

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Παναγιώτης Αθανασίου¹, Ελένη Βρίτζαλη¹, Ιφιγένεια Κώστογλου-Αθανασίου²

¹Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

²Ενδοκρινολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Αθηνών Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σαρκοείδωση είναι μια συστηματική κοκκιωματώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας. Οφείλεται σε έντονη άνοση απόκριση που διαμεσολαβείται από τα Τ λεμφοκύτταρα προς άγνωστο αντιγόνο. Η παρουσίαση του αντιγόνου και η αναγνώριση από τα Τ λεμφοκύτταρα συμβαίνει σε μικροπεριβάλλον όπου υπάρχουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, αυξητικοί παράγοντες και μόρια προσκόλλησης. Αποτέλεσμα της διεργασίας αυτής είναι ενισχυμένη κυτταρική άνοση απόκριση που οδηγεί σε σχηματισμό κοκκιώματος και ίνωση. Στη σαρκοείδωση παρατηρείται προσβολή των οστών που μπορεί να είναι ασυμπτωματική. Νέες απεικονιστικές τεχνικές βελτιώνουν την ανίχνευση των οστικών βλαβών. Παρατηρείται συχνά διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου που καταλήγει σε υπερασβεστιουρία και υπερασβεστιαμία. Οι αρθρικές εκδηλώσεις, όπως είναι το κλασικό σύνδρομο Lofgren με συνοδό οζώδες ερύθημα, μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενες ή να γίνονται χρόνιες. Η αγγειίτιδα της σαρκοείδωσης μπορεί να είναι βαριά, να προσβάλλει οποιοδήποτε αγγείο και να προκαλεί σημαντική νοσηρότητα. Στη σαρκοείδωση μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μυϊκή προσβολή που μπορεί να είναι ασυμπτωματική.

Λέξεις ευρητηρίου: σαρκοείδωση, αυτοανοσία, κυτταρική ανοσία, οστική προσβολή

1. Εισαγωγή

Η σαρκοείδωση είναι συστηματική κοκκιωματώδης νόσος που προσβάλλει ανθρώπους όλων των φυλών και εθνότητων¹. Η αιτία της παραμένει άγνωστη, αλλά η γνώση της ανοσοπαθογένεσής της έχει προσδεύσει τα τελευταία χρόνια. Παρά την εκτεταμένη έρευνα που γίνεται για την ανακάλυψη της αιτίας της σαρκοείδωσης, δεν έχει βρεθεί κάποιος παράγοντας που να ευθύνεται για τα κοκ-

κίωματα που χαρακτηρίζουν τη νόσο. Λοιμώδεις παράγοντες, χημικά, φάρμακα, αλλεργία, διαταραχή του ανοσιακού συστήματος και γενετικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει σε λοιμώδη αιτιολογία. Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν ότι η σαρκοείδωση είναι μια εκτρωτική μορφή φυματίωσης. Ιοί έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για την αιτιολογία της. Λόγω των διαταραχών της ανοσίας που παρατηρούνται έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η σαρκοείδωση μπορεί να είναι μορφή υπερευαισθησίας σε εισπνεόμενα περιβαλλοντικά αντιγόνα. Η εμφάνιση σαρκοείδωσης σε μέλη της ίδιας οικογένειας έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί κάποια σαφής σχέση. Ενώ η αιτιολογία της σαρκοείδωσης συνεχίζει να παραμένει σκοτεινή, η παρουσία γενετικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικοοικονομικών παραγόντων μπορεί να διαδραματίζει κριτικό ρόλο στην εμφάνιση της σαρκοείδωσης σε ένα άτομο που είναι ανοσιακά ευπαθές.

2. Διαταραχές του Ανοσιακού Συστήματος στη Σαρκοείδωση

Η σαρκοείδωση οφείλεται σε διαταραχή του ανοσιακού συστήματος^{2,3}. Διαμεσολαβείται κυρίως από CD4+ Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα και κύτταρα που προέρχονται από μονοπύρηννα φαγοκύτταρα⁴. Τα κύτταρα αυτά συγκεντρώνονται στον πνεύμονα και στους προσβεβλημένους ιστούς, όπου οργανώνονται και σχηματίζουν μη τυροειδοποιούμενα κοκκίωματα.

