

Dariusz Ziara, Dariusz Jastrzębski, Łukasz Labus

Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy SUM w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Koziński

Postępy w diagnostyce sarkoidozy płuc

Advances in diagnosis of pulmonary sarcoidosis

Praca została sfinansowana ze środków własnych

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease that primarily affects the lung and lymphatic systems of the body. The diagnosis of sarcoidosis is established on the basis of compatible clinical and radiologic findings, supported by histologic evidence in one or more organs of noncaseating epithelioid-cell granulomas.

A diagnosis of sarcoidosis is reasonably certain without biopsy in patients who present with Löfgren's syndrome. In confirmation of sarcoidosis scale lymph node biopsy, endobronchial biopsy, mediastinoscopy, blind tranbronchial needle aspiration and transbronchial lung biopsy or broncho-alveolar lavage were used with diagnostic yields between 60–85%. At present in stage I and II of sarcoidosis the novel technics such as Endoscopic ultrasound-guided, fine-needle aspiration of intrathoracic lymph nodes (EBUS-FNA) and esophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) are performed. The combination of these two methods has been reported to provide a diagnostic yield of above 83–90% with about 100% specificity and may obviate the need for mediastinoscopy.

Key words: sarcoidosis, diagnosis, flexible fiberoptic bronchoscopy, bronchial mucosal biopsy, transbronchial lung biopsy, scalene lymph node biopsy, endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration, esophageal ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 4: 355–364

Streszczenie

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą, charakteryzującą się powstawaniem nieserowaciejących ziarniaków. Najczęstsza lokalizacja w sarkoidozie (u 80–90% chorych) dotyczy płuc i węzłów chłonnych wewnątrz klatki piersiowej. Sarkoidozę rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego i wykazaniu w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniaków. Przydatnymi metodami obrazowymi w diagnostyce sarkoidozy płuc są: tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości oraz pozytronowa tomografia emisyjna.

W przypadku chorych z zespołem Löfgrena rozpoznanie sarkoidozy można postawić bez konieczności biopsji narządowej. W diagnostyce sarkoidozy stosowano biopsję Daniela, mediastinoskopię, biopsję endobronchialną, przezoskrzelową biopsję płuca, ślepą przezoskrzelową biopsję cienkoigłową oraz płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, które są diagnostyczna średnio w 60–85% przypadków. Obecnie w diagnostyce sarkoidozy w I i II stopniu zaawansowania można zastosować biopsję przezoskrzelową pod kontrolą ultrasonografii (EBUS-FNA) czy też biopsję przezprzylekową pod kontrolą ultrasonografii (EUS-FNA), dzięki którym można zrezygnować z wykonywania mediastinoskopii. Połączenie tych obu metod stwarza możliwość rozpoznania sarkoidozy w ponad 83–90% przypadków przy swoistości wynoszącej blisko 100%.

Słowa kluczowe: sarkoidoza, diagnostyka, bronchofiberoskopia, biopsja oskrzeli, biopsja Daniela, mediastinoskopia, biopsja cienkoigłowa, przezoskrzelowa biopsja płuca, biopsja przezoskrzelowa pod kontrolą ultrasonografii (EBUS-FNA), biopsja przezprzylekowa pod kontrolą ultrasonografii (EUS-FNA)

Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 4: 355–364

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Dariusz Ziara, Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy SUM, ul. Ks. Koziółka 1, 41–803 Zabrze
tel.: (32) 271 56 08; faks: (32) 274 56 64, e-mail: ftpulmza@sum.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.09.2011 r.
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 0867–7077

Sarkoidoza jest wielonarządową chorobą, charakteryzującą się powstawaniem nieserowaciejących ziarniniaków w wielu różnych narządach. Najczęstsza lokalizacja w sarkoidozie (u 80–90% chorych) dotyczy płuc i węzłów chłonnych wewnątrz klatki piersiowej [1, 2].

