



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ
ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΥΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΔΡΑΣΗ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΥΓΡΩΝ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ**

**ΠΕΤΡΟΣ ΚΩΝ. ΟΙΚΟΝΟΜΙΔΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

Η έγκριση της Διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202 παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Οικονομίδη Πέτρου : 11/09/2000

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 424^α/9-1-2001

Μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας

Δαλαβάγκα Παναγιώτα-Άννα Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας Ιστολογίας Εμβρυολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος : 2-2-2001

«Μεταβολές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού κυττάρων του πνεύμονα υπό την επίδραση βιολογικών υγρών φυσιολογικών και πασχόντων ατόμων»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 693^α /21-9-2010

1. Ευαγγέλου Άγγελος Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Μπουραντάς Κων/νος τ. Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Δαλαβάγκα Παναγιώτα-Άννα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας Ιστολογίας Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Καλφακάκου Βασιλική Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

6. Δασκαλόπουλος Γεώργιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής
Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Κωνσταντινίδης Αθανάσιος Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής
Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό: «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-10-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ-ΖΩΗ

Στον Κωστάκη μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Σαρκοείδωση είναι μια νόσος αγνώστου αιτιολογίας ,πολυσυστηματική αλλά με μια προτίμηση στο αναπνευστικό σύστημα, με αποτέλεσμα για εμάς τους Πνευμονολόγους να παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον επιστημονικό και κλινικό.

Λόγω της πολυμορφίας της η σαρκοείδωση μπορεί να μιμηθεί και κακοήθεια αλλά και να εμπλέκεται στην ανάπτυξη κακοήθειας σύμφωνα με κάποιες μελέτες.

Αυτήν ακριβώς την σχέση προσπαθήσαμε να μελετήσουμε στην εργασία μας. Χρειάστηκε πολλή και εντατική δουλειά και φυσικά δεν θα κατάφερνα πολλά πράγματα χωρίς την πολύτιμη βοήθεια που απλόχερα μου προσφέρθηκε.

Θέλω λοιπόν να ευχαριστήσω όλους αυτούς που μου στάθηκαν σ αυτό το έργο.

Κατ αρχήν θέλω να ευχαριστήσω τους καλούς μου φίλους τον Καθηγητή κύριο Άγγελο Ευαγγέλου και την Αν. καθηγήτρια κυρία Βίκυ Καλφακάκου για την βοήθεια τις συμβουλές και την αμέριστη συμπαράσταση τους. Ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή κύριο Σταύρο Κωνσταντόπουλο που δέχθηκε να διευθύνει αυτήν την διατριβή αλλά και για την γενικότερη βοήθεια και υποστήριξη που μου προσφέρει στο καθημερινό κλινικό έργο. Επίσης ευχαριστώ θερμά την Ίρις Ζαμπίρα για την πολύτιμη βοήθεια της στο πειραματικό μέρος. Τέλος θέλω να ευχαριστήσω την Αν. Καθηγήτρια κυρία Γιωτάννα Δαλαβάγκα χωρίς την ουσιαστική συμβολή της οποίας η διατριβή αυτή δεν θα έβλεπε ποτέ το φως της ημέρας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	xi
----------	----

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	xiii
----------------------	------

Ι) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
-------------	---

• Ιστορική αναδρομή	3
• Σκοπός	4

B. Ο ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ	5
----------------	---

• Ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος	6
• Ιστολογία του αναπνευστικού	6
• Δομή του αναπνευστικού	8

Γ. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ	11
----------------------	----

• Εισαγωγή	11
• Ο φυσιολογικός κυτταρικός κύκλος	11
• Έλεγχος των φάσεων του κυτταρικού κύκλου	14
• Έλεγχος επαγόμενος από βλάβη του DNA στην φάση G1	15
• Έλεγχος επαγόμενος από βλάβη του DNA στις φάσεις S και G2-M	15
• Έλεγχοι στην φάση M	16
• Έλεγχοι και προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση)	16
• Κυτταρική γήρανση και κύκλος	16
• Μηχανισμοί ελέγχου, μεταλλάξεις και καρκίνος	17
• Παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό	17

Δ. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ	19
• Επιδημιολογία	19
• Αιτιοπαθογένεια και ανοσοπαθογένεια της Σαρκοείδωσης	20
• α.Ανοσοπαθογένεια	20
• β.σαρκοείδωση και περιβάλλον	23
• γ. γενετικοί παράγοντες	24
• Κλινική εικόνα	26
• Θωρακική εντόπιση	29
• Σαρκοείδωση του ανώτερου αναπνευστικού	32
• Σαρκοείδωση σιελογόνων παρωτιδικών και δακρυϊκών αδένων	33
• Δερματικές εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης	33
• Σαρκοειδική προσβολή του μυοσκελετικού	36
• Σαρκοειδική προσβολή του αιμοποιητικού και των περιφερικών λεμφαδένων	38
• Προσβολή των νεφρών και του ουροποιογεννητικού	37
• Σαρκοειδική προσβολή του καρδιαγγειακού	38
• Νευροσαρκοείδωση	42
• Σαρκοείδωση του ηπατογαστρεντερικού	43
• Σαρκοείδωση των οφθαλμών	44
• Η σαρκοείδωση στα παιδιά	46
• Κλινική πορεία	46
• Ενεργότητα της σαρκοείδωσης	47
• Θεραπεία	49
 Ε. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	 55
• Σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις και κακοήθεια	55
• Σαρκοείδωση και κακοήθεια	56

III ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Z. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	63
• Πληθυσμός και συλλογή ανθρώπινου ορού	63
• Κυτταροκαλλιέργεια	64
• Υλικά	64
• Όργανα	65
• Μεθοδολογία	65
 H. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	 67
 Θ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	 73
 I. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	 79
 K. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	 81
 Λ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	 83
 M. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 87

Ι) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η Σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική νόσος αγνώστου αιτιολογίας (1). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Νορβηγό δερματολόγο Caesar Boeck το 1899 ο οποίος περιέγραψε δερματικά οζίδια που χαρακτηρίζονταν από «επιθηλιοειδή κύτταρα με πλατύς ωχρούς πυρήνες και επίσης μερικά γιγάντια κύτταρα» που του θύμιζαν το σάρκωμα και έτσι ονόμασε αυτή την νόσο «πολλαπλή καλοήγη σαρκοειδή το δέρματος»(2).

Προσβάλλει άτομα όλων των φυλών και όλων των ηλικιών αλλά κυρίως συναντάται σε ηλικίες από 20 έως 50 ετών.

Η σαρκοείδωση είναι νόσος που εμφανίζεται με οξεία ή και υποξία μορφή και συχνά αυτοιάται αλλά σε πολλές περιπτώσεις γίνεται χρόνια, με ποικίλου βαθμού ενεργότητα (1). Η υπόθεση μιας σχέσης μεταξύ σαρκοείδωσης και καρκίνου αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 1974 με την μελέτη των Brincker και Wilbek και αφορούσε 2544 ασθενείς με πνευμονική σαρκοείδωση από τους οποίους σε 48 ασθενείς αναπτύχθηκε κακοήθεια σε ποσοστό (1,9%) μεγαλύτερο από ότι στον γενικό πληθυσμό(3).

Από τότε και άλλες μελέτες ασχολήθηκαν με το θέμα, οι οποίες παρατίθενται αναλυτικά σε χωριστό κεφάλαιο, που κατέληξαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα όσον αφορά την ύπαρξη μιας αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στην Σαρκοείδωση και τον καρκίνο.

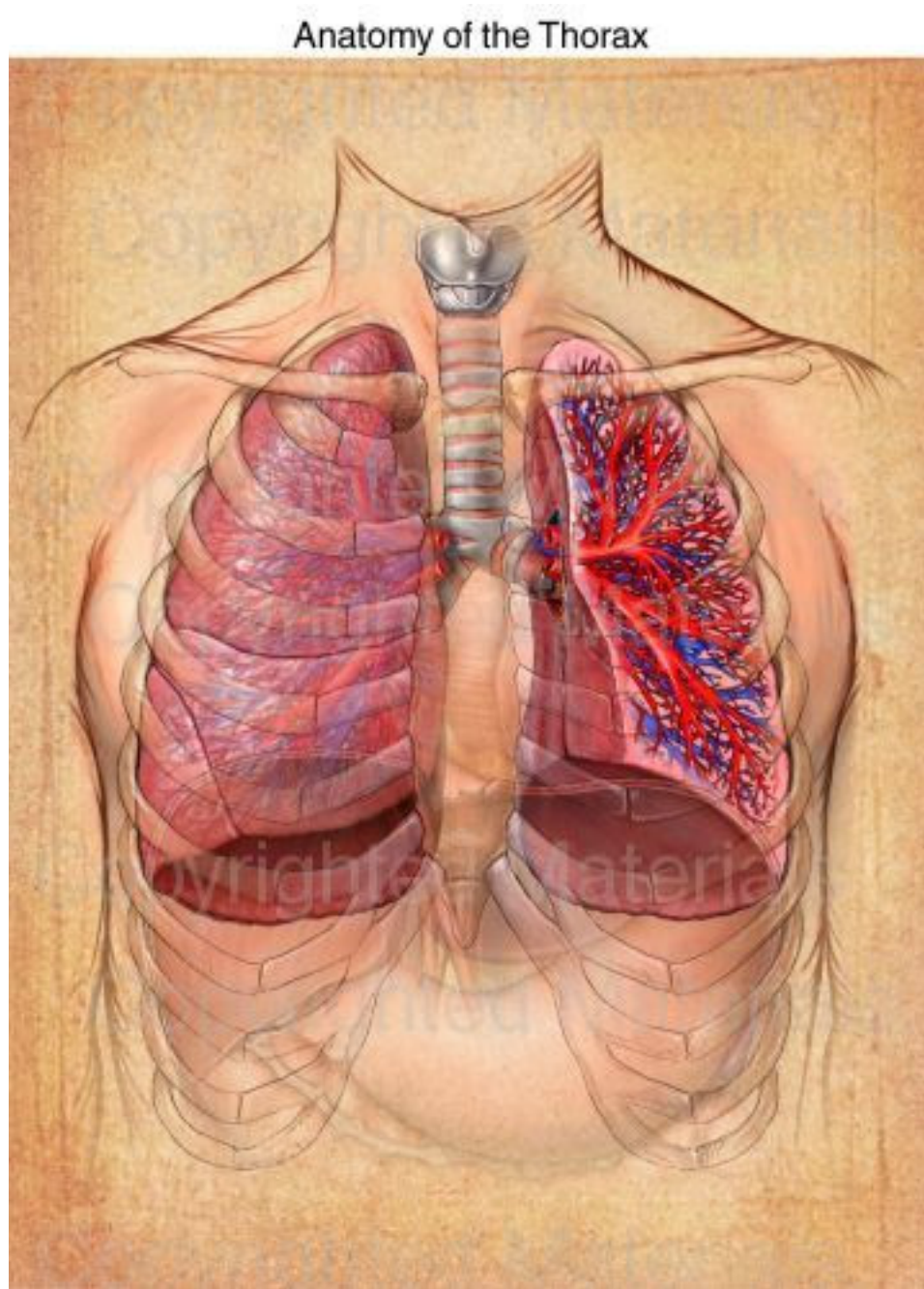
ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της εργασίας μας ήταν μελετήσουμε την επίδραση βιολογικών υγρών, και πιο συγκεκριμένα ορό από αίμα ασθενών με σαρκοείδωση, πάνω σε καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα προκειμένου να προσεγγίσουμε με έναν τελείως διαφορετικό τρόπο την πιθανή συσχέτιση της σαρκοείδωσης με τον καρκίνο, μια πολεμική που απασχολεί χρόνια την διεθνή βιβλιογραφία με μοναδικό αποτέλεσμα να υπάρχει μια διχογνωμία για το θέμα.

B. Ο ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ

Ο πνεύμονας είναι το όργανο της αναπνοής του οποίου η κύρια λειτουργία είναι η πρόσληψη του οξυγόνου και η αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα. (εικόνα 1)

Σε αυτό το κεφάλαιο θα ακολουθήσει μια γρήγορη ανασκόπηση της ανάπτυξης, της δομής και της λειτουργίας του πνεύμονα.



εικόνα 1

- **Ανάπτυξη του αναπνευστικού συστήματος**

Κατά την διάρκεια της εμβρυακής ζωής οι φάσεις ανάπτυξης του αναπνευστικού δεν διαδέχονται η μια την άλλη αλλά παρουσιάζουν και περιόδους αλληλοεπικάλυψης.

Η πρώτη φάση που ονομάζεται ψευδοαδενική φάση ξεκινάει την 5η εβδομάδα και ολοκληρώνεται την 17η κατά την διάρκεια της οποίας μορφοποιείται το σύστημα διακλάδωσης των αεραγωγών σε προκυψελιδικό επίπεδο καθώς και το σύστημα διακλάδωσης των αγγείων.

Στην δεύτερη φάση ή σωληνοειδή που ξεκινάει περί την 16η εβδομάδα και ολοκληρώνεται την 26η γίνεται η αγγείωση της περιφέρειας του μεσεγχυματογενούς ιστού και αρχίζει η ανάπτυξη του λοβιδίου.

Στην τρίτη φάση που ονομάζεται σακκοειδής που ξεκινάει στην 24η εβδομάδα και διαρκεί μέχρι την 36η αναπτύσσονται επιπρόσθετοι αεραγωγοί και σχηματοποιούνται οι μελλοντικές αναπνευστικές μονάδες τα αναπνευστικά λοβίδια τα οποία αποτελούνται από το τελικό βρογχιόλιο και τις υποδιαίρέσεις του σε αναπνευστικό βρογχιόλιο κυψελιδικούς πόρους και κυψελίδες.

Η κυψελιδική που είναι η τελευταία φάση ξεκινάει κατά την 36η εβδομάδα και ολοκληρώνεται στο 3ο έτος της ζωής (4).

- **Ιστολογία του αναπνευστικού**

Η τραχεία και οι βρόγχοι αποτελούνται από ημιτελή χόνδρινο δακτύλιο ο οποίος ολοκληρώνεται σε πλήρη δακτύλιο με δεσμίδες συνδετικού και μυϊκού ιστού που ενώνονται με τα άκρα του δακτυλίου. Από το επίπεδο του βρογχιολίου δεν συναντάται πλέον χόνδρος και από το τελικό βρογχιόλιο εκφύονται τα αναπνευστικά βρογχιόλια 1ης τάξης.

Η αναπνευστική μονάδα αποτελείται από ένα τελικό βρογχιόλιο τα συνοδά

αναπνευστικά βρογχιόλια και τις 2-9 διακλαδώσεις των κυψελιδικών πόρων και σάκκων, το τοίχωμα των οποίων αποτελούν οι κυψελίδες.

Το καλυπτικό επιθήλιο των μεγάλων αεραγωγών είναι ψευδοπολύστοιβο κροσσωτό με κυλινδρικά κύτταρα, κάποια από τα οποία είναι και βλεννοεκκριτικά. Στους περιφερικότερους αεραγωγούς το επιθήλιο μεταπίπτει σε κυβοειδές και στο επίπεδο των βρογχολίων διαμέτρου κάτω του 1mm σχεδόν απουσιάζουν οι βλεννοπαραγωγοί αδένες. Οκτώ κύριοι τύποι κύτταρων απαντούν στο επιθήλιο των αεραγωγών: τα κροσσωτά κύτταρα, τα βλεννοπαραγωγά, τα ορρώδη, τα μη κροσσωτά (clara), τα ενδοκρινικά (Kultchitsky), τα βασικά, τα ενδιάμεσα ή μη πλήρως διαφοροποιημένα, και τα μεταναστευτικά κύτταρα.

Οι αεραγωγοί έχουν τον δικό τους λεμφικό ιστό και λείο μυϊκό ιστό. Στην τραχεία και τους εξωπνευμονικούς αεραγωγούς ο λείος μυϊκός ιστός βρίσκεται μεταξύ των μεσοχόνδρινων διαστημάτων ενώ περιβάλλει πλήρως τους ενδοπνευμονικούς βρόγχους.

Η αιμάτωση της τραχείας γίνεται μέσω των βρογχικών αρτηριών και από κλάδους της κάτω θυρεοειδικής ενώ τα τοιχώματα των βρόγχων και των βρογχολίων αιματώνονται από κλάδους των βρογχικών αρτηριών οι οποίοι προέρχονται από την κατιούσα αορτή καθώς και από τις μεσοπλεύριες και έσω μαστικές αρτηρίες. Ο κάθε αεραγωγός επίσης συνοδεύεται και από ένα κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας.

Όσον αφορά την νεύρωση των αεραγωγών εκτός από τους δυο τύπους του αυτόνομου συστήματος, συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό, υπάρχει και ένας τρίτος τύπος που δεν είναι ούτε αδρενεργικός ούτε χολινεργικός (NANC).

Όπως έχει προαναφερθεί στο σύστημα των βρόγχων και βρογχολίων μέχρι το επίπεδο του τελικού βρογχολίου γίνεται μεταφορά του αέρα. Στην συνέχεια έπεται η μεταβατική ζώνη η οποία περιλαμβάνει τρεις υποδιαίρεσεις των αναπνευστικών

βρογχιολίων (1ης, 2ης, 3ης τάξης) και ονομάζεται έτσι γιατί επιτελείται και ανταλλαγή αερίων γιατί τα αναπνευστικά βρογχιόλια περιέχουν και κυψελίδες. Μετά τα αναπνευστικά βρογχιόλια υπάρχουν δυο έως εννέα υποδιαιρέσεις κυψελωτών πόρων που καταλήγουν σε κυψελωτούς σάκκους τα τοιχώματα των οποίων αποτελούνται από κυψελίδες. Σε αυτή την περιοχή επιτελείται αποκλειστικά ανταλλαγή αερίων και όχι μεταφορά αέρα. Οι πνεύμονες των ανθρώπων περιέχουν περίπου 300 εκατομμύρια κυψελίδες διαμέτρου 250 μm η καθεμία σε φάση έκπτυξης. Τα βασικά κύτταρα από τα οποία αποτελείται το κυψελιδικό επιθήλιο είναι τα τύπου I και τα τύπου II τα οποία εκκρίνουν τον επιφανειοδραστικό παράγοντα.

Τέλος ο διάμεσος ιστός περιέχει ίνες κολλαγόνου και ελαστικές ίνες, νεύρα και κύτταρα όπως ινοβλάστες, λεία μυϊκά κύτταρα, και μυοινοβλάστες καθώς και ιστικά μακροφάγα και λίγα λεμφοκύτταρα.

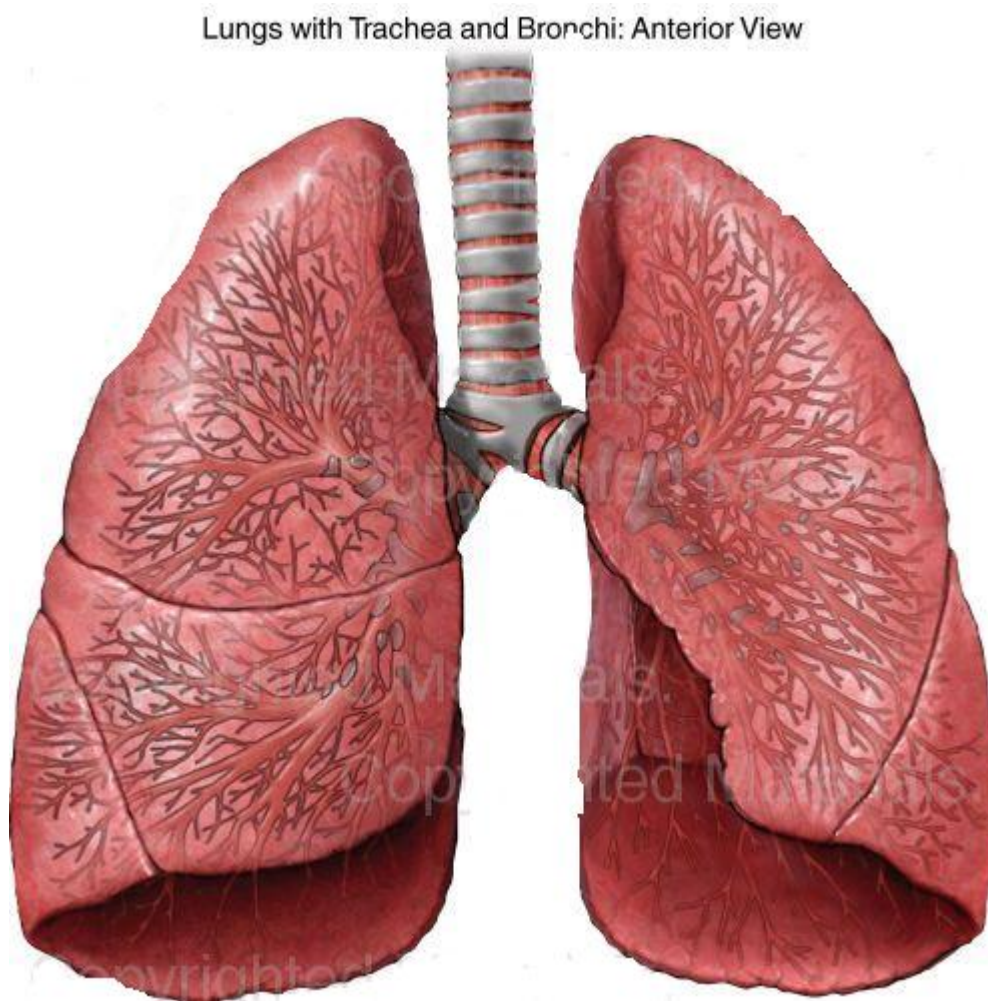
Το κυψελιδικό μακροφάγο στην επιφάνεια αεραγωγών και κυψελίδων αποτελεί σημαντικό μηχανισμό άμυνας κατά των εισπνεόμενων βακτηρίων και κάθαρσης της κυψελίδας από την εισπνεόμενη σκόνη (4).

- **Δομή του αναπνευστικού**

Η τραχεία, το ήμισυ της οποίας βρίσκεται εξωθωρακικά και το άλλο ήμισυ ενδοθωρακικά, εκτείνεται μετά τον κρικοειδή χόνδρο για 10-11 εκατοστά και στην συνέχεια διχάζεται στους δυο στελεχιαίους βρόγχους στο ύψος του 5ου θωρακικού σπονδύλου. Περίπου είκοσι ημικυκλικοί χόνδρινοι δίσκοι αποτελούν το πρόσθιο και τα πλάγια τοιχώματα της τραχείας ενώ το οπίσθιο είναι μεμβρανώδες και περιέχει μυϊκές και ελαστικές ίνες και βλεννογόνους αδένες.

Ο δεξιός στελεχιαίος βρόγχος έχει μήκος 2,5 εκατοστά και είναι βραχύτερος του αριστερού που έχει μήκος περί τα 5 εκατοστά. Ο δεξιός στελεχιαίος βρόγχος φαίνεται

να αποτελεί την φυσιολογική συνέχεια της τραχείας ενώ ο αριστερός εκφύεται υπό οξεία γωνία. Ο δεξιός στελεχιαίος βρόγχος αφού δώσει την διακλάδωση για τον άνω λοβό κατευθύνεται προς τα κάτω και ονομάζεται διάμεσος βρόγχος και στην συνέχεια δίνει τον μέσο λοβό και καταλήγει στον κάτω λοβό ενώ ο αριστερός στελεχιαίος διαιρείται σε βρόγχο του άνω και του κάτω λοβού (4,5) (εικόνα 2).



εικόνα 2: πνεύμονες με την τραχεία και τους βρόγχους

Γ. Ο ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ

1.Εισαγωγή

Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν περίπου 50 τρισεκατομμύρια κύτταρα τα οποία προέρχονται από το ίδιο κύτταρο δηλαδή το γονιμοποιημένο ωάριο.

Καθώς αναπτυσσόμαστε σε ενήλικες το κύτταρο που διαιρέθηκε σε δυο και με την σειρά τους αυτά τα δυο σε τέσσερα και ούτω καθ' εξής το λιγότερο 45 φορές. Η διαδικασία κατά την οποία ένα κύτταρο διαιρείται σε δυο ονομάζεται κυτταρική διαίρεση και καθορίζεται από τα γεγονότα του κυτταρικού κύκλου ο οποίος ελέγχεται αυστηρά από μηχανισμούς και έτσι νέα κύτταρα παράγονται μόνον όταν χρειάζεται.

Στην περίπτωση που έχουμε απώλεια του ελέγχου παραγωγής κυττάρων ή ελαττωματικούς μηχανισμούς ελέγχου εμφανίζονται ποικίλες διαταραχές με ακραία έκφραση την ανάπτυξη του καρκίνου.

