

SARKOIDOOS

Alan Altraja, TÜ Kopsukliinik

Sarkoidoosi definitsioon - mõiste

1991 (Yamamoto et al., *Sarcoidosis* 1992)

- Teadmata etioloogiaga multisüsteemne haigus
- Haigestuvad noored ja keskealised täiskasvanud
- Sagedamini bilateraalne kopsuväratite lümfadenopaatia, kopsuinfiltersadid, naha ja silmade haaratus
- Ka muude organite haaratus: maks, pörn, lümfisölmmed, süljenäärmmed, süda, närvisüsteem, lihased, luud jt. organid

Sarkoidoosi definitsioon - diagnoos

1991 (Yamamoto et al., *Sarcoidosis* 1992)

Diagnoos kindel, kui:

- kliinilis-radioloogilist leidu toetab mittekaseoossete epithelioidrakuliste granuloomide leid histoloogilises materjalis
 - teised haigused, mis on võimelised andma sarnast kliinilist ja patohistoloogilist pilti, on välja lülitatud
- ➔ Diagnoos peab olema seega histoloogiline
- ➔ Biopsia

Sarkoidoosi definitsioon - patoloogiline leid

1991 (Yamamoto et al., *Sarcoidosis* 1992)

- Sageli täheldatavaks immuunpatoloogiliseks leiuks on aeglast (IV) tüüpi hüpersensitiivsusreaktsiooni pidurdus ja CD4+/CD8+ T-lümfotsüütide suhte tõus kahjustuse piirkonnas
- Leitakse ka tsirkuleerivaid immuunkomplekse ja B-lümfotsüütide hüperaktiivsuse tunnuseid

Sarkoidoosi definitsioon kulg ja prognoos

1991 (Yamamoto et al., *Sarcoidosis* 1992)

- Haiguse kulg ja prognoos võivad korreleeruda haiguse alguse ägeduse ja haiguse ulatusega:
- Äge algus sõlmelise erüteemi ja asümpтомaatilise kopsuväratüüpi lümfisölmde suurenemisega (nn. hilaarne lümfadenopaatia) seostub iselimitteeruva haigusega
- Märkamatu algus, eriti koos hulgipaikmelise kopsuvälise haiguse korral võib järgneda pöördumatu kopsu jt. organite fibroos

Sarkoidoosi epidemioloogia

- Haigestumus: <1...40 juhtu per 100 000 el. aastas
- Hulguse levimus, kliiniline pilt ja raskus varieerub tugevasti etniliste ja rassiliste gruppide ning ka riikide vahel
- Suurim esinemissagedus (>50/100 000) Skandinaavia maades ja USA tumedanahalistes seas (James et al., 1994)
- Vähem on sarkoidoosi Keskk- ja Lõuna-Ameerikas
- USA mustanahalistel on sarkoidoosi kulg raskem, neil on enam kroonilisi vorme, sealh. lupus pernio jt. raskeid nahavorme, kaukaaslastel (valgetel europididel) on sagedamini asümpтомaatilist kulgu või hea prognoosiga ägedat algust
- Sarkoidoosi esinemisele on iseloomulik perekondlik (sugukondlik), sesoonne ja areaaliline kontsentreerumine – viitab geneetilistele ja/või (töö)keskkonnategurite rollile haiguse (ekspressooni) etioloogias ja patogeneesis
- Sarkoidoosile on iseloomulik <40-aastaste inimeste haigestumus (tipnemine 20-29 a.)
- Esineb kerge naissoo ülekaal
- Skandinaavias, Saksamaal, Jaapanis on seas täheldatud ealise haigestumise "teist tippu" >50 aastaste naiste seas (Hunninghake et al., 1999)
- Keskmine suremus on 1-5% (Hunninghake et al., 1999)

Sarkoidoosi esinemise kontsentreerumine

- Varakevadisele ajale
- Teatud geograafilistesse piirkondadesse
- Tööga seotud haigestumine meditsiiniödede jm. med. personali seas
- Sarkoidoosi kandumine edasi transplantaadiga

- viitab infektsioosse etioloogia võimalusele (Hunninghake *et al.*, 1999)

Sarkoidoosi etioloogia

- Teadmata

Kaasaegne kontseptsioon:

- Geneetiliselt determineeritud “vastuvõtlike” indiviidide ekspositsioon spetsiifilistele keskkonna agensitele Seega sarkoidoosi tekkeks vaja 2 asjaolu koosesinemist (*Verleden et al.*, 2001):
 - Individid “sarkoidse konstitutsiooniga”
 - Ekspositsioon
 - Infektsioosset (viirused: herpesviirus, Epstein-Barr, retroviirused; bakterid: *Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Mycobacterium tuberculosis*, mittetuberkuloosset ja rakuseinata mükobakterid)

“Sarkoidne konstitutsioon”

