

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Diagnosis and treatment of sarcoidosis: a literature review

Alisa Pozniak¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background. Sarcoidosis is a granulomatous disease of unknown etiology that can damage any organ but predominantly affects the lungs and intrathoracic lymph nodes. The disease most often occurs in non-smoking women aged 30 to 50 years. The incidence varies from 5 to 64 cases per 100 000 population in different countries.

Aim: to review the diagnosis and treatment of sarcoidosis.

Methodology: literature sources were selected from PubMed database following dates from 2016 to 2022 using keywords and their combinations: granuloma, sarcoidosis, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, Janus kinase (JAK) inhibitors.

Results. Sarcoidosis is characterized by nonspecific symptoms. Chest radiography, bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and granulomas without necrosis, detected in the biopsy of the affected organ are used to diagnose the disease. Magnetic resonance imaging (MRI) or PET/CT is used to assess the spread of the disease. First-line drugs are glucocorticosteroids. Second-line drugs are methotrexate or azathioprine in combination with glucocorticosteroids. TNF- α inhibitors may be used for third-line therapy. JAK inhibitors have emerged as a promising new treatment approach.

Conclusions. The diagnosis of sarcoidosis is based on instrumental tests. Most patients do not need treatment, only monitoring. Glucocorticosteroids, methotrexate and azathioprine are widely used in treatment. There is still a lack of high-quality clinical trials of TNF- α inhibitors and JAK inhibitors use in clinical practice.

Keywords: granuloma, sarcoidosis, PET/CT, TNF- α inhibitors, JAK inhibitors.

Sarkoidozės diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Alisa Pozniak¹

¹Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Sarkoidozė – neaiškios etiologijos granulominė liga, galinti pažeisti bet kurį organą, tačiau dažniausiai pažeidžianti plaučius ir krūtinės ląstos limfmazgius. Šia liga dažniau serga 30 – 50 metų amžiaus, nerūkančios moterys. Sergamumas įvairiose šalyse svyruoja nuo 5 iki 64 atvejų iš 100 000 gyventojų.

Tikslas: apžvelgti sarkoidozės diagnostiką ir gydymą.

Metodika: literatūros paieškai buvo naudojama PubMed duomenų bazė. Publikacijos rinktos nuo 2016 iki 2022 metų, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: granuloma, sarkoidozė, pozitronų emisijos tomografija/kompiuterinė tomografija (PET/KT), tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitoriai, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai.

Rezultatai. Sarkoidozei yra būdinga besimptominė eiga arba nespecifiniai požymiai, todėl liga diagnozuojama remiantis rentgeniniu vaizdu, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio požymiais, granulomomis be nekrozės, aptiktomis pažeisto organo biopsinėje medžiagoje. Ligos išplitimui vertinti yra naudojama magnetinio rezonanso tomografija (MRT) arba PET/KT. Gydoma paūmėjusi, recidyvuojanti arba progresuojanti sarkoidozė. Pirmo pasirinkimo vaistai yra gliukokortikosteroidai. Svarbiausi antro pasirinkimo vaistai yra metotreksatas arba azatioprinas kartu su gliukokortikosteroidais. Jeigu antros eilės preparatai yra neveiksmingi, trečios eilės gydymui gali būti naudojami tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai. Daug žadantis atrodo Janus kinazės inhibitorių pritaikymas klinikinėje praktikoje.

Išvados. Sarkoidozė gali sukelti sunkių organų pažeidimą. Kraujo tyrimo duomenys nėra specifiniai, diagnostikai svarbesni instrumentiniai tyrimai. Didelę dalį pacientų gydyti nereikia, jų būklė stabili. Gydymui plačiai taikomi gliukokortikosteroidai, metotreksatas ir azatioprinas. Vis dar trūksta aukštos kokybės klinikinių vaistų tyrimų apie TNF- α antagonistų ir JAK kinazės inhibitorių pritaikymą klinikinėje praktikoje.

Raktažodžiai: granuloma, sarkoidozė, PET/KT, TNF- α inhibitoriai, JAK inhibitoriai.

