

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ

VODIČ ZA
SARKOIDOZU



Sarajevo 2007.

SARKOIDOZA



Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo



**Institut za naučnoistraživački rad i razvoj
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu**



Ljekarska / liječnička komora Kantona Sarajevo



JU Opća bolnica Sarajevo



JU Dom zdravlja Kantona Sarajevo



JU Zavod za javno zdravstvo Kantona Sarajevo



ZZ Zavod zdravstvenog osiguranja Kantona Sarajevo

**Predsjednik
Radne grupe:**

Mustafa Cuplov

Uređivački savjet:

Mustafa Cuplov

Mirza Dilić

Ismet Gavrankapetanović

Članovi Radne grupe:

Hajro Bašić

Marina Bera

Marko Bukša

Zehra Dizdarević

Šukrija Đozić

Mahmut Đapo

Ismet Gavrankapetanović

Faris Gavrankapetanović

Vjekoslav Gerc

Mehmed Gribajčević

Jasmina Gutić

Midhat Haračić

Bećir Heljić

Zuvdija Kandić

Adnan Kapidžić

Jasmina Krehić

Milan Mandilović

Davorka Matković

Bakir Mehić

Alija Mulaomerović

Bakir Nakaš

Zoran Riđanović

Habiba Salihović

Edina Stević

Slobodan Trninić

Hasan Žutić

Sekretarijat:

Edina Stević, Suada Švrakić, Marijana Jović

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

VODIČ ZA SARKOIDOZU

**Zehra Dizdarević
Sabina Dizdarević
Edina Stević
Zlatan Hadžimurtezić
Mustafa Cuplov**

Sarajevo, 2007.

Prof. dr sc. **Zehra Dizdarević**, redovni profesor
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu
Visoke zdravstvena škole Univerziteta u Sarajevu i
Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu

Doc. dr sc. **Sabina Dizdarević**, šef konsultanata u
nuklearnoj medicini,
šef nuklearne medicine Brighton u bolnici Sussex
Medical School, Royal Sussex County Hospital

Prim. mr. ph. **Edina Stević**, pomoćnik ministra u
Ministarstvu zdravstva Kantona Sarajevo

Prim. dr **Zlatan Hadžimurtezić**, spec. pneumoftizilog
šef Odjeljenja za tuberkulozu i ostala parenhimatozna
oboljenja na Klinici za plućne bolesti
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prim. dr **Mustafa Cuplov**, spec. pneumoftizilog
Ministar zdravstva Kantona Sarajevo

Predgovor

Primjena dijagnostičko-terapijskih vodiča u pristupu i tretmanu određenih bolesti je opće prihvaćena praksa u savremenoj medicini.

U cilju obezbjeđenja kvalitetne zdravstvene usluge, kao i standardizacije dijagnostike i terapije, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proces pripreme i izdavanja dijagnostičko-terapijskih vodiča.

Formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svako iz svoje oblasti, dali prijedloge tema, odnosno procedura i postupaka, koji su prilagođeni situaciji u našoj zemlji, a koji su komparabilni sa savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu. Dijagnostički i terapijski stavovi bazirani su na velikim multicentričnim studijama i/ili konsenzusima ekspertnih timova ili radnih grupa.

Cilj dijagnostičko-terapijskih vodiča je:

- Primjena savremenih doktrinarnih stavova u dijagnostici i terapiji,
- Standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura,
- Usvajanje standarda za medicinski nadzor,
- Racionalizacija troškova zdravstvene zaštite,
- Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova,
- Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova,
- Razvijanje internih edukacionih programa,
- Razvijanje i implementacija dobre liječničke prakse i dobre kliničke prakse,
- Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata.

Uspostava dijagnostičko-terapijskih vodiča će olakšati i racionalizirati rad liječnika, posebno liječnika porodične/obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga koji se finansira kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

Skupština Kantona Sarajevo je svojom Odlukom Br.01-05-23603/04 od 28.10.2004., kao i Odlukom o dijagnostičko-terapijskim vodičima „Sl.novine Kantona Sarajevo, 26/05, utvrdila osnovne principe dijagnostike i liječenja **koje su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.**

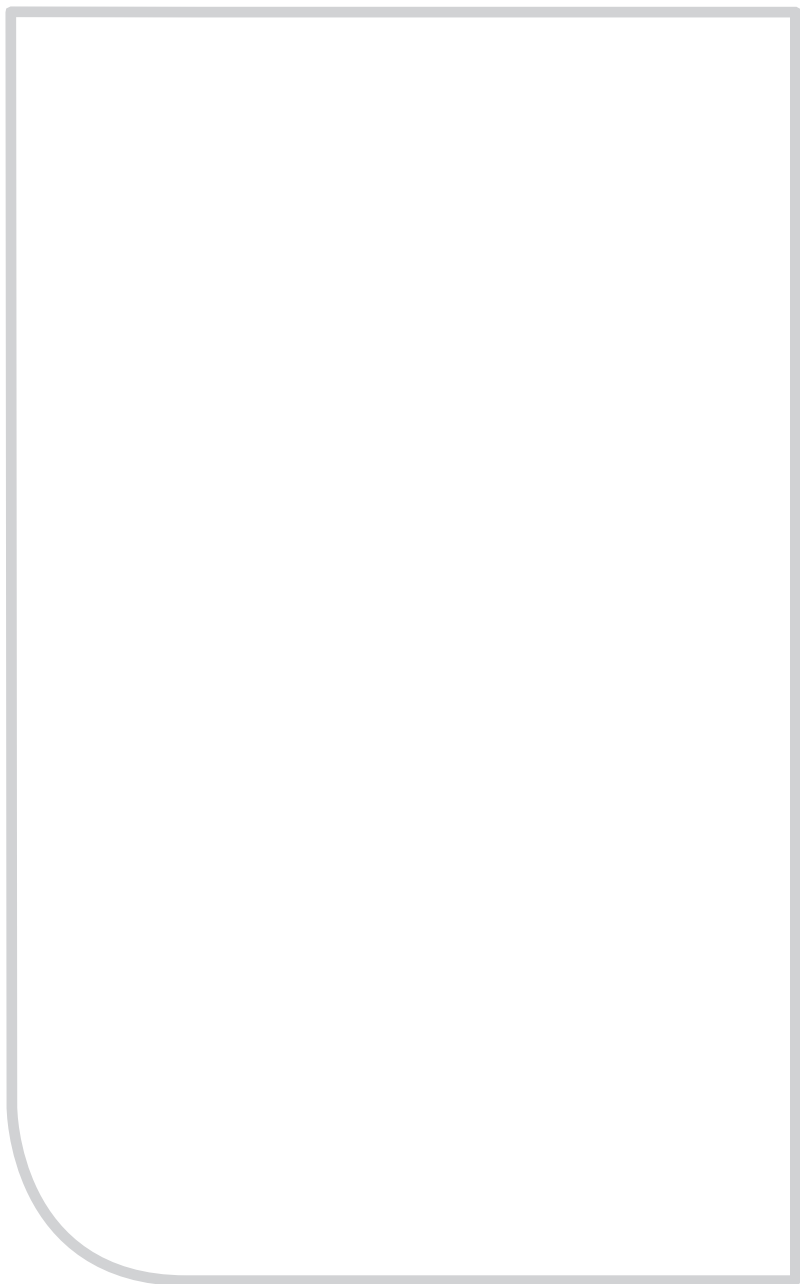
Dijagnostičko-terapijski vodiči su *in extenso* dostupni i na web stranici Kantona Sarajevo – **www.ks.gov.ba**

Radna grupa

www.ks.gov.ba

SADRŽAJ

1. UVOD.....	7
1.1. Definicija bolesti.....	7
1.2. Etiologija sarkoidoze.....	8
1.3. Klasifikacija sarkoidoze:.....	11
2. SARKOIDOZA PLUĆA.....	13
2.1. Intratorakalna sarkoidoza.....	15
2.2. Ekstratorakalna sarkoidoza.....	17
2.3. Karakteristike radiografskih promjena grudnog koša kod sarkoidoze.....	17
2.3.1. Šema radiografske klasifikacije.....	17
2.4. Dodatni prognostički faktori.....	18
2.5. Kompjuterizovana tomografija (CT).....	19
2.6. Testovi plućne funkcije kod sarkoidoze.....	21
2.7. Bronhioalveolarna lavaža (BAL) kod sarkoidoze i obrada Bronhioalveolarne tečnosti (fluid)-BALF kod sarkoidoze.....	24
2.8. Fleksibilna optička bronhoskopija.....	25
2.9. Laboratorijske karakteristike.....	25
2.10. Radionuklearne tehnike.....	26
2.11. Biopsije medijastenalnog limfnog čvora.....	26
2.12. Specifične komplikacije intratorakalne sarkoidoze.....	26
3. DIJAGNOZA SARKOIDOZE.....	29
3.1. Diferencijalna dijagnoza intratorakalne sarkoidoze po stadiju bolesti.....	49
4. TERAPIJA SARKOIDOZE.....	50
5. LITERATURA:.....	61



1. UVOD

Prije više od jednog stoljeća J. Hutchinson, hirurg-dermatolog, je prvi dijagnostikovao sarkoidozu u "King's College Hospital (London, UK). U decenijama prije i poslije početka devetnaestog stoljeća, nekoliko publikacija je privuklo pažnju na nešto što se danas smatra sarkoidozom. Ovaj trend je postao značajan u drugoj polovini dvadesetog stoljeća i nastavio se razvijati u dvadeset prvom stoljeću.

Sarkoidoza je bolest koja ima dugačku i potvrđenu medicinsku historiju. Sreće se na svim kontinentima u proteklih 150 godina. Od 1950-tih godina postignut je brz napredak u razumijevanju kliničkih, radioloških, psihosocijalnih, biohemijskih i imunoloških aspekata granulomskog procesa.

Sarkoidoza je multisistemska granulomska bolest nepoznatog uzroka koju karakteriše najčešća zahvaćenost pluća. Bolest se javlja u cijelom svijetu i pogađa oba spola, sve rase i sve starosne skupine.

Prognoza sarkoidoze je povoljna. Kod velikog procenta oboljelih pojedinaca nikada se ne moraju javiti kliničke manifestacije bolesti, a do 30% pojedinaca imaju spontanu remisiju. Hronični tok javlja se kod 10-30% pacijenata u vrijeme kada nastaje signifikantan poremećaj funkcije pluća. Objavljene stope mortaliteta su 1-6%.

1.1. Definicija bolesti

"Sarkoidoza je bolest koju karakterizira nastajanje epitelioidnih čelijskih granuloma u svim pogođenim tkivima bez kazeifikacije, iako fibrinoidna nekroza može biti prisutna u središtu granuloma, koja se ili smiruje ili pretvara u staklastu, prozirniju hijalinu masu".

Kratka definicija sarkoidoze nije moguća, zato što se ne zna njen uzrok. Opisna definicija koja slijedi data je u izjavi o sarkoidozi koju je 1999.g. dalo Američko torakalno društvo/Evropsko respiratorno društvo/Svjetska asocijacija o sarkoidozi i drugim

granulomskim bolestima (WASOG): "Sarkoidoza je multisistem-ska bolest nepoznatog uzroka. Obično napada mlade i odrasle osobe srednjih godina i često se javlja sa bilateralnom hilarnom adenopatijom, plućnom infiltracijom, lezijama očiju i kože. Jetra, slezena, limfni čvorovi, pljuvačne žlijezde, srce, nervni sistem, mišići, kosti i drugi organi također mogu biti zahvaćeni sarkoidozom. Dijagnoza se postavlja kada kliničke radiografske nalaze potvrdi histološki dokaz o nekazeoznim epitelioidnim ćelijskim granulomima. Granulomi su nepoznatog uzroka i lokalne nesarkoidne reakcije se moraju isključiti. Imunološke karakteristike koje se često posmatraju su slabljenje kožne hipersenzitivnosti kasnog tipa i imunološka reakcija povišenog Th-1 [T-helper ćelija tip 1] na mjestima bolesti. Također se mogu naći cirkulirajući imuni kompleksi zajedno sa znacima B-ćelijske hiperaktivnosti. Tok i prognoza mogu biti u korelaciji s načinom početka i stepenom bolesti. Akutni početak sa erithema nodosum-eritema nodosum (EN) ili asimptomatskom bilateralnom hilarnom adenopatijom obično nagovještava samo ograničavajući tok, dok podmukli početak, posebno sa višestrukim ekstrapulmonalnim lezijama, može biti popraćen naprednom, progresivnom fibrozom pluća i drugih organa".

1.2. Etiologija sarkoidoze

Uzrok ili uzroci sarkoidoze su još uvijek nepoznati. Već 140 godina stara historija sarkoidoze obiluje brojnim teorijama o njenoj etiologiji, npr. sarkoidoza kao poseban oblik TB, sarkoidoza kao alergijska bolest uzrokovana polenom bora, sarkoidoza uzrokovana infektivnim agensima, virusima, gljivicama, sarkoidoza uzrokovana hemijskim agensima poput berilijuma, cirkonija ili fenil butazona.

Savremene pretpostavke se pozivaju na antigen, koji za sobom povlači retikulo endotelnu reakciju uz posljedično stvaranje granuloma.

Brojni podaci sugeriraju da je sarkoidoza zapravo stereotipni odgovor u vidu granuloma, a koji se javlja kod osjetljivog domaćina na različite antigene u plućnom tkivu.

Sarkoidoza je bolest mladih ljudi, najčešće se javlja u periodu od 20-40 godina. U ovoj starosnoj dobi teže se boriti sa sistemskom multi-organskom bolešću nepoznatog porijekla i nepredvidivog toka, nego u starijim godinama. Hronična bolest u mladosti može uzrokovati probleme u radu i socijalne probleme, posebno kada pacijent izgleda zdravo. Kada je umor, koji dovodi do onesposobljenja jedini simptom, procedura vezana za nesposobnost za rad sa poslodavcem ili osiguranjem može biti teška zato što ne postoji metod da se objektivno utvrdi da pacijent pati od ozbiljnog gubitka radnog kapaciteta.

Značajan broj pacijenata sa sarkoidozom pati od stalnog umora. Iako je umor dobro poznat simptom sarkoidoze, još uvijek se čini da je podcijenjen problem u kliničkoj praksi. Nedavno istraživanje je pokazalo da su se čak i liječnici koji imaju iskustvo u tretmanu sarkoidoze nedovoljno usaglasili s pacijentima o prisustvu simptoma koji se dovode u vezu sa sarkoidozom. Ukazano je da se liječnici vjerovatno više oslanjaju na radiografije grudnog koša, testove plućne funkcije i laboratorijske rezultate, te da se podcjenjuju simptomi važni za pacijenta, kao što su bol, stres i umor koji se ne mogu procijeniti laboratorijskim pretragama.

Jedan broj istraživanja je pokazao da je umor veoma važna karakteristika sarkoidoze i da pacijenti u ovoj grupi imaju pogoršano zdravstveno stanje i kvalitet života (QoL).

Kvalitet života (QoL) i zdravstveno stanje (često se naziva "kvalitet života povezan sa zdravljem") se sve više priznaju kao važne mjere učinka bolesti i terapijskog ishoda. Oba koncepta obuhvataju fizički, psihološki i socijalni segment.

Zaključak je, da je umor kod sarkoidoze čest simptom iako je još uvijek podcijenjen u kliničkoj praksi, naročito kada se normaliziraju rezultati funkcionalnog testa pluća, radiografije grudnog koša i laboratorijski parametri. Liječnici koji liječe sarkoidozne pacijente trebaju uzeti u obzir umor ozbiljno, čak iako ne postoji nijedan objektivni marker za to i kada nemaju tretman koji mogu ponuditi. Nedostatak dokaza, ne znači da nema dokaza. Posebno je nizak kvalitet života kod simptomatičnih sar-

koidoznih pacijenata vezano za mobilnost, radni kapacitet i aktivnosti svakodnevnog života. Zdravstveno stanje sarkoidoznih pacijenata je također pogoršano.

