovou emisní tomografií (PET/CT) vytlačilo **galliovou scintigrafii**. Ukazuje celotělovou lokalizaci aktivních uzlíků. Použití ⁷⁵Ga-citrátu nebylo specifické, ale mělo velmi charakteristický obraz – tzv. Lambda-Panda znamení, kdy se zobrazovala aktivní akumulace v krčních a nitrohrudních uzlinách, ale i ve slinných žlázách a nosní sliznici. Podobný nález lze vidět i u PET/CT (Obr. 5).

Co je sarkoidóza a jak s ní žít



Obrázek 4 Oboustranné zvětšení nitrohrudních uzlin (stadium I)



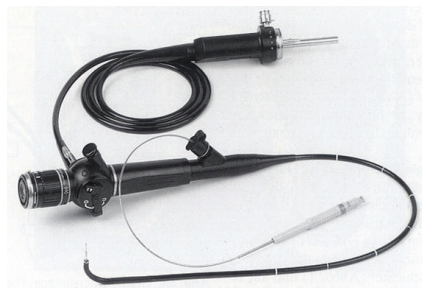
Obrázek 5 Vyšetření PET s aktivně svítícími granulomy v uzlinách (stadium I)

Funkční vyšetření plic

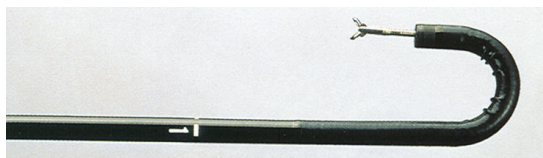
Vyšetření plicní ventilace ukáže restriktivní poruchu se snížením vitální kapacity (VC). I při poměrně rozsáhlém radiologickém nálezů však nemusí k snížení VC dojít. U stadia I bývá vitální kapacita prakticky vždy normální. U stadií II, III a IV bývá snížena až v 70% případů. Bývá přítomna i obstrukční ventilační porucha (snížení FEV₁).

Vyšetření difúzní kapacity plic (DLCO) je nejcitlivější klinicky využívanou vyšetřovací metodou pro posouzení funkčního postižení u sarkoidózy. Snížení plicní difuze se nenachází až u 60% pacientů, a to včetně stadia I (zde asi u 30% nemocných).

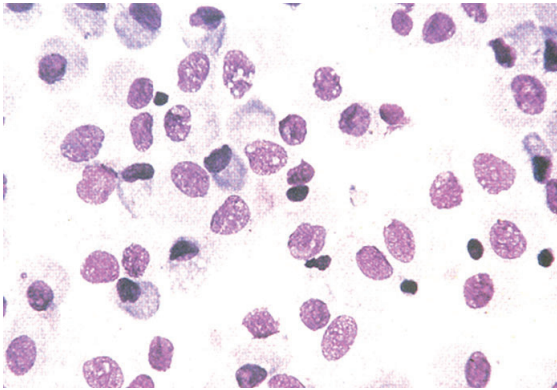
V současné době je nález významné zhoršující se poruchy plicních funkcí považován za indikaci terapie bez ohledu na klinické projevy nemoci.



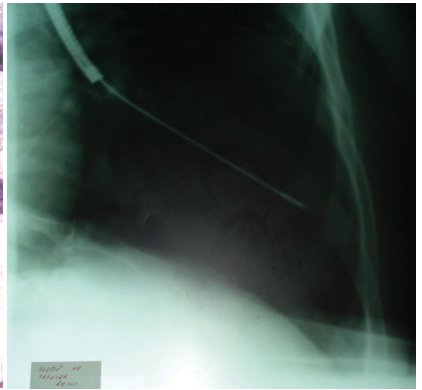
Obrázek 6 Flexibilní bronchoskop



Obrázek 7 Klíšťky pro plicní biopsii



Obrázek 8 Buňky získané bronchoalveolární laváží



Obrázek 9 Bronchoskop s klíšťkami zavedený do dýchacích cest při transbronchiální biopsii plic

Bronchoskopie a bronchoalveolární laváž (BAL)

■ Bronchoskopie

Patří mezi základní vyšetření, při kterém pozorujeme dýchací cesty pomocí bronchoskopického přístroje. Bronchoskopický nálezn na sliznicích může být u některých pacientů i zcela normální, ale často se především ve velkých průduškách nachází nažloutlé uzlíky na bronchiální sliznici. V chronicky zánětlivě změněných místech jsou četné rozšířené cévy, které mohou být zdrojem krvácení. Někdy jsou zvětšenými uzlinami utlačené a zúžené průdušky.

