

MARIUSZ STEFAŃSKI<sup>1</sup>, MARIANNA STEFAŃSKA<sup>2</sup>, KRZYSZTOF BRULIŃSKI<sup>1</sup>

## Etiologia, patogeneza i diagnostyka sarkoidozy – przegląd piśmiennictwa

Etiology, pathogenesis and diagnosis of sarcoidosis – review of the literature

<sup>1</sup>Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych, Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej

### KEYWORDS

sarcoidosis, etiology, diagnosis, noncaseating epithelioid cell granulomas

### SUMMARY

Sarcoidosis is a disease resulting from a specific type of tissue inflammation. It can occur in any organ, but usually it begins in the lungs or the lymph nodes. It may also affect the liver, skin, heart, nervous system and kidneys. Multi-organ location, as well as diversified clinical picture and course are the main reasons for diagnostic difficulties. The diversity involves numerous systemic inflammatory diseases of connective tissue, and bacterial and viral infections. The clinical picture must be mandatorily confirmed by a histopathological examination showing the presence of noncaseating epithelioid cell granulomas. Sarcoidosis occurs most often between 20 and 40 years of age. Women are more exposed to this disease. Furthermore, a family history, in which cases of sarcoidosis are reported, increases the risk of its occurrence. The probable cause of sarcoidosis is the action of a specific environmental factor – a sarcoid factor – on the immune system of genetically predisposed people, but this factor has not yet been found. It was only possible to roughly determine its properties. The subject of the study is a review of literature associated with histopathological and laboratory diagnosis and the outline of imaging methods used currently in the diagnostics of sarcoidosis.

Sarkoidoza jest chorobą wynikającą ze szczególnego rodzaju zapalenia tkanek. Może wystąpić w każdym narządzie, ale zazwyczaj rozpoczyna się w płucach lub węzłach chłonnych. Może mieć również wpływ na wątrobę, skórę, serce, układ nerwowy i nerki. Wielonarządowa lokalizacja, różnorodny obraz i przebieg kliniczny to główne przyczyny trudności diagnostycznych. Różnicowanie obejmuje liczne choroby układowe zapalne tkanki łącznej, zakażenia bakteryjne i wirusowe. Obraz kliniczny musi być obowiązkowo potwierdzony badaniem histopatologicznym wykazującym obecność nieserowaciejących ziarniniaków. Prawdopodobną przyczyną tej choroby jest działanie specyficznego czynnika środowiskowego – czynnika sarkoidalnego – na układ immunologiczny osoby predysponowanej genetycznie, ale czynnika takiego jeszcze nie znaleziono. Udało się jedynie w przybliżeniu określić jego właściwości. Przedmiotem opracowania jest przegląd piśmiennictwa związanego z diagnostyką histopatologiczną i laboratoryjną i zarys stosowanych współcześnie w diagnostyce sarkoidozy metod obrazowania.

Sarkoidoza jest najczęstszą śródmiąższową chorobą płuc, której roczną zapadalność na świecie ocenia się na 1-64

przypadków na 100 000 mieszkańców (1, 2), a w Polsce na 10/100 000/rok. Najwyższą zapadalność obserwuje się w krajach skandynawskich (64/100 000/rok) i wśród Afroamerykanów w USA (35/100 000/rok), najniższą natomiast w Singapurze (0,56/100 000/rok) i Japonii (1/100 000/rok) (3, 4). Choroba może pojawić się nagle i równie szybko zniknąć. Czasem rozwija się stopniowo, a objawy nawracają przez całe życie. W miarę postępowania choroby, w zainfekowanych tkankach pojawiają się mikroskopijne guzy zwane ziarniniakami. W większości przypadków zmiany te ustępują samoistnie. Jednakże czasami nie ustępują, a powstający w ich miejscu stan zapalny przyczynia się do powstawania zwłóknień. Sarkoidoza pojawia się najczęściej pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Bardziej narażone na wystąpienie tej choroby są kobiety. Również historia rodzinna, w której odnotowano przypadki zachorowania na sarkoidozę, zwiększa ryzyko wystąpienia tego schorzenia (5).

Sarkoidozę po raz pierwszy opisał w 1877 roku angielski dermatolog Jonathan Hutchinson, który stwierdził liczne zmiany skórne na stopach i dłoniach jednego chorego (6). Dermatologiczne cechy tej choroby opisywali następnie

Besnier (1899 r.) i Boeck (1899 r.). Boeckowi zawdzięczamy wprowadzenie pojęcia „sarcoid”. Nazwa choroby pochodzi od greckich słów *sark* i *oid*, czyli „mięsoopodobne”. Termin ten odnosi się do sarkoidozy skórnej, której przebiegowi często towarzyszą nieestetyczne wykwity. Jonathan Hutchinson opisał również liczne zmiany w płucach, węzłach chłonnych, śliniankach, kościach, śledzionie i w błonach śluzowych, określając je jako „miliary lupoids”. Wielonarządowy charakter tej choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zajęcia płuc i układu limfatycznego, jako pierwszy przedstawił Schaumann (1917 r.), który określił zmiany skórne i narządowe jako elementy tej samej choroby ogólnoustrojowej. Tak jak wielu innych badaczy Schaumann sądził, że sarkoidoza jest odmianą gruźlicy. Dopiero w latach 60. XX wieku przyjęto nazwę „sarcoidosis”, a chorobę tę zaczęto nazywać chorobą Besniera, Boeck i Schaumanna (BBS). Sven Löfgren w 1946 roku zauważył, że we wczesnej fazie sarkoidozy może występować obustronne powiększenie węzłów wnek płuc, rumień guzowaty, podwyższona ciepłota ciała i zmiany w dużych stawach. Łączne występowanie w/w objawów nazwano zespołem Löfgrena (6).