Pacijenti koji osjećaju umor mogu patiti od neuropatije sitnih nerava (SFN). Ostali mogući uzroci su osnovna depresija, neurosarkoidoza koju treba razmotriti. Veliki broj izvještaja o slučaju pacijenata sa teškom bolešću tretiranih zbog antitumorskog nekrotizirajućeg faktora-TNF- α pokazali su smanjenje umora i opće poboljšanje sarkoidoze. Ali, ne postoji specifičan tretman za umor kod sarkoidoze. Neki pacijenti mogu tražiti pomoć da poboljšaju stanje, da sami upravljaju i savladavaju probleme koji prate bolest općenito, a posebno ovaj simptom. U nekim slučajevima može se indicirati kognitivna terapija. Fizioterapeuti mogu dati savjet pacijentima kako da poboljšaju tolerantnost fizičke aktivnosti i fizičko opće stanje uzimajući u obzir njihov umor. Potrebno je napraviti program rehabilitacije da bi se pacijent pravilno vodio kroz tretman. Pored fizičkih problema, sarkoidoza ima značajan učinak na kvalitet života. Veoma je važno educirati poslodavce i liječnike iz zdravstvenog osiguranja, da odsustvo objektivnih parametara ne garantuje uvijek da su osobe zdrave.

Umor je još uvijek podcijenjen problem kod sarkoidoze. Objektivni klinički parametri ne odnose se na umor. Opća inflamacija i poremećaj metabolizma, bol, poremećaj sna, neuropatija sitnih nerava i depresija navode se kao mogući uzroci. Obzirom da se umor ne može ocijeniti korištenjem objektivnih mjera, odobren upitnik, kao što je Skala procjene umora se preporučuje za utvrđivanje stepena umora. Nije poznat efektivan tretman za umor kod sarkoidoze. Izvještaji slučaja su pokazali pozitivan efekat anti tumorskog nekrotizirajućeg faktora- α na umor.

Nespecifični simptomi, kao što je umor imaju negativan učinak na kvalitet života i zdravstveno stanje sarkoidoznih pacijenata. Kvalitet života je naročito pogoršan u pogledu mobilnosti, radnog kapaciteta i svakodnevnih aktivnosti. Sve dok nema efektivnog tretmana za umor kod sarkoidoze, rehabilitacija je

jedan od načina da pacijenti poboljšaju i da sami upravljaju i savladavaju probleme koji prate bolest.

Treba naglasiti da umor treba ozbiljno uzeti u obzir za vođenje sarkoidoznih pacijenata

1.3. Klasifikacija sarkoidoze:

- I Torakalna i ekstra torakalna forma
- II Asimptomatska, (akutna i hronična) forma
- III Prema radiološkom snimku pluća: Progredirajuća; Regredirajuća

Procentualna učestalost zahvaćenosti organa na 3.676 bolesnika (James i saradnici):

- intratorakalne promjene	u 87 % slučajeva
- retikuloendotelne promjene	28%
- oči	15%
- koža	9%
- erythema nodosum	17%
- parotide	4%
- nervni sistem	4%
- kosti	1%
- srce	1%

Nitter predlaže gradaciju sarkoidoze rimskim slovima prema izgledu promjena na grudnom radiogramu:

- Stadij I. - Bilateralna hilarna limfadenopatija sa ili bez paratrahealne limfadenopatije, ali bez parenhimalne invazije.
- Stadij II. - Bilateralna hilarna limfadenopatija sa invazijom parahilarno sa ili bez paratrahealne adenopatije
- Stadij III. - Difuzni pulmonalni noduli sa parenhimalnom promjenama u dijametru od 3-5 mm uz hilarnu adenopatiju.
- Stadij IV. - Diseminirane milijame lezije aproksimativno od 1 mm, slično milijarnoj TBC.
- Stadij V - Fibrozne promjene plućnog parenhima

Nitter je zabilježio i to da pacijenti sa plućnim lezijama od 3-5 mm kasnije razvijaju fibrozu, dok je to rijedak slučaj kod onih sa milijarnim lezijama.

Važna je i činjenica, da ova bolest ima u potpunosti podmuкао tok, zbog čega bolest često nije prepoznata na vrijeme, te se javljaju slučajevi ireverzibilne pulmonalne fibroze.

Wurm, Reindell i Heilmeyer su napravili gradaciju u korelaciji sa prognozom bolesti, u smislu spontane regresije na 125 ispitanika u intervalu od 2 godine:

- I - hilarna limfadenopatija bez invazije parenhima (regresija u 71 % slučajeva)
- II - bilateralna hilarna limfadenopatija sa invazijom parenhima (regresija u 50% slučajeva)
- III - ireverzibilna fibroza ili konglomerati pa čak i pojava linearne forme (regresija u 50 % slučajeva)

Ovim podacima dodajemo i podatke opservacija svjetskih razmjera urađenih na 11 kliničkih centara širom svijeta, a koje su na 3.676 pacijenata zabilježili:

Stadij I Regresija bolesti u 65 % slučajeva

Stadij II. Regresija bolesti u 49 % slučajeva

Stadij III Regresija bolesti u 20 % slučajeva

James i Thompson zastupaju da klasifikacija arapskim brojevima, ima najveću primjenu u engleskoj literaturi:

- 1. bilateralna hilarna limfadenopatija
- 2. bilateralna hilarna limfadenopatija uz parenhimalne infiltrate
- 3. parenhimalni infiltrati bez uključenih limfonoda

Chretien-ova klasifikacija podrazumijeva:

- I bilateralna hilarna limfadenopatija
- II a. bilateralna hilarna limfadenopatija sa pulmonalnim nodulima
b. pulmonalni noduli bez hilarne limfadenopatije
- III fibroza (mikro do makronodularne promjene, od 1-10-mm)

Pomoću grudnog rentgenograma moguće je utvrditi samo 3 jasna radiološka elementa:

- uvećanje hilarnih limfonoda
- noduli sa zahvaćenim parenhimom
- zahvaćeni parenhim bez afekcije hilarnih limfonoda

Prethodno pomenuto ujedno bi i predstavljalo stadij 1. 2. i 3., dok stadij 0 bi bili pacijenti bez signifikantnih rentgenografskih nalaza.

Očigledno je da gradacija ima svoje granice s obzirom na preciznu informaciju o tome koji stepen odgovara potencijalno reverzibilnoj odnosno ireverzibilnoj fibrozi. Uvođenjem bronhoalveolarne lavaže s ciljem procjene celulame frakcije, zatim primjenom scintigrafije pluća kao i određivanjem angiotenzin konvertin enzima u serumu moguće je procijeniti upalni proces.

Ipak, ne može se naći veza između rentgenografskih nalaza i parametara upalne aktivnosti, pa je preuranjeno odbaciti koncept rentgenografske gradacije na osnovu grudnog rentgenograma, u pogledu kursa i prognoze bolesti.

2. SARKOIDOZA PLUĆA

Sarkoidoza može napasti bilo koji organ u sistemu, ali dominiraju tipično plućne manifestacije. Abnormalnosti na radiografijama grudnog koša se otkrivaju kod 85-95% pacijenata. Međutim, 30-60% pacijenata sa sarkoidozom su asimptomatski sa incidentnim nalazima na radiografijama grudnog koša. Klinički tok je heterogen: spontana remisija se javlja kod skoro dvije trećine pacijenata, a 10-30% pacijenata imaju hroničan tok. Rezultat hronične, progresivne, sarkoidoze pluća može biti težak respiratorni poremećaj. Stope fatalnog ishoda sarkoidoze kreću se u rasponu od 2-5%. Smrtnost od sarkoidoze u Japanu je jako visoka. U SAD, 87% smrtnosti zbog sarkoidoze kretale su se od sekundarnih do plućnih komplikacija.

Kliničke karakteristike sarkoidoze pluća- Neproduktivni kašalj, dispneja i bol u grudnom košu su najčešće karakteristike sarkoidoze pluća i javljaju se kod 30-50% pacijenata.

Ove karakteristike mogu biti izraženije kod pacijenata sa sig-nifikantnim učešćem endobronhijalnog ili plućnog parenhima. Za razliku od idiopatske plućne fibroze (IPF), fizički nalazi kod sarkoidoze pluća su obično minimalni ili ih uopšte nema. Puko-ti su prisutni kod <20% pacijenata sa sarkoidozom, čak i kada su radiografski infiltrati prošireni. Umor i pogoršan kvalitet života su daleko češći kod pacijenata sa sarkoidozom u poređenju sa zdravim kontrolama. Step en umora može biti u obrnutoj kore-laciji sa difuznim kapacitetom CO pluća (DL CO), ali ne sa for-siranim ekspiratornim volumenom u jednoj sekundi (FEV1), for-siranim vitalnim kapacitetom (FVC), radiografskim promjenama ili serološkim parametrima.

Sarkoidoza može da ima:

- *Asimptomatski oblik*

Registri raju se samo oni slučajevi koji se otkriju slučajno. Na plućima se može naći i poodmakli stadij fibroze. Procenat otkrivenih slučajeva je varijabilan, (npr. 19 % na 150 sarkoidnih slučajeva je asimptomatično).

- *Akutni oblik - Löfgrenov sindrom*

Označava akutni početak kliničke manifestacije sarkoidoze.

Pored uvećanih bilateralnih hilarnih limfonoda (sindrom BHL) prisutne su i promjene na plućima. Kliničku sliku karakte-rizira dugo perzistirajuća povišena temperatura, umor, smanjen apetit, probadanje u grudima, mialgija, glavobolja, jak i uporan a neproduktivan kašalj.

Za ovaj sindrom karakterističan je nodozni eritem i artralgi je.

U pitanju je alergijska hiperreaktivnost nespecifičnog karak-tera. Upravo iz tog razloga, gotovo u polovine pacijenata sa po-četnom sarkoidozom, dijagnoza glasi „polyarthritis rheumatica”. Step en zahvaćenosti kardio-respiratome funkcije ovisi o eks-tenzivnosti promjena na plućima.

- *Hronični oblik*

Može se razviti iz akutnog oblika ili od samog početka ima podmukao tok. Ovaj oblik nema akutnih simptoma, već blage perzistirajuće simptome, opšte intra-i ekstratorakalne.

Tako se pojavljuje simptomatologija hroničnog bronhitisa, pneumonije sa apscesom, aspergiloze pluća, simptomi ciroze jetre, kalkuloze bubrega, pareze ili paralize perifernih nerava, hronični keratokonjunktivitis....

2.1. Intratorakalna sarkoidoza

Opšti simptomi bolesti javljaju se u toku akutnih napada: Malaksalost, povišena temperatura, pojačano znojenje, muka, povraćanje, gastrične tegobe, glavobolja, mišićni bolovi, gubitak na težini. Temperatura može trajati i do nekoliko sedmica, najduže 2-3 mjeseca. Među respiratorne tegobe ubraja se kašalj, dispnea, torakalna bol centralne lokalizacije. Nodozni eritem na donjim ekstremitetima može biti udružen sa sarkoidozom. To su okrugle tranzitorno uzdignute erupcije od 1-6 cm, smještene u masnom potkožnom tkivu. U početku su crvene, lividne, glatke i bolne. Kasnije se boja mijenja u smeđu, žutu, a traju 1 - 6 sedmica. Najčešće lokalizacije su skočni zglobovi, dorzumi stopala, potkoljenica, donje partije trupa. Na rukama je njihov raspored najčešće asimetričan. Njihovo izbijanje praćeno je povišenom temperaturom, malaksalošću, bolovima u zglobovima. Često se nalaze erupcije u različitim fazama svoje evolucije. Eritema nodozum može biti udružena i sa tuberkulozom, streptokoknom infekcijom pa i sa neinfektivnim bolestima sistemskog karaktera. U muškaraca je najčešće hronični oblik sarkoidoze u vidu kliničke slike nodoznog eritema i artralgija uz otok koljena i gležnjeva. Batičasti prsti javljaju se tek u uznapredovalom stadiju fibroze na bronhiektatično izmjenjenom plućnom parenhimu ili kod kavitacija sekundarno inficiranih bakterijama.

Oštećenja plućnih funkcija kod sarkoidoze javljaju se kod:

- opstrukcije bronha, a koja može biti posljedica kompresije bronha uvećanim limfnim čvorovima
- usljed postojanja granuloma u bronhijalnoj sluznici, koji sužavaju lumen
- usljed aktivacije komponenti sistema komplementa klasičnim putem, uz oštećenje mastocita i bronhokonstrikciju

- opstrukcije bronha kao posljedice njegove deformacije u fazi fibroze
- usljed angitisa krvnih žila pluća, pri čemu se remeti ventilacijsko-perfuzioni odnos.

Spirometrijska mjerenja najčešće se očituju u:

- smanjenju statičkih plućnih volumena i kapaciteta
- povećanju rezidualnih volumena u stadiju fibroze
- poremećaju mehanike pluća sa smanjenjem compliance
- opstruktivni tip ventilacionog poremećaja
- poremećaju transfera gasova

U prvoj fazi bolesti dolazi do smanjenja dinamičke compliance, te restriktivnog tipa ventilacionog poremećaja, uz smanjenje transfer faktora alveolarno kapilarne membrane. Kasnije se pridružuje opstrukcija bronha uz pojavu kombinovanog tipa poremećaja plućne ventilacije. Pleuralne promjene, ukoliko se jave, najčešće su u vidu srednje velikih pleuralnih izljeva sa velikim sadržajem limfocita. Oni su posljedica progresije sarkoidnog procesa duž subpleuralnih limfnih puteva.

U stadiju fibroze moguća je i pojava priraslica s tim da freniokokostalni sinusi ostaju intaktni.

Teške posljedice ostavlja postsarkoidozna fibroza u vidu emfizematoznih bula i bronhiektazija, a koje mogu mijenjati svoju veličinu, tzv. tenzicijske ciste do pseudokaverni.

Ove šupljine postaju sekundarno inficirane, u najvećem broju slučajeva gljivicama (*aspergillus fumigatus*, te nastaju tzv. semilunarne šupljine sekundarnog aspergiloma).

Zahvaćenost bronhalne sluznice je sve češća idući od prvog do trećeg stadija.

Endoskopski sarkoidoza se prezentira kao:

- Retinizacija mukoze (pojačani iregularni vaskularni crtež uz hiperemiju sluznice).
- Cirkumskriptne proliferacije blijedo žućkaste boje.

- Plakovi blijedo ljubičaste boje koji prominiraju iznad sluzokože.
- Stenozirajuće deformacije bronha.

Sve prethodno pomenuto uzrok je suhog nadražajnog kašlja uz moguću pojavu atelektaze i pneumonitisa.

2.2. Ekstratorakalna sarkoidoza

Njena klinička slika nije jedinstvena i može biti u sklopu simptomatologije različitih bolesti.

2.3. Karakteristike radiografskih promjena grudnog koša kod sarkoidoze

Radiografije grudnog koša su abnormalne kod >85% pacijenata sa sarkoidozom. Najkarakterističniji nalaz (prisutan kod 50-85% slučajeva) je bilateralna hilarna limfadenopatija (BHL), s pratećim povećanjem desnih paratrahealnih limfnih čvorova. Učešće limfnog čvora na drugim intratorakalnim mjestima često se može vidjeti na snimcima kompjuterske tomografije visoke rezolucije (CT-high resolution). Unilateralna limfadenopatija na CT-u je neuobičajena i javlja se u <10% slučajeva. Plućni parenhimalni infiltrati (sa ili bez BHL) su prisutni kod 25-50% pacijenata sa sarkoidozom i više obuhvataju centralne (a manje periferne) regije gornjeg lobusa. Velike bule, cistična bronhoektazija, ili uvećane plućne arterije koje se pripisuju sekundarnoj plućnoj arterijskoj hipertenziji (PAH) mogu komplicirati naprednu (III ili IV) fazu sarkoidoze. Rijetke karakteristike (javljaju se kod 1-3% pacijenata) obuhvataju pleuralne efuzije, unilateralne segmentalne infiltrate, ili masivne lezije, unilateralnu hilarnu adenopatiju, velike nodularne opacifikacije koje simuliraju metastaze, kavitaciju i difuzne staklaste opacifikacije.