Geneetiliselt determineeritud

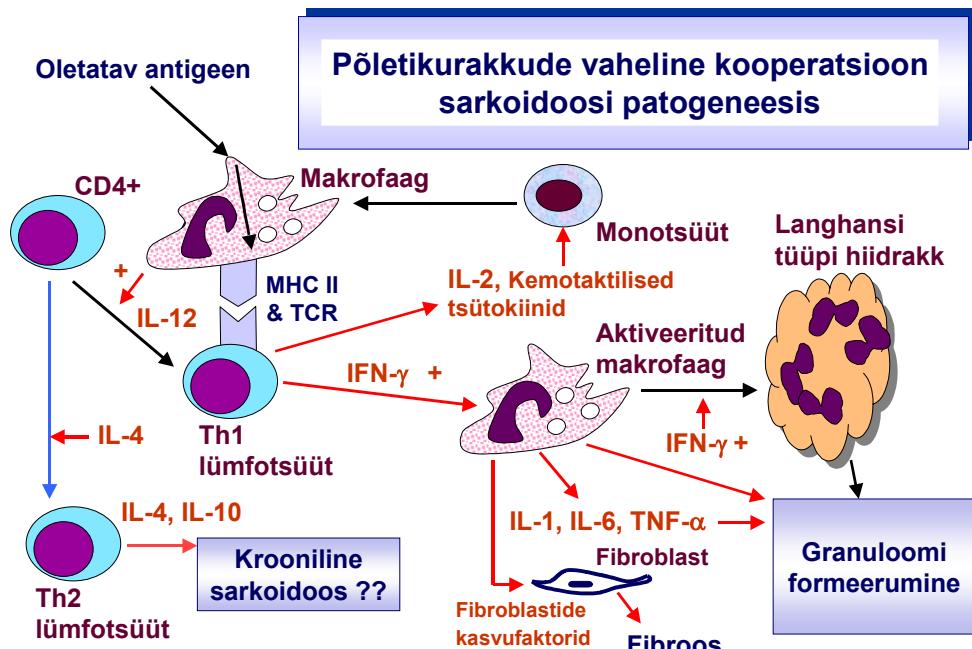
- HLA A1/B8/Cw7/DR3 – hea prognoos (seos Löfgren'i sündroomi olemasoluga jne.)
- HLA B13 (Jaapan), BW15 (USA mustanahalised) – seos kroonilise sarkoidoosiga
- Geenide polümorfism – ei ole kindlat seost
- Proinflammatoorsed tsütokiinid
- (TNF- α)
- ACE Vitamiin D retseptor

Sarkoidoosi etioloogia

- Sarkoidoos kandub edasi transplantaadiga – südame või luuüdi transplantaadi retsipient on haigestunud sarkoidoosi, kui doonor on olnud sarkoidoosihäige (Heyll *et al.*, 1994)
- Mingit tööstust konkreetse infektsioosse agensi osas ei ole, vaatamata täpsete ja keerukate molekulaarsete meetodite rakendamisele: ühtegi patomeeni ega muud agensis ei ole õnnestunud süsteematiselt isoleerida ega kultiveerida

Sarkoidoosi immunopatogenees

- Th1-tüüpi CD4+ T-lümfotsüütide ja makrofaagide akumulatsioon pöletikukoldes
- Makrofaagidel töusnud (Striz *et al.*, 1992; Zissel *et al.*, 1997):
 - MHC II klassi ja
 - kostimulatoorse molekulide (CD54 ja CD80) ekspressioon
 - Makrofaagidel on tõenäolis(t)e antimeeni(de) stimulatsiooni tulemusena töusnud antimeeni presentatsiooni võime
 - IFN-g (pärineb Th1-tüüpi CD4+ T-lümfotsüütidest) põhjustab makrofaagide transformatsiooni hiidrakkudeks (olles nn. “fusioonitegur”)
 - IL-1, IL-6, TNF-a jt. vastutavad granuloomide formeerumise ja alalhoiu eest
 - Aktiveeritud makrofaagid sekreteerivad erinevaid fibroblastide kasvufaktoreid



Sarkoidoosi kliiniline väljendus

- Multiorganhaaratusega haigus – patsiente satub väga erinevate erialade arstide vaatevälja
- Haiguspilt on väga variaabelne, sõltub etnilistest, paikkondlikest teguritest, haiguse kestusest, granulomatoosse protsessi aktiivsusest ja organ(ite) haaratuse ulatusest

Sarkoidosil on 3 erinevat kliinilist presentatsiooni

- Asümpomaatiline sarkoidoos
- Mittespetsiifiliste üldsumptomitega sarkoidoos
- Sarkoidoos, mille sumptomid tulenevad kindla(te) organi(te) haaratusest

Asümpomaatiline sarkoidoos

- Esinemissagedus täpselt teadmata – 30...50% (Winterbauer et al., 1973; Siltzbach et al., 1974)
- Avastatakse rindkere rutiinsetel röntgenuuringutel

Mittespetsiifiliste üldsumptomitega sarkoidoos

- Üldsumptomid ca kolmandikul patsientidest (enam USA mustanahalistel)
- Madalapoolne palavik (siiski kuni 40°C)
- Kaalukaotus (2-6 kg 10-12 nädalaga enne pöördumist)
- Halb enesetunne ja nõrkus
- Öine histamine

Alati kaaluda sarkoidoosi diagnoosi, kui patsiendil on "palavik teadmata põhjustel"

Sarkoidoos, mille sumptomid tulenevad kindla(te) organi(te) haaratusest

- Eri organite kahjustust esineb erineva sagedusega, tulenev kliiniline leid ja selle ulatus on varieeruvad ja sõltuvad sellest, kuivõrd neid uuringutega avastatakse

Eri organite haaratuse esinemine sarkoidoosi puhul

Organ	% patsientidest
Keskseinandi lümfisõlmed	95-98%
Kopsud	>90%
Maks	50-80%

Põrn	40-80%
Silmad	20-50%
Perifeersed lümfisõlmed	30%
Nahk	25%
Närvisüsteem	10%
Süda (kliiniliselt)	5%

