

Chapter 11

Sažetak



Sažetak

Sarkoidoza

U POGLAVLJU 1 dat je uvod u sarkoidozu (bolest poznata i pod imenom Besnier-Boeck-Schaumann-ova bolest). Etiologija ove bolesti nije poznata. Zahuća različite organe i tkiva, ali pretežno pluća, u 90% slučajeva. Najčešće obolijevaju mlađe osobe u dobi od 20 do 40 godina. Sarkoidoza se javlja u otprilike 40 na 100.000 ljudi, premda taj broj varira ovisno o zemljopisnom području.

Glavno obilježje sarkoidoze su granulomi odnosno kronična upalna žarišta. Stvaraju se kao posljedica nakupljanja upalnih stanica u oboljelim tkivima, a posebno bijelih krvnih stanica, kao što su makrofagi i aktivirani T-limfociti. Premda kod sarkoidoze uzročnik bolesti nije poznat, mehanizam bolesti sugerira da bi taj uzročnik ipak morao biti vanjski faktor u kombinaciji s nekim genetskim faktorom.

Simptomi s kojima se bolesnici javljaju ovise o organu koji je zahvaćen (otežano disanje, kašalj, očni problemi, promjene na koži, zglobovima, vrtoglavica te glavobolja i/ili bol u mišićima). Bolesnici se također mogu tužiti na nespecifične tegobe kao što su opća slabost, gubitak na težini i povišena tjelesna temperatura. Najčešće se tuže na umor, simptom koji je vrlo teško objektivizirati, a zaostaje čak i nakon što su se ostali parametri aktivnosti normalizirali.

Tijek sarkoidoze varira. Tako akutni oblik sarkoidoze, poznat još i pod imenom Löfgrenov sindrom, koji se manifestira kao kombinacija povišene tjelesne temperature, bolova u zglobovima i specifičnih kožnih promjena (nodozni eritem), općenito ima povoljniji tijek. Sarkoidoza srca, središnjeg živčanog sustava ili vrlo proširena plućna sarkoidoza imaju nepovoljan tijek i prognozu.

Za praćenje bolesnika i procijenu prognoze vrlo je važno dobiti jasnu kliničku sliku. Proširenost bolesti obično se procjenjuje pomoću laboratorijskih pretraga, rentgenoloških i CT pretraga, testova plućne funkcije, vizualnog pregleda dušnika (bronhoskopija) te bronhoalvolarnog ispiranja (aspirirana fiziološka otopina nakon pranja plućnog reznja, koja daje informacije o vrsti i količini upalnih stanica).

S obzirom da uzrok sarkoidoze još uvijek nije poznat, terapija se uglavnom sastoji u olakšavanju simptoma u slučaju blažih tegoba (ne-steroidnim inhibitorima upale) ili se u slučaju težih tegoba koriste sredstva koja inhibiraju cjelokupni tjelesni obrambeni sustav (kao npr. prednizon). Osim toga, promjena načina života i pridržavanje određenih pravila je jako važno za olakšavanje tegoba kao što je umor.

Evaluacija markera sarkoidoze u procijeni težine bolesti

U upalnoj reakciji jetra obično proizvodi velike količine C-reaktivnog proteina (CRP) i serum amiloida A (SAA). Oba proteina se još nazivaju i proteini akutne faze. Kod nekih oboljenja ta proizvodnja ipak nije eksplozivna, nego je konstantno blago povišena. CRP je važan u inicijaciji procesa uništavanja bakterija ili nekog drugog uzročnika upale (fagocitoza). SAA se brine za to da upala bude ograničena i da dođe do reparacije (popravka) tkiva. U nekim upalnim reakcijama, kao što je sarkoidoza, T-limfociti se

ubrzano dijele i umnožavaju. Pri tome se na površini T-limfocita javljaju receptori, tzv. IL2-receptori (IL2R), koji omogućuju to umnožavanje. Jedan dio tog IL2R receptora se oslobađa i može se mjeriti u cirkulaciji, i naziva se topljivi IL-2R (sIL2R). Specijalne stanice (epitelioidne stanice), koji također čine granulom, su u stanju proizvoditi angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE), koji je također mjerljiv u cirkulaciji.