1. Įvadas

Sarkoidozė - lėtinė daugiasisteminė liga, kuri gali pažeisti tiek pavienius organus, tiek visą organizmą. Tai yra dažniausiai diagnozuojama intersticinė plaučių liga. Sergamumas įvairiose šalyse sudaro nuo 5 iki 64 atvejų iš 100 000 gyventojų. Labiausiai ši uždegiminė liga yra paplitusi JAV ir Skandinavijos šalyse. Sarkoidoze dažniau serga 30 – 50 metų amžiaus, nerūkančios moterys. Vaikai serga labai retai (1,2). Juodaodžių rasės žmonių sarkoidozės eiga yra sunkesnė negu baltaodžių. Ligos etiologija nežinoma, bet manoma, kad ji vystosi genetinį polinkį turintiems žmonėms po sąlyčio su specifiniu infekcinės ar neinfekcinės kilmės antigenais. Sarkoidozei būdingas granulomų be kazeozinės nekrozės formavimasis paveikuose organuose, dažniausiai plaučiuose (3). Pacientai gali skųstis bendraisiais simptomais - nuovargiu, silpnumu, kūno masės mažėjimu, šiek tiek padidėjusia kūno temperatūra, taip pat neryškiais kvėpavimo takų pažeidimo simptomais - sausu kosuliu, kvėpavimo diskomfortu bei dusuliu. Simptomų gali ir visai nebūti (4,5). Beveik dviem trečdaliams liga pasireiškia ūminės sarkoidozės simptomais – Lefgreno sindromu. Tai stambiųjų sąnarių artralgija, mazginė eritema, išryškėjanti abiejų kojų priekiniuose paviršiuose bei karščiavimas, kai yra rentgeninių sarkoidozės požymių. Žmonių, kuriems nustatytas Lefgreno sindromas, prognozė yra palanki (6). Liga laikoma lėtine, kai ja sergama ilgiau nei dvejus metus. Progresavus sarkoidozei maždaug nuo 1 iki 5 procentų pacientų miršta nuo jos komplikacijų. Vakarų šalyse dauguma mirčių dėl šios ligos lemia pažengusi plaučių fibrozė, sukelianti kvėpavimo nepakankamumą,

hipoksemiją, plautinę hipertenziją. Rečiau mirštama dėl nervų sistemos, širdies sarkoidozės apraiškų bei portinės hipertenzijos (1).

2. Tyrimo medžiaga ir metodai:

literatūros paieškai buvo naudojama PubMed duomenų bazė. Publikacijos rinktos nuo 2016 iki 2022 metų, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: granuloma, sarkoidozė, PET/KT, TNF- α inhibitoriai, JAK inhibitoriai.

3. Rezultatai

3.1. Laboratoriniai tyrimai

Diagnozuojant sarkoidozę kraujo tyrimo duomenys nėra specifiniai. Esant ūminei sarkoidozei, galima trumpalaikė limfocitopenija, susikaupus T limfocitų plaučiuose, leukopenija (5–10 proc. atvejų) bei eozinofilija (3 proc. atvejų). Retai hipersplenizmas gali lemti trombocitopenijos atsiradimą. Kai kuriais atvejais gali būti randama padidėjusi D – dimerų bei kalcio koncentracija kraujyje. Hiperkalciurija stebima dažniau nei hiperkalcemija. 50 procentų atvejų būdinga hipergamaglobulinemija ir teigiamas reumatoidinio faktoriaus tyrimo rezultatas (7). Serumo angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) padidėjimas serume būdingas 50 – 60 proc. sarkoidoze sergančių pacientų, vis dėlto šis tyrimas nėra specifiškas. Jo diagnostinė vertė yra ribota, jautrumas siekia apie 60 procentų (8).

Sergant sarkoidoze, gali būti randama kitų žymenų – tirpaus interleukino - 2 receptoriaus, C reaktyvaus baltymo, serumo amiloido A padidėjimas. Tirpus interleukino - 2

receptorius (sIL - 2R) yra su limfocitais susijęs žymuo. IL - 2 receptoriai randami T limfocitų, B limfocitų, monocitų ir makrofagų paviršiuje. Šio žymens jautrumas sarkoidozės aktyvumui vertinti siekia maždaug 70 procentų (9). Serumo amiloidas A yra ūmios fazės baltymas, dalyvaujantis uždegiminiame procese bei lipidų metabolizme. Esant uždegimui makrofagai gamina didelį serumo amiloido A kiekį. Yra įrodyta, kad serumo amiloido A padidėjimas koreliuoja su plaučių funkcijos sumažėjimu (10). Kitas ligai būdingas žymuo yra fermentas chitotriozidazė, kuri taip pat gamina aktyvuoti makrofagai. Jo sarkoidoze sergančių pacientų serume yra daug daugiau nei sveikų asmenų. Serumo chitotriozidazė padidėja pacientams, kurių liga aktyvesnė. Manoma, kad šis biocheminis žymuo ateityje galėtų būti naudojamas vertinant ligos aktyvumą ir atsaką į gydymą (9,10).

Dabartiniu metu nėra nė vieno patikimo žymens, turinčio įrodytą neabejotiną prognostinę vertę. Taip yra todėl, kad liga gali turėti daug skirtingų fenotipų. Sarkoidozės pradžia gali būti ūmi, poūmė arba lėtinė, o eiga - besimptomė arba simptomai gali išnykti savaime. Įtarus kitų organų pažeidimą, visada rekomenduojama atlikti papildomus tyrimus – tirti šlapalą, kreatinina, kepenų rodiklius, kalcio koncentraciją kraujyje ir paros šlapime (7).