### PRZYCZYNY SARKOIDOZY

Prawdopodobną przyczyną sarkoidozy jest działanie specyficznego czynnika środowiskowego (czynnika sarkoidalnego) na układ immunologiczny osoby predysponowanej genetycznie, ale czynnika takiego jeszcze nie znaleziono. Udało się jedynie orientacyjnie określić jego przybliżone właściwości (7). Czynniki sarkoidalne charakteryzuje słaba rozpuszczalność i słaba podatność na degradację (enzymami wewnątrzkomórkowymi, kwasami, wysoką temperaturą, rozpuszczalnikami organicznymi, neutralnymi detergentami), co sugeruje, że może być to białko zdolne do przetrwania wewnątrz makrofagów, wywołujące przewlekłą stymulację. Czynniki sarkoidalne charakteryzuje immunogenność, czyli zdolność do wywoływania oligoklonalnej proliferacji limfocytów T CD<sup>+</sup>. Omawiany czynnik jest promotorem (przynajmniej w początkowej fazie choroby) zapalenia z przewagą limfocytów Th1. Skutkuje to wzrostem aktywności takich cytokin jak: IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  nad grupą cytokin Th2 zależną (IL-4, IL-13, IL-10, TGF- $\beta$ ). Ponadto czynnik ten może indukować tworzenie ziarniny złożonej z komórek nabłonkowatych i olbrzymich z udziałem limfocytów T – głównie CD<sup>+</sup> (8). Mówiąc o uwarunkowaniach genetycznych, należy stwierdzić, że obecność niektórych alleli wpływa na zwiększoną podatność na występowanie sarkoidozy. Są to allele HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-DR9, HLA-DR12, HLA-DR14, HLA-DR15, HLA-DR17, HLA-DPB1, HLA-DQB1 (9, 10). Opisano również allele odpowiedzialne za działania ochronne: HLA-DR1, HLA-DR4 (11, 12). Badania nad związkiem cząsteczek układu HLA z występowaniem i przebiegiem sarkoidozy prowadzą do interesujących wniosków. W populacji skandynawskiej haplotyp HLA-DR17 wiąże się z ostrą formą sarkoidozy, a HLA-DR14 i HLA-DR15 z przebiegiem przewlekłym (12). Postać pozapłucna w populacji włoskiej jest kojarzona z haplotypem HLA-B22 (11, 13).

Wiele danych o etiologii sarkoidozy dostarczyło amerykańskie badanie ACCES (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis). Przebadano 704 chorych ze świeżo rozpoznaną, potwierdzoną histopatologicznie sarkoidozą i tyle samo losowo wytypowanych osób niechorujących na sarkoidozę, dobranych pod względem wieku, płci, rasy, i miejsca zamieszkania (grupa kontrolna). Badano rolę czynników zawodowych i środowiskowych, występowanie wybranych czynników i genów. Oszacowano, że allel HLA-DRB1\*1101 wiąże się z sarkoidozą rasy czarnej oraz białej i stanowi czynnik ryzyka dla 16% rasy czarnej i 9% rasy białej. W omawianym badaniu wykazano także, że allele HLA klasy II mogą być markerami poszczególnych typów sarkoidozy, np. HLA-DRB1\*0401 wiąże się z zajęciem narządu wzroku u obu ras, a DRB3 z zajęciem szpiku u osób rasy czarnej (12-16). Spośród czynników zakaźnych przebadano prątek gruźlicy, bakterie z gatunku *Propionibacterium* (*P. acnes* i *P. granulosum*), *Borrelia burgdorferi*. Badano również związek między sarkoidozą a infekcjami wirusowymi. Nie potwierdzono związku z infekcją wirusami HHV-8, HCV, CMV, retrowirusem, wirusem Coxsackie B i EBV. Dotychczas nie udowodniono bezpośredniego związku wymienionych czynników zakaźnych z sarkoidozą (16). Badania nad rolą czynników niezakaźnych wskazały na środowisko pracy. Sarkoidoza lub choroby o zbliżonym obrazie klinicznym i histopatologicznym występują stosunkowo często w populacjach narażonych na pyły, gazy, cząstki organiczne. W latach 40. XX wieku wykazano, że przewlekłą chorobę ziarniniakową wywołuje narażenie na działanie berylu. Beryloza ma zbliżony do sarkoidozy obraz kliniczny. W celu różnicowania z sarkoidozą wykonuje się test transformacji blastycznej limfocytów w obecności soli berylu. Grupy zawodowego ryzyka obejmują: pracowników zatrudnionych przy produkcji świetlówek, techników dentystycznych (beryl jest składnikiem materiału używanego do wyrobu mostków i koronek), jubilerów, osoby zatrudnione przy procesach odzysku metali oraz pracujące w przemyśle zbrojeniowym. Sarkoidoza częściej występuje u strażaków. Czynnikiem etiologicznym miałyby być toksyny ulatniające się w wysokich temperaturach. U osób uczestniczących w akcji ratunkowej w World Trade Center 11 września 2001 roku pojawiały się ziarniniaki w płucach i węzłach chłonnych przypominające sarkoidozę (4).

### NIESEROWACIEJĄCE ZIARNINIAKI

Cechą charakterystyczną sarkoidozy jest obecność nieserowaciejących ziarniniaków w wielu tkankach i narządach (płuca, narządy limfatyczne, narząd wzroku, wątroba, serce, układ nerwowy, kości, skóra i inne). Obecność ziarniniaka nabłonkowatokomórkowego jest histopatologicznym warunkiem *sine qua non* każdej postaci sarkoidozy. Ziarniniak jest odgraniczonym, zbitym skupieniem nabłonkowatych histiocytów – wysoko zróżnicowanych jednojądrowych fagocytów – otoczonych zewnętrzną strefą dużych pomocniczych limfocytów T CD4<sup>+</sup>. Histiocyty nabłonkowate charakteryzują się obfitą kwasochłonną cytoplazmą i pęche-

rzykowatymi jądrami. Stwierdza się także obecność wielojądrowych komórek olbrzymich utworzonych przez fuzję makrofagów. Na obwodzie gruzełka występują warstwowo ułożone fibroblasty (18).