Sarkoidozę rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego i wykazaniu w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniniaków w zajętych narządach. Dotychczas jednakże nie znaleziono jednego i zdecydowanie pewnego testu diagnostycznego. Obecność ziarniniaków tylko w jednym narządzie, na przykład w skórze, nie potwierdza jednoznacznie rozpoznania sarkoidozy [1, 2]. Konieczne dla ostatecznego rozpoznania jest wykluczenie innych chorób przebiegających z tworzeniem sarkoidopodobnej ziarniny [1, 2]. I tak zmiany w płucach należy różnicować z gruźlicą, mykobakteriozą, kryptokokozą, aspergillozą, histoplazmozą, blastomykozą, pneumocystozą, alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, pylicami płuc (np. berylozą), ciałem obcym w oskrzelach, reakcjami polekowymi, limfoidalnym śródmiąższowym zapaleniu płuc (LIP, *lymphoid interstitial pneumonia*), *necrotising sarcoid granulomatosis*, *bronchocentric granulomatosis*, ziarniniakiem Wegenera, zespołem Churg-Strausa czy histocytozą z komórek Langerhansa. Zmiany w węzłach chłonnych wymagają różnicowania z gruźlicą, brucellozą, toksoplazmozą, chorobą kociego pazura, chłoniakami i reakcją sarkoidalną w regionalnych węzłach w przebiegu raka. Odczyn sarkoidalny w regionalnych węzłach chłonnych w przebiegu nowotworów występują u około 4,4–13,8% pacjentów (*tumor-related sarcoid reaction*), a tzw. GLUS *syndrome* (*granulomatous lesions of unknown significance*) — może być przyczyną powstawania 15–20% ziarniniaków o nieustalonej etiologii. W badaniu patomorfologicznym wokół takiego ziarniniaka dominują jednak limfocyty B, a nie limfocyty T, jak w sarkoidozie [1, 2].

Objawy kliniczne sarkoidozy są najczęściej nieswoiste. Jednymi z najczęściej zgłaszanych dolegliwości wśród chorych rasy białej, występującymi istotnie częściej niż w innych chorobach przypominających obrazem klinicznym sarkoidozę, są: duszność (u ok. 50% chorych), nietolerancja wysiłku (58% chorych), bóle mięśniowe (29%) czy problemy okulistyczne, zwłaszcza w Japonii (średnio ok. 25%) [1, 2]. Gorączka jako niespecyficzny objaw notowana jest nawet u około 32% chorych [1–3]. Istotne wydaje się, że kaszel, bóle mięśniowe, bóle w klatce piersiowej, bóle stawów czy też utrata masy ciała nie występują istotnie częściej w sarkoidozie w porównaniu z osobami

z grupy kontrolnej i oczywiście nie są charakterystyczne tylko dla sarkoidozy, ale mogą towarzyszyć wielu innym chorobom układowym, jak i nowotworom płuc czy chorobom układu chłonnego [3, 4]. Należy zaznaczyć, że objawy kliniczne, jak i stopień zajęcia różnych narządów poza klatką piersiową istotnie różnią się u chorych rasy białej, Amerykanów pochodzenia afrykańskiego czy Azjatów [4].

Proces diagnostyki różnicowej sarkoidozy należy zaczynać od dokładnego badania przedmiotowego chorego. Warto bowiem pamiętać, że w XIX wieku sarkoidoza była uważana przede wszystkim za chorobę ...skóry. Należy zatem zwracać baczną uwagę na objawy skórne, i to nie tylko na zmiany odczynowe, takie jak rumień guzowaty, ale także na obecność zmian sarkoidalnych na dżąsłach, nosie oraz na objawy okulistyczne, takie jak na przykład zapalenie tęczówki [5].

Zmiany radiologiczne w obrazie płuc manifestują się najczęściej obustronnym symetrycznym powiększeniem węzłów wnek (I stopień sarkoidozy) i występują u około 50% chorych. Powiększenie wnek i zmiany rozsiane w mięszu płuc (II stopień) spotyka się u 20–25% chorych, a obecność tylko zmian rozsianych w mięszu płucnym (III stopień) występuje u 15–18% chorych. Cechy zwłóknienia i zaburzenia architektury płuc (IV stopień sarkoidozy) spotykane są u około 10% pacjentów. Warto przypomnieć, że u około 5% chorych obraz RTG płuc nie wykazuje cech patologii (0 stopień sarkoidozy) [1, 2].

Lepsze obrazowanie, a w wielu przypadkach rozpoznanie sarkoidozy, jest możliwe dzięki badaniu tomografii płuc o wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*). Umożliwia ona co prawda dokładniejsze obrazowanie zmian płucnych, ale wskazania do wykonania tego badania w sarkoidozie są jednak ograniczone. Wykonuje się je w przypadku zmian nietypowych celem różnicowania z innymi jednostkami chorobowymi, przy podejrzeniu powikłań sarkoidozy lub powikłań glikokortykoterapii (np. *aspergilloma*) oraz w stadium 0 w celu wykazania powiększenia węzłów chłonnych wnek i śródpiersia lub dyskretnych zmian w mięszu płucnym. Tomografia płuc o wysokiej rozdzielczości nadal nie jest zalecanym badaniem rutynowym do monitorowania przebiegu choroby, w odróżnieniu od konwencjonalnego zdjęcia RTG płuc [1, 2].