3.2. Rentgenografija

Pacientams, kuriems įtariama sarkoidozė, turi būti atliekama krūtinės ląstos rentgenografija, kuri svarbi sarkoidozės diagnostikai ir eigai vertinti. Ligos klasifikacija grindžiama rentgeniniais plaučių ir intratorakalinių limfmazgių pokyčiais (11). Aprašomos 4 kvėpavimo organų sarkoidozės

rentgeninės stadijos, kurios apibūdina plaučių pažeidimą, tačiau neatspindi ligos aktyvumo ar funkcinio nepakankamumo: 0 – pataloginių pokyčių nėra, I – padidėję intratorakaliniai limfmazgiai, II – padidėję tarpuplaučio limfmazgiai ir plaučių parenchimos pokyčiai, III – plaučių infiltratai, židiniai, IV – plaučių fibrozė. Krūtinės ląstos rentgenografijoje sarkoidozei būdingas simetriškas limfmazgių padidėjimas abiejų plaučių šaknyse. Normali krūtinės ląstos rentgenograma nepaneigia sarkoidozės (12).

3.3. Kompiuterinė tomografija

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) yra jautresnė nei krūtinės ląstos rentgenografija. KT padeda aptikti tarpuplaučio ar plaučių parenchimos pokyčius, kurie yra nematomi įprastoje krūtinės ląstos rentgenografijoje. Tiriant plaučius kompiuteriniu tomografu, nustatoma išplitusių židinių, randėjimo požymių. Be to, krūtinės ląstos KT padeda geriau įvertinti tarpuplaučio ir plaučių šaknų limfadenopatiją. Plaučių infiltratų forma ir dydis yra įvairūs (13). Būdingi tipiniai požymiai: simetriškai padidėję tarpuplaučio limfmazgiai, lygus ar židininis skiltelės bronchiolovaskulinio pluoštelio sustorėjimas, pritemimai abiejų plaučių šaknų srityse. Židiniai paprastai būna aiškių ribų. Daugiausiai pažeidžiamos viršutinės ir vidurinės plaučių zonos. Dažnai yra matomi matinio stiklo ploteliai, vadinamasis netvarkingo grindinio vaizdas, plaučių korėtumas, cistos, tempimo brochektazės, apkalkėjimai plaučių šaknų srityse, skystis pleuros ertmėje, jos sustorėjimas (12,14). Kompiuterinės tomografijos tyrimo metodu yra matomi patologiniai židiniai, bet ne proceso aktyvumas. Tyrimas paprastai atliekamas siekiant įvertinti

krūtinės ląstos rentgenogramoje matomas anomalijas arba įvertinti nepaaiškinamą dusulį ar kosulį pacientui, kurio krūtinės ląstos rentgenografija yra be pakitimų (3).

3.4. Fibrobronchoskopija ir biopsija

Plaučių sarkoidozė paprastai verifikuojama fibrobronchoskopija su endobronchine arba transbronchine biopsija. Fibrobronchoskopijos metu apžiūrimi bronchai ir paimamas plaučių audinio gabalėlis, kuris vėliau morfologiškai ištiriamas. Bronchoskopuojant dažniausiai nematoma patologinių trachėjos ar bronchų pokyčių (15). Tyrimo metu atliekamas smulkiųjų bronchų ir alveolių praplovimas - bronchoalveolinis lavažas (BAL), taip pat aspiruoto BAL skysčio citologinis, imuninis tyrimas bei ištyrimas dėl tuberkuliozės. Ligai būdingas padidėjęs limfocitų skaičius bei padidėjęs CD4/CD8 limfocitų santykis ($> 3,5$), gigantinės daugiabranduolės ląstelės bei makrofagų ir limfocitų rozetės. CD4/CD8 santykio jautrumas sumažėja didėjant rentgeninei stadijai, rūkantiems arba gliukokortikosteroidus vartojantiems asmenims. BAL vertė plaučių sarkoidozės diagnostikai priklauso nuo klinikinės ligos stadijos: esant ūminei – didelė, esant poūmei ir lėtinei – vidutinė. Normalūs šio tyrimo duomenys praktiškai paneigia sarkoidozę (1).

