

SARKOIDOZA

współczesne poglądy na patogenezę,
występowanie i rozpoznanie

dr hab. med., prof. nadzw. Wojciech Piotrowski

Klinika Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi

Gorące Tematy Pneumonologii
Warszawa 2-3 luty 2017

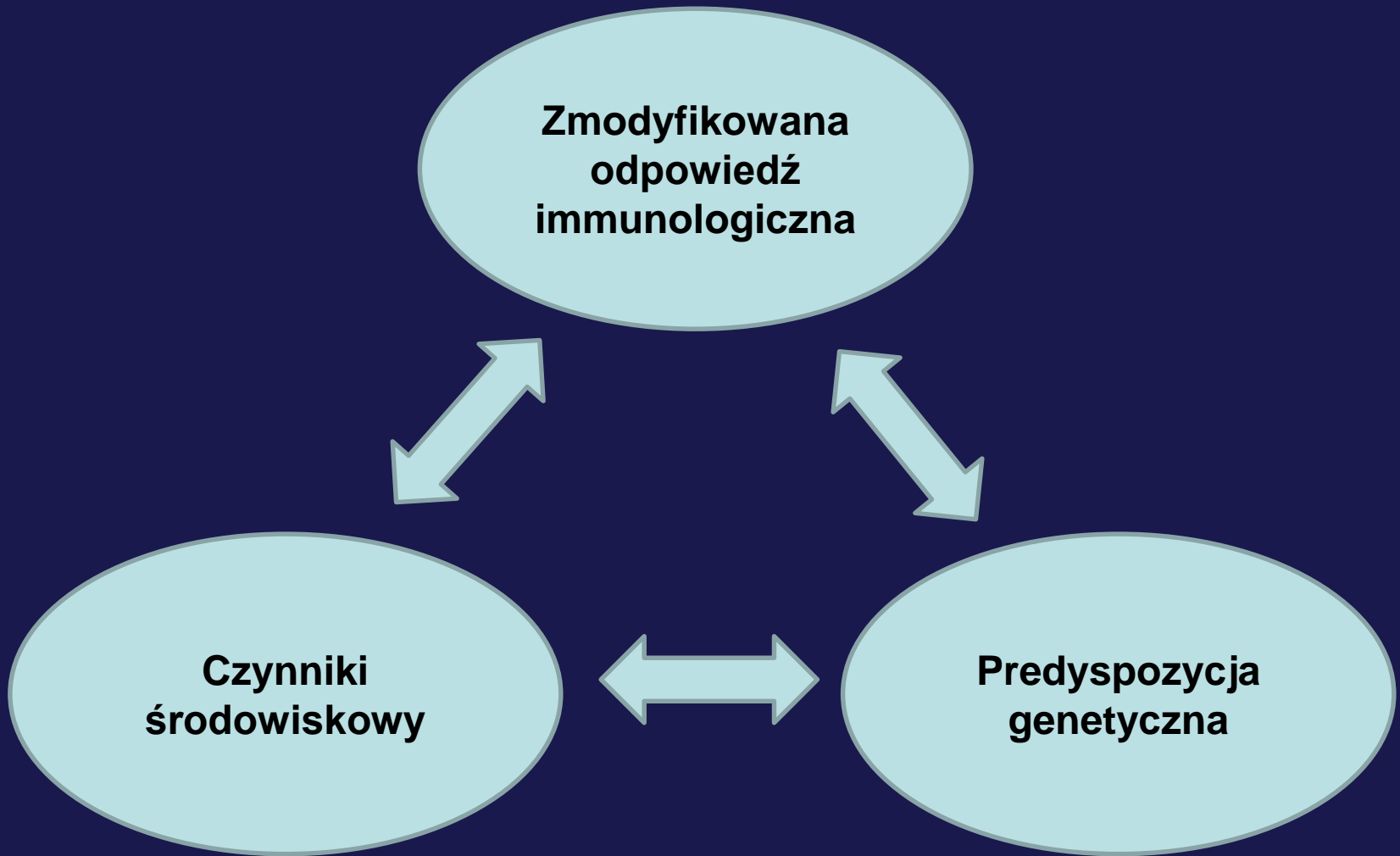
Plan wykładu

- Patogeneza
- Epidemiologia
- Diagnostyka

PATOGENEZA

Fazy procesu chorobowego

- Indukcja odpowiedzi
- Tworzenie ziarniny i podtrzymywanie zapalenia
- Włóknienie



Czynnik sarkoidalny

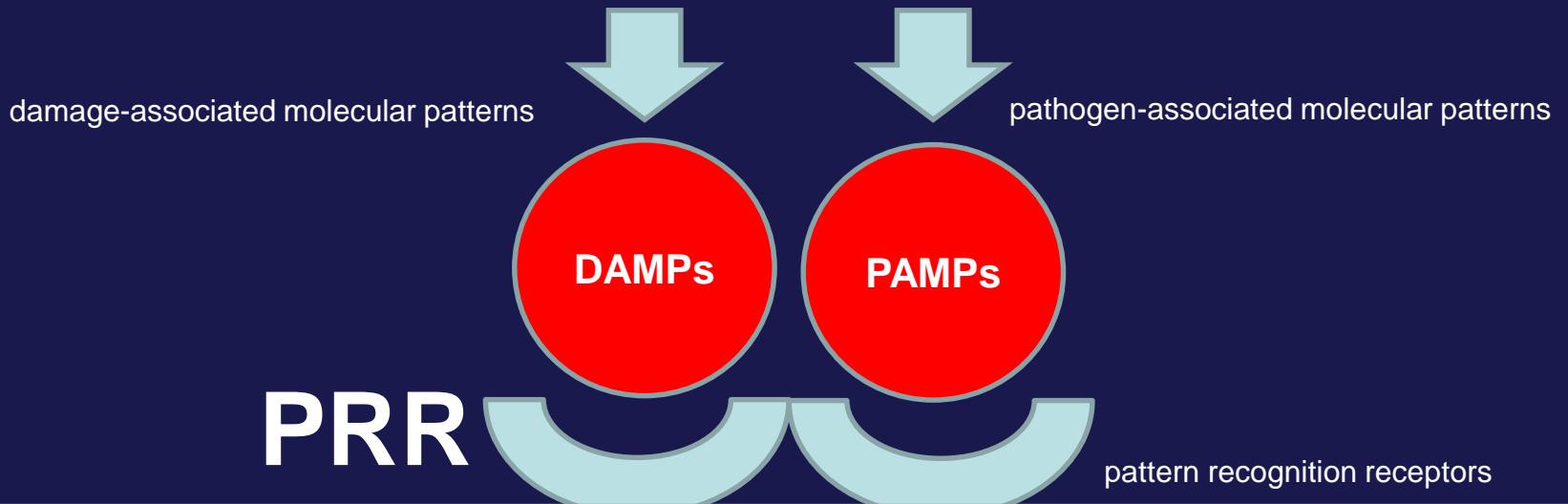
- Białko
- Słaba rozpuszczalność
- Słaba podatność na degradację
- Immunogenność

Badanie ACCESS

- Ekspozycja na insektycydy, pestycydy, rozpuszczalniki organiczne, pyły,
- Produkcja samochodów
- Narażenie na pleśnie
- Centralne systemy klimatyzacyjne
- Praca w wilgotnym środowisku
- Zawód nauczyciela
- Zawód lekarza

Teoria „Danger”

Infekcja, czynnik środowiskowy



Aktywacja makrofagów

Związek z infekcjami

- Sezonowość
- Transmisja u biorców narządów
- Zachorowania w izolowanych społecznościach
- Sarkoidoza u pracowników służby zdrowia
- Mykobakterie
- Propionibacterium sp.

