

# ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ

Παναγιώτης Αθανασίου  
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία της σαρκοειδωσης αρχίζει με περίοδο παρακολούθησης, καθώς δεν χρειάζονται όλοι οι ασθενείς άμεσα θεραπεία. Για τους ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία τα κορτικοστεροειδή παραμένουν η θεραπεία πρώτης γραμμής. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία, η δόση των κορτικοστεροειδών ελαττώνεται βαθμιαία και εάν είναι δυνατό αυτά διακόπτονται. Σε ασθενείς που έχουν επιδείνωση της νόσου παρά την αγωγή με κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς που έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν είτε μόνοι τους είτε μαζί με τα κορτικοστεροειδή με σκοπό την ελάττωση της δόσολογίας τους. Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες δεύτερης γραμμής που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της σαρκοειδωσης είναι η μεθοτρεξάτη, η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και άλλοι. Οι ασθενείς με σαρκοειδωση θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής κλινικά και εργαστηριακά.

**Λέξεις ευρετηρίου:** σαρκοειδωση, θεραπεία, κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη, κυκλοφωσφαμίδη

## Εισαγωγή

Η σαρκοειδωση είναι μια συστηματική κοκκιωμάτωσης νόσος άγνωστης αιτιολογίας που παρατηρείται σε όλο τον κόσμο με ποικίλουσα επίπτωση και επιπολασμό. Παρά την εκτεταμένη έρευνα που γίνεται με στόχο την ανακάλυψη της αιτιολογίας της, δεν έχει βρεθεί αναγνωρίσιμος παράγοντας που να ευθύνεται για τα κοκκιώματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Λοιμώδεις παράγοντες, χημικοί παράγοντες, φάρμακα, η αλλεργία, η αυτοανοσία και γενετικοί παράγοντες έχουν διερευνηθεί σαν δυνητικές αιτίες. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στην ανακάλυψη ενός λοιμώδους αιτιολογικού παράγοντα. Μελέτες εστίασαν στην προσπάθεια να αποδείξουν ότι η σαρκοειδωση είναι μια εκτροπική μορφή φυματίωσης. Ωστόσο, μέχρι

στιγμής δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις γι' αυτό. Υψηλοί τίτλοι αντισωμάτων κατά διαφόρων ιών έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με σαρκοειδωση. Εναλλακτικά, έχει προταθεί ότι οι μικροοργανισμοί που ανιχνεύονται σε σαρκοειδικό ιστό επιβιώνουν εκεί λόγω της διαταραγμένης ανοσίας. Τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά της νόσου υποδηλώνουν διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται υπεργαμμασφαιριναμία. Η εμφάνιση της σαρκοειδωσης σε μέλη της ίδιας οικογένειας υποδεικνύει ότι στην παθογένεια της νόσου μπορεί να συμμετέχουν και γενετικοί παράγοντες.

## Θεραπεία

Οι περισσότεροι ασθενείς που πάσχουν από σαρκοειδωση έχουν καλή πορεία. Πολλοί παρουσιάζουν αυτόματα ύφεση. Ωστόσο, ένα ποσοστό των ασθενών εμφανίζουν πνευμονική αναπηρία και 10% περίπου καταλήγουν από προοδευτική σαρκοειδωση. Δείκτες χρόνιας συμπτωματικής νόσου είναι η προχωρημένη ακτινολογικά νόσος, η καρδιακή και η νευρολογική προσβολή.

Η απόφαση για τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου. Η εκτίμηση της ενεργότητας συμπεριλαμβάνει την εκτίμηση των συμπτωμάτων και της δυσλειτουργίας των επιμέρους οργάνων. Δεν χρειάζεται άμεση θεραπευτική αγωγή σε όλους τους ασθενείς. Μια περίοδος παρατήρησης με τακτική μέτρηση των δεικτών ενεργότητας της νόσου μπορεί να εκτιμήσει το ρυθμό προόδου της νόσου και να επιτρέψει ενδεχόμενη αυτόματη υποχώρηση να εμφανισθεί.

Η θεραπευτική αγωγή εξαρτάται από τις ειδικές εκδηλώσεις. Η ασυμπτωματική πυλαία λεμφαδενοπάθεια δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία. Πολλοί ασθενείς με πρώιμη ή όψιμη αρθρίτιδα από σαρκοειδωση απαντούν στη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των σαλικυλικών. Η κολχικίνη μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική, ειδικά για την οξεία αρθροπάθεια που οφείλεται στη σαρκοειδωση. Τα κορτικοστεροει-

δή ενδείκνυνται για τη βαριά πνευμονική προσβολή, την ηπατική προσβολή, την υπερασβεστιαμία, την καρδιακή φλεγμονή, τη ραγοειδίτιδα, την προσβολή του νευρικού συστήματος και τη βαριά σαρκοειδωση άλλων οργάνων. Η αποτελεσματικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν έχει επιβεβαιωθεί.

### Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι η κύρια θεραπεία που χορηγείται στη σαρκοειδωση. Η χρήση κορτικοστεροειδών από του στόματος έχει στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την τροποποίηση της δραστηριότητας της νόσου για την πρόληψη βαριάς νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζεται με προσβολή των ζωτικών οργάνων.

Οι περισσότερες μελέτες που αφορούν τη χρήση των κορτικοστεροειδών στη σαρκοειδωση είναι μελέτες περιπτώσεων ή αναδρομικές και όχι προοπτικές και τυχαιοποιημένες. Οι Hunninghake et al (1994) χρησιμοποίησαν ένα λογικό αλγόριθμο για την εκτίμηση της ανάγκης συστηματικής θεραπείας στους ασθενείς με σαρκοειδωση. Ο αλγόριθμος αυτός συμπεριελάμβανε περίοδο παρακολούθησης, σε ασθενείς που έδειχναν σημεία επιδείνωσης θεραπευτική αγωγή με πρεδνιζόνη σε δόση 1 mg/kg/ημέρα για 6 εβδομάδες σταδιακά μειούμενη στις επόμενες 6 εβδομάδες και διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση βελτίωσης ή σταθεροποίησης της νόσου. Για τους ασθενείς που ήταν ήδη υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή ο αλγόριθμος συμπεριελάμβανε περίοδο παρακολούθησης και σταδιακή διακοπή της αγωγής σ' αυτούς που ήταν είτε σταθεροί ή βελτιώθηκαν. Με τη χρήση της μεθόδου αυτής 48% των ασθενών δεν χρειάζονταν θεραπεία.

Αρκετές μελέτες έχουν τυχαία καταλείψει ασθενείς με σαρκοειδωση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή εικονικό φάρμακο. Οι μελέτες που εκτίμησαν το αποτέλεσμα σε περισσότερο από 2 χρόνια δεν έδειξαν σημαντική βελτίωση από κορτικοστεροειδή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πνευμονική νόσο σταδίου II ή III κατά Scadding.

Δεν υπάρχει ομοφωνία όσο αφορά την καλύτερη δόση έναρξης των κορτικοστεροειδών. Αναφέρεται έναρξη θεραπείας με 40 mg πρεδνιζόνης ημερησίως που θεωρείται αρκετή να ελέγξει τον πυρετό. Η δοσολογία μειώνεται σταδιακά ανά 5 mg κάθε 2 εβδομάδες. Χρησιμοποιείται όμως και δόση 1 mg/kg/ημέρα κορτικοστεροειδών μέχρι τη μέγιστη δόση 60 mg. Ασθενείς που βελτιώνονται είναι

υποψήφιοι για βαθμιαία ελάττωση της δοσολογίας σε 0.25 mg/kg/ημέρα κάθε δεύτερη ημέρα, δόση που διατηρείται για τουλάχιστο 6 μήνες. Τα κορτικοστεροειδή κατόπιν ελαττώνονται σταδιακά και εάν είναι δυνατό διακόπτονται τελείως. Ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση ή σταθερή νόσο υπό θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών διατηρούνται στην ίδια δοσολογία, εφόσον δεν εμφανίζουν σημαντικές παρενέργειες. Εάν επιδεινώνονται ή εάν οι παρενέργειες είναι σοβαρές οι ασθενείς μπορεί να θεωρηθούν υποψήφιοι για την προσθήκη θεραπευτικού παράγοντα δεύτερης γραμμής. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν υποτροπή υπό θεραπεία συντήρησης με κορτικοστεροειδή, μπορεί να γίνει έναρξη αγωγής με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης και ίσως θεραπευτικού παράγοντα δεύτερης γραμμής που μπορεί να επιτρέψει την ελάττωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα, αλλά δεν επηρεάζουν την έκβαση, σε ασθενείς με πνευμονική νόσο.

### Θεραπευτική αγωγή με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Η χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων θα πρέπει να γίνεται στους ασθενείς που εμφανίζουν επιδείνωση της νόσου παρά τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή σε αυτούς που χρειάζονται συστηματική θεραπεία αλλά δεν ανέχονται τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε μαζί με κορτικοστεροειδή για την ελάττωση της δοσολογίας τους.

### Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη θεωρείται ο παράγοντας δεύτερης γραμμής εκλογής, ειδικά όταν χρησιμοποιείται για την ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη μεθοτρεξάτη στη σαρκοειδωση. Υπάρχουν, ωστόσο, μελέτες που δείχνουν καλά αποτελέσματα, ειδικά στη δερματική και μυοσκελετική σαρκοειδωση. Η δόση κυμαίνεται από 5-15 mg εβδομαδιαίως. Για την εκδήλωση των αποτελεσμάτων από τη μεθοτρεξάτη μπορεί να χρειασθούν μέχρι και 6 μήνες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου οι ασθενείς διατηρούνται σε αγωγή με κορτικοστεροειδή.

**Κυκλοσπορίνη-Α**

Αναφορές έδειξαν όφελος από την κυκλοσπορίνη-Α στη σαρκοειδωση, αλλά τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες πιο πρόσφατες μελέτες.