Dominującym typem komórek w każdym zapaleniu, a więc i w sarkoidozie, są makrofagi. Prekursorami tych komórek są monocyty krążące we krwi obwodowej, które po upływie około 24 godzin obecności we krwi opuszczają światło naczyń krwionośnych i wędrują w kierunku ogniska zapalnego. Makrofagi w określonych tkankach i narządach pełnią określone funkcje, np. osteoklastów w tkance kostnej, komórek Browicza-Kupffera w wątrobie, makrofagów pęcherzykowych w płucach, komórek mikrogleju w mózgu, histiocytów zatokowych w węzłach chłonnych. Pod wpływem szeregu czynników (IFN- $\gamma$ , endotoksyna) makrofagi mogą ulegać aktywacji, powiększają się i zwiększają swój metabolizm. Aktywowane makrofagi są dużymi komórkami o obfitej cytoplazmie, z pojedynczym, owalnym lub nerkowatego kształtu jądrem komórkowym, zlokalizowanym mimośrodkowo. Pod wpływem kolejnych cytokin i czynników pochodzących od mikroorganizmów nabywają nowe cechy morfologiczne i fizjologiczne, przekształcając się w komórki nabłonkowate.

Komórki nabłonkowate są większe od aktywowanych makrofagów, wielokątne lub nieco wydłużone, przez co przypominają swoim wyglądem komórki nabłonka płaskiego. W porównaniu do makrofagów mają mniejszą zdolność fagocytozy, a ich główną funkcją jest, przypuszczalnie, wydzielanie substancji o charakterze litycznym. Zawierają kwasochłonny cytoplazmę, mają dobrze wykształcony aparat Golgiego, obfitą szorstką siateczkę śródplazmatyczną, liczne fagosomy, mitochondria, lizosomy bogate w enzymy hydrolityczne (hydrolazy, kolagenazy, elastazy, lizozym, defensyny i in.) (18).

Gdy proces zapalny utrzymuje się dłuższy czas, pod wpływem uwalnianych INF- $\gamma$  i IL-4 makrofagi zlewają się ze sobą, tworząc wielojądrowe komórki olbrzymie o średnicy 40-80  $\mu$ m, z obfitą cytoplazmą i licznymi jądrami komórkowymi. Liczba jader może przekraczać kilkaset. Jądra komórkowe mogą być przypadkowo rozmieszczone w cytoplazmie, tworzą skupiska (komórki typu ciał obcych) lub też układają się na obwodzie komórki na kształt podkowy (komórki Langhansa) (18).

## ROZWÓJ ZIARNINIAKÓW SARKOIDALNYCH

Wczesna reakcja sarkoidalna charakteryzuje się nagromadzeniem dużej ilości aktywowanych makrofagów i limfocytów T o fenotypie CD4<sup>+</sup> (8). Zjawisko to dotyczy zarówno płuc, jak i pozapłucnych ognisk procesu zapalno-immunologicznego. Limfocyty Th1 wytwarzają interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukinę 2 (IL-2) i inne cytokiny, które zapoczątkowują proces zapalny (8). Ważną rolę w sarkoidalnym procesie zapalnym odgrywają makrofagi, które stają się źródłem wielu cytokin prozapalnych, takich jak: TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-17 oraz czynników wzrostu (8, 15). Makrofagi są stałym elementem ziarniniaków sarkoidalnych, które składają się z komórek

nabłonkowatych, otoczonych nieregularną warstwą limfocytów T i B. We wszystkich miejscach, w których powstają ziarniniaki, dominują limfocyty CD4<sup>+</sup>, a stosunek limfocytów CD4<sup>+</sup> do CD8<sup>+</sup> może osiągać wartość ponad 10.

W miarę rozwoju fibroblasty proliferują i wytwarzają kolagen, który zastępuje cały gruzełek jako szklista blizna. Czasami w gruzełku można stwierdzić dwie struktury mikroskopowe: ciała gwiazdkowate (ang. *asteroid bodies*) w obrębie komórek olbrzymich oraz tzw. ciała Schaumanna – warstwowe zagęszczenia składające się z wapnia i białek. Wymienione struktury nie są niezbędne do rozpoznania sarkoidozy, bowiem występują również w ziarniniakach innego pochodzenia. Stosunkowo rzadko można w sarkoidozie stwierdzić obecność centralnej martwicy wskazującej na proces zapalny. Typowa dla gruźlicy martwica serowata w sarkoidozie nie występuje. Sarkoidalny proces zapalny wynika z redystrybucji komórek z krwi obwodowej do płuc oraz z miejscowej proliferacji tych komórek. Do cytokin odpowiedzialnych za rekrutację komórek do tkanek należą: IL-8, IL-15, IL-16 i RANTES (ang. *regulation on activation, normal T cell expression and secretion*). Natomiast IL-2 odpowiada za proliferację komórek, działając jako miejscowy czynnik wzrostu dla limfocytów T naciekających parenchymę płuc oraz inne tkanki, w których zachodzi reakcja sarkoidalna (8).

W zapalnej reakcji sarkoidalnej biorą udział cztery rodzaje cytokin (19, 20):

- cytokiny pochodzące z limfocytów Th1: IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-27,
- cytokiny prozapalne: TNF- $\alpha$ , IL-1, GM-CSF, IL-62,
- cytokiny przeciwzapalne: IL-10, transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ),
- cytokiny profibrotyczne: TGF- $\beta$ , czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF), insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1).

Najważniejszymi komórkami, które decydują o rozwoju zapalenia sarkoidalnego, są limfocyty Th1. Zapalenie sarkoidalne obejmuje wiele narządów i tkanek, ale płuca zajęte są aż w 90% przypadków. Limfocyty T znajdują się w tkance śródmiąższowej oraz w przestrzeniach powietrznych. Ziarniniaki sarkoidalne tworzą się w następstwie odpowiedzi na stały bodziec antygenowy. Wyróżniono trzy fazy powstawania ziarniniaków:

- zaangażowanie limfocytów Th1 o fenotypie CD4<sup>+</sup> w następstwie działania komórek prezentujących antygen,
- wydzielanie różnorodnych cytokin prozapalnych i profibrotycznych,
- kumulacja komórek immunokompetentnych w miejscu zapalenia, tj.: płucach, węzłach chłonnych, skórze, wątrobie, śledzionie, śliniankach, sercu, systemie nerwowym, mięśniach.

