

Sarkoidoza skóry: najnowsze dane dotyczące patogenezy

Mohammad M. Ali,* Ausama Abou Atwan, Maria L. Gonzalez

Department of
Dermatology, School of
Medicine, Cardiff
University, Cardiff, UK

*Autor korespondujący:
MM Ali.
e-mail: mohammadalim@
cardiff.ac.uk;
drmushira_ali@yahoo.com

JEADV 2010;24:747-755

Dermatologia po
Dyplomie 2010;1(6):50-61

STRESZCZENIE

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą ziarniniakową przebiegającą często z zajęciem skóry. Taka lokalizacja występuje u 1/3 pacjentów i cechuje ją zmienny obraz kliniczny. Sarkoidoza po raz pierwszy została opisana ponad sto lat temu, jednak do tej pory przyczyny jej powstawania pozostają nieznane. Wyniki niedawnych badań rzucają nowe światło na patogenezę tej choroby.

Celem niniejszego przeglądu piśmiennictwa było zebranie i przedstawienie najnowszych informacji dotyczących przyczyn rozwoju sarkoidozy.

Dowodzono, że ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia sarkoidozy jest związanych kilka genetycznych polimorfizmów, co sugeruje, że podejrzewane tło genetyczne ma charakter dziedziczenia wielogenowego. Również czynniki środowiskowe mogą modyfikować rozwój tej choroby. Dostępne są dowody na zakaźną etiologię sarkoidozy, jednak wyniki badań są sprzeczne. Obecnie uważa się, że w patogenezę sarkoidozy zaangażowana jest odpowiedź immunologiczna mediowana przez limfocyty Th1, skierowana przeciwko antygenom środowiskowym, występująca u osób obciążonych genetycznie. Przeprowadzone badania dotyczyły w dużym stopniu sarkoidozy płucnej, a zagadnieniem tym zajmowali się przede wszystkim pulmonolodzy. Natomiast badania z udziałem osób z sarkoidozą skórną są względnie ograniczone. Mimo imponujących postępów nadal istnieje głęboka przepaść między aktualną wiedzą a zrozumieniem sarkoidozy.

SŁOWA KLUCZOWE

ludzkie antygeny leukocytarne, immunopatogeneza, prątki, *Propionibacterium*, sarkoidoza

Wprowadzenie

Sarkoidoza jest chorobą o nieustalonej patogenie, objawach klinicznych i przebiegu. Od czasu pierwszego opisu dokonanego ponad sto lat temu etiopatogeneza tej choroby często bywa przedmiotem intensywnych dyskusji.¹ Niedawne postępy w poznaniu sarkoidozy rzucają nowe światło na jej podstawy etiologiczne.

Sarkoidoza występuje na całym świecie, dotyczy osób w każdym wieku, niezależnie od płci i rasy.² Częstość występowania jest największa w krajach skandynawskich oraz w populacji afroamerykańskiej Stanów Zjednoczonych.³ Objawy pojawiają się zwykle u dorosłych przed 40 r.ż, niezależnie od płci, ze szczytem występowania między 20-29 r.ż.³ Drugi szczyt zachorowań obserwuje się u kobiet pochodzenia skandynawskiego lub japońskiego po 50 r.ż.^{2,3} Jak wynika z większości badań, sarkoidoza nieznacznie częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn.²

Objawy skórne występujące w przebiegu choroby są różne, niekiedy oczywiste, innym razem zaskakujące.⁴ Naśladują wiele innych stanów dermatologicznych, stanowiąc tym samym wyzwanie dla dermatologów na całym świecie. Dlatego choroba ta jest trafnie określana jako „wielki naśladowca”.⁴⁻⁷

Na podstawie obrazu histopatologicznego zmiany skórne występujące w przebiegu sarkoidozy są dzielone na typowe (ryc. 1) i nietypowe (ryc. 2), co przedstawiono w tabeli 1. Zmiany typowe zawierają nieserowaciejące ziarniniaki, podczas gdy niezawierające ich zmiany nietypowe są wynikiem procesu odczynowego.^{4,5}

Tabela 1. Klasyfikacja zmian skórnych w przebiegu sarkoidozy⁴⁻⁶

Zmiany typowe dla sarkoidozy	Zmiany nietypowe dla sarkoidozy
Lupus pernio (postać odmrozinowa)	Rumień guzowaty
Osutka plamisto-grudkowa	Rzadziej występujące
Guzki podskórne	Zwapnienia
Blizny naciekowe	Świąd
Tarczki	Rumień wielopostaciowy
Rzadziej występujące	Zniekształcenia płytek
Łuszczycopodobne	paznokciowych (palce
Liszajowate	pałeczkowate)
Wrzodziejące	
Przypominające rybią łuskę	
Z obecnością przebarwień	

Czynniki wpływające na obraz kliniczny i ciężkość sarkoidozy są najprawdopodobniej związane z etiopatogenezą choroby, która ciągle pozostaje okryta tajemnicą. Na początku XX wieku wielu badaczy uważało sarkoidozę za atypową postać gruźlicy.⁸ Do czasu poznania cech histologicznych sarkoidozy Boeck traktował ją jako nieszkodliwy wzrost tkanki łącznej. Natomiast Schaumann uważał, że jest to choroba limfoproliferacyjna.⁸ W ciągu minionych stu lat proponowano różne teorie dotyczące możliwych przyczyn rozwoju sarkoidozy. Niektóre z nich były badane, inne lekceważone, jednak żadna nie została udowodniona.

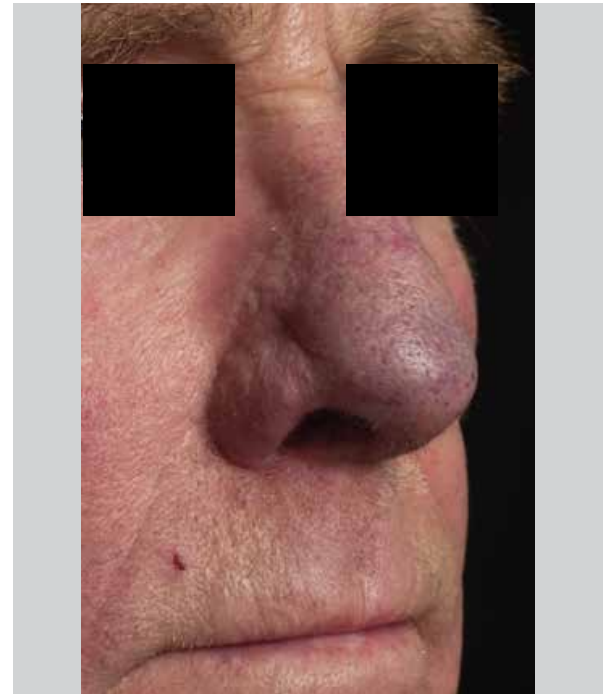
Aktualna koncepcja

Obecnie uważa się, że w patogenezie sarkoidozy rolę odgrywa przewlekła odpowiedź immunologiczna, która rozwija się u osób obciążonych genetycznie w reakcji na nieznany dotąd antygen środowiskowy (ryc. 3).⁵

Skłonność genetyczna

Predyspozycje genetyczne rozwoju choroby są złożone i zależą od różnorodnego wpływu licznych genów. Postępy genetyki molekularnej umożliwiły wydajne techniki genotypowania, które wiążą się z wyjaśnieniem genetycznych podstaw sarkoidozy.⁹ Istnienie skłonności genetycznej jest poparte rodzinnym występowaniem choroby oraz różnicami etnicznymi dotyczącymi prawdopodobieństwa jej rozwoju i obrazu klinicznego sarkoidozy, jak również jej związkiem z różnymi ludzkimi antygenami zgodności tkankowej (HLA) innymi niż geny kodujące HLA.¹⁰