Sarkoidoos – haiguse alguse tüübidi

1. Äge sarkoidoos järsu algusega
2. Krooniline sarkoidoos aeglase, veniva algusega

Äge sarkoidoos järsu algusega

Esineb enam kaukaaslastel

Esineb sageli Löfgren'i sündroomina:

Mõlemapoolne kopsuvärati lümfisõlmede suurenemine

Hüppeliigese artriit

Sölmeline erüteem (*erythema nodosum*)

Üldsümptomid (palavik, müalgia, kaalukaotus, halb enesetunne)

Prognos on hea – tavaliselt saabub spontaanne remissioon 2 aasta jooksul

Harva võib sölmeline erüteem retsidiveeruda

Krooniline sarkoidoos veniva algusega

- Organkahjustusest esineb sageli kopsukahjustus
- kopsuinfitraadid, köha, hingeldus
- Nahakahjustusest võib esineda lupus pernio
- Sölmeline erüteem (*erythema nodosum*) ei ole iseloomulik
- Üldsümptomid tunduvalt harvem kui ägeda sarkoidoosi korral
- Kulg on retsidiveerumistega
- Iseeneslik haiguse taandumine ei ole iseloomulik või on see märkimisväärselt protrahheeritud

Sarkoidoosi kopsumanifestatsioonid

- Kõiki radioloogilisi staadiume kokku võttes olemas >90% sarkoidoosi juhtudest
 - Sagedamat sümpтомid (30-50%)
 - Düspnoe
 - Kuiv köha
 - Rindkerevalu
- Veriköha ei ole iseloomulik
- Erinevalt paljudest teistest difuussetest parenhümatoossetest kopsuhaigustest (nn. "interstitiaalsetest kopsuhaigustest") ei esine sarkoidoosi korral trumppipulksõrmi ega peeni räginaid auskultatsioonil
- Sarkoidoosi esineb sagedamini mittesuitsetajatel (Veleyre et al., 1988)

Kopsude sarkoidoosi radioloogilised staadiumid

Staadium	Leid rindkere röntgenogrammil	% juhtudest
0	Normaalne	5-10%
I	Mõlemapoolne kopsuvärati lümfisõlmede suurenemine	50%
II	Mõlemapoolne kopsuvärati lümfisõlmede suurenemine ja parenhüümi infitraadid	25%
III	Parenhüümi infitraadid ilma kopsuvärati lümfisõlmede suurenemiseta	15%
IV	Kopsufibroosi tunnused	5-10%

Staadium	Leid rindkere röntgenogrammil	Skemaatiline kuju
0	Normaalne	



I	Mõlemapoolne kopsuvärti lümfisölmeme suurenemine	
II	Mõlemapoolne kopsuvärti lümfisölmeme suurenemine ja parenhüümi infiltraadid	
III	Parenhüümi infiltraadid ilma kopsuvärti lümfisölmeme suurenemiseta	
IV	Kopsufibroosi tunnused	

Kopsude sarkoidoosi I radiooloogiline staadium

- Kahepoolne, täiesti sümmeetriline kopsuvärti lümfisölmeme suurenemine ilma kopsuparenhüümi haaratuseta radioloogiliselt
- Keskseinand ei ole laineneneud
- Kopsubiopsial leitakse sarkoidoosile iseloomulikke muutusi vaatamata radioloogilisele normleiale 80%
- Unilateraalne (rohkem vasakpoolne) hilaarne lümfadenopaatia on äärmiselt harv
- Lümfisölmme kaltsifikaate ca 5% juhtudest, esineb munakoore fenomeni (mis muidu on iseloomulik silikoosile) – viitab pikka aega kestnud protsessile

I staadiumi sarkoidoos



Bilateraalne sümmeetriline hilaarne lümfadenopaatia ilma parenhüümi ja ülamediastinumi haaratuseta

Kopsude parenhüümimuutused sarkoidoosi korral (staadiumid II ja III)

- Difuusne, retikulonodulaarne infiltratsioon ülekaaluga kopsutippudes
- Leidub öhkbronhogramme
- HRCT leid
- Peensölmelised infiltraadid bronhovaskulaarse ja subpleuraalse paiknemisega
- Paksenenud interlobulaarseptid, arhitektoonika deformatsioon ja konglomeraadid, mis on moodustunud sõlmekeste liitumisel perihilaarses, peribronhovaskulaarses või subpleuraalses regioonis
- Harvem kärgjas deformatsioon, tsüstide moodustumine, bronhiektaasid, mattklaasi tüüpi alveolaarne konsolidatsioon

II staadiumi sarkoidoos



Bilateraalne sümmeetriline hilaarne lümfadenopaatia koos parenhüümi haaratusega

III staadiumi sarkoidoos



CT-leid:

Kopsuparenhüümi haaratus ilma kopsuväratõi lümfadeno-paatiata

Kopsumuutused sarkoidoosi IV staadiumis

- Fibrootiline staadium
- Kopsude kootumine, eeskätt ülasagarate osas
- Kopsuväratite retraktsioon (üles)
- Parenhüümi deformatsioonid
- Diafragmaalsed ja kostaalsed pleuraliited
- Bullade, tsüstide, bronhiektaaside ja/või kopsukoe kärgja deformatsiooni teke
- HRCT leid:
 - Rohke fibroos, kärgjas deformatsioon, tsüstide moodustumine, bronhiektaasid

IV staadiumi sarkoidoos



- Fibrootiline staadium
- Parenhüümi deformatsioonid
- Diafragmaalsed ja kostaalsed pleuraliited