Czynniki nieinfekcyjne

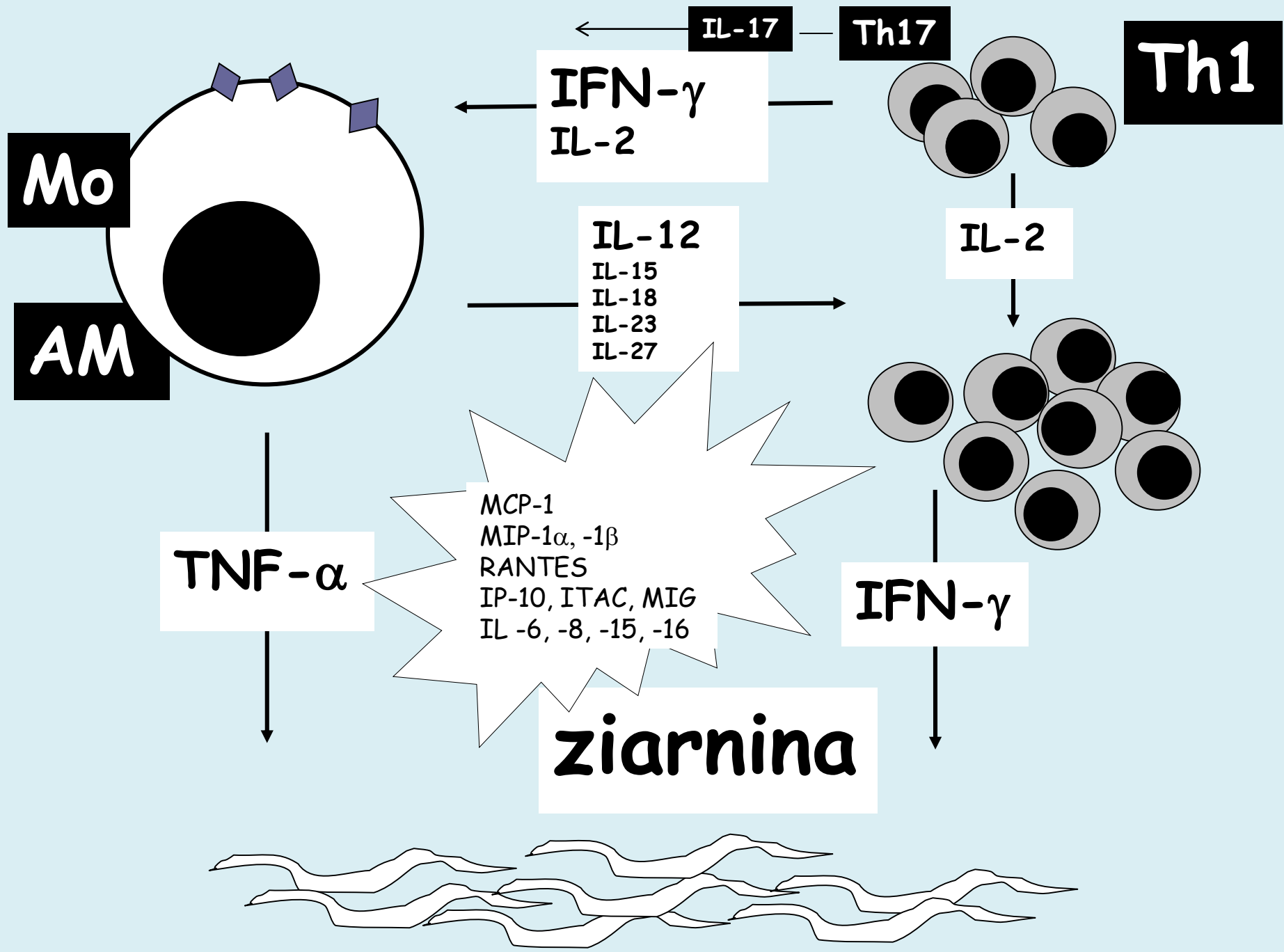
- Występowanie sarkoidozy u ratowników katastrofy WTC
- Związek z berylozą

Predyspozycje genetyczne

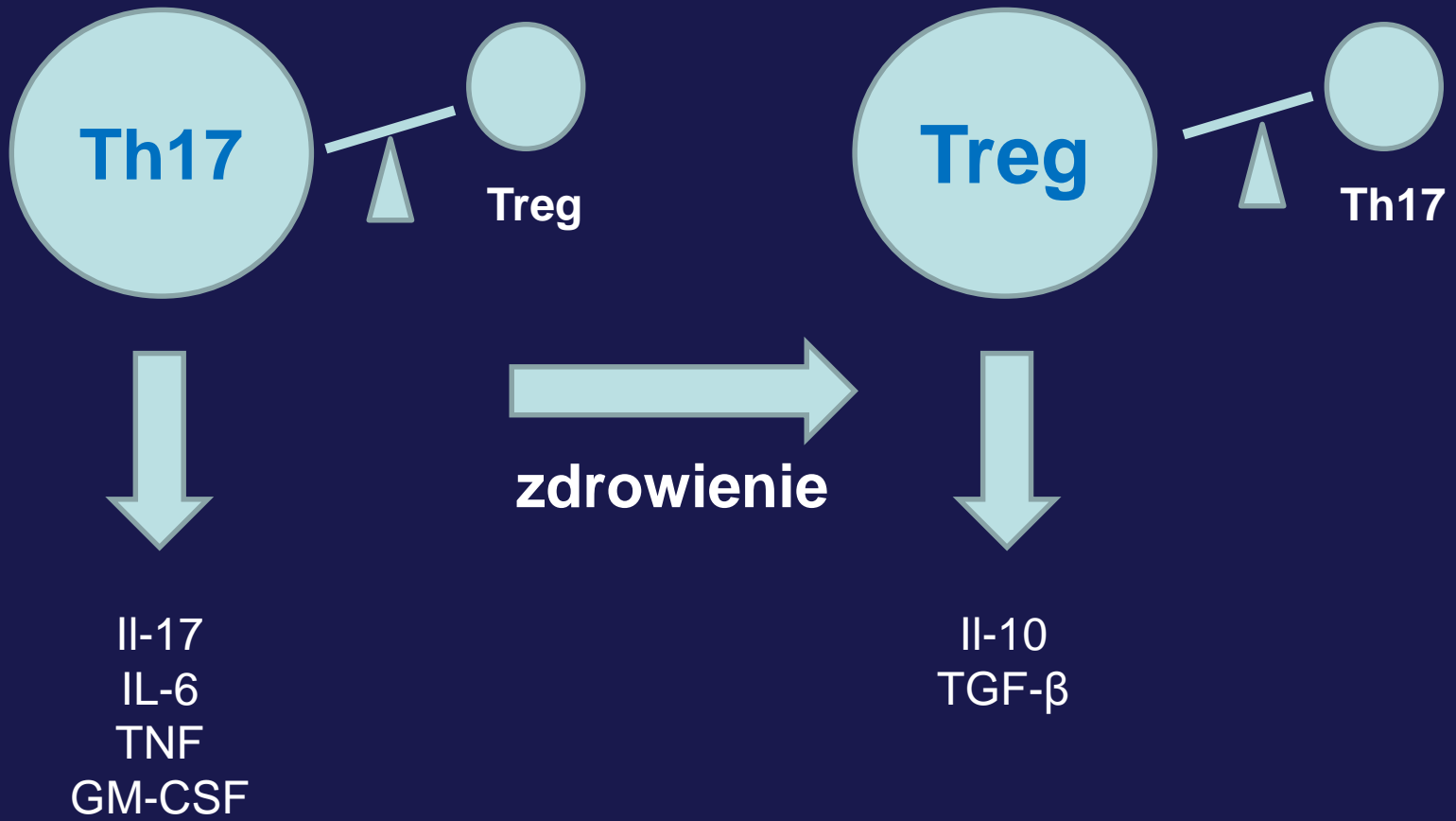
- Sarkoidoza rodzinna – ok. 5%
- Sarkoidoza u rodzica lub rodzeństwa – x 5
- U bliźniąt jednojajowych – x 80
- U bliźniąt dwujajowych – x 7
- Podatność i przebieg kliniczny inna w zależności od grupy etnicznej