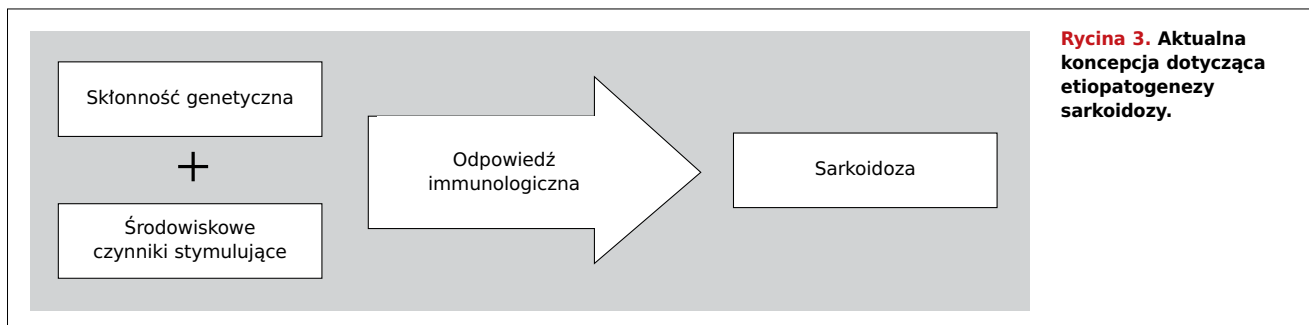
Istnieją doniesienia potwierdzające rodzinne występowanie sarkoidozy w kilku populacjach.^{9,11} Wyniki



Rycina 1. Zmiany typowe dla sarkoidozy: 60-letni chory z odmianą odmrozinową choroby (lupus pernio).



Rycina 2. Nietypowe zmiany skórne w przebiegu sarkoidozy: 40-letnia chora z rumieniem guzowatym.



wspomnianych badań wskazują, że zarówno rodzeństwo, jak i rodzice chorych na sarkoidozę są bardziej narażeni na jej wystąpienie niż osoby z populacji ogólnej.¹² Obserwacja ta potwierdza przypuszczenia, że za rodzinne występowanie choroby mogą być odpowiedzialne wspólne determinanty genetyczne lub środowiskowe.

W ostatnim czasie Sverrild i wsp.¹⁰ ocenili zgodność 210 par bliźniąt, z których co najmniej jedno chorowało na sarkoidozę. Jeśli u jednego z bliźniąt monozygotycznych rozpoznana była sarkoidoza, to ryzyko jej wystąpienia u drugiego z bliźniąt było 80 razy większe niż w populacji ogólnej. W przypadku bliźniąt dwuzygotycznych ryzyko było większe jedynie siedmiokrotnie, co wskazuje, że w rozwoju choroby istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne.

Badania genetyczne umożliwiły identyfikację kilku regionów chromosomalnych oraz swoistych genów związanych z sarkoidozą. Schurmann i wsp.^{13,14} przeprowadzili analizę sprzężeń dotyczącą całego genomu i wykazali, że główny układ zgodności tkankowej (MHC) zlokalizowany na chromosomie 6p21 jest związany z prawdopodobieństwem wystąpienia sarkoidozy. Dalsze badania tego regionu pozwoliły na wykrycie allelu A rs2076530 genu dla BTLN-2 (butyrophilin-like 2 protein), który wydaje się mieć istotne znaczenie w rozwoju tej choroby.¹⁵ Uważa się, że jest on jednym z kostymulatorów zaangażowanych w aktywację limfocytów T.

Wyniki najnowszych badań z zastosowaniem analizy sprzężeń przeprowadzonych w grupie składającej się z rodzeństw chorych na sarkoidozę w populacji afroamerykańskiej sugerują, że gen zwiększający ryzyko wystąpienia sarkoidozy znajduje się na chromosomie 5q11.2, podczas gdy gen chroniący na 5p15.2.^{16,17} Konieczne są jednak dalsze badania, które pozwolą na zidentyfikowanie potencjalnie istotnych genów.

Stwierdzono, że kilka alleli HLA jest związanych z ryzykiem rozwoju sarkoidozy (HLA DR 11, 12, 14, 15, 17, HLA-DRB*11011 oraz HLA-DQB1), podczas gdy inne pełnią funkcje ochronne (HLA-DR1, DR4 i prawdopodobnie HLADQ*0202).^{18,19} Co ciekawe, związek z ge-

nami HLA klasy II różni się w zależności od lokalizacji geograficznej i pochodzenia etnicznego.²⁰ Ponadto wykazano, że w patogenezę sarkoidozy zaangażowanych jest również kilka genów niezwiązanych z HLA (tab. 2).²¹⁻³⁴

Niedawno przeprowadzono pierwsze badanie dotyczące polimorfizmu pojedynczych nukleotydów w grupie chorych na sarkoidozę i stwierdzono silny związek z genem aneksyny 11 (*ANAXA11*) znajdującym się na chromosomie 10q22.3.³⁵ Jej rola w rozwoju choroby pozostaje nieznana, może mieć ona jednak znaczenie przez udział w szlaku apoptozy.

Wyniki innego aktualnego badania wykazały zwiększoną ekspresję onkogenu *Gli-1* w biopsjach skóry pochodzących od osób z sarkoidozą skórną.³⁶ Gli-1 jest jednym z czynników transkrypcyjnych szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh). Uzyskane wyniki wskazują, że dalsze badania powinny skupić się na terapeutycznych możliwościach wykorzystania inhibitorów gli-1, takich jak miejscowo stosowany takrolimus, w terapii sarkoidozy skórnej.

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki badań zajmujących się rolą HLA wskazują, że prezentacja antygeny wpływa na rozpoczęcie choroby i jej postęp. Ponadto wydaje się, że inne geny, niekodujące HLA, przyczyniają się do wystąpienia odpowiedzi patologicznej, jednak ich dokładna rola pozostaje nieznana. Obserwacje wskazują, że czynniki genetyczne są zmienne i niekiedy niestałe, co sugeruje, że prawdopodobieństwo rozwoju sarkoidozy jest modyfikowane przez dodatkowe czynniki genetyczne lub środowiskowe.

Wpływ czynników środowiskowych

Poszukiwania czynnika środowiskowego powodującego rozwój sarkoidozy ciągle trwają. Do tej pory zaproponowano wiele czynników zakaźnych i niezakaźnych (tab. 3).^{2,3,37,38} Przeprowadzono liczne badania analizujące te domniemane czynniki, jednak ich wyniki w większości są niejednoznaczne.