Medžiagoje, gautoje atliekant bronchoskopinę plaučių audinio biopsiją daugeliu atvejų yra matoma epitelioidinių ir gigantinių daugiabranduolių ląstelių granulomų, kuriose nėra nekrozės. Jei ir po bronchoskopijos abejojama sarkoidozės diagnoze, pacientams dažnai yra taikoma endobronchinio ultragarso transbronchinė adatinė aspiracija (EBUG-TBAA). Transbronchinė adatinė aspiracinė

biopsija yra atliekama endobronchinio ultragarsinio tyrimo metu. Tai minimaliai invazinė procedūra, kurios metu paimama tiriamoji medžiaga iš tarpuplaučio darinių ar limfmazgių. Toks metodas naudojamas kliniškai įtariamoms sarkoidozės patvirtinimui. Tyrimas yra pirmo pasirinkimo metodas, kai yra pirma rentgeninė sarkoidozės stadija, o BAL skysčio ar bronchų gleivinės biopsijos pokyčiai nėra būdingi sarkoidozei (16,17). Diagnostinė procedūros vertė (granulomų radimas) esant pirmai ar antrai rentgeninei sarkoidozės stadijai yra apie 90 procentų. Ši procedūra yra saugi ir paciento gerai toleruojama. Komplikacijų (mediastinitas, pneumotoraksas, kraujavimas, hipoksemija) atliekant EBUG-TBAA pasitaiko labai retai. Kontraindikacijos atlikti šį tyrimą yra tokios pat kaip ir standartinės fibrobronchoskopijos - nekoreguojamas kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, gerklų ar trachėjos stenozė, nekoreguoti krešėjimo sutrikimai (3).

Plaučių audinio kriobiopsijos diagnostinė vertė nustatant sarkoidozę siekia 90 procentų. Procedūros metu plaučių biopatai gaunami specialiu kriozondu, įstumtu į plaučius per fibrobronchoskopo biopsinį kanalą. Kriozondu užšaldomas plaučio fragmentas ir jis ištraukiamas, nes būna prišalęs prie kriozondo distalinio galo. Atliekant procedūrą skiriama intraveninė nejautra. Naudojamas lankstus bronchoskopas, reikalinga rentgeno kontrolė. Plaučio segmentas, iš kurio bus paimta biopsinė medžiaga, parenkamas atsižvelgiant į pakitimus, rastus krūtinės ląstos KT vaizduose. Tokiu būdu yra gaunami geros kokybės bei daug didesni biopatai (18,19).

3.5. Ekstrapulmoninės sarkoidozės diagnostika

Nustačius plaučių ar krūtinės limfmazgių sarkoidozę būtina tirti, ar nėra pažeisti kiti organai: širdis, akys, kepenys, centrinė nervų sistema. Auksinis sarkoidozės diagnostikos standartas išlieka pažeisto organo biopsija. Biopsijos paprastai paimamos iš lengviau prieinamų vietų - limfmazgių, ašarų liaukų ar odos pažeidimų. Sarkoidozei būdingos granulomos be nekrozės, kurios yra aiškiai susiformavusios, jų centrinėje dalyje gausu makrofagų, daugiabranduolių gigantinių ir epitelioidinių ląstelių, periferinėje zonoje – limfocitų, monocitų, fibroblastų. Granulomos centre labai retai galima pamatyti fibrinoidinę nekrozę (11,18).

Įtariant sisteminę sarkoidozę, dažnai taikoma fluorodeoksigliukozės pozitrono emisijos tomografija (F-18 FDG PET). Tyrimo metu į veną suleidžiama radioaktyvi medžiaga. Fluorodeoksigliukozė (F-18 FDG), kaip gliukozės, kuri yra organizmo energijos ir maisto šaltinis, atitikmuo, yra dažnai naudojamas PET radiofarmacinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra radionuklido F-18. Šis radionuklidas kaupiasi tik aktyviuose židiniuose. Tai fiksuoja PET. PET leidžia tiksliai ir kokybiškai įvertinti radionuklido koncentraciją bet kurioje tiriamojo organo dalyje (7).

Dažniausiai F-18 FDG PET atliekama kartu su kompiuterine tomografija (F-18 FDG - PET/KT). Tai yra sudėtinis radiologinis ir branduolinės medicinos tomografinis tyrimas, kai vieno tyrimo metu yra atvaizduojami galimi morfologiniai ir funkciniai pakitimai organizme. F-18 FDG PET/KT padeda nustatyti širdies pažeidimą, neurosarkoidozę, neatliekant miokardo ar smegenų biopsijos.

Ekstratorakalinės sarkoidozės atveju FDG – PET/KT yra veiksmingesnis už paprastą KT (20). Tyrimo metu yra aptinkamos uždegiminės vietos, iš kurių galima paimti biopsiją histologiniam tyrimui. Remiantis įvairiais pastarojo dešimtmečio tyrimais ir klinicine patirtimi, įrodyta, kad šis kombinuotas tyrimas naudingas vertinant ligos aktyvumą organuose taikiniuose. Fiksuojant radioaktyvių medžiagų susikaupimą, paciento organizme galima įvertinti funkcinis vidaus organų pakitimus. Jei prieš tai yra jau nustatytas padidėjęs AKF serume, F-18 FDG – PET/KT yra nereikalingas, nes šių tyrimų rezultatai koreliuoja. Dėl šios priežasties serumo serologiniai žymenys (AKF ir sIL - 2R) turėtų būti ištirti prieš darant FDG – PET/KT. Jei jie padidėję, tyrimo daryti nereikia. Jei normalūs - F-18 FDG – PET/ KT simptomų turintiems pacientams vis tiek reikia atlikti (1,21).