W pierwszej fazie zapalenia sarkoidalnego proces chorobowy ma charakter odwracalny, ponieważ procesy fibrogenyzy są zahamowane. Limfocyty T wykazują oporność

na apoptozę i dochodzi do ich gromadzenia w tkankach. Ta oporność wynika z zaburzonej aktywności kaspazy-3 i proteazy cysteinylowej, które regulują wewnątrzkomórkowy szlak biochemiczny odpowiadający za apoptozę, czyli programowaną śmierć komórek (8). U części chorych wytwarzają się białka macierzy pozakomórkowej i substancje działające aktywująco na fibroblasty, prowadząc do procesu włóknienia. W narządzie objętym procesem zapalnym ziarniniaki sarkoidalne pozostają w różnej fazie rozwoju, cofania się oraz włóknienia. Nadal brakuje odpowiedzi na pytanie, dlaczego u jednych chorych proces zapalny ma tendencję do przetrwania, podczas gdy u innych cofa się, nawet samoistnie.

Mechanizmy włóknienia są następstwem zaburzonej równowagi między metaloproteinazami MMP-8 i MMP-9 i tkankowymi inhibitorami metaloproteinaz – TIMP-1 oraz nasilonej aktywności makrofagów pęcherzykowych wytwarzających zwiększone ilości fibronektyny i ligandu dla chemokiny CC18 – CCL18 pobudzających produkcję kolagenu przez płucne fibroblasty. Z kolei kolagen w dodatnim sprzężeniu zwrotnym pobudza makrofagi do produkcji CCL18. Ryzyko włóknienia śródmiąższowego potwierdza w badaniu BAL zwiększony odsetek eozynofiliów i neutrofilów, które w wyniku stresu oksydacyjnego, proteolizy i uwalniania toksycznych białek uczestniczą w niekorzystnych zmianach zachodzących w płucach. Cechy włóknienia występują u około 25% chorych (8). Rozpoznanie sarkoidozy opiera się na obrazie klinicznym oraz wykazaniu w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniniaków w zajętych narządach. Aktualnie nie ma jednego zdecydowanie pewnego testu potwierdzającego sarkoidozę. Obecność ziarniniaków tylko w jednym narządzie nie potwierdza jednoznacznie rozpoznania sarkoidozy, konieczne jest wykluczenie innych chorób przebiegających z tworzeniem sarkoidopodobnej ziarniny. W diagnostyce sarkoidozy wykorzystuje się oznaczenie rozmaitych biomarkerów w surowicy krwi oraz w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych – BAL (ang. *bronchoalveolar lavage*) (21). Można tu wymienić: lizozym,  $\beta$ -2 mikroglobulinę, deaminazę adenozy, neopterynę, białko ostrej fazy (hsCRP), TNF- $\alpha$ , rozpuszczalny receptor dla IL-2, prokolagen III, monocytowy czynnik chemotaktyczny (ang. *monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1), proteinowy monocytowy czynnik zapalenia (ang. *macrophage inflammatory protein-1 alpha* – MIP-1 $\alpha$ ). Żaden z wymienionych markerów z uwagi na niezadawalającą czułość i swoistość nie jest obecnie stosowany w diagnostyce sarkoidozy. Z kolei, według Liebermana, który jest prekursorem oznaczania konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme* – ACE) podwyższone stężenia ACE powyżej 35 U/l u dzieci i powyżej 50 U/l u dorosłych mogą świadczyć o aktywności choroby (22). Zwiększona zawartość ACE w surowicy może występować w innych stanach chorobowych (choroba Gauchera, u około 22-75% chorych z berylozą, u około 70% chorych na trąd, u 21-42% chorych z krzemicią, u 17-42% chorych z azbestozą, u 50% chorych z pylicą górników kopalń węgla). Podwyższony poziom

ACE w surowicy wykazywano w nadczynności tarczycy, cukrzycy, marskości wątroby, gruźlicy, zakażeniu wirusem HIV i w zewnątrzpocho dnym alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych (14, 24). W wielośrodkowych badaniach w różnych krajach czułość omawianego badania oceniono na 57%, natomiast swoistość na 90% (23, 24). Czynione są próby rozpoznawania sarkoidozy poprzez oznaczanie populacji komórek progenitorowych (CD34<sup>+</sup>) i wykonywanie testu uwalniania interferonu  $\gamma$  – IGRA w różnicowaniu sarkoidozy płuc i gruźlicy (25).

Sarkoidozę dzieli się na płucną i pozapłucną. W ponad 90% przypadków zmiany są zlokalizowane w klatce piersiowej i obejmują węzły chłonne wnek lub śródpiersia i płuca. Ze względu na przebieg choroby wyróżnia się: postać ostrą, przebiegającą jako zespół Löfgrena, i postać przewlekłą, a czasem też postać nawrotową (4). Powszechnie przyjęty podział radiologiczny, oparty na klasycznym obrazie radiologicznym klatki piersiowej, opracował w połowie XX wieku pulmonolog niemiecki Wurm (4). Klasyfikacja Wurma oparta na klasycznych obrazach radiologicznych jest używana zarówno do badań naukowych, jak i w codziennej praktyce, mimo wprowadzenia do diagnostyki sarkoidozy tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT), wykrywającej z dużą czułością zmiany śródmiąższowe, i dwufazowej tomografii komputerowej, pozwalającej na precyzyjną ocenę węzłów chłonnych. Wydaje się, że istotną rolę w tym względzie odgrywa wysoki koszt badań tomograficznych. Według Wurma wyróżnia się pięć stopni choroby:

- stadium 0 – udowodniona sarkoidoza, prawidłowy obraz radiologiczny (5-10%),
- stadium I (postać węzłowa) – powiększenie węzłów chłonnych wnek płucnych (> 50%),
- stadium II (postać węzłowo-płucna) – powiększone węzły i zmiany w płucach drobnoguzkowe, siateczkowate i smużaste (25%),
- stadium III (postać płucna) – prawidłowy obraz wnek, zaawansowane zmiany płucne o charakterze rozsiewów gruboplamistych, nacieków, zmian guzowatych, włóknienia (10-15%),
- stadium IV – zaawansowane włóknienie płuc.