Najczęstsze zmiany uwidocznione w HRCT to guzki, spotykane u 22–100% chorych, konsolidacje widoczne u 6–34% chorych, mleczna szyba u 16–83%, pogrubienie pęczków naczyniowo-oskrzelowych i zacienienia siateczkowate u 24–82% oraz

dyskretne zaburzenia architektury płuc u 25–77% chorych [6]. W przypadku sarkoidozy zmiany w HRCT lokalizują się w płaciku wtórnym płuc (*secondary lobule*), najczęściej wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych czy wzdłuż przegród międzyplacikowych, szczelin międzypłatowych i pod opłucną. Perylimfatyczna lokalizacja guzków, ich obecność pod opłucną i wzdłuż szczelin międzypłatowych są co prawda charakterystyczne dla sarkoidozy, ale takie obrazy wymagają różnicowania z *lymphangitis carcinomatosa*. Guzki, jak i obraz mlecznej szyby mogą mieć także, aczkolwiek rzadziej, lokalizację centrolobularną lub nawet panlobularną [6, 7]. Zmiany potencjalnie odwracalne w sarkoidozie, zobrazowane w HRCT to: limfadenopatia (śródpierście i wnęki), dystrybucja odwnękowa (+ górne i środkowe pola), zmiany wokół pęczków naczyniowo-oskrzelowych, guzki, mleczna szyba, poszerzenie pęczków oskrzelowo-naczyniowych oraz przegród międzyplacikowych. Do nieodwracalnych zmian zalicza się: rozstrzenia, cysty, rozedmę wokół bliznowatych zmian, zaburzenie architektury płuc (przemieszczenie szczelin, oskrzeli czy naczyń), zmniejszenie objętości górnych płatów, podciągnięcie wnęk, grzybniaki (w jamach wcześniej istniejących), zwapnienia w węzłach chłonnych i cienie linijne nieprzeurodowe [6–8]. Przydatność HRCT w diagnostyce różnicowej i rozpoznaniu sarkoidozy jest istotnie większa od konwencjonalnego zdjęcia RTG płuc. Grenier i wsp. [8] u 121 chorych postawili właściwą diagnozę na podstawie obrazu klinicznego tylko u 34 chorych (28%), a na podstawie analizy obrazu RTG płuc u 60 chorych (50%). Natomiast HRCT umożliwiło postawienie właściwego rozpoznania sarkoidozy u 85 chorych (71%).

Inne badania obrazowe, dawniej wykorzystywane w rozpoznaniu sarkoidozy, na przykład scyntygrafia Galem 67, z charakterystycznym „obrazem panda/lambda”, wykonywane są obecnie bardzo rzadko [4].

Nowe możliwości monitorowania i rozpoznawania trudnych przypadków sarkoidozy stwarza w chwili obecnej pozytronowa tomografia komputerowa (FDG-PET, [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography), wykazująca gromadzenie znacznika w węzłach wnęk i śródpierścia (w ziarniakach metabolicznie aktywnych) [9, 10]. Nie jest to jednak badanie swoiste, bowiem nie różnicuje zmian sarkoidalnych od zmian nowotworowych. Dodatkowo duży koszt i wciąż nadal mała dostępność badania ograniczają jego praktyczne zastosowanie. Czas pokaże, czy w przyszłości dzięki badaniu PET będzie możliwa rutynowa ocena rozległości i aktywności choroby, wskazanie naj-

odpowiedniejszego miejsca biopsji oraz monitorowanie odpowiedzi na systemowe leczenie glikokortykoidami [9]. Być może zastosowanie innych znaczników, na przykład L-(3-F-FDG fluoro-alpha-metythylthiosine ((^{18}F)-FMT) czy ^{13}N -NH/ ^{18}F -FDG zamiast ^{18}F -fluorodextroglukose (^{18}F -FDG) pozwoli na lepsze zróżnicowanie ziarniny zmian sarkoidalnych od nowotworowych, zwiększając tym samym swoistość badania [10, 11].

Komputerowa tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*) po dożylnym podaniu Depreotide $^{99\text{mTc}}$ lub ^{111}In DTPA-octreotide (octreoscan) także nie różnicuje zmian typowych dla sarkoidozy z ogniskami nowotworowymi i nie zwalnia tym samym klinicysty od bioptycznego potwierdzenia sarkoidozy. Ma jednak ona znaczenie w diagnostyce sarkoidozy serca, a być może będzie przydatna w ocenie aktywności choroby. Ograniczenia tej metody, pomijając niską swoistość, wynikają — podobnie jak w przypadku PET — z dużych kosztów i małej dostępności [12].

Rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) umożliwi obrazowanie zmian sarkoidalnych w ośrodkowym układzie nerwowym, mięśniach, kościach i sercu [13].

Markery laboratoryjne

W diagnostyce sarkoidozy oraz w określaniu aktywności choroby próbowano wykorzystać oznaczenie zawartości w surowicy krwi, jak i w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage*) wielu biomarkerów. Spośród tych markerów, których krytyczna ocena przydatności wymagałaby osobnego omówienia, należy wymienić lizozym, β -2 mikroglobulinę, deaminazę adenozyne, neopterynę, białko ostrej fazy (hsCRP), TNF- α , rozpuszczalny receptor dla IL-2, prokolagen III, czy też monocytowy czynnik chemotaktyczny (MCP-1, *monocyte chemotactic protein*), proteinowy monocytowy czynnik zapalenia (MIP-1 α , *macrophage inflammatory protein*) lub konwertazę angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) [1, 2, 4]. Żaden z wyżej wymienionych markerów, z uwagi na niezadawalającą czułość, jak i swoistość, nie jest obecnie stosowany i zalecany w rutynowej diagnostyce.

Jednak, zdaniem Liebermana, prekursora oznaczania ACE — najbardziej popularnego markera sarkoidozy, podwyższone stężenia ACE powyżej 35 U/l u dzieci i powyżej 50 U/l u dorosłych mogą świadczyć o aktywności choroby [14]. Zwiększona zawartość ACE w surowicy nie jest jednak charakterystyczna tylko dla sarkoidozy i może wy-

stąpić w chorobie Gauchera, u 70% chorych na trąd, u około 22–75% pacjentów z berylozą, u 21–42% z krzemicią, u 17–42% chorych na azbestozę i u 50% chorych na pylicę górników kopalń węgla. Poza tym nadczynność tarczycy, cukrzyca (nefropatia i retinopatia), marskość wątroby, zakażenie wirusem HIV, gruźlica czy też zewnątrzpochodne alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych mogą przebiegać ze zwiększonymi stężeniami ACE, podobnie jak w przypadku dzieci w okresie wzrostu [4, 14]. Czułość i swoistość tego badania w wielośrodkowych badaniach z różnych krajów oceniono odpowiednio na 57% i 90% [15].

Obecnie czynione są próby wykorzystania oznaczeń stężenia markera KL-6 (Krebs vor den Lungen) w surowicy, co może być bardziej przydatne w rozpoznawaniu sarkoidozy od oznaczania innych markerów, takich jak: CC-16 i SP-D (białko surfaktanta D) [16].

W celu jednoznacznego potwierdzenia sarkoidozy konieczne jest jednak uzyskanie materiału na drodze biopsji zajętych narządów. Według badania ACCESS [17] przeprowadzonego w 2005 roku u 736 chorych z podejrzeniem sarkoidozy materiał bioptyczny najczęściej pochodził z płuc (329 biopsji), węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk (181 biopsji), oskrzeli/tchawicy (57 biopsji). W przypadku zmian poza klatką piersiową biopsje wykonywano ze skóry (74 chorych), obwodowych węzłów chłonnych (61 chorych), wątroby (19 chorych), śledziony (6 chorych), nosogardzieli (8 chorych) oraz ślinianek (8 chorych). Odczyn Kveima-Siltzbacha zastosowany po raz pierwszy w 1941 roku, a na szerszą skalę rozpowszechniany od 1954 roku [18], był skuteczny diagnostycznie w 11 przypadkach w badaniu ACCESS [17]. Obecnie ten histopatologiczny test [18] jest już niezwykle rzadko wykonywany w Europie i nie jest rekomendowany do rozpoznania sarkoidozy [1, 2, 18].

Algorytm diagnostyczny u osób z podejrzeniem sarkoidozy według Teirsteina i wsp. [17] jest bardzo prosty. W przypadku podejrzenia sarkoidozy pozapłucnej i widocznych zmian skórnych lub na spojówkach oczu, czy też w przypadku powiększenia obwodowych węzłów chłonnych, diagnostykę należy zaczynać od biopsji tych zmian. Natomiast u chorych z uwidocznionymi zmianami w radiogramie płuc procedury diagnostyczne powinny uwzględniać bronchoskopię i jej modyfikacje, mediastinoskopię lub biopsję Danielsa. U pacjentów z prawidłowym obrazem RTG klatki piersiowej, ale przy podejrzeniu sarkoidozy pozapłucnej, materiał biopsyjny może pochodzić z wątroby, śledziony, serca, mięśni, węzłów jamy brzusznej czy górnych dróg oddechowych.