Dane popierające hipotezę o istnieniu czynnika środowiskowego wywołującego sarkoidozę są następujące:

Tabela 2. Geny kodujące inne antygeny niż HLA, związane z rozwojem sarkoidozy

Gen	Komentarz	Piśmiennictwo
Czynnik martwicy nowotworu α (TNF α)	TNF-A2 jest w istotny sposób związany z zespołem Löfgrena Allele TNF-857T są związane z ryzykiem wystąpienia sarkoidozy Polimorfizmy <i>TNF-A1031</i> i <i>TNF-A863</i> są związane z wystąpieniem sarkoidozy wśród Hindusów	Swider i wsp. ²¹ Grutter i wsp. ²² Sharma i wsp. ³³
Interleukina 1 (IL-1)	Genotyp IL-1 α -889 1.1 występuje zdecydowanie częściej u chorych na sarkoidozę Allele IL-1 α i F13A zwiększają ryzyko sarkoidozy	Hutyrova i wsp. ²³ Rybicki i wsp. ²⁴
Receptor witaminy D (VDR)	Polimorfizm genu VDR (allel B) jest związany z ryzykiem wystąpienia sarkoidozy	Niimi i wsp. ²⁵
Ludzkie naturalne białko makrofagów związane z odpornością (NRAMP1)	Polimorfizm NRAMP1 może mieć znaczenie ochronne w sarkoidozie	Maliarik i wsp. ²⁶
Receptor chemokinowy CC typu 2 (CCR2)	Allele CCR2-64I: mniejsze ryzyko rozwoju sarkoidozy CCR2-haplotyp 2: silny związek z zespołem Löfgrena	Hizawa i wsp. ²⁷ Petrek i wsp. ²⁸ Spagnolo i wsp. ²⁹
Konwertaza angiotensyny (ACE)	Delecja alleli: związek z ryzykiem wystąpienia sarkoidozy wśród Afroamerykanów, Niemców oraz Hindusów	Maliarik i wsp. ³⁰ Tahir i wsp. ³¹ Schurmann i wsp. ³²
Cykloksygenaza 2 (COX2)	Genotyp CC polimorfizmu COX2.8473 T>C: związany z prawdopodobieństwem rozwoju sarkoidozy	Lopez-Campos i wsp. ³⁴

1. Obserwacje wskazujące na występowanie sarkoidozy wśród osób przebywających w takich samych warunkach środowiskowych. Przypuszcza się, że chorzy byli razem eksponowani na domniemany czynnik (lub czynniki) sprawczy.³⁹ Potwierdzeniem są następujące fakty:
 - Występowanie rodzinne;
 - Występowanie przestrzenne: obecność choroby u osób pozostających w bliskim kontakcie;^{40,41}
 - Występowanie sezonowe w miesiącach wiosennych;⁴²
 - Występowanie związane z pracą (tab. 4).⁴³⁻⁴⁸
2. Obecność reakcji Kviem-Siltzbach (reakcja występująca w skórze, w przebiegu której po śródskórnym wstrzyknięciu wyjąłowanej zawiesiny śledziony lub węzła chłonnego zawierającego ziarninę sarkoidalną w miejscu wstrzyknięcia pojawia się zmiana guzka-guzkowa o cechach histopatologicznych typowych dla ziarniny sarkoidalnej – przyp. tłum.), która sugeruje, że cząsteczki białkowe są odpowiedzialne za tworzenie się ziarniników w przebiegu sarkoidozy.¹
3. Występowanie sarkoidozy nabytej, rozwijającej się po przeszczepieniu narządu pochodzącego od dawcy chorego na sarkoidozę.^{49,50}
Kleider i wsp.⁵¹ wykazali, że ekspozycja na rolnicze pyły organiczne oraz palące się drewno była istotnie

związana z prawdopodobieństwem wystąpienia choroby o lokalizacji pozapłucnej. Uzyskane przez nich wyniki wskazują, że różne czynniki etiologiczne mogą być odpowiedzialne za odmienne fenotypy kliniczne sarkoidozy.

Etiologia zakaźna

Wiele dowodów potwierdza raczej zakaźną niż niezakaźną etiologię choroby. Przebadano wiele drobnoustrojów będących potencjalnymi czynnikami sprawczymi. Wśród nich za najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne uznano prątki oraz *Propionibacterium*.

PRĄTKI

Od wielu lat domniemany związek sarkoidozy z obecnością prątków budzi kontrowersje. Wraz z postępem technik analizy molekularnej oraz badań immunologicznych ponownie zaczęto traktować *Mycobacterium* jako potencjalny czynnik etiologiczny. Różne zespoły badawcze zajmowały się obecnością kwasów nukleinowych *Mycobacterium* w próbkach klinicznych pochodzących od chorych na sarkoidozę, wykorzystując do tego celu procedury oparte na reakcji łańcuchowej polimerazy (polymerase chain reaction, PCR).⁵²⁻⁵⁵

Mimo wielu badań PCR uzyskano rozbieżne wyniki, które nie pozwoliły na sformułowanie rozstrzygających

Tabela 3. Proponowane czynniki etiologiczne wywołujące sarkoidozę^{2,3,37,38}

Organizmy zakaźne		Czynniki środowiskowe (niezakaźne)
Bakteryjne	Wirusowe	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ludzki wirus herpes (HHV-8)	Czynniki organiczne (np. sosna, pyłki)
Prątki niegruźlicze	Wirus Epsteina-Barr (EBV)	Czynniki nieorganiczne (np. cyrkon, glinika aluminium, ziemia, talk)
Prątki pozbawione błony komórkowej	Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)	Ekspozycja zawodowa
<i>Propionibacterium</i>	Retrowirusy	
<i>Rickettsia helvetica</i>		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		
<i>Borrelia burgdoferi</i>		

Tabela 4. Zawody i czynniki zawodowe związane z ryzykiem wystąpienia sarkoidozy⁴³⁻⁴⁸

Zwiększone ryzyko	Zmniejszone ryzyko
Strażacy	Osoby służące w Marynarce Wojennej Stanów Zjednoczonych – personel „czystych statków”
Osoby służące w Marynarce Wojennej Stanów Zjednoczonych – personel lotniskowców	Zawody, w których kontakt ze współpracownikami jest zmniejszony
Osoby zatrudnione w rolnictwie	Czynni i bierni palacze tytoniu
Hodowcy ptaków	
Osoby zatrudnione przy produkcji samochodów	
Zawodowa ekspozycja na metale, insektycydy, pestycydy, pleśnie, osoby pracujące w narażeniu na stęchliznę lub w wilgotnym środowisku	

wniosków. Być może było to związane z rodzajem zastosowanej techniki lub skażeniem próbki.⁵⁶ W większości badań zastosowano materiał uzyskany z bloczków parafinowych pochodzących z pracowni histopatologicznych. W takim przypadku prawdopodobieństwo skażenia badanego materiału jest większe, jak również jest on podatniejszy na występowanie fragmentacji DNA. Ponadto metoda PCR nie pozwala na rozróżnienie żywych i martwych prątków.⁵⁶

Marcovał i wsp.,⁵⁶ stosując technikę izotermalnej amplifikacji enzymatycznej, badali świeży materiał tkankowy pochodzący od chorych na sarkoidozę. W żadnej z badanych próbek nie wykryto obecności rRNA *M. tuberculosis*. Chociaż badania wykonane tą techniką pozwalają na stwierdzenie braku obecności żywych prątków, nie wiadomo, czy szczątki tych drobnoustrojów mogą być potencjalnym czynnikiem etiologicznym.

Dalsze badania mające wyjaśnić spekulacje dotyczące roli prątków w rozwoju choroby podjęli Song

i wsp.,⁵⁷ którzy stosując ograniczone podejście proteomiczne wykorzystujące fizykochemiczne właściwości odczynnika stosowanego w reakcji Kviem-Siltzbach, zidentyfikowali w ostatnim czasie prątki gruźlicze mKatG (katalaza-peroksydaza) jako jedne z czynników tkankowych w sarkoidozie.