Η πιο πρώιμη κλινική εκδήλωση της σαρκοείδωσης είναι η φλεγμονώδης διήθηση του προσβαλλόμενου οργάνου. Στην περίπτωση που το προσβαλλόμενο όργανο είναι ο πνεύμονας η φλεγμονώδης κυψελίτιδα προηγείται του σχηματισμού του κοκκιώματος. Η διηθητική αυτή διεργασία θεωρείται ότι διαμεσολαβείται κυρίως από τα CD4+ Τ

λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, αν και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως επιθηλιακά και ενδοθηλιακά, μπορεί να συμβάλλουν στη μη ειδική φλεγμονώδη απόκριση, οδηγώντας σε αυξημένη διαπερατότητα των ιστών και μετανάστευση των κυττάρων. Η στρατολόγηση των μονοκυττάρων στη σαρκοειδίωση ενισχύεται από την παραγωγή χημειοκινών, που συμπεριλαμβάνουν την χημειοκίνη RANTES-regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1), τη φλεγμονώδη πρωτεΐνη των μακροφάγων-1 (MIP-1) και την ιντερλευκίνη-8. Τα επίπεδα της MCP-1 συσχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου, υποδεικνύοντας ότι η έκφραση των χημειοκινών μπορεί να τροποποιεί τη νόσο. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μόρια προσκόλλησης που δρουν σαν χημειοτακτικοί παράγοντες και επάγουν τη σύνδεση των κυττάρων. Μόρια προσκόλλησης που συμμετέχουν είναι το ενδοθηλιακό ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1), το ενδοθηλιακό αγγειακό μόριο προκόλλησης των κυττάρων-1 (VCAM-1), όπως και οι σελεκτίνες που συμμετέχουν σε ένα προηγούμενο στάδιο προσκόλλησης.

Συνέπεια των χημειοτακτικών αυτών ουσιών είναι ότι όταν λαμβάνεται υγρό από τον πνεύμονα με βρογχοπνευμονική έκπλυση σε αρχικά στάδια της σαρκοειδίωσης ανευρίσκεται αύξηση των λεμφοκυττάρων με εκσεσημασμένη αύξηση του λόγου CD4/CD8 T λεμφοκυττάρων. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να βρεθεί κυψελίτιδα κυρίως από CD8 T λεμφοκύτταρα. Η λεμφοκυτταρική διήθηση συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού των μακροφάγων. Η κυτταρική διήθηση του υγρού της βρογχοπνευμονικής έκπλυσης αντανακλά τη διάμεση πνευμονίτιδα κυρίως από T λεμφοκύτταρα και είναι ανάλογη με την πρόωμη φλεγμονώδη διεργασία που παρατηρείται σε όλα τα όργανα που προσβάλλονται από τη σαρκοειδίωση.

Το αντιγόνο ή τα αντιγόνα που είναι υπεύθυνα για τη σαρκοειδίωση είναι άγνωστα. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η νόσος είναι αποτέλεσμα άνοσης απόκρισης που επάγεται από αντιγόνο και διαμεσολαβείται από κύτταρα στα πλαίσια ενεργοποίησης της ενδογενούς ανοσίας. Μέσα στον πνεύμονα τύπου II κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, κυψελιδικά μακροφάγα και πνευμονικά δένδριτικά κύτταρα φαίνεται ότι λειτουργούν σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της σαρκοειδίωσης. Τα κύτταρα αυτά παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που επάγουν τη διαφοροποίηση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε T βοηθητικά 1 Th1 κύτταρα και προάγουν την απελευθέρωση της ιντερφερόνης- γ . Τα T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και υφίστανται κλωνικό πολλαπλασιασμό.

Τα αντιγονοειδικά T λεμφοκύτταρα της σαρκοειδίωσης που δημιουργούνται κατά την αρχική άνοση απόκριση του ξενιστού διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διαμεσολάβηση των επακόλουθων φλεγμονωδών συμβάντων στον πνεύμονα^{5,6}.

Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα από το βρογχοπνευμονικό υγρό έκπλυσης της σαρκοειδίωσης πολλαπλασιάζονται αυτόματα και απελευθερώνουν ιντερλευκίνη-2 και ιντερφερόνη- γ in vitro. Η ιντερλευκίνη-2 διεγείρει περαιτέρω τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων, την περαιτέρω απελευθέρωση κυτταροκινών και είναι χημειοτακτική, προσελκύοντας περισσότερα T λεμφοκύτταρα στην προσβλημένη περιοχή. Η ιντερφερόνη- γ ενισχύει την άνοση απόκριση μέσω επίδρασης σε πολλαπλά κύτταρα στόχους.

Η απελευθέρωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών προσελκύει περιφερικά μονοκύτταρα του αίματος στο προσβλημένο όργανο, όπου αυτά διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που δείχνουν αυξημένη αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα και απελευθερώνουν TNF- α και ιντερλευκίνη 1 β , που αμφότερες επάγουν το σχηματισμό του κοκκιώματος.

Αν και το κεντρικό μέρος του κοκκιώματος καταλαμβάνεται από λεμφοκύτταρα και κύτταρα που προέρχονται από τη γραμμή των μονοκυττάρων, η εξωτερική ζώνη του κοκκιώματος σχηματίζεται κυρίως από λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και άλλα ανοσορρυθμιστικά κύτταρα που βρίσκονται σε δέσμες ινών κολλαγόνου. Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα κυριαρχούν στο κέντρο του κοκκιώματος, αλλά τα λεμφοκύτταρα που σχηματίζουν την εξω ζώνη του κοκκιώματος είναι μίγμα CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων. Τα μαστοκύτταρα που υπάρχουν στην περιφέρεια του κοκκιώματος συμβάλλουν στην αντίδραση ινοποίησης με την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων που επάγουν το σχηματισμό ινώδους ιστού.

3. Μυοσκελετικές Εκδηλώσεις στη Σαρκοειδίωση

3.1. Οστά

Οι αλλοιώσεις της σαρκοειδίωσης στα οστά, ειδικά στα χέρια και τα πόδια αναφέρονται σε 3%-13% των περιπτώσεων. Αυτό είναι όμως μια υποεκτίμηση, καθώς οι οστικές βλάβες είναι τυπικά ασυμπτωματικές και δεν πραγματοποιείται ο κατάλληλος απεικονιστικός έλεγχος⁷. Υψηλότερος επιπολασμός ακτινολογικά εμφανών οστικών βλαβών παρατηρείται στην προοδευτική, χρόνια μορφή της σαρκοειδίωσης, σε μαύρους ασθενείς και σε αυτούς που έχουν κοκκιωματώδη νόσο του δέρματος, ειδικά lupus pernio. Η οστική συμμετοχή είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και συμμετρική. Η προσβολή των μετακαρπίων, μεταταρσίων

και φαλάγγων των χειρών και ποδών είναι τυπική, αν και οποιοδήποτε οστού μπορεί να προσβληθεί⁸. Στις ακτινογραφίες παρατηρείται χαρακτηριστικά δικυωτή-δαντελωτή εμφάνιση. Μη τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα ανευρίσκονται στη βιοψία, αν και η βιοψία αποφεύγεται όταν ο ασθενής έχει τυπικές εκδηλώσεις σαρκοειδωσης. Σπινθηρογραφήματα οστών με ^{99m}Tc methylene diphosphonate ή ⁶⁷Ga citrate μπορεί να ανιχνεύσουν οστικές βλάβες που δεν φαίνονται στις απλές ακτινογραφίες. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι επίσης πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση οστικών βλαβών στη σαρκοειδωση^{9,10}.

Οστεοπενία και οστεοπόρωση παρατηρούνται μέχρι και σε 2/3 των ασθενών με σαρκοειδωση, εν μέρει λόγω διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου που παρατηρείται στη σαρκοειδωση και που οδηγεί σε υπερασβεστιαμία και υπερασβεστιουρία^{11,12}. Βαριά υπερασβεστιαμία παρατηρείται σπάνια. Περίπου 40-60% των ασθενών εμφανίζουν υπερασβεστιουρία, συνήθως ασυμπτωματική. Νεφρασβέσωση μπορεί να παρατηρηθεί και είναι υπεύθυνη για τη νεφρική προσβολή που παρατηρείται στη σαρκοειδωση. Νεφρολιθίαση παρατηρείται σε περίπου 10% των ασθενών.