W opinii Baughmana i wsp. [19], jeżeli w badaniu biopsyjnym wykazano obecność nieserowaciejących ziarniaków, a obraz radiokliniczny odpowiada sarkoidozie, to rozpoznanie jest praktycznie pewne. Jeżeli obraz kliniczny nasuwa inne rozpoznanie, to należy jednak poszukiwać innej przyczyny. W przypadku niestwierdzenia ziarniaków, ale wobec klinicznych przesłanek potwierdzenie sarkoidozy można uzyskać, posiłkując się dodatkowymi badaniami, na przykład oznaczeniem stężenia ACE w surowicy krwi, obrazem scyntyografii z Galem, danymi z BAL czy z biopsji skórnych i innych narządów [19].

Ujmując w porządku chronologicznym wprowadzenie procedur bioptycznych u chorych na sarkoidozę, oprócz Kveima, należy wymienić Alberta Danielsa, który w 1949 roku zastosował po raz pierwszy chirurgiczną biopsję niemacalnych węzłów okolicy mięśni pochyłych u 5 pacjentów [20]. W późniejszych latach ta metoda wśród 553 chorych okazała się skuteczna w około 86% przypadków w I stopniu sarkoidozy, około 74% w II stopniu sarkoidozy i w około 60% w III stopniu sarkoidozy [21, 22]. Biopsja Danielsa, krytykowana przez wiele lat jako metoda inwazyjna, często nieswoista, trudna technicznie, mało komfortowa dla chorych, nie jest już rekomendowana przez ekspertów BTS i ATS [1, 2]. W świetle wyników uzyskanych w klinice autorów niniejszej pracy biopsja Danielsa może być nadal metodą przydatną i bezpieczną, pod warunkiem wykonywania zabiegu przez doświadczonego chirurga. Wśród 150 chorych na sarkoidozę dodatnie wyniki uzyskano odpowiednio u 88,4%, 85,3% i 81,8% chorych w I, II i III stopniu RTG. Nie notowano istotnych różnic w uzyskanych wynikach w zależności od zaawansowania zmian w badaniu HRCT [23]. Nie zaobserwowano także istotnych powikłań, takich jak: uszkodzenie naczyń limfatycznych, uszkodzenie nerwów sympatycznych lub nerwu przeponowego, odmy, zakażenia, zatorów powietrznych i krwawienia, które mogą wystąpić nawet u około 2,6% chorych [22].

Oczywiste jest, że stwierdzenie powiększenia węzłów obwodowych podczas badania palpacyjnego oraz pobranie tych węzłów dzięki biopsji chirurgicznej może dać blisko 100-procentową szansę na potwierdzenie sarkoidozy i zróżnicowanie z chłoniakami lub przerzutami nowotworowymi [22].

W 1959 roku Carlens [24] zastosował po raz pierwszy mediastinoskopię i chirurgiczne pobranie węzłów przytchawicznych, co umożliwiło rozpoznanie sarkoidozy w I stopniu zmian RTG. Badania Porte i wsp. [25] u 191 osób z bezobjawo-

wym obustronnym powiększeniem węzłów wnek (ABHL, *asymptomatic bilateral hilar lymphadenopathy*) potwierdziły czułość mediastinoskopii wynoszącą aż 97%, swoistość 100% i dokładność 95% w rozpoznawaniu sarkoidozy przy pobranych średnio 5 wycinkach z 1–4 stacji węzłowych. Czas zabiegu wynosił 12–80 min. U około 1,5% chorych notowano jednak powikłania, takie jak: krwawienia, odma, porażenie nerwu krtańowego czy infekcje. Jednakże Reich i wsp. [26], analizując teoretycznie 33 000 przypadki osób z bezobjawowym klinicznie obustronnym powiększeniem węzłów wnek, jednoznacznie skrytykowali zasadność wykonywania mediastinoskopii celem potwierdzenia rozpoznania sarkoidozy w takiej klinicznej sytuacji. Reich wylicza, że szansa na inną diagnozę wynosi zaledwie 0,05%, czyli 1:2000. Inne rozpoznania w przypadku bezobjawowej limadenopatii, takie jak: gruźlica, ziarnica złośliwa czy nowotwór, mogą wystąpić odpowiednio u 8, 9 i 1 osób, zaś w pozostałych 32 982 przypadkach rozpoznaniem ostatecznym będzie sarkoidoza. Zwraca przy tym uwagę, że na 33 000 zabiegów może wystąpić 407 powikłań, w tym 204 poważnych komplikacji, a koszt zdiagnozowania innej, poza sarkoidozą, jednostki chorobowej wynosi 100–200 mln dolarów. Śmiertelność w przypadku mediastinoskopii u chorych z różnymi rozpoznaniem wynosi około 0,1% [27]. Przytoczona przez Reicha i wsp. [26] ankieta, zebrana od 69 pulmonologów, wskazywała, że 70% lekarzy preferowało w takiej sytuacji tylko obserwację kliniczną i kontrole, a nie narażanie chorego na zabieg mediastinoskopii czy przezoskrzelowej biopsji płuca.