PROPIONIBACTERIUM

Przed około 25 laty Abe i wsp.⁵⁸ ogłosili, że *Propionibacterium acne* (*P. acne*) może być często izolowane z bioptatów węzłów chłonnych pobranych od chorych na sarkoidozę. Dopiero niedawno zaczęto traktować te drobnoustroje jako prawdopodobny czynnik etiologiczny.⁵⁹⁻⁶³

W badaniu przeprowadzonym przez Ebe i wsp.⁶¹ wykazano, że RP35 będące rekombinowanym białkiem pochodzącym od *P. acnes* wywołuje u niektórych chorych na sarkoidozę komórkową odpowiedź immunologiczną. Nie stwierdzono takiego związku w przypadku osób niechorujących na sarkoidozę.

Yamada i wsp.,⁶⁴ stosując metodę hybrydyzacji *in situ*, wykazali, że DNA *P. acnes* gromadzi się w miejscu ziarniniaka zapalnego, tak że wewnątrz ziarniniaka sarkoidalnego ilość genomu jest większa niż na zewnątrz. Te obserwacje są bardziej bezpośrednim dowodem zależności między obecnością *P. acnes* a występowaniem ziarniniaków zapalnych w przebiegu sarkoidozy.

Nishiwaki i wsp.⁶⁵ przedstawili mysy model wskazujący, że pozapłucne uwrażliwienie na *P. acnes* powoduje powstanie płucnych ziarniniaków Th1. Autorzy sugerują, że nadmierne uwrażliwienie na *P. acnes* nawet w lokalizacji pozapłucnej, jak np. okolice zmienione chorobowo w przebiegu trądziku młodzieńczego, może doprowadzić do rozwoju sarkoidozy u osób predysponowanych genetycznie. Wskazane są dalsze badania w tym zakresie.

Niedawno Ishige i wsp.⁶⁶ przeprowadzili badanie, w którym udało się wykazać, że wbrew wcześniejszym doniesieniom, *P. acnes* jest mikroorganizmem bytującym w obrębie obwodowej tkanki płucnej oraz węzłów chłonnych śródpiersia i jego obecność nie jest swoista dla sarkoidozy.

Badano również inne drobnoustroje, takie jak *Borrelia burgdorferi*,⁶⁷ *Chlamydia pneumoniae*⁶⁸ oraz *Rickettsia hevetica*,^{69,70} jak również wirusy, jak HSV typ 8⁷¹⁻⁷⁵ i HCV^{76,77}, jednak uzyskane wyniki są sprzeczne.

Chociaż w kilku badaniach sugerowano etiologię zakaźną sarkoidozy, nie ma wystarczających dowodów potwierdzających tę teorię. Wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań, które zapewnią wyjaśnienie dostępnych dowodów i pozwolą na dalsze poszukiwanie czynnika etiologicznego odpowiedzialnego za rozwój choroby.

Immunopatogeneza

W poznaniu etiopatogenezy sarkoidozy najważniejszą rolę odgrywają badania immunopatologiczne. W wyniku interakcji nieznanego dotąd czynnika sarkoidalnego z komórkami prezentującymi antygen (antygen presenting cell, APC), takimi jak makrofagi lub komórki dendrytyczne (dendritic cell, DC), co prowadzi do zwiększenia ekspresji cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II, dochodzi do rozwoju ziarniniaków.⁷⁸ Wspomniane antygeny dostają się do wnętrza komórek, są przetwarzane, a następnie łączą się z wnętrzem rowka wiążącego peptydy na cząsteczkach MHC klasy II, tworząc kompleks cząsteczka MHC-peptyd. Kompleksy MHC-peptyd są rozpoznawane przez limfocyty T CD4⁺ z receptorami α/β limfocytów T (T-cell receptors, TCR).⁷⁸ Dowodem potwierdzającym zaangażowanie TCR jest zmniejszenie gęstości α/β TCR na powierzchni.⁷⁹

W najnowszych badaniach wykazano, że w powstawaniu ziarniniaków w przebiegu sarkoidozy rolę odgrywają

mechanizmy komórkowe oraz cytokiny. Pozwala to na stworzenie bardziej przejrzystego, całościowego modelu patogenetycznego choroby. Wspomniane badania dowodzą, że występujące w przebiegu sarkoidozy zapalenie ziarniniakowe jest związane z odpowiedzią immunologiczną Th1 zależną.⁸⁰ Aktywowane komórki prezentujące antygen wydzielają duże ilości czynnika martwicy nowotworu alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF α) oraz kilku innych cytokin, takich jak interleukiny (IL): IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, białko zapalne makrofagów 1, monocytowe białko chemotaktyczne 1, chemokina RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów.^{2,81,82} Aktywowane limfocyty T CD4⁺ wydzielają przede wszystkim IL-2 oraz interferon γ (IFN γ). Ponadto nasilają produkcję TNF α przez makrofagi oraz intensyfikują miejscową odpowiedź komórkową.⁵

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują również, że w miejscu występowania stanu zapalnego zachodzi wzrost wydzielania IL-12, a sama interleukina jest zasadniczą cytokiną indukującą przesunięcie w kierunku odpowiedzi Th1 i stymulację limfocytów T do produkcji IFN γ .⁸³ Słabym czynnikiem indukującym produkcję IFN γ jest IL-18. Razem z IL-12 mogą jednak nasilać produkcję interferonu γ . Ponadto, IL-18 zwiększa ekspresję genu IL-2 i tym samym produkcję tej interleukiny, jak również aktywację limfocytów T.⁸⁴ Powyższe dane sugerują, że IL-18 odgrywa rolę w patogenezie sarkoidozy.

Zgodnie z teorią o zależności przebiegu sarkoidozy od antygenów, w miejscach stymulacji antygenowej, takich jak krew, płuca, skóra dochodzi do oligoklonalnej ekspresji populacji limfocytów T V- α lub V- β .^{5,78}

Złożone cytokiny i hemokiny dalej regulują napływ i akumulację komórek w miejscach aktywności choroby.⁸¹ IFN γ aktywuje makrofagi i indukuje transformację monocytów w komórki olbrzymie. Z kolei TNF α indukuje proliferację monocytów i różnicowanie makrofagów w komórki epitelioidalne ziarniniaków. W rezultacie dochodzi do agregacji i różnicowania makrofagów w komórki epitelioidalne i olbrzymie komórki wielojądrowe.⁸¹ Pośród wspomnianych komórek zapalnych rozproszone są limfocyty CD4⁺, zlokalizowane zwłaszcza na obwodzie ziarniniaków z niewielkim udziałem limfocytów CD8⁺ oraz kilkoma limfocytami B.^{78,81} Ziarniniaki zlokalizowane w skórze są otoczone komórkami dendrytycznymi, które odgrywają główną rolę w inicjacji i regulacji odpowiedzi T-limfocytowej.⁸⁵

W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia mówiące o występowaniu sarkoidozy u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne, takie jak: IFN α , wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (highly active antiretroviral therapy, HAART) oraz IL-2.^{37,86-92} Najczęściej

dochodzi u nich do zajęcia skóry.³⁷ IFN α może nasilać odpowiedź Th1 zależną przez zwiększenie produkcji IFN γ oraz IL-2, promując w ten sposób powstawanie ziarniniaków.⁸⁶

Paradoks immunologiczny

U chorych na sarkoidozę, poza nasiloną regulacją odpowiedzi komórkowej zachodzącą w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego, odpowiedzi obwodowego układu odpornościowego są często paradoksalnie hamowane. Wskazuje na to obwodowa limfopenia w zakresie limfocytów T oraz brak odpowiedzi immunologicznej na tuberkulinę i inne antygeny stosowane w innych testach skórnych, ale nie na antygen Kveim.^{78,93}

W ciągu lat zaproponowano kilka teorii mających na celu wyjaśnienie paradoksalnej odporności związanej z sarkoidozą.⁹⁴ Niedawno Miyara i wsp.⁹⁵ wykazali rozwój limfocytów T regulatorowych u pacjentów z aktywną chorobą. Wspomniane komórki cechowały się silną aktywnością antyproliferacyjną, hamując produkcję IL-2 oraz proliferację limfocytów T, co może tłumaczyć stan anergii. Nie były jednak w stanie wystarczająco obniżyć wytwarzania TNF α , co prowadziło do powstawania ziarniniaków. W innym niedawno przeprowadzonym badaniu Mathew i wsp.⁹⁴ przypisali stan anergii występujący w przebiegu sarkoidozy osłabieniu funkcji komórek prezentujących antygen. Dalsze badania dotyczące funkcji tych zasadniczych komórek odpornościowych mogą otworzyć nowe drogi postępowania terapeutycznego w leczeniu sarkoidozy.