MHC a sarkoidoza

- HLA-B8 (postać ostra)
- HLA-DRB1, DQB1
- HLA-A1, -B8, -DR3 (korelacja pozytywna)
- HLA-B12, -DR4 (korelacja negatywna)
- HLA-B22 (postać rozsiana, pop. włoska)
- HLA-DR17 (pop. Skandynawska, dobre rokowanie)
- HLA-DR15, -DR16 (pop. Skandynawska, przewlekłość)
- HLA-DRw52 (choroba ograniczona, Japonia)
- HLA-DR5J (przewlekłość, Japonia)



Th17 / Treg



SCT-7800TC
Ex: 5849

A

1973 Feb 16 M @

C: NONE
Se: 2/3
Im: 13/30
Ax: S199.5

2007

Acq Tm: 09:58:5

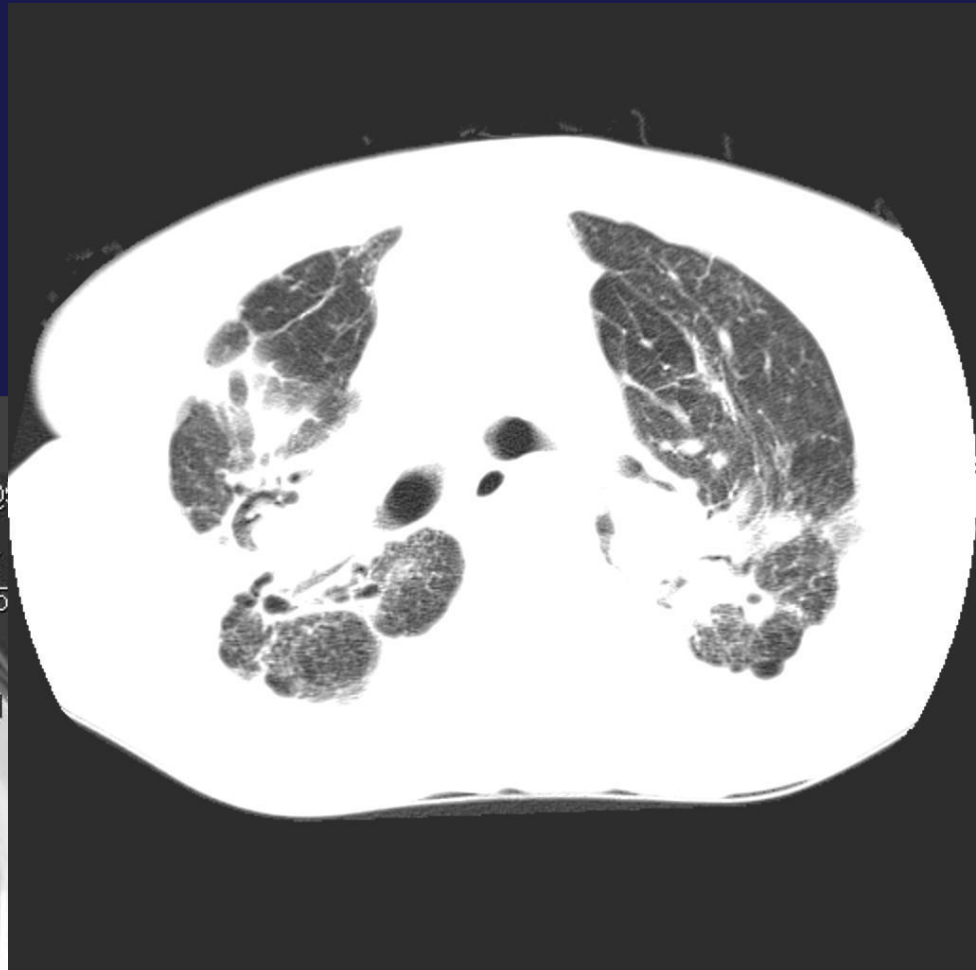
51

R

120.0 kV
160.0 mA
5.0 mm/0.0:1
Tilt: 0.0
1.0 s
Lin:DCM / Lin:DCM / Id:ID
W:1500 L:-600