■ Bronchoalveolární laváž (BAL)

Jde o výplach průdušek, při kterém se po zaklínění ohebného bronchoskopu získává bronchoalveolární tekutina (BALTe) přítomná v plicních sklípcích. Jedním z nejcharakterističtějších nálezů u sarkoidózy je zmnožení bílých krvinek v této tekutině (**lymfocytární alveolitida**). Nachází se u všech stadií, včetně bezpříznakových forem. BALTe je vhodným materiálem pro komplexní analýzu buněčného i nebuněčného obsahu plicních sklípků. Při jednom bronchoskopickém sezení lze provést pomocí bronchoskopu také biopsii plic a punkce nitrohručních uzlin.

Biopické metody (odběr postižené tkáně k vyšetření)

Diagnóza sarkoidózy by měla být potvrzena histologickým vyšetřením, které v pozitivním případě dává poměrně typický, i když ne zcela specifický obraz. Tkáň k vyšetření získáváme pokud možno co nejméně invazivním způsobem (biopsie zvětšených lymfatických uzlin, kožní změny). Méně se doporučuje biopsie jater, sleziny nebo ledvin.

Vzhledem k tomu, že většina změn se odehrává v respiračním traktu, je preferována **plicní biopsie**, kterou lze provést bronchoskopickou cestou nebo chirurgicky. Bronchoskopický přístup je většinou dostačující. K biopsii se používají klíšťky nebo zmrazovací sonda (kryobiopsie).

Diferenciální diagnostika

Pro diferenciální diagnostiku sarkoidózy má základní význam chybění infekčního mikroorganismu a absence expozice toxickým a alergizujícím látkám.

Je třeba vyloučit tuberkulózu, toxoplazmózu, exogenní alergickou alveolitidu, idiopatickou intersticiální pneumonii, Wegenerovu granulomatózu a celou řadu jiných jednotek. Při nálezů zvětšených uzlin je vždy důležité vyloučit nádorové krevní onemocnění, především některý z lymfomů.

Léčba

Základní otázkou v léčbě sarkoidózy je zamyšlení, zda je vůbec léčba nutná a zda onemocnění neodezní spontánně. Není racionální léčit akutní formu s Löfgrenovým syndromem nebo bezpříznakovou plicní formu stadia I nebo II bez poruchy plicních funkcí. U celé řady nemocných si můžeme dovolit vyčkat s léčbou po dobu 6–12 měsíců, kdy je nemocný pouze sledován. Rovněž je neefektivní léčit kortikosteroidy definitivní fibrózu u stadia IV.

Nesteroidní protizánětlivé léky (ibuprofen, nimesulid) se podávají u bolestivých projevů při nodózním erytému s postižením hlezenních kloubů. Tyto vystupňované projevy je možno léčit výjimečně i systémovými kortikosteroidy v nižší dávce po dobu asi 2–3 měsíců.

Kortikosteroidy

Lékem volby u sarkoidózy zůstávají systémově podávané kortikosteroidy. Jsou to hormonálně působící léky s výrazným protizánětlivým účinkem. Jasnou indikací léčby jsou výrazné poruchy plicních funkcí, klinicky významné mimoplicní postižení a známky zhoršování nemoci. Iniciálně se podává dávka až 0,5 mg/kg odpovídající u dospělých asi 40 mg prednisonu (Prednison v tbl po 20 mg nebo 5 mg) denně nebo 32 mg metylprednisolonu (Medrol v tbl po 16 mg nebo 4 mg) denně formou tablet. Někteří autoři doporučují podávání dávek nižších. Po dobu zjevné aktivity onemocnění se kortikosteroidy podávají většinou v jedné dávce ráno, aby se minimalizoval útlum funkce nadledvin. Postupný pokles může být o 5 až 10 mg prednisonu za 14 dní. Udržovací dávka je 10 mg prednisonu denně. Velmi důležité je pomalé vysazování kortikoidů (tapering), které by mělo zamezit vzniku syndromu odnětí kortikosteroidů, ale hlavně vzniku recidiv, k nimž dochází nejčastěji do 2 let od ukončení léčby. Doba léčby se udává od 6 do 24 měsíců a zatím neexistuje žádná imunologická nebo zobrazovací metoda, která by jednoznačně určila optimální dobu ukončení léčby při inaktivitě procesu.