Trzeba także pamiętać, że w przypadku zespołu Lofgrena (rumienia guzowatego, obrzęku i bólu stawów skokowych oraz obustronnego symetrycznego policyklicznego powiększenia węzłów wnek na zdjęciu RTG klatki piersiowej) dla rozpoznania sarkoidozy nie zawsze jest konieczne potwierdzenie histopatologiczne [4]. Wydaje się, że w chwili obecnej mediastinoskopia, być może nadużywana w Polsce w diagnostyce sarkoidozy, wobec mniej inwazyjnych metod powinna być zalecana w jedynie w trudnych diagnostycznie przypadkach, w celu jednoznacznego zróżnicowania z ziarniczymi lub nieziarniczymi chłoniakami czy też nowotworami.

Przełom w diagnostyce sarkoidozy stanowiło wprowadzenie przez Ikedę w 1968 roku giętkiego bronchofiberoskopu, co umożliwiło pobieranie wycinków z błony śluzowej oskrzeli (EBB, *endobronchial biopsy*) w znieczuleniu miejscowym, wykonywanie przezoskrzelowej biopsji płuca

(TBLB, *transbronchial lung biopsy*) czy przezoskrzelowe nakłucie węzłów chłonnych (TBNA, *transbronchial needle aspiration*).

Biopsja endobronchialna (EBB) w diagnostyce sarkoidozy, jako metoda prosta, łatwa oraz bezpieczna, stosowana była już od wczesnych lat 60. ubiegłego wieku, początkowo podczas bronchoskopii sztywnej [28], a następnie podczas giętkiej bronchofiberoskopii [29–31]. Jej skuteczność diagnostyczną oceniano na 24–60%, w zależności od tego, czy wycinki pobierane były ze zmienionej lub niezmienionej makroskopowo błony śluzowej oskrzeli. Armstrong i wsp. [31] u 101 chorych na sarkoidozę, z których 64% wykazywało zmiany guzkowe na śluzowce lub zwężenie oskrzeli, potwierdzili rozpoznanie u 58% chorych w I, u 62% w II i u 46% chorych w III stopniu zmian RTG. Najwięcej potwierdzeń uzyskano u chorych ze zmianami wewnątrzoskrzelowymi (91%), ale w przypadku niezmienionej błony śluzowej oskrzeli rozpoznanie sarkoidozy notowano nawet u 47% chorych. W badaniach Shorr i wsp. z 2001 roku [32] EBB okazała się nadal przydatna i efektywna. Nawet w przypadku niezmienionej, makroskopowo prawidłowej śluzówki oskrzeli pobranie 2 wycinków z ostrogi głównej i 4 wycinków z ostróg segmentowych oskrzeli umożliwiło rozpoznanie sarkoidozy w około 30% przypadków. Pobranie wycinków ze ściany oskrzeli wykazujących makroskopowo zmiany sarkoidalne zwiększyło możliwość uzyskania dodatnich wyników do 61,8%, co było nieznacznie efektywniejsze od równoczesnego wykonania szczypczykowej biopsji przezoskrzelowej płuca (58% dodatnich wyników) [32]. Doświadczenia z kliniki autorów prezentowanej pracy (dane niepublikowane) u 112 chorych z potwierdzoną ostatecznie sarkoidozą wskazują jednak na niską skuteczność diagnostyczną EBB (ok. 14%) przy pobieraniu tylko 2–4 wycinków z niezmienionej błony śluzowej oskrzeli z ostróg międzypłatowych.