Στους περισσότερους ιστούς του οργανισμού τα κύτταρα επιτελούν τις λειτουργίες για τις οποίες έχουν προγραμματιστεί χωρίς να πολλαπλασιάζονται συνεχώς. Ορισμένα όμως κύτταρα όπως για παράδειγμα του μυελού των οστών, και τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου βρίσκονται σε συνεχή διαίρεση. Η κυτταρική ζωή κάνει ένα κύκλο. Το κύτταρο σχηματίζεται, φθείρεται και πεθαίνει μέσω ενός μηχανισμού που ονομάζεται απόπτωση. Έτσι ο αριθμός των κυττάρων στον οργανισμό εξισορροπείται με τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση. Σε ένα καρκινικό κύτταρο αυτή η ισορροπία παύει να υπάρχει και ο πολλαπλασιασμός υπερσχύει της απόπτωσης (6).

2. Ο φυσιολογικός κυτταρικός κύκλος (εικόνα 3)

- **Η κατάσταση ηρεμίας (φάση G₀)**

Τα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας

(αδράνειας) (G_0). Έχουν αποσυρθεί από τον κύκλο κατά την διάρκεια της G_1 φάσης και το DNA δεν έχει ακόμη διπλασιαστεί. Τα κύτταρα σε φάση ηρεμίας διαφέρουν κυρίως από τα κύτταρα σε φάση G_1 στο ότι δεν διαθέτουν τα απαραίτητα εκείνα μόρια που θα τους επιτρέψουν να πολλαπλασιαστούν (6).

- **Η φάση G_1**

Όταν τα κύτταρα ενεργοποιούνται για πολλαπλασιασμό περνάνε από την φάση G_0 στην φάση G_1 σε διάστημα λίγων ωρών από την στιγμή της επίδρασης διαφόρων αυξητικών παραγόντων που εκκρίνονται από το περιβάλλον τους. Μεταξύ των παραγόντων που επιδρούν είναι ο EGF και ο IGF-1 ενώ αρνητική δράση έχει ο TGF- β (6).

- **Η φάση S**

Η ανάγκη για αυξητικούς παράγοντες προκειμένου να περάσουν από την φάση G_1 δεν υφίσταται έως λίγο πριν το χρονικό σημείο που τα κύτταρα ξεκινούν να συνθέτουν DNA και ονομάζεται σημείο R. Στην αρχή της φάσης S τα ένζυμα που εμπλέκονται στην σύνθεση του DNA αυξάνονται και μετακινούνται από το κυτταρόπλασμα, όπου πραγματοποιείται η σύνθεση των πρωτεϊνών, προς τον κυτταρικό πυρήνα τόπο διπλασιασμού του DNA. Στις επόμενες 6-8 ώρες πραγματοποιείται ο διπλασιασμός του DNA ακολουθώντας ένα ακριβέστατο χρονικό πρόγραμμα.

Η χρονική στιγμή που γίνεται ο διπλασιασμός κάθε γονιδίου είναι διαφορετικός κατά την διάρκεια της φάσης S (6).

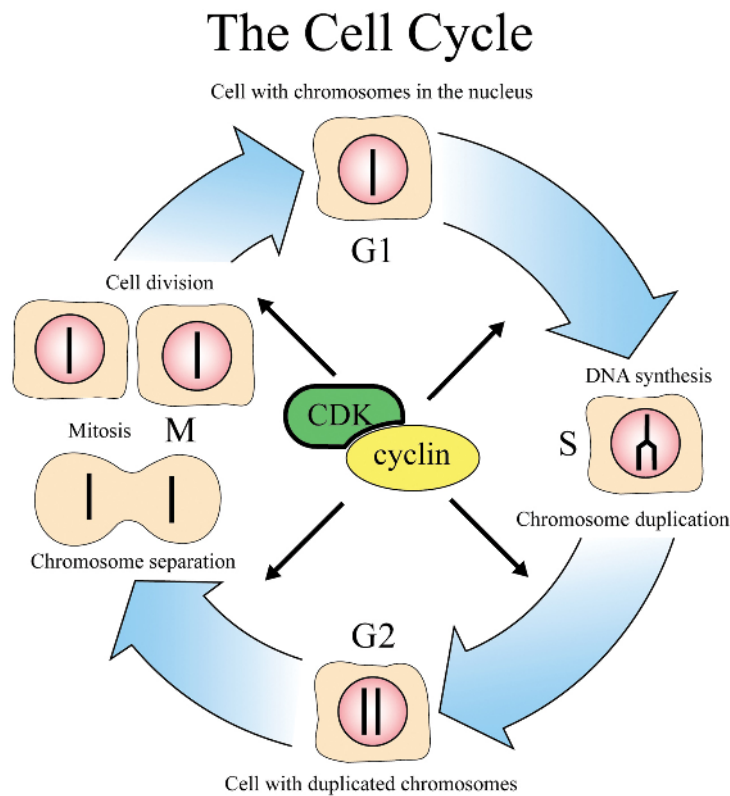
- **Η φάση G_2**

Μετά το πέρας της σύνθεσης του DNA απαιτούνται μερικές ώρες πριν από την έναρξη της μίτωσης πιθανότατα προκειμένου να σχηματιστεί ο απαραίτητος

ενζυματικός μηχανισμός. Τα περισσότερα από τα προϊόντα αυτής της φάσης είναι άγνωστα (6).

- **Η φάση Μ και η κυτταρική διαίρεση**

Η διάρκεια της μίτωσης είναι μικρότερη από μια ώρα και λαμβάνει χώρα σε τέσσερα στάδια στα οποία τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα ζευγαρώνουν και συμπυκνώνονται ενώ ο μιτωτικός μηχανισμός μέσω μικροσωληναρίων τα διαχωρίζει ισόποσα στα δυο θυγατρικά κύτταρα. Στο τέλος της φάσης Μ ο μιτωτικός πρωτεϊνικός μηχανισμός καταστρέφεται και τα θυγατρικά κύτταρα χωρίζουν (6).



εικόνα 3: κυτταρικός κύκλος

3. Έλεγχος των φάσεων του κυτταρικού κύκλου

Η είσοδος και έξοδος από τις φάσεις M και S είναι διαδικασίες που ελέγχονται με μεγάλη ακρίβεια. Ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου γίνεται από μηχανισμούς που διασφαλίζουν ότι μια φάση δεν θα ξεκινήσει πριν ολοκληρωθεί με πιστότητα η προηγούμενη. Αν η διαδικασία ελέγχου αποτύχει τότε η κατάληξη είναι είτε η απόπτωση είτε η δημιουργία ενός ασταθούς γονότυπου. Τέτοιες αποτυχίες στην διαδικασία ελέγχου είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στην μεταλλαγή των κυττάρων από φυσιολογικά σε καρκινικά.

Επίσης ένα σύστημα επαγρύπνησης ελέγχει το αν το κύτταρο θα ξεκινήσει την διαδικασία αναπαραγωγής του ή θα παραμείνει σε κατάσταση αδράνειας.

Όταν ο εξωκυττάριος ερεθισμός του κυττάρου από αυξητικούς παράγοντες ή και θρεπτικούς δεν γίνεται κατά τον σωστό τρόπο τότε το κύτταρο δεν μπορεί να

συνεχίσει πέρα από ένα ειδικό σημείο, που βρίσκεται προς το τέλος της φάσης G₁, και ονομάζεται σημείο **restriction R**. Σε αυτή την περίπτωση το κύτταρο επανέρχεται σε φάση αδράνειας G₀. Η τελική διαδικασία για το πέρασμα του κυττάρου από αυτό το σημείο απαιτεί την σύνθεση μιας πρωτεΐνης πιθανότατα της κυκλίνης E. Σε μη ιδανικές συνθήκες η συγκέντρωση της πρωτεΐνης δεν επαρκεί για να επιτευχθεί το πέρασμα στην φάση S. Από την στιγμή που το κύτταρο βρίσκεται μετά το σημείο R δεν έχει ανάγκη εξωκυττάρων παραγόντων προκειμένου να ολοκληρώσει τον κυτταρικό κύκλο. Το σημείο R είναι προβληματικό στα καρκινικά κύτταρα και αυτή η βλάβη επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να συνεχίζουν να διαιρούνται υπό τέτοιες συνθήκες που τα φυσιολογικά κύτταρα θα πέραναν σε φάση αδράνειας (6,7).

- **Έλεγχος επαγόμενος από βλάβη του DNA στην φάση G₁**

Μετά από βλάβη του DNA άλλοι μηχανισμοί καθυστερούν την είσοδο του κυττάρου στην επόμενη φάση του κυτταρικού κύκλου. Ένας τέτοιος κορυφαίος μηχανισμός λειτουργεί κατά το τέλος της G₁ φάσης και πριν την είσοδο στην S ο οποίος προλαβαίνει την έναρξη της σύνθεσης του DNA μέχρι το κατεστραμμένο DNA να επιδιορθωθεί. Έναν τέτοιο μηχανισμό ελέγχου αποτελεί η πρωτεΐνη p53 που λειτουργεί ως κατασταλτικός μηχανισμός των όγκων και βρίσκεται μεταλλαγμένη σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των καρκίνων (6,7).

- **Έλεγχος επαγόμενος από βλάβη του DNA στις φάσεις S και G₂-M**

Εντός λίγων λεπτών από την έκθεση σε επιβλαβείς παράγοντες για το DNA, όπως για παράδειγμα οι ακτίνες X, τα κύτταρα των θηλαστικών εφαρμόζουν μια δόσοεξαρτώμενη μείωση της σύνθεσης του DNA.

Επίσης στην φάση G₂-M ένας ελεγκτικός μηχανισμός δίνει χρόνο στο κύτταρο να

επιδιορθώσει το DNA πριν το κύτταρο προχωρήσει στην μίτωση. Αν η επιδιόρθωση δεν είναι πλήρης τότε το κύτταρο προχωράει σε μίτωση με αποτέλεσμα είτε τον θάνατο είτε μεταλλάξεις στα θυγατρικά κύτταρα τα οποία μπορεί να γίνουν καρκινικά (6,7).

- **Έλεγχοι στην φάση M**

Κατά την διάρκεια της μίτωσης επιτελείται ισόποσος διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων στα δυο θυγατρικά κύτταρα. Ο ελεγκτικός μηχανισμός σε αυτό το σημείο εμποδίζει την συνέχιση της διαδικασίας αν τα χρωμοσώματα δεν είναι ευθυγραμμισμένα. Μεταλλάξεις αυτού του μηχανισμού έχουν διαπιστωθεί σε καρκινικά κύτταρα (6,7).

- **Έλεγχοι και προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση)**

Η απόπτωση είναι μια στενά ελεγχόμενη διαδικασία κατά την οποία αποβάλλονται τα κύτταρα που δεν απαιτούνται για την σωστή λειτουργία του οργανισμού και αυτά τα οποία παραμένουν προβληματικά μετά από επιδιόρθωση. Οι μηχανισμοί ελέγχου του οργανισμού δίνουν την δυνατότητα στα κύτταρα να επιδιορθώσουν τις βλάβες αλλά στην περίπτωση που αυτό δεν επιτευχθεί τότε το κύτταρο μπαίνει στην διαδικασία απόπτωσης. Αυτός ο μηχανισμός προλαμβάνει τις μεταλλάξεις που προκαλούν καρκίνο (6,7).

4. Κυτταρική γήρανση και κύκλος

Η απώλεια της κυτταρικής γήρανσης ονομάζεται αθανатоποίηση. Είναι μια σημαντική διαδικασία στην εξέλιξη του καρκίνου. Ένας τρόπος για να αθανатоποιήσει κανείς κύτταρα είναι να προσθέσει το γονίδιο του ενζύμου

τελομεράση. Η τελομεράση εμπλέκεται επίσης στον μηχανισμό ελέγχου στο σημείο G₂-M.

Ο καρκίνος είναι μια σημαντική αιτία θανάτου στην τρίτη ηλικία (ευθύνεται για τον θάνατο του 10% των ατόμων μεταξύ 75-85 ετών σε αντίθεση με τις ηλικίες 45-55 που ευθύνεται για το 1% των θανάτων) (6,7).

5. Μηχανισμοί ελέγχου, μεταλλάξεις και καρκίνος

Η γενική οργάνωση και η διάρκεια του κύκλου είναι παρόμοια και στα καρκινικά κύτταρα αλλά οι μηχανισμοί ελέγχου είναι προβληματικοί.

Το μεγαλύτερο ελάττωμα στους ελεγκτικούς μηχανισμούς είναι η απώλεια ελέγχου της έναρξης του πολλαπλασιασμού στο σημείο R. Επίσης ελαττωματικοί μηχανισμοί ελέγχου έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού μεταλλάξεων στα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα την απώλεια του ελέγχου και την εξέλιξη σε νεοπλασματική νόσο. Οι μεταλλάξεις είναι ο ακρογωνιαίος λίθος του καρκίνου. Κάποιες από αυτές είναι κληρονομικές.

Η καρκινογένεση οφείλεται επίσης σε ιούς οι οποίοι εισάγουν το γενετικό τους υλικό το οποίο παράγει πρωτεΐνες οι οποίες επιδρούν στους μηχανισμούς ελέγχου.

Ακόμη αιτία καρκινογένεσης είναι περιβαλλοντικά μεταλλαξιογόνα όπως ο καπνός (7,8).

6. Παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό

Εξωκυττάριοι παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό περιλαμβάνουν αυξητικά πεπτίδια όπως ο EGF και ο PDGF οι οποίοι προσκολλούνται στους υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης στην επιφάνεια του κυττάρου. Κυτταροκίνες όπως η αυξητική ορμόνη, οι ιντερλευκίνες και η προλακτίνη επίσης προσκολλούνται

σε επιφανειακούς υποδοχείς οι οποίοι επάγουν σήματα μέσω ξεχωριστών μορίων τυροσίνης κινάσης. Επίσης στεροειδικές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα τα οποία προσκολλούνται σε ενδοκυττάριους υποδοχείς έχουν μιτωτική δράση. Όλες οι κατηγορίες των υποδοχέων έχουν την δυνατότητα να πυροδοτήσουν μια σειρά από μηχανισμούς με κατάληξη τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου(7,8).

Δ. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα. Η χαρακτηριστική ιστολογική βλάβη που προκαλεί είναι ο σχηματισμός μη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος από επιθηλιοειδή κύτταρα και την συσσώρευση Τ-λεμφοκυττάρων και μονοπύρηνων (9,10,11). Σύγχρονες θεωρίες υποστηρίζουν ότι η νόσος είναι αποτέλεσμα έκθεσης ατόμων προδιατεθειμένων γενετικά σε αντιγόνα τα οποία ενεργοποιούν την αντίδραση των ΤΗ-1 λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την δημιουργία κοκκιώματος. (1)

Η σαρκοείδωση είναι νόσος που εμφανίζεται με οξεία ή και υποξία μορφή και συχνά αυτοιάται αλλά σε πολλές περιπτώσεις γίνεται χρόνια, με ποικίλου βαθμού ενεργότητα (4).

1. Επιδημιολογία

Η σαρκοείδωση προσβάλλει άτομα όλων των φυλών και όλων των ηλικιών σε όλο τον κόσμο. Συχνότερα αναπτύσσεται πριν την ηλικία των 50 ετών με αυξημένη επίπτωση στις ηλικίες από 20-39 έτη (12). Βέβαια η επιδημιολογία της Σαρκοείδωσης δεν είναι δυνατό να μελετηθεί με ακρίβεια λόγω της συχνής ασυμπτωματικής παρουσίας της νόσου που συχνά αποκαλύπτεται σε ακτινογραφία θώρακα ρουτίνας.

Η επίπτωση της σαρκοείδωσης παγκοσμίως διαφέρει επίσης ανάλογα με την χώρα, πιθανώς εξαιτίας διαφορών στους περιβαλλοντικούς παράγοντες έκθεσης, στην γενετική προδιάθεση, και στις μεθόδους παρακολούθησης και διάγνωσης (13). Η υψηλότερη ετήσια επίπτωση καταγράφεται στην βόρεια Ευρώπη (5 ως 40 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα).

Στην Ιαπωνία η ετήσια επίπτωση είναι 1-2 περιπτώσεις ανά 100000 άτομα με μέγιστη

κατανομή στην τρίτη δεκαετία της ζωής (14). Η επίπτωση της νόσου στις ΗΠΑ καταγράφεται περί τις 10 περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού. Στην Μεγάλη Βρετανία οι μελέτες δίδονται από 10 ως και 30 περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού (4). Η φυλετική επίπτωση της νόσου επίσης ποικίλλει ευρέως. Η προσαρμοσμένη ετήσια επίπτωση της σαρκοείδωσης στους αφροαμερικάνους είναι τριπλάσια σε σχέση με τους λευκούς (35,5 περιπτώσεις έναντι 10,9 ανά 100000). Επίσης στους πρώτους η μέγιστη επίπτωση της νόσου παρατηρείται στην τέταρτη δεκαετία της ζωής αργότερα δηλαδή συγκρινόμενη με άλλες ομάδες αλλά και σε πιο σοβαρή μορφή καθώς είναι συχνά χρόνια και με μοιραία κατάληξη (12,15).

Η επίπτωση της νόσου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στον γυναικείο πληθυσμό αν και τα ποσοστά διαφέρουν ανάλογα με την μελέτη. Στην Σκανδιναβία η επίπτωση στον γυναικείο πληθυσμό παρουσιάζει δυο μέγιστες τιμές μια στις ηλικίες από 25-29 ετών και μια άλλη στα 65-69 έτη (16).

Οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες δεν φαίνεται να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου αλλά λόγω αδυναμίας πρόσβασης στις δομές υγείας ασθενείς με χαμηλά εισοδήματα λόγω καθυστερημένης διάγνωσης παρουσιάζουν σοβαρότερες μορφές της νόσου (17).

2. Αιτιοπαθογένεια και ανοσοπαθογένεια της Σαρκοείδωσης

α. Ανοσοπαθογένεια

Το κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό της σαρκοείδωσης είναι ο σχηματισμός και η συσσώρευση κοκκιωμάτων. Αν και η γενεσιουργός αιτία στην σαρκοείδωση είναι άγνωστη τα κοκκιώματα συνήθως δημιουργούνται ως αντίδραση του οργανισμού σε κάποια αντιγόνα για να περιχαρακώσουν τους εξωγενείς παράγοντες, να μειώσουν την φλεγμονή, και να προστατεύσουν τον περιβάλλοντα ιστό. Τα κοκκιώματα είναι

συμπαγή κεντρικά οργανωμένες συλλογές μακροφάγων και επιθηλιοειδών κυττάρων που περικυκλώνονται από λεμφοκύτταρα.

Τα μακροφάγα κάτω από την επίδραση των κυτταροκινών διαφοροποιούνται σε επιθηλιοειδή κύτταρα αποκτούν βακτηριοκτόνους και εκκριτικές ιδιότητες, χάνουν μέρος της φαγοκυτταρικής δράσης τους συγχωνεύονται και σχηματίζουν πολυπυρηνικά γιγάντια κύτταρα (18,19).

Ο ρόλος λοιπόν του κυψελιδικού μακροφάγου είναι καθοριστικός στην παρουσίαση του «αντιγόνου» στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού με πρόκληση λεμφοκυτταρικής κυψελιδίτιδας που χαρακτηρίζει την νόσο. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων στην σαρκοείδωση χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση λεμφοκυττάρων γύρω από αυτά, και από την επίδραση διαφόρων κυτταροκινών και μορίων συγκόλλησης. Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα στην σαρκοείδωση είναι οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, ο TNF- α , η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων MCP-1, ο IGF-1 και η ιντερφερόνη- γ .

Όσον αφορά τα μόρια συγκόλλησης, αυτά προάγουν την μετανάστευση κυττάρων όπως οι ινοβλάστες, τα λεμφοκύτταρα και τα πολυμορφοπύρηνια, κύτταρα που συμμετέχουν στην φλεγμονή και την δημιουργία ίνωσης. (13)

Η παρουσία στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα λεμφοκυτταρικής κυψελιδίτιδας με σαφή επικράτηση των CD4 (helpers) λεμφοκυττάρων δείχνει ότι ο ρόλος των παραπάνω είναι η αναγνώριση του αντιγόνου και η ενίσχυση της κυτταρικής απάντησης με απελευθέρωση άμεση ή έμμεση από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα των παραπάνω κυτταροκινών. (4) Έχει βρεθεί στην σαρκοείδωση διαταραχή της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας χωρίς να είναι ξεκάθαρο πως αυτό συνδέεται με την παθογένεια της νόσου.

Παρατηρούμε λοιπόν το ανοσολογικό παράδοξο ότι παρά την εκτεταμένη φλεγμονή συχνά υπάρχει καταστολή της κυτταρικής ανοσίας με την γνωστή δερματική ανεργία όπως φαίνεται στην δοκιμασία Mantoux. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην αύξηση των CD25^{bright} T λεμφοκυττάρων, μια υποομάδα των CD4, που καταστέλλουν την παραγωγή της IL-2 και εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων.

Η διαταραχή της χυμικής ανοσίας συμπεραίνεται από τη αύξηση των ανοσοσφαιρινών, την παρουσία κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και την παρουσία αυτοαντισωμάτων καθώς και αντισωμάτων κατά του μυκοπλάσματος και διαφόρων ιών. (20,21)

Όσον αφορά τα κοκκιώματα αυτά υποστρέφουν χωρίς συνέπειες για το παρέγχυμα αλλά πνευμονική ίνωση συμβαίνει στο 20-25% των περιπτώσεων. Η παθογένεση της ίνωσης στην πνευμονική σαρκοείδωση παραμένει αβέβαιη. Έχει βρεθεί στο BKE και στα πτύελα ασθενών με σαρκοείδωση αύξηση των επιπέδων των μεταλλοπρωτεϊνών MMP 8 και 9 χωρίς αντίστοιχη αύξηση των επιπέδων του ιστικού αναστολέα της μεταλλοπρωτεϊνάσης 1, πράγμα που οδηγεί σε αναδιαμόρφωση και βλάβη του ιστού. (22,23)

Επίσης παρατηρείται μεταβολή της αναλογίας στην παραγωγή κυτταροκινών από IL-2 και ιντερφερόνη γ (από Th-1 κύτταρα) σε IL-4, IL-10, και IL-13(από Th-2 κύτταρα) γεγονός που φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην διαδικασία της ίνωσης. Τα κυψελιδικά μακροφάγα ενεργοποιημένα από τις Th-2 κυτταροκίνες παράγουν μεγάλες ποσότητες φμπρονεκτίνης και CCL18 χημειοκίνης. Η τελευταία αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου από τους πνευμονικούς ινοβλάστες οι οποίοι με την σειρά τους αυξάνουν την έκκριση της CCL18 από τα μακροφάγα προκαλώντας έτσι μια θετική ανατροφοδότηση που οδηγεί στην πνευμονική ίνωση. (24,25)

Συνοπτικά οι ανοσολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στην σαρκοείδωση είναι οι εξής (26,4):

- Συσσώρευση CD4 κυττάρων στον κυψελιδικό και διάμεσο χώρο με συνέπεια αύξηση του λόγου CD4/ CD8.
- Ενεργοποίηση των B-κυττάρων και παραγωγή ανοσοσφαιρινών
- Αύξηση των T-κυττάρων με TCRVβ και TCRVα υποδοχείς στους προσβεβλημένους ιστούς
- Αύξηση της παραγωγής του TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, GM-CSF, interferon γ
- Συσσώρευση μακροφάγων CD14, αύξηση των δεικτών ενεργότητας HLA-DR, HLA-DQ, CD71 και των μορίων προσκόλλησης CD49a, CD54, CD102
- αύξηση της έκκρισης χημειοκινών και κυτταροκινών (TGF-β, PDGF, IGF-1) που προάγουν την δημιουργία ίνωσης.

β. σαρκοείδωση και περιβάλλον

Επειδή η Σαρκοείδωση προσβάλλει συχνά τους πνεύμονες, τους οφθαλμούς, και το δέρμα η αναζήτηση περιβαλλοντικών αιτιών στην παθογένεση της επικεντρώθηκε σε αερομεταφερόμενα αντιγόνα. Στην μελέτη των Bresnitz και Strom αναφέρεται συσχετισμός της σαρκοείδωσης με έκθεση σε καπνό από θερμάστρες καύσης ξύλων και σε γύρεις δέντρων σε αγροτικές περιοχές (27). Άλλες μελέτες αναφέρουν συσχετισμό της νόσου με ανόργανα σωματίδια, εντομοκτόνα, και διαμονή σε περιβάλλον με μούχλα (28,29,30). Όσον αφορά την επαγγελματική έκθεση συσχετισμοί έχουν βρεθεί με θητεία στο ναυτικό των ΗΠΑ, επεξεργασία μετάλλων, κατασκευές κτηρίων και πρόσφατα περιγράφηκε αυξημένη επίπτωση σαρκοείδωσης

στους πυροσβέστες που συμμετείχαν στην κατάσβεση της φωτιάς στο παγκόσμιο κέντρο εμπορίου το 2001 (31,32,33).