Pulzní terapie kortikosteroidy se může podat u vysoce aktivních forem sarkoidózy ohrožujících nemocného potenciálně i na životě. Podává se nitrožilně 1 000 mg metylprednisolonu za den, tři dny po sobě, event. jednou týdně po dobu 6 týdnů, a dále se pokračuje tabletami v obvyklých denních dávkách. Signifikantně vyšší efektivita pulzní terapie ve srovnání s tabletovým podáváním je však sporná.

Lokální terapie kortikosteroidy (masti a krémy, oční kapky) má význam u oční formy, efekt u nodózního erytému je velmi pochybný.

Léčba inhalačními kortikosteroidy v posledních letech obhájila svůj význam. Je možná pouze u plicních forem s tím, že se zahajuje léčba systémovými kortikosteroidy, a je-li úspěšná, lze po 3 měsících přejít např. na 800 až 1 600 µg budesonidu denně. Délka inhalačního podávání je pak 15 měsíců. Inhalační kortikosteroidy se podávají také u forem nemoci s výrazným kašlem. U těžších forem se tato léčba nedoporučuje.

■ Vedlejší účinky kortikosteroidů

Zvážení nutnosti a vhodnosti léčby ve vztahu k možným vedlejším účinkům je základní úvahou při hodnocení závažnosti nemoci. Někdy je dobré vyčkat na spontánní vyléčení, jindy je třeba rychle zasáhnout při zhoršování nemoci. Kortikosteroidy mohou velmi účinně ovlivnit klinické příznaky sarkoidózy, zlepšit plicní funkce a potlačit zánět. Je třeba si také uvědomit, že mají méně závažné vedlejší účinky než léčba imunosupresivy nebo cytostatiky. Nicméně s vedlejšími účinky je třeba počítat. Dostavují se hlavně při dlouhodobém systémovém podání, u inhalační nebo lokální terapie

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

jsou zcela minimální. Množství a rozsah vedlejších účinků kortikosteroidů jsou velmi individuální, u některých nemocných nejsou prakticky zjistitelné, jindy jsou významné.

■ Konkrétní nežádoucí účinky

Mohou se objevit zvýšený pocit hladu se zvýšením tělesné hmotnosti, zažívací obtíže, jako nevolnost, zvracení, bolest v břiše, dále se může objevit měsíčkovitý obličej, nahromadění tuku na krku a trupu, degenerativní změny, jako načervenalé pruhy (strie), akné (trudovina), neklid, poruchy spánku, změny nálady, deprese nebo naopak povznesená dobrá nálada, zvýšení krevního tlaku, svalová slabost, snížení odolnosti vůči infekcím, dále může dojít ke zhoršení nebo vzniku cukrovky, zpomalenému hojení ran, bolestem v zádech způsobeným řídnutím kostí, ke ztenčení kůže, krvácení do trávicího ústrojí, zvýšení nitroočního tlaku (glaukom) a k otokům. Může se zhoršit kvalita chrupu, vlasů, zraku a kostní tkáň. Problémy může vyvolat nedostatek draslíku v krvi. Velmi vzácně může dojít k nedostatečnosti nadledvin. Případný výskyt nežádoucích účinků nebo jiných neobvyklých reakcí oznamte vašemu ošetřujícímu lékaři. Objeví-li se krev ve stolici nebo černá stolice, neberte další dávku a ihned vyhledejte lékaře, který zvolí další postup léčby!

Interakce s jinými léky

Kortikosteroidy tlumí účinky léků snižujících srážení krve, léků snižujících hladinu krevního cukru, léků snižujících krevní tlak a vitamínu D. Dochází ke zvýšení nežádoucích účinků digoxinu, fenytoinu, protizánětlivých léků a močopudných látek vyplavujících draslík z organismu. Váš lékař má být proto informován o všech lécích, které v současné době užíváte, a to na lékařský předpis i bez něj.

