

SARKOIDÓZA – NEMOC MNOHA TVÁŘÍ

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



**Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP,
a kolektiv**

SARKOIDÓZA

NEMOC MNOHA TVÁŘÍ

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Vítězslav Kolek, 2019

© Maxdorf, 2019

Illustrations © Maxdorf, 2019

Cover layout © Maxdorf, 2019

Cover photo © iStockphoto.com / Antiv3D

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Mgr. Zuzana Samohylová, Ing. Veronika Pátková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., Mgr. Veronika Mrázová**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-628-3

AUTOR

- Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., FCCP, Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

HLAVNÍ SPOLUAUTORKA

- MUDr. Monika Žurková, Ph.D., Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Renáta Aiglová, I. interní klinika kardiologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Jan Anton, Pneumologická klinika 1. LF UK Thomayerova nemocnice, Praha
- MUDr. Barbora Bábková, Oční klinika LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Karel Balihar, Ph.D., I. interní klinika LF UK a FN Plzeň
- MUDr. Radka Bittenglová, Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň
- MUDr. Martina Doubková, Ph.D., Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
- Prof. MUDr. Miroslav Heřman, Ph.D., Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., III interní klinika — nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
- Ing. Jan Hrdý, HS Computers, Valašské Meziříčí
- PhDr. Lia Hubáčková, Oddělení klinické psychologie, FN Olomouc
- Amit Kishore, Ph.D., M.Sc., Ústav patologické fyziologie LF UP v Olomouci
- Doc. MUDr. Pavel Koranda, Ph.D., Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc
- Doc. Ing. Eva Kriegová, Dr., Ústav imunologie LF UP v Olomouci
- Prof. RNDr. Karel Lenhart, DrSc., Ústav biologie LF UP v Olomouci
- MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D., Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
- Prof. Dr. med. Joachim Müller-Quernheim, Department of Pneumology Medical University Hospital Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Germany
- Doc. Mgr. Kateřina Neumannová, Ph.D., Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury UP v Olomouci
- MUDr. Barbora Pastorová, Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc., Klinika pneumologie a ftizeologie, LF UK a FN Plzeň
- Prof. MUDr. Martin Petřek, CSc., Ústav patologické fyziologie LF UP v Olomouci
- Mgr. Kateřina Sikorová, Ústav patologické fyziologie LF UP v Olomouci
- MUDr. Vladimíra Sládková, Ph.D., Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Ilja Stříž, CSc., Oddělení klinické imunologie, IKEM Praha
- Doc. MUDr. et MVDr. Jozef Škarda, Ph.D., Ph.D., Ústav klinické a molekulární patologie LF UP v Olomouci
- MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., Pneumologická klinika 1. LF UK Thomayerova nemocnice, Praha
- Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika kardiologická LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Tomáš Tichý, Ústav klinické a molekulární patologie LF UP v Olomouci
- Prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., Pneumologická klinika 1. LF UK Thomayerova nemocnice, Praha
- MUDr. Lucie Zdrhová, I. Interní klinika LF UK a FN Plzeň
- MUDr. Lýdia Žarnayová, Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc
- MUDr. Martin Žurek, Ph.D., III interní klinika — nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

RECENZENT

- Doc. MUDr. Robert Vyšehradský, CSc., Klinika pneumologie a ftizeologie Jesseniova lékařská fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislavě

PODĚKOVÁNÍ

Poděkování za sepsání publikace patří všem, kteří se na ní podíleli, ale i těm, kteří mě k poznávání sarkoidózy přivedli. Byl to můj přednosta doc. MUDr. L. Říha, který mi pomohl se získáním dat pro první publikaci. Dále prof. MUDr. J. Dušek, Ph.D., který mě zasvěcoval do mikromorfologie, doc. MUDr. A. Bártová, CSc., a prof. RNDr. K. Lenhart, CSc., s nimiž jsme zahájili první genetické studie. Doc. MUDr. V. Votava, CSc., mi rád sděloval své klinické zkušenosti a doc. MUDr. L. Levinský mi dal doporučení na první zahraniční cestu. Na tuto cestu mě pozval prof. G. James a do asociace WASOG mě přijal prof. G. Rizzato, seznámil mě také s prof. Martinettiovou, se kterou jsme realizovali genetickou mapu sarkoidózy. Prof. O. Sharma mi později umožnil první kontakt s americkými kolegy. Nejvíce vlastních prací vzniklo ve spolupráci s prof. M. Petřekem, CSc., a později s doc. RNDr. E. Kriegovou, Ph.D. V poslední době navazuje na tuto činnost hlavně MUDr. M. Žurková, Ph.D., a také další lékaři naší kliniky.

Poděkování však patří především mé rodině za podporu a toleranci po všechen čas, který jsem místo jim a přátelům věnoval sarkoidóze a sepsání knihy o ní.

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

PŘEDMLUVA

Otevřeli jste rozsáhlou, podrobnou a zajímavě strukturovanou publikaci širokého autorského kolektivu vedeného prof. Vítězslavem Kolkem o jedné nemoci – o sarkoidóze – nemoci mnoha tváří. O málokteré nemoci je dnes možné napsat tak rozsáhlý zajímavý a čtivý text. Sarkoidóza je systémové onemocnění s mnoha orgánovými projevy, mezi kterými dominuje problematika plicní.