Με χρήση της μεθόδου PCR μυκοβακτηριδιακό και propionibacterial DNA και RNA εντοπίστηκαν σε σαρκοειδικό ιστό. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι στο πλάσμα ασθενών με σαρκοείδωση έχουν ανιχνευθεί αντισώματα σε μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα (34,35). Κατά συνέπεια μπορούμε να συμπεράνουμε με αρκετή ασφάλεια ότι η ανάπτυξη της σαρκοείδωσης είναι πιθανώς το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος σε ποικίλα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. (19)

γ. γενετικοί παράγοντες

Από μελέτες έχει δειχθεί ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση στην σαρκοείδωση. Σε μια από αυτές ανακοινώθηκε ότι ποσοστό 6% λευκών αμερικάνων και 17% αφροαμερικανών των συγγενών πρώτου και δευτέρου βαθμού ατόμων πασχόντων από σαρκοείδωση παρουσίαζαν επίσης σαρκοείδωση (36). Σε μια άλλη μελέτη (37) επίσης βρέθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος σαρκοείδωσης σε συγγενείς σαρκοειδικών σε σύγκριση με παρόμοιες ομάδες μαρτύρων.

Η συχνότητα της οικογενειακής σαρκοείδωσης εκτιμάται σε 3,6% στην Φιλανδία σε 4,3% στην Ιαπωνία ενώ υψηλότερα ποσοστά συναντούμε σε χώρες όπως η Ιρλανδία (9,6%), η Σουηδία (6,9%), με μέγιστο σε πληθυσμούς αφροαμερικανών (19%). (14,38,39, 40)

Στο παρελθόν υπήρξε μια προσπάθεια συσχέτισης της νόσου με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας κατηγορίας I HLA-A1 και B6 η οποία δεν επιβεβαιώθηκε (41). Σε νεότερες μελέτες αναφέρεται συσχετισμός της κατηγορίας II των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας επειδή η συγκεκριμένη κατηγορία εμπλέκεται στην αντίδραση

μεταξύ μακροφάγων και Τ-λεμφοκυττάρων. Έχει παρατηρηθεί ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με σαρκοείδωση εμφανίζουν στην επιφάνεια τους υψηλή πυκνότητα μορίων κατηγορίας II (DR,DQ,DP) πράγμα που πιθανόν συμβάλλει στην αυξημένη ικανότητα που έχουν να παρουσιάζουν το αντιγόνο στα λεμφοκύτταρα και να προκαλούν τοπική συσσώρευση ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων γεγονός που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της σαρκοείδωσης (42). Επίσης από μελέτες έχει δειχθεί ότι τα αντιγόνα HLA II που κωδικοποιούνται από τα HLA-DRB1 και DQB1 αλληλόμορφα γονίδια συνδέονται σταθερά με την σαρκοείδωση (43,44).

Στην μελέτη των Martinetti και συνεργατών αναφέρεται θετική συσχέτιση μεταξύ των αντιγόνων DR3 και DR4 σε γυναίκες και DR5 σε άνδρες με σαρκοείδωση ενώ το αντιγόνο B27 συσχετίστηκε με εμφάνιση αμιγούς πνευμονικής προσβολής από την νόσο (45). Σε άλλη μελέτη τα αντιγόνα HLA-DQB1*0201 και HLA-DRB1*0301 συσχετίστηκαν με οξεία νόσο και καλή πρόγνωση. (46)

Η προσπάθεια για συσχέτιση της νόσου με τα γονίδια των TNF-α, ιντερφερόνης-γ, και υποδοχέων χημειοκινών δεν κατέληξε σε θετικά αποτελέσματα. (47,48)

Από την άλλη μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος αναφέρουν περιοχές του που παρουσιάζουν συσχέτιση με την σαρκοείδωση η μία σε λευκούς Γερμανούς (49) στα χρωμοσώματα 3p και 6q και η άλλη σε αφροαμερικανούς (50) στα χρωμοσώματα 5p και 5q.

Όπως είναι γνωστό η <ευαισθησία> στη σαρκοείδωση εξαρτάται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες η κατεύθυνση της έρευνας προς την μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ περιβάλλοντος και γενετικών παραγόντων θα ήταν σημαντική στην διερεύνηση των αιτιών της σαρκοείδωσης (51). Επί του παρόντος μια τέτοια αλληλεπίδραση είναι γνωστή μεταξύ του αντιγόνου HLA-DQB1 και της έκθεσης σε υψηλά ποσοστά υγρασίας στους χώρους εργασίας. (42)

3. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα κατά την διάγνωση της νόσου είναι διάφορα και εξαρτώνται από επιδημιολογικούς παράγοντες όπως για παράδειγμα στους Ιάπωνες παρατηρείται προσβολή των οφθαλμών με χρόνια ραγοειδίτιδα ενώ ο δερματικός λύκος συναντάται πιο συχνά σε άτομα της μαύρης φυλής και σε Πορτορικανούς. (1,9)

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις συμπεριλαμβάνουν αναπνευστικά συμπτώματα, εξωθωρακικές εκδηλώσεις, μη ειδικά συμπτώματα, και οζώδες ερύθημα, που μπορεί να παρουσιάζονται μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό.

Χρόνιος ξηρός βήχας είναι το πιο συχνό σύμπτωμα από το αναπνευστικό ενώ παρουσία χρόνιας δύσπνοιας είναι σπάνια και συνδέεται με την ύπαρξη προχωρημένων πνευμονικών ινωτικών βλαβών (52). Οι πιο συχνές εξωθωρακικές εντοπίσεις αφορούν τους οφθαλμούς το δέρμα και τους λεμφαδένες.

Απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός κόπωση και κακουχία είναι μη ειδικά συμπτώματα τα οποία συναντούμε στην σαρκοείδωση. Το οζώδες ερύθημα ή η οξεία ραγοειδίτιδα είναι επίσης εκδηλώσεις που σηματοδοτούν την σαρκοειδική προσβολή. Το οζώδες ερύθημα συναντάται συχνά σε νεαρές Ευρωπαίες και συνοδεύεται από αμφοτερόπλευρη ενδοθωρακική λεμφαδενοπάθεια αποτελεί το σύνδρομο Lofgren. Επίσης πρέπει να σημειωθεί ότι η τυχαία εύρεση ανωμαλιών σε ακτινογραφία ρουτίνας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που οδήγησε σε διάγνωση της σαρκοείδωσης δεν είναι σπάνιο φαινόμενο. (53)

Ένα πανόραμα της νόσου με τις βασικές αρχές στην διάγνωση την αντιμετώπιση και θεραπεία της σαρκοείδωσης παρέχεται στους παρακάτω πίνακες (19).

Πίνακας Ι

Διάγνωση, κλινικά χαρακτηριστικά, και θεραπεία της Σαρκοείδωσης από τους
Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis *N Engl J Med* 2007;**357**;2153-2165

Διάγνωση

Η διάγνωση της σαρκοείδωσης είναι βέβαιη όταν τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά συνοδεύονται από ανάλογα κλινικά χαρακτηριστικά και μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα στην βιοψία έχοντας αποκλείσει όλες τις άλλες αιτίες κοκκιωμάτων.

Η βιοψία ενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με υποψία σαρκοείδωσης εκτός από αυτούς που παρουσιάζουν σύνδρομο Lofgren.

Η διάγνωση δεν πρέπει να βασίζεται μόνο σε παθολογοανατομικά ευρήματα

Η απάντηση στην κορτικοθεραπεία δεν θέτει την διάγνωση της σαρκοείδωσης

Η μέτρηση του SACE είναι μη ειδική και μη ευαίσθητη διαγνωστική εξέταση και κακός θεραπευτικός οδηγός.

Σε ασθενείς χωρίς πνευμονική προσβολή το PET Scan μπορεί να υποδείξει ιστούς προς βιοψία

Το PET Scan και ηMRI με Gadolinium ανιχνεύουν καρδιακή και νευρολογική προσβολή.

Η CT θώρακα δεν είναι απαραίτητη σε όλες τις περιπτώσεις. Ενδείκνυται σε περίπτωση άτυπης ακτινολογικής εικόνας ή παρουσία αιμόπτυσης.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Μη ειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση, μπορεί να κυριαρχούν στην κλινική εικόνα

Η καρδιακή σαρκοείδωση είναι πιο συχνή από ότι αναφερόταν σε προηγούμενες μελέτες και μπορεί να προκαλέσει απώλεια της κοιλιακής λειτουργίας και αιφνίδιο θάνατο

Η καρδιακή και η νευρολογική σαρκοείδωση μπορούν να συμβούν χωρίς προφανή ενεργότητα της νόσου σε άλλα όργανα.

Τα ακτινολογικά ευρήματα (στάδια I, II, και III) δεν αντανακλούν την χρονιότητα της νόσου.

Θεραπεία

Οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρήζουν θεραπευτικής αγωγής

Υπάρχουν μερικές καλά ελεγχόμενες μελέτες για την χρήση των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων στην σαρκοείδωση. Προσοχή στις σπάνιες αναφορές. Ο καλύτερος τρόπος παρακολούθησης για την έναρξη της θεραπείας είναι οι λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού.

Οι παραμορφωτικές δερματικές βλάβες της σαρκοείδωσης είναι συνήθως χρόνιες και απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία

Πίνακας II**Κλινική αξιολόγηση στην Σαρκοείδωση από τους**Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis *N Engl J Med* 2007;**357**;2153-2165Αρχική αξιολόγηση

Ιστορικό και κλινική εξέταση

Βιοψίες των προσβεβλημένων οργάνων με ειδικές χρώσεις και καλλιέργεια

Ακτινογραφία θώρακα F+P

Σπιρομέτρηση με βρογχοδιαστολή, TLC, και διάχυση

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Πλήρης οφθαλμολογικός έλεγχος (βυθοσκόπηση, τονομέτρηση, σχισμοειδής λυχνία)

Αιματολογικός έλεγχος (γενική, Ca, creat ,ALP, ALT, AST)

SACE (σε περίπτωση αύξησης ίσως είναι χρήσιμο στην παρακολούθηση της

συμμόρφωσης του ασθενή)

Έλεγχος προσβεβλημένων οργάνων

καρδιάς: Holter, triplex, PET, MRI, ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πνεύμονας: δεξιός
καθετηριασμός

ΚΝΣ : MRI με σκιαγραφικό, εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Παρακολούθηση (κάθε 2-3 μήνες)Έλεγχος μείωσης της λειτουργίας σε σχέση με την αρχική εκτίμηση του προσβεβλημένου
οργάνου

Περαιτέρω έλεγχος σε περίπτωση νέων συμπτωμάτων ή κλινικών ευρημάτων

Έλεγχος παρενεργειών της θεραπείας-πχ οστική πυκνότητα σε περίπτωση
κορτικοθεραπείας κλπ.

3.1 Θωρακική εντόπιση

Η φυσική εξέταση του θώρακα είναι φυσιολογική στους περισσότερους ασθενείς. Ακροαστικά, τρίζοντες εντοπίζονται σε λιγότερο από 20% των ασθενών ενώ η πληκτροδακτυλία είναι εξαιρετικά σπάνια(53). Η εξέταση κλειδί για την διάγνωση, την πρόγνωση και την παρακολούθηση παραμένει η ακτινογραφία θώρακα η οποία είναι παθολογική στο 86-92% των περιπτώσεων. Η ακτινολογική σταδιοποίηση της σαρκοείδωσης βασίζεται στην παρουσία πυλαίων/μεσοθωρακικών λεμφαδενοπαθειών ή και παρεγχυματικών διηθημάτων με ή χωρίς στοιχεία ίνωσης. (54)

Τα ακτινολογικά στάδια η συχνότητα τους κατά την διάγνωση και η εξέλιξη της νόσου περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα.

Ακτινολογικό Στάδιο	Λεμφαδενική εντόπιση	Παρεγχυματική εντόπιση	Συχνότητα %	Αυτοίαση %
Στάδιο 0	Απουσία	Απουσία	8-16	
Στάδιο 1	Παρουσία	Απουσία	25-65	55-90
Στάδιο 2	Παρουσία	Παρουσία	14-49	40-70
Στάδιο 3	Απουσία	Παρουσία χωρίς ίνωση	9,8	10-20
Στάδιο 4	Απουσία	Παρουσία με ίνωση	5,4	0

Πίνακας 3 ακτινολογική σταδιοποίηση της σαρκοείδωσης (1).

Οι λεμφαδενικές εντοπίσεις αφορούν συνήθως τους πυλαίους λεμφαδένες, είναι συμμετρικές και αμφοτερόπλευρες και δεν συμπιέζουν τις γύρω δομές. Συχνά παρατηρείται εντόπιση και στους δεξιούς παρατραχειακούς και σε εκείνους του αορτοπνευμονικού παραθύρου (70-76%) ενώ αντίθετα παρατηρείται χαμηλή συχνότητα λεμφαδενοπαθειών υποτροπιδικά (21%) και στο πρόσθιο μεσοθωράκιο

(16%) (55). Οι παρεγχυματικές διηθήσεις που παρατηρούνται στα στάδια II και III χαρακτηρίζονται τυπικά από διάχυτη μικροζιδιακή ή δικτυομικροζιδιακή εικόνα με προτίμηση στα μέσα και άνω τμήματα των πνευμόνων (53). Τέλος το στάδιο IV χαρακτηρίζεται από την παρουσία γραμμοειδών σκιάσεων εικόνας ίνωσης, και παρουσία φυσαλίδων κυρίως στους άνω λοβούς.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού δείχνουν μείωση των όγκων και της DLCO (53,56). Παρότι η δυσλειτουργία των αεραγωγών είναι πολύ συχνή στην σαρκοείδωση η μείωση του λόγου FEV₁/VC παρατηρείται σε λιγότερο από το ένα τρίτο των περιπτώσεων. Επίσης η χαμηλή τιμή της DLCO είναι αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την παρουσία αποκορεσμού στην άσκηση. Οι ανωμαλίες που παρατηρούνται στην πνευμονική λειτουργία τείνουν να είναι πιο συχνές και πιο σημαντικές από το στάδιο I προς το στάδιο IV. Μειωμένος λόγος FEV₁/VC συνδυάζεται με χρόνια δύσπνοια, στάδιο IV και κακή πρόγνωση (52,57)

Η βρογχοσκόπηση είναι πολύ σημαντική στην διάγνωση της σαρκοείδωσης με ευαισθησία 57-88% επιτρέποντας την λήψη βιοψιών από το βρογχικό επιθήλιο αλλά κυρίως και από το παρέγχυμα (διαβρογχική βιοψία) για την αναζήτηση κοκκιωμάτων (52,58). Επίσης με την βρογχοσκόπηση πραγματοποιείται βρογχοκυψελιδική έκπλυση όπου παρουσία λεμφοκυττάρωσης παρατηρείται στο 80% των περιπτώσεων. Ο λόγος CD4⁺/CD8⁺ είναι >3.5 στο 50% των περιπτώσεων και έχει θετική προγνωστική αξία 76% και αρνητική προγνωστική αξία 85% στην διάγνωση της σαρκοείδωσης (59). Να σημειωθεί ότι αυξημένο ποσοστό ουδετεροφίλων ανευρίσκεται σε περιπτώσεις με πνευμονική ίνωση. Η διάγνωση της σαρκοείδωσης πρέπει να γίνεται πάντα ιστολογικά (από τους πνεύμονες, το δέρμα, περιφερικούς λεμφαδένες, δακρυϊκούς και σιελογόνους αδένες κλπ) εκτός από την περίπτωση παρουσίας συνδρόμου Lofgren. Σε κάποιες περιπτώσεις η διάγνωση απαιτεί διενέργεια μεσοθωρακοσκόπησης για λήψη

και βιοψία λεμφαδένων. Η ενδοσκοπική δια λεπτής βελόνης καθοδηγούμενη από υπέρηχο βιοψία ενδοθωρακικών λεμφαδένων παρέχει ένα ποσοστό διαγνωστικής επιτυχίας που προσεγγίζει το 82% και μπορεί να αντικαταστήσει την μεσοθωρακοσκόπηση (19,60).

Η εξέταση Kveim-Siltzbach χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια στην διαγνωστική προσέγγιση της σαρκοείδωσης. Πρόκειται για την ενδοδερμική έγχυση εκχυλίσματος σαρκοειδικού ιστού σπληνός που προκαλεί την δημιουργία δερματικού οζιδίου τέσσερις εβδομάδες και μετά στο οποίο γίνεται βιοψία. Η εξέταση σήμερα γίνεται σπάνια και κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς.

Πρόσφατα προτάθηκε η χρήση του ^{18}F FDG PET για τον εντοπισμό των προσβεβλημένων οργάνων και την καθοδήγηση για την λήψη βιοψιών από αυτά (61).

Τα σαρκοειδικά κοκκιώματα παράγουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) η τιμή του οποίου είναι αυξημένη στο 60% των σαρκοειδικών ασθενών.

Πρόκειται για μια εξέταση η αξία της οποίας στην διάγνωση και παρακολούθηση της σαρκοείδωσης είναι αμφισβητήσιμη. Στην μελέτη των Studdy και Bird η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της μέτρησης της τιμής του ACE υπολογίστηκε 84% και 74% αντίστοιχα (62). Ο ραδιοισοτοπικός έλεγχος με ^{67}Ga δεν θεωρείται ειδικός της σαρκοείδωσης γιατί η εξέταση αυτή είναι θετική σε διάφορα διάχυτα νοσήματα των πνευμόνων εκτός και αν υπάρχει η χαρακτηριστική εικόνα της έντονης καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου στις παρωτίδες και τους πυλαίους λεμφαδένες (panda and lambda signs) (4).

Η υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία θώρακα (HRCT) είναι εξέταση η οποία επιτρέπει μια αξιόπιστη προσέγγιση των στοιχειωδών πνευμονικών βλαβών και την ανατομική τους σχέση με φυσιολογικές πνευμονικές δομές.

Η τυπική βλάβη που απεικονίζεται στην HRCT είναι διάχυτα μικροοζίδια που εντοπίζονται κυρίως περιβρογχοαγγειακά, υποπνευμονοκοιλιακά και στα περιλοβιακά διαστήματα με λεμφαγγειακή κατανομή και προτίμηση για τα μέσα και άνω πνευμονικά πεδία (53). Επίσης η HRCT είναι σημαντική στην διάκριση φλεγμονωδών βλαβών που θα υποστρέψουν με την θεραπεία από τις μη αναστρέψιμες ινωτικές βλάβες. (63,64)

3.2. Σαρκοείδωση του ανώτερου αναπνευστικού

Η σαρκοείδωση του ανώτερου αναπνευστικού εμφανίζεται περίπου στο 6% των ασθενών παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες (δύο φορές πιο συχνά σε σχέση με τους άνδρες) στην τρίτη δεκαετία της ζωής και είναι δείκτης ινωτικών εξεργασιών στο πνευμονικό παρέγχυμα (65,66). Επίσης συνδυάζεται με άλλες εξωπνευμονικές εντοπίσεις της νόσου. Σε μια σειρά 32 περιστατικών με σαρκοείδωση του ανώτερου αναπνευστικού το 80% παρουσίαζε πνευμονική νόσο, το 60% δερματική, το 30% οστική και το 20% οφθαλμική νόσο (67).

Έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία σπάνιες περιπτώσεις ασυμπτωματικών ασθενών με σαρκοείδωση της μύτης, του οροφάρυγγα και του λάρυγγα.

Τα πιο συχνά συμπτώματα της νόσου είναι η ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου και το αίσθημα απόφραξης της μύτης. Ο βλεννογόνος παρουσιάζεται διαβρωμένος και υπερτροφικός. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί έκκριση βλεννοπυωδών εκκρίσεων, επίσταξη, άλγος στην περιοχή του προσώπου, ανοσμία, και σπάνια παρατηρείται διάτρηση του ρινικού διαφράγματος. Επιπλέον μπορεί να υπάρξει προσβολή των ρινικών οστών με συνέπεια την διαπλάτυνση της μύτης (13,68).

Οι βλάβες στο λάρυγγα είναι σπάνιες. Παρατηρούνται στο 1-5% των ασθενών με σαρκοείδωση και προκαλούν βράγχος φωνής, δυσφαγία, δύσπνοια και συριγμό.

Στην λαρυγγική προσβολή παρατηρείται εντοπισμός στα αρυταινοεπιγλωττιδικά βοθρία και στην επιγλωττίδα αλλά οι φωνητικές χορδές μένουν κατά κανόνα ελεύθερες. Από την νόσο μπορεί να προκληθεί και απόφραξη του λάρυγγα. Κατά την κλινική εξέταση ανευρίσκονται οίδημα της περιοχής του λάρυγγα, πάχυνση του βλεννογόνου και οζίδια (69).

3.3. Σαρκοείδωση σιελογόνων παρωτιδικών και δακρυϊκών αδένων

Η προσβολή των αδένων δεν είναι σπάνια στη σαρκοείδωση. Όσον αφορά τους σιελογόνους αδένες σε αρκετές περιπτώσεις αποτελούν όργανο λήψης βιοψιών προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της σαρκοείδωσης. Ο συνδυασμός διόγκωσης των παρωτίδων, ραγοειδίτιδας και πυρετού ονομάζεται ραγοειδοπαρωτιδικός πυρετός. Στο σύνδρομο Heerfordt's υπάρχει διόγκωση παρωτιδικών αδένων, ραγοειδίτιδα και αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια και είναι συχνή εκδήλωση της οξείας σαρκοείδωσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μάλιστα συνοδεύεται από κρανιακές νευροπάθειες όπως πάρεση προσωπικού (69).

Σ' ότι αφορά τους δακρυϊκούς αδένες η προσβολή τους είναι συχνή στην σαρκοείδωση και προκαλεί ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα και απόφραξη των δακρυϊκών πόρων (13,70).

3.4. Δερματικές εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης

Οι δερματικές εκδηλώσεις σε σαρκοειδικούς ασθενείς μπορούν να εμφανιστούν είτε ως μοναδική εκδήλωση της νόσου είτε σε συνδυασμό με συστηματική νόσο. Δερματικές εκδηλώσεις αναφέρονται στο 25% των ασθενών με σαρκοείδωση (71).

Η πιο συχνή δερματική βλάβη που συναντούμε στην σαρκοείδωση είναι το οζώδες ερύθημα.

Πρόκειται για μια μορφή οζώδους υποδερματίτιδας με αγγειίτιδα και είναι μη ειδικό

για την νόσο μια που συναντάται και σε διάφορα άλλα νοσήματα φλεγμονώδη (Crohn, ελκώδης κολίτιδα, οζώδης πολυαρτηρίτιδα), νεοπλασίες (λευχαιμία, λέμφωμα), λοιμώδη (στρεπτοκοκκική λοίμωξη, φυματίωση, μυκητιάσεις, τουλαραιμία κλπ) και μετά από χρήση κάποιων φαρμακευτικών ουσιών (πενικιλίνη, τετρακυκλίνες, αντισυλληπτικά κλπ). Ιστολογικά έχει την εικόνα μη ειδικής αγγειίτιδας χωρίς την ύπαρξη κοκκιωμάτων (65). Στην σαρκοείδωση εμφανίζεται στην οξεία φάση της νόσου και διαρκεί 1-6 εβδομάδες. Είναι πιο συχνό στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και σχετίζεται με την περίοδο κύησης ή θηλασμού.

Κλινικά παρατηρούμε ένα κόκκινο, ζεστό, επώδυνο και ευαίσθητο εξάνθημα το οποίο είναι συμμετρικό και συνήθως εντοπίζεται στις κνήμες και σπανιότερα στους γλουτούς και τα άνω άκρα. Συνοδεύεται συχνά από πυρετό και πολυαρθραλγίες. Οι πολυαρθραλγίες συνήθως παρατηρούνται κατά την διάρκεια των δυο εβδομάδων πριν ή μετά την εμφάνιση του οζώδους ερυθήματος. (72)

Άλλη εκδήλωση της σαρκοείδωσης με δερματική εντόπιση είναι το σύνδρομο Melkersson- Rosenthal που αποτελείται από την χαρακτηριστική τριάδα ευρημάτων: οίδημα προσώπου, υποτροπιάζουσες παραλύσεις του προσωπικού νεύρου, οίδημα της γλώσσας με σαρκοειδικού τύπου (κοκκιωματώδη) εμφάνιση.