**Αζαθειοπρίνη**

Υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι η αζαθειοπρίνη μπορεί να έχει καλά αποτελέσματα στην πνευμονική αλλά και στην εξωπνευμονική φυματίωση, αλλά οι αναφορές αυτές δεν προέρχονται από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

**Χλωροκίνη/Υδροξυχλωροκίνη**

Η χλωροκίνη μπορεί να είναι αποτελεσματική στη θεραπεία των δερματικών εκδηλώσεων της σαρκοειδωσης, της υπερασβεστιαμίας, της υπερασβεστιουρίας και της σαρκοειδωσης του νευρικού συστήματος που δεν ανταποκρίνεται στα στεροειδή. Γενικά, η χλωροκίνη χρησιμοποιείται σε δόση εκκίνησης 500 mg/ημέρα που μπορεί να αυξηθεί μέχρι 1000 mg/ημέρα και να ελαττωθεί μέχρι 250 mg/ημέρα. Η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιείται σε δόση 200-400 mg/ημέρα. Η Βρετανική Εταιρεία Φυματίωσης διενήργησε τη μόνη ελεγχόμενη μελέτη στη χρήση των ανθελονοσιακών στη σαρκοειδωση και διαπίστωσε πρώιμο όφελος στα συμπτώματα της πνευμονικής σαρκοειδωσης, αλλά δεν ανευρέθη σημαντική βελτίωση στην έκβαση της νόσου μετά 6 μήνες θεραπείας.

**Άλλοι παράγοντες**

Άλλοι ανοσοκατασταλτικοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της σαρκοειδωσης, αλλά τα περισσότερα δεδομένα αφορούν μη ελεγχόμενες μελέτες. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται η χλωραμβουκίλη, η κυκλοφωσφαμίδη, τα ρετινοειδή και φάρμακα που αναστέλλουν την απάντηση στον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α).

Η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται κυρίως σαν παράγοντας δεύτερης γραμμής και σε μερικές μελέτες σαν παράγοντας τρίτης γραμμής στη σαρκοειδωση που δεν απαντά στα κορτικοστεροειδή. Φαίνεται να προσφέρει όφελος στη σαρκοειδωση με προσβολή της καρδιάς και του νευρικού συστήματος. Όταν χρησιμοποιείται, δίδεται σε δόση 1-2 mg/kg/ημέρα μέχρι μέγιστη δόση 150 mg/ημέρα. Η θεραπεία διατηρείται για αρκετούς μήνες

πριν τη σταδιακή ελάττωσή της. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης η θεραπεία ώσεως με ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη ανά μήνα για τη σαρκοειδωση του νευρικού συστήματος.

**Συνδυασμός φαρμακευτικών παραγόντων**

Ο συνδυασμός φαρμακευτικών παραγόντων μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σαρκοειδωση, αλλά υπάρχουν λίγες μελέτες με τη χρήση συνδυασμού φαρμακευτικών παραγόντων. Τα περισσότερα σχήματα χρησιμοποιούν κορτικοστεροειδή μαζί με παράγοντα δεύτερης γραμμής. Τα κορτικοστεροειδή κατόπιν διακόπτονται σταδιακά σε 3-6 μήνες ανάλογα με την κλινική κατάσταση της ασθενούς, αφήνοντας τον παράγοντα δεύτερης γραμμής σαν μόνη θεραπεία για τον ασθενή.

**ABSTRACT****Recent therapeutic developments in sarcoidosis**

**Panagiotis Athanassiou**

**Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece**

Therapy of sarcoidosis begins with a period of observation, as not all patients need immediate therapy. For the patients who need therapy corticosteroids are the mainstay therapy for sarcoidosis. In patients responding to therapy the dose of corticosteroids is tapered and if possible discontinued. In patients with disease progression despite therapy with corticosteroids and in those who have may steroid side effects other immunosuppressive agents may be used. These agents can be used alone or as steroid-sparing agents. Second line immunosuppressive agents for the treatment of sarcoidosis are methotrexate, chloroquine and hydroxychloroquine, cyclophosphamide and others. Patients should monitored during therapy.

**BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Agostini C, Fausto A, Semenzato G. New pathogenic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12: 71-76
2. Vourlekis J, Sawyer R, Newman S. Sarcoidosis: developments in etiology, immunology, and therapeutics. *Adv Int Med* 2000, 45: 209-257

3. Hunninghake G, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149: 893-898
4. Gibson G, Prescott R, Muers M, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996, 51: 238-247
5. Spteri M. Inhaled corticosteroids in pulmonary sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1991, 67: 327-329
6. Lower M, Baughman R. Prolonged use of methotrexate in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995, 155: 846-851
7. Wyser C, van Scharwyk E, Alheit B, et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 1371-1376
8. Zic J, Horowitz D, Arzubaga C, King L. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. *Arch Dermatol* 1991, 127: 1034-1040
9. Sharma O. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol* 1998, 55: 1248-1254
10. Demeter S. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids: treatment with cyclophosphamide. *Chest* 1988, 94: 202-203
11. Lower E, Broderick J, Brett T, Baughman R. Diagnosis and management of neurologic sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997, 157: 1864-1868
12. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma O. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12: 321-330