Texty o sarkoidóze v učebnicích vnitřního lékařství i pneumologie bývají stručné. Proto nejen pneumology, ale i lékaře mnoha dalších oborů může zaujmout publikace o nemoci stále nejasného původu, dlouhé historie poznávání, variabilních projevů a přesto většinou s úspěšnou léčbou. Z hlediska pneumologa i internisty lze text přečíst od začátku do konce a poučit se na příkladu sarkoidózy o vývoji zajímavé oblasti medicíny. Z hlediska mnoha oborů je možné knihu uložit do knihovny a sáhnout po ní, když na sarkoidózu pomyslíme, a to je překvapivě často i při mimoplicních projevech – očních, kožních, kardiovaskulárních, neurologických, kostních, urogenitálních, endokrinních či gastroenterologických. Rovněž s diagnostickými metodami a terapeutickými postupy u sarkoidózy mohou v dokumentaci pacientů i při vyšetřování přijít do styku lékaři praktičtí i lékaři mnoha dalších oborů. Výrazně se problematika dotýká zobrazovacích metod, ale i chirurgických oborů. Znat něco o terapii sarkoidózy je vhodné i kvůli vedlejším účinkům léčby a interakcím léků. I kapitola o diferenciální diagnostice je důležitá nejen pro pneumology ale i pro další obory. Po knize určitě sáhnou z mnoha důvodů i posudkoví lékaři.

Přeji Vám zajímavé poučení při čtení textu i prohlížení bohaté obrazové dokumentace. Po přečtení knihy si určitě položíte otázku, jak dlouhý čas bude ještě medicína potřebovat, než objasní příčinu této zajímavé a vážné nemoci. Myslím, že už to dlouho trvat nebude.

*Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda ČLS JEP*

OBSAH

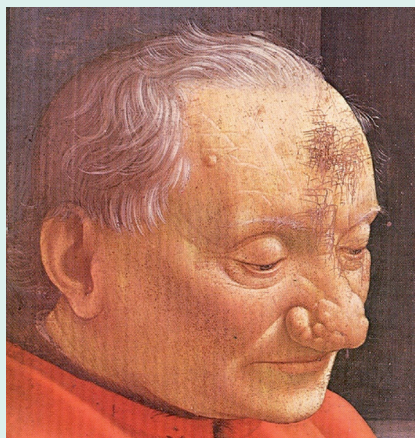
Poděkování	6
Předmluva	7
Tváře sarkoidózy	12
Úvod	14
1 Sarkoidóza a její definice	16
<i>Vítězslav Kolek</i>	
2 Sarkoidóza z historického pohledu	19
<i>Vítězslav Kolek</i>	
3 Názory na etiologii sarkoidózy	24
<i>Vítězslav Kolek</i>	
3.1 Predispozice	24
3.2 Hypotetické vyvolávající agens	27
4 Mikromorfologické nálezy u sarkoidózy	34
<i>Vítězslav Kolek, Tomáš Tichý, Jozef Škarda</i>	
4.1 Smysl a význam granulomu	35
4.2 Vývojové fáze granulomu	35
4.3 Klasifikace granulomů	37
4.4 Mikromorfologie sarkoidního granulomu	38
4.5 Buněčné populace sarkoidního granulomu	39
4.6 Tělíška v sarkoidním granulomu	43
4.7 Obrazová dokumentace — mikromorfologické nálezy granulomů	44
4.8 Zvířecí modely granulomu	44
5 Epidemiologie sarkoidózy	56
<i>Vítězslav Kolek</i>	
5.1 Epidemiologie sarkoidózy ve světě	56
5.2 Epidemiologie sarkoidózy na našem území	62
5.3 Další faktory výskytu sarkoidózy	65
6 Věkové aspekty sarkoidózy	68
<i>Vítězslav Kolek, Barbora Pastorová, Monika Žurková</i>	
6.1 Věk nemocných v zahraničních studiích	68
6.2 Věk nemocných v českých studiích	69