Przezoskrzelowa szczypczykowa biopsja płuca (TBLB) została zastosowana w latach 70. ubiegłego wieku [33]. Najczęstsza lokalizacja zmian sarkoidalnych wzdłuż pęczków oskrzelowo-naczyniowych sprawia, że TBLB okazała się metodą efektywną we wszystkich stadiach radiologicznych sarkoidozy (0–III) z wyjątkiem IV stadium, gdzie wyniki mogą być niemiernodajne. Może być ona wykonywana pod kontrolą fluoroskopii lub bez takiej kontroli, jako tzw. ślepa biopsja przezoskrzelowa (*blind-TBLB*). Kompilacja 4 badań u 174 chorych [33–36] dowiodła, że rozpoznanie sarkoidozy jest możliwe u około 76% chorych. Skuteczność TBLB wzrasta wraz z zaawansowaniem zmian radiologicznych. W I stopniu sarkoidozy dodatnie

wyniki uzyskano u 66% chorych, ale w II i III odpowiednio u 80% i 84% pacjentów [33–36]. Niemniej nawet chorzy z prawidłowym obrazem RTG płuc mogą wykazywać obecność ziarninaków sarkoidalnych w biopsjach [37].

Według Gilman i wsp. [38] czułość TBLB waha się w 46–90%, w zależności od radiologicznego stopnia zaawansowania choroby i liczby prawidłowo pobranych wycinków z miąższu płuc, które powinny być puszyste i pływać, a nie tonąć w medium, do którego są pobierane.

Optymalna liczba wycinków zawierających miąższ płucny powinna wynosić średnio 4–5 w II i III stopniu, ale aż 10 w I stopniu [39]. Wybór odpowiedniego miejsca powinien być dokonany na podstawie zdjęcia RTG lub HRCT [37]. Optymalnie TBLB należałoby wykonywać z 2 płatów płuca [39], chociaż ze względów technicznych najczęściej, tak jak w przypadku BAL, jest to płat środkowy lub segment IX prawego płuca.

W latach 90. XX wieku nadal potwierdzano zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo TBLB, ale czułość i swoistość badania nie zwiększyły się istotnie (75% dodatnich wyników w sarkoidozie II–III stopnia i tylko 56% dodatnich w sarkoidozie I stopnia). Pobranie 6–10 wycinków umożliwiło potwierdzenie sarkoidozy u 69% chorych, a ograniczenie liczby wycinków do 1–3 istotnie zmniejszyło skuteczność badania do 38% dodatnich wyników [40].

Ostatnie badania de Boera i wsp. [41] u 77 chorych na sarkoidozę wskazują na istotną korelację dodatnich wyników z TBLB z liczbą i odsetkiem limfocytów w BAL i zaawansowaniem zmian o typie mlecznej szyby lub zmian guzkowo-włóknistych w HRCT.

Autorzy oceniający przydatność TBLB w diagnostyce sarkoidozy zgodnie podkreślali brak istotnych, zagrażających życiu powikłań [35–38]. Niemniej warto przytoczyć zestawienie zawarte w wytycznych BTS, które wskazuje, że w przypadku diagnostyki zmian śródmiąższowych TBLB może spowodować wystąpienie odmy opłucnowej u 5–20% chorych, a istotne krwawienie u 2% pacjentów [2]. Śmiertelne powikłania zdarzają się rzadko, u 0,1–0,2% chorych, w następstwie masywnego krwotoku lub odmy [27].

Przezoskrzelowa igłowa biopsja aspiracyjna (TBNA) początkowo była wykonywana podczas sztywnej bronchoskopii tzw. sztywną igłą i umożliwiła właściwą diagnozę u 66% spośród 258 chorych po nakłuciu (najczęściej) grupy węzłów podostrogowych (grupa 7) [42]. Dzięki bronchofibroskopii giętkiej i dzięki wyznaczeniu najbardziej powiększonych węzłów w badaniu tomografii

komputerowej wykonywano TBNA, wyznaczając miejsce wkłucia w drzewie oskrzelowym według tzw. mapy Kelly i Wanga [43, 44]. Czułość tej wykonywanej jednak na ślepo biopsji igłowej wahała się od 53 do 90%, a swoistość w granicach 48–90% w zależności od średnicy stosowanych igieł (18, 19 lub 22 Gauge), średnicy węzłów chłonnych, liczby pobranych aspiratów, możliwości natychmiastowej oceny cytologicznej oraz od doświadczenia i sprawności lekarza wykonującego bronchoskopię [44–46]. Przezoskrzelową igłową biopsję aspiracyjną wykonywano tylko u chorych z I lub II stopniem zmian RTG. Równoczesne zastosowanie TBNA, jako metody uzupełniającej TBLB, pozwoliło u 51 chorych z podejrzeniem sarkoidozy (30 w I i 21 w II stopniu RTG) na zwiększenie odsetka potwierdzeń z 60 do 83% w I stopniu sarkoidozy oraz z 76% do 86% w II stopniu RTG [46, 47]. Standardową TBNA wykonuje jednak tylko 27% bronchoskopistów [27].