- Fibrootiline staadium
- Rohke fibroos
- Parenhüumi deformatsioonid

Ülemiste hingamisteede, kõri, hingetoru, bronhide ja pleura sarkoidoos

Ülemised hingamisteed:

- Muutused harvad kuid aladiagnoositud)
- Ninakinnisus, krooniline limaeritus, verejooksud, neelamisraskus, hääle kähedus
- Ninavaheseina või suulae defekt (histoloogiline diagnoos)

Kõri, hingetoru, tsentraalsed bronhid:

- Stridor, hingamisteede obstruktsioon ja bronhiektaasid
- Bronchiaalse hüperreaktiivsuse (BHR) töenäosus on suur

Pleura:

- Harva esineb pleuraefusiooni, õhkrinda ja pleurapaksendeid (Lunch *et al.*, 1997)

Sarkoidoosi nahamanifestatsioonid

- Esineb ca 25% juhtudest
 - Väikestest purpurretest paapulitest naastudenõ
 - Sõlmed nahaaluses koes
- Väikesed makulopapuloosset lõöbeelemendid tekivad ja kaovad vastavalt haiguse aktivatsioonile-remissioonile
- Teised muutused on veniva kuluga
 - Armsarkoidoos – teeb kaasa aktivatsiooni-remissiooni tsüklid
- Lupus pernio – ninal, põskedel, huultel ja kõrvadel violetjas-sinakas induratiiivne lõöve – viitab halvale progoosile
- Nahamuutused on kättesaadavaks biopsia sihtkohaks

Sarkoidoos ja sõlmeline erüteem

- Sõlmeline erüteem (erythema nodosum) esineb ägeda sarkoidoosi korral, taandareneb tavaliselt 6-8 nädalaga
- Ei sisalda granulome
- Ei ole seetõttu biopsia sihtkohaks!

Silmasarkoidoos

- Esineb ca 20-30% juhtudest
- Ohtlik, kuna võib viia nägemise kaotuseni (James & Angi, 1994)
- Tavaliselt asümptomaatiline – iga patsient sarkoidoosiga peab läbima silmaarsti kontrolli, sealh. inspeksiooni pilulambiga !
- Mistahes silma osa võib olla kahjustatud
- Sagedaim kahjustus on uveit
 - Äge eesmine uveit paraneb lokaalse glükokortikoidraviga (vahel ka spontaanselt)
 - Tagumine uveit vajab süsteemset glükokortikoidravi
 - Uveidi krooniline vorm võib viia glaukoomi, katarakti ja nägemise kaotuseni
- Kuivsilmsus ja konjunktiviit esinevad, kuid on vähem ohtlikud

Südame sarkoidoos

- Esineb kliiniliselt ca 5%-l juhtudest, lahingul ilmneb aga tunduvalt sagedamini (30-50%) (Iwai *et al.*, 1994)
- 2 mehhanismi:
- Primaarne granulomatoosest põletikust tingitud kahjustus - granuloomid difuusselt või tumoroidselt

- Rütmihäired
- Südame paispuudulikkus
- Armistunud kopsust johtuv krooniline parema poole ülekoormus/puudulikkus Sümptomid sõltuvalt kahjustuse lokalisatsioonist:
 - Sagedaim – erutusuhteteedes → kõik arütmiate tüübide on võimalikud
 - Võimalik kardiaalne äkksurm
 - Kahjustust esinev ka veresoonte intimas ja veresoonte ümber

Südameuuringud sarkoidoosi puhul

- **EKG kohustusliku uuringuna sarkoidoosiga patsientidel !**
- Kui ilmnevad EKG muutused → näidustatud 24-t. Holter-monitoring
- Doppler-ehhokardiograafia – näitab eriti hästi diastoolset düsfunktsiooni
- Diastoolse düsfunktsiooni esinemisel Tallium-201 (^{201}TI) stsintigraafia
- (TI akumuleerub normaalsetesse müokardirakkudesse, "defektid" TI kogunemisel viitavad sarkoidoosile ja vastavad granulomatoosse põletiku aladele, erinevalt isheemiatöve puhustest defektidest need vähenevad suuruselt koormuse ajal (Mana, 1997)
- Koronarograafia ainult isheemiatöve väljalülitamiseks
- Endomüokardi biopsia tundlikkus on alla 50%

Närvisüsteemi sarkoidoos

- Esineb <10%-l juhtudest (Oksanen, 1994)
- Varased ja ravile hästi alluvad manifestatsioonid:
 - Kranialnärvide haaratus (VII ja VIII närv): *n. facialis* (osa Heerfordti sündroomist), *n. vestibulocochlearis*
 - Hüpotalaamilised häired (hüpotalaamiline hüpotüreos)
 - Hüpopüüs kahjustus (*diabetes insipidus*)
- Kroonilise kulu korral:
 - Lisamassid ajus (meningiit, meningoentsefaliit, epilepsia)
 - Perifeersed neuropatiad
 - Neuromuskulaarne haaratus
 - Diagoos põhineb sageli kliinilisel leiul ja teadmisel, et isik põeb sarkoidoosi üldse
- Uuringud:
 - CT ja MRI (soovitavalt Gd-amplifikatsiooniga)
 - Tserebrospinaalvedelikus: lümfotsütoos, tõusnud proteiinisisaldus ja ACE aktiivsus