Επίσης δερματικές εκδηλώσεις στα πλαίσια της νόσου αποτελούν οι σαρκοειδικές πλάκες και τα υποδόρια οζίδια.

Οι όζοι αποτελούν κοκκιωματώδεις διηθήσεις εντοπίζονται κατά την ψηλάφηση σε ομάδες ή και μεμονωμένοι σε όλη την έκταση της επιφάνειας του σώματος συμπεριλαμβανομένων και των βλεννογόνων.

Οι κηλίδες αναπτύσσονται κυρίως στην περιοχή του προσώπου ή και του αυχένα.

Κάποιες φορές αυτά τα εξανθήματα προηγούνται της έναρξης της νόσου και εμφανίζονται μαζί με την οξεία ραγοειδίτιδα ή την διόγκωση των παρωτίδων.

Οι βλατίδες και τα οζίδια μπορεί να παρατηρηθούν σε υποξείες ή χρόνιες μορφές της

νόσου. Οι καφεοειδείς πλάκες που εμφανίζονται στην χρόνια σαρκοείδωση στο πρόσωπο προκαλούν αισθητικά προβλήματα. Άλλες βλάβες είναι η λευκοκλαστική αγγειίτιδα και η αλωπεκία (65,70).

Η σοβαρότερη μορφή δερματικής εκδήλωσης της σαρκοείδωσης είναι ο χειμετλώδης λύκος (Lupus Pernio) που πρωτοπεριγράφηκε το 1889. Πρόκειται για μια διήθηση ιώδους χρώματος που εντοπίζεται στην μύτη και στις παρειές αλλά μπορεί να εκτείνεται στα χείλη και στα αυτιά. Εμφανίζεται με διάφορες μορφές από οζίδια στο κάτω μέρος της μύτης μέχρι πλάκες που καλύπτουν μεγάλη επιφάνεια του προσώπου.

Η βιοψία αυτών των βλαβών αποκαλύπτει την παρουσία μη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος σε αντίθεση με το οζώδες ερύθημα. Η βλάβη αυτή συχνά συνοδεύεται με ενδοθωρακική σαρκοείδωση (70%) αλλά και με σαρκοειδική προσβολή των οφθαλμών, των νεφρών, των οστών αλλά και των ανωτέρων αεραγωγών. Ο δερματικός λύκος θεωρείται δείκτης χρονιότητας και εξέλιξης της νόσου και είναι συχνότερος σε γυναίκες και σε άτομα της μαύρης φυλής (4,73). Άλλη μια χαρακτηριστική και ασυνήθιστη δερματική βλάβη που συναντάται στην σαρκοείδωση είναι η ουλώδης σαρκοείδωση. Παρατηρείται μια μεταβολή των ουλών που ενδεχομένως υπάρχουν στο δέρμα οι οποίες αλλάζουν χρώμα και γίνονται μελανές και πορφυρές με την παρέλευση ημερών ή και εβδομάδων. Οι μεταβολές στον χρωματισμό δεν γίνονται ταυτόχρονα σε όλες τις ουλές του σώματος αλλά παρατηρείται το φαινόμενο της ασύγχρονης εξέλιξης δηλαδή κάποιες βρίσκονται σε φάση εξέλιξης ενώ άλλες σε φάση αποδρομής.

Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται είτε κατά την έναρξη της νόσου είτε σε φάση έξαρσης της χρόνιας μορφής (65).

3.5. Σαρκοειδική προσβολή του μυοσκελετικού

Είναι γνωστή η προσβολή των οστών, των αρθρώσεων και των σκελετικών μυών σε σαρκοειδικούς ασθενείς από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα.

Στα οστά η προσβολή συμβαίνει στο 1-34% των περιπτώσεων κυρίως σε γυναίκες και σε άτομα της μαύρης φυλής. Οι οστικές βλάβες που συναντώνται είναι η οστεοπόρωση και οι οστικές κύστες (74).

Οι οστικές κύστες είναι συνήθως ασυμπτωματικές και προσβάλλουν διάφορα οστά του σώματος κυρίως όμως τα μετατόρσια και τα μετακάρπια. Έχουν αναφερθεί όμως εντοπίσεις και στα ρινικά οστά σε συνδυασμό με χειμετλώδη λύκο, στο κρανίο, στην σπονδυλική στήλη, τις πλευρές, στο στήθος στην πύελο και τα περιφερικά άκρα των μακρών οστών. Όπως προαναφέρθηκε αυτές οι κύστες είναι ασυμπτωματικές με εξαίρεση αυτές των δακτύλων οι οποίες ενδέχεται να παρουσιάσουν φλεγμονή με συνέπεια ευαισθησία και πόνο. Έχει αναφερθεί δυσκαμψία και παραμόρφωση των δακτύλων. Στις ακτινογραφίες παρατηρούμε λυτικές εστίες στις εγγύς φάλαγγες ή μεγάλες κυκλικές κύστες στον φλοιό και τον μυελό στο εγγύς τμήμα των φαλάγγων.

Η οστεοπόρωση παρατηρείται σε διάφορα στάδια της νόσου σε μεγάλο ποσοστό (70%) σε σαρκοειδικούς ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή αλλά και σε ασθενείς (50%) που δεν έλαβαν ποτέ κορτιζονοθεραπεία με μέση διάρκεια νόσου τους 20 μήνες (75,76,77).

Η προσβολή των αρθρώσεων στη σαρκοείδωση εμφανίζεται με τρεις μορφές: μεταναστευτική πολυαρθροπάθεια (σχετιζόμενη με το οζώδες ερύθημα), μεμονωμένα ή υποτροπιάζοντα περιστατικά πολυαρθρίτιδας ή μονοαρθρίτιδας, και χρόνια αρθρίτιδα (78).

Η μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα παρατηρείται σε ποσοστό 1-4% των ασθενών με σαρκοείδωση και απαντάται συχνότερα στους αφρικανούς. Παρατηρείται κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου και προσβάλλει κυρίως τις ποδοκνημικές αρθρώσεις, τις

πηγεοκαρπικές, τις αρθρώσεις του γόνατος, και των αγκώνων και είναι συνήθως συμμετρική. Η σοβαρότητα ποικίλλει από ήπιο πόνο και δυσκαμψία μέχρι οίδημα ευαισθησία και περιορισμό κινήσεων. Η προσβολή αυτή συνοδεύεται από αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια και συνήθως από πυρετό. Ο κανόνας είναι η πλήρης και αυτόματη ίαση σε διάστημα 12 εβδομάδων. Η παθογένεση της αρθροπάθειας δεν είναι γνωστή. Πιθανολογείται ότι πρόκειται για εκδηλώσεις που οφείλονται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα. Δεν πρόκειται πάντως για κοκκιωματώδη αρθρίτιδα επειδή δεν έχει διαπιστωθεί η παρουσία μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων σε βιοψίες αρθρικού υμένα. Έχει αναφερθεί ότι το αντιγόνο ιστοσυμβατότητας HLA*B8*DR3 σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου (65,4).

Όσον αφορά την χρόνια αρθροπάθεια έχει την ίδια κατανομή με την οξεία αλλά αυτή προσβάλλει και τις αρθρώσεις των φαλάγγων και στις βιοψίες αρθρικού ιστού εντοπίζονται κοκκιώματα. Στην χρόνια αρθρίτιδα συμβαίνουν παραμορφώσεις των αρθρώσεων και μπορεί να παρατηρηθεί και καταστροφή των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Παρατηρείται πιο συχνά σε άτομα της μαύρης φυλής (65,70).

Η προσβολή των σκελετικών μυών επί σαρκοειδώσεως εκδηλώνεται με οξεία πολυμυοσίτιδα ή χρόνια μυοπάθεια λόγω μυϊκού εντοπισμού της νόσου.

Η οξεία πολυμυοσίτιδα είναι ιδιαίτερα σπάνια. Έχουν καταγραφεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία 15 περιπτώσεις που αφορούν κυρίως γυναίκες (70). Συνήθως προσβάλλονται οι μύες της ωμοπλάτης και οι περιπυελικοί.

Την όλη εικόνα συνοδεύουν συχνά πυρετός, οζώδες ερύθημα, μυαλγίες, πολυαρθραλγίες, και αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια. Τα επίπεδα της CPK στο αίμα κυμαίνονται αναλόγως της έκτασης της νέκρωσης του μυϊκού ιστού. Τα ευρήματα από το ηλεκτρομυογράφημα είναι μη ειδικά (79).

Η χρόνια μυοπάθεια είναι σπάνια και συναντάται στην χρόνια σαρκοειδωση. Συνήθως

παρατηρείται αμφοτερόπλευρη αδυναμία των εγγύς μυών. Υπάρχουν δε κάποιες αναφορές για κοκκιωματώδη μυοπάθεια χωρίς άλλες κλινικές συστηματικές εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης. Σε μερικές από αυτές υπήρχε ιστορικό ραγοειδίτιδας κάποτε στο παρελθόν που ενδεχομένως να οφειλόταν σε σαρκοείδωση.

Κλινικά παρατηρούνται μυϊκά οζίδια σε συνδυασμό με άλλες εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης αλλά μπορεί να εντοπιστούν και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και παθολογοανατομικά αποδεικνύεται ότι πρόκειται για μάζες μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων (76,80).

Σε ενεργό νόσο μπορεί να υπάρχουν μυϊκά κοκκιώματα ασυμπτωματικά, με παθολογικό ηλεκτρομυογράφημα σε κάποιες περιπτώσεις, τα οποία αποκαλύπτονται μετά από βιοψία μυός. Συνήθως παρατηρούνται κατά τα δυο πρώτα χρόνια της νόσου και σε περιπτώσεις όπου υπάρχει οξώδες ερύθημα. Αυτές οι βλάβες αποδράμουν με την φυσική εξέλιξη της νόσου (70).

3.6. Σαρκοειδική προσβολή του αιμοποιητικού και των περιφερικών λεμφαδένων.

Η περιφερική, (με την έννοια της εξωθωρακικής), λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται σχετικά συχνά στην σαρκοείδωση. Αναφέρονται ποσοστά έως και 27% περιφερικής λεμφαδενοπάθειας και 12% σπληνομεγαλίας σε σαρκοειδικούς ασθενείς (70).

Σε μια μελέτη 932 ασθενών με σαρκοείδωση το 11,7% παρουσίαζε περιφερική λεμφαδενοπάθεια (81).

Η συχνότητα της περιφερικής λεμφαδενοπάθειας είναι μεγαλύτερη σε άτομα της μαύρης φυλής. Οι πιο συχνές ομάδες λεμφαδένων που προσβάλλονται στην σαρκοείδωση είναι οι σκαληνοί και οι τραχηλικοί και λιγότερο συχνά οι υπογένειοι, οι μασχालιαίοι, και οι βουβωνικοί. Κλινικά παρατηρούμε μέτρια διογκωμένους λεμφαδένες και ανώδυνους στην πίεση.

Αν και η σπληνομεγαλία, που παρατηρείται σε ποσοστό μικρότερο του 5%, είναι υποκλινική υπάρχουν περιπτώσεις που η διόγκωση του σπλήνα ήταν τέτοια που απαιτήθηκε να γίνει εκτομή του προκειμένου να αποφευχθεί ρήξη και αιμορραγία (82). Σε κάποιες περιπτώσεις η σπληνομεγαλία συνοδεύεται από σημεία υπερσπληνισμού, πανκυτταροπενίας, θρομβοπενίας και αιμολυτικής αναιμίας. Η σπληνομεγαλία μπορεί να συνυπάρξει με ηπατομεγαλία και πιο σπάνια με υπερασβεστιαμία μια χαρακτηριστική τριάδα που εξελίσσεται χωρίς την παρουσία πνευμονικής προσβολής (83). Να σημειωθεί επίσης μια σπάνια εντόπιση της σαρκοείδωσης στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα με κοκκιώματα που επεκτείνονται σε όλο τον λεμφαδένα ξεκινώντας από την ζώνη των T κυττάρων. Η διαφοροδιάγνωση της σαρκοειδικής λεμφαδενοπάθειας από άλλα νοσήματα που προκαλούν κοκκιωματώδη λεμφαδενοπάθεια είναι ιδιαίτερα δύσκολη (70).

3.7. Προσβολή των νεφρών και του ουροποιογεννητικού

Η προσβολή των νεφρών στη σαρκοείδωση εκφράζεται αρκετά σπάνια με κλινικές εκδηλώσεις παρόλο που επιβεβαιώνεται νεκροτομικά σε ποσοστό 20-30% (84). Οι βλάβες στο ουροποιητικό σύστημα προκαλούνται με δυο τρόπους: είτε με προσβολή από την ίδια την νόσο στους νεφρούς με αποτέλεσμα την πρόκληση κοκκιωματώδους διάμεσης νεφρίτιδας και σπειραματονεφρίτιδας είτε μέσω της διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου οπότε και προκαλείται νεφρασβέστωση, ουρολιθίαση και υπερασβεστιαμιακή νεφρική ανεπάρκεια (85). Οι άνδρες προσβάλλονται πιο συχνά από τις γυναίκες. Κλινικά η νεφρική νόσος είναι σιωπηλή και διαγιγνώσκεται μετρώντας την κρεατινίνη και το ασβέστιο στο αίμα καθώς και με την ανακάλυψη πρωτεинуρίας, κυλίνδρων και αυξημένης έκκρισης ασβεστίου στα ούρα. Η παρατεταμένη υπερασβεστιαμία οδηγεί σε νεφρασβέστωση, παρατηρείται στο 1%

των σαρκοειδικών και είναι το συχνότερο αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας σε αυτούς τους ασθενείς. Η υπερασβεστουρία απαντάται στο 10-30% των ασθενών με σαρκοείδωση ενώ η υπερασβεστιαμία στο 5-10% πράγμα που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρέπει να γίνεται μέτρηση ασβεστίου ούρων σε όλους τους ασθενείς με σαρκοείδωση. Επίσης υπερασβεστιαμία συνοδεύεται από αύξηση των τιμών της βιταμίνης D στο αίμα οι οποίες μεταβάλλονται ανάλογα με την εποχή, την έκθεση στον ήλιο, τις διατροφικές συνήθειες και την αγωγή με κορτικοειδή (86,87). Η απορύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου φαίνεται ότι οφείλεται στην μη φυσιολογική σύνθεση της βιταμίνης D επειδή τα ενεργοποιημένα πνευμονικά μακροφάγα και τα σαρκοειδικά κοκκιώματα προκαλούν υπερβολική υδροξυλίωση των πρόδρομων μορφών της βιταμίνης D με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής της (88).

Όσον αφορά το αναπαραγωγικό σύστημα και των δυο φύλων έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σαρκοειδικής προσβολής χωρίς όμως να προκαλείται δυσλειτουργία (70).

3.8. Σαρκοειδική προσβολή του καρδιαγγειακού

Όπως και στην νεφρική προσβολή έτσι και για την προσβολή του καρδιαγγειακού στην σαρκοείδωση παρά το γεγονός ότι κλινικές εκδηλώσεις παρατηρούνται στο 5% των περιπτώσεων από νεκροτομικές μελέτες προκύπτει ότι η προσβολή αγγίζει το 30% των περιπτώσεων. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι το 40% των θανάτων στη σαρκοείδωση οφείλεται σε καρδιαγγειακές βλάβες από την νόσο και η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση της προσβολής είναι ο αιφνίδιος θάνατος (4).

Το καρδιαγγειακό προσβάλλεται στην σαρκοείδωση είτε έμμεσα είτε άμεσα. Η έμμεση προσβολή προκύπτει από την εκτεταμένη παρεγχυματική ίνωση και την υποξυγοναιμία ή και πιο σπάνια από την πίεση που ασκείται από τους διογκωμένους πυλαίους και μεσοθωρακικούς λεμφαδένες στις πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες. Οι

παραπάνω μηχανισμοί έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς. Η πνευμονική υπέρταση παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς σταδίου ΙΙΙ αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς σταδίου Ι και ΙΙ. Η άμεση προσβολή της καρδιάς αφορά την ανάπτυξη σαρκοειδικών κοκκιωμάτων κυρίως στο μυοκάρδιο, λιγότερο συχνά στον θηλοειδή μυ και σπάνια στις βαλβίδες.

Από τις περιοχές του μυοκαρδίου που προσβάλλονται περισσότερο διακρίνεται η αριστερή κοιλία, το κοιλιακό διάφραγμα και το ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας (65, 89).

Η εκτεταμένη προσβολή του μυοκαρδίου οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων επί καρδιακής προσβολής στην σαρκοείδωση (69).

Στην άμεση προσβολή της καρδιάς παρατηρείται η παρακάτω σημειολογία: παροξυσμικές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αποκλεισμός δεματίων, ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργίες βαλβίδων με συχνότερη την ανεπάρκεια της μιτροειδούς, θωρακικό άλγος τύπου στηθάγχης λόγω συμμετοχής μικρών αγγείων, και μυοκαρδιοπάθεια (69).

Η καρδιακή προσβολή επί σαρκοειδώσεως είναι πιο συχνή στους λευκούς και μάλιστα το μεγαλύτερο ποσοστό παρατηρείται στους ιάπωνες σε ποσοστό 50% των περιπτώσεων (69). Πρέπει να σημειωθεί ότι ποσοστό μέχρι και 50% ασθενών (ασυμπτωματικών από το καρδιαγγειακό) με σαρκοείδωση εμφανίζουν ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές. Το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο-121 αποτελεί ένα διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο διότι κατά την σαρκοειδική προσβολή του μυοκαρδίου παρατηρούνται διαταραχές της αιμάτωσης οι οποίες εξαφανίζονται στην άσκηση ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην στεφανιαία νόσο. Επίσης ο συνδυασμός του θαλλίου με σπινθηρογράφημα με γάλλιο-67 επιβεβαιώνει την

προσβολή του μυοκαρδίου αν και το τελευταίο δεν αποτελεί δείκτη ειδικότητας σαρκοειδικής προσβολής (90).

3.9. Νευροσαρκοείδωση

Η προσβολή του νευρικού συστήματος στην σαρκοείδωση απαντάται στο 10% των περιπτώσεων αν και από νεκροτομικές μελέτες το ποσοστό προσβολής ανέρχεται στο 15-27% και είναι πιο συχνή στους αφροαμερικάνους. Στους ασθενείς με νευροσαρκοείδωση παρατηρούνται κλινικές νευρολογικές εκδηλώσεις σε ποσοστό 50-75%. Οι πιο χαρακτηριστικές από αυτές είναι η πάρεση του προσωπικού νεύρου και η μηνιγγίτιδα αλλά η νευρολογική προσβολή μπορεί να αφορά όλα τα κρανιακά νεύρα το ΚΝΣ, τα περιφερικά νεύρα κλπ. (4, 91).

Από τα κρανιακά νεύρα το II και το VII αποτελούν τις πιο συχνές εντοπίσεις στην σαρκοείδωση ενώ η προσβολή των I (όσφρηση) XI και XII είναι σπάνια. Το οπτικό νεύρο (II) προσβάλλεται σε ποσοστό 5% προκαλώντας συνήθως δισκοειδές οίδημα και σπάνια οπτική νευρίτιδα και οπτική ατροφία. Επίσης σπάνια είναι η κοκκιωματώδης διήθηση του οπτικού νεύρου και του χιάσματος.

Η πάρεση του προσωπικού νεύρου θεωρείται η πιο συχνή εκδήλωση της σαρκοείδωσης. Η πάρεση είτε ετερόπλευρη είτε αμφοτερόπλευρη είναι περιφερικού τύπου με αιφνίδια έναρξη και συνήθως αυτοίαση μπορεί να συνοδεύεται από ραγοειδίτιδα, διόγκωση παρωτίδων και πυρετό. Η προσβολή του αιθουσαίου νεύρου προκαλεί απώλεια ακοής και αίσθημα ζάλης. Απώλεια ακοής παρατηρείται σε ασθενείς με πάρεση προσωπικού και συνήθως έχει κακή πρόγνωση (92,93,94).

Η πιο σημαντική εκδήλωση της σαρκοείδωσης είναι η εγκεφαλοπάθεια που εμφανίζεται με ζάλη, αστάθεια βάδισης, αταξία, νυσταγμό, σημειολογία πάρεσης πολλών κρανιακών νεύρων καθώς και ψυχιατρικού τύπου εκδηλώσεις όπως ανησυχία, διαταραχές της μνήμης και σύγχυση και ψυχωτική σημειολογία.

Η προσβολή του ΚΝΣ οφείλεται σε κοκκιώματα τα οποία είτε είναι εντοπισμένα είτε προκαλούν αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και υδροκέφαλο.

Επίσης έχει παρατηρηθεί κοκκιωματώδης προσβολή εγκεφαλικών αγγείων που ίσως να συνδέεται με την εγκεφαλοπάθεια στην σαρκοείδωση (70).

Η προσβολή των μηνίγγων είναι σχετικά συχνή στις νεκροτομικές μελέτες αλλά συμπτώματα παρουσιάζει το 3-26% των ασθενών. Η προσβολή της λεπτής μήνιγγας συμβαίνει κυρίως στην βάση του εγκεφάλου και αφορά την υπόφυση, το οπτικό χιάσμα και τις εγκεφαλικές συζυγίες II, VII, και VIII. Ο συνδυασμός άποιου διαβήτη και προσβολής του οπτικού χιάσματος είναι χαρακτηριστικός της σαρκοείδωσης.

Η προσβολή της σπονδυλικής στήλης είναι σπάνια και κλινικά εκδηλώνεται με τετραπληγία ή παραπληγία. Όσον αφορά τα περιφερικά νεύρα η προσβολή τους είναι εξίσου σπάνια και εκδηλώνεται με χρόνια συμμετρική περιφερική νευροπάθεια με μεμονωμένη αίσθηση του πόνου του τύπου γαντιού (65,70).

3.10. Σαρκοείδωση του ηπατογαστρεντερικού

Η ηπατική προσβολή σε σαρκοειδικούς ασθενείς παρατηρείται συχνά όμως συμπτώματα και ευρήματα όπως ηπατομεγαλία, διαταραχή των ηπατικών ενζύμων και εικόνα χολόστασης ανευρίσκονται στο 25% περίπου από αυτούς (95). Η κοκκιωματώδης προσβολή του ήπατος διαγιγνώσκεται με βιοψία. Το ποσοστό ανεύρεσης κοκκιωμάτων εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και φτάνει στο 90% σε οξεία φάση ενώ σε χρόνια νόσο πέφτει στο 60% (70).

Τα ηπατικά κοκκιώματα μπορεί να προκαλέσουν χολόσταση, πυλαία υπέρταση, σύνδρομο Budd-Chiari και σπάνια οδηγούν σε ηπατική ανεπάρκεια (96).

Κλινικά σε ποσοστό 5% παρατηρείται στην σαρκοείδωση του ήπατος πυρετός, απώλεια βάρους, και ίκτερος και στον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας διαπιστώνεται

αύξηση των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης, των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης.

Κατά κανόνα όμως η ηπατική προσβολή διαδράμει ασυμπτωματικά (97). Στην χρόνια ενδοηπατική χολόσταση όμως που είναι μια σπάνια επιπλοκή της χρόνιας σαρκοείδωσης με ίνωση και προσβάλλει συνήθως νεαρούς άνδρες της μαύρης φυλής η πρόγνωση είναι πτωχή. Κλινικά παρατηρείται πυρετός, απώλεια βάρους, αδυναμία, ίκτερος και κνησμός. Συνήθως ανευρίσκεται σπληνομεγαλία αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (70).

Πυλαία υπέρταση επί ηπατικής σαρκοείδωσης συναντάται σπάνια και οφείλεται στην απόφραξη της πυλαίας φλέβας από κοκκιώματα. Η επιπλοκή αυτή αφορά κυρίως ασθενείς της μαύρης φυλής και γυναίκες στην 4η δεκαετία της ζωής με χρόνια σαρκοείδωση. Αιμορραγία από ρήξη κιρσών οισοφάγου συναντάται σπανίως (98).

Επίσης τα κοκκιώματα είναι υπεύθυνα για την απόφραξη των ηπατικών φλεβών και τη δημιουργία συνδρόμου Budd-Chiari.

Άλλες σπάνιες εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης από το γαστρεντερικό αποτελούν οι αιμορραγίες, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, αποφρακτικά σύνδρομα του λεπτού και του παχέος εντέρου, καθώς και κρίσεις χολοκυστίτιδας και σκωληκοειδίτιδας (74). Επίσης αχαλασία του οισοφάγου μπορεί να παρατηρηθεί από κοκκιωματώδη διήθηση του πλέγματος του Auerbach (80).

