

Generalizovaná sarkoidóza

MUDr. Monika Žurková¹, prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.¹, MUDr. Eva Kriegová²

¹Klinika plicních nemocí a TBC FN a LF UP Olomouc

²Imunologická laboratoř LF UP Olomouc

Sarkoidóza je systémové granulomatozní onemocnění, které postihuje plíce a lymfatický systém. Často se projevuje jako bilaterální hilová adenopatie, plicní infiltrace, oční a kožní léze. Mohou být také postiženy játra, slezina, lymfatické uzliny, srdce, nervový systém, svaly, kosti a jiné orgány. Je diskutován klinický průběh, diagnostika a léčba generalizované sarkoidózy.

Klíčová slova: generalizovaná sarkoidóza, klinický průběh, terapie.

Generalised form of sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease that primarily affects the lung and lymphatic systems of the body. Frequently presents with bilateral hilar lymphadenopathy, pulmonary infiltration, and ocular and skin lesions. The liver, spleen, lymph nodes, salivary glands, heart, nervous system, muscle, bones and other organs may also be involved. The clinical course, diagnostic and therapy of generalised form of sarcoidosis is discussed.

Key words: generalised form of sarcoidosis, clinical course, therapy.

Úvod

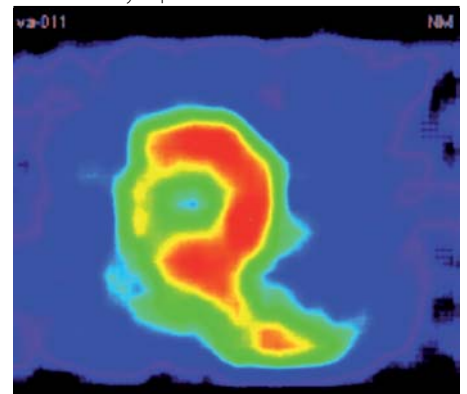
Sarkoidóza je mnohoorgánové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince mladšího a středního věku, častěji ženy. Projevuje se nejčastěji nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty. Z mimoplicních postižení jsou nejčastější oční a kožní léze, mohou být postiženy také játra, slezina, lymfatické uzliny, slinné žlázy, srdce, nervový systém, svaly a kosti, vzácněji i jiné orgány. Sarkoidóza se vyskytuje celosvětově: postihuje obě pohlaví, všechny rasy a věkové skupiny obyvatelstva. Onemocnění postihuje nejčastěji dospělé ženy mladší 40 let, vrchol je patrný mezi 20 až 58 lety života. K familiárnímu výskytu dochází asi u 4 % případů. V České republice je incidence 3,1/100 000 a prevalence přes 70/100 000 obyvatel (1).

Klinický průběh

Přestože se hovoří o systémovém onemocnění, velmi často se sarkoidóza projevuje ve formě klinicky limitované pouze na plíce. Postižení plic i jiných orgánů může zůstat klinicky němé. Lze jej doložit např. nálezem asymptomatické lymfocytární alveolitidy, zvýšenými hodnotami jaterních testů, vychytáváním radiofarmak ve slinných žlázách a v nosní sliznici nebo náhodnými nálezy granulomů při biopsiích různých orgánů. V literatuře bývá definováno generalizované onemocnění (extensive disease) jako klinicky významné postižení dvou a více orgánů mimo postižení extratorakálních lymfatických

uzlin a nodózního erytému (2). Může jít o postižení plic (hrudníku) a jiného orgánu nebo o postižení pouze mimoplicní. Mimoplicní sarkoidóza může být hlavní manifestací onemocnění a příležitostně může být život ohrožující nemocí. Prevalence mimoplicního postižení se různí mezi jednotlivými populacemi. Bylo doloženo, že více mimoplicního postižení se vyskytuje v afroamerické populaci než u kavkazské rasy (2). Kavkazská rasa má častější výskyt poruch kalciového metabolismu. Mimoplicní postižení je častější u žen. Bylo potvrzeno, že ženy mají vyšší prevalenci očního postižení, erythema nodosum a neurosarkoidózy než muži (3). Muži mají zato vyšší zastoupení poruch kalciového metabolismu vápníku byly častější u nemocných ve věku 40 let či starších (3). Plíce jsou postiženy u více než 90 % pacientů se sarkoidózou. Kromě postižení parenchymu mohou být postiženy i dýchací cesty (larynx, trachea a bronchy), což může vést ke vzniku obstrukce a bronchiektázií. Hyperreaktivita dýchacích cest bývá přítomna u více než 20 % pacientů. Z dalších manifestací je možný pleurální výpotek, chylotorax, pneumotorax, ztlustění pleury s kalcifikacemi, kalcifikace uzlin a dutinové formace. Periferní lymfatické uzliny bývají postiženy relativně často (až u 30 % nemocných). Jedná se zpravidla o krční, axilární, epitrochleární nebo inguinální uzliny. Zvětšení lymfatických uzlin obvykle