Zvláštní opatrnost podání kortikosteroidů

Váš lékař má být informován o všech onemocněních, kterými trpíte, aby mohl posoudit vhodnost jeho užívání. Vysoká opatrnost je třeba u pacientů s vředovou chorobou žaludku či dvanáctníku, se zeleným zákalem (glaukom), se závažným duševním onemocněním (např. deprese), s cukrovkou, s řídnutím kostí, pacientů s vysokým krevním tlakem, se závažnými chorobami srdce a ledvin, při závažné celkové infekci, při tuberkulóze a při sklonu ke zvýšenému srážení krve. Tyto stavy vyžadují zvláštní opatření a sledování, případně i přerušeni léčby.

Jak vedlejším účinkům předcházet?

Samotný správný systém podávání léků snižuje výskyt vedlejších účinků. Podání léku v ranních hodinách zabraňuje útlumu činnosti a selhání nadledvin. Důležitá je dieta se snížením příjímání kalorických jídel a s akcentací na ovoce a zeleninu. Podávání draslíku v tabletách doplňuje jeho

ztráty. Zažívacím potížím lze předcházet podáváním léků na snižování kyselosti žaludečních šťáv. Jsou nutné kontroly krevního tlaku a hodnot krevního cukru. Dále jsou vhodné kontroly krevního obrazu, jaterních testů a oční vyšetření.

Vysazování léčby se děje snižováním dávek velmi pomalu. Tak je možné zamezit vzniku syndromu odnětí kortikosteroidů, který se projeví extrémní slabostí, únavou a někdy i bolestmi hlavy a kloubů.

Výskyt vedlejších účinků je velmi individuální. O rizicích sarkoidózy i její léčby je vždy vhodné podrobně promluvit s ošetřujícím lékařem, informovat ho o vedlejších účincích během léčby a o vašem celkovém psychickém i somatickém stavu. Důležité je i při léčbě dodržovat zdravý životní styl s dostatkem pohybové aktivity.

Jiné léčebné možnosti

■ Léky šetřící kortikosteroidy – imunosupresiva (II. linie léčby)

U nemocných nereagujících na podání samotných kortikosteroidů nebo při výrazných vedlejších účincích je nutné podávat další léky s protizánětlivým a imunosupresivním účinkem. Hovoří se o nich také jako o kortikosteroidy šetřící léčbě, protože je možné při jejich aplikaci dávky kortikosteroidů snížit.

Methotrexát je uznáván jako preferovaný lék této skupiny. V dávce 10 mg týdně ho lze použít bezpečně po dobu 3 až 6 měsíců ve formě tablet nebo nitrožilně.

Hydroxychlorochin v dávce 200 mg formou tablet je vhodný u progredujících plicních forem, u neurosarkoidózy, hyperkalcinemie nebo u přetrvávajících kožních změn. Doba podávání se uvádí kolem 9 měsíců pro omezení vedlejších účinků (poškození sítnice a jater).

Azatioprin je imunosupresivum, které se používá v podobných indikacích v dávce 100 mg. Vedlejšími účinky jsou mimo jiné poškození jaterních funkcí a kostní dřeně.

Cyklofosfamid (100–150 mg denně) je účinným imunosupresivním lékem z kategorie cytostatik. Jeho vedlejší účinky bývají závažné. Zvláště u mladých jedinců by měl být podáván jako krajní řešení pro možnost kancerogeneze, poškození jater nebo potenciální poškození plodu. Existuje možnost vyvolání zánětu močového měchýře.

Cyklosporin A je významné imunosupresivum, u sarkoidózy se zatím prosadil málo.

Leflunomid je dalším imunomodulačním lékem, používaným doposud spíše v revmatologii. Inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotát dehydrogenázu potřebnou pro syntézu pyrimidinových bazí. Používá se při selhání methotrexátu.

Mykofenolát mofetil je inhibitor syntézy purinových i pyrimidinových bazí. Je ověřován jako alternativa azatioprinu.

Biologická léčba (III. linie léčby)

Nové léčebné trendy se opírají o fakt, že při perzistenci aktivní nemoci přetrvává spontánní zvýšená produkce cytokinu TNF α (faktor nádorové nekrózy) alveolárními buňkami. Vysoká hladina tohoto cytokinu v BALTe znamená horší prognózu nemoci. **Inhibitory TNF α** jsou účinné i tam, kde jiná léčba selhává. Dělíme je na selektivní a neselektivní. Mezi neselektivní patří pentoxyphylin a talidomid.