3.11. Σαρκοείδωση των οφθαλμών

Η οφθαλμική σαρκοείδωση αφορά περίπου το 25%-80% των ασθενών με πιο συχνή εκδήλωση την πρόσθια ραγοειδίτιδα στο 65% των ασθενών με οφθαλμική σαρκοείδωση (99). Άλλες εκδηλώσεις της οφθαλμικής προσβολής αποτελούν η

κοκκιωματώδης επιπεφυκίτιδα, ξηρότητα των οφθαλμών και προσβολή του οπτικού χιάσματος από κοκκιώματα που προκαλούν πόνο και διπλωπία (4).

Η ραγοειδίτιδα μπορεί να αφορά το πρόσθιο ή το οπίσθιο κομμάτι του οφθαλμού ή και τα δυο μαζί. Η πρόσθια ραγοειδίτιδα μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια. Η οξεία ραγοειδίτιδα έχει αιφνίδια έναρξη με πόνο φωτοφοβία, θολή όραση, και ερυθρότητα οφθαλμών. Ταυτόχρονα με αυτήν, συνήθως σε νέες γυναίκες, μπορεί να συνυπάρχει πυλαία λεμφαδενοπάθεια και οζώδες ερύθημα. Να σημειωθεί εδώ και το σύνδρομο Heerfordts που περιλαμβάνει οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα, πυρετό, πάρεση προσωπικού, και διόγκωση παρωτίδων. Η οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα ενδέχεται να υποχωρήσει αυτόματα χωρίς την δημιουργία βλαβών (100).

Η χρόνια πρόσθια ραγοειδίτιδα έχει ύπουλη και σιωπηλή συμπτωματολογία και εξελίσσεται αργά στον χρόνο οδηγώντας σε γλαύκωμα και απώλεια της όρασης και είναι πιο συχνή από την οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα. Η οπίσθια ραγοειδίτιδα αφορά το 30% των ασθενών με οφθαλμική σαρκοείδωση και συχνά συνοδεύεται από νευρολογικά συμπτώματα. Αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα οδηγεί συχνά σε απώλεια της όρασης. Εκδηλώνεται με χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, με αμφιβληστροειδική αιμορραγία και οίδημα της οπτικής θηλής. Η τελευταία εκδήλωση είναι πιο συχνή σε γυναίκες και είναι επώδυνη. Σε 10-15% των ασθενών με ραγοειδίτιδα συνυπάρχει προσβολή του πρόσθιου και του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού (70,99).

Η προσβολή του επιπεφυκότα είναι μια από τις πιο συχνές εκδηλώσεις της οφθαλμικής σαρκοείδωσης. Η φλυκταινώδης επιπεφυκίτιδα είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη και παρατηρείται μαζί με πυλαία λεμφαδενοπάθεια και οζώδες ερύθημα με καλή πρόγνωση. Η ξηρά επιπεφυκίτιδα που συνυπάρχει με σαρκοείδωση είναι προγνωστικός δείκτης για την χρονιότητα της νόσου και την ανάπτυξη ίνωσης (70).

Η προσβολή των δακρυϊκών και των σιελογόνων αδένων συνιστά το σύνδρομο Mikulicz. Στην χρόνια μορφή της η νόσος οδηγεί σε ξηροφθαλμία (4).

4. Η σαρκοείδωση στα παιδιά

Η σαρκοείδωση προσβάλλει άτομα στην παιδική ηλικία λιγότερο συχνά από ότι τους ενήλικες. Από μια μελέτη που έγινε στην Δανία η επίπτωση της σαρκοείδωσης ήταν 0,06 περιπτώσεις ανά 100000 παιδιά ηλικίας 4 ετών ή νεώτερα με βαθμιαία αύξηση αγγίζοντας το 1,02 ανά 100000 παιδιά ηλικίας 14-15 ετών. Σε μεγαλύτερες ηλικίες η κλινική εικόνα της σαρκοείδωσης είναι παρόμοια με του ενήλικα αλλά στις νεώτερες ηλικίες παρατηρούνται συνήθως δερματολογική προσβολή, ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα και αλλοιώσεις σταδίου I στην ακτινογραφία θώρακα (101).

5. Κλινική πορεία

Η κλινική πορεία της σαρκοείδωσης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. Ποσοστό 50-65% των ασθενών θα παρουσιάσουν αυτόματη ύφεση και μάλιστα περισσότεροι από το 85% εξ αυτών μέσα στα 2 πρώτα χρόνια. Το 80-95% των ασθενών με σύνδρομο Lofgren θα εμφανίσουν αυτοίαση. Αντίθετα ασθενείς με χειμετλώδη λύκο, οστική προσβολή, νεφρασβέστωση και πνευμονική ίνωση σπάνια θα παρουσιάσουν αυτόματη ίαση. Βασικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου αποτελούν η βαρύτητα της συμπτωματολογίας κατά την εμφάνιση της νόσου και το προσβεβλημένο όργανο. Τυχαία εύρεση ασυμπτωματικής εξωθωρακικής νόσου δεν έχει κατ'ανάγκη κακή πρόγνωση, αντίθετα όταν η εξωθωρακική νόσος είναι συμπτωματική με έντονες κλινικές εκδηλώσεις απαιτεί συνήθως θεραπεία. Η περιφερική λεμφαδενοπάθεια, η διόγκωση των σιελογόνων αδένων και η παράλυση του Bell έχουν αυτόματη ύφεση ή δεν

υποτροπιάζουν μετά το τέλος της θεραπείας. Επίσης συχνά τα ηπατικά ένζυμα επανέρχονται στα φυσιολογικά όρια αυτόματα(69). Όπως έχει προαναφερθεί τα ποσοστά αυτοίασης ανάλογα με το στάδιο είναι για το στάδιο I 55-90%, για το στάδιο II 40-70%, για το στάδιο III και IV 10-20% και 0% αντίστοιχα (1).

Η πρόγνωση της καρδιακής σαρκοείδωσης είναι πτωχή με μέση επιβίωση που δεν ξεπερνά τα δυο έτη, όμως υπάρχουν μελέτες από τις οποίες προκύπτει ότι επιβίωση της τάξης των 10-20 ετών είναι δυνατόν να παρατηρηθεί (102).

5.1. Ενεργότητα της σαρκοείδωσης

Ο συσχετισμός της ενεργότητας της νόσου με την εξέλιξη δεν είναι δυο έννοιες ταυτόσημες με χαρακτηριστικό παράδειγμα το σύνδρομο Lofgren. Από την άλλη είναι γνωστό ότι η παρατεταμένη διάρκεια ενός σταδίου ακολουθείται συχνά από πέρασμα στο επόμενο στάδιο αν και αυτό δεν αποτελεί κανόνα (4). Έχουν κατά καιρούς θεσπιστεί από τις διάφορες πνευμονολογικές ενώσεις δείκτες ενεργότητας οι οποίοι χωρίζονται σε κλινικούς, εργαστηριακούς, και απεικονιστικούς (103).

Οι κλινικοί δείκτες περιλαμβάνουν τα παρακάτω συμπτώματα και ευρήματα: πυρετός, βήχας, ραγοειδίτιδα οζώδες ερύθημα, δερματικός λύκος, σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, πολυαρθραλγία, νευρολογικά συμπτώματα κλπ.

Οι εργαστηριακοί δείκτες περιλαμβάνουν το SACE, την ασβεστιαίμια, την μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας, το BAL με τον λόγο CD4/CD8 και το ποσοστό των ουδετεροφίλων, τα ηπατικά ένζυμα, και τις καρδιολογικές παρακλινικές εξετάσεις. Η σχέση του SACE στον ορό με την ενεργότητα της νόσου έχουν αμφισβητηθεί από πολλές μελέτες (104). Είναι γνωστό ότι τα αυξημένα επίπεδα του ACE τείνουν να ελαττωθούν με την ύφεση της νόσου ή την ανταπόκριση στην θεραπεία ωστόσο αυτή η μεταβολή δεν ακολουθεί παράλληλη πορεία με την διάρκεια της θεραπείας πράγμα

που μπορεί να οδηγήσει σε υπερθεραπεία. Το ίδιο συμβαίνει και με την αναπνευστική λειτουργία ο βαθμός βελτίωσης της δεν συμβαδίζει με τον βαθμό της μείωσης του SACE. Επίσης τα αρχικά επίπεδα του ACE δεν είναι δυνατό να μας επιτρέψουν να προβλέψουμε την πρόγνωση της νόσου (74,105).

Οι απεικονιστικοί δείκτες ενεργότητας περιλαμβάνουν την ακτινογραφία θώρακα, την αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, το σπινθηρογράφημα με ^{67}Ga , τον απεικονιστικό έλεγχο του εγκεφάλου και την ακτινολογική αναζήτηση κυστεών των οστών (4).

Κάποιες ερευνητικές ομάδες προσπάθησαν να συσχετίσουν βιολογικούς δείκτες στο BAL ασθενών με σαρκοείδωση με την ενεργότητα της νόσου. Έτσι η αυξημένη κολλαγενάση στο BAL συσχετίστηκε με χρήση κορτικοστεροειδών στο 55% των ασθενών με σαρκοείδωση ενώ μόνο στο 26% των ασθενών με χαμηλή κολλαγενάση απαιτήθηκε θεραπεία (106). Σε άλλη μελέτη έχει περιγραφεί συσχετισμός της αύξησης των κυτταροκινών, της ειδικής χημειοτακτικής πρωτεΐνης 1 (MCP-1) των μονοκυττάρων και της φλεγμονώδους πρωτεΐνης 1α (MIP-1α) με υψηλή ενεργότητα της νόσου καθώς και μείωση των παραπάνω τιμών με την ύφεση της νόσου (107).

Πάντως κανείς δείκτης μεμονωμένα δεν αντανακλά την ενεργότητα ή όχι της νόσου και την πιθανότητα εξέλιξης της.

Τελικά η μεταβολή της ακτινογραφίας θώρακα και των λειτουργικών δοκιμασιών του αναπνευστικού αποτελούν τους πιο αξιόπιστους δείκτες πνευμονικής προσβολής χωρίς όμως να αξιολογούνται σαν προγνωστικοί παράγοντες της μελλοντικής εξέλιξης της σαρκοείδωσης (65).

6. Θεραπεία

Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας στην σαρκοείδωση είναι πολυπαραγοντική. Και αυτό γιατί πρέπει κανείς να ζυγίσει τους κινδύνους από την θεραπεία που είναι κατά βάση τα κορτικοστεροειδή με την ωφελιμότητα από την θεραπεία. Ένας γενικός κανόνας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν είναι ότι έναρξη της θεραπείας γίνεται όταν απειλείται η λειτουργία ενός οργάνου. Οι παρακάτω πίνακες συνοψίζουν την αγωγή κατά περίπτωση.

Θεραπευτική στρατηγικά στην πνευμονική σαρκοείδωση	
Στάδιο	θεραπεία
I	δεν συνιστάται η χρήση κορτικοστεροειδών. Επί πυρετού και αρθραλγίας χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών
II	καμία θεραπεία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς αλλά εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας ανά τρίμηνο. Επιδείνωση με πτώση VC και DLCO >10% χωρίς να υπάρχει άλλος παράγοντας σημαίνει έναρξη θεραπείας
III	δεν απαιτείται θεραπεία σε ασυμπτωματικό άτομο με σταθερή αναπνευστική λειτουργία. Επιδείνωση στην ακτινογραφία ή στον λειτουργικό έλεγχο επιβάλλει την έναρξη κορτικοθεραπείας.
IV	δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι στην προχωρημένη ίνωση υπάρχει ανταπόκριση στην χορήγηση κορτικοειδών. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις ενεργού κυψελιδίτιδας μπορούν να χορηγηθούν κορτικοειδή.

Πίνακας IV

Θεραπευτική στρατηγική της πνευμονικής σαρκοείδωσης από τους Πολυζωγόπουλος Δ. Πολυχρονόπουλος Βλ. Διάχυτες πνευμονοπάθειες. Κλινική Πνευμονολογία εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 2005;1163-1187. (4)

Πίνακας V Αρχική θεραπεία σύμφωνα με το όργανο και την κλινική εικόνα από τους Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis *N Engl J Med* 2007;**357**;2153-2165. (19)

Όργανο	Κλινικά χαρακτηριστικά	θεραπεία
Πνεύμονας	Δύσπνοια και FEV ₁ ,FVC<70% Βήχας συριγμός	Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημέρα Εισπνεόμενα κορτικοειδή
Οφθαλμός	Πρόσθια ραγοειδίτιδα Οπίσθια ραγοειδίτιδα Οπτική νευρίτιδα	Τοπικά κορτικοειδή Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημέρα Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημέρα
Δέρμα	Χειμετλώδης λύκος Πλάκες-οζίδια Οζώδες ερύθημα	Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημέρα Υδροξυχλωροκίνη 400 mg/ημ Θαλιδομίδη 100-150 mg/ημ Μεθοτρεξάτη 10-15 mg/εβδ. Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ Υδροξυχλωροκίνη 400 mg/ημ Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη
ΚΝΣ	Πάρεση κρανιακού νεύρου Ενδοεγκεφαλική προσβολή	Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ Αζαθιοπρίνη 150 mg/ημ
Καρδιά	Πλήρης καρδιακός αποκλεισμός Κοιλιακή μαρμαρυγή,ταχυκαρδία Μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<35%)	Βηματοδότης Αυτόματος εμφυτεύσιμος καρδιακός απινιδωτής Αυτόματος εμφυτεύσιμος καρδιακός απινιδωτής Πρεδνιζόνη 30-40 mg/ημ
Ήπαρ	Χολοστατική ηπατίτιδα με φυσικά συμπτώματα	Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ Ursodiol 15 mg/χλγ β.σ./ημ
Αρθρώσεις και μύες	Αρθραλγίες Κοκκιωματώδης αρθρίτιδα Μυοσίτιδα, μυοπάθεια	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ
Υπερασβεστιουρία και υπερασβαιστιαμία	Λιθίαση νεφρού, κόπωση	Πρεδνιζόνη 20-40 mg/ημ Υδροξυχλωροκίνη 400 mg/ημ

Η θεραπεία στην σαρκοείδωση στοχεύει στην καταστολή ή μείωση της παραγωγής και της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα για τον σχηματισμό του κοκκιώματος. Τα Τ λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στην έκφραση διαφόρων κυτταροκινών (IL-2, INF- γ , IL-1, IL-2R) η οποία καταστέλλεται από τα κορτικοστεροειδή. Έτσι αυτή η θεραπευτική κατηγορία αποτελεί την βάση στην θεραπεία της σαρκοείδωσης (108).

Όπως προαναφέρθηκε σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με φυσιολογική FVC και DLCO δεν απαιτείται έναρξη της αγωγής αλλά παρακολούθηση ανά τρίμηνο με ακτινογραφία θώρακα και έλεγχο λειτουργικών δοκιμασιών του αναπνευστικού. Σε περίπτωση μείωσης των τιμών των παραπάνω παραμέτρων άνω του 10% που δεν οφείλεται σε άλλη αιτία τότε προχωρούμε σε έναρξη της κορτικοθεραπείας σε δόσεις 20-40 mg πρεδνιζόνης την ημέρα. Εκτίμηση της ανταπόκρισης στην αγωγή γίνεται σε διάστημα 1-3 μηνών. Αν υπάρξει ανταπόκριση στην θεραπεία τότε αυτή συνεχίζεται σε δόσεις 5-15 mg την ημέρα για 9-12 μήνες ακόμη. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης μετά από 3 μήνες θεραπείας τότε αυτό σημαίνει την παρουσία μη αναστρέψιμης ινωτικής νόσου, μη λήψη ή περιστασιακή λήψη της θεραπείας ή και ανεπαρκή δόση πρεδνιζόνης (107,17). Όταν η δοσολογία μειώνεται ή διακόπτεται η θεραπεία πρέπει ο ασθενής να επανεκτιμάται για τον κίνδυνο υποτροπής οπότε και επαναχορηγείται η αυξημένη αρχική δοσολογία (4). Στο 20% των ασθενών με υποτροπή αυτή συμβαίνει ένα έως και δυο έτη από την διακοπή της αγωγής (74).

Μια μελέτη με μεγάλο αριθμό σαρκοειδικών ασθενών καταλήγει στα εξής συμπεράσματα (110): σε στάδιο II ή III πνευμονικής σαρκοείδωσης μπορούν να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή στους ασθενείς που εμφανίζουν είτε επιδείνωση της ακτινογραφίας θώρακα ή/και των συμπτωμάτων είτε σε μέτρια και σοβαρή μορφή της νόσου με μείωση της VC και δύσπνοια.

Η χορήγηση των κορτικοειδών για διάστημα 6-24 μήνες οδηγεί σε βελτίωση αυτών των παραμέτρων (VC, δύσπνοια και ακτινογραφία). Όμως δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησης της αγωγής πέρα της διετίας ακόμα και αν αυτή τροποποιεί την έκβαση της νόσου.

Σ ότι αφορά τη εξωπνευμονική εντόπιση είναι σήμερα γενικώς αποδεκτό ότι κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγούνται σε περίπτωση οφθαλμικής, λαρυγγικής, καρδιακής, νευρολογικής, νεφρικής προσβολής καθώς και δερματικής. Στην τελευταία περίπτωση η αρχική χορήγηση πρέπει να γίνεται τοπικά και αν δεν υπάρξει ανταπόκριση να γίνεται συστηματικά (4). Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή στην πνευμονική σαρκοείδωση επιτυγχάνουν έλεγχο των συμπτωμάτων και όχι βελτίωση των λειτουργικών δοκιμασιών του αναπνευστικού (111).

Εκτός από τα κορτικοστεροειδή κυτταροστατικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της σαρκοείδωσης. Η κυκλοφωσφαμίδη χορηγείται σε περίπτωση αποτυχίας των άλλων κυτταροστατικών (103). Η μεθοτρεξάτη φαίνεται ότι καταστέλλει παρά θεραπεύει την σαρκοείδωση δεδομένου ότι μετά από διακοπή της θεραπείας παρατηρείται συχνά υποτροπή της νόσου και μετά από επαναχορήγηση εκ νέου ύφεση (112).

Σε μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκρινε μεθοτρεξάτη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με σαρκοείδωση υπό θεραπεία με κορτικοειδή μετά από 12 μήνες αγωγής αυτοί που έπαιρναν μεθοτρεξάτη είχαν ανάγκη από μικρότερες δόσεις κορτικοειδών σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όμως καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε ανάμεσα στις δυο ομάδες σε ότι αφορά την αναπνευστική λειτουργία, την ακτινογραφία θώρακα, τα συμπτώματα ή τις παρενέργειες (113).

Η αζαθειοπρίνη φαίνεται ότι έχει ανάλογη δράση και αποτελέσματα με την μεθοτρεξάτη αλλά οι μελέτες που έχουν γίνει με αυτό το φάρμακο αφορούν μικρές ομάδες ασθενών (114).

Το ανθελonoσιακό υδροξυχλωροκίνη έχει χρησιμοποιηθεί με κάποια επιτυχία σε περιπτώσεις υπερασβαιοισταιμίας, σε δερματική νόσο και σε νευρολογική προσβολή (115,116). Μειονέκτημα του φαρμάκου είναι η συχνή υποτροπή μετά από διακοπή της χορήγησης του (117).

Ενδιαφέρον υπάρχει τα τελευταία χρόνια για την χρήση των αντίTNF-α παραγόντων μια που η συγκεκριμένη κυτταροκίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία του κοκκιώματος (118). Η θαλιδομίδη και η πεντοξυφυλλίνη είναι σκευάσματα που καταστέλλουν την παραγωγή του TNF-α αλλά δεν έχουν μελετηθεί εκτεταμένα ακόμη στην σαρκοείδωση. Σε κάποιες δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών η χορήγηση των αντίTNF-α σκευασμάτων infliximab και etanercept δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 6 μηνών η χρήση αυτών των παραγόντων οδήγησε σε μέτριου βαθμού βελτίωση του FVC και της ακτινογραφίας θώρακα όμως καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στον βαθμό της δύσπνοιας και την δοκιμασία των έξι λεπτών (119,120).

Τέλος σε κάποιες σπάνιες περιπτώσεις η μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση που απομένει είναι η μεταμόσχευση. Περίπου το 3% των μεταμοσχεύσεων πνεύμονα και το 1% των μεταμοσχεύσεων ήπατος και καρδιάς αφορούν ασθενείς με σαρκοείδωση (121). Η ετήσια και η πενταετής επιβίωση είναι ίδια με αυτήν των μεταμοσχεύσεων πνευμόνων και ήπατος για άλλες παθήσεις. Η εγγύς και μέση επιβίωση μετά από μεταμόσχευση καρδιάς είναι μεγαλύτερη σε σαρκοειδικούς ασθενείς από αυτή ασθενών με άλλες παθήσεις (122). Η σαρκοείδωση μπορεί να υποτροπιάσει σε πνευμονικά μοσχεύματα αλλά δεν επηρεάζεται η επιβίωση και ο κίνδυνος επιπλοκών.

Ε. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η σχέση της σαρκοειδωσης με την ανάπτυξη κακοήθειας είναι μια παράμετρος που μελετήθηκε πολύ από διαφόρους ερευνητές και υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που ασχολείται με το θέμα χωρίς όμως ακόμη να καταφέρει να απαντήσει στο ερώτημα αν πρόκειται για αιτιολογική ή συμπτωματική σχέση.

- **Σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις και κακοήθεια**

Ο όρος αντίδραση σαρκοειδικού τύπου παραπέμπει στην ανάπτυξη μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων επιθηλιοειδών κυττάρων σε ασθενείς που δεν ικανοποιούν τα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της συστηματικής σαρκοειδωσης. Σε ογκολογικούς ασθενείς τέτοιου τύπου αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε λεμφαδένες που αρδεύουν την περιοχή που έχει αναπτυχθεί ο καρκίνος. Όμως υπάρχουν περιπτώσεις που σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί, σε τέτοιους ασθενείς, σε απομακρυσμένους ιστούς όπως ο σπλήνας, ο μυελός των οστών και το δέρμα (123,124).

Σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Wolbach (125) το 1911 και λίγο αργότερα, το 1917, ακολούθησε ο Herxheimer (126) ο οποίος περιέγραψε αυτές τις βλάβες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του ορθού. Από τότε ακολούθησαν διάφορες αναφορές και σειρές ασθενών με κακοήθεια που συνοδευόταν από σαρκοειδικού τύπου αντίδραση. Το 1986 ο Brincker (127) δημοσίευσε μια εκτεταμένη ανασκόπηση του θέματος στην οποία αναφέρεται η ύπαρξη σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεων στο 13,8% ασθενών με λέμφωμα Hodgkin, στο 7,3% των ασθενών με non- Hodgkin λέμφωμα, και στο 4,4% ασθενών με άλλους καρκίνους. Η παρουσία σαρκοειδικού τύπου αντίδρασης στο λέμφωμα Hodgkin και

στον καρκίνο του στομάχου συνδέθηκε με θετική πρόγνωση για αυτές τις νόσους (123,128). Όσον αφορά το λέμφωμα Hodgkin οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν τέτοιου τύπου αντίδραση είχαν μεγαλύτερα διαστήματα επιβίωσης χωρίς υποτροπή αλλά και συνολικά μακρύτερη επιβίωση σε σχέση με αυτούς που δεν ανιχνεύονταν αντιδράσεις σαρκοειδικού τύπου (128).

Η αιτιολογία των σαρκοειδικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τον καρκίνο πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα της επαγόμενης αντίδρασης των Τ κυττάρων του οργανισμού σε διαλυτούς αντιγονικούς παράγοντες του όγκου. Αυτοί οι παράγοντες είτε αποβάλλονται από τον όγκο είτε απελευθερώνονται κατά την διαδικασία νέκρωσης του. Έτσι αυτοί μεταφέρονται μέσω της λέμφου στους περιοχικούς λεμφαδένες όπου προκαλούν την αντίδραση του ανοσοποιητικού, ομοίως με την αντίδραση υπερευαισθησίας, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων (127,129).

- **Σαρκοείδωση και κακοήθεια**

Πριν από τριάντα περίπου χρόνια έγινε η πρώτη προσπάθεια να προσδιοριστεί αντικειμενικά αυτή η σχέση δηλαδή η επίπτωση του καρκίνου σε ασθενείς με σαρκοείδωση με την μελέτη των Brincker και Wilbek (3). Σε αυτή την μελέτη διάρκειας δέκα ετών που αφορούσε 2544 ασθενείς με πνευμονική σαρκοείδωση οι ερευνητές παρατήρησαν την ανάπτυξη κακοήθειας σε 48 ασθενείς (1,9%) ποσοστό μεγαλύτερο από ότι στον γενικό πληθυσμό. Επίσης σ ότι αφορά κάποιους καρκίνους η διαφορά μεταξύ των αναμενόμενων και των παρατηρηθέντων περιστατικών ήταν στατιστικά σημαντική: το λέμφωμα αναπτύχθηκε ένδεκα φορές πιο συχνά από ότι αναμενόταν και ο καρκίνος του πνεύμονα τρεις φορές πιο συχνά.