Obrázek 1. Thaliový sken se zobrazením perfuzních defektů stěny septa u nemocného se sarkoidózou



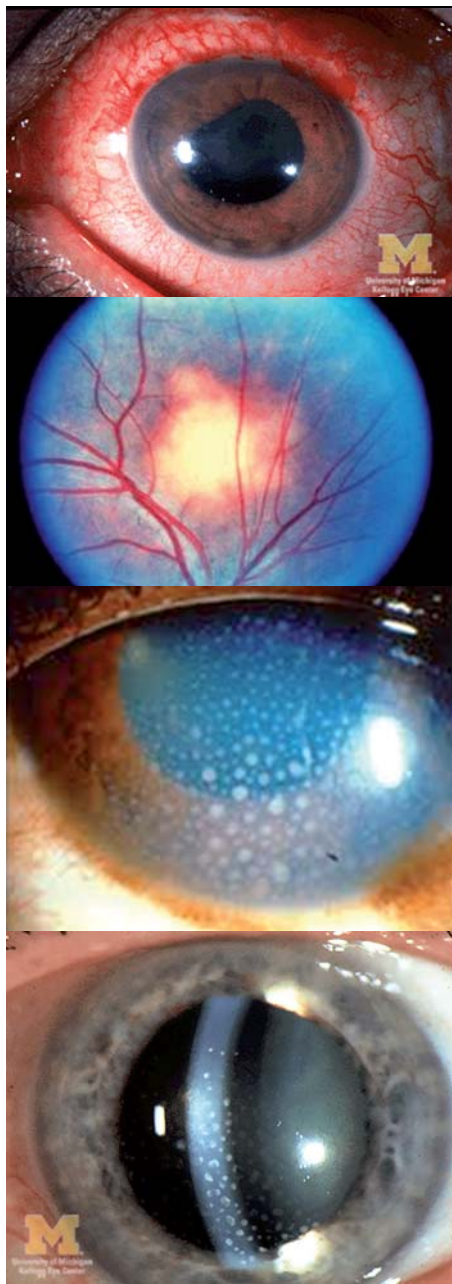
doprovází i zvětšená slezina, velmi často jen diskrétně a asymptomaticky, pouze v některých případech může dojít ke vzniku anémie, leukopenie či trombocytopenie. Klinické známky postižení srdce se popisují až u 5 % pacientů se sarkoidózou (4). Pokud by byla provedena biopsie srdečního svalu, pak by procento postižení myokardu bylo samozřejmě vyšší – až 25 % neboť část probíhá klinicky inaparentně (5). 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 24hodinové monitorování EKG podle Holtera. Z dalších vyšetřovacích metod je přínosné echokardiografické vyšetření (zjištění diastolické dysfunkce, postižení chlopní). V některých případech se granulomatózní infiltrace myokardu zobrazí jako mnohočetné defekty při thaliové scintigrafii srdce, která je

Interní Med. 2013; 15(5): 163–166

Obrázek 2. CT obraz hepatomegalie s nálezem mnohočetných hypodenzních nodulů u nemocného se sarkoidózou jater