Infliximab reprezentuje selektivní inhibitor TNF α . Je to chimérická monoklonální protilátka, která je cílena proti volnému TNF α i jeho transmembránové složce. Zatím se jeví jako velmi úspěšný lék u kortikorezistentní sarkoidózy a jeho efekt byl doložen již několika studiemi.

Adalimumab – je další inhibitor TNF α . Používá se při selhání infliximabu.

Individuální léčba

Individualizovaná léčba s vyšší intenzitou (60 mg prednisonu) je potřebná u nemocných s aktivní sarkoidózou postihující srdce či centrální nervovou soustavu, u nemocných se zadním zánětem duhovky, u pacientů trpících hyperkalcinemií, při selhávání jater nebo ledvin. Zde se navíc uplatňují např. antiarytmika, kardiostimulátor, litotrypse, hepatoprotektiva apod. Při infekcích poškozených plic se podávají antibiotika a antimykotika.

U závažné plicní formy sarkoidózy s rozvinutou fibrózou, respirační nedostatečností, plicní hypertenzí a častou sekundární infekcí se zvažuje **transplantace plic**.

Průběh a prognóza

Kontroly pacientů se sarkoidózou by měly probíhat ve 3 až 6měsíčních intervalech. Je rozumné využívat pouze klinické vyšetření, skiagram hrudníku, funkční vyšetření plic, případně některý z ukazatelů aktivity (SACE, sIL-2R, neopterin, amyloid A). Je vhodná kontrola hodnot vápníku v krvi i moči, byla-li zvýšena. Jinak je třeba sledovat především hodnoty krevního cukru, draslíku, krevní tlak, event. krevní obraz vzhledem k možným vedlejším účinkům kortikoterapie. Důležitá je dieta a pohybová aktivita, neboť nemocní mají velmi často sklon k nadváze. Speciální metody, jako HRCT, opakovaná bronchoskopie nebo imunologické testy, nejsou u většiny pacientů pro sledování nemoci přínosné. Pokud je postižen jiný orgán než plíce, je vhodné sledování u příslušného odborníka. Nemocný by měl být sledován nejméně po dobu dvou let od začátku onemocnění, které se vyléčilo spontánně, po dobu aspoň 3 let od ukončení léčby. Celoživotní sledování u nemocných po odezdnělé sarkoidóze nemá opodstatnění s výjimkou forem s trvalým poškozením.

Prognóza sarkoidózy je poměrně dobrá. Asi 50 až 60 % případů se zcela zhojí spontánně – bez léčby, u 30–50 % dojde ke zhojení po aplikaci kortikoterapie a u 10–20 % pacientů onemocnění přetrvává. Úmrtnost se udává 2–5 %. K recidivám dochází ve 20–30 % případů, především u nemocných, kteří byli léčeni kortikosteroidy. Recidivy vznikají nejčastěji do 2 let od ukončení léčby. Je proto stále otázkou, kdy vůbec kortikosteroidy použít. Výskyt spontánní remise závisí na radiologickém stadiu. U stadia I lze očekávat spontánní remisi u 60–90 %, u stadia II u 40–70 %, u stadia III jen u 10–20 % a stadium IV je plně nevratné. Velmi dobrou prognózu má rozvinutý Löfgrenův syndrom. Horší prognózu má spíše černá populace na rozdíl od bílé, zdá se, že i vyšší věk je predispozicí k vleklému a méně příznivému průběhu nemoci. Sarkoidóza významně ohrožuje pacienty s postižením srdce, centrální nervové soustavy, s recidivujícím zánětem duhovky, progredujícím poklesem plicních funkcí, nemocné s přetrvávající hyperkalcinemií a chronickými kožními lézemi (lupus pernio).

Závěr

Sarkoidóza není onemocněním extrémně vzácným a je třeba na něj pomýšlet u řady nevyjasněných stavů se zvýšenými teplotami, vleklým kašlem, chronickou únavou, u zvětšení podkožních uzlin, kožních změn nebo při projevech postižení více orgánů. Velmi nebezpečné je postižení nervové soustavy a srdce. Časně stanovení diagnózy a správně indikované zahájení léčby může zamezit nevratným následkům postižených orgánů.