2.3.1. Šema radiografske klasifikacije

Radiografski fazni sistem za pulmonarnu sarkoidozu razvijen je prije više od četiri decenije. Ova šema klasifikacije definiše sljedeće faze: 0 (normalna); I faza (BHL bez plućnih infiltra-

ta); II faza (BHL + plućni infiltrati); III faza (parenhimni infiltrati bez BHL). IV faza (nije univerzalno usvojena), odnosi se na ekstenzivnu fibrozu sa distorzijom ili bulama (tabela 1).

Iako postoje pojedinačni izuzeci, prognoza je najbolja kod faze I, srednja kod faze II i najlošija kod faze III ili IV. Spontane remisije se javljaju kod 60-90% pacijenata u I fazi, 40-70% u II, 10-20% u III i 0% u IV fazi.

Dugoročnu prognozu određuje evolucija bolesti tokom prve 2-3 godine. Nekoliko serija navelo je poboljšanje ili stabilnost radiografija grudnog koša kod >70% sarkoidoznih pacijenata tokom 2-3 godine praćenja (follow-up). Osim ovoga, nekoliko istraživanja uočilo je da su spontane remisije predskazivale nisku stopu (<10%) ili kasni recidiv.

Tabela 1. – Radiografske faze sarkoidoze

Faza	Radiografski nalaz
Faza 0	Normalna radiografija grudnog koša
Faza I	Bilateralna/hilarna/medijastenalna limfadenopatija
Faza II	Bilateralna/hilarna/medijastenalna limfadenopatija plus intersticijalni infiltrati
Faza III	Intersticijalni infiltrati bez dokaza hilarne/medijastinalne limfadenopatije
Faza IV#	Gusta fibroza, formacija bula, distorzija arhitektonike

Ova Scadding-ova šema nije univerzalno prihvaćena. (#-faza nije uključena u osnovnu šemu)

2.4. Dodatni prognostički faktori

Osim radiografskih faza, ostali klinički faktori imaju prognostičku vrijednost. Prisustvo akutnih inflamatornih manifestacija (tj. eritema nodozum, poliartritis i groznica) ukazuju na odličnu prognozu sa visokom stopom (>85%) spontane remisije. Suprotno ovome, faktori povezani sa slabom prognozom i hroničnim ili recidivnim tokom obuhvataju: crnu rasu ; godine početka bolesti >40 godina ; hiperkalcemiju ; ekstratorakalnu

bolest ; lupus pernio ; splenomegaliju ; plućne infiltrate na radiografiji grudnog koša ; hronični uveitis, cistične koštane lezije, sarkoidozu nazalne sluznice ; centralni nervni sistem i srce; i manji godišnji prihod porodice.

2.5. Kompjuterizovana tomografija (CT)

CT snimci su superiorniji od konvencionalnih radiografija grudnog koša za prikazivanje parenhimalnih, medijastenalnih i hilarnih struktura. Karakteristike sarkoidoze na CT-u obuhvataju medijastenalnu i/ili hilarnu limfadenopatiju, nodularne opacifikacije i mikronodule duž bronhovaskularnih prostora, predilekciju za srednje i gornje plućne zone, aksijalnu distribuciju, pleuralne ili subpleuralne nodule, septalne i neseptalne linije, srasle nodularne opacifikacije sa zračnim bronhogramima (tj. konsolidacija) i zamagljene staklaste opacifikacije. Kod poodmakle bolesti mogu se uočiti distorzija arhitektonike, hilarna retrakcija, fibrozne trake, bronhiektazije, svijetle ciste, bule i proširene plućne arterije.

I pored visoke tačnosti CT-a, rutinski CT nije potreban ili isplativ za menadžment sarkoidoze. CT snimci grudnog koša mogu biti korisni u sljedećim okolnostima: atipični klinički nalaz ili nalaz radiografije grudnog koša, ili za otkrivanje specifičnih komplikacija na plućima (npr. bronhiektazija, aspergiloza, plućna fibroza, superinfekcija ili malignitet). U istraživanju Remy-Jardin-a i suradnika nije nađena korelacija između CT karakteristika i bronhoalveolarne lavaže (BAL) ili drugih parametara aktivnosti bolesti, bilo prilikom aktivne manifestacije ili tokom praćenja (follow-up). Pored ovoga, nalazi na prvom CT-u imaju ograničenu prognozu, zato što bolest ima potencijal da se vremenom razvije. Pored ovih ograničenja tanki presjek visoke rezolucije CT-a (HRCT) može biti koristan kod odabranih pacijenata, koji imaju II ili III fazu bolesti, da se razgraniči aktivna inflamacija od fibroze. Nodule, zamagljene staklaste opacifikacije, konsolidacija ili alveolarne opacifikacije, ukazuju na granulomsku inflamaciju koja ima reverzibilni tok pod terapijom. Suprotno ovom, promjene sačaste strukture, ciste, grube širo-

ke trake, distorzija, ili trakcione bronhiektazije indiciraju na ireverzibilnu fibrozu.

Kompjuterska tomografija grudnog koša (CT) nije potrebna kao rutinski pregled. Kod nekih pacijenata (30% pacijenata na osnovu iskustva) indicira se CT visoke rezolucije iz sljedećih razloga: 1) Atipični klinički i/ili nalazi radiografije grudnog koša; 2) normalna radiografija grudnog koša ali postoji klinička sumnja bolesti; 3) sumnjive komplikacije plućne bolesti, kao što su bronhiektazija, aspergiloma i trakcioni emfizem; ili 4) superinfekcija ili malignitet. Ukratko, osim hilarne i medijastinalne adenopatije, karakteristični nalazi su nodularni infiltrati sa bronhovaskularnom i subpleuralnom distribucijom, zadebljanje interlobusne septe, distrozija arhitektonike i konglomeracijske mase, koji nastaju stapanjem nodula u perihilarnoj, peribronhovaskularnoj i subpleuralnoj regiji. Za razliku od konvencionalnih nalaza radiografije grudnog koša, izgled i stepen bolesti na HRCT, kao što je zadebljanje ili neregularnost bronhovaskularnog crteža, intraparenhimalni noduli, septalne i neseptalne linije i fokalno pleuralno zadebljanje su u korelaciji sa parametrima respiratornog funkcionalnog poremećaja i prilikom mirovanja i prilikom fizičke aktivnosti.

Klasifikacija pulmonalne sarkoidoze bazirana je na:

- rentgenogramu pluća
- pulmonalnoj funkciji
- parametrima upalne reakcije

Stadij	1a: N		B (10 %)	Rtg negativan	S (40/57)
	1b: R (50%)	D (50 %)	B(30 %)	Rtg pozitivan	S (80/57)
	1c: R (40 %)	0 (40 %)	B (5 %)	Rtg negativan	S (32/57)

Legenda:

N - pulmonalna funkcija normalna

R - restriktivni poremećaj izražen u vidu procenta u odnosu na normalni plućni kapacitet - totalni plućni kapacitet

D - difuzijski kapacitet, izražen u vidu procenta u odnosu na normalni

- O - opstruktivni poremećaj, izražen u vidu procenta u odnosu na predviđenu, normalnu vrijednost FEVI
- B - bronhoalveolarna lavaža izražena kao procenat nađenih limfocita
- S - serum angiotenzin konvertaza, izražena kao broj jedinica na ml, a iznad normalnog nivoa, s obzirom na primijenjenu metodu (normalno 57 jedinica na ml kod radiohe-mijske metode).

2.6. Testovi plućne funkcije kod sarkoidoze

Odstupanja testova plućne funkcije (TPF) su prisutna kod ~ 20% pacijenata koji imaju radiografsku fazu I sarkoidoze, a 40-80% kod pacijenata sa parenhimalnim infiltratima (faze II, III, ili IV). Smanjenja plućnih volumena, npr. vitalni kapacitet (VC) i totalni kapacitet pluća (TLC) su karakteristični; DLCO je često smanjen, ali je manje naglašen kod sarkoidoze nego kod IPF. Čak i kod normalne radiografije grudnog koša (faza 0), smanjenja FVC-a ili DLCO javljaju se kod 15-25% i 25-50% pacijenata pojedinačno. Oksigenizacija se obično zadržava dugo u toku sarkoidoze. Obstrukcija zračnog toka (smanjen FEV1 i FVC) i bronhijalna hiperaktivnost javljaju se kod 30-50% sarkoidnih pacijenata kod kojih je obuhvaćen plućni parenhim. U jednom istraživanju koje je obuhvatilo 107 pacijenata sa tek dijagnostičiranom sarkoidozom, koeficijent FEV1/FVC je bio smanjen kod 61 pacijenata (57%), smanjenje DLCO bilo je uočeno kod 29 (27%), a samo kod 7 (6%) pacijenata je bila prisutna restrikcija. Obstrukcija zračnog toka bila je češća kod pogoršane radiografske faze. U drugom istraživanju kod 18 pacijenata sa sarkoidozom, od kojih su svi imali smanjene volumene pluća, ili DLCO prateća obstrukcija zračnih puteva bila je prisutna kod svih 18 kada su korišteni senzitivni testovi (rezistencija zračnog puta, završni volumeni). Obstrukcija zračnog toka može se ukazati na CT-u kada je prisutno zadebljanje bronhijalnog zida, malo suženje zračnog puta, ili nepravilno uhvaćen zrak. Pacijenti sa podmaklom sarkoidozom pluća (radiografske faze III ili IV) mogu pokazati veliko smanjenje FEV1/FVC-a. Obstrukci-

ja zračnog toka može odražavati suženje bronhijalnih lumena (preko granulomskih lezija ili fibroznih ožiljaka) ; peribronhijalnu fibrozu ; kompresiju zbog uvećanih limfnih čvorova ; distorziju zračnog puta uzrokovanu plućnom fibrozom ; bolest malih zračnih puteva ili bronhijalnu hiperreaktivnost. Povećana hiperreaktivnost zračnog puta kao reakcija na metaholin je uočena kod pacijenata sa sarkoidozom. U jednom istraživanju, 50% pacijenata koji su imali I ili II fazu sarkoidoze pokazali su bronhijalnu hiperreaktivnost nakon izloženosti metaholinu. Klinički, ovo se može manifestovati kao hronični, isprekidani kašalj. Mehanizam ove bronhijalne hiperreaktivnosti nije objašnjen, ali najvjerojatnije reflektira granulomsku inflamaciju koja zahvata bronhijalnu sluznicu.

Poremećena inspiraciona mišićna izdržljivost (IMF) uočena je kod sarkoidnih pacijenata sa normalnom funkcijom pluća u poređenju sa zdravim kontrolama.

Promjene u kardiopulmonalnim testovima pri fizičkom naporu (CPET) uočavaju se kod 28-47% pacijenata sa sarkoidozom. Tipična odstupanja obuhvataju ventilatorno ograničenje, povećan totalni kapacitet ili proširen alveolarni-arterijski O₂ gradijent zbog fizičkog napora.

Desaturacija izazvana fizičkim naporom obično je u korelaciji sa smanjenjima DLCO. Karetzky i McDonough su našli da je DLCO<55% imao veću senzitivnost (85%) i specifičnost (91%) u predviđanju opadanja tenzije arterijskog kisika (Pa,O₂) prilikom fizičkog napora pacijenata sa pulmonalnom sarkoidozom. Arterijska desaturacija i DLCO su u korelaciji sa stepenom i težinom sarkoidoze ocijenjene CT-om. U novijim istraživanjima, difuzijski kapaciteti alveolarne membrane i (DLCO) su najjači pretkazivači abnormalne razmjene gasa tokom fizičkog napora. Za razliku od ovog, ni plućni volumeni ni stope ekspiratornog toka nisu u korelaciji s parametrima razmjene gasa tokom fizičkog napora. Arterijska desaturacija kod fizičkog napora je rijetka kod pacijenata sa I radiografskom fazom bolesti ili održanim DLCO.

Kod istraživanja pacijenata s blagom sarkoidozom pluća,

uočena je abnormalnost u kardioplućnim testovima pri opterećenju (CEPT) u 45% slučajeva. Ehokardiografija tokom odmora i fizičkog napora otkriva normalnu lijevu ventrikularnu funkciju kod svih pacijenata, ali poremećenu desnu ventrikularnu funkciju, ili hipertrofiju kod manjeg broja pacijenata. Abnormalan odgovor $V'O_2\text{max}$ tokom fizičkog napora može reflektirati poremećenu funkciju desnog srca.

Iako je CEPT osjetljiviji nego statični PET (plućni testovi pri opterećenju) u predviđanju kapaciteta rada i fizičkog napora, praktična vrijednost CPET-a je ograničena. Spirometrija i oksimetrija su uglavnom dobri za praćenje toka bolesti. Za pacijente koji imaju težu bolest, dodatne kvantitativne podatke će osigurati neinvazivni šest-minutni test hodanja.

Pulmonalna funkcija s obzirom na stadije bolesti (Winterbauer, Hutchinson)

Stadij I

80 % normalan vitalni kapacitet

70 % normalni difuzioni kapacitet

Stadij II i III

35 % normalni vitalni kapacitet

34 % normalan difuzioni kapacitet

De Remee i Anderson ispitivali su pulmonalnu funkciju kod 107 pacijenata, od toga:

Stadij I imao je 21 pacijent

kod 17 pacijenata bila je normalna vrijednost difuzijskog kapaciteta

kod 4 pacijenta bila je blago smanjena vrijednost difuzijskog kapaciteta, ali bez subjektivnih tegoba (dyspnea).

Stadij II i III imao je 51 pacijent

kod 18 pacijenata bila je normalna plućna funkcija
kod 8 pacijenata bio je smanjen difuzijski kapacitet, a
5 pacijenata imali su čisto restriktivni poremećaj ven-
tilacije

dok je 20 pacijenata imalo manju vrijednost FEV 1 uz
restriktivni poremećaj.

Klinička manifestacija dispnee nađena je u korelaciji sa
smanjenim FEV 1. Kod pacijenata sa utvrđenom smanjenom
vrijednošću FEV 1 i dispneom ne postoji signifikantna remisija
nakon aplikacije glukokortikoidne terapije.

2.7. Bronhioalveolarna lavaža (BAL) kod sarkoidoze i obrada Bronhioalveolarne tečnosti (fluid)-BALF kod sarkoidoze

Međusobna aktivnost alveolarnih makrofaga i T-helper (Th)
CD4 stanica vodi do Th1-kosog profila citokina koji pokreće gra-
nulomatozni proces. Plućne T-stanice kod pacijenata sa sarkoi-
dozom spontano oslobađaju Th1 citokine, kao što je interferon
(IFN)- γ i IL-2.

Kliničke manifestacije sarkoidoze pluća zavise od intenzite-
ta alveolarne inflamacije. U nekim slučajevima, alveolitis ostaje
sub-klinički, dok je kod ostalih prisutan kašalj, dispneja ili bol u
grudnom košu. Alveolitis kod sarkoidoze reflektuje lokalnu iz-
raženost diseminirane imunološke reakcije. Interesantno je da
se u nekim slučajevima ekstratorakalne sarkoidoze gdje klinički
nedostaju plućni simptomi, mogu naći karakteristike alveolitisa
sumnjivog na sarkoidozu, tako da analiza BAL-ne tečnosti mo-
že imati dodatnu dijagnostičku vrijednost. Tipično, BALF kod
sarkoidoze pluća otkriva limfocitozu, niske ili normalne granulo-
cite i povećan CD4/CD8 odnos u korist CD4.