Do danas ne postoji niti jedan laboratorijski parametar koji bi se mogao koristiti za procijenu težine bolesti. Radi toga su u prvom djelu ove dizertacije, laboratorijski parametri kao što su sIL2R, ACE, CRP i SAA, bili evaluirani kao potencijalni markeri sarkoidoze.

Prije nego što se neki parametar može primjeniti u dijagnostici, mora se temeljito ispitati. Pri tome su jako bitna dva faktora : 1. metoda koja se koristi za mjerenje dotičnog parametra mora biti pouzdana (POGLAVLJA 2 do 4) i 2. bolesnici se moraju moći svrstati u dvije različite grupe (npr. s aktivnom nasuprot inaktivnom bolešću, ili bolesnici s težim oblikom bolesti nasuprot onih s blažim oblikom bolesti).

Što se tiče prvog zahtjeva, u POGLAVLJIMA 2 i 3, osobita je pažnja bila posvećena evaluaciji različitih CRP metoda. Dosadašnja, općenito prihvaćena CRP metoda pokazala se sasvim nepouzdanim za mjerenje niskih koncentracija i ekstremno osjetljiva na zamućenost uzorka. S obzirom da su prijašnje studije pokazale da su niske CRP koncentracije tipične za sarkoidozu, bilo je potrebno razviti metodu kojom bi se niske CRP koncentracije mogle pouzdano mjeriti.

U 4 POGLAVLJU SAA i sIL2R su bili evaluirani budući da predstavljaju nove mjerne metode. sIL2R referentne vrijednosti pokazale su se neovisnima o životnoj dobi i spolu. Nasuprot tome, SAA referentne vrijednosti su se pokazale višima u žena. Osim toga, u starijih muških osoba nađene su više SAA vrijednosti nego u mlađih muških osoba.

Što se tiče drugog zahtjeva, situacija je složenija. Bolesnike sa sarkoidozom nije lako svrstati u grupe (bolesnike s aktivnom nasuprot onih s inaktivnom bolešću, ili bolesnike s težim oblikom bolesti nasuprot onih s blažim oblikom bolesti). Razlog tome je da niti za aktivnost niti za “težinu” bolesti ne postoje jasno definirani kriteriji.

U 5 POGLAVLJU, da bi izveli studiju diagnostičke točnosti za četiri gore navedena laboratorijska parametra, sami smo definirali kriterije kako bi bolesnike svrstali u grupe “teži oblik bolesti” nasuprot “blaži oblik bolesti”, na temelju internacionalnih prepreka. Ta podjela je učinjena na temelju prisutnosti tj. odsutnosti plućnih poremećaja. Kriteriji su tako definirani da se daju jednoznačno interpretirati i primjeniti. Pokazalo se da je od evaluiranih parametara, sIL2R najpouzdaniji prediktor težine bolesti, dok se tradicionalno prihvaćen i korišten ACE pokazao manje pouzdanim.

Predikcija umora

Iz prijašnjih studija pokazalo se da je umor jedan od najčešćih nespecifičnih simptoma u bolesnika sa sarkoidozom, koji je teško objektivno mjeriti. U 6 POGLAVLJU, cilj je bio vidjeti da li neki od parametara upale, evaluiranih u prethodnom poglavlju, je u stanju statistički predvidjeti umor. Niti jedan od evaluiranih laboratorijskih parametara ili parametara plućne funkcije, bilo pojedinačno ili u kombinaciji, nije se pokazao dobrim u predviđanju umora. Radi toga se još uvijek savjetuje korištenje psiholoških upitnika, premda manje objektivnih sredstava, u svrhu evaluacije takvih nespecifičnih simptoma.