Omówienie

Ten przegląd przedstawia wielki postęp, jaki dokonał się w poznaniu i zrozumieniu patogenezы sarkoidozy. Kilka pytań pozostaje ciągle bez odpowiedzi, a dążenie do znalezienia przyczyn rozwoju tej choroby trwa nadal.

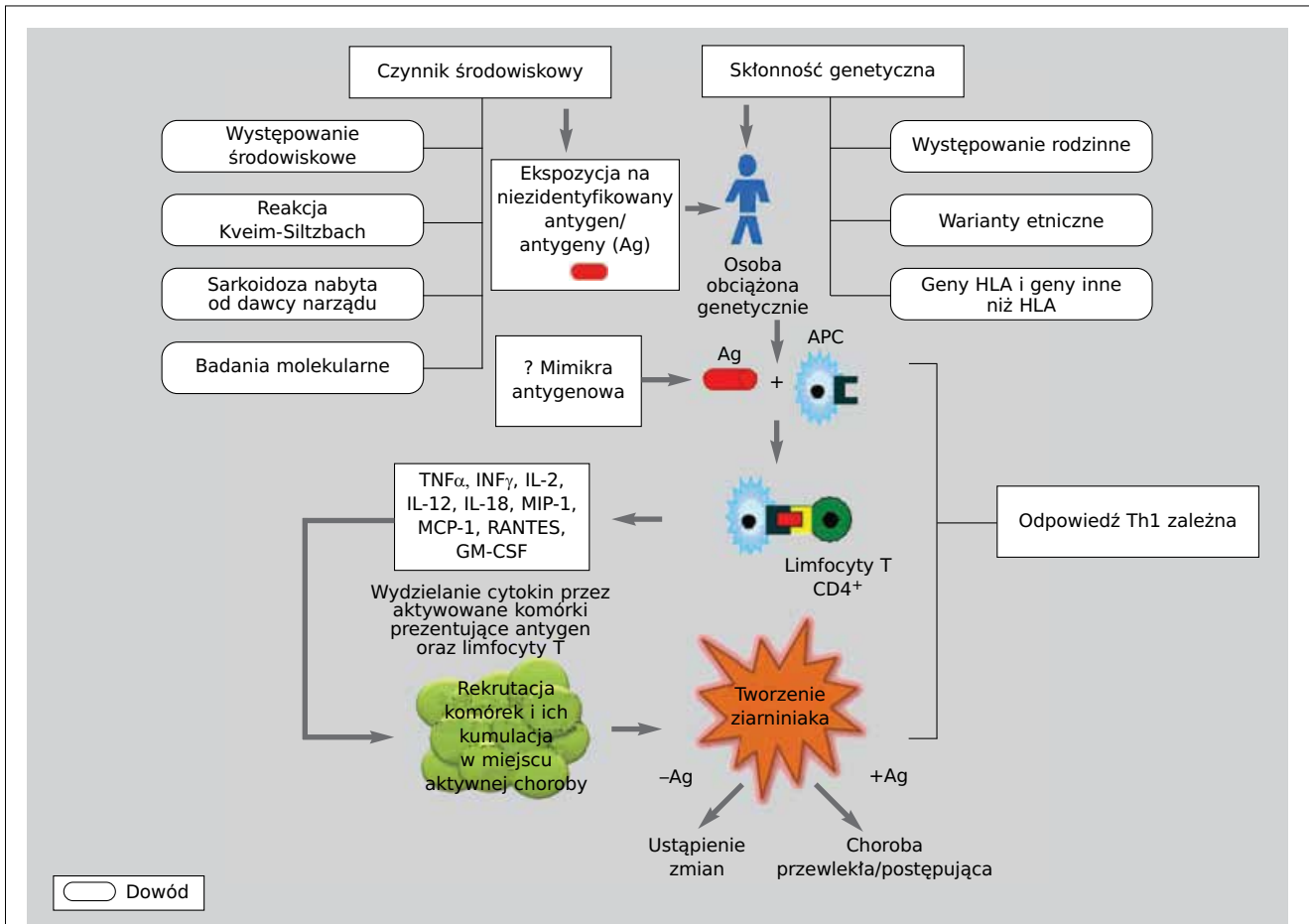
Chociaż sarkoidoza została po raz pierwszy opisana jako choroba skóry, obecnie w piśmiennictwie poświęca się bardzo mało uwagi tej lokalizacji, w przeciwieństwie do postaci płucnej, której dotyczyło bardzo wiele badań. Chociaż takie postępowanie można wytłumaczyć tym, że większość przypadków stanowi lokalizacja płucna, to jednak złożoność i wielonarządowość tej choroby daje podstawy do wielodyscyplinarnego podejścia w badaniach dotyczących zarówno jej patogenezы, jak i leczenia. Skóra jest najwidoczniejszą lokalizacją sarkoidozy, ale również jest to lokalizacja łatwiej dostępna przy badaniu histopatologicznym, które w jej przypadku jest mniej inwazyjne. Pozwala to na powiązanie objawów klinicznych oraz wyników molekularnych uzyskanych w badaniu histopatologicznym. Zapewnia także ważne miejsce w badaniach dotyczących etiopatogenezy i leczenia sarkoidozy.

Przeprowadzone badania genetyczne dotyczyły wielu genów mogących uczestniczyć w rozwoju choroby, co sugeruje, że sarkoidoza nie jest dziedziczona jedynonowo. Niektóre z nich mogą mieć związek z określeniem fenotypu, jak występujący w niektórych postaciach choroby polimorfizm, np. silny związek między haplotypem 2 receptora chemokinowego C-C typu 2 (CCR2) i zespołem Löfgrena.²⁹ Ponadto obserwowano, że niektóre polimorfizmy genów zwiększają ryzyko wystąpienia sarkoidozy w pewnych populacjach, ale w innych nie. Zmienność związku genetycznego sugeruje, że wspomniane polimorfizmy genetyczne ulegają ekspresji jedynie w obecności istotnych czynników środowiskowych.