Σε μια άλλη μελέτη 474 ασθενών με σαρκοείδωση από την Σουηδία ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου βρέθηκε διπλάσιος στην διάρκεια της πρώτης δεκαετία της μελέτης και αφορούσε τον καρκίνο του πνεύμονα, του γαστρεντερικού, τις λευχαιμίες και το λέμφωμα. Όμως το ποσοστό των καρκίνων μειωνόταν σημαντικά μετά την πάροδο των δέκα ετών πράγμα που οδηγεί τους συγγραφείς να υποθέσουν συμπερασματικά ότι η ανάπτυξη καρκίνων λίγα χρόνια μετά την διάγνωση της σαρκοείδωσης είναι σε αλληλουχία με ένα <<σαρκοειδοκαρκινικό>> σύνδρομο. Επίσης καταλήγουν στο ότι η πιθανή αιτία της ανάπτυξης κακοήθειας έχει την ρίζα της στην χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στην σαρκοείδωση (130).

Στη μελέτη των Battesti και συνεργατών οι οποίοι πραγματοποίησαν μια ανασκόπηση 580 ασθενών με σαρκοείδωση απομόνωσαν επτά περιστατικά (1,2%) στα οποία η κακοήθεια διαγνώστηκε ταυτόχρονα με την σαρκοείδωση ή αναπτύχθηκε εντός λίγων ετών από την διάγνωση της. Εξ αιτίας της σπανιότητας της συνύπαρξης των δύο ασθενειών και της αυξημένης μέσης ηλικίας των ασθενών στους οποίους κακοήθεια και σαρκοείδωση συνυπήρχαν συμπέραναν ότι αυτή η σχέση ήταν τυχαία. Επισήμαναν όμως ότι σε δυο από τους παραπάνω ασθενείς στους οποίους η σαρκοείδωση είχε αυτοιαθεί στο παρελθόν υποτροπίασε την περίοδο της διάγνωσης της κακοήθειας (131).

Από άλλες δημοσιεύσεις προκύπτει σχέση μεταξύ κακοήθειας και σαρκοείδωσης για τον καρκίνο του πνεύμονα(132), το λέμφωμα κυρίως την νόσο του Hodgkin (133), του όρχεως (134), και τον καρκίνο της μήτρας (135). Επίσης αρκετές αναφορές περιστατικών αφορούν την σχέση σαρκοείδωσης με την οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (132) και σε μικρότερο βαθμό με μυελοδυσπλασίες και το πολλαπλό μυέλωμα (136,137).

Σε μια μελέτη ανάλυσης συσχέτισης σαρκοείδωσης και κακοήθειας χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω κριτήρια για να αποδειχθεί ότι η σχέση δεν είναι τυχαία: αρκετές προηγούμενες αναφορές για τον συνδυασμό της παρατηρούμενης κακοήθειας με την σαρκοείδωση, χαμηλή πιθανότητα να πρόκειται για τυχαίο συνδυασμό ειδικά όταν υπάρχουν αναφορές στο παρελθόν, στενή σχέση στον χρόνο εμφάνισης της κακοήθειας επί εδάφους σαρκοείδωσης, διάγνωση της σαρκοείδωσης σε μεγαλύτερη ηλικία, άτυπη εξέλιξη της σαρκοείδωσης ή της κακοήθειας όταν συνυπάρχουν, μη καταστροφή από τον όγκο των δομών στις οποίες αναπτύσσονται μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα, τοπικές σαρκοειδικές αντιδράσεις που εξελίσσονται σε συστηματικές. Με αυτά τα κριτήρια και χρησιμοποιώντας δυο διαφορετικές ομάδες ασθενών από τα αρχεία ασθενών με κακοήθειες και από τα αρχεία ασθενών με σαρκοείδωση οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στο 25% των ασθενών όπου τα δυο νοσήματα συνυπήρχαν υφίσταται αιτιολογικός συσχετισμός της σαρκοείδωσης και του καρκίνου (138).

Μελετώντας την σχέση σαρκοείδωσης και καρκίνου και μια άλλη σχέση αποκαλύφθηκε αυτή της σαρκοείδωσης με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Η εκδήλωση της σαρκοείδωσης ή η αναζωπύρωση ήδη διαγνωσμένης σαρκοείδωσης σε ογκολογικούς ασθενείς παρατηρήθηκε μετά από χημειοθεραπεία κυρίως σε αιματολογικούς ασθενείς με νόσο του Hodgkin, λέμφωμα μη-Hodgkin, χρόνια μυελογενή λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα. Πιο σπάνια έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με συμπαγής καρκίνους όπως οστεοσάρκωμα, μελάνωμα, και καρκίνο του νεφρού (124). Ο αντινεοπλασματικός παράγοντας που σχετίζεται πιο συχνά με αυτό το φαινόμενο είναι η ιντερφερόνη-α, αλλά υπάρχουν αναφορές και για την μεθοτρεξάτη, την πλατίνα, και την ιντερλευκίνη 2 (123,139,140,141,142).

Σ αυτή την συζήτηση όμως για την σχέση σαρκοείδωσης και καρκίνου υπάρχουν και μελέτες με εντελώς αντίθετα αποτελέσματα. Μια από τις πιο χαρακτηριστικές είναι αυτή του Romer και συν. (143) στην οποία συμπεριέλαβαν 555 Δανούς ασθενείς από δυο διαφορετικές περιοχές της χώρας στους οποίους η διάγνωση της σαρκοείδωσης είχε γίνει τις περιόδους 1960-1971 και 1970-1981 και τους παρακολούθησαν έως την 31^η Δεκεμβρίου του 1991. Τα αποτελέσματα που δημοσίευσαν δεν συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης καρκίνου σαρκοείδωσης. Από το σύνολο των ασθενών 48 (20 άνδρες και 28 γυναίκες) άτομα εμφάνισαν κακοήθειες. Η κακοήθεια εμφανίστηκε 1-29 χρόνια μετά την διάγνωση της σαρκοείδωσης. Καταλήγουν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι δεν παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό καρκίνου σε Δανούς ασθενείς με σαρκοείδωση με την επιφύλαξη γεωγραφικών και φυλετικών διαφορών.

Θεωρούν δε ότι το αυξημένο ποσοστό καρκίνων που αναφέρεται σε άλλες μελέτες οφείλεται σε διάφορους λόγους. Ένας από αυτούς είναι ότι η κλινική και ακτινολογική εικόνα σαρκοείδωσης και κακοήθειας μπορεί να μιμηθεί η μια την άλλη και τοπικές σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις είναι γνωστό ότι αναπτύσσονται στην περιφέρεια των όγκων κάνοντας δύσκολο τον διαχωρισμό από τη σαρκοείδωση.

Επίσης θεωρούν ότι οι ασθενείς με σαρκοείδωση και καρκίνο ήταν πιο ηλικιωμένοι σε σχέση με αυτούς που είχαν μόνο σαρκοείδωση και άρα η εκδήλωση του καρκίνου αντανakλά μόνο την αυξημένη επίπτωση του στις μεγάλες ηλικίες (143).

Σαρκοείδωση και καρκίνος αιτιολογική ή τυχαία σχέση? Είναι ένα ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί ακόμη και παρόλα τα επιδημιολογικά στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί και συνηγορούν υπέρ μιας αιτιολογικής σχέσης δεν λείπουν οι αντιγνώμεις και φυσικά δεν έχει ακόμη αποκαλυφθεί ο μηχανισμός με τον οποίο μια νόσος που συνήθως έχει μια αυτοιάσιμη πορεία οδηγεί σε μια άλλη με καταστροφική συνήθως πρόγνωση.

II) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Z. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

I. Πληθυσμός και συλλογή ανθρώπινου ορού

Εικοσιδύο ασθενείς με σαρκοείδωση από τους οποίους οι 16 ήταν γυναίκες και οι 6 άνδρες (μέση ηλικία 54 ± 13 και 41 ± 7 έτη αντίστοιχα) συμπεριλήφθησαν στην μελέτη μας. Η διάγνωση της σαρκοείδωσης βασίστηκε στην συμβατή κλινική εικόνα, σε ευρήματα της αξονικής τομογραφίας, στα χαρακτηριστικά της BKE, στην ανάδειξη μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων και στον αποκλεισμό κάθε άλλης πιθανής διαφορικής διάγνωσης.

Η ενεργότητα της νόσου αποτιμήθηκε με βάση κλινικά ακτινολογικά και σπιρομετρικά δεδομένα σε διάστημα 6 μηνών.

Δεκατρείς ασθενείς ήταν στο στάδιο I και εννέα στο στάδιο II της νόσου κατά την διάγνωση. Δεκατέσσερις ασθενείς τέθηκαν υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς της μελέτης μας οι δεκαέξι ήταν καπνιστές.

Εννέα φυσιολογικά άτομα (4 άνδρες και 5 γυναίκες με μέση ηλικία 29 ± 5 έτη) χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.

Η συλλογή του ανθρώπινου ορού έγινε με την ακόλουθη διαδικασία:

- Αιμοληψία τις πρώτες πρωινές ώρες
- Τοποθέτηση των δειγμάτων σε ειδικά φιαλίδια για βιοχημικές εξετάσεις wasserman
- Επώαση διάρκειας 60 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου
- Φυγοκέντρωση στα 2000g για δέκα λεπτά
- Συλλογή υπερκείμενου υγρού (ορός)
- Αποθήκευση ορού στους -80°C .

II. Κυτταροκαλλιέργεια

Για την διεξαγωγή του πειράματος χρησιμοποιήθηκε η κυτταρική σειρά A549. Πρόκειται για ανθρώπινα κύτταρα από αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα. Οι θρεπτικές απαιτήσεις της A549 σειράς συνίστανται σε καλλιεργητικό υλικό Ham's F12 εμπλουτισμένο με 2mM L- glutamine, 1,5 gr/L sodium bicarbonate, 1% penicillin/streptomycin και 10% fetal bovine serum. Όλες οι επωάσεις διεξήχθησαν στους 37°C σε υγρή ατμόσφαιρα με 5% CO₂.

a. ΥΛΙΚΑ

Θρεπτικό διάλυμα κυτταρικής σειράς A549:

- F-12 Nutrient Mixture (HAM) GIBCO
- Fetal Bovine Serum PAA Laboratories GmbH.
- Sodium bicarbonate, 7,5% solution GIBCO.
- L-glutamine 200mM, PAA Laboratories GmbH.
- Penicillin/Streptomycin, PAA Laboratories GmbH.

Διαλύματα για την αποκόλληση και διαχωρισμό των κυττάρων A549

- Phosphate Buffer Saline (without CaCl₂ and MgCl₂), GIBCO.
- Trypsin-EDTA, GIBCO.

Διαλύματα για αποθήκευση κυτταρικής σειράς A549

- DMSO, SIGMA.

Διαλύματα για μέτρηση βιωσιμότητας της A549

- Trypan Blue Solution (0,4%), SIGMA.

Β. ΟΡΓΑΝΑ

Τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν για τον χειρισμό της κυτταρικής σειράς A549 είναι τα παρακάτω:

- Πιπέτες αποστειρωμένες μιας χρήσης
- Πιπέτες pasteur
- Πιπέτες αυτόματες
- Πουάρ
- Falcon
- Eppendorfs
- Tips
- Τρυβλία Petri
- Cryogenic vials
- Στατώ
- Αιμοκυτταρόμετρο
- Μικροσκόπιο
- Φυγόκεντρος
- Ζυγός

Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**Μεθοδολογία προσθήκης ανθρώπινου ορού στην κυτταρική σειρά A549.**

Στρώθηκαν 6 well plates με 10×10^4 κύτταρα/well και ακολούθησε επώαση 2 ωρών, πριν την έκθεση σε 1% (v/v) ορό από σαρκοειδικούς ασθενείς και από μάρτυρες, στους 37°C σε υγρή ατμόσφαιρα με 5% CO₂ ώστε να προσκολληθούν τα κύτταρα στο τρυβλίο. Στην συνέχεια αντικαταστάθηκε το θρεπτικό υλικό της καλλιέργειας με

φρέσκο εμπλουτισμένο με 1% (v/v) ανθρώπινο ορό. Τα κύτταρα παρέμειναν υπό έκθεση στον ανθρώπινο ορό 24 και 72 ώρες.

Μεθοδολογία ελέγχου της βιωσιμότητας της κυτταρικής σειράς A549

Μετά την έκθεση των κυττάρων σε θρεπτικό υλικό εμπλουτισμένο με 1% (v/v) ανθρώπινο ορό για 24 και 72 ώρες, τα κύτταρα ξεπλένονται δυο φορές με PSB που δεν περιέχει μαγνήσιο και φώσφορο. Η συλλογή των κυττάρων γίνεται με 900 μ l trypsin-EDTA και προστίθενται 100 μ l trypan blue solution. Στην συνέχεια μεταφέρουμε 10 μ l εναιωρήματος κυττάρων στο αιμοκυτταρόμετρο και γίνεται μέτρηση των κυττάρων με την βοήθεια του μικροσκοπίου. Η μεμβράνη των ζωντανών κυττάρων είναι αδιαπέραστη από την χρωστική εν αντιθέσει με αυτή των νεκρών κυττάρων που είναι διαπερατή, με αποτέλεσμα τα νεκρά κύτταρα να βάφονται μπλε.

Στατιστική αξιολόγηση

Η στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με το t- student's test και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε για $p < 0,05$

Η. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

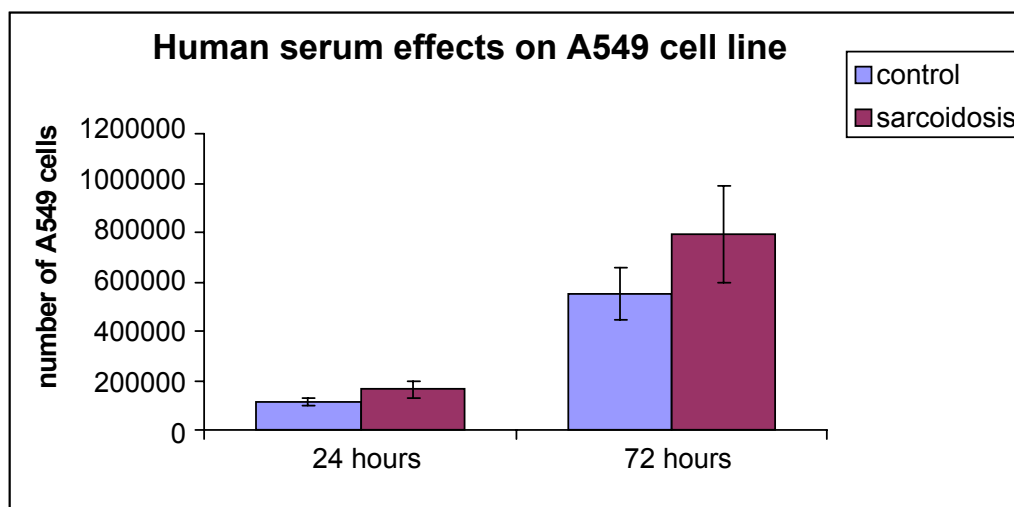
Η έκθεση των A549 κυτταρων σε ανθρώπινο φυσιολογικό ορό είτε για 24 είτε για 72 ώρες δεν επέφερε καμία αλλαγή στον ρυθμό πολλαπλασιασμού.

Αντίθετα η έκθεση των A549 κυττάρων σε ορό σαρκοειδικών ασθενών επηρέασε τον ρυθμό πολλαπλασιασμού. Ο σαρκοειδικός ορός προκάλεσε αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυτταρων της καλλιέργειας τόσο κατόπιν έκθεσης 24 ωρών σε αυτόν όσο και μετά από έκθεση 72 ωρών (γράφημα 1). Η μεταβολή αυτή του ρυθμού πολλαπλασιασμού είναι στατιστικώς σημαντική για $p < 0,05$. (πίνακας 1)

Επίσης μελετήθηκε η επίδραση του ορού των σαρκοειδικών σταδίου I και II στα A549 και από την μεταξύ τους σύγκριση δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της μελέτης (πίνακας , γράφημα 2).

Παρόμοιες συγκρίσεις έγιναν μεταξύ ανδρών-γυναικών, καπνιστών-μη καπνιστών, ασθενών υπό αγωγή με κορτικοστεροειδή και μη, χωρίς να προκύψουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην σύγκριση μεταξύ των (πίνακες γραφήματα 3,4 και 5).

ΓΡΑΦΗΜΑ 1: Συγκριτική απεικόνιση της επίδρασης του ανθρώπινου φυσιολογικού ορού και του ορού σαρκοειδικών ασθενών στον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων A549.



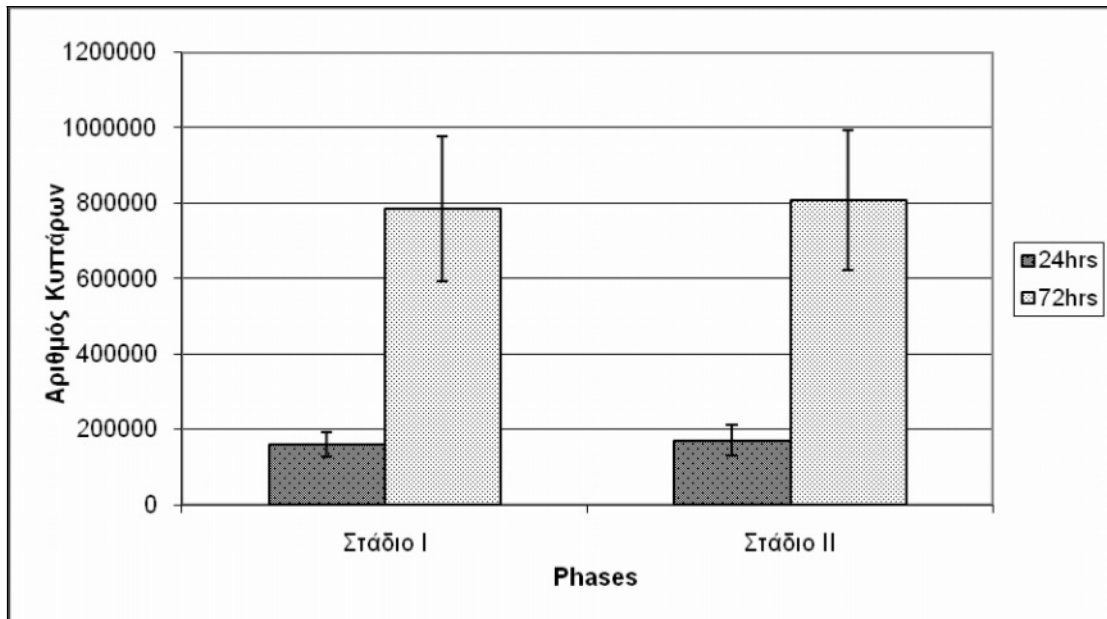
Οι τιμές αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο $\pm$ τυπικό σφάλμα (SD), εκφράζονται σε μονάδες και αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των κυττάρων/ well που εκτέθηκαν σε ανθρώπινο φυσιολογικό όρο και σε ορό σαρκοειδικών ασθενών για δείγμα ασθενών $n=22$ για 24 ώρες και για 72 ώρες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με *t*-student test, $p < 0,05$.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Η επίδραση του ανθρώπινου ορού στην καλλιέργεια της ανθρώπινης κυτταρικής σειράς A549

Πίνακας 1	Έκθεση κυττάρων για 24 ώρες Nο κυττάρων/well	Έκθεση κυττάρων για 72 ώρες Nο κυττάρων/well
A549 κύτταρα εκτεθειμένα σε φυσιολογικό ανθρώπινο ορό ($n=9$)	113615 $\pm$ 12424	552489 $\pm$ 106544
A549 κύτταρα εκτεθειμένα σε ορό σαρκοειδικών ασθενών ($n=22$)	165177 $\pm$ 34758 ($\uparrow$ 31.22 %)	791953 $\pm$ 193412 ($\uparrow$ 30.24 %)

Οι τιμές και αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο $\pm$ τυπικό σφάλμα (SD), εκφράζονται σε μονάδες και αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των κυττάρων/ well που εκτέθηκαν σε ανθρώπινο φυσιολογικό όρο και σε ορό σαρκοειδικών ασθενών για δείγμα ασθενών $n=22$ για 24 ώρες και για 72 ώρες. Η στατιστική ανάλυση έγινε με *t*-student test, $p < 0,05$.

ΓΡΑΦΗΜΑ 2: Συγκριτική απεικόνιση της επίδρασης του ορού σαρκοειδικών ασθενών σταδίου I και II στον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων A549.



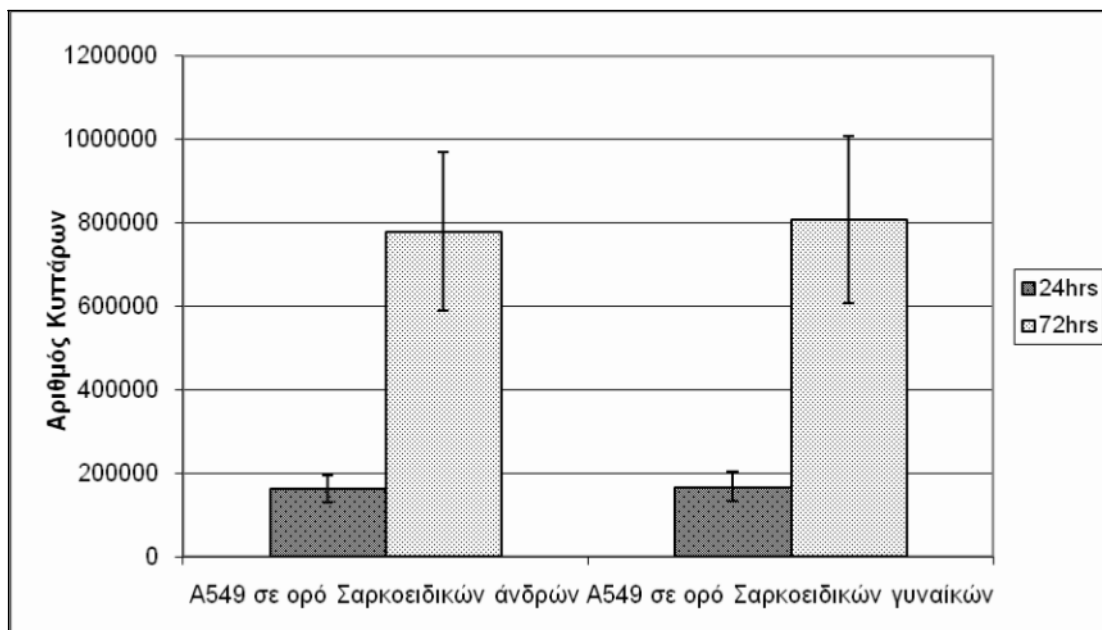
ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Σαρκοειδικοί ασθενείς	Έκθεση κυττάρων για 24 ώρες Nο κυττάρων/well	Έκθεση κυττάρων για 72 ώρες Nο κυττάρων/well
Ασθενείς σταδίου I (n=13)	160258±33450	785472±192492
Ασθενείς σταδίου II (n=9)	170355±41225	808940±185947
Σύγκριση μεταξύ ασθενών σταδίου I και II	p>0,05 p = 0.558	p>0,05 p = 0.785

Επίδραση του ορού σαρκοειδικών ασθενών σταδίου I και II στον πολλαπλασιασμό των A549 κυττάρων στις 24 και 72 ώρες και σύγκριση μεταξύ τους.

Δεν διαπιστώνεται διαφορά στον πολλαπλασιασμό των A549 από τον ορό ασθενών σταδίου I σε σύγκριση με τους ασθενείς σταδίου II. (p > 0,05)

ΓΡΑΦΗΜΑ 3: Συγκριτική απεικόνιση της επίδρασης του ορού σαρκοειδικών ασθενών ανδρών και γυναικών στον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων A549.