Lümfisüsteemi sarkoidoos

- Perifeersete lümfisölmeme suurenemine (ca 1/3 patsientidest) – hea biopsiakoht (terve lõmfisölmme eemaldamine (Rizzati & Montemorro, 2000)
 - Kaelapiirkond
 - Kubemepiirkond
 - (Kopsuväratid)
- Põrn haaratud 40-80% juhtudest
 - Splenomegaalia
 - Põrna ruptuur (iseeneslik või traumaatiline) on sarkoidoosi korral väga haruldane)

Seedetrakti manifestatsioonid sarkoidoosi korral

- Suурte süljenäärmete põletik, näit. parotit (taavaline)
- Heerfordti sündroom:
 - palavik
 - näonärv halvatus
 - silma soonesta põletik
 - parotiit
- Maksakahjustus ca (50-80% juhtudest)

Sarkoidoosi maksamanifestatsioonid

- Esineb ca 50-80% juhtudest
- Tavaliselt kerge maksaensüümide aktiivsuse tõus seerumis ilma muude kliiniliste tunnusteta
- Maksa palpeeraitav suurenemine ca 20% patsientidest
- Mõnikord on maksa haaratus raske – viib intrahepaatilise kolestaasi, portaalhüpertensiooni ja

- maksapuudulikkuseni, mis on kindlasti ravi alustamise näidustusteks
- Sarkoidoosile omaseid granuloome leibab kuni 80%-l patsientidest
- Maksabiopsia ei peaks siiski olema esimese valiku biopsia sihtkoht, kuna granuloome moodustub ka muude maksahaiguste korral (histoloogiline diferentsiaaldiagnostika saadavast vähesest materjalist on raske)

Luu-, liigese- ja lihasekahjustus sarkoidoosi korral

- Tsüstilised luumuutused (distaalsetes lülides) harva ja ainult kroonilise sarkoidoosi korral, on ravile resistentsed
- Liigesvalud 25-39%-l
- Deformeeriv artriit on harv
- Proksimaalne lihasnõrkus (tuleb eristada kortikosteroidmüopaatiast)
- Lihasvalud rinna- ja õlavarrle lihastes

Neerukahjustus sarkoidoosi korral

2 mehhanismi:

- Granulomatoosne interstsiaalne nefrit
- Hüperkaltsieemia/hüperkaltsiuuria (2-10%-l patsientidest), selle kaudu:
- Nefrokaltsinoos (D-vitamiini üleproduktsoon)
- Urolitiaas (5-10%)
- Neerupuudulikkus

Vereloomekahjustus sarkoidoosi korral

- Harva raskekujulised:
- Leukopeenia 40%-l patsientidest
- Mehhanism - perifeerse vere T-lümfotsüütide akumulerumine pöletikupiirkonda
- Harva:
- Hemolüütiline aneemia
- Luuüdi üldine kahjustus

Sarkoidoosi diagnoos

Sarkoidoosi diagnoos baseerub kolmel kriteeriumil:

- Haigusele vastava kliinilise ja/või radioloogilise pildi olemasolu
- Olemas mittekaseoossete epithelioidrakuliste granuloomide histoloogiline leid
- Teised haigused, mis on võimalised andma sarnast kliinilist ja patohistoloogilist pilti, on välja lülitatud

Sarkoidoosi diagnostika põhimõtteline käik

Sarkoidoosi kliinilise või kliinilis-radioloogilise kahtluse korral peab edasine diagnostika käik olema suunatud järgmise nelja eesmärgi saavutamisele:

- Kinnitada diagnoos histoloogiliselt
- Hinnata organ(ite) kahjustuse ulatust ja raskust
- Hinnata, kas haigus on stabiilne või on tõenäoliselt progresseeruv
- Hinnata, kas ravi võiks olla patsiendil efektiivne (näidustatud)

Sarkoidoosi histoloogiline diagnoos – biopsia koht sõltuvalt organmanifestatsioonist

Kopsud

- Kaasajal transbronchiaalne kopsukoe biopsia fiiberoptilise bronhoskoopia käigus (nn. "kaugbiopsia")
- Diagnostiline "tootlikkus" on kõrge (80-90%), kui võtta protseduuri kohta >4...5 biopsiat (Gilman & Wang, 1989)
- Kaasa arvatud I staadiumi sarkoidoosi korral 70-80% (Kopp et al., 1983)
- BAL (bronhoalveolaarne lavaaž): Kui olemas sarkoidoosile iseloomulik kliiniline pilt ja BAL materjalis on tõusnud CD4+/CD8+ T-lümfotsüütide arvuline suhe, võib sarkoidoosi diagnoosi kinnitada ilma biopsiata (Costabel, Eur Respir J 1997)
- Nahk (mitte sõlmeline erüteem!)
- Hulte limasket (väikesed süljenäärmed)
- Maksabiopsiat ei soovitata mittespetsiifilise leiu suure tõenäosuse tõttu
- Kui bronhoskoopial võetud biopsiad ega BAL ei ole andnud diagnoosi ning puuduvad muud kergelt ligipääsetavad biopsiakohad, on näidustatud (sõltuvalt protseduuri kättesaadavusest ja sellest, milline on lümfisõlmede ja kopsukoe haaratuse vahekord):

- Kopsukoe biopsia (videotorakoskoopial – VATS või lahtisel meetodil)
- Mediastinoskoopia

Sarkoidoos – millal histoloogiline diagnoos

- Mõned patsiendid keelduvad biopsiast
- Mõnedel on biopsia seotud suure riskiga

Reich *et al.*, 1998: kui arvutada USA esinemissageduse järgi:

33 000 patsienti asümpтоматilise bilateraalse hilaarse lümfadenopaatiaga – mediastinoskoopia

- 32 892 (99,95%) I st. sarkoidoos
- 9 Hodgkini lümfoom
- 8 tuberkuloos
- 2 surmajuhu välditud (maliigse lümfoomi diagnoos ilma mediastinoskoopiata oleks olnud liiga hiline)
- 407 hospitaliseerimist, 204 püsivamat haigestumist
- Kulud 100-200 milj. USD

Winterbauer *et al.*, 1973:

100 patsienti bilateraalse hilaarse lümfadenopaatia ja normaalse füüsikalise leiuga

- >95% diagnoosiks sarkoidoos

• Histoloogiline diagnoos ei ole vajalik, kui tegemist on sümmeetrilise bilateraalse hilaarse lümfadenopaatiaga asümpтомatilisel ja normaalse kopsufunktsooniga patsiendil

• Kui hilaarne lümfadenopaatia on asümmeetriline

• Kui hilaarse lümfadenopaatiaga kaasneb paraträhheaalne lümfadenopaatia (ülamediastinumi laienemine)

➔ vajalik biopsia

Sarkoidoosi histoloogiline diagnoos bronhoskoopial

- Transbronchiaalne biopsia fiiberbronhoskoobi kaudu – soovitatav (ATS/ERS/WASOG 1999)
- Diagnostiline „tootlikkus“ 80-90% kui võetakse 4-5 biopsiat (Gilman & Wang, 1980)
- Kopp *et al.*, 1983: 5 biopsiaga diagnoos:
 - 80% I staadiumi haigusega
 - 85% II staadiumi haigusega
 - 87% III staadiumi haigusega
 - 5% verejooksu
 - 5% õhkrinda
- Transbronchiaalne biopsia siiski seotud õhkrinna ja verejooksu ohuga

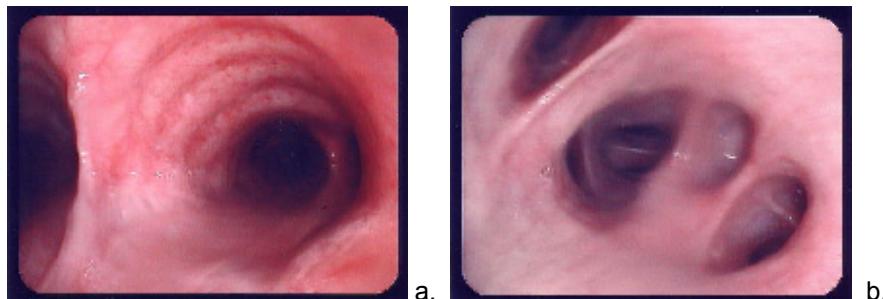
Kuna:

- sarkoidoos on süsteemne haigus – tsentraalsete bronhide limaskest haaratud
- Bronhilimaskesta biopsia on transbronchiaalsega võrreldes turvaline ja kerge teostada
- Histoloogiliselt 37% isegi siis, kui bronhilimaskest on makroskoopiliselt normaalne (Armstrong *et al.*, 1981)
- Kui biopsia võeti endobronchiaalse turse, laienenud veresoonte või nodulaarse struktuuriga limaskestalt – diagnoos 97%
- I st. (58%), II st. (62%), III st. (46%) – 47%
- Bronhibiopsia lisamine tõstab diagnostilise väärtsuse 73%-lt (ainult transbronchiaalne) 88%-le

Bronhoskoopia – patsientide bronhilimaskesta makroskoopiline iseloomustus – I st. sarkoidoosi kahtlus



Sarkoidoosi kahtlus – bronhilimaskesta hüpereemia ja veresoonte laienemine (a), võrdluseks normaalne bronhilimaslkest (b)



Muud obligatoorsed uurimismeetodid sarkoidoosi puhul

- Täpsustatud anamnees (ekspositsioonid töökohal, ümbritsevas keskkonnas, seos patsiendi sümpтомitega)
- Füüsikaline uurimine
- Posteroanterioorne rindkere röntgenogramm (CT ei ole rutiinselt näidustatud)
- Spirograafia, bronhodilataatoritest ja kopsude difusioonivõime määramine
- Perifeerse vere täisanalüüs
- Seerumi biokeemilised näitajad (Ca^{2+} , ASAT, ALAT, γ -GT, kreatiniin, uurea, ACE)
- Uriini tavalline analüüs
- Elektrokardiogramm
- Rutiinne silmade uurimine
- Tuberkuliintest

Kopsude sarkoidoosi diferentsiaaldiagnoos

- Tuberkuloos (intratorakaalsed lümfisõlmed)
- Teised infektsioonid
- Lümfoomid (Hodgkin ja non-Hodgkin)
- Berüllioos
- Kopsuarterite anomalia
- Idiopaatilised interstsiaalsed pneumooniad (IIP)
- Kartsinomatoos
- Pneumokonioosid (kopsutolmustused)
- Eosinofilne granuloom (Histiotsütoos X)
- Wegeneri granulomatoos

Sarkoidoosi muude paigete diferentsiaaldiagnoos

Ülemised hingamisteed:

- Tuberkuloos
- Leepra
- Wegeneri granulomatoos

Neerud:

- NSAID kõrvaltoimed
- Wegeneri granulomatoos
- Interstsiaalne nefrit muudel põhjustel

Närvisüsteem:

- Kõik põletikud
- Kasvajad
- Vaskulaarsed haigused

Sarkoidoosi aktiivsuse hindamine

- Kliinilise aktiivsuse monitooring: haiguse algus, sümpтомite persisteerimine või raskenemine, nahamuutuste dünaamika koos radioloogilise leiu ja kopsufunksiooni näitajatega – ravi foonil ja ravi muutmisel
- Seerumist määratavate markerite pikast nimekirjast vaid ACE /angiotensiini konverteeriva ensüümi) aktiivsuse määramine on soovitatav rutiinselt (Costabel & Teschler, 1997)

Sarkoidoosi aktiivsuse hindamine ACE järgi

- Vähene väärthus sarkoidoosi esmasel diagnoosimisel (aktiivsuse tõus on ebaspetsiifiline)
- Seerumi aktiivsuse tõusu esineb 40-90%-l kliiniliselt aktiivse sarkoidoosiga patsientidest
- Allikaks on epithelioidsed rakud ja makrofaagid – peegeldab granulomatoosse protsessi ulatud kogu organismis osutamata konkreetsele organile
- ACE algsel näidul ei ole prognostilist tähendust
- Näitab reageerimist ravile (aktiivsus langeb paar nädalat pärast ravi alustamist glükokortikoididega)

Sarkoidoosi kulg ja prognoos

- Reeglina healoomuline haigus, millel on hea prognoos
- Kalduvus spontaaneks remissiooniks (60-70% kõikidest patsientidest)
- Eriti hea prognoos on ägeda haiguse korral – Löfgreni sündroom
- 10-30% esineb spontaanset remissiooni kroonilise kulu korral
- Püsivaid kahjustusi jäab 10-20% patsientidest
- Suremus 1-5%

Sarkoidoosi kroonilise kulu ja halva prognoosi riskitegurid

- Lupus pernio
- Krooniline uveiit
- Vanus sarkoidoosi diagnoosimisel >40 a.
- Krooniline hüperkaltseemia
- Nefrokaltsinoos
- Tumedanahaline rass
- Progressieeruv kopsusarkoidoos
- Nina limaskesta haaratus
- Tsütilised luukahjustused
- Närvisüsteemi sarkoidoos
- Müokardi haaratus

Sarkoidoosi spontaanse remissiooni võimalikkus sõltuvalt radiooloogiliselt staadiumist

- Ükski BAL ega seerumi marker ei ole parem spotaanse paranemise “ennustaja”
- I staadium – 55-90%
- II staadium – 40-70%
- III staadium – 10-30%
- IV staadium – 0-5%
- Remissiooni oodatakse tavaliselt 1-3 aasta jooksul
- Taandarengu puudumine 24 kuu jooksul tähendab reeglina kroonilist persistentset kulgu
- Patsientidel, kellel esines spotaanne remissioon või stabiliseerumine, esineb hilisemaid retsidiive ainult 2-8%

Sarkoidoosiga patsiendi kliiniline jälgimine

- Füüsikaline uurimine
- Rindkere röntgenogrammid
- Kopsufunksiooni korduv testimine
- Organspetsiifilised testid tulenevalt kahjustatud organist või organsüsteemist

Sarkoidoosiga patsiendi kliinilise jälgimise ajalised kriteeriumid

- I staadium - kord 6 kuu tagant
- II-IV staadium - kord 3...6 kuu tagant
- Kõik patsiendid jälgimisel vähemalt 3 aastat pärast ravi lõpetamist
- Jätkuv jälgimine ei ole vajalik, kui rindkere röntgenogramm on normaliseerunud, ei ole uusi sümpromeid, olemasolevate ägenemist või ei ole haaratud ekstrapulmonaalsed organid
- Persisteeriva stabiilse sarkoidoosiga ja raskekujulise ekstrapulmonaalse sarkoidoosiga patsiendid peavad olema jälgimisel pikka aega
- Sama kehtib patsientide kohta, kellel remissioon on saavutatud glükokortikoidraviga (esineb suur retsidiivioht)

Sarkoidoosi ravi

- Puudub etiotroopne ravi
- Kalduvus spotaaneks remissiooniks (60-70% kõikidest patsientidest)

- Näidustused raviks on maailmas vasturääkivad
- Kontrollitud, randomiseeritud uuringuid on vähe tehtud

Sarkoidoosi ravi kindlad näidustused ekstrapulmonaalse sarkoidoosi korral

Süsteemiselt manustatavad glükokortikoidid (James, 1998; Hunninghake, 1999; Johns & Michele, 1999):

- Elu või silmanägemist ohustavad organmanifestatsioonid
- Südame haaratus
- Närvisüsteemi haaratus
- Lokaalsele ravile allumatu silmade haaratus
- Hüperkaltseemia
- Püsiv neerude düsfunktsioon
- Raske maksa düsfunktsioon portaalhüpertensiooni või iktserusega
- Palpeeritav splenomegaalia või olemasolev hüpersplenism
- Raske nörkus ja/või kaalukaotus
- Kosmeetiliselt olulised deformeerivad nahakahjustused
- Krooniline müopaatia

Sarkoidoosi ravi kopsude sarkoidoosi korral

Üksnes jälgimistaktika kuni haiguse progressieerumiseni on näidustatud (Hunninghake et al., 1994; Gibson et al., 1996; Hunninghake, 1999)