Je velmi dobré si uvědomit, že sarkoidóza není nádorové, profesionální ani infekční onemocnění a jako taková člověka neomezuje v žádné životní aktivitě. Neohrožuje okolí a úmrtnost na ni je velmi malá. Na druhou stranu je třeba podotknout, že jakékoliv vnější škodliviny především inhalačního typu obecně poškozující plíce mohou její průběh zhoršit a je třeba se jim vyhýbat. To platí samozřejmě i o kouření.

Při podezření na sarkoidózu je třeba vyhledat plicního lékaře, i když se nemoc projeví v jiném než respiračním systému. Plicní postižení může být u těchto pacientů skryto a může být zásadní.

Co je sarkoidóza a jak s ní žít

■ Pracoviště, která se sarkoidózou zabývají:

- Všechna lůžková plicní oddělení krajského typu
- Specializované jednotky na plicních klinických pracovištích

■ Pracoviště, kde se provádí dlouhodobý výzkum sarkoidózy (ve spolupráci s imunology, genetiky a patologi):

- Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc
- Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice, Praha
- Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Literatura

- KOLEK V, a spol. Sarkoidóza – nemoc mnoha tváří, Maxdorf, 2019, 401s.
- GRUNEWALD J, a spol. Sarcoidosis, Nature Reviews Disease Primers, 2019; 45: 1–22.
- KOLEK V, ŽURKOVÁ M, LOŠŤÁKOVÁ V. Sarkoidóza – současná léčebná strategie. Acta Medicinæ, 2019; 8: 98–101.
- KOLEK V. Sarkoidóza jako stálá výzva. Stud. Pneumol. Phthiseol, 2018; 78: 151–152.
- KOLEK V, LOŠŤÁKOVÁ V, ŽURKOVÁ M, VAŠÁKOVÁ M. Doporučené postupy v pneumologii, 3. vydání. Maxdorf, 2019, 600 s (www.pneumologie.cz).

Cizí slova

- **Insomnie** – nespavost
- **Alveolitida** – zmnožení buněk v plicních sklípcích
- **BAL** – bronchoalveolární laváž
- **BaLTe** – tekutina získaná bronchoalveolární laváží
- **Bronchoskopie** – endoskopické vyšetření průdušek
- **Granulom** – uzlík
- **HRCT** – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením
- **Löfgrenův syndrom** – příznak akutní sarkoidózy
- **Lupus pernio** – vleká kožní změna na obličeji
- **Nodózní erytém** – bolestivé zarudnutí na dolních končetinách
- **PET/CT** – pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií
- **SACE** – enzym konvertující angiotenzin
- **Sarkoid v jizvě** – zduření a začervenání jizvy
- **Sarkoidní reakce** – reakce podobná sarkoidóze, jejíž příčina je známa

Co je sarkoidóza a jak s ní žít Druhé rozšířené vydání

Autor: prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Editorka: MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Kateřina Dostálová

Sazba a grafická úprava: Aneta Děřešová

Vydal: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Olomouc 2019, 2., upravené vydání, 24 stran

ISBN 978-80-7471-293-7





Lékařských společností (členové České lékařské společnosti J. E. Purkyně)

Česká pneumologická a ftizeologická společnost
Česká společnost alergologie a klinické imunologie

Česká onkologická společnost

Společnost pracovního lékařství

Společnost nemocí z povolání

Společnost všeobecného lékařství

Odborná společnost praktických dětských lékařů

Česká společnost dětské pneumologie

Jiné zdravotnické organizace

Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu

Společnost pro léčbu závislosti na tabáku

Kancelář WHO v České republice

Národní centrum pro těžké astma (NCTA)

Nevládní organizace

Český občanský spolek proti plicním nemocem (ČOPN)

Česká iniciativa pro astma (ČIPA)

Pneumologická sekce při České asociaci sester (ČAS)

Klub nemocných cystickou fibrózou, z.s.

Sdružení pro alergické a astmatické děti, Brno

Základní organizace astmatiků Olomouc, SPCCH, z.s.

Základní organizace respiriků Hradec Králové, SPCCH, z.s.

ARCUS – onko centrum, z.s. (Nadace Olgy Havlové)



Co je sarkoidóza a jak s ní žít

Druhé, rozšířené vydání

ISBN 978-80-7471-293-7