7	Genetické aspekty sarkoidózy	71
	<i>Martin Petřek, Vítězslav Kolek, Karel Lenhart</i>	
7.1	Tradiční genetický pohled na sarkoidózu	71
7.2	Moderní koncepty genetiky sarkoidózy z pohledu genetiky	79
8	Imunologické mechanismy v patogenezi sarkoidózy	87
	<i>Ilja Stříž, Eva Kriegová</i>	
8.1	Buňky přirozené imunity	88
8.2	Buňky adaptivní imunity	94
8.3	Úloha cytokinů u sarkoidózy	97
8.4	Úloha interakcí imunitních buněk v patogenezi sarkoidózy	102
8.5	Imunologické aspekty – závěry pro praxi	105
8.6	Úloha chemokinového systému	105
9	Klinické projevy sarkoidózy	111
	<i>Vítězslav Kolek, Monika Žurková, Renáta Aiglová, Barbora Bábková, Pavel Horák, Vladimíra Sládková, Miloš Táborský, Martin Žurek</i>	
9.1	Formy onemocnění	111
9.2	Orgánové projevy sarkoidózy	113
9.3	Sarkoidóza dýchacího ústrojí	115
9.4	Mimoplicní sarkoidóza	118
9.5	Klinické projevy sarkoidózy v naší populaci	137
10	Sarkoidóza v různých fázích života / v různých životních situacích	139
	<i>Vítězslav Kolek, Monika Žurková</i>	
11	Průběh a prognóza sarkoidózy	143
	<i>Vítězslav Kolek</i>	
12	Vyšetřovací metody u sarkoidózy	146
	<i>Vítězslav Kolek, Miroslav Heřman, Pavel Koranda, Miloš Táborský, Vladimíra Sládková, Barbora Bábková, Monika Žurková</i>	
12.1	Anamnéza a fyzikální vyšetření	147
12.2	Vyšetření krve u sarkoidózy	148
12.3	Funkční vyšetření plic	153
12.4	Kožní testy	156
12.5	Radiologické zobrazovací metody sarkoidózy	156
12.6	Radionuklidové metody u sarkoidózy	187
12.7	Vyšetřovací metody u mimoplicní sarkoidózy	197
12.8	Bronchoskopie u sarkoidózy	222
12.9	Vyšetřování kondenzátu vydechaného vzduchu	232
13	Provádění biopsie u sarkoidózy	234
	<i>Vítězslav Kolek, Miloš Táborský, Renáta Aiglová</i>	
13.1	Biopsie prováděné z bronchů, plic a nitrohručních uzlin	235
13.2	Biopsie prováděné z jiných orgánů	240

14	Vyšetřovací algoritmus u sarkoidózy	244
	<i>Vítězslav Kolek</i>	
15	Kveimův antigen – historická diagnostická metoda	247
	<i>Vítězslav Kolek</i>	
16	Pojem aktivita sarkoidózy	248
	<i>Vítězslav Kolek</i>	
17	Léčba sarkoidózy	252
	<i>Vítězslav Kolek, Monika Žurková, Renáta Aiglová, Barbora Bábková, Vladimíra Sládková, Miloš Táborský</i>	
17.1	Historické poznámky	252
17.2	Principy léčby	252
17.3	Léčebná schémata plicní sarkoidózy	254
17.4	Systémové kortikosteroidy – léčby I. linie	256
17.5	Inhalační kortikosteroidy	258
17.6	Kortikosteroidy šetřící léky – léčba II. linie	260
17.7	Biologická léčba – léčba III. linie	264
17.8	Jiné léky zasahující do cytokinové sítě	267
17.9	Farmakologická a nefarmakologická léčba specifických situací	270
17.10	Léčba mimoplicní sarkoidózy	274
18	Plicní rehabilitace u pacientů se sarkoidózou	283
	<i>Kateřina Neumannová</i>	
18.1	Vstupní vyšetření před zahájením plicní rehabilitace	284
18.2	Edukace	287
18.3	Pohybová léčba – vytrvalostní a silový trénink	287
18.4	Respirační fyzioterapie	288
18.5	Měkké a mobilizační techniky	289
18.6	Ostatní fyzioterapeutické koncepty	289
18.7	Nutrice, psychosociální podpora a ergoterapie	289
19	Diferenciální diagnostika	291
	<i>Vítězslav Kolek, Joachim Müller-Quernheim, Martina Vašáková, Martina Šterclová</i>	
19.1	Diferenciální diagnostika granulomatózních procesů	291
19.2	Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů	298
19.3	Diferenciální diagnostika lymfadenopatií	304
19.4	Diferenciální diagnostika kožních lézí	306
20	Vztahy sarkoidózy a jiných nemocí	308
	<i>Vítězslav Kolek, Miloš Pešek, Karel Balihar, Radka Bittenglová, Lucie Zdrhová</i>	
20.1	Sarkoidóza a nádory	308
20.2	Sarkoidóza a asthma bronchiale	309
20.3	Sarkoidóza a chronická obstrukční plicní nemoc	309
20.4	Sarkoidóza a tuberkulóza	310
20.5	Sarkoidóza a lepra	311
20.6	Sarkoidóza a gastroezofageální reflux	311

21	Posuzování pracovní schopnosti u nemocných sarkoidózou	315
	<i>Vítězslav Kolek</i>	
22	Psychické problémy pacientů se sarkoidózou	316
	<i>Lia Hubáčková</i>	
22.1	Únava.	317
22.2	Deprese a anxieta	318
22.3	Vlastní zkušenosti s psychoterapií pacientů se sarkoidózou.	318
23	Nemoc z pohledu pacienta	322
	<i>Vítězslav Kolek, Jan Hrdý</i>	
23.1	Dotek smrti	323
23.2	Odpovědi na dotazy pacientů	327
24	Kazuistiky sarkoidózy	329
	<i>Vítězslav Kolek, Monika Žurková, Lýdia Žamayová, Martina Šterclová, Martina Vašáková, Jan Anton</i>	
25	Závěr	346
	<i>Vítězslav Kolek</i>	
	Literatura	347
	Přehled použitých zkratk	410
	Seznam obrázků	413
	Medailonky autorů	416
	Rejstřík	431