- Asümpтоматilised patsiendid, kellel on normaalne kopsufunktsioon
- Patsiendid väheste, hästi talutavate sümptomitega ja üksnes kerge kopsufunktsiooni langusega
- Teistel ravi

Sarkoidoosi ravi eesmärgid

Kopsuhhaaratuse korral:

- Kiire sümpomite leevedamine
- Pöördumatu kopsukahjustuse tekke (fibroosi kujunemise) ärahoidmine
- Sarkoidoosi põhjuseks olevaid agenseid arusaadavalt ravimitega mõjustada ei saa

Muude organite haaratuse korral:

- Eluohtlike tüsistuste ja püsivate puuete vältime
- Organkahjustuse ärahoidmine
- Sümpomite leevedamine

Sarkoidoosi ravi süsteemiselt manustatavate glükokortikoididega

Kopsude sarkoidoos:

- Prednisoloon algannuses 20-40 mg päevas
- Annust vähendatakse 5-10 mg-ni päevas 2-3 kuu möödudes
- Kõrgemad algannused vajalikud südame või närvisüsteemi sarkoidoosi korral
- Ülepäeviti annustamine ekvivalentsete kogudoosidega on samuti efektiivne
- Ravi kestus peaks olema minimaalselt 12 kuud (Hunninghake, 1999; Judson, 1999)
- Patsiendid Löfgreni sündroomiga ei vaja glükokortikoide, nende vaevused kaovad reeglina mittesteroidsete põletikuvastaste vahenditega.

Alternatiivsed ravimid sarkoidoosi korral

- Metotreksaat 10-25 mg nädalas
- Asatiopriin 50-200 mg päevas
- Tavaliselt kombineerituna glükokortikoidiga (nn. "glükokortikodi säästev efekt") või üksinda
- Reservpreparaadid ravile mittealluvate juhtude raviks:
- Tsüklofosfamiid 50-150 mg päevas
- Kloorambutsiil 200-400 mg päevas

Muud alternatiivsed ravimid sarkoidoosi korral

- Klorokiin ja hüdroksüklorokiin (malaariavastased preparaadid)
- On soovitatud esmavaliku preparaatideks nahasarkoidoosi, lupus pernio, teiste kosmeetiliselt oluliste moonutavate nahasarkoidoosi juhtude ja hüperkaltsieemia raviks (Zic et al., 1991)
- Klorokiin on aktiivsem, hüdroksüklorokiin aga on vähem toksiline ja seetõttu eelistatum
- Klorokiin on osutunud efektiivseks ka kroonilise kopsusarkoidoosi ravis (Baltzan et al., 1999)
- Pentoksüfülli koos glükokortikoididega või ilma (Zabel et al., 1997)

- Kolhitsiin
- Kloorambutsiil
- Talidomiid (steroidi säästev efekt, Carlesimo *et al.*, 1995)
- Tsüklosporiin A (kopsusarkoidoosi ravis efektiivne, Wyser *et al.*, 1997)
- Tuleviku ravimid: TNF- α antagonistid jt.

Tooplilised glükokortikoidid sarkoidoosi ravis

- Efektiivsed mõnede nahasarkoidoosi vormide, nina sarkoidoosi, iridi/eesmise uveiidi ja hingamisteede sarkoidoosi ravis
- Inhaleeritavad glükokortikoidid
- Leevendavad köha ja bronchiaalset hüperreaktiivsust
- Nende koht kopsusarkoidoosi ravis siiski ebaselge
- Uuringutes osutunud efektiivseteks, kuid toime siiski vähene ja testitud muidu hea prognoosiga patsientidel (kelle paranemispotsntsiaal oleks olnud niigi hea) (Selroos *et al.*, 1994; Alberts *et al.*, 1995)
- Mitmed uuringud ei ole veenvat efekti näidanud (Milman *et al.*, 1998; du Bois *et al.*, 1999)
- Levinud manustamisskeem: ravi aktiivne faas suuakudsete glükokortikoididega, alates 2.-3. ravikuust (säilitusravi faas) inhaleeritavate glükokortikoididega

Sarkoidoosiga seonduvad komplikatsioonid

- Kaugelearenenud fibrotsütilise sarkoidoosi korral - bronhiektaasid ja mütsetoomid (aspergilloom) ® massiivne veriköha ja ohtlik verejooks
 - Seenevastased preparaadid ei ole efektiivsed
 - Kirurgiline reseptsioon ja bronchiaalarerite embolisatsioon kui võimalik
 - Bronhiektaasid ja verejooks: voorirahu, köha supressioon, antibiootikumid ja glükokortikoidid suuremas annuses (Johns & Michele, 1999)
 - Säilitusravi väikses glükokortikoidiannusega vähendab kordusverejooksu riski
- IV staadiumi sarkoidoosi ja *cor pulmonale* korral:
 - Lisahapnik, bronhodilataatorid (sealh. pikatoimelised) kui on obstruktsioon
 - Kopsude transplantatsioon – edukas, kuigi sarkoidoosi teke siirdatud kopsu on küllalt tavaline, ei ole see kliiniliselt ega radioloogiliselt oluline
 - Elulemus on sama, mis kopsude transplantatsioonil üldse (Nunley *et al.*, 1999)
- Osteoporos (pikaajaline glükokortikoidravi, hüperkaltsieemia ja hüperkaltsiuuria D-vitamiini üleproduktsoonist):
 - Monitooring
 - D-vitamiini- ja kaltsiumipreparaadid
 - Kaltsitonii ja bifosfonaadid

Allikas: Costabel, *Eur Respir J* 2001