Do samoistnego ustąpienia zmian może dojść w 55-90% przypadków w stadium I, w 40-70% w stadium II, w 10-20% w stadium III. Jednak u chorych, u których zmiany są w stadium od II do IV, może dojść do włóknienia i związane go z tym procesem rozwoju nadciśnienia płucnego i przewlekłego serca płucnego. Ocena stopnia zaawansowania na podstawie obrazu radiologicznego może być ważnym kryterium w ustalaniu wskazań do leczenia mimo ograniczeń wynikających z faktu, że wynik ujemny klasycznego badania radiologicznego nie wyklucza zmian w mięszu płuca, a powiększenie węzłów chłonnych może być uwidocznione dopiero w badaniu tomograficznym. Dodać należy, że kolejne stopnie: I, II i III nie odzwierciedlają postępu choroby, a ze względu na często bezobjawowy przebieg sarkoidozy część przypadków wykrywa się dopiero w stopniu IV (4, 5, 8). Zmiany w płucach należy różnicować z gruźlicą,

mykobakteriozą, aspergilozą, kryptokokozą histoplazmozą, blastomykozą i pneumocystozą. Podobne zmiany obserwuje się również w alergicznym zapaleniu płuc, w pylicy płuc (berylioza), przy obecności ciała obcego w oskrzelach, w reakcjach polekowych, w limfoidalnym śródmiąższowym zapaleniu płuc, ziarniniaku Wegenera, w zespole Churga-Straussa i w histiocytozie z komórek Langerhansa. Zmiany w węzłach chłonnych muszą być różnicowane z gruźlicą, brucelozą, toksoplazmozą, chorobą kociego pazura, chłoniakami. Reakcja sarkoidalna w regionalnych węzłach chłonnych w przebiegu raka występuje w około 4,4-13,8% (ang. *tumor-related sarcoid reaction*), a tzw. syndrom GLUS (ang. *granulomatous lesions of unknown significance*) uważa się za możliwą przyczynę powstawania 15-20% ziarniniaków o nieustalonej etiologii (26). W badaniach patomorfologicznych wokół takich ziarniniaków dominują jednakże limfocyty B, natomiast w sarkoidozie – limfocyty T. Objawy kliniczne sarkoidozy są najczęściej nieswoiste. U chorych rasy białej dolegliwościami występującymi częściej niż w innych chorobach przypominających w obrazie klinicznym sarkoidozę są: duszność (u około 50% chorych), nietolerancje wysiłku (95,8% chorych), bóle mięśniowe (29%), problemy okulistyczne (zwłaszcza w Japonii – średnio około 25%). Gorączka, jako niespecyficzny objaw występuje nawet u około 32% chorych. Kaszel, bóle mięśniowe, bóle w klatce piersiowej, bóle stawów czy utrata masy ciała nie występują istotnie częściej w sarkoidozie w porównaniu z innymi chorobami. Objawy kliniczne i stopień zajęcia różnych narządów poza klatką piersiową różnią się u chorych rasy białej, Afroamerykanów czy Azjatów (7).

Możliwymi powikłaniami sarkoidozy są:

- uszkodzenia płuc: nieleczona sarkoidoza płuc może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia tkanki znajdującej się pomiędzy pęcherzykami płucnymi, co prowadzi do trudności z oddychaniem,
- uszkodzenia oczu: zapalenie może rozwinąć się w każdej części oka i spowodować utratę wzroku; sarkoidoza może być przyczyną zaćmy lub jaskry,
- uszkodzenia serca: sarkoidoza serca objawiająca się wystąpieniem ziarniaków w mięśniu sercowym może zakłócać sygnały elektryczne napędzające jego bicie; prowadzi to do zaburzeń rytmu serca, a w rzadkich przypadkach do śmierci,
- uszkodzenia nerwów: u niewielkiej liczby osób z sarkoidozą pojawiają się problemy z ośrodkowym układem nerwowym, jeśli ziarniaki utworzą się w mózgu lub rdzeniu kręgowym; zapalenie nerwu twarzowego może spowodować paraliż twarzy.

Diagnostyka sarkoidozy jest trudna, gdyż w swoim początkowym stadium nie daje żadnych objawów. Kiedy jednak te się pojawiają, łatwo pomylić je z objawami charakterystycznymi dla innych schorzeń. Oprócz przeprowadzenia zwykłego badania fizykalnego, które obejmuje analizę szmerów serca oraz płuc, zweryfikowanie zmian skórnych oraz sprawdzenie rozmiarów węzłów chłonnych, lekarz prawdopodobnie

zaleci wykonanie RTG klatki piersiowej, ogólnego badania krwi, badania czynności i pojemności płuc, badanie wzroku, a czasem biopsję węzłów chłonnych.

W stadium III występują zmiany jedynie śródmiąższowe. W stadium IV stwierdza się objawy włóknienia płuc z obrazem plastra miodu, rozstrzeniami z pociągania, retrakcją wnęk (5).

Zajęcie miąższu płuc może powodować zaburzenia funkcji płuc. Do najczęściej występujących należą: zaburzenia typu restrykcyjnego, obniżenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (ang. *carbon monoxide diffusion capacity – D<sub>lCO</sub>*) oraz obniżenie podatności statycznej (ang. *static lung compliance – C<sub>ls</sub>*) (27, 28). Boros i wsp. analizując grupę 830 chorych na sarkoidozę, wykazali, że statystycznie częściej występuje upośledzenie D<sub>lCO</sub> i C<sub>ls</sub> niż obniżenie całkowitej pojemności płuc (ang. *total lung capacity – TLC*) (27-29).