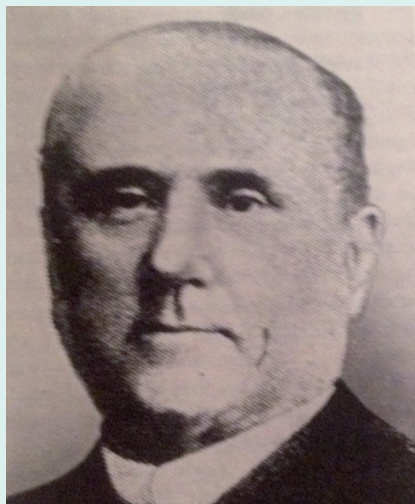
TVÁŘE SARKOIDÓZY



Obr. 1 D. Ghirlandaio: Stařec 1449–1494



Obr. 2 J. Hutchinson: Mrs. Mortimer 1895



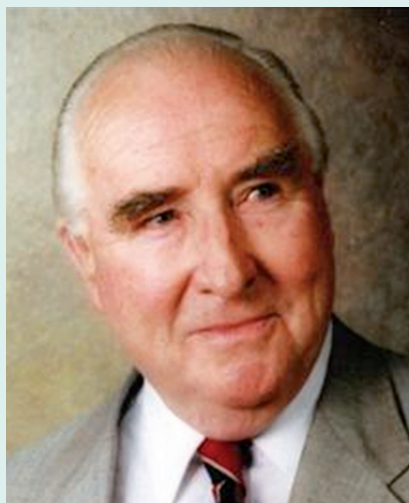
Obr. 3 Ernest Besnier 1831–1909



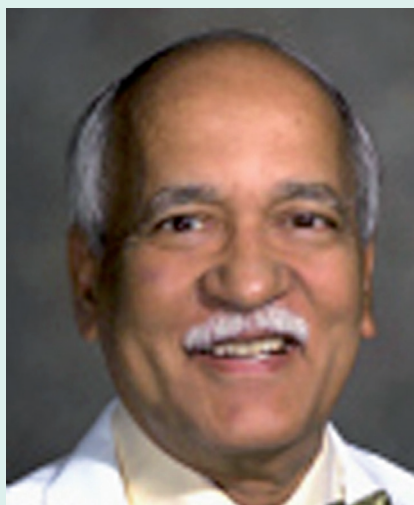
Obr. 4 Caesar P. M. Boeck 1845–1917



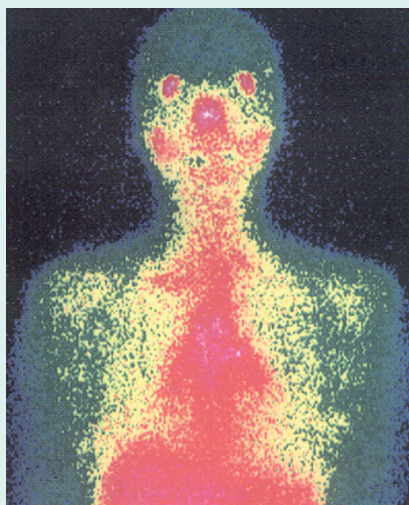
Obr. 5 Jörgen Schaumann 1879–1953



Obr. 6 David Geraint James 1922–2010



Obr. 7 Om P. Sharma 1936–2012



Obr. 8 Galliový sken: Sulavikův syndrom Lamb-
da-Panda 1990

ÚVOD

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění s mnohotvárnými klinickými a imunologickými projevy. Zůstává jedním z nejzáhadnějších onemocnění s nejasnou příčinou vzniku, přestože její histologický obraz – nekaseifikující epitelioidní granulom – je znám již přes sto let. Mnohotvárnost jejích projevů je v medicíně výjimečná a různé fenotypy mnohdy brání koncepčnějšímu přístupu k výzkumu, diagnostice i léčbě. Výskyt nemoci je celosvětový a podle kvalifikovaného odhadu sarkoidózou trpí asi 1,3 milionů lidí. Nejčastěji postihuje Afroameričany a severské evropské národy. Méně častá je v Japonsku, Indii a Jižní Americe, velmi málo víme o nemoci na africkém kontinentu a teprve v posledních letech se objevují populační studie z Číny. Zatímco v evropské populaci má nemoc většinou příznivý průběh s trvalým poškozením jen menšího počtu nemocných, u černochů probíhá nepříznivě, často invalidizuje a bývá příčinou smrti.

Sarkoidóza je typicky interdisciplinárním problémem. Zabývají se jí především pneumologové, zajímá imunology a genetiky, setkávají se s ní ale také internisté, neurologové, dermatologové, revmatologové nebo praktičtí lékaři. S nemocí aktivně bojují i sami pacienti, kteří se sdružují do národních a mezinárodních patientských organizací. Problematika sarkoidózy přitahuje trvale pozornost mnoha vědeckých týmů, které studují molekulárně biologické zákonitosti granulomatózního zánětu a vyšetřují genetický materiál nemocných s cílem nalézt specifické změny, které by mohly být cílem personalizované léčby.