P

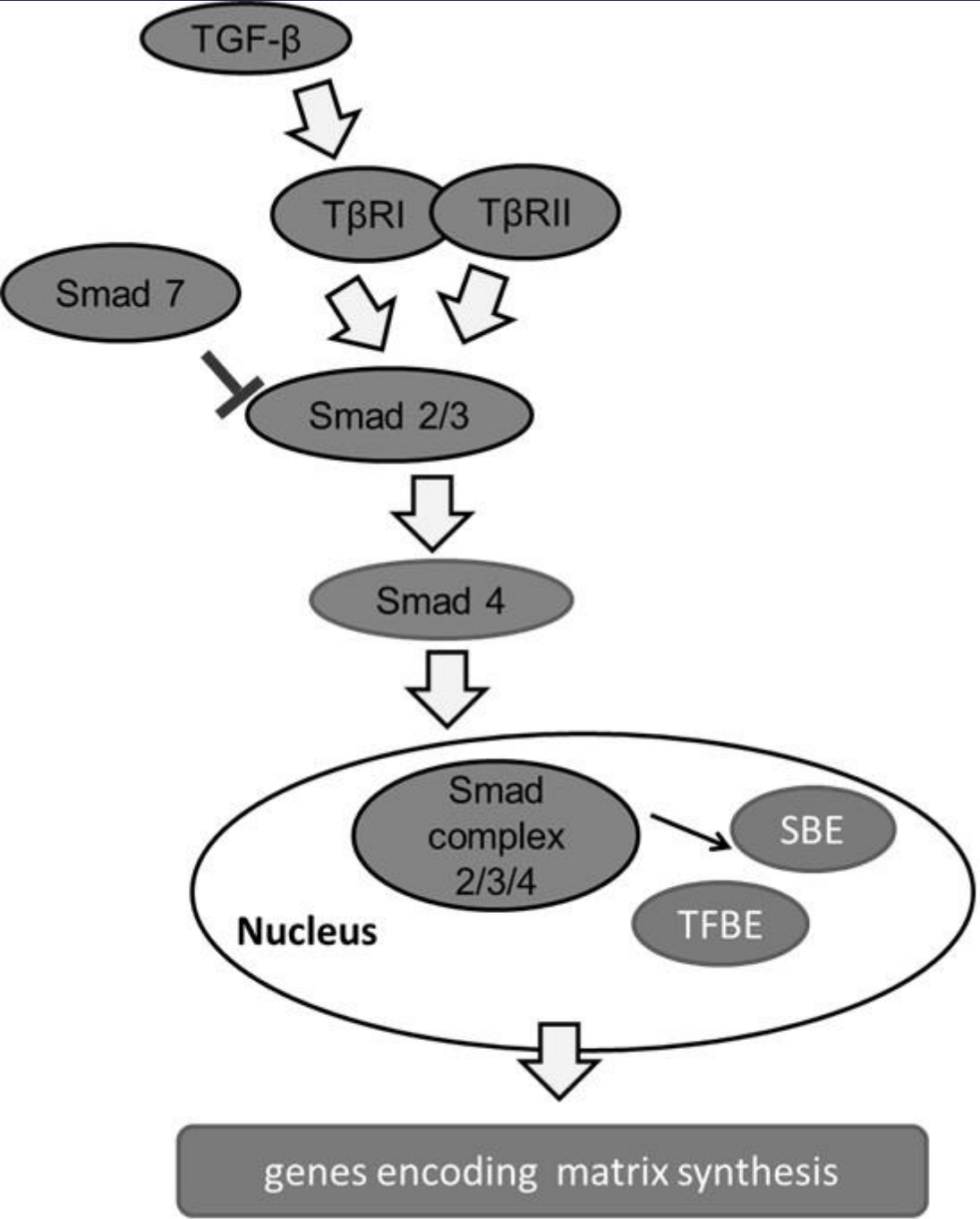
DFOV: 33.9 x 33.9cm



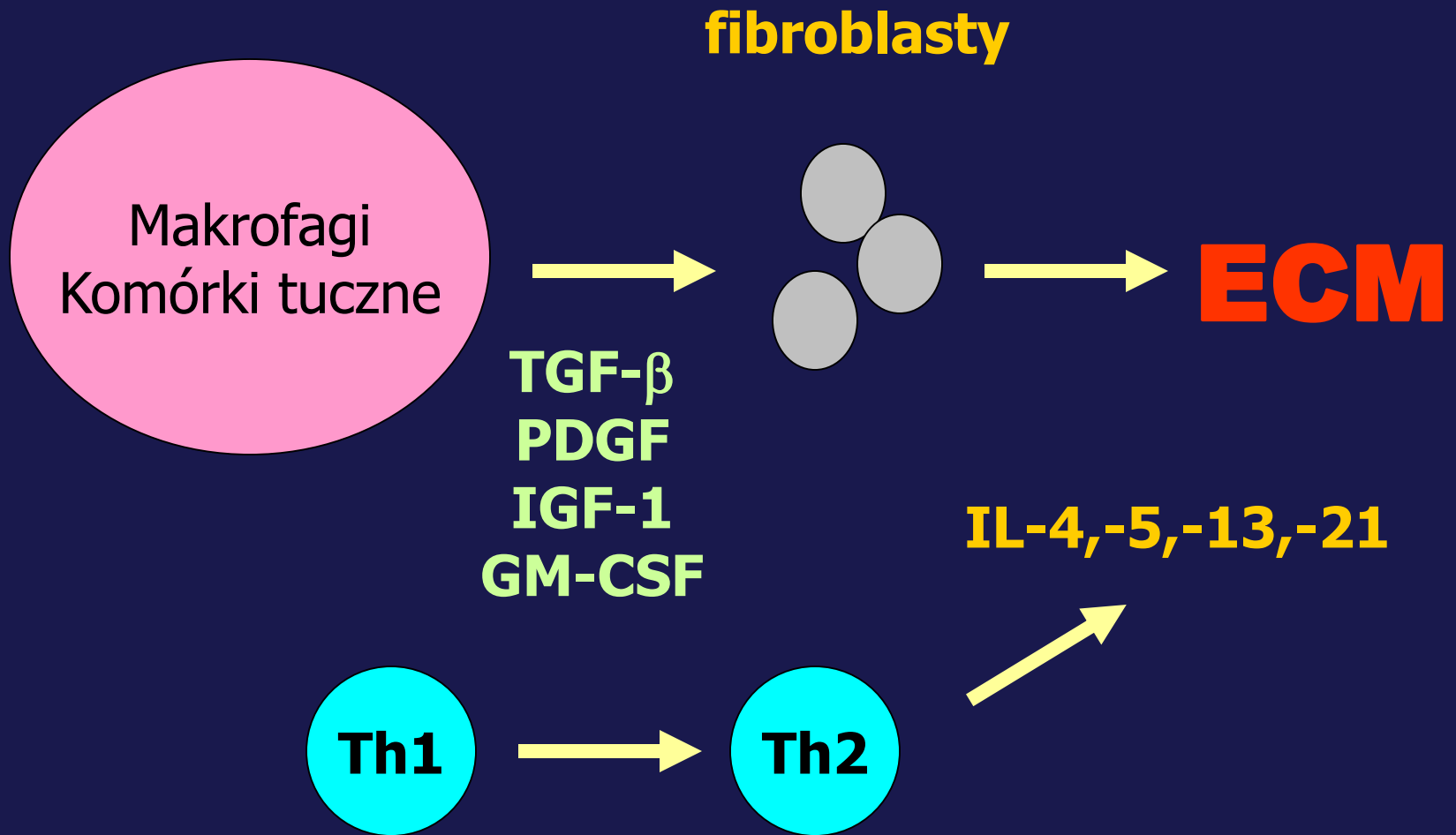
Czynniki ryzyka

- Rasa czarna
- Płeć żeńska
- Późniejszy wiek zachorowania
- Zaburzenia gospodarki wapniowej
- Sarkoidoza pozapłucna