Nie do końca wiadomo, w jaki sposób u predysponowanych osób dochodzi do ekspozycji na czynniki środowiskowe. Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że są one albo inhalowane do płuc, albo ekspozycja jest wynikiem kontaktu ze spojówkami lub skórą, które są narządami pozostającymi w stałym kontakcie ze środowiskiem. Wyniki większości badań sugerują, że płuca są miejscem pierwszego kontaktu, ale nie wyjaśnia to, w jaki sposób dochodzi do rozwoju sarkoidozy o lokalizacji tylko pozapłucnej, przebiegającej bez zajęcia płuc. Martin i wsp.⁹⁶ wykazali w naskórku w obrębie zmian skórnych w przebiegu sarkoidozy obecność keratynocytów HLA-DR z wewnątrzkomórkowym wzorcem ekspresji antygenów, co sugeruje, że skóra jest pierwszym narządem mającym kontakt z potencjalnym antygenem w przebiegu skórnej postaci choroby. Potwierdzeniem tych obserwacji są wyniki badania Okamoto⁹⁷ sugerujące, że obecność zmian w naskórku może być ważnym czynnikiem poprzedzającym wystąpienie skórnej postaci sarkoidozy.

Obecnie wyzwaniem jest identyfikacja drobnoustroju odpowiadającego za rozwój sarkoidozy. W świetle dostępnych dowodów wskazujących na możliwy związek etiologiczny między występowaniem tej choroby a drobnoustrojami uważa się że najbardziej prawdopodobny jest udział prątków lub *Propionibacterium*. Ze względu na sprzeczne wyniki badań oraz niemożność spełnienia postulatów Kocha badacze stoją na stanowisku, że za jej rozwój odpowiadają martwe pozostałości drobnoustrojów.

Inną dość ciekawą obserwacją jest tendencja do rozwoju sarkoidozy w obrębie tatuażu lub wcześniejszej blizny.^{6,98} Uważa się, że jest to wynik objawu Köebnera.⁹⁹ Nie tłumaczy to jednak występowania sarkoidozy jedynie w obrębie tatuażu o konkretnym kolorze.¹⁰⁰ Obecność polaryzującego ciała obcego w obrębie ziarniniaka skórnyego zwykle pozwala na wykluczenie sarkoidozy. W przypadku niektórych pacjentów z sarkoidozą układową, zwłaszcza u tych z pourazowymi bliznami lub tatużami, stwierdza się jednak obecność ciała obcego



Rycina 4. Model patogenetyczny sarkoidozy. Ekspozycja osoby genetycznie predysponowanej do rozwoju choroby na nieznaną jak dotąd czynnik (czynniki) środowiskowy wywołuje rozwój odpowiedzi immunologicznej, czego konsekwencją jest tworzenie ziarniniaków. Usunięcie czynnika sprawczego powoduje ustąpienie zmian, podczas gdy pozostawienie go wiąże się z rozwojem utrzymującej się, przewlekłej choroby.

w zmianach skórnych.^{101,102} Prawdopodobnie substancje o charakterze antygenu pochodzące z ciała obcego działają jak czynnik wyzwalający rozwój choroby u osób obciążonych genetycznie.

Te odkrycia wiążą się z wątpliwościami, czy za rozwój sarkoidozy odpowiada jeden czy wiele czynników środowiskowych. Najprawdopodobniejsze wyjaśnienie jest takie, że liczne czynniki środowiskowe mogą przyczyniać się do rozwoju sarkoidozy, jak również wpływać na jej obraz kliniczny. Jest to poparte obserwacją, że swoiste antygeny są związane z rozwojem choroby jedynie u niektórych, a nie wszystkich badanych chorych.

Część badaczy sugeruje inne potencjalne wytłumaczenie etiologii sarkoidozy, wskazując, że jest to rodzaj odpowiedzi autoimmunologicznej.^{1,6,103-106} Poparciem tej hipotezy jest obraz kliniczny choroby, która może przebiegać jako rumień guzowaty lub zapalenie błony naczyniowej oka, obecność autoprzeciwciał, odpowiedź na leczenie im-

munosupresyjne, pewne cechy immunologiczne (związek z MHC, zmieniona dystrybucja TCR oraz oligoklonalna ekspansja limfocytów T), jak również jej związek z innymi chorobami autoimmunologicznymi.^{104,105} Do rozwoju sarkoidozy w mechanizmie autoimmunologicznym mogłyby dojść w wyniku mimikry molekularnej w przebiegu infekcji lub działania innych czynników środowiskowych.⁶ W konsekwencji może wystąpić reakcja krzyżowa limfocytów T prowadząca do rozwoju autoimmunologicznego uszkodzenia tkanek.¹⁰⁷ Tego rodzaju mimikra antygenowa może być odpowiedzialna za lokalizację sarkoidozy, ograniczoną do tkanek docelowych, co tłumaczy jej zróżnicowany obraz kliniczny. Konieczna jest weryfikacja tego punktu widzenia.

Najprawdopodobniej sarkoidoza jest zarówno genetycznie, jak i etiologicznie heterogenna, co powoduje, że występują odmienne warianty fenotypowe choroby, jak również zmienność związana z pochodzeniem etnicznym

chorego. Najbardziej prawdopodobne jest, że zasadniczą składową patogenezę są interakcje gen-środowisko, jednak nie są one do końca zrozumiałe. Jest to więc pole do dalszych badań, jeśli chcemy uzyskać jednoznaczną odpowiedź.

Model patogenetyczny przedstawiony na rycinie 4 prezentuje schematycznie aktualny stan wiedzy na temat patogenezę sarkoidozy.

Podsumowanie

Najnowsze badania dostarczyły bardzo cennych dowodów dotyczących etiopatogenezy sarkoidozy, co powinno pomóc w rozwoju docelowych i innowacyjnych metod terapeutycznych. Droga do poznania przyczyn rozwoju tej zagadkowej choroby ciągle jest daleka. Zatem poszukiwanie genów i antygenów związanych z charakterystycznym fenotypem choroby, jak również wyjaśnień, dlaczego sarkoidoza może przybierać tak różny obraz morfologiczny, powinny być kontynuowane. Ponadto należy wyjaśnić, jaką rolę w patogenezie tej choroby odgrywa mimikra.

Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

©Copyright 2009 The Authors. Journal Compilation © 2009 European Academy of Dermatology and Venerology. This translation of the article Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis by MM Ali, AA Atwan, ML Gonzalez from Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 2010, 24, 747-755 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