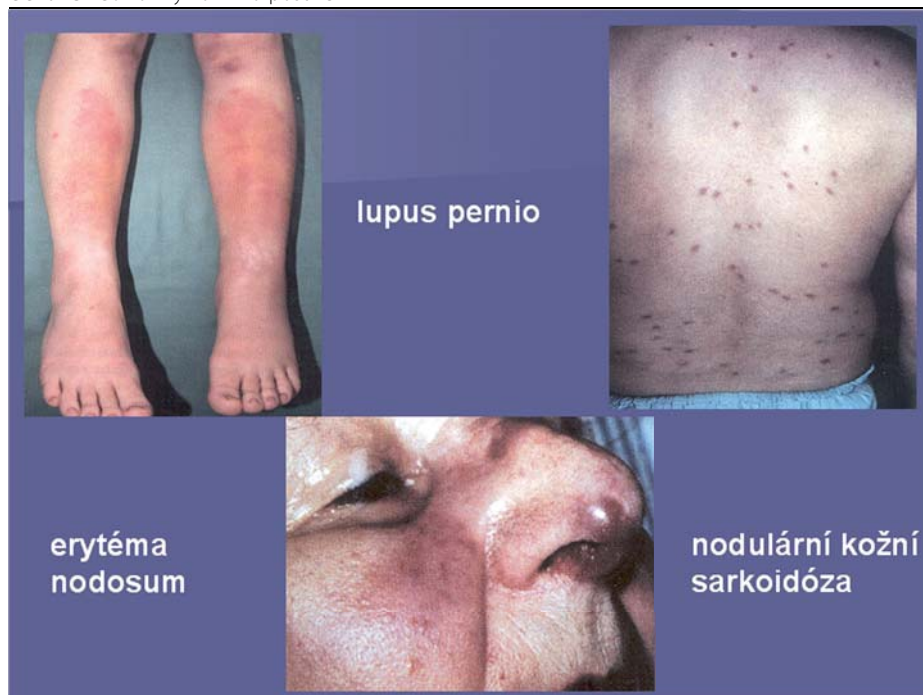


Obrázek 4. Granulomatozní uveitida



v poslední době nahrazována v indikaci podezření na sarkoidózu myokardu magnetickou rezonancí. Jistou diagnózu sarkoidózu srdce potvrdí endomyokardiální biopsie s průkazem granulomů.

Obrázek 3. Formy kožního postižení



Při cíleném bioptickém vyšetření lze prokázat granulomy v játrech až u 50–65 % (6), zatímco při fyzikálním vyšetření lze zjistit hepatomegalii pouze u méně než 20 % nemocných se sarkoidózou. Jaterní selhávání nebo zvýšení mortality v důsledku jaterní dysfunkce jsou zřídka jevy, rovněž portální hypertenze se vyskytuje velmi vzácně.

Incidence postižení GIT je nižší než 1 % případů. Relativně nejčastěji je postižen žaludek, méně pak jícen, apendix, rektum a pankreas. Diferenciálně diagnosticky je nutné především vyloučit Crohnovu chorobu, tuberkulózu, mykotickou infekci nebo tumor pankreatu. Kožní postižení je pozorováno zhruba u 25 % pacientů. Je rozdělováno do dvou kategorií – specifické a nespecifické léze. Do první skupiny patří nález granulomu při kožní biopsii. Druhá skupina změn představuje reaktivní zánětlivou odpověď kůže bez nálezů granulomů. Sem patří erythema nodosum (EN) (7) charakterizované zpravidla bolestivými makulózními formacemi, které se obvykle objevují symetricky, na obou bérkách, méně často na ruce. Jejich barva je zpočátku narůžovělá až vínově červená, později přechází v lividní až nahnědlé zbarvení. Výskyt EN jako známky akutní formy sarkoidózy je v Evropě běžný (8). V naší populaci dochází k těmto projevům až u 30 % pacientů. Pro bioptické vyšetření není charakteristický průkaz granulomů, bývá vaskulitida a panikulitida. EN se často spojuje s Löfgrenovým syndromem a představuje akutní formu sarkoidózy. EN se může vyskytovat i u některých infekcí (tuberkulóza, toxoplazmóza,

lepra, streptokokové, chlamydiové a mykoplazmové infekce), u hypersenzitivních reakcí po podání celé řady léků (sulfonamidy, některá nesteroidní antirevmatika) nebo při Crohnově nemoci. Mezi zvláštní formy kožní sarkoidózy patří tvorba načervenalých plošných infiltrátů ve starých jizvách (tzv. sarkoid v jizvě), který je pokládán za projev akutně vzniklé sarkoidózy a má dobrou prognózu. V rámci chronické sarkoidózy se můžeme setkat s pestrými kožními projevy.