Sarkoidinis širdies pažeidimas gali būti patvirtintas miokardo biopsija ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Sarkoidoze sergantis pacientas turėtų būti papildomai siunčiamas gydytojui kardiologui konsultuoti, jei yra klinikinių širdies pažeidimo simptomų, pataloginių radinių elektrokardiogramoje ar echokardiogramoje (22). Įtariant ar norint atmesti neurosarkoidozę, kuri pasitaiko 10 procentų sarkoidoze sergančių žmonių, atliekama galvos MRT. Daugiau negu pusei pacientų, sergančių neurosarkoidoze, MRT nustatomi smegenų parenchimos pokyčiai. Dažniausiai stebimi dauginiai periventrikuliniai baltosios medžiagos pažeidimai arba intraparenchiminė masės, kurios neretai palaikomos naviku. Pažeidimai yra nespecifiniai ir būdingi sergant išsėtine skleroze ir vaskulopatija. Cerebrospinaliniame skystyje

nustatomas padidėjęs baltymo kiekis, pleocitozė ir kartais sumažėjusi gliukozės koncentracija (23,24).

3.6. Pirmojo pasirinkimo preparatai

Dabartiniai gydymo standartai yra pagrįsti žemos kokybės įrodymais, tačiau yra aišku, kad gydymas turi būti nukreiptas į uždegimo slopinimą. 70–80 procentų ligonių gydyti nereikia, jų būklė stebima. Gydymas indikuotinas sarkoidozei paūmėjus, recidyvuojant arba progresuojant. Paskyrus tinkamą gydymą yra sustabdomas granulomų formavimasis ir plitimas. Aktyvi (progresuojanti) sarkoidozė pirmiausia yra gydoma gliukokortikosteroidais, slopinančiais citokinų, kurie prisideda prie nuolatinio granulomų susidarymo, įskaitant tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) ir interferono gama (IFN- γ) gamybą. Įrodyta, jog vartojant šiuos vaistus, per trumpą laiką pacientų būklė pagerėja, tačiau ilgalaikė preparatų nauda yra vis dar neįrodyta (25). Tiksliai gliukokortikosteroidų dozė ir gydymo trukmė yra tiriama. Po ilgalaikio gydymo pasireiškia nuo dozės priklausomas nepageidaujamas vaistų poveikis – osteoporozė, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, katarakta, nutukimas, suplonėjusi oda, raumenų silpnumas, depresija, hipokalemija, opaligė (26). Preparatų vartojimas padidina asmens polinkį susirgti naujomis infekcijomis bei sukelti persistuojančių infekcijų paūmėjimus. Tinkama gliukokortikosteroidų dozė siekia ne mažiau kaip 10 - 15 mg prednizolono per parą mažiausiai tris mėnesius. Šiuo metu įprasta pradinė dozė yra 20 – 40 mg prednizono per parą, nors išsivysčius neurosarkoidozei, refrakterinėms aritmijoms, akių pažeidimui, didinančiam apakimo riziką, gydymas gali būti pradamas nuo daug didesnės

dozės (16,26). Esant kelių organų pažeidimui reikalingas ilgalaikis gydymas sisteminiais gliukokortikosteroidais. Nutraukus gydymą prednizolonu po 3 mėnesių liga recidyvuoja maždaug 80 proc. atvejų, po 6 mėnesių - 50 proc. atvejų, po 12 mėnesių - 30 proc. atvejų. Pacientus, sergančius sarkoidoze reikia stebėti (27).

3.7. Antrojo pasirinkimo preparatai

Jei gydymas adekvačiomis gliukokortikosteroido dozėmis yra neveiksmingas ar jo sukeliamas nepageidaujamas poveikis yra sunkus, gali būti skiriama antrojo pasirinkimo vaistų. Metotreksatas, azatioprinas, leflunomidis, mikofenolato mofetilis, hidroksichlorokvinas yra antrosios eilės preparatai, kurie taip pat yra tinkami sarkoidozės gydymui (28). Folio rūgšties antagonistas metotreksatas yra dažniausiai taikomas antrosios eilės preparatas, kuris neskiriamas pacientams, sergantiems kepenų liga. Dažniausiai yra vartojamas kartu su gliukokortikosteroidu. Tai antimetabolitas, turintis imunosupresinių ir priešuždegiminių savybių. Prieš paskiriant metotreksatą, atliekamas bendras kraujo tyrimas, albumino, aminotransferazių, šarminės fosfatazės, bilirubino, kreatinino ir hepatito B ir C viruso žymenų tyrimai. Vartojant šį vaistą griežtai nerekomenduojami alkoholiniai gėrimai. Dėl savo teratogeninio poveikio metotreksatas yra kontraindikuotinas nėštumo ir žindymo metu (29). Preparatas gali būti geriamas, leidžiamas į raumenį arba po oda. Paprastai pradama nuo geriamo, skiriant nuo 5 iki 7,5 mg per savaitę. Dozė palaipsniui didinama, kol pasiekama 10–15 mg dozė per savaitę. Gydymas metotreksatu turėtų trukti mažiausiai 6 mėnesius, kad būtų