Ove karakteristike nisu specifične obzirom da postoji prek-
lapanje između drugih intersticijalnih plućnih bolesti. Međutim,
stanični profili BALF mogu suziti diferencijalnu dijagnozu. BALF
daje neprocjenjiv uvid u patogenezu sarkoidoze. Nedavno je

pokazano da je broj polimorfo-nuklearnih neutrofila u BALF koristan da se napravi razlika između pacijenata koji imaju povoljniji ishod, od pacijenata koji imaju težak tok bolesti. Pored ovoga, veći broj mast stanica u BALF povezan je s lošijom prognozom u nekim istraživanjima.

Većina istraživanja su pronašla da nema signifikantnih korelacija između početnih BAL CD4/CD8 odnosa i kasnijeg ishoda ili odgovora na terapiju. U stvari, intenzivni alveolitis je karakteristika Löfgrenovog sindroma, koji ima spontanu remisiju kod >85% pacijenata. Pod uvjetom da se imaju na umu njezova ograničenja i da se razmotre u kontekstu informacija dobivenih konvencionalnim pomoćnim dijagnostičkim testovima, zajedno sa iscrpnom kliničkom evaluacijom, BAL je potrebna za dijagnosticiranje plućne inflamacije, uključujući i sarkoidozu, za evaluaciju kortikosteroidne terapije, kao i u aktivnosti procesa. BALF se smatra tečnom biopsijom.

2.8. Fleksibilna optička bronhoskopija

Fleksibilna optička bronhoskopija sa transbronhijalnom plućnom biopsijom (TBB) postiže dijagnostički rezultat od 60-90% čak i kod pacijenata koji imaju i radiografsku fazu bolesti. Transbronhijalna iglena biopsija (TBNA) sa Wangovim citološkim iglama promjera 18, 19 ili 22 je od dijagnostičkog značaja kod 63-90% pacijenata koji imaju medijastenalnu i/ili hilarnu adenopatiju na CT-u grudnog koša. Kombinacija TBNA i TBB može dati bolji rezultat od bilo koje druge procedure. Dijagnostički citološki kriteriji za sarkoidozu pomoću TBNA obuhvataju: prisustvo epiteloidnih staničnih granuloma, limfocita, "klastera" ili palisadnih epiteloidnih histiocita, multinukleidnih orijaških stanica bez ili sa malo nekroze; negativne tragove gljivica i acidorezistentnih bakterija.

2.9. Laboratorijske karakteristike

Serumski angiotensin convertin enzim (ACE) je povećan kod 30-80% pacijenata sa sarkoidozom i može biti surogat marker ukupnog opterećenja granuloma. Lažni pozitivni su uočeni kod

<20% pacijenata s drugim plućnim bolestima. Međutim, ACE može biti normalan kod pacijenata koji imaju aktivnu bolest ali, nikada ne treba koristiti samo ACE da se odrede terapijske intervencije, nego u kombinaciji sa interleukinskim (IL)-2 receptrom koji je veoma značajan za monitoring bolesti. Kod ekstrapulmonalne sarkoidoze pronađeni su visoki nivoi solubilnog interleukinskog receptora (sIL-2R).

Kweim-Siltzbach-ov test kože koji se nekada koristio za dijagnozu sarkoidoze sada je samo historija.

2.10. Radionuklearne tehnike

Radionuklearne tehnike npr. 67 galijum (Ga) citrat, scintigrafija sa somatskim analogom 111 In-pentreoitid, ili 99mTc-tehnecijum depreotide ili fluor-2-deoxyglucoznom pozitronom emisijom tomografijom koriste se za postavljanje dijagnoze ili faza sarkoidoze.

2.11. Biopsije medijastinalnog limfnog čvora

CT-vođena transtorakalna iglena biopsija može biti korisna za dijagnozu malignih ili benignih lezija i pozitivna je oko 78% (uključujući medijastinalne ili subkardinalne limfne čvorove). Komplikacije koje se mogu javiti su: pneumotoraks (10-60%) i hemoptizije (5-10%).

Hirurške procedure za pristup medijastinalnim čvorovima obuhvataju: cervikalnu medijastinoskopiju; Čemberlenovu proceduru (parasternalna mini-torakotomija za biopsiju aortopulmonalnog prozora, ili para-aortnih čvorova), i video asistiranu torakoskopsku hiruršku biopsiju (VATS). Danas se VATS može bezbjedno raditi u ambulantnim uslovima i ima prioritet u odnosu na tradicionalnu torakotomiju.

2.12. Specifične komplikacije intratorakalne sarkoidoze

Nekrotizirajući sarkoidni angitis

Nekrotizirajući sarkoidni angitis i granulomatozu prvi put je opisao Liebow 1973.g. kao varijantu sarkoidoze, koju karakteri-

riše pulmonalni vaskulitis, granulomi i pulmonalni noduli na radiografijama grudnog koša. Histološke karakteristike obuhvataju: 1) granulomatozni vaskulitis koji obuhvata arterije i vene; 2) srasli granulomat bez nekroze, koji obuhvata bronhe, bronchiole i pluća; 3) varijabilne stepene fibroze i 4) ekstenzivnu parenhimalnu nekrozu. Sistemski vaskulitis se ne javlja. Kliničke i radiografske karakteristike nekrotizirajućeg sarkoidnog angitisa i granulomatoze slične su "nodularnom sarkoidu". Glavne histološke karakteristike nodularne sarkoidoze su fokalni noduli sačinjeni od granulomskih masa histiocitarnog vezivnog tkiva.

Bronhostenoza

Stenoza ili kompresija bronha može biti rezultat granulomske inflamacije bronhijalnog zida, spoljašnje kompresije zbog uvećanih hilarnih čvorova, ili distorzije glavnog bronha uzrokovane zadnjom fazom parenhimalne sarkoidoze. Rezultat može biti atelektaza obuhvaćenih lobusa ili segmenata (naročito desnog srednjeg lobusa)]. Bronhostenoza je otkrivena kod 2-26% pacijenata sa sarkoidozom kojim je urađena bronhoskopija u dva istraživanja.

Micetom

Micetom (tipično zbog *Aspergillus* spp.) se može razviti u cističnim prostorima (tipično u gornjem lobusu) kod pacijenata sa podmaklom (radiografske faze III ili IV) sarkoidozom (u vidu zračnog polumjeseca). Micetome su često asimptomatične, ali može se javiti fatalno krvarenje kada *Aspergillus* obuhvati zidove suda. Preporučuje se hirurška resekcija lokaliziranih lezija kod pacijenata koji mogu podnijeti operaciju. Međutim, operacija može imati kontraindikacije kod pacijenata sa teškom parenhimalnom bolešću ili ekstenzivnim pleuralnim srastanjem.

Sarkoidoza pleure

Klinički signifikantne pleuralne manifestacije (kao pneumotoraks, pleuralne efuzije, hilotoraks, ili pleuralno zadebljanje) javljaju se kod 2-4% pacijenata sa sarkoidozom. Sarkoidne pleuralne efuzije mogu biti ili transudativne ili eksudativne; limfocitoza se javlja kod dvije-trećine slučajeva. Pneumotoraks može

komplikirati poodmaklu fibrocističnu sarkoidozu. Hilotoraks je rijetka komplikacija sarkoidoze (opisano je samo nekoliko slučajeva).

Plućna i vaskularna sarkoidoza

Kako granulomske lezije prate pulmonalne sudove, nađeno je, kod otvorenih plućnih biopsija sa sarkoidozom pluća, 42-89% histoloških promjena u smislu granuloma. Učešće ovih promjena znatno je veće sa poodmaklom fibrocističnom sarkoidozom. Kao posljedica javljaju se: 1) hipoksična vazokonstrikcija; 2) infiltracija i/ili eliminiranje pulmonalnog vaskulitisa zbog granulomskog fibroznog odgovora; i/ili 3) vanjska kompresija glavnih plućnih arterija zbog prelaska uvećanih limfnih čvorova preko njih.

Sindrom vene cave superior (SVC)

Rijetko, ekstenzivna fibroza medijastinalnih ili vaskularnih struktura rezultira suženjem ili obstrukcijom bezimernih vena, obstrukcijom vene cave superior (SVC), ili bronhija kod pacijenata sa sarkoidozom. Sindrom vene cave superior SVC kao komplikacija sarkoidoze je rijetka komplikacija.

Plućna embolija

Sarkoidoza koja obuhvata pluća povezana je sa prokoagulantnom aktivnošću bronhoalveolarne lavažne tečnosti. Opisani su slučajevi sarkoidoze sa vaskularnom trombozom bez poznatih faktora rizika i time postavili pitanje povezanosti između sarkoidoze i venozne tromboembolijske bolesti. Poznato je da manifestacija sarkoidoze oponaša akutnu plućnu emboliju. Veliki broj objavljenih izvještaja opisali su pacijente koji pokazuju akutni početak bolesti u vidu bola u grudnom košu i dispneju.. Evaluacija (sa ili pulmonalnim angiogramom ili galijum citrat scintigrafijom - 67Ga) je pokazala dokaz pulmonalne (i u nekim slučajevima ekstrapulmonalne) sarkoidoze sa kompresijom lobarnih ili segmentalnih plućnih arterija zbog uvećanih limfnih čvorova..

Sarkoidoza kod HIV- zaraženih pacijenata

Sarkoidoza (pulmonalna ili ekstrapulmonalna) može rijetko komplicirati HIV infekciju. Radiografija grudnog koša i histološki nalazi su slični sarkoidozi kod HIV zaraženih pacijenata. Većina slučajeva sarkoidoze kod HIV-zaraženih pacijenata razvila se poslije početka visoko aktivne antiretroviralne terapije (HAART). Intenzivni CD4 alveolitis u analizi BAL tečnosti je rijedak, a uočen je kod HIV-zaraženih pacijenata koji su primali HAART, dok su prethodni izvještaji o sarkoidozi koja komplikuje HIV naveli CD8 alveolitis. Kod pacijenata sa sarkoidozom i HIV infekcijom, broj CD4 limfocita je veći od $200 \text{ } \mu\text{L}^{-1}$, a CD4 limfociti su bili instrument u granulomskom procesu sarkoidoze.

Sarkoidoza koja komplicira interferon terapiju tip-1

Tip 1 IFNs (npr. IFN- α ili IFN- β), korišten za tretman virusnog hepatitisa, multiple skleroze i različitih autoimunih i malignih bolesti, može izazvati poremećaj Th1 limfocita i time pojačati granulomsku inflamaciju. Iako nije uobičajeno, novi početak, ili recidiv sarkoidoze mogu komplicirati IFN- α ili IFN- β terapiju. Većina slučajeva ima remisiju sarkoidoze sa povlačenjem IFN-a ili zbog smanjenja doze. Kod nekih pacijenata potrebni su kortikosteroidi, jer je došlo do pogoršanja sarkoidoze.

3. DIJAGNOZA SARKOIDOZE

Ne postoji jedinstven dijagnostički test za sarkoidozu. Prisustvo nekazeoznih granuloma u jednom organu, kao što je koža, ne osigurava da se postavi dijagnoza sarkoidoze. Nalaz granuloma nije specifičan za ovu bolest, zato što veliki broj drugih stanja mogu imati granulome.

Dijagnoza sarkoidoze zasniva se na sljedećim kriterijima: 1) kompatibilna klinička i/ili radiološka slika; 2) histološki dokaz nekazeoznih granuloma; i 3) isključivanje drugih bolesti koje daju sličnu histološku ili kliničku sliku.

Kod sumnje na sarkoidozu, dijagnostičke procedure imaju za cilj da postignu sljedeće ciljeve: 1) osiguraju histološku po-

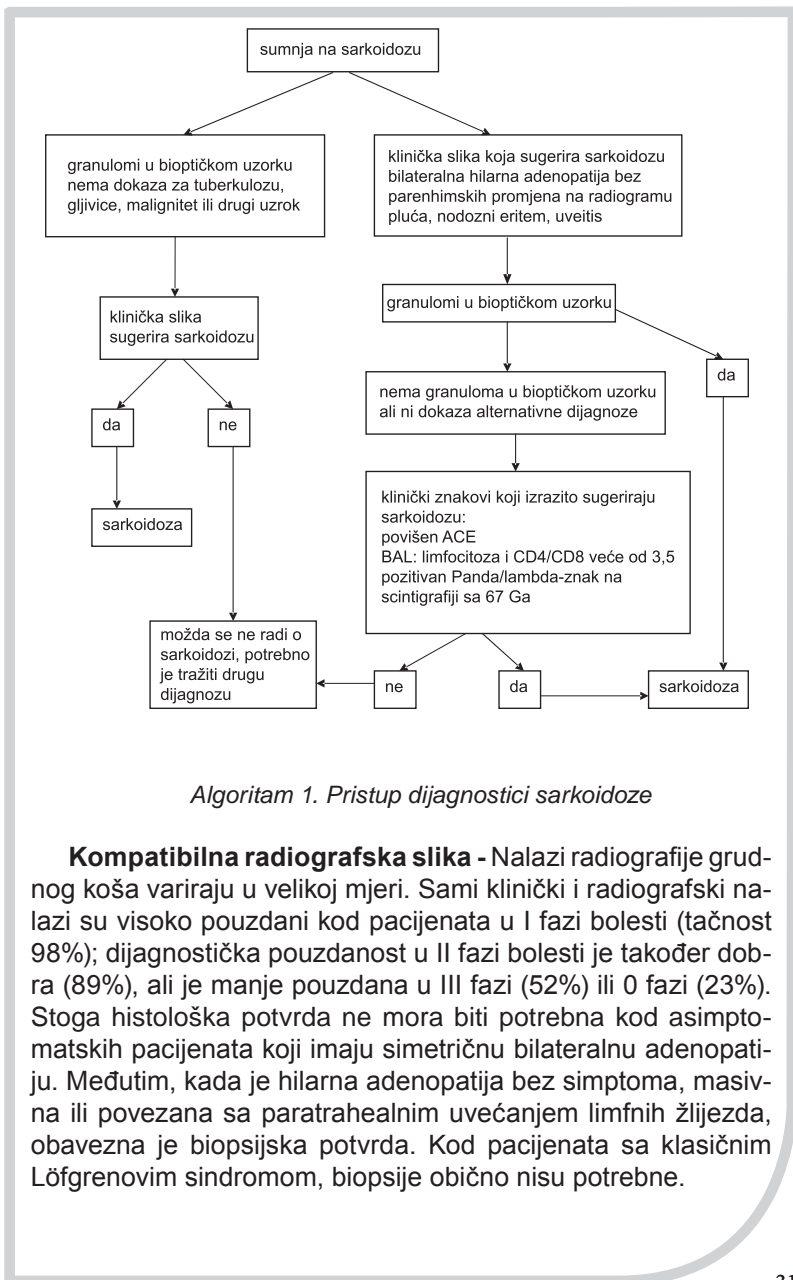
tvrdi bolesti; 2) evaluiraju stepen i težinu obuhvaćenosti organa sarkoidozom; 3) procijene da li je bolest stabilna ili će napredovati; i 4) utvrde da li će pacijent imati korist od tretmana.

Dijagnoza sarkoidoze podrazumijeva niz podataka, koji se mogu podijeliti na one čiji su rezultati nepobitni, te na one koji sa većom ili manjom vjerovatnoćom ukazuju na sarkoidozu.

Kompatibilna klinička slika - Nespecifični vodeći simptomi, uključujući groznicu (uglavnom niska temperatura, ali je bila observirana i temperatura do 40°C), gubitak težine (obično ograničen na 2-6 kg tokom 10-12 sedmica prije prezentacije) umor i slabost mogu biti prisutni kod do 70% pacijenata. Sarkoidoza uvijek treba biti uključena u diferencijalnu dijagnozu groznice nepoznatog porijekla.