Mezi nejčastější patří subkutánní, malouzlová nebo velkouzlová sarkoidóza, s uzly průměru až 5 cm, k jejichž výsevu dochází nejčastěji v obličejí, na pažích a trupu. Jde obvykle o červeno-hnědé papuly. Dalším projevem chronické formy sarkoidózy může být tzv. lupus pernio. Jedná se o indurované plaky nejčastěji postihující nos, čelo a boltce. V naší populaci se téměř nevyskytuje, je však běžný u žen v Africe a Americe. Jedná se o destrující chronický projev, jehož přítomnost je spojována s mimoplicním postižením (kostní cysty) plicní fibrózou. Navíc zhoršuje prognózu onemocnění, spontánní remise jsou zřídka. Oční postižení při sarkoidóze bývá popisováno u 10–80 % pacientů. Může být postižena jakákoliv část oka i orbity (9), nejběžnější je však uveitida a konjunktivitida (10). Akutní přední uveitida ustupuje spontánně nebo při lokální terapii kortikoidy. Chronická uveitida může vést k adhezím mezi duhovkou a čočkou, může se rozvinout katarakta, glaukom nebo atrofie optického nervu, které mohou vést až ke slepotě. U nemocných se sarkoidózou je nutné vždy

provést oftamologické vyšetření. Při podezření na zadní uveitidu či postižení sítnice by se měla provést fluorescenční angiografie. Z dalších očních lézí lze jmenovat infiltraci slzných žláz, suchou keratokonjunktivitidu, dakryocystitidu či retinální vaskulitidu.

Klinicky rozpoznatelné postižení nervové soustavy je patrné v 5–15 % případů (11, 12). Granulomatózní proces může vzácně postihovat struktury centrální i periferní nervové soustavy, opakovaně bylo popsáno postižení mozku nebo míchy. Běžnější je postižení hlavových nervů, např. n. facialis (13), které se někdy kombinuje s uveitidou a s infiltrací především příušních žláz („febris uveoparotidea“ popsaná Heerfordtem). S postižením centrální nervové soustavy souvisí i atrofie optického nervu s následnou možnou amaurozou nebo se při hypofyzární lokalizaci může vyskytnout diabetes insipidus. Popisuje se neuropatie malých vláken („small fibre neuropathy“), která může být příčinou chronické únavy, ale také srdečních arytmií. Celková slabost a únava jsou u některých nemocných těžko řešitelným problémem. Periferní neuropatie se může kombinovat se svalovým postižením. Ze zobrazovacích metod se při postižení centrální nervové soustavy uplatňuje magnetická rezonance (MR), elektromyografie (EMG) a vyšetření evokovaných potenciálů, která mohou potvrdit diagnózu neurosarkoidózy. Přínosné může být i vyšetření cerebrospinálního likvoru, ve kterém se zjišťuje zvýšená buněčnost podmíněná lymfocyty. Při imunofenotypizaci lymfocytů z likvoru je charakteristické zvýšení imunoregulačního indexu, v likvoru bývají i vyšší hladiny lysozymu a enzymu konvertujícího angiotenzin.