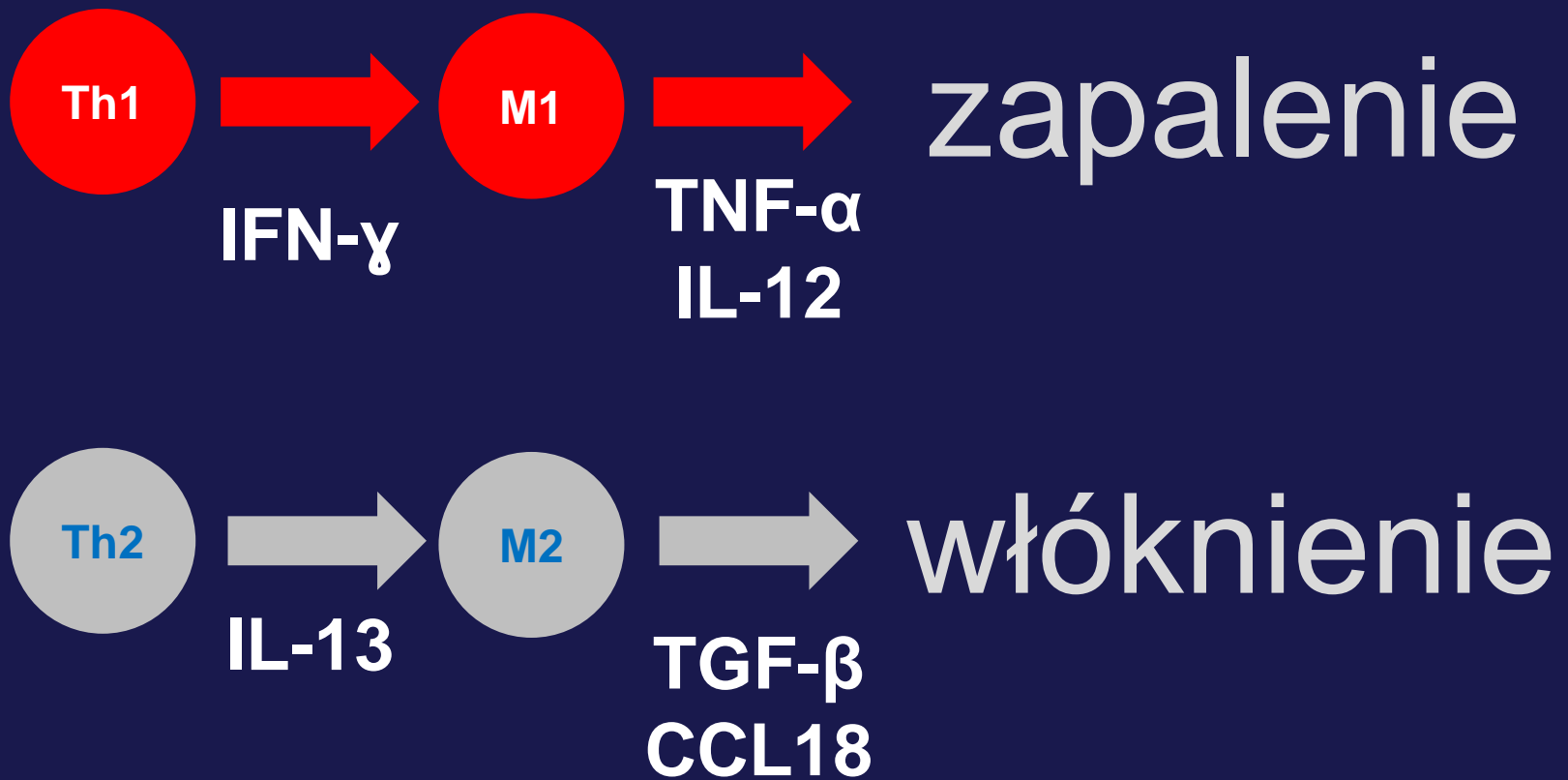
TGF-β/SMAD



Przesunięcie równowagi Th1/Th2 w kierunku Th2 związane jest z produkcją cytokin o działaniu profibrogennym.



Polaryzacja makrofagów



EPIDEMIOLOGIA



EUROPEAN LUNG *white book*

	Flanders (Belgium) (1992–1996)		Germany (1995)	Italy (1997– 1999)	Spain/RENIA (1998–2000)	Spain/SEPAR (2000–2001)	Greece (2004)	
	Prevalent cases	Incident cases	Incident cases	Prevalent cases	Incident cases	Incident cases	Prevalent cases	Incident cases
Subjects n	362	264	234	1138	744	511	967	254
Unknown aetiology								
Sarcoidosis	112 (31)	69 (26)	83 (35)	344 (30)	87 (12)	76 (15)	330 (34)	60 (23)
IPF/IIP	62 (17)	50 (19)	76 (32)	417 (37)	287 (39)	215 (42)	234 (24)	66 (25)
COP/BOOP	10 (2.3)	9 (3.4)	16 (6.8)	57 (5.0)	38 (5.1)	53 (10)	51 (5.3)	18 (7.0)
(C)EP	9 (2.2)	7 (2.7)		27 (2.3)			21 (2.2)	7 (2.7)
CTD	27 (7.5)	19 (7.2)	5 (2.1)		69 (9.3)	51 (19)	120 (12)	30 (12)
Vasculitis [#]	5 (1.4)	4 (1.5)	2 (0.8)	25 (2.2)			14 (1.5)	6 (2.3)
EG/HX	13 (3.6)	7 (2.7)		73 (7.2)	6 (0.8)	15 (3)	37 (3.8)	7 (2.7)



EUROPEAN LUNG *white book*

Incidence per 100 000 people per year

	1995–2000	2001–2005
Sarcoidosis	3.75	4.68
Nonspecific pulmonary fibrosis	7.49	9.76
IPF	7.27	5.28
Occupational	1.98	1.32
Environmental	0.80	0.78
CTD (and pulmonary haemorrhagic syndrome)	4.46	12.32
Total	19–27	28–34

Table 3 – Incidence of interstitial lung diseases in a population-based registry in Denmark (total population: 5.4 million). IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; CTD: connective tissue disease.

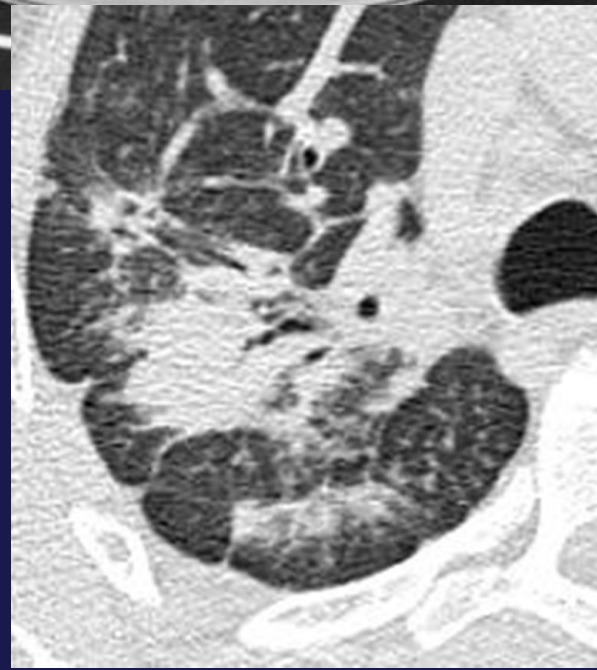
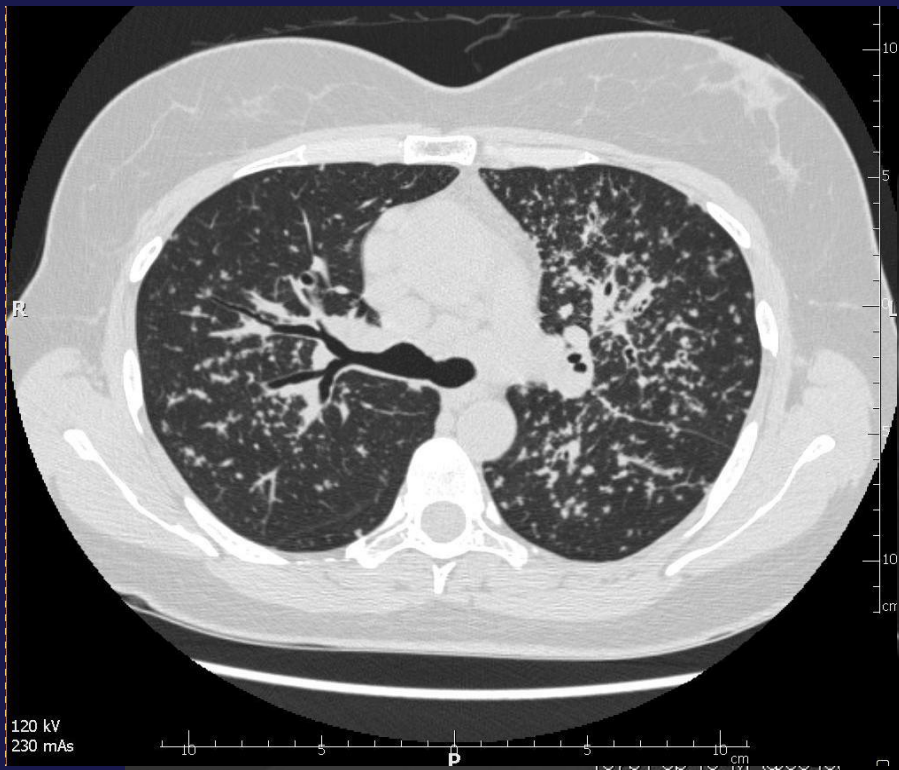
zapadalność