Zajęcie opłucnej w przebiegu sarkoidozy występuje nawet u 10% chorych, ale obecność płynu w opłucnej występuje tylko w 1-3%. Płyn jest zazwyczaj jednostronny z predylekcją do prawej strony. Najczęściej towarzyszy zmianom płucnym w stadium II i III.

W przebiegu sarkoidozy obserwuje się także zajęcie dróg oddechowych: krtani, tchawicy i oskrzeli. Konsekwencją tych zmian są objawy obturacji stwierdzone u 20% chorych. Obturacja dróg oddechowych może wynikać nie tylko z obecności ziarniniaków, ale może być spowodowana uciskiem z zewnątrz przez powiększone węzły chłonne, czy też być wtórna do zaburzeń architektoniki płuc u chorych w stadium włóknienia. U tych chorych częściej niż obturację stwierdza się obniżenie maksymalnych przepływów wydechowych przy małych objętościach (MEF<sub>50%FVC</sub>, MEF<sub>25%FVC</sub>) (30).

Ostatnim elementem układu oddechowego zajęтым w przebiegu sarkoidozy są naczynia płucne. Objawowe zajęcie naczyń płucnych, pod postacią nadciśnienia płucnego, zatorowości płucnej czy ziarniniakowego zapalenia naczyń występuje w 1-4% przypadków (27). Zmiany pozapłucne w sarkoidozie mogą dotyczyć każdego narządu i mieć różny przebieg kliniczny. Zajęcie skóry, wątroby czy śledziony rzadko wymaga leczenia. Nielezione zaś zmiany w sercu i ośrodkowym układzie nerwowym mogą doprowadzić do zgonu chorego. Skóra zajęta jest u 25% chorych. W Europie najczęściej występuje rumień guzowaty. Lokalizuje się on zazwyczaj na powierzchniach wyprostnych podudzi, nad stawami skokowymi lub nadgarstkowymi. Zmiany ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni. Drugą charakterystyczną zmianą dla sarkoidozy jest toczeń odmrozinowy, lokalizujący się najczęściej na twarzy. Jego obecność jest związana z przewlekłym przebiegiem choroby.

Zajęcie narządu wzroku dotyczy 11-83% chorych. Najczęściej zajęta jest błona naczyniowa oka. Nielezione zmiany zapalne mogą spowodować nawet utratę wzroku. Zmiany ziarniniakowe w wątrobie stwierdzone są u 50-80% chorych. Przebieg choroby jest łagodny i rzadko powoduje dysfunkcję narządu. Układ nerwowy zajęty jest u 5-15% chorych. Chorzy prezentują różne objawy. Naj-

częściej zajęte są nerwy czaszkowe: wzrokowy i twarzowy. Inne objawy to: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wodogłowie, guzy mózgu, napady drgawek, zaburzenia psychiatryczne czy też obwodowa neuropatia. Diagnostyka jest trudna i postawienie pewnego rozpoznania wymaga potwierdzenia histopatologicznego zajęcia układu nerwowego, co nie zawsze jest możliwe. Badaniem z wyboru jest rezonans magnetyczny głowy. Pomocne przy rozpoznaniu jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i oznaczenie w nim indeksu limfocytów  $Cd4^+/Cd8^+$  oraz aktywności enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), badanie TKWR płuc, scyntygrafia z galem (31).

Objawowe zajęcie serca występuje u 5% chorych na sarkoidozę. Dane są niedoszacowane, ponieważ pierwszym objawem sarkoidozy może być nagły zgon sercowy. Proces chorobowy najczęściej lokalizuje się w wolnej ścianie lewej komory i przegrodzie międzykomorowej, co w konsekwencji powoduje, że zaburzenia rytmu i przewodzenia są najczęstszym objawem klinicznym. W Japonii diagnozuje się najwięcej sarkoidozy serca – odpowiada ona za połowę zgonów w tej chorobie. Badaniem o największej czułości i swoistości jest obecnie magnetyczny rezonans serca. Nerki są rzadko zajęte w przebiegu sarkoidozy, ale zaburzenia gospodarki wapniowej występujące w sarkoidozie, manifestujące się hiperkalcemią i hiperkalciurią, mogą wtórnie je uszkadzać. Żaden pojedynczy objaw ani badanie nie upoważnia do rozpoznania sarkoidozy. Do rozpoznania potrzebne jest spełnienie jednocześnie kilku warunków. Należą do nich: charakterystyczny obraz kliniczno-radiologiczny, potwierdzenie w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniaków gruźliczopodobnych i wykluczenie innych znanych chorób ziarniniakowych (20). Materiał do badania histopatologicznego pozyskuje się z biopsji zajętego narządu, najbardziej dostępnego do badania. W praktyce najczęstszym badaniem wykonywanym dla pozyskania materiału jest bronchoskopia. Już podczas wykonywania badania można makroskopowo stwierdzić zmiany: miotełkowane drobne naczynia, w błonie śluzowej oskrzeli płaskie żółte tarczki i drobne kremowe lub żółte guzki, poszerzoną ostrogę główną, górnopłatową czy do płata środkowego w przypadku powiększenia węzłów chłonnych (32). Obligatoryjnie pobiera się wycinki nawet z niezmięnionej śluzówki oskrzela (ang. *endobronchial biopsy* – EBB). Costabel uważa, że przy prawidłowym makroskopowo obrazie oskrzeli rozpoznanie uzyskuje się u 40-60% chorych, a w przypadku obecności zmian częstość rozpoznania może sięgać nawet 90% (33). Biopsja przezoskrzelowa (ang. *transbronchial lung biopsy* – TBLB) płuca także powinna być wykonana u każdego chorego, o ile nie ma przeciwwskazań. Wykazano, że nawet w sytuacji, gdy w badaniach obrazowych nie ma zmian w mięszu płuc (stadium I), w badaniu histopatologicznym stwierdzono ziarniaki u 70-80% chorych. Rutynowo zaleca się pobranie 4-5 wycinków. Procedura jest dość bezpieczna. Najczęstszymi powikłaniami są odma opłucnowa i krwawienie. Czułość TBLB oceniana jest na 40-90% (34). Wykonanie zarówno