- Moller DR. Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:465-468.
- Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-755.
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001;18:565-685.
- Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol* 2007;25:276-287.
- English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-743.
- Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: the 'great imitator': etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:375-382.
- Tchernev G, Patterson JW, Nenoff P et al. Sarcoidosis of the skin – a dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 [Epub ahead of print].
- Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4:35-45.
- McGrath DS, Daniil Z, Foley P et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000;55:751-754.
- Sverrild A, Backer V, Kyvik KO et al. Heredity in sarcoidosis – a registry-based twin study. *Thorax* 2008;63:894-896.
- Rybicki BA, Kirkey KL, Major M et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol* 2001;153:188-193.
- ACCESS Research Group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol* 1999;52:1173-1186.
- Schurmann M, Lympny PA, Reichel P et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:861-864.
- Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B et al. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:840-846.
- Valentonyte R, Hampe J, Huse K et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005;37:357-364.
- Gray-McGuire C, Sinha R, Iyengar S et al. Genetic characterization and fine mapping of susceptibility loci for sarcoidosis in African Americans on chromosome 5. *Hum Genet* 2006;120:420-430.
- Iannuzzi MC, Iyengar SK, Gray-McGuire C et al. Genome-wide search for sarcoidosis susceptibility genes in African Americans. *Genes Immun* 2005;6:509-518.
- Baughman RP, Lower EE, Du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-1118.
- Rossmann MD, Thompson B, Frederick M et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003;73:720-735.
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:444-449.
- Swider C, Schnittger L, Bogunia-Kubik K et al. TNF-alpha and HLA-DRB1 genotyping as potential prognostic markers in pulmonary sarcoidosis. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:143-146.
- Grutters JC, Sato H, Pantelidis P et al. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor -857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1119-1124.
- Hutyrova B, Pantelidis P, Drabek J et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:148-151.
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Malvitz E et al. The influence of T cell receptor and cytokine genes on sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Hum Immunol* 1999;60:867-874.
- Niimi T, Tomita H, Sato S et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1107-1109.
- Maliarik MJ, Chen KM, Sheffer RG et al. The natural resistance-associated macrophage protein gene in African Americans with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:672-675.
- Hizawa N, Yamaguchi E, Furuya K et al. The role of the C-C chemokine receptor 2 gene polymorphism V64I (CCR2-64I) in sarcoidosis in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:2021-2023.
- Petek M, Drábek J, Kolek V et al. CC chemokine receptor gene polymorphisms in Czech patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1000-1003.
- Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU et al. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1162-1166.
- Maliarik MJ, Rybicki B, Malvitz E et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1566-1570.
- Tahir M, Sharma S, Ashraf S et al. Angiotensin converting enzyme genotype affects development and course of sarcoidosis in Asian Indians. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24:106-112.
- Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and familial occurrence of sarcoidosis. *J Intern Med* 2001;249:77-83.
- Sharma S, Ghosh B, Sharma SK. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)-alpha levels in Asian Indians. *Clin Exp Immunol* 2008;151:251-259.
- Lopez-Campos JL, Rodriguez-Rodriguez D, Rodriguez-Becerra E et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms confer susceptibility to sarcoidosis but are not related to prognosis. *Respir Med* 2009;103:427-433.
- Hofmann S, Franke A, Fischer A et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008;40:1103-1106.
- Macaron NC, Cohen C, Chen SC et al. gII-1 Oncogene is highly expressed in granulomatous skin disorders, including sarcoidosis, granuloma annulare, and necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol* 2005;141:259-262.
- Cogrel O, Doutre M, Marlière V et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alpha and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol* 2002;146:320-324.
- Martin WJ, Iannuzzi MC, Gail DB et al. Future directions in sarcoidosis research: summary of an NHLBI Working Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:567-571.

39. Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:424–428.
40. Astudillo L, Soler V, Sailler L et al. Bilateral exophthalmos revealing a case of husband and wife sarcoidosis. *Am J Med* 2006;119:e7–e8.
41. Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE et al. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man-1: a case controlled study. *Thorax* 1987;42:420–426.
42. Sipahi Demirkok S, Basaranoglu M, Dervis E et al. Analysis of 87 patients with Lofgren's syndrome and the pattern of seasonality of subacute sarcoidosis. *Respirology* 2006;11:456–461.
43. Izbicki G, Chavko R, Banauch GI et al. World Trade Center „Sarcoid-Like“ granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department Rescue Workers. *Chest* 2007;131:1414–1423.
44. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest* 1999;116:1183–1193.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sarcoidosis among U.S. Navy Enlisted Men, 1965–1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:539–543.
46. Jajosky P. Sarcoidosis diagnoses among U. S. military personnel: trends and ship assignment associations. *Am J Prev Med* 1998;14:176–183.
47. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest* 2003;123:1527–1535.
48. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324–1330.
49. Heyll A, Meckenstock G, Aul C et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:161–164.
50. Burke WM, Keogh A, Maloney PJ et al. Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. *Lancet* 1990;336:1579.
51. Kreider ME, Christie JD, Thompson B et al. Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis. *Chest* 2005;128:207–215.
52. Richter E, Greinert U, Kirsten D et al. Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and sarcoid lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:375–380.
53. Vokurka M, Lecossier D, du Bois RM et al. Absence of DNA from mycobacteria of the M. tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1000–1003.
54. Fité E, Fernández-Figueroa MT, Prats R et al. High prevalence of Mycobacterium tuberculosis DNA in biopsies from sarcoidosis patients from Catalonia, Spain. *Respiration* 2006;73:20–26.
55. el-Zaatar FA, Naser SA, Markesich DC et al. Identification of Mycobacterium avium complex in sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 1996;34:2240–2245.
56. Marcoval J, Benitez MA, Alcaide F et al. Absence of ribosomal RNA of Mycobacterium tuberculosis complex in sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2005;141:57–59.
57. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM et al. Mycobacterial catalaseperoxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005;201:755–767.
58. Abe C, Iwai K, Mikami R et al. Frequent isolation of Propionibacterium acnes from sarcoidosis lymph nodes. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1984;256:541–547.
59. Ichiyasu H, Suga M, Matsukawa A et al. Functional roles of MCP-1 in Propionibacterium acnes-induced, T cell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukoc Biol* 1999;65:482–491.
60. Ishige I, Usui Y, Takemura T et al. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354:120–123.
61. Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T et al. Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from Propionibacterium acnes DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:256–265.
62. Eishi Y, Suga M, Ishige I et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:198–204.
63. Gazouli M, Ikonopoulos J, Trigidou R et al. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of Greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:3060–3063.
64. Yamada T, Eishi Y, Ikeda S et al. In situ localization of Propionibacterium acnes DNA in lymph nodes from sarcoidosis patients by signal amplification with catalysed reporter deposition. *J Pathol* 2002;198:541–547.
65. Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y et al. Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoidlike pulmonary granulomatosis in mice. *Am J Pathol* 2004;165:631–639.
66. Ishige I, Eishi Y, Takemura T et al. Propionibacterium acnes is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:33–42.
67. Martens H, Zollner B, Zissel G et al. Anti-Borrelia burgdorferi immunoglobulin seroprevalence in pulmonary sarcoidosis: a negative report. *Eur Respir J* 1997;10:1356–1358.
68. Blasi F, Rizzato G, Gambacorta M et al. Failure to detect the presence of Chlamydia pneumoniae in sarcoid pathology specimens. *Eur Respir J* 1997;10:2609–2611.
69. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A et al. Presence of Rickettsia helvetica in granulomatous tissue from patients with sarcoidosis. *J Infect Dis* 2002;185:1128–1138.
70. Planck A, Eklund A, Grunewald J et al. No serological evidence of Rickettsia helvetica infection in Scandinavian sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2004;24:811–813.
71. Di Alberti L, Piattelli A, Artese L et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997;350:1655–1661.
72. Belec L, Mohamed AS, Lechapt-Zalcman E et al. Lack of HHV-8 DNA sequences in sarcoid tissues of French patients. *Chest* 1998;114:948–949.
73. Lebbé C, Agbalika F, Flageul B et al. No evidence for a role of human herpesvirus type 8 in sarcoidosis: molecular and serological analysis. *Br J Dermatol* 1999;141:492–496.
74. Maeda H, Niimi T, Sato S et al. Human herpesvirus 8 is not associated with sarcoidosis in Japanese patients. *Chest* 2000;118:923–927.
75. Knoell KA, Hendrix JD Jr, Stoler MH et al. Absence of human herpesvirus 8 in sarcoidosis and Crohn disease granulomas. *Arch Dermatol* 2005;141:909–910.
76. Bonnet F, Morlat P, Dubuc J et al. Sarcoidosis-associated hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2002;47:794–796.
77. Tsimopoulos F, Goritsas C, Papadopoulos N et al. Sarcoidosis in untreated chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:401–403.
78. Noor A, Knox KS. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:250–258.
79. Du Bois RM, Kirby M, Balbi B et al. T-lymphocytes that accumulate in the lung in sarcoidosis have evidence of recent stimulation of the T-cell antigen receptor. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1205–1211.
80. Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H et al. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:115–121.
81. Fehrenbach H, Zissel G, Goldmann T et al. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003;21:421–428.
82. Suga M, Lyonaga K, Ichiyasu H et al. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 1999;14:376–382.
83. Moller DR, Forman JD, Liu MC et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1996;156:4952–4960.
84. Greene CM, Meachery G, Taggart CC et al. Role of IL-18 in CD4+ T lymphocyte activation in sarcoidosis. *J Immunol* 2000;165:4718–4724.
85. Ota M, Amakawa R, Uehira K et al. Involvement of dendritic cells in sarcoidosis. *Thorax* 2004;59:408–413.
86. Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2005;141:865–868.
87. Alazemi S, Campos MA. Interferon-induced sarcoidosis. *Int J Clin Pract* 2006;60:201–211.
88. Goldberg HJ, Fiedler D, Webb A et al. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series and review of the literature. *Respir Med* 2006;100:2063–2068.
89. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F et al. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003;79:535–538.
90. Logan TF, Bensadoun ES. Increased disease activity in a patient with sarcoidosis after high dose interleukin 2 treatment for metastatic renal cancer. *Thorax* 2005;60:610–611.