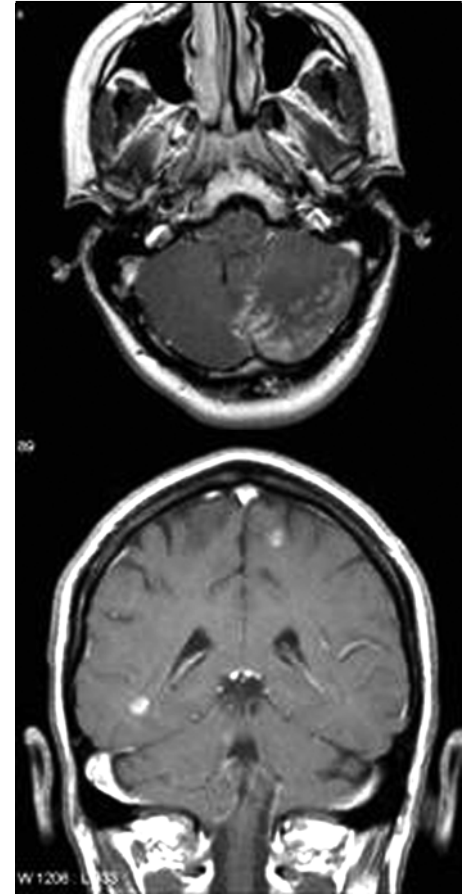
U 14–38 % nemocných se sarkoidózou pohybového ústrojí se vyskytuje artritida (14). Nejčastěji jsou postižena kolena, kotníky, loketní klouby, zápěstí a drobné klouby rukou a nohou. Postižení bývá akutní, přechodné, ale i chronické perzistující. Postižení svalů provázené symptomy bývá jen zřídka. Chronická myopatie se vyskytuje častěji u žen a často bývá i jediným projevem onemocnění. Vždy je nutné vyloučit kortikoidy indukovanou myopatii. Postižení je možné prokázat průkazem nekazeifikujících granulomů při biopsii fascie či svalu. Polyartralgie, event. polyartritický syndrom s postižením hlezenných kloubů, jsou součástí akutní sarkoidózy (Löfgrenův syndrom). Hematologické abnormality – postižení červené i bílé řady krvinek je časté, avšak nikoliv diagnostické. Anémie se vyskytuje u 4–20 % pacientů, hemolytická anémie bývá výjimkou. Leukopenie bývá asi u 40 % pacientů.

Při absenci splenomegalie může být známkou postižení kostní dřeně, ačkoliv nejběžnějším mechanismem je redistribuce krevních T-lymfocytů do míst aktivního zánětu. Zcela ojediněle byla popsána leukemoidní reakce, eozinofilie a trombocytopenie. Kombinace teploty, zvětšení příušních žláz, obrny tváře a přední uveitidy tvoří tzv. Heerfordtův syndrom. Unilaterální nebo bilaterální parotida s otokem a bolestivým zduřením žlázy se vyskytuje u méně než 6 % pacientů. Asi u 40 % pacientů zvětšení příušní žlázy spontánně odezní. Porucha metabolismu vápníku (hyperkalcemie a hyperkalciurie) při sarkoidóze se vyskytuje asi u 2–10 % pacientů a je podmíněna nekontrolovanou konverzí 25-cholecalciferolu na 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol – aktivní vitamin D3). Ke konverzi dochází v epitelioidních buňkách granulomu, a proto se hladina vápníku normalizuje při terapii kortikosteroidy. Nežjištěná, perzistující hyperkalcemie a hyperkalciurie může být příčinou nefrokalcinózy, renálních kamenů a renálního selhání. Velmi vzácně může být postižen hypotalamus s následným hypotalamickým syndromem, při postižení hypofýzy vzniká diabetes insipidus. Může být také postižena štítná žláza s hypofunkcí či hyperfunkcí, pankreas a příštítná tělíska. Sarkoidóza může vzácně postihovat i močové a pohlavní ústrojí. Asymptomatické granulomy se mohou vyskytovat ve všech pohlavních orgánech u žen, včetně prsu. Nejčastěji je postižena děloha. Mužské pohlavní ústrojí nebývá běžně postiženo, pokud je přítomno, obvykle imituje testikulární malignitu. Postižení močového měchýře nebylo popsáno. Granulomatózní proces v ledvinách jen zřídka vyústí v intersticiální nefritidu. Mnohem častěji se setkáváme s potížemi souvisejícími s nefrolitiázou, která se u těchto pacientů vzhledem k hyperkalcemii a hyperkalciurii vyskytuje asi desetkrát častěji než v běžné populaci. Vzácně bývá renální selhání v rámci nefrokalcinózy.

Terapie generalizované sarkoidózy

Diagnóza generalizované sarkoidózy je založena na syntéze klinických dat, histologickém průkazu nekazeifikujícího granulomu a současném vyloučení jiných onemocnění s podobným klinickým průběhem a histologickým nálezem (15). Jasnou indikací k léčbě systémovými kortikoidy u plicní sarkoidózy je významná porucha plicních funkcí, jde většinou o snížení vitální kapacity nebo i o obstrukční ventilační poruchu. Selektivní porucha plicní difuze může být léčena inhalačními kortikoidy. Další indikací k léčbě mohou být subjektivní potíže jako ka-