Učestalost kliničkih nalaza koji se odnose na obuhvaćenost specifičnih organa, kod sarkoidoze varira. Dispnea i kašalj su najčešći, jer je sarkoidoza pluća vodeća kod ove bolesti.

Postoje dvije vrste početka kod sarkoidoznih pacijenata. Akutna sarkoidoza ima nagli početak i može se prezentirati kao Löfgrenov sindrom, a karakteriše je bilateralna hilarna adenopatija, artritis nožnog zgloba. Eritema nodosum su često vodeći simptomi. Općenito, hronična sarkoidoza ima podmukli početak i simptomi koji se odnose na pojedine organe su simptomi plućne infiltracije. Vodeći simptomi su manje uobičajeni nego u akutnoj formi.



Algoritam 1. Pristup dijagnostici sarkoidoze

Kompatibilna radiografska slika - Nalazi radiografije grudnog koša variraju u velikoj mjeri. Sami klinički i radiografski nalazi su visoko pouzdani kod pacijenata u I fazi bolesti (tačnost 98%); dijagnostička pouzdanost u II fazi bolesti je također dobra (89%), ali je manje pouzdana u III fazi (52%) ili 0 fazi (23%). Stoga histološka potvrda ne mora biti potrebna kod asimptomatskih pacijenata koji imaju simetričnu bilateralnu adenopatiju. Međutim, kada je hilarna adenopatija bez simptoma, masivna ili povezana sa paratrahealnim uvećanjem limfnih žlijezda, obavezna je biopsijska potvrda. Kod pacijenata sa klasičnim Löfgrenovim sindromom, biopsije obično nisu potrebne.

Biopsiju eritema nodosum treba izbjegavati zato što histopatologija ne pokazuje granulome, već nespecifičnu inflamaciju ili vaskulitis.

Važno je tražiti prethodne radiografije grudnog koša. Ukoliko se ovi snimci dobiju i pokažu manju bilateralnu hilarnu adenopatiju koja se mogla previdjeti a sada pokazuju razvoj do II faze bolesti, ove karakteristične promjene tokom bolesti mogu biti dovoljne da omoguće dijagnozu sarkoidoze bez biopsijske potvrde.

Biopsijske procedure i bronhoalveolarna lavaža - Biopsije se mogu dobiti iz organa koji su jednostavno dostupni, kao što su periferni limfni čvorovi, koža ili nazalna sluznica. Historijski, biopsije skalenskih limfnih čvorova ili medijastinoskopija se često rade. Procedure koje se preporučuju danas su fiberoptička bronhoskopija sa biopsijom sluznice, transbronhijalna biopsija pluća, transbronhijalna iglena aspiracija i bronhoalveolarna lavaža. Dijagnostički rezultat transbronhijalne biopsije pluća je visok i iznosi do 80%, ako se dobije četiri do pet odgovarajućih uzoraka. Biopsijom bronhijalne sluznice granulomi se potvrđuju u 40-60% slučajeva čak i kada je bronhijalna sluznica potpuno normalna. Kada su endoskopski nalazi, kao što su nodularnost sluznice, edem ili hipervaskularitet prisutni, pozitivni rezultat dokazanih granuloma može dostići 90%.

Bronhoalveolarni ispirak (BALF) pokazuje povećanje limfocita kod 90% sarkoidoznih pacijenata u vrijeme dijagnoze. Limfociti u bronhoalveolarnoj lavažnoj tečnosti su nespecifični i mogu se vidjeti u velikom broju drugih bolesti. Kod interpretacije staničnih razlika u pogledu diferencijacije sarkoidoze od drugih bolesti nijedan parametar nije važan, već je značajna kombinacija nekoliko karakteristika, uključujući: normalan ili blago povišen ukupan broj stanica sa dominacijom limfocita, a obično su to normalan procenat eozinofila i neutrofila i nepostojanje stanica plazme i pjenastih alveolarnih makrofaga (karakteristika sarkoidoze).

Odnos CD4/CD8 u bronhoalveolarnoj lavaži od >3.5 je veoma specifičan za sarkoidozu. Tri nezavisne grupe ispitiva-

ča su pokazale veoma slične vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti odnosa CD4/CD8 u bronhoalveolarnoj lavaži. Senzitivnost odnosa >3.5 je 52-59% a specifičnost iznosi 94-96%. Ova tri istraživanja imala su slične zaključke kod pacijenata sa kliničkom/radiološkom slikom tipične sarkoidoze. Povišeni odnos CD4/CD8 u bronhoalveolarnoj lavaži može potvrditi dijagnozu i nije potrebna potvrda dodatnom biopsijom. Ako bronhoskopske biopsije ili bronhoalveolarna lavaža nisu bili uspješni i nisu se mogla identificirati druga dostupna mjesta, obično se indicira medijastinoskopija ili hirurška plućna biopsija (putem VAT-a). Biopsija jetre nije specifična i ne preporučuje se kao rutinska procedura.

Dodatne pretrage Preporučuje se nekoliko testova za početnu evaluaciju sarkoidoze kao rutinske procedure za sve pacijente (tabela 2). Testovi pulmonalne funkcije su u skromnoj korelaciji sa radiografijom pluća. Oni su polazna osnova da se otkrije poboljšanje ili pogoršanje tokom bolesti i treba ih uraditi u vrijeme dijagnoze čak i kod pacijenata bez pulmonalnih znakova i simptoma. Samo 20% pacijenata u I fazi bolesti pokazuju abnormalnosti kod testa plućne funkcije u poređenju sa 40-70% u drugim radiografskim fazama. Najsenzitivniji testovi su DLCO i vitalni kapacitet. Tipičan nalaz je restriktivni model poremećaja plućne funkcije dok je obstruktivni model nađen kod cca 30% pacijenata, a bronhijalna hiperaktivnost kod 25%. Promjene gasova u krvi pri opterećenju tokom vježbanja su čak senzitivnije od testova funkcije pluća prilikom mirovanja. Laboratorijska analiza se radi da se isključi hiperkalcemija i signifikantno hepatično, bubrežno ili hematološko učešće u sarkoidozi.

Tabela 2.- Testovi koji se preporučuju za početnu evaluaciju sarkoidoze

Tip evaluacije

Historija (izloženost: radno mjesto i okolina, simptomi)

Fizikalni pregled

Antero/ posteriorna radiografija grudnog koša

Testovi plućnih funkcija; spirometrija, difuzijski kapacitet za CO

Nalazi periferne krvi: eritrociti, leukociti, trombociti

Nalazi u serumu: kalcijum, enzimi jetre, kreatinin, nitrogen urea u krvi

Analiza urina

Elektrokardiografija

Rutinski oftalmološki pregled

Tuberkulinski test krvi (kvantiferon gama)

Rutinska oftalmološka pretraga je obavezna za sve pacijente da bi se isključio klinički podmukli (ili tihi) uveitis.

Kompjuterska tomografija grudnog koša (CT) nije potrebna kao rutinski pregled. Kod nekih pacijenata (30% pacijenata na osnovu iskustva) indicira se CT visoke rezolucije iz sljedećih razloga: 1) Atipični klinički i/ili nalazi radiografije grudnog koša; 2) normalna radiografija grudnog koša ali postoji klinička sumnja bolesti; 3) sumnjive komplikacije plućne bolesti, kao što su bronhiektazije, aspergilom i trakcioni emfizem; ili 4) superinfekcija ili malignitet. Ukratko, osim hilarne i medijastinalne adenopatije, karakteristični nalazi su nodularni infiltrati sa bronhovaskularnom i subpleuralnom distribucijom, zadebljanje interlobusne septe, distrozija arhitektonike i konglomeracijske mase koje nastaju stapanjem nodula u perihilarnoj, peribronhovaskularnoj i subpleuralnoj regiji. Za razliku od konvencionalnih nalaza radiografije grudnog koša, izgled i stepen bolesti na HRCT, kao što je zadebljanje ili neregularnost bronhovaskularnog crteža, intraparenhimalni noduli, septalne i neseptalne lini-

je i fokalno pleuralno zadebljanje su u korelaciji sa parametrima respiratornog funkcionalnog poremećaja i prilikom mirovanja i prilikom fizičke aktivnosti.

Potrebne su daljnje pretrage ako se sumnja na ekstrapulmonalnu sarkoidozu.. Važno je da se rano potvrdi samo ekstratorakalno učešće zato što prognozu ne određuju samo radiografske faze već i manifestacije određenog organa od kojih većina ima nepovoljan učinak na prognozu (tabela 3).

Tabela 3. – Nepovoljni faktori prognoze kod sarkoidoze

Vrsta faktora

Lupus pernio

Hronični uveitis

Godine početka >40 godina

Hronična hiperkalcemija

Nefrokalcinoza

Crna rasa

Progresivna pulmonalna sarkoidoza

Sarkoidoza nazalne sluznice

Cistične lezije kosti

Neurosarkoidoza

Sarkoidoza miokarda

Serumski ACE može biti koristan za monitoring toka bolesti. Povećana ACE aktivnost će se obično smanjiti u toku nekoliko sedmica od početka kortikosteroidnog tretmana. U budućnosti, revidirani normalni rasponi, korigirani za ACE genotip mogu poboljšati kliničku signifikantnost ovog markera. Izračunavanje broja i subtipizacije limfocita u tečnosti bronhoalveolarne laveže (BALF) nisu se potvrdili kao korisni markeri aktivnosti bolesti. Čini se da prognostička vrijednost neutrofila daje veću nadu.

Istraživanja su pokazala da povećan broj neutrofila u BALF-u predstavlja pogoršanje bolesti i hroniciteta.

Trenutno su tradicionalne kliničke pretrage najbolji način da se procijeni aktivnost sarkoidoze. Klinička aktivnost se procjenjuje na osnovu početka, pogoršanja ili perzistentnosti simptoma, ili znakova koji se direktno odnose na sarkoidozu. To mogu biti vodeći simptomi, ili razvoj novih ili promjene lezija kože u kombinaciji sa promjenama radiografije grudnog koša i testova funkcije pluća. Međutim, klinički je relevantnije da se opiše stepen bolesti i težina, nego aktivnost sarkoidoze.

Detaljnije o dijagnostici i procedurama

Dijagnostički pristup sarkoidozi je kompleksna procedura. Ne postoji jedinstven dijagnostički test za ovu bolest. Dijagnoza se zaniva na tri kriterija: kompatibilna klinička i/ili radiološka slika, histološki dokaz nekazeoznih granuloma, i isključivanje drugih bolesti koje mogu dati sličnu histološku ili kliničku sliku.

Dijagnostičke procedure trebaju postići sljedeće ciljeve:

- 1) osigurati histološku potvrdu bolesti;
- 2) evaluirati stepen težine sarkoidoze organa;
- 3) procijeniti da li je bolest stabilna ili postoji mogućnost progresije; i
- 4) odrediti da li je tretman koristan za pacijenta.

Klinička slika zavisi od tipa početka. Akutna sarkoidoza ima nagli početak i može se prezentirati kao Löfgrenov sindrom. Hronična sarkoidoza ima podmukli početak i simptome određenog organa uzrokuje pulmonalna infiltracija. Važno je znati da nespecifični vodeći simptomi koji obuhvataju groznicu, gubitak težine i umor, mogu da se jave kod viskog procenta pacijenata.

Nalazi radiografije grudnog koša imaju različitu dijagnostičku pouzdanost: I faza bolesti ima tačnost oko 98%, a time i visoku dijagnostičku pouzdanost, II faza (oko 89%), dok je dijagnostička pouzdanost niska i u ostalim fazama. Biopsija se može dobiti iz organa koji su lako dostupni, kao što su periferni limfni

čvorovi ili koža. U većini slučajeva, preporučuje se fiberoptička bronhoskopija sa različitim biopsijskim tehnikama. Kod BALF-a limfocitoza je dosta senzitivna, ali manje specifična, dok je porast CD4+/CD8+ odnosa manje senzitan, ali visoko specifičan za sarkoidozu. Dodatni testovi obuhvataju testiranje plućne funkcije, laboratorijske testove i skrining zbog važne ekstratorakalne zahvaćenosti organa sarkoidozom.

Najbolji način da se procijeni aktivnost su tradicionalne kliničke pretrage na osnovu početka, pogoršanja ili perzistentosti simptoma ili znakova koji se direktno odnose na sarkoidozu. Nijedan biohemijski ili ćelijski biološki marker nema bolju vrijednost, da predvidi prognozu ili stanje bolesti od faznog sistema klasične radiografije grudnog koša.

Radiologija - Nalazi radiografije grudnog koša variraju u velikoj mjeri: 5-10% pacijenata imaju normalne radiografije grudnog koša i pored činjenice da su granulomi histološki identificirani u plućima. Jedna trećina svih pacijenata (40% bijeli pacijenti) imaju i plućne infiltrate i uvećanje bilateralnog hilarnog limfnog čvora. Druga trećina ima samo jednostrano uvećanje hilarnog i to limfnog čvora kod 5% pacijenata. Plućni infiltrati mogu biti retikularni, retikulonodularni, alveolarni, ili pokazivati zamagljen staklasti izgled i ne moraju biti bilateralni. Periferni plućni infiltrati slični infiltratima kod eozinofilne pneumonije, mogu se povremeno zapaziti kod sarkoidoze. Evaluacija sarkoidoze radiografijom grudnog koša veoma se poboljšala konvencionalnom i kompjuterskom tomografijom visoke rezolucije grudnog koša (CTHR). CT omogućava da se identificiraju patološke promjene koje se ne vide konvencionalnom radiografijom grudnog koša. Ove tehnike značajno su povezane sa mikrokopskim promjenama. Postoji distribucija malih nodula i nepravilna linearna zamagljenost duž limfatičnih puteva, a naročito bronhovaskularnih prostora.

Bronhoalveolarna lavaža - Ova tehnika prvi put se koristila za evaluaciju pacijenata sa sarkoidozom sredinom 1970-tih godina. Prvi rezultati ukazali su na slabiju prognozu kod pacijenata koji su imali >28% limfocita u 1 ml BAL-ne tečnosti. Na-

redna istraživanja nisu potvrdila prve rezultate, a neki rezultati ukazuju da pacijenti sa većim brojem limfocita ustvari imaju povoljniji tok. U BAL tečnosti općenito je umjerenije povećanje ukupnog broja stanica, a povećan je procenat (15-60%) CD4 T-limfocita. Kao posljedica, odnos CD4/CD8 će biti visok u korist CD4. Također postoje objavljeni podaci o alveolitisu kod sarkoidoze dominantnom zbog CD8 stanica, a neutrofilima se mogu taložiti u slučajevima poodmakle fibroze. Ako se analiziraju T-stanične sub-populacije, tipičan odnos CD4/CD8 je >1.5 , i obično se kreće od 3:1 do 10:1. Moguća je signifikantna prognoza kod povećanog odnosa CD4/CD8 u BAL tečnosti, ali rezultati istraživanja, koji rješavaju ovo pitanje su u suprotnosti. Neka istraživanja ukazuju da su vrijednosti plućne funkcije i prognoza inverzno povezani sa ovm odnosom, dok druga istraživanja ukazuju da je radiografsko poboljšanje kod plućnih infiltrata, izraženije ako je veći odnos CD4/CD8 u korist CD4. Ove neusklađenosti mogu biti zbog toga što su uključeni pacijenti sa akutnom pojavom bolesti, tj. Löfgrenovim sindromom, koji tipično imaju povećan odnos CD4/CD8 u korist CD4 i povoljnu prognozu. Pacijenti koji imaju više hroničnu bolest također mogu imati povećan odnos CD4/CD8, ali sveukupno, njihova prognoza nije toliko dobra, kao kod pacijenata sa akutnom pojavom bolesti. Za sada, uloga BAL-a u menadžmentu sarkoidoze ostaje nedovoljno definisana. Ispitivanje BAL-ne tečnosti je korisno za ocjenu prisustva infekcije i drugih imunoloških bolesti pluća, kao što su hronični hipersenzitivni pneumonitis, gdje je odnos CD4/CD8 standardno obrnut. Ukoliko postoji laboratorija za analizu BAL tečnosti, kao početni dio obrade pacijenta kod kojeg postoji sumnja na sarkoidozu, ova procedura je opravdana.