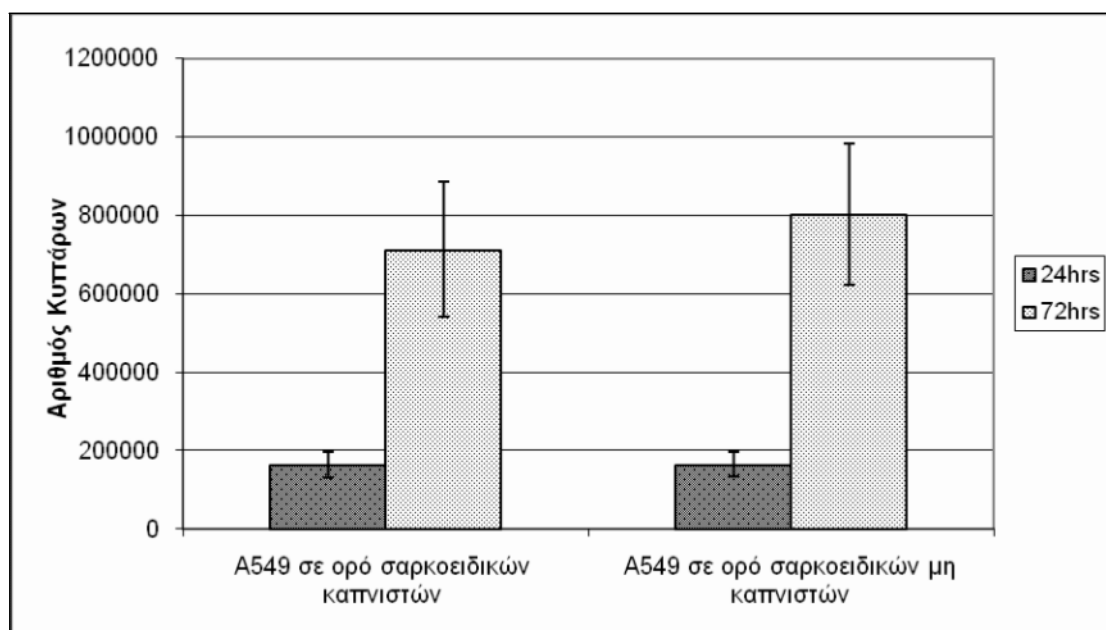
ΠΙΝΑΚΑΣ 3

	Έκθεση κυττάρων για 24 ώρες No κυττάρων/well	Έκθεση κυττάρων για 72 ώρες No κυττάρων/well
A549 κύτταρα σε ορό σαρκοειδικών ανδρών (v=6)	163455±33228	778929±189358
A549 κύτταρα σε ορό σαρκοειδικών γυναικών (v=16)	168293±35852	807280±198970
Σύγκριση μεταξύ σαρκοειδικών ανδρών και γυναικών	p>0,05 p=0,752	p>0,05 p=0,683

Επίδραση του ορού σαρκοειδικών ασθενών ανδρών και γυναικών στον πολλαπλασιασμό των A549 κυττάρων στις 24 και 72 ώρες και σύγκριση μεταξύ τους

Δεν διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στον πολλαπλασιασμό των A549 κυττάρων μεταξύ ανδρών και γυναικών στις 24 και 72 ώρες. (p> 0,05)

ΓΡΑΦΗΜΑ 4: Συγκριτική απεικόνιση της επίδρασης του ορού σαρκοειδικών καπνιστών και μη καπνιστών στον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων A549.

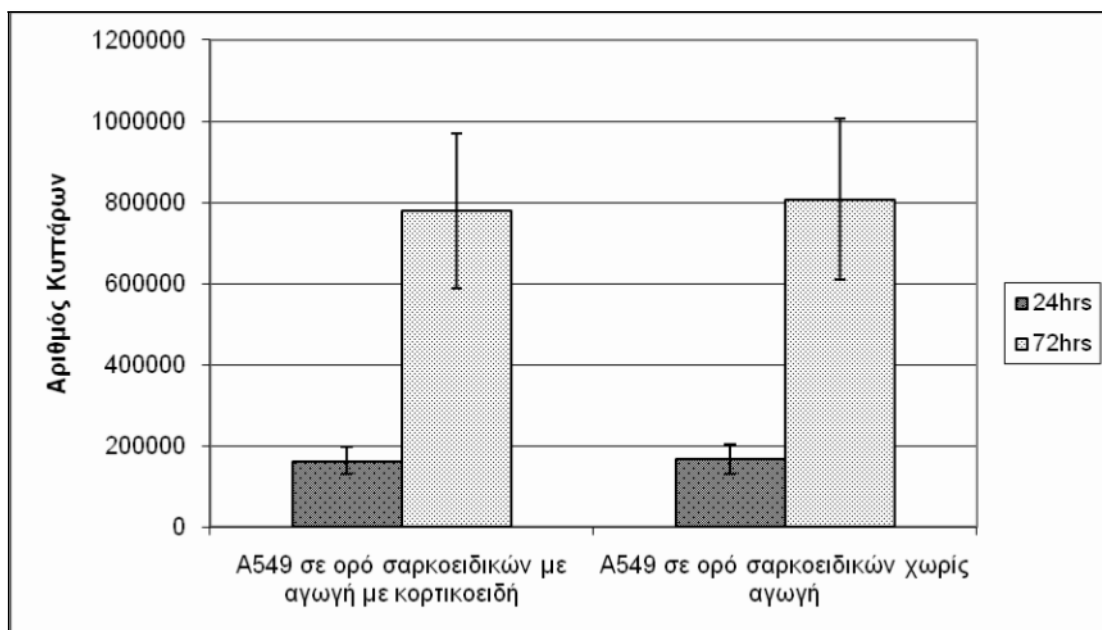


Πίνακας 4: Επίδραση του ορού σαρκοειδικών ασθενών καπνιστών και μη καπνιστών στον πολλαπλασιασμό των A549 κυττάρων στις 24 και 72 ώρες και σύγκριση μεταξύ τους.

Σαρκοειδικοί ασθενείς	Έκθεση κυττάρων για 24 ώρες No κυττάρων/well	Έκθεση κυττάρων για 72 ώρες No κυττάρων/well
A549 κύτταρα σε ορό σαρκοειδικών καπνιστών (v=16)	164480±32130	712300±171950
A549 κύτταρα σε ορό σαρκοειδικών μη καπνιστών (v=6)	165290±31025	801515±180100
Σύγκριση μεταξύ σαρκοειδικών καπνιστών και μη καπνιστών	p=0,755	p=0,497

Δεν διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στον πολλαπλασιασμό των A549 μεταξύ ασθενών καπνιστών και μη καπνιστών στις 24 και 72 ώρες επώασης των κυττάρων ($p > 0,05$)

ΓΡΑΦΗΜΑ 5: Συγκριτική απεικόνιση της επίδρασης του ορού σαρκοειδικών υπό αγωγή με κορτικοειδή και χωρίς αγωγή στον ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων A549.



Πίνακας 5: Επίδραση του ορού σαρκοειδικών ασθενών με αγωγή με κορτικοειδή και χωρίς αγωγή στον πολλαπλασιασμό των A549 κυττάρων στις 24 και 72 ώρες και σύγκριση μεταξύ τους.

Σαρκοειδικοί ασθενείς	Έκθεση κυττάρων για 24 ώρες Νο κυττάρων/well	Έκθεση κυττάρων για 72 ώρες Νο κυττάρων/well
A549 κύτταρα σε ορό σαρκοειδικών με αγωγή με κορτικοειδή (v=14)	1634555±30228	778229±189358
A549 κύτταρα σε ορό σαρκοειδικών χωρίς αγωγή (v=8)	168293±31902	807280±198970
Σύγκριση μεταξύ σαρκοειδικών με αγωγή και χωρίς αγωγή	p=0,697	p=0,595

Δεν διαπιστώνεται σημαντική διαφορά στον πολλαπλασιασμό των A549 μεταξύ ασθενών με αγωγή και χωρίς αγωγή στις 24 και 72 ώρες επώασης των κυττάρων ($p > 0,05$)

Θ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των κακοηθειών σε σαρκοειδικούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Στην μελέτη των Brincker και Wilbek (3) διάρκειας δέκα ετών που αφορούσε 2544 ασθενείς με πνευμονική σαρκοείδωση οι ερευνητές παρατήρησαν την ανάπτυξη κακοήθειας σε 48 ασθενείς (1,9%) ποσοστό μεγαλύτερο από ότι στον γενικό πληθυσμό. Σ ότι αφορά δε κάποιους καρκίνους όπως το λέμφωμα η εμφάνιση του ήταν ένδεκα φορές μεγαλύτερη από ότι αναμενόταν και του καρκίνου του πνεύμονα τρεις φορές πιο συχνά. Σε μια άλλη μελέτη 474 ασθενών με σαρκοείδωση από την Σουηδία ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου βρέθηκε διπλάσιος στην διάρκεια της πρώτης δεκαετίας της μελέτης και αφορούσε τον καρκίνο του πνεύμονα, του γαστρεντερικού, τις λευχαιμίες και το λέμφωμα (130). Επίσης σε άλλη μελέτη αναφέρθηκε ότι σε ασθενείς με αυτοιαθείσα σαρκοείδωση παρατηρήθηκε υποτροπή της νόσου όταν σε αυτούς διαγνώστηκε καρκίνος. Σε πολύ πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της σαρκοείδωσης με έμφαση σε ηλικιωμένους ασθενείς από τους Tachibana και συν. συμπεραίνεται ότι στις νεκροτομικές μελέτες ηλικιωμένων ασθενών που πέθαναν από διάφορες αιτίες υπήρχαν ευρήματα σαρκοείδωσης με υποκλινική πορεία. Καταλήγουν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι σαρκοείδωση και καρκίνος ίσως συνυπάρχουν (141). Έτσι αναπτύχθηκε μια θεωρία συσχέτισης μεταξύ σαρκοείδωσης και ανάπτυξης κακοήθειας γεγονός που πυροδότησε την αντίδραση άλλων ερευνητών με εντελώς αντίθετα αποτελέσματα. Σε κάποιες από αυτές τις μελέτες δεν παρατηρείται αύξηση του αριθμού των νεοπλασιών σε σαρκοειδικούς ασθενείς, και κάποιες άλλες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι επρόκειτο για ασθενείς με σαρκοείδωση που εμφανίστηκε σε μεγάλη ηλικία όπου η εμφάνιση κακοήθειας είναι αναμενόμενη. Στην μελέτη των Romer και συν. (143) η οποία αφορούσε 555

Δανούς ασθενείς από δυο διαφορετικές περιοχές της χώρας στους οποίους η διάγνωση της σαρκοείδωσης είχε γίνει τις περιόδους 1960-1971 και 1970-1981 και οι οποίοι τέθηκαν υπό παρακολούθηση έως την 31^η Δεκεμβρίου του 1991. Τα αποτελέσματα που δημοσίευσαν δεν συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης καρκίνου σαρκοείδωσης. Από το σύνολο των ασθενών 48 (20 άνδρες και 28 γυναίκες) άτομα εμφάνισαν κακοήθειες. Η κακοήθεια εμφανίστηκε 1-29 χρόνια μετά την διάγνωση της σαρκοείδωσης. Καταλήγουν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι δεν παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό καρκίνου σε Δανούς ασθενείς με σαρκοείδωση με την επιφύλαξη γεωγραφικών και φυλετικών διαφορών. Πρέπει όμως να αναφερθεί, γιατί έχει περιγραφεί από τις αρχές ακόμα του προηγούμενου αιώνα από τους Wolbach (125) το 1911 και λίγο αργότερα, το 1917, ακολούθησε ο Herxheimer (126) , η ύπαρξη σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεων σε ασθενείς με διαγνωσμένη κακοήθεια. Όπως έχει προαναφερθεί ο όρος αντίδραση σαρκοειδικού τύπου παραπέμπει στην ανάπτυξη μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων επιθηλιοειδών κυττάρων σε ασθενείς που δεν ικανοποιούν τα κριτήρια για να τεθεί η διάγνωση της συστηματικής σαρκοείδωσης. Σε ογκολογικούς ασθενείς τέτοιου τύπου αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε λεμφαδένες που αρδεύουν την περιοχή που έχει αναπτυχθεί ο καρκίνος. Όμως υπάρχουν περιπτώσεις που σαρκοειδικού τύπου αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί, σε τέτοιους ασθενείς, σε απομακρυσμένους ιστούς όπως ο σπλήνας, ο μυελός των οστών και το δέρμα (123,124)

Θεωρείται όπως είδαμε ότι η αιτιολογία των σαρκοειδικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τον καρκίνο πιθανολογείται ότι είναι αποτέλεσμα της επαγόμενης αντίδρασης των T κυττάρων του οργανισμού σε διαλυτούς αντιγονικούς παράγοντες του όγκου. Αυτοί οι παράγοντες είτε αποβάλλονται από τον όγκο είτε απελευθερώνονται κατά την διαδικασία νέκρωσης του (127,129).

Σε προηγούμενη εργασία μας είχαν χρησιμοποιηθεί κακοήγη κύτταρα τραχήλου της μήτρας HeLa και είχαμε δείξει τότε ότι η προσθήκη ορού από ασθενείς με σαρκοείδωση σε καλλιέργεια αυτών των κυττάρων είχε αυξήσει των ρυθμό πολλαπλασιασμού τους σε σχέση με εκείνα που είχαν εκτεθεί σε ορό μαρτύρων. Έτσι χρησιμοποιήσαμε αυτήν την απλοϊκή αλλά πρωτότυπη μέθοδο με καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα την σειρά A549 προκειμένου ναδειχθεί αν ισχύει ότι είχε παρατηρηθεί και με τα HeLa δηλαδή επιτάχυνση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων υπό την επίδραση του ορού των σαρκοειδικών (144).

Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων κατά 30% σε σχέση με αυτά που είχαν εκτεθεί σε ορό μαρτύρων. Η ερμηνεία όμως αυτού του αποτελέσματος δεν είναι απλή για την συσχέτιση του καρκίνου με την σαρκοείδωση που ήταν το ζητούμενο της μελέτης μας αν και από την μελέτη των άλλων αποτελεσμάτων και συγκρίσεων φαίνεται ότι η εν λόγω αύξηση συμβαίνει ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου, φύλου, αγωγής και καπνιστικής συνήθειας. Όμως η ανάλυση του μας δίνει την ευκαιρία να κάνουμε υποθέσεις για το τι μπορεί να συμβαίνει και τι μπορεί να σημαίνει.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη μας είναι πρωτοποριακή και από όσο γνωρίζουμε δεν υπάρχει στην διεθνή βιβλιογραφία στον τομέα της σαρκοείδωσης παρόμοια προσέγγιση του θέματος. Σε ένα γενικότερο πλαίσιο βέβαια σε κάποιες μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί παρόμοια μεθοδολογία όπως στις μελέτες των Bengtsson et al. (145) και των Klint et al. (146) που μελετήθηκε η απόπτωση λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων *in vitro* μετά από επίδραση ορού ασθενών με ερυθματώδη λύκο.

Το πρόβλημα με αυτού του είδους τις μεθόδους είναι η δυσκολία στο να συσχετίσει κανείς τα ευρήματα με κάποιον συγκεκριμένο παράγοντα μια που στον ορό συνυπάρχουν μια πληθώρα από παράγοντες που θα μπορούσαν να αποτελέσουν την

γενεσιουργό αιτία του αποτελέσματος της μελέτης. Από την άλλη όμως η συγκεκριμένη μέθοδος επιτρέπει γρήγορα και σχετικά εύκολα να αναζητηθεί ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα και εφόσον αυτό ισχύει ο ερευνητής μπορεί να προχωρήσει στα επόμενα βήματα και να επικεντρωθεί σε συγκεκριμένους παράγοντες.

Η σαρκοείδωση είναι μια νόσος που τόσο οι αιτιολογικοί παράγοντες για την γένεση της όσο και η σχέση της με την ανάπτυξη κακοηθειών αποτελούν ακόμη ένα άλυτο αίνιγμα. Πολλές θεωρίες έχουν αναπτυχθεί στην πάροδο του χρόνου όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια της με επικρατέστερη αυτήν που υποστηρίζει ότι ο σχηματισμός κοκκιωμάτων, που είναι η χαρακτηριστική ιστοπαθολογική βλάβη στην σαρκοείδωση, είναι αποτέλεσμα της αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού σε εξωγενή αντιγόνα. Η αντίδραση αυτή ακολουθεί την κλασσική οδό με παρουσίαση από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα του «αντιγόνου» στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού με πρόκληση λεμφοκυτταρικής κυψελιδίτιδας χαρακτηριστική της νόσου. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων στην σαρκοείδωση χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση λεμφοκυττάρων γύρω από αυτά, και από την επίδραση διαφόρων κυτταροκινών και μορίων συγκόλλησης (1,9,10,11,).

Οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα στην σαρκοείδωση είναι οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, ο TNF- α , η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων MCP-1, ο IGF-1 η ιντερφερόνη- γ καθώς και οι TGF- β , και PDGF (4).

Από κάποιους ερευνητές που έχουν μελετήσει την σχέση σαρκοείδωσης καρκίνου θεωρείται ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στην σαρκοείδωση μπορεί να είναι μια γενεσιουργός αιτία για την ανάπτυξη κακοήθειας (130).

Επίσης οι φλεγμονώδεις παράγοντες που εκλύονται κατά την πορεία της νόσου έχουν

ενοχοποιηθεί στην διαδικασία ανάπτυξης κακοήθειας. Ο TGF- β ασκεί αρνητική επίδραση στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου ενώ αντίθετα άλλα αυξητικά πεπτίδια όπως οι EGF, και IGF-1 έχουν θετική επίδραση στον πολλαπλασιασμό και προάγουν τα κύτταρα από την φάση G₀ στην φάση G₁. Και άλλοι εξωκυττάριοι παράγοντες προάγουν τον πολλαπλασιασμό όπως η αυξητική ορμόνη, οι ιντερλευκίνες και η προλακτίνη που προσκολλώνται σε επιφανειακούς υποδοχείς οι οποίοι επάγουν σήματα μέσω ξεχωριστών μορίων τυροσίνης κινάσης. Επίσης στεροειδικές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα τα οποία προσκολλούνται σε ενδοκυττάρους υποδοχείς έχουν μιτωτική δράση (6,8).

Συνεπώς μπορούμε να υποθέσουμε ότι κάποιοι παράγοντες που εκκρίνονται στους ασθενείς με σαρκοείδωση προάγουν τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών κυττάρων διαφόρων ιστών σε τέτοιον βαθμό με αποτέλεσμα οι αμυντικοί μηχανισμοί του οργανισμού να μην έχουν την δυνατότητα να ελέγξουν τις πιθανές μεταλλάξεις που συμβαίνουν με συνέπεια την δημιουργία κακοηθών όγκων.

Επίσης μπορούμε πάλι να υποθέσουμε ότι κάποια καρκινικά κύτταρα που θα έμπαιναν στην διαδικασία της απόπτωσης σε έναν φυσιολογικό οργανισμό στην περίπτωση της σαρκοείδωσης η αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καθιστά αυτήν την δυνατότητα μη αποτελεσματική με συνέπεια την ανάπτυξη κακοηθών όγκων.

Σε μελέτη έχει υποστηριχθεί ότι οι κακοήθειες που έχουν αναπτυχθεί σε ασθενείς με σαρκοείδωση παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένα άτομα που ο καρκίνος είναι αρκετά πιθανό να συμβεί προκειμένου να ισχυριστούν το τυχαίο της συνύπαρξης των δυο ασθενειών (143). Με την μελέτη μας ερχόμαστε να αντιπαρατεθούμε σε αυτό λέγοντας ότι μικροσκοπικοί και μη ακτινολογικά ορατοί όγκοι που σε έναν κοινό ασθενή η ανάπτυξη των θα χρειαζόταν χρόνια με πιθανό αποτέλεσμα τον θάνατο του

από μια άλλη νόσο με την επιτάχυνση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων που δείξαμε στην μελέτη μας ότι συμβαίνει σε σαρκοειδικούς ασθενείς θα είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη και διάγνωση του καρκίνου πριν τον θάνατο του ασθενή. Καταλήγουμε λοιπόν στην υπόθεση ότι η σαρκοείδωση είτε προκαλεί την ανάπτυξη του καρκίνου μαζί με άλλους παράγοντες άγνωστους για την ώρα είτε συμβάλλει στην εκδήλωση του.

I. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά ερχόμαστε να συμφωνήσουμε με αυτούς που τάσσονται υπέρ της ύπαρξης ενός <σαρκοειδοκαρκινικού> συνδρόμου γιατί με τα πειράματά μας δείξαμε ότι επώαση καρκινικών πνευμονικών κυττάρων με ορό από ασθενείς με σαρκοείδωση αυξάνει σημαντικά τον ρυθμό πολλαπλασιασμού, ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου, φύλου, αγωγής και καπνιστικής συνήθειας, γεγονός που κατά την γνώμη μας σημαίνει ότι έμμεσα επιβεβαιώνεται η ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ της σαρκοείδωσης και της ανάπτυξης καρκίνου.

Περαιτέρω έρευνα στην κατεύθυνση που κινηθήκαμε αλλά και σε άλλες κατευθύνσεις ίσως καταφέρουν να προσδιορίσουν τον μηχανισμό με τον οποίον μια νόσος που συνήθως έχει μια αυτοιάσιμη πορεία οδηγεί σε μια άλλη με καταστροφική συνήθως πρόγνωση.

Κ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα. Η χαρακτηριστική ιστολογική βλάβη που προκαλεί είναι ο σχηματισμός μη τυροειδοποιημένου κοκκιώματος από επιθηλιοειδή κύτταρα και την συσσώρευση Τ-λεμφοκυττάρων και μονοπύρηνων. Η σαρκοείδωση είναι νόσος που εμφανίζεται με οξεία ή και υποξία μορφή και συχνά αυτοιάται αλλά σε πολλές περιπτώσεις γίνεται χρόνια, με ποικίλου βαθμού ενεργότητα.

Η σαρκοείδωση προσβάλλει άτομα όλων των φυλών και όλων των ηλικιών σε όλο τον κόσμο. Συχνότερα αναπτύσσεται πριν την ηλικία των 50 ετών με αυξημένη επίπτωση στις ηλικίες από 20-39 έτη. Η σχέση της σαρκοείδωσης με την ανάπτυξη κακοήθειας είναι μια παράμετρος που μελετήθηκε πολύ από διάφορους ερευνητές και υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία που ασχολείται με το θέμα χωρίς όμως ακόμη να καταφέρει να απαντήσει στο ερώτημα αν πρόκειται για αιτιολογική ή συμπτωματική σχέση.

Σκοπός της εργασίας μας ήταν μελετήσουμε την επίδραση βιολογικών υγρών, και πιο συγκεκριμένα ορό από αίμα ασθενών με σαρκοείδωση, πάνω σε καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα προκειμένου να προσεγγίσουμε με έναν τελείως διαφορετικό τρόπο την πιθανή συσχέτιση της σαρκοείδωσης με τον καρκίνο.

Συλλέξαμε δείγματα αίματος από 22 διαγνωσμένους ασθενείς με σαρκοείδωση και από 9 φυσιολογικά άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Για την διεξαγωγή του πειράματος χρησιμοποιήθηκε η κυτταρική σειρά A549. πρόκειται για ανθρώπινα κύτταρα από αδеноκαρκίνωμα του πνεύμονα. Στρώθηκαν 6 well plates με 10×10^4 κύτταρα/well και ακολούθησε επώαση 2 ωρών, πριν την έκθεση σε 1% (v/v) ορό από σαρκοειδικούς ασθενείς και από μάρτυρες, στους 37°C σε υγρή ατμόσφαιρα με 5% CO₂ ώστε να προσκολληθούν τα κύτταρα στο τρυβλίο.

Στην συνέχεια αντικαταστάθηκε το θεραπευτικό υλικό της καλλιέργειας με φρέσκο εμπλουτισμένο με 1% (v/v) ανθρώπινο ορό. Τα κύτταρα παρέμειναν υπό έκθεση στον ανθρώπινο ορό 24 και 72 ώρες.

Η έκθεση των A549 κυττάρων σε ανθρώπινο φυσιολογικό ορό είτε για 24 είτε για 72 ώρες δεν επέφερε καμία αλλαγή στον ρυθμό πολλαπλασιασμού.

Αντίθετα η έκθεση των A549 κυττάρων σε ορό σαρκοειδικών ασθενών επηρέασε τον ρυθμό πολλαπλασιασμού. Ο σαρκοειδικός ορός προκάλεσε αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων της καλλιέργειας τόσο κατόπιν έκθεσης 24 ωρών σε αυτόν όσο και μετά από έκθεση 72 ωρών. Η μεταβολή αυτή του ρυθμού πολλαπλασιασμού είναι στατιστικώς σημαντική για $p < 0,05$.

Από κάποιους ερευνητές που έχουν μελετήσει την σχέση σαρκοείδωσης καρκίνου θεωρείται ότι η φλεγμονώδης αντίδραση που παρατηρείται στην σαρκοείδωση μπορεί να είναι μια γενεσιουργός αιτία για την ανάπτυξη κακοήθειας.