Objevily se novější teorie patogeneze zánětlivých pochodů vedoucích ke vzniku granulomu, ale přesto se již nepředpokládá, že existuje sjednocující etiologický faktor nemoci. Spíše se hovoří pouze o specifické reakci na různé noxy, které přetrvávají v organismu delší dobu. Některé exogenní stimuly jsou již známy. Je to např. expozice křemíkovému a hydrokarbonovému prachu, nádorová onemocnění a v poslední době především nové léky z kategorie biologické léčby a imuno-onkoterapie. V těchto situacích vznikají tzv. sarkoidní reakce, jejichž odlišení od sarkoidózy jako nemoci není zcela zřejmé. Sarkoidózu charakterizuje neobvyklá pestrost klinických projevů, které mohou postihnout téměř každý orgán a připomínají řadu jiných nemocí. V každodenní praxi to přináší řadu problémů při diferenciální diagnostice, kde se využívá moderních zobrazovacích metod, bronchologických technik a laboratorních biomarkerů. V terapii zůstaly lékem volby systémové kortikosteroidy, léčebná strategie se však v poslední době

změnila a v rámci alternativních postupů se využívají imunosupresiva a především léčba biologicky cílená.

V roce 1998 jsme s více autory sepsali komplexně zaměřenou publikaci „Sarkoidóza – známé a neznámé“. Od té doby vyvstala potřeba předložit monografii s moderními poznatky o sarkoidóze na základě zahraničních i vlastních klinických zkušeností a aktuální výzkumné práce. Chtěl bych tímto s úctou poděkovat všem kolegům – specialistům různého zaměření, kteří přijali účast na této komplexní, až encyklopedicky pojaté monografii. Naším společným cílem bylo podat aktuální informace pro lékaře všech specializací a také pro vědecké pracovníky, kteří se mohou se sarkoidózou ve své praxi nebo laboratoři setkat.

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

1 SARKOIDÓZA A JEJÍ DEFINICE

Vítězslav Kolek

Sarkoidóza byla od samého začátku spojována s existencí nekaseifikujícího granulomu, nicméně byla dlouho považována za formu tuberkulózy. Moderní koncepte samostatné nozologické jednotky byla koncipována v 80. letech minulého století. Sarkoidóza je od té doby charakterizována jako systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie s akumulací imunokompetentních buněk (T lymfocytů a makrofágů) v místě aktivního zánětu (*Thomas a Hunninghake* 1987). Přestože převažují plicní projevy, může proces postihnout prakticky každý orgán a symptomatologie je někdy velmi pestrá. Na základě uznávané koncepce (*Hunninghake a spol.* 1979) lze sarkoidózu morfologicky charakterizovat především lymfocytární alveolitidou a systémovou tvorbou nekaseifikujících epitelioidních granulomů. Během nemoci dochází k významným imunologickým odchylkám, jejichž mechanismy nejsou zatím objasněny, ale mají jistě důležitý patogenetický význam. Z imunologického pohledu je proto možné sarkoidózu považovat za abnormální imunitní reakci na neznámou noxu antigenní povahy (*James a Williams* 1985).

Při systematickém zařazování mezi jiné klinické nozologické jednotky činí sarkoidóza poněkud problémy. V platné desáté revizi mezinárodní klasifikace nemocí ji najdeme ve skupině „Některé poruchy mechanismu imunity“ pod kódem D 86.0 až D 86.9. Do této kategorie byly kromě sarkoidózy zařazeny především imunodeficitní stavy, s nimiž má sarkoidóza velmi málo společného. Mezi formami nemoci můžeme klasifikovat samostatným kódem sarkoidózu plic, uzlin kůže a jiných/kombinovaných lokalizací. Změnu přinese jedenáctá revize mezinárodní klasifikace nemocí – vyšla v roce 2018 a bude platná od roku 2022.

Z patologickoanatomického hlediska bývá zařazována mezi dosti nevyhraněnou skupinu granulomatóz. V moderní pneumologické literatuře se nejčastěji používá zařazení mezi rozsáhlou skupinu intersticiálních plicních procesů s podobnými klinickými, radiologickými a funkčními projevy. Název pochází z řeckých slov *sark* (maso) a *oid* (podobný) a vychází vlastně z prvního patologickoanatomického popisu řezu sarkoidní tkáně.

Morfologická definice sarkoidního granulomu byla navržena *Scaddingem a Mitchellem* (1985): „Sarkoidóza je nemoc charakterizovaná granulomy z epitelioidních buněk ve více postižených orgánech nebo tkáních. V granulomech nedochází ke kaseifikaci, ačkoliv fibrinoidní nekróza může být v jejich centru přítomna. Granulomy vedou k úplné rezoluci nebo k hyalinní fibróze.“