Transbronhijalna iglena aspiracija - (TBNA) je najmanja invazivna bronhoskopska procedura koja omogućava uzimanje uzorka iz hilarnih i medijastinalnih limfnih čvorova u blizini kontakta sa disajnim putevima. U novijem istraživanju autori su procijenili vrijednost TBNA u dijagnozi sarkoidoze, koja se manifestuje intratorakalnom limfadenopatijom (faze I i II), i uporedili postignuti rezultat sa rezultatom transbronhijalne biopsije (TBB). Zaključci ovog istraživanja ukazuju da je dijagnostički

pristup kombinacijom TBNA i TBB siguran i efektivan za postavljanje dijagnoze I i II faze sarkoidoze. Istraživanje je također potvrdilo vrijednost TBNA, posebno u I fazi bolesti.

Biopsija - Iako su kliničke i radiološke karakteristike u nekim slučajevima toliko tipične da se vjerovatna dijagnoza sarkoidoze može napraviti bez histološke potvrde, **općenito je usaglašeno da treba dobiti histološku potvrdu prije uvođenja steroidne terapije.** TBB procedura se preporučuje u većini slučajeva. Njen dijagnostički rezultat u mnogome zavisi od iskustva operatora i kreće se od 40-90% kada se uradi četiri do pet plućnih biopsija. TBB pokazuje karakteristike kompatibilne sa dijagnozom sarkoidoze u 65-80% slučajeva sa najvišom pozitivnom stopom koji imaju i hilarnu limfadenopatiju i plućne infiltrate. Potrebno je uzeti više uzoraka, jer četiri ili više uzetih TBB uzoraka daju dijagnostičku stopu od 90%. TBB može dati pozitivne rezultate čak i kod pacijenata sa normalnim radiografijama grudnog koša. Korištenje ograničenih monoklonalnih antitijela, kao što su CD68 i CD45RO može značajno povećati senzitivnost histološke identifikacije sarkoidnih lezija u malim povremeno zdrobljenim TBB-a.

Ako ne postoje tipične kliničke okolnosti, dijagnoza sarkoidoze zasnovana samo na TBB je veoma rizična, posebno ako su prisutni slabo formirani granulomi ili samo nekoliko granuloma. TBNA se koristi da potvrdi prisustvo granulomatoznog tkiva u limfnim čvorovima i da dopuni TBB ali ima ista ograničenja kao i sama TBB. Biopsija bronhijalne sluznice može se izvršiti tokom iste procedure, pozitivna je kod nekazeoznih granuloma kod 41-57% pacijenata sa sarkoidozom.

Pažljiv pregled pacijenta može otkriti ostala moguća mjesta za biopsiju, kao što su koža, usne ili površni limfni čvorovi. Granulomski ožiljak (svježa granulomska reakcija na mjestu starog ožiljka) može biti veoma korisno mjesto za biopsiju. Biopsija nodoznog eritema nije korisna, jer ona neće pokazati granulome. Biopsija jetre se rijetko indicira, čak iako postoji biohemijski ili klinički dokaz učešća jetre. Konačno, objavljeno je da dijagnostički rezultat biopsije putem medijastinoskopije ili video

torakoskopije (VTLB) ili otvorene plućne biopsije iznosi >90%. Prednost VTLB-a je, da omogućava biopsiju i pluća i limfnih čvorova.

Testovi u dijagnostici se dijele na:

1. DG-testovi male značajnosti
2. DG-testovi veće značajnosti
3. DG-testovi za procjenu aktivnosti sarkoidnog procesa

DG - testovi male značajnosti

- Sedimentacija - normalna do malo ubrzana
- Krvna slika - u nekih bolesnika može biti prisutna anemija sa hemolizom; limfopenija; eozinofilija; trombocitopenija.
- Serumski Proteini - Gama hiperglobulinemija ill Alfa2-globulinemija; poliklonski porast IgG; porast nivoa serumskih imunih kompleksa; porast pojedinih frakcija komplementa u serumu.
- Nivo kalcijuma u serumu i u urinu

Govori se o preosjetljivosti sarkoidnih bolesnika na male doze vitamina D₃ oslobođenog iz markrofaga stimuliranih Gama - interferonom. Hiperkalciurija je odraz veće urinarne ekskrecije nego njegove intestinalne apsorpcije. Kalcij se luči i u slučaju normokalcemije i znak je prisustva granuloma ill defekata u tubularnoj resorpciji.

Simptomi hiperkalcemije: anoreksija nauzeja, povraćanje, depresija, poliurija. Simptomatologija se povlači na terapiju kortikosteroidima, ali u slučaju značajnog oštećenja bubrega, terapija ostaje bez efekta.

Kalcinoza može biti prisutna i u mehkim tkivima, očima hrskavici uha itd. Diferencijalno dijagnostički ova hiperkalcemija se razlikuje od hiperparatireoidizma po tome što je u prvom slučaju alkalna fosfataza u granicama referentnih vrijednosti. Osim toga, u slučaju hiperparati-

reoidizma terapija kortikosteroidima ostaje u potpunosti bez efekta, dok je nivo parathormona u hiperkalcemiji nizak.

- Testovi plućnih funkcija stadij I
 - 21 % smanjen vitalni kapacitet
 - 30 % smanjen difuzijski kapacitet

Stadij II i III abnormalna izmjena gasova, restriktivni poremećaj ali i opstruktivni udružen sa granulomima u bronhalnoj mukozi, uvećanim hilarnim nodulima.

Dinamički compliance je u padu već na samom početku bolesti, uz očuvana elastična svojstva pluća te normalan ili lahko povećan ukupni otpor u malim disajnim putevima. Sve je to posljedica smanjenja difuzibilne površine usljed izmijenjene alveolarno- kapilame membrane.

Tek u podmaklim stadijima bolesti dolazi do smanjenja totalnog plućnog kapaciteta, povećanja rezidualnog volumena i funkcionalnog rezervnog kapaciteta. P_{O2} je u normalnim granicama izuzev u toku opterećenja kada ima tendencu pada.

- Radiološki snimci kostiju šake i stopala
- Povećan alveolarno-arterijalni gradijent
- EKG
- Urinarni hidroksiprolin u porastu
- Thermolysin like test - povišen u 60% oboljelih.

DG-testovi veće značajnosti

Standardni testovi

- Grudni rentgenogram
- CT torakalnih organa - snimanje u transferzalnoj projekciji bez superpozicije anatomskih struktura. Fibroza alveolarnog intersticija zahvata najčešće peribronhovaskularne strukture i ima tendencu zahvatanja aksijalnog intersticija.
- HRCT

- Bronhoskopija -bronhološke biopsijske metode sa patohistološkim pregledom, transbronhalna biopsija limfnih žlijezda, biopsija sluznice bronha na više mjesta

Fakultativni testovi

- Tomografija hilarnih regija pod uglom od 55 stepeni omogućava bolju diferencijaciju hilarnih limfnih žlijezda.
- Hirurške biopsijske metode
 - a) Medijastinoskopija sa 100% pozitivnim patohistološkim rezultatom
 - b) Biopsija po Carlensu
 - c) Lateralna medijastinoskopija sa biopsijom
 - d) Hiloskopija sa biopsijom
 - e) Daniels-ova preskalenska biopsija
 - f) Biopsija palpabilnih limfnih žlijezda
 - g) Otvorena plućna biopsija
 - h) Transtorakalna plućna biopsija
- Izotopski, UZ pregledi jetre
- Oftalmološki pregledi
- ORL pregledi uz biopsiju nosne sluznice
- UZ pregled paratiroidne i drugih endokrinih žlijezda
- CT kranijuma i orbita
- Hormonalni status hipofize i drugih endokrinih žlijezda
- Biopsija kožnih promjena
- Nivo interferona, IL 1; IL2; NK stanica u BAL-u, CD4 i odnos CD4/CD8
- Nivo HLADR stanica (makrofaga) u plućima

- DG - testovi za procjenu aktivnosti sarkoidnog procesa

Tri kriterija aktivnosti sarkoidnog procesa su važni:

- klinički kriterij
- biohemijski kriterij, i to:
 - a) vezani za makrofage i efekat stanične aktivnosti
 - b) vezani za aktivnost granuloma
 - c) vezani za limfocitnu aktivnost

d) vezani za metabolizam kolagene aktivnosti
e) radioizotopski markeri Galium 67-citrat scan (Ga67 citrat scan)

- celularni markeri vezani za T i B limfocite i njihove subpopulacije
- histologija biopsionog materijala

Kvalitativni testovi

- Tuberkulinsko testiranje PPD

Postoje brojne kontroverze koje govore u prilog ali i protiv specifičnosti PPD testa za sarkoidozu. Jedno je sigurno, a to je činjenica da je kod sarkoidoze ublažena ili izostala celularna reakcija uz očuvanu humoralnu reakciju. Pozitivna tuberkulinska reakcija ne znači odsustvo sarkoidoze, dok negativna reakcija govori sarkoidozi u prilog.

- Kveim-ov test (napušten)

Dugo vremena smatran je za relevantan dokaz prisutnosti sarkoidoze u organizmu. Govorimo o testu gdje se subkutanom unošenjem emulzije sarkoidnog tkiva može izazvati granulomatozna reakcija.

Pozitivan test znači pojava čvorića koji se bioptira nakon 28 dana u kojem se nađu sarkoidni granulomi. U inaktivnoj fazi bolesti učestalost pozitivne reakcije se smanjuje. Kveim-ov test je pozitivan i u slučaju Chronove bolesti. Diferencijalno dijagnostički ovaj test isključuje tuberkulozu, beriliozu.

- quantiferon ili interferon gama

Semikvantitativni testovi

- Perfuziona scintigrafija sa galium 67 citrat scan

Aktivirani makrofagi vežu GA67 citrat, što je vidljivo snimanjem Gama kamerom i predstavlja stepen makrofagno - monocitnog alveolitisa.

Crystal i saradnici razvijaju skalu aktivnosti bolesti već prema ovoj limfocitnoj i makrofagnoj komponenti alveolitisa:

Ly 28 %, i pozitivan GA67 scan = visoko - jako intenzivan alveolitis

Ly ispod 14% i negativan ili slabo pozitivan GA67 scan = slabo intenzivan alveolitis

Kvantitativni testovi

- Serumski angiotenzin - konvertirajući enzim (SACE)

Indikativan nalaz je porast nivoa SACE kod netretiranih pacijenata. Vrijednost SACE reflektuje masu sarkoidnih epitelioidnih stanica. Međutim, porast SACE javlja se i kod nekih drugih nesarkoidnih oboljenja npr. lepra, TBC, berilioza, hronične opstruktivne bolesti pluća, diabetes mellitus, hipertireoza, te myeloma multiplex.

- Imunološka obrada bronhoalveolarne lavažne tečnosti (BALF),

Instilisana tečnost doprema se u laboratorij u silikoniziranoj posudi na ledu i odmah obrađuje.

Lavat se procijedi kroz četvoroslojnu sterilnu gazu, izmjeri količina lavata (80-100 ml) i izbroji broj stanica u Neubauerovoj komori.

Tripan plavom bojom odredi se broj mrtvih stanica, i onda izračuna viabilnost stanica. Ukupna količina se rasporedi u niz epruveta i centrifugira 15 minuta (1500 O/min.)

Od dobivenog sedimenta, pravi se razmaz po May Grünwald Gimzi, nakon čega se broje alveolarni makrofagi, limfociti, polimorfonuklearni leukociti, eozinofilni, bazofilni granulociti.

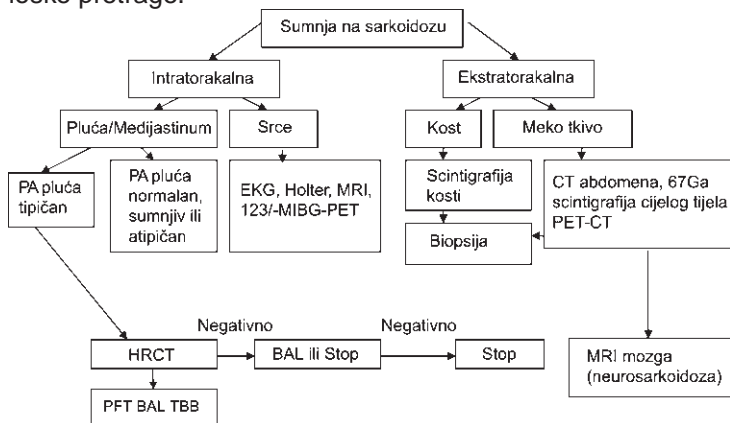
Pomoću Ortho-mune OKT 11, OKT 4, OKT 8 monoklonalnih antitijela konjugovanih sa Fitcom, vrši se identifikacija T limfocita i njihovih subklasa: inducer / helper T 4 i supresor citotoksičnih T 8 limfocita.

Savremena i brža tehnika obrade balne tečnosti je fluocitometrija.

Normalne vrijednosti citološke analize ispirka zdravih ljudi (Hunninghake GW, 1989):

Instiliše	100-300 ml
Aspiriše	40-80 %
Stanice ispirka	5-10 x 10 ⁶
Alveolarni makrofagi	93 %
Limfociti	7 %
Granulociti	ispod 1 %
Viabilnost	80 - 90 %
T 4 Ly	35 - 45 % /1 ml
T 8 Ly	20 - 30 % /1 ml

Određuje se citogram BAL-ne tečnosti na 1 ml., ili ukupan broj stanica, vijabilnost, ukupan broj limfocita, granularnih leukocita (eozinofili, broj makrofaga), imunološka obrada BAL tečnosti, ukupan broj T i B limfocita, CD4, CD8, index CD4/CD8 i prema mogućnosti ostale dodatne laboratorijske imunološke pretrage.



Slika 1. – Šema koja ukazuje koji su testovi najbolji za procjenu sarkoidoze. CXR: radiografija grudnog koša; MRI: magnetna rezonanca; MIBG: meta-iodobenzylguanidine; PET: pozitron emisiona tomografija; CT: kompjuterizirana tomografija; HRCT: CT visoke rezolucije; BAL: bronhoalveolarna lavaža; PFT: test plućne funkcije; TBB: transbronhijalna biopsija.

Danas, osnovni cilj predstavlja pravovremeno otkrivanje bolesti, pravovremena primjena ranog tretmana, (terapije) a što znači uočavanje markera aktivnosti sarkoidnog procesa, te poznavanje korelacije aktiviteta procesa sa dužinom trajanja bolesti.

Patogeneza sarkoidoze ukazuje na brojne abnormalnosti kako celularnog tako i humoralnog imuniteta.

Pomenuti serumski SACE, 67 galium citrat scintigrafija i celularno ispitivanje aktivnosti sarkoidnog procesa moraju se evaluirati zajedno sa kliničkim, radiografskim, patološkim i funkcionalnim parametrima.

Tako je SACE značajan za formiranje granuloma, a 67 Ga citrat scintigrafija za inflamaciju cijelog tijela, dok celularno ispitivanje BAL-a za inflamatorno imunokompetentnu staničnu aktivnost, gdje se poseban akcenat pridaje indeksu CD4 / CD8, kao i T4 (helper) limfocitima.

Utvrđeno je da u oboljelom tkivu kod sarkoidoze dolazi do povećanja stimulirajućih Ly T 4 (helper limfocita) u plućnom tkivu, dok se istovremeno bilježi njihov pad u krvi, a uz porast Ly T8 (supresornih limfocita) u krvi.