biopsji śluzówki oskrzela, jak i TBLB zwiększa szansę rozpoznania o 20% (35). Kolejną procedurą dostępną w czasie bronchoskopii jest przezoskrzelowa biopsja węzła chłonnego (ang. *transbronchial needle aspiration* – TBNA). Dzięki rozwojowi endoskopowych technik ultrasonograficznych, wewnątrzoskrzelowej (ang. *endobronchial ultrasonography* – EBUS) i przezprzełykowej (ang. *transesophageal ultrasonography* – EUS), zwiększyła się liczba rozpoznanych uzyskiwanych tą metodą. W badaniu porównującym klasyczne TBNA z EBUS-TBNA stwierdzono wyższą o 30% liczbę rozpoznanych w grupie chorych, którym wykonano EBUS-TBNA (36). W różnych badaniach wyniki diagnostyczne EBUS-TBNA uzyskano w 83-93% przypadków. Nie obserwuje się też istotnych powikłań tej procedury. W przypadku EUS-FNA (ang. *transesophageal ultrasound-guided fine needle aspiration*) diagnostyczne wyniki uzyskano u 82-86% (37). Wydaje się, że ze względu na różną dostępność poszczególnych grup węzłów, preferowaną techniką w diagnostyce sarkoidozy jest jednak EBUS-TBNA.

Chorzy, u których nie udało się za pomocą technik bronchoskopowych uzyskać potwierdzenia histopatologicznego, powinni być kierowani do torakochirurgów, celem wykonania mediastinoskopii lub biopsji płuca metodą wideotorakoskopii. W przypadku zespołu Löfgrena można odstąpić od potwierdzenia histologicznego.

Są sytuacje, kiedy z różnych przyczyn nie możemy uzyskać potwierdzenia histopatologicznego. Na podstawie obrazu kliniczno-radiologicznego oceniono prawdopodobieństwo prawidłowego rozpoznania sarkoidozy w przypadku stadium I na 98%, w stadium II – 89%, w stadium III – 52% i w stadium IV na 23% (20).

Grunewald proponuje u chorych, u których uzyskano niediagnostyczny wynik biopsji, wykonanie BAL-u z oceną indeksu limfocytów  $Cd4^+/Cd8^+$  oraz oceną aktywności ACE dla uprawdopodobnienia rozpoznania sarkoidozy (38). Costabel i Hunninghake natomiast uważają, że ACE ma ograniczoną wartość diagnostyczną i jest raczej przydatny w monitorowaniu przebiegu choroby (20).

Skład komórkowy BAL-u nie jest patognomoniczny dla sarkoidozy. Całkowita liczba komórek może być prawidłowa lub nieznacznie zwiększona. Zazwyczaj prawidłowy jest odsetek komórek kwasochłonnych i neutrofilii. U większości chorych stwierdza się limfocytozę w BAL-u, ale prawidłowa liczba limfocytów nie wyklucza choroby. Największe znaczenie dla sarkoidozy ma wielkość indeksu limfocytów  $Cd4^+/Cd8^+$ . Warunkiem oceny indeksu limfocytów  $Cd4^+/Cd8^+$  jest stwierdzenie co najmniej 15% limfocytów w BAL-u. Oceniono, że indeks limfocytów  $Cd4^+/Cd8^+ > 3,5$  charakteryzuje się co prawda niską czułością, ale wysoką swoistością dla sarkoidozy, osiągającą wartość 96% (33, 37). Znaczenie kliniczne BAL-u ma też swoje ograniczenia. Należy jednak pamiętać, że limfocytoza w BAL-u może występować także w innych chorobach śródmiąższowych: alergicznym zapaleniu pęcherzyków płucnych, niespecyficznym śródmiąższowym zapaleniu płuc, limfocytarnym zapaleniu płuc czy w organizującym się zapaleniu płuc. Natomiast u 10-15%

liczba limfocytów może być w granicach normy. Ocena liczby limfocytów nie jest przydatna w podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych na sarkoidozę. Zarówno chorzy, którzy nie wymagają leczenia, jak i ci, u których ustalono wskazania do leczenia, mieli w BAL-u porównywalną liczbę limfocytów (39).

Po ustaleniu rozpoznania kolejnym krokiem jest ocena rozległości choroby, a następnie ustalenie wskazań do leczenia. U każdego chorego diagnozowanego w kierunku sarkoidozy wykonuje się następujące badania: morfologię, transaminazy, bilirubinę, kreatyninę, poziom wapnia, aktywność ACE, badania USG jamy brzusznej, EKG i badania echokardiograficzne, badanie okulistyczne w lampie szczelinowej i dobową zbiórkę moczu na wapń.

Celem oceny czynności płuc wykonuje się pletyzmografię i ocenę  $D_{LCO}$  oraz 6-minutowy test chodu. U 20% chorych stwierdza się nadreaktywność oskrzeli związaną z obecnością ziarniaków w śluzówce oskrzeli. U 60% chorych zmiany mają charakter restrykcji z towarzyszącym obniżeniem  $D_{LCO}$ .

W zależności od przesłanek klinicznych niektórzy chorzy wymagają bardziej szczegółowych badań. W przypadku objawów klinicznych ze strony OUN wykonywany jest rezonans magnetyczny głowy. W przypadku stwierdzenia zmian w badaniu echokardiograficznym serca lub/i obecności objawów klinicznych ze strony układu krążenia konieczne jest wykonanie badania elektrokardiograficznego metodą Holtera oraz rezonansu magnetycznego serca.

#### KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

Mariusz Stefański  
Oddział Chirurgii Klatki Piersiowej,  
Centrum Pulmonologii  
i Torakochirurgii w Bystrej  
ul. Fałata 2, 43-360 Bystrej  
tel. +48 505-878-557  
mariuszstefansky@gmail.com

#### PIŚMIENNICTWO

- Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M et al.: Epidemiology, demographics and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 197-205.
- Zych D, Krychniak W, Rudzińska H et al.: Próba oceny częstości występowania sarkoidozy w Polsce. *Pneumonol Pol* 1981; 49: 473-480.
- Lazarus A: Sarcoidosis: Epidemiology, etiology, pathogenesis, and genetics. *Dis Mon* 2009; 55: 649-660.
- Piotrowski W: Sarkoidoza. [W:] Antczak A (red.): Wielka Interna. *Pulmonologia. Cz. II. Medical Tribune Polska, Warszawa* 2014: 331-352.
- Kempisty A: Sarkoidoza. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; XXIV(4): 286-294.
- Danbolt N: The historical aspects of sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1958; 34: 245-267.
- Pacholska-Pytlakowska M, Plusa T, From S: Definicja i epidemiologia sarkoidozy. *Wiad Lek* 2011; LXIV: 301-306.
- Grzelewska-Rzymowska I: Sarkoidoza – choroba ogólnoustrojowa. *Alergia – kwartalnik dla lekarzy* 2012; 2: 23-31.
- Semenzato G, Facco M, Agostini C: Immunologic events in the development of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis. [In:] Schwartz MI, King TE (eds.): *Interstitial lung disease. People's Medical Publishing House USA, Shelton Connecticut* 2011: 407-431.
- Schúman M, Reichel P, Müller-Myhsok B et al.: Results from a genome wide search for predisposing in sarcoidosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 840-846.
- Krawczyk A: Genetyczne uwarunkowania sarkoidozy. *Wiad Lek* 2011; LXIV: 301-305.
- Ianuzzi MC, Maliarik M, Rybicki BA: Genetics of sarcoidosis. [In:] Baughman RP (ed.): *Sarcoidosis. Taylor & Francis group, New York, London* 2006: 183-206.
- Ianuzzi MC, Fontana JR: Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011; 305: 391-399.
- Spagnolo P, Cullinan P, du Bois RM: Sarcoidosis. [In:] Schwartz MI, King TE (eds.): *Interstitial lung disease. People's Medical Publishing House USA, Shelton Connecticut* 2011: 433-497.
- Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP et al.: A case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Writing Group. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 139-146.
- Dubaniewicz A, Moszkowska G: Analiza częstości występowania alleli DRB1 DQ u chorych na sarkoidozę i gruźlicę płuc z terenu północnej Polski. *Pneumonol Alergol Pol* 2007; 75: 9-17.
- Thomas PD, Hunninghake GW: Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respr Dis* 1987; 135: 747-760.
- Maitra AS, Kumar V: Płuca i górne drogi oddechowe [W:] Kumar V, Cotran R, Robbins S (red.): *Patologia Robbinsa. Elsevier Urban & Partner, Wrocław* 2007: 538-540.
- Plusa T: Choroby układu oddechowego. *Termedia, Poznań* 2014: 139-151.
- Costabel U, Hunninghake GW: American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
- Laviolette M, La Forge J, Tennina S, Boulet LP: Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1991; 100: 380-384.
- Lieberman J: Evaluation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. *Am J Med* 1975; 59: 365-372.
- Studdy RP, James DG: The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. *Expe-*

rience in twelve centers in six different countries. [In:] Chretien J (ed.): Sarcoidosis and other granulomatous disease. Pergamon, Paris 1983; 332-344. **24.** Zielonka TM, Safianowska A, Dąbrowski AS et al.: Aktywność enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE) w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego jako marker aktywności sarkoidozy. *Diagnostyka Laboratoryjna* 2008; 3: 337-346. **25.** Chelstowska S: Znaczenie oznaczania populacji komórek progenitorowych (CD34+), wskaźnika CD4/CD8 oraz testu IGRA w patogenezie i rozpoznawaniu sarkoidozy. Praca doktorska, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa 2015. **26.** Ziara D, Jastrzębski D, Labus Ł: Postępy w diagnostyce sarkoidozy płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80(4): 355-364. **27.** Boros PW, Enright PL, Quanjer PH et al.: Impaired lung compliance and dLCO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1315-1322. **28.** Kowalski J, Radwan L, Boros P: Zaburzenia czynności układu oddechowego w chorobach śródmiąższowych. [W:] Kowalski J, Koziorowski A, Radwan L (red.): Ocena czynności płuc w chorobach układu oddechowego. Wyd. I. Borgis, Warszawa 2004: 129-145. **29.** Radwan L, Zielonka TM, Maszczyk Z et al.: Zaburzenia czynnościowe u chorych na śródmiąższowe choroby płuc bez cech restrykcji. *Pneumonol Alergol Pol* 1999; 67(5-6): 180-188. **30.** Costabel U, Guzman J, Drent M: Diagnostic approach to sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32: 259-264. **31.** Hoitsma E, Drent M, Sharma OP: A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21<sup>st</sup> century. *Curr Op Pulm Med* 2010; 16: 472-479. **32.** Pirożyński M: Bronchofiberoskopia. Alpha-medica Press, Bielsko Biała 1999. **33.** Costabel U: Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18 (suppl. 32): 56-68. **34.** Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW: Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 20: 109-114. **35.** Parrisch S, Turner JF: Diagnosis of sarcoidosis. *Dis Mon* 2009; 55: 693-703. **36.** Tremblay A, Stather DR, Mav Eachem P et al.: A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography guided transbronchial needle aspiration in patient with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 240-246. **37.** Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J: Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 404-408. **38.** Grunewald J: Clinical aspects and immune reactions in sarcoidosis. *Clin Resp J* 2007; 1: 64-73. **39.** Drent M, Mansour K, Linssen C: Bronchoalveolar lavage insarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; 28(5): 486-495.

nadesłano: 11.04.2016

zaakceptowano do druku: 04.05.2016