galima įvertinti jo veiksmingumą. Kartu su metotreksatu pacientams reikia skirti folio rūgštį ir reguliariai atlikti kraujo tyrimą bei tikrinti kepenų, inkstų funkciją (7,25).

Kai metotreksatas yra blogai toleruojamas arba nepakankamai efektyvus, pereinama prie kito antros eilės imunosupresinio preparato. Azatioprinas mažina cirkuliuojančių T ir B ląstelių gamybą, taip pat didina cirkuliuojančių limfocitų apoptozę. Šis vaistas įprastai yra geriamas kartu su gliukokortikosteroidu. Gydant azatioprinu pasitaiko daug daugiau infekcinių komplikacijų negu gydant metotreksatu. Kiti antrojo pasirinkimo preparatai sarkoidozės gydymui taikomi žymiai rečiau. Mikofenolato mofetilis slopina B ir T limfocitų proliferaciją, taip sulėtindamas imuninių ląstelių formavimąsi. Leflunomidis yra fermento dihidroorotazės inhibitorius, slopinantis limfocitų dalijimąsi (26). Kartais vartojamas vaistų derinys - metotreksatas ir leflunomidis. Vaistas nuo maliarijos hidroksichlorokvinas labai tinkamas odos formai, hiperkalcemijai ir neurosarkoidozės atvejų gydymui. Jis trukdo antigeno pateikimui, užkerta kelią T ląstelių aktyvacijai, mažina T ir B ląstelių uždegiminių citokinų išsiskyrimą. Visi antro pasirinkimo preparatai yra hepatotoksiški bei galintys sukelti mielosupresiją (27).

3.8. Trečiojo pasirinkimo preparatai

Jeigu antros eilės preparatai yra neveiksmingi gydant sarkoidozę, trečios eilės gydymui rekomenduojami tumorų nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) antagonistai – infliksimabas, adalimumabas, kurie yra leidžiami po oda arba intraveniškai. Tokie imunomoduliuojantys vaistai pažeidžia antimikrobinę apsaugą, todėl vakcinacija ir kitos

infekcijos prevencijos priemonės yra labai svarbios sarkoidoze sergantiems pacientams, gydomiems šiais vaistais. Visi šie preparatai yra hepatotoksiški, galintys sukelti virškinamojo trakto sutrikimus, mielosupresiją, didinantys jautrumą infekcijoms (įskaitant oportunistines). TNF- α antagonistai galėtų būti skiriami esant sisteminiai sarkoidozei (29,30).

Duomenys apie šių preparatų veiksmingumą yra prieštaringi. Šiuo metu infliksimabas yra labiausiai ištirtas trečios eilės preparatas, rekomenduojama jo dozė yra 3–5 mg/kg intraveninėmis infuzijomis su palaikomuoju gydymu kas mėnesį (31). Adalimumabas skiriamas 40 mg po odos injekcijomis kas dvi savaites. Infliksimabas ir adalimumabas yra monokloniniai antikūnai, tiesiogiai nukreipti prieš tumorų nekrozės faktorių. Infliksimabas yra chimerinis, tuo tarpu adalimumabas – rekombinantinis žmogaus monokloninis antikūnas. Buvo atliekami tyrimai su kitu šios grupės vaistu etanerceptu, kuris yra tirpus TNF receptorių (26). Preparatas buvo leidžiamas po oda du kartus per savaitę, tačiau po tam tikro laiko buvo įrodyta, kad etanerceptas nėra veiksmingas, gydant sarkoidozę. Yra žinoma, kad ši vaistų grupė gali sukelti su sarkoidoze panašias reakcijas. Tokie vaistų indukuoti sarkoidozės simptomai yra sunkiai atskiriami nuo tikros ligos. Ligos požymiai pasireiškia, kai pradeda vartoti TNF- α antagonistus ir išnyksta nutraukus jų vartojimą, tačiau kartais vaistų išprovokuotai sarkoidozei reikia medikamentinio gydymo (32).