Da bi smo dobili predstavu tog stanja, normalan odnos Ly T4 / Ly T8 = 1,8/1, dok je u sarkoidozi ovaj odnos može biti 10/1 pa i više.

Međutim, limfocitni alveolitis koji prethodi sarkoidozi zapravo je rani stadij ove bolesti. Brojni autori aktivnost sarkoidnog procesa procjenjuju upravo na osnovu aktivnosti limfocitnog alveolitisa i T helper stanica. Ovisno od broja limfocita u citogramu na 1 ml BAL tečnosti limfocitni alveolitis se dijeli na:

- | | | |
|----|---------------|-----------------|
| a. | slabi | Ly do 14 % |
| b. | srednji | Ly od 14 - 28 % |
| c. | jaki (visoki) | Ly preko 28 % |

Limfocitni alveolitis je nisko specifičan s obzirom na činjenicu da ga nalazimo i kod: rane faze imunoloških oboljenja krvnih sudova, lupus eritematodesa, azbestoze, berilioze, TBC, lepre, AIDS-a, plućnih infiltrata nastalih usljed jatrogene intoksikaci-

je, u ranoj fazi hipersenzitivnog alveolitisa (extrinsit alergic alveolitis).

Ukoliko uzmemo u obzir činjenicu da pravovremena terapija glukokortikosteroidima znači regresiju bolesti, indeks CD4 / CD8 bi bio, zapravo odlučujući, za poduzimanje takvih terapijskih koraka.

Povećanje procenta neutrofila u BAL-noj tečnosti ukazuje na fibrozni oblik sarkoidoze i znak je za uvođenje imunostimulatora u terapiju.

Postoje studije koje pokazuju korelaciju između indeksa aktivnosti sarkoidnog procesa sa endoskopskim nalazom i tuberkulinskom reakcijom.

Studije obuhvataju pacijente u hroničnom, akutnom i asimptomatskom stadiju sarkoidoze, odabranih metodom slučajnog izbora

Studije su pokazale sljedeće:

- Najveći indeks aktivnosti (Ly T4 / Ly T8 = 9,04 nađen je u asimptomatskoj formi bolesti
- Najniži stepen aktivnosti (Ly T4 / Ly T8 = 2,97 nađen je u hroničnoj formi bolesti, dakle, to je lagano tinjajući proces)
- Najveći procenat pozitivne tuberkulinske reakcije (veličina papule 5,74 mm) kao i najveći procenat hiperreaktora nađen je u regresiji bolesti.
- U slučaju asimptomatske forme indeks aktivnosti i tuberkulinska reakcija stoje u recipročnom odnosu.
- Što se tiče endoskopskog nalaza, on je u sve tri promatrane kliničke forme u osnovi isti (prošireni i iregularno aranžirani kapilari bronhalne mukoze sa cirkumskriptnim blijedo žučkastim proliferacijama veličine čiodine glave).

Pa ipak, postoje značajne razlike između asimptomatske i akutne forme.

I nakon svega izrečenog, ne postoje relevantni celularni, imunohemijski plućni parametri koji bi odvojili pacijente na podgrupe sa lošom odnosno dobrom prognozom bolesti.

Empirijski: poliartritis i nodozni eritem je uobičajena klinička manifestacija kod sarkoidoze, a lokalni uveitis posterior, zahvaćenost bubrega, centralnog nervnog sistema, srca, kostiju, limfnih žlijezda i drugih kožnih herpetičnih promjena su znak loše prognoze sarkoidoze.

Biohemijski kriteriji mogu biti od komplementarnog značaja u postavljanju dijagnoze sarkoidoze ako biopsijom pozitivnog nalaza nema

1. Vezani za makrofage i efekat stanične aktivacije:

Serumski angiotenzin - konvertirajući enzim (SACE)

Serum lizozim

Karboksipeptidaza

Termolizin - metalopeptidaza

2. Vezani za limfocitnu aktivnost:

B2 mikroglobulin

Adenozin - deaminaza

Transkobalamin II

3. Vezani za aktivnost granuloma:

Neopterin

Kalcitrol

4. Vezani za metabolizam kolagene aktivnosti:

Kolagenaza

Prokolagen tip III

N-terminal peptid

Hijaluronska kiselina

Fibronektin

5. Radioizotopski markeri

Galium 67 citrat scan

6. Celularni markeri

Ly veće od 28 %

Porast T helper / supresor odnosa u korist T helper

Porast aktivnost T stanica

Procentualni porast T helper stanica

3.1. Diferencijalna dijagnoza intratorakalne sarkoidoze po stadiju bolesti

I STADIJ: limfom, bronhogeni karcinom, limfonodalne metastaze, TB, micosis fungoides, histoplazmoza, kokcidiodomikoza, bruceloza, lijekovi kao što su Methotrexat, Phenytoin.

II STADIJ: limfom, limfogena karcinomatosa, TB, micosis fungoides, silikoza, berilioza.

III STADIJ: TB, micosis fungoides, kolagene bolesti sa involviranim plućima, hipersenzitivni pneumonitis, eozinofilna granulomatosa, pneumokonioza, fibrozni alveolitis.

IV STADIJ: fibrozni alveolitis, bulozni emfizem, hronična TB, pneumokonioze, bronhiektazije.

Postoji paket sindroma koji su zajednički za sarkoidozu i neke druge bolesti, gdje zbog vrlo slične simptomatologije i laboratorijskih podataka dolazi do preklapanja sarkoidoze sa tim bolestima, a što dovodi do teškog dijagnostičkog promašaja.

Takve bolesti su:

Primarna bilijarna sarkoidoza (Kweim-test negativan)

Chronova bolest

Parotitis

Celijačna bolest, Amiloidoza Reumatoidni artritis

Neoplazme (Limfoma Hodgkin)

Primarna i hronična TB

Rutinska oftalmološka pretraga, koja uključuje prvi pregled dugačkom lampom je obavezna za sve pacijente da bi se isključio klinički podmukli (ili tihi) uveitis.

Potrebne su daljnje pretrage, ako se sumnja na ekstrapulmonalnu sarkoidozu. Važno je da se rano potvrdi samo ekstrapulmonalno učešće, zato što prognozu ne određuju samo radiografske faze već i manifestacije određenog organa od kojih većina ima nepovoljan učinak na prognozu.

Procjena aktivnosti - Termin "aktivnost" se često koristi kod sarkoidoze, ali se često pogrešno interpretira. Aktivnost se ne smije miješati sa stepenom ili težinom bolesti (tj. broj organa obuhvaćenih sarkoidozom, ili gustina granuloma unutar obuhvaćenog organa) koji se također ne trebaju povezivati sa nepovoljnom prognozom (kao visoko aktivna akutna bolest koja se manifestuje kao Löfgrenov sindrom, ima najbolju prognozu), i također se ne smije pogrešno interpretirati sa potrebom da se indicira kortikosteroidna terapija. Aktivna bolest znači da se bolest još nije smirila i da je još u toku T-stanična i makrofagna inflamacija i formacija granuloma, što se odražava na povišene nivoe receptora solubilnog interleukina (IL)-2 ili nivoa angiotenzin konvertin enzima (ACE) kada potencijalno bolest može napredovati, dok neaktivna bolest znači da se bolest smirila i vjerovatno neće dalje progredirati.

Postoji dugačka lista laboratorijskih i staničnih bioloških markera o kojima se diskutira, kao o potencijalnim indeksima aktivne bolesti, ili u serumu ili u fluidu BAL-a. Međutim, nijedan od ovih markera se ne može predložiti za rutinsku procjenu, sa izuzetkom ACE seruma, koji pokazuje teret granuloma, a rastvorivi IL-2 receptor pokazuje aktivnost T-stanične komponente.

4. TERAPIJA SARKOIDOZE

Kako je sarkoidoza multiorganska bolest, pacijenti će se obratiti različitim specijalistima u zavisnosti od simptoma. Može ih pregledati pulmolog, oftalmolog, dermatolog, reumatolog ili bilo koji drugi specijalista, koji će uraditi odgovarajuće preglede specifičnih organa. Ako se sumnja na sarkoidozu ili ako je dijagnoza potvrđena, pacijenta treba uputiti specijalisti pulmolo-

gu, koji će preuzeti vođenje pacijenta zato što su intratorakalne manifestacije najčešće. Ukoliko je potrebna konzultacija s drugim specijalistom vezano za drugi organ tokom perioda praćenja, pulmolog će poslati pacijenta, ali će i dalje voditi pacijenta za vrijeme toka bolesti. Zato vođenje pacijenata sa sarkoidozom zahtijeva multidisciplinarni pristup.

Multisistemski karakter sarkoidoze iziskuje potrebu za multidisciplinarnim pristupom, jer ova bolest se očituje kroz brojne kliničke znakove i simptome:

Tabela 4. Multisitemski karakter sarkoidoze

Specijalist	Znakovi i simptomi
PNEUMOFTIZIOLOG-TORAKOHIRURG	dispneja, bilateralna hilarna adenopatija-BHA, fibroza pluća, cor pulmonale
DERMATOLOG	lupus pernio, plaque, micosis fungoides, ožiljci, keloidi
OFTALMOLOG	iridociklitis, keratokonjuktivitis sika, Sjögren - sindrom, horioretinitis, glaukom, katarakta
NEUROLOG-NEUROHIRURG	pareza kranijalnih živaca miopatija, neuropatija, meningitis, eventualno, operativni zahvat zbog veličine promjene
GASTROENTEROLOG	hepatični granulomi, splenomegalija, sličnost sa Chronovom bolesti
KARDIOLOG	aritmija, smetnje u provođenju, miokardiopatija, AV -blok
REUMATOLOG	poliartralgija, koštane ciste, daktilitis
PORODIČNI/OBITELJSKI LJEKAR	akutni reumatizam, limfadenopatija, uvećanje parotidne žlijezde, uvećanje perifernih žlijezda
LABORATORIJ	hiperkalciuria, nefrokalcinoza, uremija...

Pitanja na koja treba odgovoriti kod donošenja odluke za terapiju sarkoidoze su:

- Da li je pacijent simptomatičan?
- Mogu li se simptomi kontrolisati terapijom?
- Da li pacijent pokazuje bolest opasnu po organ ili život?
- Da li pacijent ima, ili se očekuje da će imati hroničnu bolest?
- Da li pacijent ima relativnu ili apsolutnu kontraindikaciju na bilo koju specifičnu terapiju?

S obzirom na nepoznatu etiologiju, terapija sarkoidoze može biti samo simptomatska i protuupalna. Terapija sarkoidoze ostaje i dalje kontroverzna. Kortikosteroidi (CS) su glavna terapija teške ili progresivne sarkoidoze (pulmonalne ili ekstrapulmonalne) i često dovodi do veoma dobrog smirenja bolesti. Dugoročna korist CS terapije je manje jasna zato što se recidiv može javiti nakon smanjivanja ili prestanka terapije. Njihova upotreba mora biti usaglašena već prema slučaju. To se prvenstveno odnosi na indikacije za njihovu primjenu, na maksimalno efikasnu dozu, na dužinu trajanja terapije, te na efekat koji se postiže u slučaju potencijalno reverzibilne granulomatozne lezije.

Kortikosteroidi ostaju zlatni standard s kojim se upoređuju svi drugi lijekovi (tabela 4). Uvedeni 1950-tih godina za sarkoidozu ovi lijekovi su se ubrzo pokazali efektivnim za tretman bolesti. Prvi izvještaji o uspješnosti kortikosteroida u tretmanu sarkoidoze bili su praćeni serijama negativnih istraživanja kada se lijek upoređivao sa placeboom u randomiziranim pokusima.

Tabela 5. – Moguća terapija lijekovima za sarkoidozu

Klasa	Lijek	Doza	Komentar
Kortikosteroidi	Prednizon	40-60 mg	Veća početna doza; smanjuje se na minimalnu, tolerantna i efektivna doza
	Prednizolon	5-40 mg	
	Budezonid i dr.	800-1600 µg	Inhalaciona terapija
	Triamcinolon		Koristi se u lokalnoj terapiji kože
	Methatrexat	5-15 mg sedmično	Potrebno je 6 mjeseci da bude efektivan
	Azathioprin	5-250 mg dnevno	Više leukopeničan od methotrexata
	Chlorambucil	2-12 mg dnevno	Veća stopa maligniteta od drugih agenasa
	Leflunomid	10-20 mg dnevno	Sličan methatrexatu, ali manja mučnina
		50-150 mg dnevno oralno	Veća stopa nepovoljnih efekata, ali veća stopa odgovora nego kod citoksičnih agenasa
	Ciklosporini	25-250 mg dnevno	Povećan rizik infekcije i rizik kancerogenosti
	Chlorokin	500mg dnevno	Mučnina i toksičnost za oči
		200-400 mg dnevno	Manja okularna toksičnost nego hlorikinom
	Minociklin	100-200 mg dnevno	Rijetko povezan sa imunom toksičnošću
	Pentoxifylin	200-400 mg do tri puta dnevno ⁻¹	Mogu biti potrebne veće doze za blokadu TNF
	Thalidomid	50-200 mg dnevno	Teratogeničan, potencijalni glavni problem
	Infliximab	5 mg/kg ⁻¹ i.v. svakih 4-8 sedmica poslije pune doze	Povećana stopa infekcije i alergijske reakcije

TNF: tumorski nekrotizirajući faktor

Za plućnu bolest, preporučena početna doza prednizona (ili prednizolona) je 20-40 mg/dnevno⁻¹. Doza se smanjuje tokom narednih 6 mjeseci na <20 mg. Neki kliničari više koriste alternativni dnevni režim. Veća početna doza često se koristi za srčanu ili neurološku bolest.

Tretman sarkoidoze ostaje i dalje kontroverzan. Kortikosteroidi (CS) su glavna terapija teške ili progresivne sarkoidoze (pulmonalne ili ekstrapulmonalne) i često dovodi do veoma dobrog smirenja bolesti. Dugoročna korist CS terapije je manje jasna zato što se recidiv može javiti nakon smanjivanja ili prestanka terapije. Nekoliko prospektivnih randomiziranih istraživanja nisu našli dugoročnu korist od kortikosteroida među pacijentima sa sarkoidozom pluća. Ova istraživanja obuhvatila su pacijente sa normalnom ili skoro normalnom plućnom funkcijom, koji su imali visoke stope spontane remisije. Pacijenti sa teškom ili progresivnom bolesti bili su isključeni iz ovih istraživanja. Interpretacija efikasnosti terapije ograničena je zbog heterogene populacije pacijenata, visoke stope remisija, različitih doza i trajanja terapije, nemogućnosti da se razgraniče efekti terapije od prirodne historije bolesti i neodostatka validnih standarda za aktivnost bolesti. Prospektivni randomizirani pokus u više centara kojeg je sponzoriralo Britansko torakalno društvo podržava kortikosteroide kod pacijenata sa hroničnim perzistentnim radiografskim infiltratima.

Transplantacija pluća (uno ili bilateralna) je dobra opcija za pacijente koji imaju zadnju fazu pulmonalne sarkoidoze, koji su refraktorni na medikamentoznu terapiju.

Glavni cilj terapije sarkoidoze je spriječiti nastanak fibroze, spriječiti evoluciju upalnoga procesa u fibrozu.

- U prvom stadiju bolesti ne postoje indikacije za glukokortikoidnu terapiju. Ovi pacijenti se kontrolišu svakih 6 mjeseci. Bolest se povlači, u roku od 1 - 2 godine, (ali i to je individualno), zbog toga se odluka o terapiji prepušta ordinarijusu.
- Svi bolesnici u II i III stadiju su potencijalni kandidati

za terapiju, zapravo ako se njihova bolest spontano ne povuče u roku od 3 - 6 mjeseci nakon postavljene dijagnoze. Ovdje je upotreba glukokortikoida opravdana i uvodi se s ciljem supresije inflamatornog procesa, a time i smanjenja mogućnosti nastanka fibroze. Većina pacijenata liječi se ambulantno, u sklopu specijalističko konsultativne zdravstvene zaštite, dok se samo komplikovani slučajevi hospitaliziraju. To su slučajevi sa kavitacijama naseljenim gljivicama, gdje postoji mogućnost nastanka hemoragije. U tom smislu obično se vrši embolizacija ogranka bronhalne arterije, a koja opskrbljuje afektirani dio pluća.