OBSZAR	100.000/rok
Cały świat (kobiety)	19
Cały świat (mężczyźni)	16.5
Szwecja	Ok. 70
USA (Afroamerykanie)	35.5
W. Brytania	20
USA (rasa kaukaska)	11
Polska	10
Francja	10
Niemcy	10
Włochy	9
Hiszpania	<2

Epidemiologia sarkoidozy

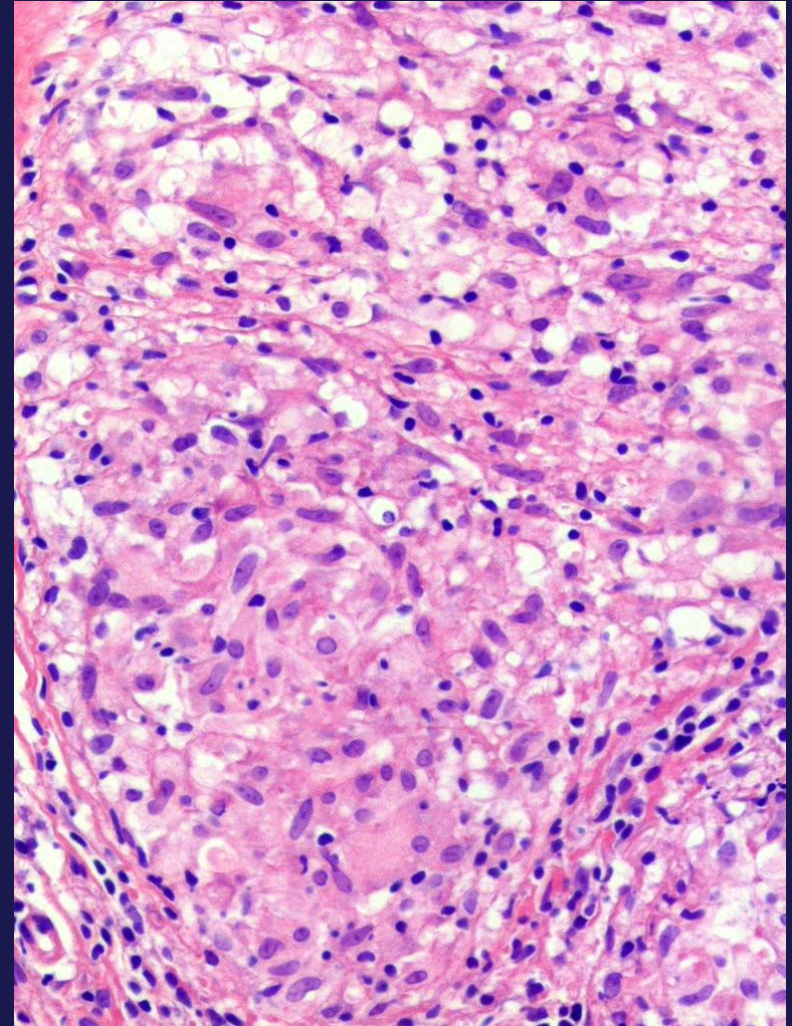
- Szczyt zachorowań 20-39 rok życia
- Drugi „mały” szczyt zachorowań > 50 roku życia (z przewagą kobiet)
- Ogólnie nieznaczna przewaga kobiet
- Różnice w zależności od grupy etnicznej i rasy

DIAGNOSTYKA



Kryteria rozpoznawania

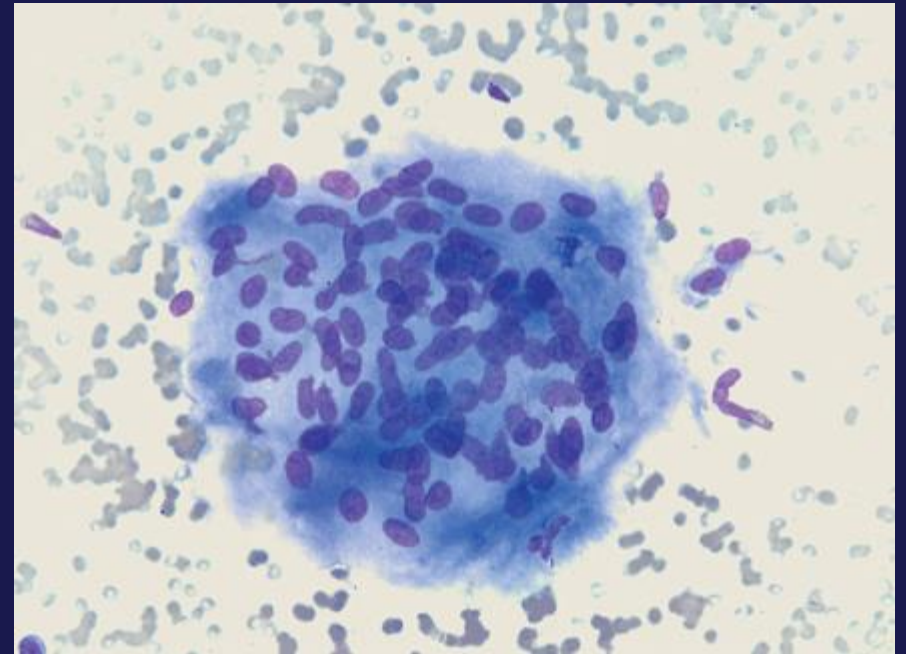
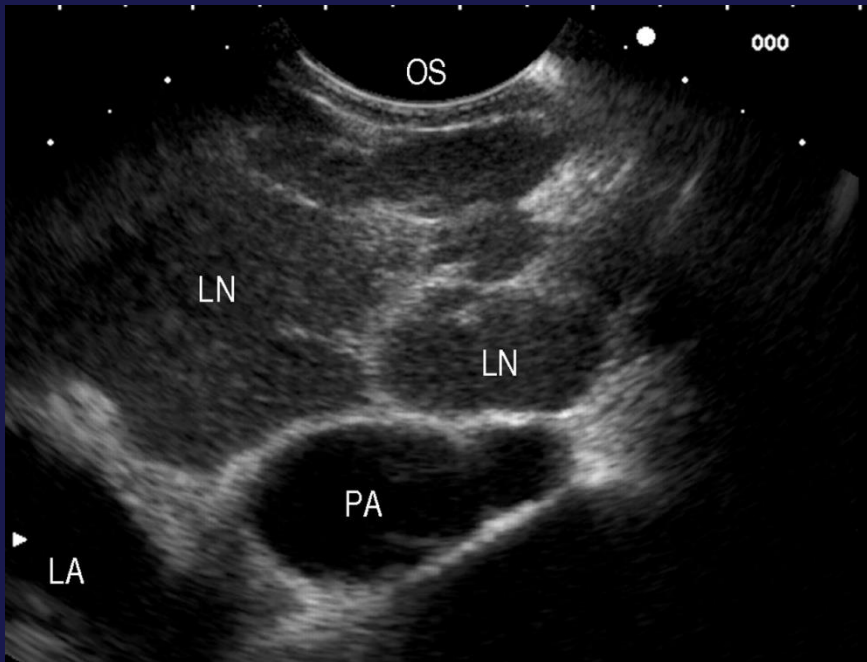
- Obraz kliniczny i radiologiczny
- Obecność ziarniniaków
- Wykluczenie innych chorób ziarniniakowych
- Zmiany w co najmniej jednym dodatkowym narządzie (?)