3.9. Tiriamieji vaistiniai preparatai

Janus kinazės (JAK) - grupė molekulių, susijusių su vienu iš svarbiausių imuninio atsako ligų patogenezės mechanizmų – citokinų

aktyvacija. JAK yra citoplazminės tirozinkinazės. Kol kas JAK inhibitoriai yra naudojami gydant reumatoidinį ir psoriazinį artritą. Šiuo metu vyksta antros bei trečios fazės klinikiniai tyrimai nustatyti, ar preparatai gali būti pakankamai veiksmingi gydant sarkoidozę. Yra įrodyta, kad sergant sarkoidoze yra aktyvinamas Janus kinazių / transkripcijos signalų keitiklių ir aktyviklių (JAK - STAT) signalinis kelias (33). Šis signalinis kelias išorinius signalus perduoda transkripcijos veiksmams ir lemia genų raiškos pokyčius. JAK/STAT yra svarbus ląstelių proliferacijai, išgyvenamumui ir diferenciacijai, todėl dalyvauja įvairiuose organizmo procesuose: hematopoezėje, imuniniame atsake, adipogenezėje. Manoma, kad JAK - STAT aktyvuojama dėl padidėjusios citokinų, tokių kaip interferono- γ (IFN- γ) ir interleukino 6 (IL-6) gamybos T ląstelėse ir makrofaguose (34). JAK inhibitoriams priskiriami upadacitinibas, baricitinibas, tofacitinibas, ruksolitinibas. Preparatai yra vartojami peroraliai. Yra aprašomas klinikinis tyrimas su tofacitinibu. Trims pacientams, kurie sirgo odos sarkoidoze, buvo taikomas gydymas šiuo vaistu. Toks gydymas buvo veiksmingas, nes įvyko klinikinė ligos remisija, o paimtoje pažeistos odos biopsijoje buvo stebimas nykstantis granulominis uždegimas. Kol kas dar nėra tiksliai žinoma, ar šis vaistas toks pats efektyvus gydant kitų organų sarkoidozę. JAK inhibitorių pritaikymas klinikinėje praktikoje šiuo metu atrodo labai perspektyvus (34,35).

Viename tyrime buvo atskleista, kad inhaliuojamas vazoaktyvus žarnyno peptidas (VIP), turintys vazodilatacinių ir antiproliferacinių, sumažina alveolinių makrofagų TNF- α gamybą. VIP palengvino

kosulį 75 proc. tiriamųjų. Tai rodo, kad jis gali būti naudojamas kvėpavimo takų simptomams palengvinti. Reikia atlikti tolesnius tyrimus, norint išsiaiškinti daugiau apie galimą inhaliuojamųjų VIP panaudojimą klinikinėje praktikoje (36).

Paskutiniu metu yra atliekami tyrimai su antifibroziniais vaistais, kurie yra patvirtinti idiopatinės plaučių fibrozės ir progresuojančių fibrozinų intersticinių plaučių ligų gydymui. Tikslus pirfenidono ir nintedanibo veikimo mechanizmas nežinomas, tačiau jie sulėtina plaučių funkcijos blogėjimą. Dabartiniu metu preparatų poveikis sarkoidozei dar nėra aiškus, todėl reikalingi papildomi tyrimai ateityje, siekiant nustatyti, ar antifibroziniai vaistai gali būti įtraukti į sarkoidoze sergančių pacientų gydymą (37).

4. Išvados

Sarkoidozė yra liga, kur gali pažeisti daugelį organų. Ligai būdinga besimptominė eiga arba nespecifiniai požymiai, todėl ji dažniausiai diagnozuojama atsitiktinai, atliekant krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą. Patognominių sarkoidozės diagnostikos kriterijų nėra. Laboratoriniai tyrimai nėra pakankamai tikslūs, patikimesni yra instrumentiniai tyrimo metodai. Daugumai sarkoidoze sergančių pacientų liga praeina savaime ir nereikalauja specifinio gydymo. Iki šiol nėra visuotinai priimtos sarkoidozės gydymo taktikos. Trūksta aukštos kokybės klinikinių vaistų tyrimų. Taigi, reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai ir kitos gydymo alternatyvos derinant ar pakeičiant dabartinius gydymo metodus siekiant sumažinti sarkoidozės progresavimą bei pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Literatūra

1. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):766.
2. Oliver LC, Zarnke AM. Sarcoidosis. *Chest*. 2021 Oct;160(4):1360–7.
3. Bargagli E, Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2018 Apr 1;13(3):325–31.
4. Salah S, Abad S, Monnet D, Brézin AP. Sarcoidosis. *Journal Français d’Ophtalmologie*. 2018 Dec 1;41(10):e451–67.
5. Drent M, Costabel U, Crouser ED, Grunewald J, Bonella F. Misconceptions regarding symptoms of sarcoidosis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Aug;9(8):816–8.
6. Montoya Castillo M, Herrera Uribe S, Berlinghieri Pérez JD. Löfgren syndrome as an acute presentation of sarcoidosis. *Rev Colomb Reumatol*. 2018 Apr 1;25(2):126–31.
7. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin J-O. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med*. 2020 Apr 10;9(4):1081.
8. Zhou E-R, Arce S. Key Players and Biomarkers of the Adaptive Immune System in the Pathogenesis of Sarcoidosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 7;21(19):7398.
9. Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm VASH, van Daele PLA, van Hagen PM, van Laar JAM, et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. *PLoS One*. 2019 Oct 17;14(10):e0223897.
10. Kraaijvanger R, Janssen Bonás M, Vorselaars ADM, Veltkamp M. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Sarcoidosis: Current Use and Future Prospects. *Front Immunol*. 2020 Jul 14;11:1443.
11. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, Liu P, Drake W, Kovacic JC, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: A JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 20;76(16):1878–901.
12. Calandriello L, D’Abronzio R, Pasciuto G, Cicchetti G, del Ciello A, Farchione A, et al. Novelty in Imaging of Thoracic Sarcoidosis. *J Clin Med*. 2021 May 21;10(11):2222.
13. Tana C, Donatiello I, Caputo A, Tana M, Naccarelli T, Mantini C, et al. Clinical Features, Histopathology and Differential Diagnosis of Sarcoidosis. *Cells*. 2021 Dec 26;11(1):59.
14. Distefano G, Vancheri A, Palermo M, Tiralongo F, Foti PV, Mauro LA, et al. Morphological Patterns of Sarcoidosis and Clinical Outcome: Retrospective Analysis through a Multidisciplinary Approach. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Apr 11;10(4):212.
15. Jeny F, Bernaudin J-F, Cohen Aubart F, Brillet P-Y, Bouvry D, Nunes H, et al. Diagnosis issues in sarcoidosis. *Respiratory Medicine and Research*. 2020 Mar 1;77:37–45.
16. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 Aug 2;3(3):358–75.
17. Trisolini R, Baughman RP, Spagnolo P, Culver DA. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: Beyond the diagnostic yield. *Respirology*. 2019;24(6):531–42.

18. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26–51.
19. Jacob M, Bastos HN, Mota PC, Melo N, Cunha R, Pereira JM, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy in sarcoidosis. *ERJ Open Res*. 2019 Oct 21;5(4):00203–2019.
20. Piekarski E, Benali K, Rouzet F. Nuclear Imaging in Sarcoidosis. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2018 May 1;48(3):246–60.
21. Keijsers RGM, Grutters JC. In Which Patients with Sarcoidosis Is FDG PET/CT Indicated? *J Clin Med*. 2020 Mar 24;9(3):890.
22. Valeyre D, Jeny F, Rotenberg C, Bouvry D, Uzunhan Y, Sève P, et al. How to Tackle the Diagnosis and Treatment in the Diverse Scenarios of Extrapulmonary Sarcoidosis. *Adv Ther*. 2021;38(9):4605–27.
23. Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017 Nov;43(4):593–606.
24. Voortman M, Drent M, Baughman RP. Management of neurosarcoidosis: a clinical challenge. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):475–83.
25. Patterson KC, Chen ES. The Pathogenesis of Pulmonary Sarcoidosis and Implications for Treatment. *Chest*. 2018 Jun;153(6):1432–42.
26. Melani AS, Bigliuzzi C, Cimmino FA, Bergantini L, Bargagli E. A Comprehensive Review of Sarcoidosis Treatment for Pulmonologists. *Pulm Ther*. 2021 Dec 1;7(2):325–44.
27. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020 Nov 19;11:545413.
28. Valeyre D, Jeny F, Rotenberg C, Bouvry D, Uzunhan Y, Sève P, et al. How to Tackle the Diagnosis and Treatment in the Diverse Scenarios of Extrapulmonary Sarcoidosis. *Adv Ther*. 2021;38(9):4605–27.
29. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *J Clin Med*. 2020 Jul 24;9(8):2363.
30. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Valeyre D, Sève P. Refractory Sarcoidosis: A Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 Apr 17;16:323–45.
31. Baker MC, Sheth K, Witteles R, Genovese MC, Shoor S, Simard JF. TNF-alpha Inhibition for the Treatment of Cardiac Sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3):546–52.
32. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, Judson MA. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest*. 2018 Sep;154(3):664–77.
33. Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, Wijsenbeek MS. Comprehensive Care for Patients with Sarcoidosis. *J Clin Med*. 2020 Feb 1;9(2):390.
34. Damsky W, Young BD, Sloan B, Miller EJ, Obando JA, King B. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Jan 9;2(2):106–9.
35. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The Promise of JAK Inhibitors for Treatment of Sarcoidosis and Other Inflammatory Disorders with Macrophage Activation: A Review of the Literature. *Yale J Biol Med*. 2020 Mar 27;93(1):187–95.

36. Chiarchiaro J, Chen BB, Gibson KF. New molecular targets for the treatment of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2016 Sep;22(5):515–21.
37. Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2019 Sep 30;28(153):190022.