Glukokortikoidi:

- ublažavaju ili otklanjaju simptome bolesti
- suprimiraju granulomske formacije,
- normaliziraju nivo SACE
- smanjuju intratorakalno vezivanje GA67 citrata

Upravo ovi parametri mogu poslužiti i za utvrđivanje uspjeha terapije uz naravno evaluaciju rentgenoloških i kliničkih parametara.

Od glukokortikoida obično se koriste prednizon i prednizolon:

- Za djecu: 1 mg na kg tjelesne težine, podijeljeno u 4 doze dnevno
- Za odrasle: 40 - 60 mg dnevno, podijeljeno u 4 doze a najbolje prema poluživotu lijeka
- Doza održavanja: 5 mg na dan.

S obzirom na to da je poluživot glukokortikoida 12 do 36 sati, pa i do 72 sata ovaj parametar se mora uzeti u obzir, kako ne bi došlo do supresije osovine hipofize - kore nadbubrega.

Ovo se posebno odnosi na kortikosteroide sa ekstremno dugim poluživotom, i do 72 sata, npr. Paramethason, Dexamethason, Betamethason.

Danas se sve više primjenjuje tzv. «alternirajuća terapija» gdje se prednizolon daje svaki drugi dan ili ovisno o poluživotu glukokortikoida svaki 36 sati. Mora se voditi računa o ekvivalentnim dozama metilprednizolona, ukoliko se upotrebljavaju drugi glukokortikoidi.

Najkraće trajanje terapije je oko 6 mjeseci, ali zbog straha od recidiva, obično traje oko godinu dana.

Kod pacijenata sa intolerancijom na glukokortikoide, daju se imunosupresivna sredstva kao što su alkilirajući agensi, chloroquin, oxyphenobutason, indomethacin, azathioprine.

Nus - efekti koji se javljaju su obično diabetes mellitus, hipertenzija, katarakta, osteoporoza, proksimalna miopatija itd.

Methotrexat - Antimetabolit je postao jedan od standardnih lijekova koji se koristi za tretman sarkoidoze. Ima široku primjenu zato što je efikasan za različite manifestacije bolesti, uključujući lezije kože, pulmonalnu bolest, manifestacije artritisa, okularne i neurološke bolesti.

Objavljeno je da je methotrexat efektivan kod najmanje jedne trećine tretiranih pacijenata.

Prvobitni opis upotrebe methotrexata za sarkoidozu učinjen je 1968.g. Zbog opasnosti od hepatoksičnosti lijek se u početku terapije koristio samo u kratkom periodu, obično u trajanju od <6 mjeseci. U serijama pacijenata sa refraktornom bolesti koji su tretirani sa methotrexatom tokom dužih perioda, pokazalo se da je bilo potrebno 6 mjeseci da se dobije dokaz efektivnosti ovog lijeka. Uvođenjem protokola methotrexata za korištenje lijeka tokom ≥6 mjeseci, methotrexat se široko koristi za tretman sarkoidoze.

Glavne toksičnosti methotrexata mogu se podijeliti na akutne i hronične. Akutni problemi obuhvataju leukopeniju, gastrointestinalne simptome i ulcera sluznice. Ovi nepovoljni efekti su povezani sa dozom i često se mogu svesti na minimum korištenjem folne kiseline. Za simptomatskog pacijenta ili pacijenta koji prima >10 mg methotrexata sedmično, obično se propisuje

1 mg folne kiseline dnevno. Obzirom da se methotrexat izlučuje putem bubrega, pacijenti sa značajnim oštećenjem bubrega ne trebaju primati ovaj lijek.

Hronično korištenje methotrexata može biti povezano sa potencijalnom pulmonalnom toksičnošću i hepatotoksičnošću. Iako se čini da je pulmonalna toksičnost methotrexatom povezana sa kumulativnom dozom, toksičnost se može javiti u bilo koje vrijeme tokom terapije.

Azathioprine - Ovaj citostatički lijek se široko koristi za druge intersticijalne plućne bolesti, uključujući pulmonalnu fibrozu, koristan je i za pulmonalnu sarkoidozu. Pored pulmonalne bolesti, objavljeno je da je koristan za tretman neuroloških pacijenata i hepatičnih pacijenata.

Uobičajena doza azathioprina je 2-3 mg/kg. Glavne toksičnosti su leukopenija, pancitopenija i gastrointestinalna toksičnost.

Ostali citotoksični lijekovi - I drugi citotoksični lijekovi su korisni za sarkoidozu. Međutim, iskustvo s ovim lijekovima je ograničeno. Kod nekih slučajeva ovi lijekovi mogu imati specifično mjesto.

Leflunomid je razvijen kao analog methotrexata značajno manje toksičnosti. Toksičnost nije problem sa leflunomidom. Obzirom da je leflunomid manje toksičan od methotrexata koristi se u kombinaciji sa methotrexatom za tretman inflamacije. Randomizirani pokus je pokazao da su ovi agensi bili sinergični u tretmanu reumatoidnog artritisa.

Kod sarkoidnih pacijenata je objavljeno da je leflunomid efektivan ali i da ima toksičnost gastrointestinalnog trakta.

I chlorambucil je efikasan kod hroničnih sarkoidoznih pacijenata. Međutim, nije utvrđeno da je chlorambucil korisniji od methotrexata ili azathioprina. Obzirom da je chlorambucil povezan sa povećanim rizikom od mijeloproliferativnog maligniteta lijek se koristi kao sparing lijek za sarkoidozu.

Ciklofosamid se također koristi za refrakternu sarkoidozu, posebno kod neurološke bolesti. Objavljeno je da je bio uspje-

šan kod pacijenata koji nisu podnosili druge terapije. Ciklofosfamid je citotoksični lijek povezan sa povećanim rizikom maligniteta. Rizik je posebno povećan kada se lijek uzima oralno kao dnevna doza. Kod pacijenata tretiranih >1 godinu povećava se rizik karcinoma mjehura. Izgleda da je rizik karcinoma manji kada se lijek uzima povremeno intravenoznim režimom. Stoga se za tretman neurosarkoidoze predlaže povremeni intravenozni režim liječenja.

Antimikrobiološki agensi- Antimalarijski agensi se koriste od početka 1960-tih godina za tretman sarkoidoze. Obzirom da ovi agensi djeluju kao anti-inflamatorni lijekovi koriste se za različita reumatološka stanja, kao što su reumatoidni artritis i lupus eritematoides.

Objavljeno je da su hidroksihlorin i hlorokin korisni kod tretmana kutane sarkoidoze. Također, ovi lijekovi su efektivni kod tretmana hiperkalcemije nastale zbog sarkoidoze. Lijekovi su efektivni i kod odabranih slučajeva neurosarkoidoze. Sveukupna efektivnost antimalarijskih lijekova za sarkoidozu iznosi <50%.

Okularna toksičnost je glavni problem kod korištenja hlorokina, ali je manje česta kod korištenja hidroksihlorokina. Kod nekih pacijenata se doza ograničava zbog gastrointestinalne netolerancije.

Također je objavljeno da su minociklin i doksiciklin korisni za tretman sarkoidoze kože. Kod hroničnih slučajeva, mehanizam aktivnosti ovih lijekova ostaje nejasan. Tetraciklini su bakteriocidni za *Propionibacterium acnes* i ovi lijekovi mogu djelovati ubijanjem, između ostalih i vjerovatnog agensa sarkoidoze, *P. acnes*. Međutim, drugi antibiotici, kao što je clindamycin, koji sigurno ubija *P. acnes* ne pokazuje jasnu korist kod sarkoidoze. Moguće je da minociklin i doksiciklin djeluju kao anti-inflamatorni agensi, jer je objavljeno da su ovi lijekovi korisni za druga hronična stanja, kao što je skleroderma i reumatoidni artritis.

Imuno modulatori - Postoji nekoliko efikasnih agenasa za tretman sarkoidoze. Uobičajeni mehanizam aktivnosti ovih lije-

kova je efekat na imuni odgovor, posebno smanjenje tumorskog nekrotizirajućeg faktora (TNF), glavnog citokina kod sarkoidoze. Alveolarni makrofagi kod pacijenata sa aktivnom sarkoidozom oslobađaju povećane nivoe TNF. Nedavna istraživanja su pokazala da pacijenti sa aktivnom bolesti, i pored kortikosteroidne terapije, još uvijek mogu oslobađati prevelike količine TNF. Zbog ovoga su se uveli lijekovi protiv TNF aktivnosti.

Pentoksifilin sprječava oslobađanje citokina iz alveolarnih makrofaga. Ovo se čini efektivnijim za TNF nego za druge citokine kod aktivne sarkoidoze. Objavljeno je da je ovaj lijek uspješan za tretman akutne sarkoidoze.

Thalidomid je drugi agens za kojeg se zna da sprječava TNF oslobađanje iz alveolarnih makrofaga. Objavljeno je da je ovaj lijek koristan za tretman kutane sarkoidoze. Međutim, sa dozama korisnim za tretman lezija kože, TNF aktivnost nije zaustavljena u kožnim lezijama kod sarkoidoze. Kako thalidomid ima druga anti-inflamatorna i anti-angiogena svojstva, njegov mehanizam aktivnosti kod sarkoidoze ostaje nejasan.

Pošto je thalidomid teratogeni lijek, pacijenti koji se tretiraju ovim lijekom u SAD-u moraju imati program administriranja lijeka pod strogim nadzorom. Druge toksičnosti thalidomida obično se odnose na dozu i obuhvataju, pospanost, konstipacije, perifernu neuropatiju i osip. Lijek ima dobru toleranciju a početna doza ovog lijeka je 100 mg.

Primjenom molekularne biologije razvijeni su biološki lijekovi koji blokiraju TNF. Oni su antagonisti receptora TNF (etanercept i infliximab). Oba ova lijeka su efektivni za reumatoidni artritis. Međutim, utvrđeno je da je infliximab, ali ne i etanercept efektivan za tretman Chronove bolesti.

Objavljeno je da je infliximab koristan za tretman refraktorne sarkoidoze. Različite manifestacije bolesti, uključujući kutane lezije, bolest pluća, bolest oka i neurološka bolest odgovaraju na terapiju.

Svi TNF blokatori nisu efektivni. Razlog zašto postoji razlika u stopi odgovora između etanercepta i infliximaba nije jasna.

Jedno moguće objašnjenje je različit mehanizam aktivnosti (receptorski antagonist u odnosu na antitijelo). Druga mogućnost je da infliximab može dovesti do vezivanja antitijela na površini stanica i time oslobađati TNF. Ali, može dovesti i do apoptoze inducirane infliximabom, a ne i etanerceptom.

Nekoliko glavnih toksičnosti se javlja kod terapija koje djeluju protiv TNF-a. Jedan od ozbiljnijih problema je povećan rizik tuberkuloze i sličnih infekcija. Izgleda da je rizik veći zbog infliximaba nego etanercepta. Pored ovoga, oba lijeka mogu dovesti do alergijskih reakcija. Kod etanercepta, reakcija je obično ograničena na subkutano mjesto uboda. Infliximab koji se daje intravenozno može uzrokovati sistemske reakcije, uključujući anafilaksu. Kada su oba lijeka istraživana za mogući tretman pacijenata sa poodmaklom srčanom insuficijencijom, postojao je mogući povećan rizik mortaliteta kod pacijenata koji su primali bilo koju terapiju protiv TNF-a. Kako je period praćenja kratak, dugoročni rizik ovih lijekova ostaje nejasan. Ukazano je da postoji povezanost sa non-Hodgkin simptomima i sa infliximabom i sa etanerceptom, ali sveukupni rizik je još uvijek nizak, te može biti povezan sa osnovnom bolešću.

5. LITERATURA:

1. Scadding JG, Mitchell D. Sarcoidosis, 2nd Edn. London, Chapman and Hall, 1985; pp. 36-42.
2. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
3. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand* 1953; 145: 424-431.
4. Sharma GP, Definitio and history of sarcoidosis, *Sarcoidosis*, vol. 10: Eur. Respiratory Monograph 32, 2005, Edited by Drent H, and Costabel, 1-11.
5. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 149-173.
6. McGrath DS, Daniil Z, Foley P, et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000; 55: 751-754.
7. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (A TS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (W ASOG) adopted by the A TS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
8. Luisetti M, Beretta A, Casali L. Genetic aspects in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2000; 16: 768-780.
9. Semenzato G, Boroti M, Brunette C, Agostini E: Immunology and pathophysiology – Monographia 22, *Sarcoidosis*, 2005, vol. 10, 49-63.
10. Dizdarević Z., Žutić H., Mehić B., Konjicija A, Analiza bronhoalveolarnog ispirka kod pacijenata sa sarkoidozom pluća. *MED ARH.* 1993;47(3-4):87-90
11. Dizdarević Z., Žutić H., Mehić B., Dizdarević K. Overwiev of the Pulmonary sarcoidosis in B-H during five years. *RAD ANU B-H Odjel Med. Nauka* 2003,92 (31/2): 129-1-5

12. Dizdarević Z., Mehić B. Sarkoidna aktivnost u poređenju sa tuberkulinskom probom i endoskopskom slikom na randomiziranom kliničkom uzorku. MED ARH. 2000, 54(1) : 45-48
13. Dizdarević Z.: Usavršavanje metoda dijagnostike i terapije sarkoidoze pluća (Petogodišnja interinstitucionalna studija BiH i SSSR), Izdavač: Medicinski fakultet i Ministarstvo obrazovanja R BiH, 1991, br 0217-2/87-91 (0-203 p.)
14. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* (Baltimore) 1999; 78: 65-111.
15. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:250-263.
16. Ward K, O'Connor C, Odlum C, Fitzgerald MX. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.
17. El-Haddad G, Zhuang H, Gupta N, Alavi A. Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 313-329.
18. Sharma OP. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: an imperfect science, a hesitant art. *Chest* 2003; 123: 18-19.
19. Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1371-1376.
20. Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 27-31.
21. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in Chronic Ocular Inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 7-11.
22. Dubey N, Miletich RS, Wasay M, Mechtler LL, Bakshi R. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 2002; 205: 77-81.
23. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 56s-68s.

24. Costabel U, du Bois RD, Eklund A. Consensus conference: activity of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11: 27-33.
25. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 65-111.

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ
DTV SARKOIDOZA

Autori:

Prof. dr sc. Zehra Dizdarević
Doc. dr sc. Sabina Dizdarević
Prim. mr. ph. Edina Stević
Prim. dr Zlatan Hadžimurtezić
Prim. dr Mustafa Cuplov

Recenzenti:

Bakir Mehić
Hasan Žutić
Sarija Agić

Lektor:

Biljana Jandrić

Izdavač:

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Za izdavača:

Prim. dr Mustafa Cuplov

Štampa:



Za štampariju:

Graf. ing. Muhamed Hrlović

Tiraž: 1 000 primjeraka

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.23/.25-006.3.04-071-085(036)

Vodič za DTV sarkoidoza / Zehra Dizdarević ...
[et.al.]. - Sarajevo :Ministarstvo zdravstva
Kantona Sarajevo : Institut za naučnoistraživački
rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta, 2007.
- 64 str. ; 19 cm - (Dijagnostičko terapijski vodič)

Bibliografija: str. 61-63
ISBN 978-9958-695-10-0 (Ministarstvo zdravstva KS)
1. Dizdarević, Zehra
COBISS.BH-ID 16144134

www.ks.gov.ba



SARKOIDOZA