Techniki bronchoskopowe w diagnostyce sarkoidozy

- Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe – BAL
- Biopsja błony śluzowej oskrzeli - EBB
- Biopsja przezoskrzelowa płuca – TBLB
- Biopsja przezoskrzelowa węzłów pod kontrolą USG – EBUS-TBNA

EUS/EBUS w diagnostyce sarkoidozy



Annema JT i wsp. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. ERJ 2005

EBUS-TBNA VS. TBLB/EBB

- Skuteczność
 - 80% EBUS vs 53% BF
- SAE
 - 2 BF vs 1 EBUS

Endosonography vs Conventional Bronchoscopy for the Diagnosis of Sarcoidosis The GRANULOMA Randomized Clinical Trial

Martin R. von Bartheld, MD
Olaf M. Dekkers, MD, PhD
Artur Szalowski, MD, PhD
Ralf Eberhardt, MD, PhD
Felix J. Herth, MD, PhD
Johannes C. M. in 't Voss, MD, PhD
Ynze P. de Jong, MD
Erik H. F. M. van der Heijden, MD, PhD
Kurt C. Tournay, MD, PhD
Martin Glaussen, MD, PhD
Bert van den Blink, MD, PhD
Pallav L. Shah, MD, MBBCh, FRCP
Zaid Zoumor, MBBCh, MBChB
Paul Clementsen, MD, PhD
Celeste Poedjijerg, MD, PhD
Thais Masad, MD, PhD
Fabiana D. Bernardi, MD, PhD
Erik W. van Zwet, PhD
Klaus F. Rabe, MD, PhD
Jouke T. Annema, MD, PhD

SARCOIDOSIS IS A MULTISYSTEM granulomatous disease of unclear etiology, with an estimated lifetime risk of 1% to 2%.¹ The incidence of sarcoidosis in the United States is high, with up to 40 cases per 100,000, and sarcoidosis-related mortality is increasing.^{2,3} The disease is characterized by tissue accumulation of noncaseating granulomas and affects the lungs and intrathoracic lymph nodes in almost all patients.⁴ A diagnosis of sarcoidosis is based on clinical and radiologic suspicion, tissue confirmation of noncaseating

Importance Tissue verification of noncaseating granulomas is recommended for the diagnosis of sarcoidosis. Bronchoscopy with transbronchial lung biopsies, the current diagnostic standard, has moderate sensitivity in assessing granulomas. Endosonography with intrathoracic nodal aspiration appears to be a promising diagnostic technique.

Objective To evaluate the diagnostic yield of bronchoscopy vs endosonography in the diagnosis of stage I/II sarcoidosis.

Design, Setting, and Patients Randomized clinical multicenter trial (14 centers in 6 countries) between March 2009 and November 2011 of 304 consecutive patients with suspected pulmonary sarcoidosis (stage I/II) in whom tissue confirmation of noncaseating granulomas was indicated.

Interventions Either bronchoscopy with transbronchial and endobronchial lung biopsies or endosonography (esophageal or endobronchial ultrasonography) with aspiration of intrathoracic lymph nodes. All patients also underwent bronchoalveolar lavage.

Main Outcomes and Measures The primary outcome was the diagnostic yield for detecting noncaseating granulomas in patients with a final diagnosis of sarcoidosis. The diagnosis was based on final clinical judgment by the treating physician, according to all available information (including findings from initial bronchoscopy or endosonography). Secondary outcomes were the complication rate in both groups and sensitivity and specificity of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of sarcoidosis.

Results A total of 149 patients were randomized to bronchoscopy and 155 to endosonography. Significantly more granulomas were detected at endosonography vs bronchoscopy (114 vs 72 patients; 74% vs 48%; $P < .001$). Diagnostic yield to detect granulomas for endosonography was 80% (95% CI, 73%-86%); for bronchoscopy, 53% (95% CI, 45%-61%) ($P < .001$). Two serious adverse events occurred in the bronchoscopy group and 1 in the endosonography group; all patients recovered completely. Sensitivity of the bronchoalveolar lavage for sarcoidosis based on CD4/CD8 ratio was 54% (95% CI, 46%-62%) for flow cytometry and 24% (95% CI, 16%-34%) for cytosin analysis.

Conclusion and Relevance Among patients with suspected stage I/II pulmonary sarcoidosis undergoing tissue confirmation, the use of endosonographic nodal aspiration compared with bronchoscopic biopsy resulted in greater diagnostic yield.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00872612

JAMA. 2013;309(21):2457-2464

www.jama.com

granulomas, and exclusion of similar presenting diseases such as tuberculosis, lymphoma, and lung cancer.^{5,6} In the absence of easily accessible biopsy sites (skin or superficial lymph nodes), flexible bronchoscopy with transbronchial lung biopsies (TBLBs) is recommended.⁷ TBLB, however, has moderate

sensitivity (60%) to detect granulomas even when combined with endobronchial biopsies.⁷⁻⁹ Additionally,

Author Affiliations are listed at the end of this article. Corresponding Author: Jouke T. Annema, MD, PhD, Department of Pulmonology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, PO Box 22730, 1100 DE Amsterdam, the Netherlands (j.t.annema@amc.uva.nl).

Chory bez biopsji

Trafność rozpoznania na podstawie objawów klinicznych i badania radiologicznego:

- Stopień I – 98%
- Stopień II – 89%
- Stopień III – 52%

Kiedy biopsja nie jest konieczna ?

- Typowa obustronna i symetryczna adenopatia wędkowa
- Zespół Löfgrena
- $CD4/CD8 > 3.5$

- Zmiany radiologiczne obserwowane od dawna i nie wykazujące progresji

American Thoracic Society Documents

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease

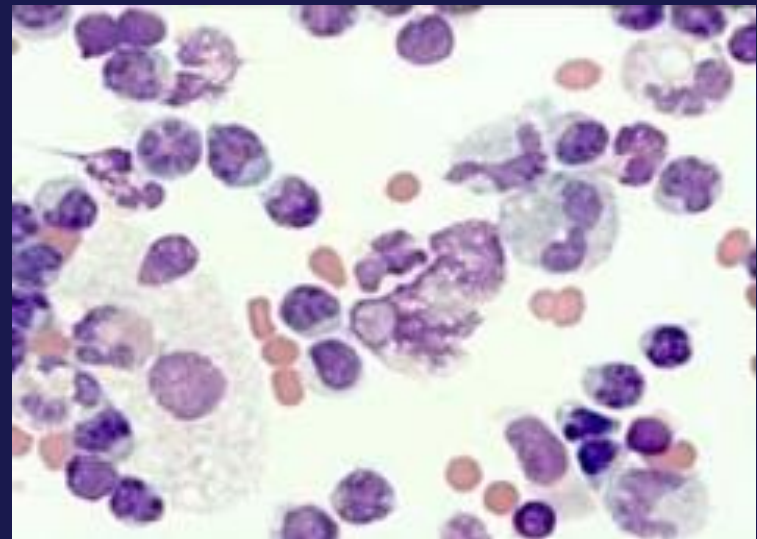
Keith C. Meyer, Ganesh Raghu, Robert P. Baughman, Kevin K. Brown, Ulrich Costabel, Roland M. du Bois, Marjolein Drent, Patricia L. Haslam, Dong Soon Kim, Sonoko Nagai, Paola Rottoli, Cesare Saltini, Moisés Selman, Charlie Strange, and Brent Wood, on behalf of the American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JANUARY 2012

BAL CELLULAR ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF SPECIFIC ILD

A variety of diagnostic studies may be performed on BAL fluid. In patients with suspected ILD, typical diagnostic studies are a differential cell count, microbiological studies (to screen for mycobacterial and fungal disease), and cytopathology.