Současné nároky na charakterizaci nozologické jednotky předpokládají klinický popis, specifikaci strukturálních nebo funkčních změn a určení příčiny nemoci, což stále u sarkoidózy není možné splnit. Od 70. let byla proto postupně zpracovávána popisná definice sarkoidózy, která by nemoc objektivně charakterizovala a vyčlenila od jiných jednotek s použitím obecně uznávaných vyšetřovacích metod. Tak vznikla **deskriptivní definice sarkoidózy**, která byla přijata na Světové konferenci v Kjótu v roce 1991 (*Yamamoto a spol.* 1991). Tato definice charakterizovala sarkoidózu jako onemocnění neznámé příčiny, obvykle postihující dospělé pacienty mladého nebo středního věku. Zmiňovala základní laboratorní projevy nemoci, průběh nemoci a doporučené diagnostické metody a léčbu. V definici se ještě objevila tehdy používaná galliová scintigrafie a test Kveimovým antigenem, které už dnes nejsou relevantní. Novější kritéria byla upřesňována především podle aktuálně používaných diagnostických technik a nových názorů na etiopatogenezi. V roce 1999 tak bylo přijato **společné prohlášení Americké hrudní společnosti (ATS), Evropské respirační společnosti (ERS) a Světové asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních onemocnění (WASOG)**, které se opírá o 331 citací odborné literatury (Statement on sarcoidosis, 1999). Definice byla upravena následovně:

KONSENZUÁLNÍ DEFINICE SARKOIDÓZY

- „Sarkoidóza je systémové onemocnění neznámé příčiny (neznámých příčin). Obvykle postihuje pacienty mladého nebo středního věku a často se projevuje jako oboustranná hilová lymfadenopatie (BHL), plicní infiltrace, oční a kožní léze. Mohou být také postiženy játra, slezina, lymfatické uzliny, slinné žlázy, srdce, nervový systém, svaly, kosti a jiné orgány.
- Diagnóza sarkoidózy je stanovena, když klinické a radiologické nálezy podpoří průkaz nekaseifikujícího epiteloidního granulomu. Granulomy jiných známých příčin a lokální sarkoidní reakce by měly být vyloučeny. Často pozorovanými imunologickými projevy jsou snížení kožní hyperreakivity opožděného typu a zvýšení imunitní odpovědi pomocných T buněk (Th1) v místě postižení. Mohou být zjišťovány cirkulující imunokomplexy spolu se známkami zvýšené reaktivity B buněk.
- Průběh a prognóza mohou korelovat se způsobem vzniku a rozsahem nemoci. Akutní začátek s nodózním erytémem nebo asymptomatická BHL většinou předznamenávají spontánní remisi, zatímco postupný nástup potíží, zvláště s četnějšími mimoplicními lézemi, může být následován rozvojem nevratné progresivní fibrózy plic a jiných orgánů.

Ani tato definice již neodpovídá současným představám. Změnily se věkové aspekty – došlo k posunu do vyšších věkových kategorií, není již tak striktně vyčleňována sarkoidní reakce ze známých příčin, objevují se nové biomarkery a přesněji jsou charakterizovány participující imunokompetentní buňky. Více se také volí termín nenekrotizující než nekaseifikující granulom.

Definice příčiny sarkoidózy neexistuje, takže nelze charakterizovat pojmy, které by upřesňovaly vznik, rizikové faktory, způsob přenosu, prevenci, racionální terapii a další znaky požadované u jednoznačně definované nozologické jednotky. Existuje několik teorií vzniku sarkoidózy, které se mohou lišit i v názoru, zda charakteristické klinické a morfologické projevy vyvolává jedna, nebo více příčin a zda jde o jednu etiopatologickou jednotku, nebo jen o syndrom.

2 SARKOIDÓZA Z HISTORICKÉHO POHLEDU

Vítězslav Kolek

K současným poznatkům o sarkoidóze vedla poměrně dlouhá cesta, kterou lze rozčlenit do čtyř fází (Böttger 1982): fáze popisu dílčích projevů, fáze poznání systémovosti, epidemiologické mapování sarkoidózy a imunologická etapa, která dospěla až do problematiky molekulární biologie a studia podílů funkcí jednotlivých cytokinů, buněčných receptorů a jiných struktur (tab. 2.1). Současnou fází můžeme charakterizovat pokračující koncepcí kompartmentalizované imunitní odpovědi s genetickými studiemi, hledajícími genetické abnormality vhodné k biologicky zaměřené léčbě.

První fáze popisu sarkoidózy jako **izolovaného orgánového onemocnění** začíná prvními zaznamenanými případy *Hutchinsona*. Tento lékař popsal prvního pacienta s kožními lézemi na rukou, revmatismem a nefrolitiázou, kterého vyšetřil v roce 1869. Případ publikoval v roce 1877, stejně jako další dva podobné v letech 1895 a 1900. Přestože uvažoval o souvislosti s tuberkulózou, nazval nemoc lividní papilární psoriázou a dále jmény dvou pacientek (Mortimerové a Mabeyové). **Kožní afekce** měly dobrý, ale obtížně ovlivnitelný průběh a byly přítomny i v obličeji. Identicky je zaznamenal *Besnier*, který je nazval *lupus pernio de la face: synovites fongueuses (scrofulo-tuberculeuses) symétriques des extrémités* (1889). Histologicky popsal chorobu poprvé *Tenneson* (1892) jako variantu lupusu. Priorita přesného popisu se přiznává *Boeckovi* (1897), kterému změny zprvu připomínaly nádor, a ve své publikaci (1907) je nazval mnohočetný benigní kožní sarkoid. Koncem minulého a začátkem našeho století pak byly bez vzájemných souvislostí postupně poznávány dílčí příznaky nemoci na jiných orgánech: *Osler* (1898) popsal **postižení slzných žláz a štítné žlázy**, *Kienbock* (1902), *Kreibich* (1904) a *Jüngling* (1920) popsali **kostní změny**, *Darier a Rous-sy* (1906) podkožní uzly, *Heerfordt* (1909) příznak **uveitidy** (syndrom uveoparotidéální horečky). Je však také třeba zmínit, že jeden z nejčastějších příznaků sarkoidózy – **nodózní erytém** – popsal *Willan* již v roce 1808, samozřejmě bez udání vztahu k sarkoidóze.