3.2. Αρθρίτιδα

Η συνήθης εμφάνιση της αρθρίτιδας στη σαρκοειδωση είναι συμμετρικές αρθραλγίες ή αρθρίτιδα που συνοδεύει το οζώδες ερύθημα. Η σαρκοειδωση συνήθως προσβάλλει τις μεγαλύτερες αρθρώσεις, ταρσούς, γόνατα, καρπούς, αγκώνες, αν και οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να προσβληθεί. Αρθραλγίες και δυσκαμψία μπορεί να είναι τα αρχικά συμπτώματα και να προηγούνται άλλων συμπτωμάτων ή προσβολής οργάνων στη σαρκοειδωση. Στην οξεία μορφή της νόσου η αρθροπάθεια είναι προσθετική, συμμετρική και περιφερική συχνά συσχετιζόμενη με το οζώδες ερύθημα. Μέσα σε λίγες εβδομάδες ή λίγους μήνες οι αρθραλγίες τείνουν να υποχωρούν χωρίς αρθρική καταστροφή ή παραμόρφωση. Αν η αρθρίτιδα επιμένει καταλήγει σε αρθρική καταστροφή και συνήθως συνοδεύεται από δερματικές βλάβες διαφορετικές από το οζώδες ερύθημα. Αρθραλγίες με πυλαία λεμφαδενοπάθεια και χωρίς οζώδες ερύθημα παρατηρούνται σε λευκούς άνδρες, ενώ αρθραλγίες με οζώδες ερύθημα παρατηρούνται σε γυναίκες. Χρόνια πολυαρθρίτιδα χωρίς συμμετοχή του γεινιάζοντος οστού έχει αναφερθεί κυρίως σε μαύρους ασθενείς. Η βιοψία του προσβαλλομένου αρθρικού ιστού τείνει να είναι μη διαγνωστική.

Το σύνδρομο Lofgren, δηλαδή οξύ οζώδες ερύθημα με αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια που συνοδεύεται από πυρετό, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, πρόσθια ραγοει-

δίτιδα και πνευμονική προσβολή μπορεί να παρατηρηθεί στη σαρκοειδωση^{13,14}. Στο σύνδρομο αυτό παρατηρείται ασυμπτωματική μυοπάθεια και είναι αυτοπεριοριζόμενο στις περισσότερες περιπτώσεις.

Η σαρκοειδωση στα παιδιά είναι σπάνια, αλλά όταν παρατηρείται μπορεί να μιμείται τις εκδηλώσεις της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας¹⁵.

Η σαρκοειδωση σχετίζεται με την παρουσία ποικίλων αντισωμάτων στον ορό, συμπεριλαμβανομένου του ρευματοειδούς παράγοντα και αντιπυρηνικών αντισωμάτων.

3.3. Αγγειίτιδα

Η συστηματική αγγειίτιδα είναι μια σπάνια αλλά καταστροφική επιπλοκή της σαρκοειδωσης. Είτε μεγάλα είτε μικρά αγγεία μπορεί να προσβληθούν και πρακτικά κάθε αγγείο οποιουδήποτε οργάνου, με νεκρωτικά σαρκοειδικά κοκκιώματα στον πνεύμονα, στο δέρμα, τα λεμφοφόρα αγγεία, τον ορογόνο υμένα, το οστού, το ήπαρ ή τα μεγάλα αγγεία. Μπορεί να μιμηθεί την αρτηρίτιδα Takayashu, την αγγειίτιδα εξ υπερευαισθησίας, την οζώδη πολυαρθρίτιδα και τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα. Σημαντική νοσηρότητα και υποτροπές παρά τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι συνήθεις.