Συμπερασματικά ερχόμαστε να συμφωνήσουμε με αυτούς που τάσσονται υπέρ της ύπαρξης ενός <σαρκοειδοκαρκινικού> συνδρόμου γιατί με τα πειράματά μας δείξαμε ότι επώαση καρκινικών πνευμονικών κυττάρων με ορό από ασθενείς με σαρκοείδωση αυξάνει σημαντικά τον ρυθμό πολλαπλασιασμού τους γεγονός που κατά την γνώμη μας σημαίνει ότι έμμεσα επιβεβαιώνεται η ύπαρξη μιας σχέσης μεταξύ της σαρκοείδωσης και της ανάπτυξης καρκίνου.

Περαιτέρω έρευνα στην κατεύθυνση που κινηθήκαμε αλλά και σε άλλες κατευθύνσεις ίσως καταφέρουν να προσδιορίσουν τον μηχανισμό με τον οποίον μια νόσος που συνήθως έχει μια αυτοιάσιμη πορεία οδηγεί σε μια άλλη με καταστροφική συνήθως πρόγνωση.

Α. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

Effects of biological fluids from patients and healthy subjects on lung cells proliferation rate

Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown origin. People of all racial , ethnic or age groups may be affected , where ages between 20 to 50 years are more vulnerable to the disease. Relationship between sarcoidosis and cancer has been suspected since 1974, when an increased incidence of malignancy was noted among sarcoidosis patients compared to the general population. Several studies , most of them epidemiologic, have been designed since, to associate sarcoidosis to cancer, with conflicting results though. Cancerous predisposition” theory implicates the impaired immunologic response and the surveillance of sarcoidosis in the development of malignancy. The “anti- cancerous predisposition” theory questions this, based on the difficulties of the epidemiologic analysis, the possibility of misclassification, (sarcoidosis eventually mimics cancer and vice versa), the well known sarcoid reaction of tumor-draining lymph nodes and the different timing in the development of the two diseases. The fact that sarcoidosis may precede, coincide or follow cancer and the association of sarcoid reaction of the draining lymph nodes in tumors with favorable prognosis further complicate the argue. More confusing stands the appearance or remission of sarcoidosis in oncologic patients after chemotherapy. Increased incidence of solid tumors, observed in organs affected by sarcoidosis have been considered a consequence of the disease’s immunological disturbances.

Aim of our study was to investigate whether sarcoidosis patients serum has any impact on cell proliferation rate of a standard carcinoma cell line, a finding that could indirectly suggest a cancerous predisposition of these patients.

The study was performed on A549 epithelial lung carcinoma cell line. There are accumulating evidences concerning the role of epithelial cells in the disease's state. It seems that epithelial cells are much more than a barrier. The epithelium represents probably the most important structure enrolled with the task of mediating, maintaining and regulating both innate and adaptive immune responses, through secreted products and molecules expressed on its surface.

Twenty two (22) patients with sarcoidosis, and 9 normal subjects (controls) were enrolled in the present study.

Blood sampling was performed under standard conditions; blood was incubated for 1 h at room temperature and then centrifuged for 10 min at 2000 g, and stored at -80°C until use. Human A549 cells were cultured in Ham's medium, with 2mM L-glutamine adjusted to contain 1.5g/L sodium bicarbonate and supplemented with 10% fetal bovine serum. All incubations were carried out at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO₂.

To investigate the viability and the proliferation rate of A549 cells, serum treatment was performed as follows: 6-well plates were seeded with 10x10⁴ cells/ well for 2 hours in order to allow the cells to adhere. Cell medium was replaced and fresh medium was added, supplemented with 1% (v/v) human serum (either from normal, or sarcoidosis suffering subjects). Cells were incubated either for 24 or 72 hours. After 24 or 72 hours of incubation cells were harvested after being washed twice with Dulbecco's PBS without calcium and magnesium. Concentration of 1% (v/v) of human serum was applied as it revealed the best performance on cell proliferation rate without any side effects.

Cells scheduled for counting, were harvested with 900 µl of trypsin-EDTA, and then 100 µl of trypan blue were added. Ten (10) µl of cell suspension were transferred to

haemocytometer and counted. Live cells possess intact cell membranes that exclude the dye, while dead cell membranes, allow the dye to penetrate the cytoplasm and stain the cell in colours ranging from light to dark blue. Over 95% of the cells were checked alive, in all the samples.

Data are expressed as mean $\pm$ SD. Statistical analysis was performed by means of Student's unpaired t-test and p-values less than 0.05 were considered statistically significant. Treatment of A549 cells with normal human serum, for 24 or 72 hours, produced no changes to the proliferation rate compared to the untreated cells (data not shown).

On the contrary, treatment of A549 cells with serum from sarcoidosis patients significantly increased the proliferation rate and accordingly the total cell number, when these cells were treated for either 24 or 72 hours.

More specifically, after 24 hours of treatment with normal serum, the number of cells/well was 113615 ± 12424 , while samples treated with serum from sarcoidosis patients counted 165177 ± 34758 cells/well. After 72 hours of treatment with normal serum, the number of cells/well was 552489 ± 106544 , while the number of sarcoidosis serum treated cells/well was 791953 ± 193412 .

Thus, at 24 hours the sarcoidosis serum treated samples expressed 31,22% increase in the cell counts, compared to the normal serum treated, ($p < 0.005$). At 72 hours the sarcoidosis serum treated samples expressed 30,24% increase in the cell counts, compared to the normal serum treated, ($p < 0.005$). There were no differences between men and women, smokers and non smokers, treated and untreated patients or stage I and stage II classified patients (data not shown).

Our findings suggest that some agent(s) in the serum of sarcoidosis patients, increase the ability of these cells to divide. This could suggest a similar process in the organs

involved in the disease. The microenvironment of sarcoidosis could possibly support the growth of an abnormal cell cluster, which within a suitable genetic background could develop to cancer.

In sarcoidosis the microenvironment of the insulted organs is highly affected. Various inflammatory agents, cytokines and growth factors, have been detected in increased amounts in the serum of sarcoidosis patients. Peripheral blood and BAL T-cells are spontaneously producing Th1 cytokines and the alveolar macrophages are activated and highly motivated.

Many of the above mentioned agents, that promote cell proliferation in the context of epithelial repair, are present in sarcoidosis, promoting inflammation and granuloma formation. In severe cases these molecules activate fibrogenic mechanisms (again through cell proliferation). At the same time though, becomes more and more evident that many aspects of tumor promotion arise from a persistent, unresolved inflammation. It is possible that some of these agents promote carcinogenesis as well. In a genetically prone sarcoidosis patient, this could prove of great importance, leading to the development of a malignant growth.

Our findings suggest that such a relation could exist. Further studies in that direction could bring more information and help in better understanding of both disorders and in contributing to more effective treatment.

M. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nunes H, Soler P, Valeyre D Pulmonary Sarcoidosis *Allergy* 2005;**60**;565-582.
2. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *J Genitourin Dis* 1899;**17**;543-550.
3. Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumors in patients with sarcoidosis. *Ugeskr Laeger* 1974;**136**;2192-2195.
4. Πολυζωγόπουλος Δ. Πολυχρονόπουλος Βλ. Κλινική Πνευμονολογία εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 2005; Σελ. 11-42, 1167-1187.
5. Tank Patrick W, Gest Thomas R. Lippincott Williams & Wilkins Atlas of anatomy 1st edition copyright 2009 Lippincott Williams & Wilkins p.160-212.
6. Arthur B. Pardee in Cancer Handbook Malcolm R. Alison 2nd edition 2007 Wiley editions chapter 2 p.13-23.
7. Alberts B, Johnson A, Louis J et al. Molecular Biology of the Cell Garland science Taylor and Francis group NY 2008. p. 195-329.
8. Wolfgang Arthur Schultz Molecular Biology of Human Cancers Springer Ed. 2005 p.11-17.
9. Siltzbach LE , James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP et al. Course and prognosis of Sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;**57**;847-852.
10. Neville E, Walker AN, James DG, Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis; an analysis of 818 patients *Q J Med* 1983;**52**;525-533.
11. Baughman RP, Lower EE, du Bois R Sarcoidosis *Lancet* 2003 ;**361** ;1111-1118.
12. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr Maliarik MJ, Iannuzzi MC Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-years study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;**145**;234-241.

13. Fraser and Pare. *Diagnosis of Diseases of the Chest* 4th ed Saunders 1999;pp 1532-1583.
14. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, Lofroos AB, Yamaguchi M, Selroos O. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995;**12**;61-67.
15. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**; 1885-1889.
16. Milman N, Selroos O. Pulmonary Sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982:epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis*1990;**7**;50-57.
17. Rabin DL, Thompson B, Brown KM, et al. Sarcoidosis:social predictors of severity at presentation *Eur Respir J* 2004;**24**;601-608.
18. Hernandez-Pando R, Bornstein QL, Aguilar Leon D, Orozco EH, Madrigal VK, Martinez Cordero E. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells *Immunology* 2000;**100**;252-358.
19. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis *N Engl J Med* 2007;**357**;2153-2165.
20. Semenzato G, Anco MR, Chilosi M. Immunology of extrapulmonary sarcoid lesions *Semin Respir Med* 1992;**13**;380.
21. Miyara M, Amoura Z, Parisot C et al The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T-cells *J Exp Med* 2006;**203**;359-370.
22. Henry MT, McMahon K, Mackarel AJ, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in sarcoidosis and IPF. *Eur Respir J* 2002;**20**;1220-1227.
23. Fireman E, Praiem Z, Sade O, Greif J, Fireman Z Induced sputum-retrieved

- matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in granulomatous diseases. *Clin Exp Immunol* 2002;**130**;331-337.
24. Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, Olerup O, Eklund A, Grunewald J 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.
 25. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**173**;781-792.
 26. Semenzato G and Agostini C: Immunologic events in the development of interstitial lung disease: The paradigm of sarcoidosis. In Scharz's and King's: Interstitial lung disease 4th ed. Decker 2003; 300-322.
 27. Bresnitz EA Strom BL Epidemiology of Sarcoidosis *Epidemiol Rev* 1983;**5**;124-156.
 28. Rybicki BA, Amend KL, Maliarik MJ, Iannuzzi MC Photocopier exposure and risk of sarcoidosis in African-American sibs. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;**21**;49-55.
 29. 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.
 30. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest* 2003;**123**;1527-1535.
 31. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, K|aiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel:a 27-years historical prospective study1975-2001. *Chest* 2004;**126**;1431-1438.

32. Barnard J, Rose C, Newman L et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med* 2005;**47**:226-234.
33. 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.
34. Eishi Y, Suga M, Ishige I et al. Quantitative analysis of mucobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of japanese and european patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:198-204.
35. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mucobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005;**201**:755-767.
36. Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M et al. Genetics in Sarcoidosis *Clin Chest Med* 1997;**33**:1224-1234.
37. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Margaret M et al. Familial aggregation of Sarcoidosis *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:2085-2091.
38. Brennan NJ, Crean P, Long JP, Fitzgerald MX High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population *Thorax* 1984;**39**:14-18.
39. Wiman LG Familial occurrence of sarcoidosis *Scand J Respir Dis Suppl* 1972;**80**:115-119.
40. Harrington DW, Major M, Rybicki B, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Familial analysis of 91 families. *Sarcoidosis* 1994;**11**:240-243.
41. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis *N Engl J Med* 1997;**336**:1224-1234.

42. Spurzem JR, Saltini C, Kirby M, et al Expression of HLA class II genes in alveolar macrophages of patients with sarcoidosis *Am Rev Respir Dis* 1989;**140**;89
43. Rossman 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.
44. Iannuzzi MC, Maliarik MJ,Poisson LM, Rybicki BA Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African-Americans *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**;1225-1231.
45. Martinetti M, Tinelli C, Kolek V et al. The sarcoidosis map ;a joint survey of clinical clinical and immunogenetic findings in two European countries *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**;557-564.
46. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P et al. HLA-DQB1*201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;**27**;406-412.
47. Valentonyte R, Hampe J, Croucher PJ, et al. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis with emphasis on family based analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;**171**;1136-1141.
48. Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, Iannuzzi MC. Sarcoidosis and granuloma genes: a family based study in African-Americans. *Eur Respir J* 2004;**24**;251-257.
49. Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, Schlaak M, Muller-Quernheim J, Schiwingen E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**;840-846.

50. 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.
51. Culver DA, Newman LS, Kavuru MS. Gene-environment interactions in sarcoidosis: challenge and opportunity. *Clin Dermatol* 2007;**25**;267-275.
52. De Remee RA, Andersen HA. Sarcoidosis : a correlation of dyspnea with roentgenographic stage and pulmonary function. *Mayo Clin Proc* 1974;**49**;742-745.
53. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE Pulmonary sarcoidosis *Clinics in Chest Medicine* 1997;**18**;755-785.
54. ATS/ERS/WASOG Committee Statement on Sarcoidosis *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**;736-755.
55. Bein ME, Putman CE, McCloud TC, Mink JH. A reevaluation of intrathoracic lymphadenopathy in sarcoidosis *AJR* 1978;**131**;409-413.
56. Lewis MI, Horak DA. Airway obstruction in sarcoidosis. *Chest* 1987;**92**;582-584.
57. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993;**6**;349-353.
58. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the John Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999;**78**;65-111.
59. Costabel U. Sensitivity and Specificity of BAL findings in Sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992;**9**(suppl);211-214.
60. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of Sarcoidosis. *Eur Respir J* 2005;**25**;405-409.

61. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;**28**;102-120.
62. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis-its value in present clinical practice *Ann Clin Biochem* 1989;**26**;13-18.
63. Murdoch J, Muller L. Pulmonary Sarcoidosis:changes on follow-up CT. *AJR* 1992;**159**;473-477.
64. Brauner MW, Lenoir S, Grenier P, Cluzel P, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Sarcoidosis:CT assessment of lesion reversibility. *Radiology* 1992;**182**;349-354.
65. Stirling RG, Cullinan P, Du Bois R. Sarcoidosis. In Schwarz's & King :Interstitial lung disease. 3rd Ed. B.C. Decker 1998 ;pp 279-323.
66. Lynch JP, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998;**13(3)**;229-254.
67. Neville E, Mills RG, Jash DK et al. Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its association with lupus pernio. *Thorax* 1976;**31**;660-664.
68. Wilson R, Lund V, Sweatman M et al Upper respiratory tract involvement in sarcoisosis and its management. *Eur Respir J* 1988;**1**;269-272.
69. Moller DR Sarcoidosis. In RK Albert, SG Spiro, JR Jett. Comprehensive respiratory medicine. Ed Mosby 1999 9.47.7-9.47.9.
70. Αναγνωστοπούλου Ν. Τσαρούχα Α. Εξωθωρακικές εκδηλώσεις της Σαρκοείδωσης. Διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες. Ελληνική πνευμονολογική εταιρεία Αθήνα 2003 367-390.
71. Jasyk WK. Cutaneous sarcoidosis in black south africans *Int J Dermatol* 1999;**38(11)**;841-845.
72. Epstein WL. Erythema nodosum. In Sampter M ed. Immunological diseases 4th ed. Boston:Little Brown 1988:1247-1256.

73. James DG. Lupus pernio. *Lupus* 1992;**1**;129-131.
74. Westall G, Stirling R, Cullinan P, Du Bois R. Sarcoidosis. In Schwarz's & King: Interstitial lung disease. 4rd Ed. B.C. Decker 2003 ;pp 332-386.
75. Sheffield EA, Williams WJ : Pathology. In James DG ed. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Marcel Dekker Inc New York 1994:pp45-67.
76. Montemurro L, Fraioli P, Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis *Sarcoidosis* 1991;**8**;29-34
77. Montemurro L, Fraioli P, Riboldi A et al. Bone loss in prednisone treated sarcoidosis: a two years follow up. *Ann Ital Med Int* 1990;**5**;164-168.
78. Rizzato G, Montemurro L The locomotor system. In James DG: Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Marcel Dekker Ed 1996 vol 73 pp 349-373.
79. Sohn HS, Kim EN, Park JM et al. Muscular Sarcoidosis Ga-scintigraphy and magnetic resonance imaging *Cil Nucl Med* 2001;**26(1)**;29-32.
80. Barry L, Fanburg. Sarcoidosis. In Murray-Nadey. Textbook of respiratory medicine 3rd ed Saunders co 2000 pp 1718-1742.
81. Rizzato G, Montemurro L The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. *S Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;**17(1)**;71-80.
82. Salazar, Mana J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis:a report of 16 cases. *Sarcoidosis* 1995;**12**;131-134.
83. Ali Y, Popescu NA, Woodlock TJ. Extrapulmonary sarcoidosis rapid spontaneous remission of marked splenomegaly. *J Natl Med Assoc* 1996;**88(11)**;714-716.
84. Hoffband BI. Ocular and renal sarcoidosis. *J R Soc Med* 1996;**89**;179-180.
85. Romer FK. Renal manifestations and abnormal calcium metabolism in sarcoidosis *Q J Med* 1980;**49**;233-247.

86. Sharma OP. Vitamin D, calcium and sarcoidosis *Chest* 1996;**109**;535-539.
87. Judson M and Baughman R Sarcoidosis In: Baughman R and Du Bois R: Diffuse Lung Disease: A practical approach Arnold 2004;pp 109-129.
88. Adams JS, Sharma OP, Gacard MA, Signer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983;**72**;1856-1860.
89. Fleming HA. Sarcoid Heart Disease *Sarcoidosis* 1985;**2**;20-24.
90. Tellier P, Paycha F, Antony I, et al. Reversibility by dipyridamole of thallium 201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis *Am J Med* 1988;**85**;189-193.
91. Chapelon C, Ziza JM, Piette JC et al. Neurosarcoidosis : sings, course, and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine* 1990;**69**;261-276.
92. Som PM, Sacher M, Weitzner I, Lustgarten JS, Mindel J. Sarcoidosis of the optic nerve *J Comput Assist Tomogr* 1982;**6**;614-616.
93. Jordan DR, Anderson RL, Nerad JA, Patrinely JR, Scrafford DB. Optical nerve involvement as the initial manifestation of sarcoidosis *Am J Ophthalmol* 1990;**110**;438-440.
94. Petland B, Mitchell D, Cull RE, Ford MJ. Central nervous system sarcoidosis *Q J Med* 1985;**56**;457-465.
95. Farrell LD. Hepatic granulomas: a morphologic approach to diagnosis. *Surg Pathol* 1990;**3**;87-106.
96. Mueller S, Boehme MW, Hoffman WJ et al. Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver. *Scand J Gastroenterol* 2000;**35(9)**;1003-1008.
97. Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA et al. Role of liver function tests in detecting methotrexate-induced liver damage in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 2003;**163**;615-620.

98. Albu E, Saraiya RJ, Carvajal SJ, Sehonanda A, Balar N, Gerst PH. Sarcoidosis presenting as obstructive jaundice. *Am Surg* 1995;**61**(6);516-517.
99. Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis *Semin Ophthalmol* 2005;**20**;177-182.
100. Studdy PR. Sarcoidosis. In Brewis RAL Gibson GJ, Geddles DM,. Respiratory Medicine Ed Bailliere Tindal 1990 ch. 31 pp1128-1133.
101. Hoffman AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features, and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004;**93**;30-36.
102. Fleming HA. Cardiac Sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1986;**8**;65-71.
103. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis: *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 1999;**16**;149-173: & *Am Journal of Respir & Crit Care Med* 1999.
104. Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;**18**;827-842.
105. Ueda E, Kawabe T, Tachibana T, Kokuba T. SACE activity as an indicator of prognosis in sarcoidosis. *ARRD* 1980;**121**;667-671.
106. Ward K, O' Connor CM, Odlum C et al. Pulmonary disease progress in sarcoid patients with and without BAL collagenase. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**;636-641.
107. Hashimoto S, Nakayama T, Gon Y et al. Correlation of plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and monocyte inflammation protein -1a levels with disease activity and clinical course of sarcoidosis *Clin Exp Immun.* 1998;**111**;604-608.
108. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**;893-898.

109. Statement on sarcoidosis: joint statement of the ATS, the ERS, and WASOG adopted by the ATS board of Directors and by the ERS Executive Committee february 1999 *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**;736-755.
110. Paramothayan NS, Jones PW: Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. In: The Cochrane Library, Oxford: Update software 2001.
111. Alberts C, van der marj KWJ, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double blind placebo controlled study. *ERJ* 1995;**8**;682-688.
112. Lower EE, Baughman PR. The use of low methotrexate in refractory sarcoidosis *Arch Intern Med* 1995;**155**;846-851.
113. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;**17**;60-66.
114. Hof D, Hof P, Godfrey W. Long term use of azathioprine as a steroid sparing treatment for chronic sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**;A870.
115. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989;**111**;437-438.
116. Sharma OP Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol* 1998;**55**;1248-1254.
117. Zie JA, Horowitz DH, Arguziaga C, King TE Jr. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;**127**; 1034-1040.
118. Baughman RP, Iannuzzi M. Tumour necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy. *Biodrugs* 2003;**17**;425-431.

119. Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, De Vriese AS. Steroid resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF- α the answer ? *Clin Sci (Lond)* 2007;**112**;281-289.
120. Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**;795-802.
121. 2006 Annual report of the US Organ Procurement and transplantation network and the scientific registry of transplant recipients. Rockville, MD: United network for organ sharing 2006.
122. Zaidi AR, Zaidi A, Vaitkus PT. Outcome of heart transplantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2007;**26**;714-717.
123. Kurata A, Terado Y, Schultz A, Fujioka Y, Franke FE. Inflammatory cells in the formation of tumor-related sarcoid reactions. *Hum Pathol* 2005;**36**;546-554.
124. Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy *Clinics in Dermatology* 2007;**25**;326-333.
125. Wolbach SB. A new type of cell inclusion not parasitic, associated with disseminated granulomatous lesions *J Med Res* 1911;**24**;243-258.
126. Herxheimer G. Uber karzinoma und tuberkulose. *Z Tuberk* 1917;**27**;251-258.
127. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986;**13**;147-156.
128. Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, Dorfman RF. Epithelioid granulomas associated with Hodgkins disease. Clinical correlation in 55 previously untreated patients. *Cancer* 1978;**41**;562-567.
129. Bassler R, Birke F. Histopathology of tumour associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer. An analysis of 5 cases with immunohistochemical investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;**412**;231-239.

130. Askling J, Gruenwald J, Eklund A et al. Increased risk of cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care med* 1999;**160**;1668-1672.
131. Battesti JP, Turiaf J, Hincky JM et al. Sarcoidosis and malignant tumors. *Nouv Presse Med* 1977;**6**;1213-1215.
132. Yamaguchi M, Odaka M, Hosoda Y et al. Exces of lung cancer among sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1991;**8**;51-55.
133. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986;**54**;467-473.
134. Fossa SD, Abeler V, Marton PF et al. Sarcoid reaction of hilar and paratracheal lymph nodes in patients treated for testicular cancer. *Cancer* 1985;**56**;2212-2216.
135. Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and malignant disease: causality or coincidence? *Sarcoidosis* 1989;**6**;31-43.
136. Tangen JM, Naess A, Aasen T et al. Non caseating granulomas in patients with hematologic malignancies: a report of three cases. *Acta Med Scand* 1988;**223**;83-87.
137. Sen F, Mann PK, Medeiros J. Multiple myeloma in association with sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;**126**;365-368.
138. Reich JM, Mullooly JP, Johnson RE. Linkage analysis of malignancy-associated sarcoidosis. *Chest* 1995;**107**;605-613.
139. Sacchi S, Kantarjian H, O' Brien S, Cohen PR, Pierce S, Talpaz M. Immune mediated and unusual complications during interferon a therapy in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1995;**13**;2401-2407.
140. Yao M, Ohaya K, Nagamatsu H, Mizuo T. Sarcoidosis in a young woman with bladder carcinoma. *J Urol* 1998;**160**;123

141. Tachibana T, Iwai K, takemura T. sarcoidosis in the aged: review and management *Curr Opin Pulm Med* 2010; May 13. Epub ahead of print.
142. 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.
143. Romer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients *Eur Respir J* 1998;**12**;906-912.
144. Liasko R, Galani V, Dalavanga Y, Iconomidis P, Constantopoulos S, Evangelou A. effects of serum from patients with pulmonary sarcoidosis on the proliferation of malignant cells in vitro 1st international WASOG meeting on diffuse lung diseases and the 7th conference of the Italian chapter of WASOG p.39.
145. Bengtsson AA, Sturfelt G, Gullstrand GB, Truedsson L. Induction of apoptosis in monocytes and lymphocytes by serum from patients with systemic lupus erythematosus- an additional mechanism to increase autoantigen load? *Clin Exp immunol* 2004; **135**;535-543.
146. Klint C, Truedsson L, Andreasson A, Johansson I, Sturfelt G. Toxic effects of SLE serum on normal monocytes in vitro cell death induced by apoptosis related to complement dysfunction. *Lupus* 2000; **9**; 278-287.