Recommendation 2. For patients with suspected ILD who undergo BAL, we recommend that a differential cell count be performed on the BAL fluid. This includes lymphocyte, neutrophil, eosinophil, and mast cell counts. The remaining sample may be used for microbiological, virological, and/or malignant cell cytology laboratory testing, if clinically indicated.

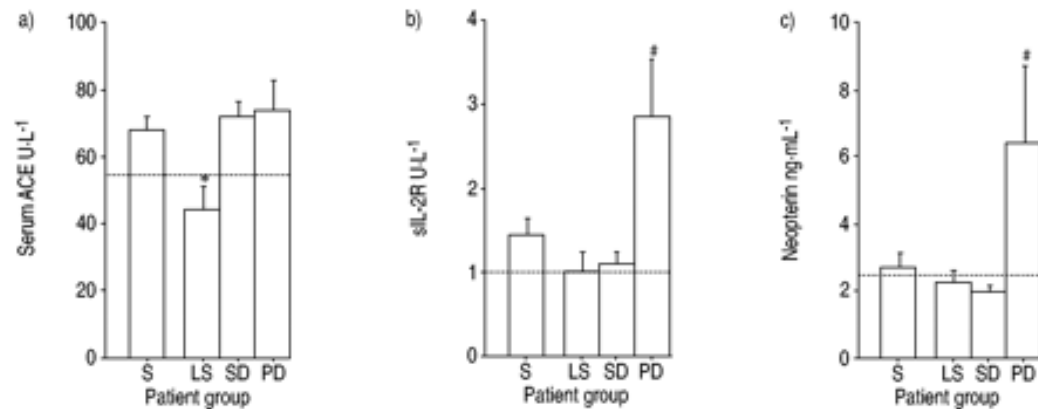


SACE

- Czulość 57%
- Swoistość 90%
- Wady:
 - polimorfizm funkcjonalny genu ACE
 - nie ma znaczenia prognostycznego
 - często niskie wartości w aktywnej sarkoidozie
 - możliwe wysokie wartości w innych chorobach płuc

Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis

M.W. Ziegenhagen*, M.E. Rothe[#], M. Schlaak[#], J. Müller-Quernheim*



View larger version:

» In a new window

Fig. 3.— Serum levels of the investigated serological markers of disease activity in the sarcoid subgroups. a) Serum angiotensin-converting enzyme (ACE), b) soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and c) neopterin (S: entire sarcoidosis cohort (n=74); LS: Löfgren's syndrome; SD: stable disease; PD: progressing disease). Vertical bars represent sem. —: upper limit of normal range. *: p<0.05 *versus* stable disease and progressing disease; #: p<0.05 *versus* Löfgren's syndrome and stable disease.

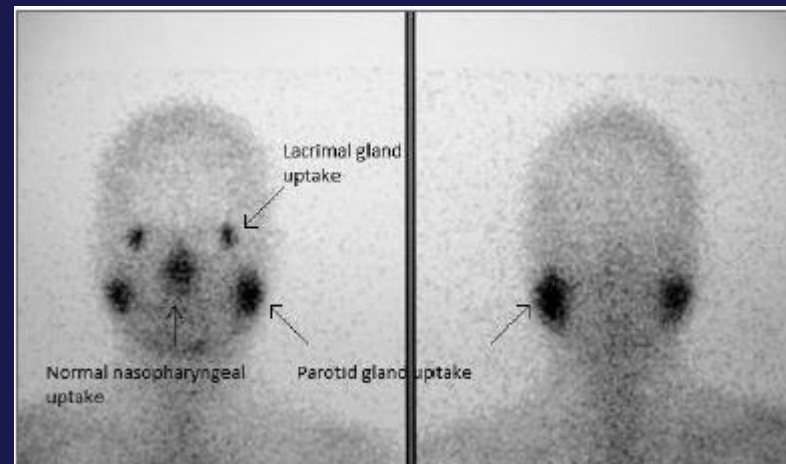
Ga67 scan lambda/panda

lambda



Park HJ. Korean J Radiol 2008

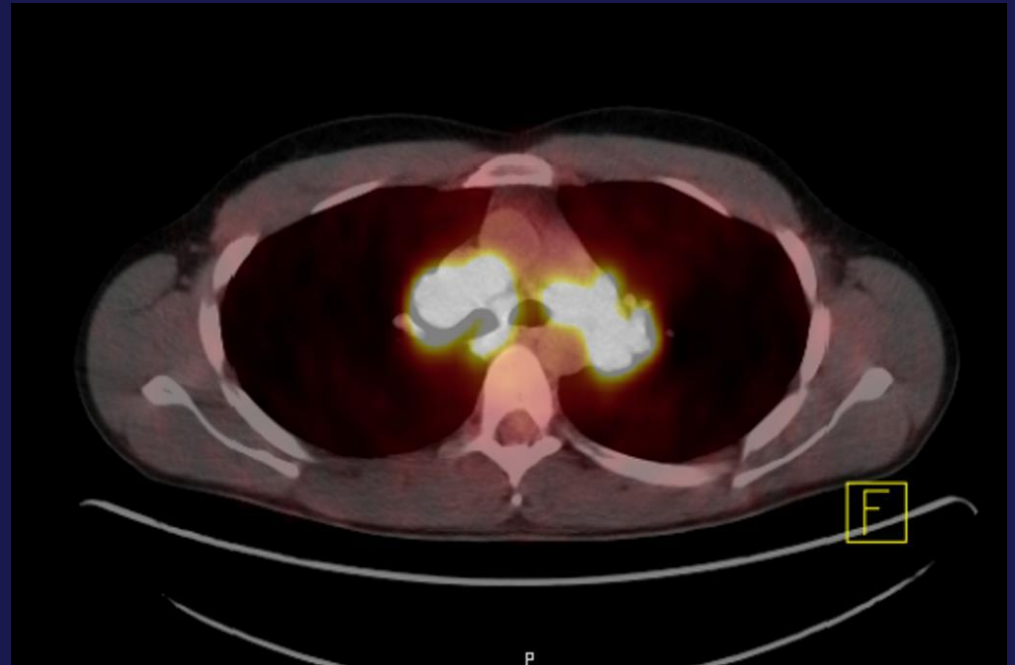
panda



Rodriguez T. Acta Reumatol Port 2014

^{18}F -PET w sarkoidozie

- Ocena aktywności
- Monitorowanie
- Poszukiwanie ognisk pozapłucnych
- Poszukiwanie optymalnego miejsca do biopsji



Wstępna diagnostyka

- Wywiad
- Badanie fizykalne
- RTG
- Spirometria DLCO
- Morfologia
- Badania biochemiczne (Ca²⁺, enzymy wątrobowe, mocznik, kreatynina)
- Mocz b. ogólne
- EKG
- Okulista
- OT

Podsumowanie

- Sarkoidoza pozostaje chorobą o nieznannej etiologii
- Należy od najczęstszych chorób śródmiąższowych
- Podstawą diagnostyki są techniki bronchoskopowe a w szczególności EBUS-TBNA