Psihološki upitnici su se u prijašnjim studijama kao jedini pokazali u stanju predvidjeti umor.

Oksidativni stres i sarkoidoza

Cilj drugog dijela ove dizertacije, bio je istražiti kakvu ulogu ima, bilo direktno ili indirektno, oksidativni stres u sarkoidozi. Oksidativni stres je stanje neravnoteže između stvaranja (pro-oksidativnog djelovanja) i eliminacije (anti-oksidativnog djelovanja) toksičnih kisikovih spojeva. Dva aspekta, koja su u vezi s osjetljivošću na oksidativni stres, su bila istražena.

U 7 POGLAVLJU predmet istraživanja bila je glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD). G6PD je enzim odgovoran za opskrbu stanica dovoljnim količinama anti-oksidativnog spoja, nikotina-adenina-dinukleotid fosfata (NADPH). Genetske ili biokemijske promjene u G6PD imaju za posljedicu sniženje koncentracije NADPH, što se još ponekad naziva i G6PD-deficijencija. U Nizozemskoj se G6PD-deficijencija određuje biokemijski, pomoću indirektnog testa inhibicije GR pomoću kromata (tzv. kromat-inhibicijski test). Abnormalni rezultat sugerira sniženu celularnu koncentraciju NADPH. Gotovo trećina ženskih pacijenata i jedan muški pacijent sa sarkoidozom su imali abnormalne rezultate kromat-inhibicijskog testa. Usprkos tome, samo je kod jednog pacijenta rezultat biokemijskog testa mogao biti potvrđen genetskom mutacijom u G6PD genu. Pokazalo se da kromat-inhibicijski test ne može biti primjenjen kod pacijenata sa sarkoidozom za dijagnosticiranje G6PD deficijencije zbog visokog postotka lažno-pozitivnih rezultata. Ipak, snižena celularna koncentracija NADPH upućuje na prisutnost intracelularnog oksidativnog stresa. Klinička relevancija te činjenice se mora dalje evaluirati kao i njezin utjecaj na terapiju.

U 8 POGLAVLJU, bilo je istraženo da li dvije točkaste mutacije (polimorfizmi) utječu na ekspresiju gena koji kodira za enzim mijeloperoksidazu (MPO) pri sarkoidozi, te da li prisutnost polimorfizma ima utjecaja na prezentaciju ("težinu") bolesti. MPO je enzim koji je u stanju generirati toksične kisikove spojeve i najopasniji je enzim bijelih krvnih stanica (neutrofila). Već prije je pokazano da porast broja neutrofila u plućima najavljuje lošiju prognozu i povećanu vjerojatnost za razvitak plućne fibroze. Ta činjenica je vrlo vjerojatno u vezi sa količinom MPO koju stanica proizvede (sa nivoom MPO ekspresije) i njezinog pro-oksidativnog djelovanja. Radi toga su predmet istraživanja bila dva funkcionalna polimorfizma: -463 G/A i -129 G/A u promotoru gena koji kodira enzim mijeloperoksidazu (MPO). Veza između polimorfizama i sarkoidoze nije bila utvrđena. Osim toga nije bilo nikakve razlike u kliničkoj slici između nositelja i onih koji nisu nositelji tih dvaju polimorfizama.

Zaključak

Sarkoidoza je interesantna bolest budući da usprkos svim istraživačkim naporima još preostaje puno otvorenih pitanja, prije svega onih koja se tiču uzroka bolesti, predviđanja tijeka bolesti i vrijednosti laboratorijskih istraživanja u dijagnostici i slijeđenju tijeka bolesti. Budući da uzrok još uvijek nije poznat, nema adekvatne terapije, već se ona uglavnom sastoji u suzbijanju simptoma. Buduća istraživanja,

osobito istraživanja genoma te profiliranja bjelančevina pomoću masene spektrometrije (proteomics), možda će dati odgovore na neka od tih pitanja.