Druhou fází poznávání nemoci otevřel *Schaumann*, když ověřil myšlenku, že jde o **systémové onemocnění**. Za tento objev byl poctěn Zambacovou cenou v roce 1914. Ucelenou práci publikoval až v roce 1934 a použil označení benigní lymfogranulomatóza. V roce 1915 dospěli k stejnému závěru o systémovosti nemoci *Kuznitsky a Bittorf*. Název **sarkoidóza** pochází od *Huntera* z roku 1936. Pojem **morbus Besnier-Boeck-Schaumann** zavedl *Pautrier* (1937). V roce

■ **Tabulka 2.1** Historie sarkoidózy v datech

Autor	Klinický projev
1808 – Willan	nodózní erytém
1869 – Hutchinson	lividní papilární psoriáza
1889 – Besnier	lupus pernio
1892 – Tenneson	histologie lupus pernio
1897 – Boeck	mnohočetný kožní sarkoid
1898 – Hutchinson	nemoc Mortimerové
1898 – Osler	postižení slzných žláz a štítné žlázy
1900 – Hutchinson	nemoc Mabeyové
1902 – Kienbock	kostní změny u „syfilitidy“
1904 – Kreibich	kostní změny u lupus pernio
1906 – Darier, Roussy	podkožní uzly
1909 – Heerfordt	uveoparotideální horečka
1914 – Schaumann	benigní lymfogranulomatóza
1915 – Kuznitsky, Bittorf	systémové postižení plic a kůže
1920 – Jüngling	ostitis tuberculosa multiplex cystica
1935 – Nickerson a Williams	kožní test se sarkoidní tkání
1936 – Hunter	sarkoidóza
1937 – Pautrier	nemoc Besniera, Boeck a Schaumanna
1939 – Harrell, Fischer	přítomnost hyperkalcemie
1941 – Kveim	kožní reakce s tkání sleziny
1946 – Löfgren	syndrom akutní sarkoidózy
1954 – Siltzbach	mezinárodní standardizace Kveimova testu
1958 – Wurm	radiologická stadia nemoci
1973 – Liebermann	význam enzymu konvertujícího angiotenzin
1981 – Hunninghake, Crystal	charakteristika nálezu v BALTe
1981 – Line	zavedení galliové scintigrafie
1987 – Thomas, Hunninghake	moderní koncepce kompartmentalizované nemoci
1991 – Yamamoto	popisná definice sarkoidózy
1999 – ATS, ERS, WASOG	konsenzuální definice sarkoidózy

1939 zjistili *Harrell s Fischerem*, že se onemocnění druží s hyperkalcemií. Jeden z nejtypičtějších projevů, *Löfgrenův syndrom*, popsal autor až v roce 1946. Za první zprávy našich autorů lze dle *Votavy* (1985) považovat popisy *Vaška* a *Kollára* z let 1921 a 1943.

Třetí fázi v mapování sarkoidózy byly koordinované **epidemiologické studie** v 60. letech minulého století, které prokázaly, že jde o onemocnění s celosvětovým výskytem. Studie byly realizovány díky nadšené mezinárodní spolupráci, která započala v roce 1958, kdy se v Londýně konala první mezinárodní konference o sarkoidóze jako o samostatné etiopatogenetické jednotce. Sarkoidóza přestala být považována za jednu z forem tuberkulózy, i když domněnky o příbuznosti obou nemocí jsou stále středem zájmu. Trend odkrývání nemoci byl později ovlivněn systémem preventivních prohlídek a zvýšenou informovaností lékařů. V současné době preventivní prohlídky prováděné skiagramem hrudníku již prakticky neexistují a převažuje detekce symptomatických forem onemocnění. Přesto podrobnější epidemiologická data ukazují vesměs nárůst incidence i prevalence. Je jisté, že většinu asymptomatických forem detekovat nelze, a proto se hovoří o sarkoidóze jako o ledovcovém syndromu (*James a Williams* 1985).