Obrázek 5. Leptomeningeální poškození, a parenchymové postižení CNS



šel, dušnost, subfebrilie nebo váhový úbytek. Při progredujícím postižení je třeba použít dalších léků nebo jejich kombinací. Bylo již provedeno velké množství transplantací plic při fibrotické přestavbě plicního parenchymu. Indikací k léčbě systémovými kortikoidy ve vyšších dávkách jsou klinicky závažné mimoplicní léze představované sarkoidózou CNS. U intrakraniálních lézí s kompresí okolních struktur a vývojem hydrocefalu je možné provést ventrikuloperitoneální shunt. Existuje i možnost radioterapie CNS. Při prokázaném postižení srdce sarkoidózou byly již provedeny transplantace. Zcela výjimečně jsou pozorovány recidivy sarkoidózy v transplantovaném srdci podobně jako je tomu u transplantací jiných orgánů (16). U sarkoidózy ledvin jsou kortikoidy podávány jako prevence renálního selhání a taktéž jsou prováděny transplantace ledvin. U sarkoidózy jater je chronická cholestáza nereagující na léčbu kortikoidy indikací k transplantaci jater. Kortikoidy jsou podávány dále při perzistující hyperkalciurii a hyperkalcemii. Léčí se téměř všechny mimoplicní léze, u některých však stačí lokální léčba kortikoidy (přední oční segment), některé formy kožní sarkoidózy. Nodózní erytém se léčí nesteroidními antiflogistiky, je-li nutné, přidávají se kortikosteroidy v iniciální dávce max.

30 mg Prednisonu denně. U vysoce aktivních forem sarkoidózy ohrožujících potenciálně i život lze zahájit pulsní terapii, kdy se podává 1 000 mg metylprednisonu denně. Dále je možno užít v indikovaných případech azatioprin, cyklofosfamid, metotrexat. Nové léčebné trendy reprezentuje infliximab, leflunomid nebo mykofenolát mofetil.

Závěr

Klinicky manifestní generalizovaná sarkoidóza proniká podle dominantních znaků do různých oblastí medicíny a pneumolog se s ní setkává jako konsiliář na oddělení interním, očním, neurologickém, revmatologickém, kožním a jiném, vyžaduje proto mezioborovou spolupráci.

Literatura

- Lošťáková V, Kolek V, Vašáková M. Sarkoidóza – doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění. Sekce intersticiálních plicních procesů ČSPF, 2011: 1.
- Rodrigues SCS, Rocha NAS, Lima MS, Arakaki JSO, Coletta ENA, Ferreira RG, Gonzaga LR, Pereira CAC. Factor Analysis Of Sarcoidosis Phenotypes At Two Referral Centers in Brazil. Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease 2011; 28: 34–43.
- Baughmann RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1885–1889.
- Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis, Chest 1993; 103: 253–288.
- Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathological study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. Circulation 1978; 58: 1204–1211.
- Irani SK, Dobbins WO. Hepatic granulomas: a review of 73 patients from one hospital and survey of the literature. J Clin gastroenterol 1979; 1: 131–143.
- Marshall R, Theirs B, Judson MA. Sarcoidosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th edition. New York, NY: McGraw Hill.
- Eklund A, Rizzato G. Skin manifestation in sarcoidosis. European respiratory Journal Monograph 2005; 10: 150–163.
- Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of Icular sarcoidosis. European respiratory journal Monograph 2005; 10: 188–209.
- Bradley DA, Baughmann RP, Raymond L Kaufman AH. Ocular menifestaion of Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2002; 23: 543–548.
- Stern BJ, Krimholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestations. Arch Neurol 1985; 42: 909–917.
- James DG, Sharma OP. Neurosarcoidosis. Proc R Soc Med 1967; 60: 1169–1170.
- Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. European Respiratory Journal Monograph 2005; 10: 164–187.
- Jansen TLTA, Geusens PPMM. Sarcoidosis: joint, muscle and bone involvement. European Respiratory Journal Monograph 2005; 10: 210–219.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society(ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of sarcoidosis and Other granulomatopus disease(WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736–755.
- Vítězslav Kolek a spolupracovníci: Sarkoidóza známé i neznámé, Avicenum 1998: 160–162.

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2013
Článek přijat k publikaci: 17. 3. 2013

MUDr. Monika Žurková

Klinika plicních nemocí a TBC FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
moni.zurkova@seznam.cz