3.4. Μυοπάθεια

Η συμπτωματική μυοπάθεια είναι σπάνια στη σαρκοειδωση και παρατηρείται σε λιγότερο από 5% των περιπτώσεων. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με σαρκοειδωση, ειδικά ασθενείς με οστική προσβολή έχουν υποκλινική προσβολή. Στη συστηματική σαρκοειδωση χωρίς ενδείξεις προσβολής των μυών, 50%-80% των περιπτώσεων έχουν κοκκιώματα στη βιοψία μύος. Τα τυπικά συμπτώματα της μυοπάθειας στη σαρκοειδωση είναι αδυναμία των εγγύς μυών, μυϊκό άλγος ή ευαισθησία και απώλεια βάρους. Η χρόνια προοδευτική μυοπάθεια έχει βαθμιαία εισβολή, εισβάλλει σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, και συσχετίζεται με προσβολή των μυών στους εγγύς μύς των άκρων, του κορμού και του τραχήλου. Ψηλαφητά μυϊκά οζίδια μπορεί να παρατηρούνται σπάνια, με ή χωρίς μυϊκό άλγος ή ευαισθησία. Η βιοψία μύος δείχνει τυπικά μη τυροειδοποιούμενα κοκκιώματα, καταστροφή και αναγέννηση των μυϊκών ινών, περιαγγειακή φλεγμονή και σε μερικές περιπτώσεις αγγειίτιδα. Νευρογενής ατροφία και κοκκιωματώδης διήθηση των νεύρων είναι συνήθης σε περιπτώσεις μυοσίτιδας από σαρκοειδωση.

ABSTRACT

Sarcoidosis. Immunology and musculoskeletal manifestations

Panagiotis Athanassiou¹, Eleni Vritzali¹, Ifigenia Kostoglou-Athanassiou²

¹Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens

²Department of Endocrinology, Red Cross Hospital, Athens, Greece

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disorder of unknown cause. Sarcoidosis is the result of an intense T cell mediated immune response to an unknown antigen. The antigen presentation and T cell antigen recognition event occurs in a microenvironment that is suffused in proinflammatory cytokines, growth factors and adhesion molecules. An amplified immune response ensues leading to granuloma formation and fibrosis. Osseous involvement occurs in sarcoidosis and it can be asymptomatic. New imaging techniques improve detection. A disordered calcium metabolism can be found in sarcoidosis leading to hypercalciuria and hypercalcemia. Joint manifestations, such as classic Lofgren syndrome with accompanying erythema nodosum, may be self-limited or may become chronic. Sarcoidosis vasculitis can be devastating, affecting virtually any vessel and causing significant morbidity. Muscle involvement can be observed in sarcoidosis and it can be asymptomatic.

Key words: sarcoidosis, autoimmunity, cell immunity, bone involvement

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Newman L, Rose C, Maier L. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997, 336: 1224-1234
- Agostini C, Fausto A, Semenzato G. New pathogenic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000, 12: 71-76
- Vourlekis J, Sawyer R, Newman S. Sarcoidosis: Developments in etiology, immunology and therapeutics. *Adv Int Med* 2000, 45: 209-257
- Hunninghake G, Fulmer J, Young R, et al. Localization of the immune response in sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1979, 120: 49-57
- Grunewald J, Janson C, Eklund A, et al. Restricted Va2.3 gene usage by CD4+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992, 22: 129-135
- Grunewald J, Olerup L, Persson U, et al. T lymphocyte receptor variable gene region usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc Natl Acad Sci* 1994, 91: 4965-4969
- Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma O. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheum* 2000, 12: 321-330
- Fisher A, Gilula L, Kyriakos M, Holzaepfel C. MR imaging changes of lumbar vertebral sarcoidosis. *AJR* 1999, 173: 354-356
- Shorr A, Murphy F, Gilliland W, Hnatiuk O. Osseous disease in patients with pulmonary sarcoidosis and musculoskeletal symptoms. *Respir Med* 2000, 94: 228-232
- Shorr A, Murphy F, Kelly W, et al. Osseous sarcoidosis: Clinical, radiographic and therapeutic observations. *J Clin Rheumatol* 1998, 4: 186-192
- Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P. Bone mineral content in sarcoidosis. *Sem Resp Med* 1992, 13: 411-422
- Conron M, Young C, Beynon H. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology* 2000, 39: 707-713
- Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Lofgren's syndrome revisited: A study of 186 patients. *Am J Med* 1999, 107: 240-245
- Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay M, Vazquez-Caruncho M, et al. Erythema nodosum: Etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000, 43: 584-592
- Sarigol S, Kay M, Wyllie R. Sarcoidosis in preschool children with hepatic involvement mimicking juvenile rheumatoid arthritis. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1999, 28: 510-512