91. Naccache J-M, Antoine M, Wislez M et al. Sarcoid-like pulmonary disorder in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 2009–2013.
92. Blanche P, Gombert B, Rollot F et al. Sarcoidosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome treated with interleukin-2. *Clin Infect Dis* 2000;31:1493–1494.
93. Bianco A, Spiteri MA. Peripheral anergy and local immune hyperactivation in sarcoidosis: a paradox or birds of a feather. *Clin Exp Immunol* 1997; 110:1–3.
94. Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A et al. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *J Immunol* 2008; 181:746–755.
95. Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Exp Med* 2006;203:359–370.
96. Martin AG, Kleinhenz ME, Elmets CA. Immunohistologic identification of antigen-presenting cells in cutaneous sarcoidosis. *J Invest Dermatol* 1986; 86:625–629.
97. Okamoto H. Epidermal changes in cutaneous lesions of sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 1999;21:229–233.
98. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol* 2005;141:869–872.
99. Ueki H. Scar sarcoidosis can be an expression of the isomorphic response of Koebner against the scar. *Kawasaki Med J* 2001;27:67–73.
100. Sowden JM, Cartwright PH, Smith AG et al. Sarcoidosis presenting with a granulomatous reaction confined to red tattoos. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:446–448.
101. Marcoval J, Mana J, Moreno A et al. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:427–430.
102. Ball NJ, Kho GT, Martinka M. The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty-eight cases. *J Cutan Pathol* 2004;31: 160–168.
103. Wahlström J, Dengjel J, Winqvist O et al. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis. *Clin Immunol* 2009;133:353–63.
104. Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 695–706.
105. Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:429–434.
106. Papadopoulos KI, Sjöberg K, Lindgren S et al. Evidence of gastrointestinal immune reactivity in patients with sarcoidosis. *J Intern Med* 1999;245: 525–531.
107. Benoit C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001;2:797–801.

K O M E N T A R Z



Dr hab. n. med.
Małgorzata Olszewska
Katedra i Klinika Dermatologiczna
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w badaniach nad etiopatogenezą sarkoidozy. Mimo wielu doniesień wskazujących na etiologiczną rolę czynników zakaźnych dominuje pogląd, zgodnie z którym mogą one jedynie indukować kaskadę patologicznych zdarzeń immunologicznych. Zwraca się szczególną uwagę na patogenetyczne znaczenie cytokin wydzielanych przez komórki prezentujące antygen, w tym w szczególności TNF α , ale również IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, MIP-1 (białko zapalne makrofagów 1), MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów 1), RANTES (chemokina β syntetyzowana przez limfocyty T) oraz GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów). Pobudzone limfocyty CD4⁺ dodatkowo nasilają lokalne zjawiska immunologiczne, głównie przez wydzielane cytokiny, IL-2 i IFN γ oraz poprzez dalszą stymulację syntezy TNF α .

Mimo ogromnego postępu wiedzy na temat etiopatogenezy sarkoidozy standardem leczenia choroby wymagającej terapii ogólnej pozostaje od wielu lat

glikokortykosteroidoterapia. Glikokortykosteroidy stosowane są przewlekłe w stopniowo zmniejszających się dawkach. W przypadku sarkoidozy skóry metotreksat i leki przeciwmalaryczne są zazwyczaj lekami drugiego rzutu. W leczeniu ogólnym stosuje się również pentoksyfilinę, azatioprynę, klofazyminę oraz antybiotyki z grupy tetracyklin i makrolidów. Ostatnie lata przyniosły doniesienia na temat skutków stosowania leków biologicznych w terapii sarkoidozy.

Najwięcej doniesień dotyczy zastosowania w sarkoidozie inhibitorów TNF α , w tym w szczególności infliksymabu, chimerycznego monoklonalnego przeciwciała przeciwko TNF α . W kilku randomizowanych badaniach kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą stosowano infliksymab u chorych na sarkoidozę płuc stosujących glikokortykosteroidy lub terapię immunosupresyjną. W pracach nie stwierdzono znaczących zmian w pojemności życiowej płuc po takiej terapii u chorych opornych na steroidy. W badaniach retrospektywnych oraz w pochodzącym z 2010 roku randomizowanym badaniu kontrolowanym infliksymab oceniono jako skuteczną terapię w pozapłucnej sarkoidozie, m.in. w sarkoidozie skóry.

Próby stosowania etanerceptu, rekombinowanego receptora TNF α połączonego z fragmentem Fc IgG1 w terapii sarkoidozy płuc nie przyniosły zachęcających rezultatów. W przypadku sarkoidozy skóry opisano skuteczne leczenie adalimumabem, ludzkim

rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko TNF α , u chorego uprzednio bez powodzenia leczonego etanerceptem. W 2009 roku pojawiły się w piśmiennictwie doniesienia na temat skuteczności adalimumabu w sarkoidozie narządowej. Możliwość zastosowania adalimumabu u chorych z przewlekłą płucną sarkoidozą jest obecnie przedmiotem badań klinicznych III fazy.

Opinie na temat skuteczności rytuksymabu – chimerycznego przeciwciała monoklonalnego przeciw antygenowi CD20⁺ limfocytów B – w terapii sarkoidozy są sprzeczne. W 2010 roku opisano jednak przypadki skutecznej terapii sarkoidozy tym lekiem, w tym jeden przypadek skutecznego zastosowania rytuksymabu w sarkoidozie układu nerwowego. Obecnie prowadzone są badania kliniczne mające na celu ustalenie potencjalnej skuteczności w sarko-

idozie: rituksymabu, ustekinumabu (ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anty IL-12/23), golimumabu (ludzkiego monoklonalnego przeciwciała przeciwko TNF α) i abataceptu (rekombinowanego rozpuszczalnego białka fuzyjnego składającego się z zewnątrzkomórkowego fragmentu CTLA-4 połączonego ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej IgG1) w sarkoidozie płucnej.

Wiele danych wskazuje więc na to, że perspektywy leczenia sarkoidozy należy wiązać z immunosupresyjnymi lekami biologicznymi. Niektórzy autorzy wskazują jednak na dostępne w piśmiennictwie przypadki rozwoju sarkoidozy u chorych leczonych etanerceptem i infliksymabem z innych wskazań. Te doświadczenia kliniczne mogą wskazywać na to, że w przyszłości leczenie sarkoidozy będzie indywidualnie dostosowywane do pacjenta.