Čtvrtá fáze poznávání sarkoidózy znamenala srovnání poznanych klinických příznaků a epidemiologických trendů s nově objevovanými **imunitními změnami**. Z imunologických projevů je zřejmě nejdéle známa kožní hyporeaktivita vůči tuberkulinu. Zásadním přínosem pro imunologickou orientaci diagnostiky byl objev kožní reaktivity se sarkoidní tkání (*Williams a Nickerson* 1935, *Kveim* 1941) a mezinárodní standardizace této tzv. Kveimovy reakce *Siltzbachem* (1954). Nomenklaturu nemoci podle radiologických stadií zavedl *Wurm* v roce 1958. Imunologické odchylky byly sledovány v periferní krvi a později především v bronchoalveolární laváži. Rozvoj imunologických poznatků pomocí **bronchoalveolární laváže** přispěl ke zjištění, že změny postihují prakticky všechny komponenty imunitního systému. Byl poznán diagnostický význam **enzymu konvertujícího angiotenzin** a rozsah aktivní nemoci byl zjišťován především pomocí **galliové scintigrafie**. Postupně byly poznávány funkce jednotlivých populací imunokompetentních buněk ve vztahu ke vzniku a tvorbě granulomu. Byl hodnocen význam spontánně produkovaných cytokinů, z nichž některé aktivují a jiné tlumí zánětlivé reakce.

Současná fáze poznávání sarkoidózy započala moderní koncepcí nemoci jako **kompartmentalizované imunitní reakce** (*Thomas a Hunninghake* 1987), která vysvětlila hyperreaktivitu imunitních buněk v místě zánětu a jejich depleci v krevní periférii. Tato fáze poznávání nemoci je charakterizována dalším zpřesňováním patogeneze nemoci v návaznosti na mezinárodní genetické studie, které hledají geny asociované s nemocí nebo specifické proteiny, které by mohly najít léčebné cíle pro biologicky zaměřenou léčbu. Pomocí metod molekulární biologie se funkce genů, receptorů i solubilních produktů dále upřesňuje.

Poznávání sarkoidózy bylo od 50. let minulého století koordinováno pravidelnými mezinárodními akcemi (tab. 2.2), které se konaly a konají po celém světě

■ **Tabulka 2.2** Světové konference o sarkoidóze

Rok a místo konání	Organizátor konference
1958 – Londýn	D. Geraint James
1960 – Washington	M. Cummings
1963 – Stockholm	S. Löfgren
1966 – Paříž	J. Turiaf
1969 – Praha	L. Levinský
1972 – Tokio	Y. Hosoda
1975 – New York	L. Siltzbach
1978 – Cardiff	W. Jones Williams
1981 – Paříž	J. Chrétien
1984 – Baltimore	C. Jones
1985 – Vídeň	H. Klech
1987 – Miláno	G. Rizzato – založen WASOG
1989 – Lisabon	M. Freitas a Costa
1991 – Kjóto	T. Izumi
1993 – Los Angeles	O. Sharma
1995 – Londýn	R. du Bois
1997 – Essen	U. Costabel
1999 – Kumamoto	M. Ando
2001 – Benátky	M. Bocceri
2002 – Stockholm	O. Selroos
2003 – Siena	N. Rottoli
2005 – Denver	R. Baughman
2006 – Catalina	N. Crimi
2007 – Tokio	Y. Yoshizawa
2008 – Atény	N. M. Siafakas
2009 – Charleston	I. M. Judson
2011 – Maastricht	M. Drent
2012 – Cleveland	D. A. Culver
2013 – Paříž	D. Valeyre
2014 – Kusadasi	Ö. Özdemir
2015 – Sao Paulo	A. C. Pereira
2016 – Gdaňsk	A. Dubaniewicz
2017 – Peking	H. Li
2019 – Jokohama	A. Azuma

a u jejichž zrodu byl **David Geraint James**. Působil na několika anglických a amerických univerzitách a organizoval mnoho mezinárodních kongresů o sarkoidóze. **Gianfranco Rizzato** spolu s prof. Jamesem byli hlavními protagonisty založení **WASOG** (World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, Světové asociace sarkoidózy a jiných granulomatózních nemocí), což proběhlo v Miláně v roce 1987. Byl také založen časopis *Sarcoidosis*, později *Sarcoidosis, Vasculitis and Other Diffuse Lung Disorders*. Prof. James podporoval vznik mnoha národních společností, které se zabývají sarkoidózou. Tyto společnosti jsou velmi aktivní především v Itálii, Spojených státech, Británii, Japonsku, Německu a Skandinávii. Velkou osobností byl i druhý předseda **WASOG** **Om Sharma**, stejně jako jeho následovníci **Robert Baughman** a **Marjolein Drentová**. Současným předsedou je **Dan Culver**.

Kromě světových konferencí **WASOG** se od začátku tohoto tisíciletí konají i sdružené mezinárodní konference o bronchoalveolární laváži, o intersticiálních procesech a sdružené konference **WASOG** s národními společnostmi, jako jsou americká společnost **AASOG** (American Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders) nebo japonská společnost **JSSOG** (Japan Society of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders).

Vkladem české medicíny byla mezinárodní konference konaná v roce 1969 v Praze (*L. Levinský a F. Macholda* 1971). V poslední době narůstá iniciativa, kterou vytvářejí společnosti pacientů trpících sarkoidózou. I tyto společnosti mají tendenci sdružovat se do mezinárodních seskupení a k jejich činnosti patří i publikování odborné literatury určené pacientům.