Postęp jaki dokonał się w ostatnim dziesięcioleciu umożliwił ocenę węzłów śródpiersia w czasie rzeczywistym, przy zastosowaniu wewnątrzoskrzelowej ultrasonografii w czasie bronchofibroskopii. Możliwe stało się nakłucie igłą węzłów śródpiersia. Dzięki EBUS możliwe jest uwidocznienie i nakłucie węzłów grupy 2, 3P, 4, 7, 10 and 11 pod kontrolą USG z określeniem położenia igły (**EBUS-FNA, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration**). Metoda EBUS-FNA okazała się niezwykle przydatna w ocenie zaawansowania raka płuca i często pozwala na wyeliminowanie potrzeby wykonania mediastinoskopii [48]. W diagnostyce 50 chorych na sarkoidozę w I i II stopniu Anne-ma i wsp. [45], stosując igłę 22 Gauge (0,72 mm) i nakłuwając węzły o średnicy 5–40 mm stwierdzili czułość wynoszącą aż 83% i swoistość 100% w przypadku tej metody. Potwierdzili także większą skuteczność metody EBUS-FNA od równocześnie wykonywanej klasycznej TBNA (czułość 54% i swoistość 61%).

Inni autorzy [49–52], posługując się metodą EBUS-FNA, ocenili czułość tej metody w rozpoznawaniu sarkoidozy u chorych w I i II stopniu RTG, odpowiednio na 91,2%, 85%, 93,3%, 71%. Nie konfrontowali jednak metody EBUS z klasyczną TBNA. Według Costabela czułość EBUS-FNA jest szacowana 83–93%, przy swoistości bliskiej 100%! [10, 53].

Metoda EUS-FNA (esophageal ultrasound fine needle aspiration), czyli biopsja cienkoigłowa w czasie ezofagoskopii z wykorzystaniem ultrasonografii, stanowi już w chwili obecnej cenne uzupełnienie EBUS-FNA, nie tylko w ocenie zaawansowania nowotworów płuc, ale także w rozpoznaniu sarkoidozy. Dzięki EUS możliwe jest zobrazowa-

nie i nakłucie nie tylko stacji węzłów nr 4L, 7, 8, 9, a także lewego nadnercza, które nie są dostępne podczas zastosowania metody EBUS. Niektórzy autorzy [45] szacowali czułość diagnostyczną EUS-FNA na 89–94%, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Ostatnie dane z badania von Bartheld i wsp. [54], przeprowadzonego u 101 chorych igłą 22 Gauge (zewnętrzna średnica ok. 0,72 mm), wskazują na czułość tej metody wynoszącą 92% w I stopniu sarkoidozy i 77% w stopniu II. Obserwowano jednak jeden przypadek zapalenia śródpiersia. Dotychczas, w większości ośrodków do wykonania EUS, posługiwano się specjalnie skonstruowanym giętym gastroskopem [48], co z uwagi na koszty sprzętu istotnie ograniczało możliwość równoczesnego nakłucia węzłów śródpiersia przezoskrzelowo, jak i przez ścianę przełyku. Niezwykle cenne i godne podkreślenia są polskie doświadczenia Szlubowskiego i wsp. [55], którzy w czasie jednej sesji diagnostycznej wykonują najpierw badanie EBUS-FNA i uzupełniają je procedurą EUS-FNA, posługując się tylko bronchofibroskopem skonstruowanym dla celów EBUS. W ocenie Szlubowskiego i wsp. skuteczność EUS-FNA była nieco większa od metody EBUS-FNA. Łączne zastosowanie obu metod (169 biopsji u 109 chorych na sarkoidozę w I i II stopniu sarkoidozy) pozwoliło na uzyskanie potwierdzenia sarkoidozy aż u 96% chorych przy swoistości wynoszącej 100% [55].

Oceniając przydatność igłowych technik aspiracyjnych (TBNA, EBUS-FNA, EUS-FNA) w potwierdzeniu, jak i różnicowaniu sarkoidozy z innymi jednostkami chorobowymi, należy zwrócić uwagę na aspekt czysto techniczny tych procedur, a mianowicie na średnicę stosowanej igły, użytecznej w pobieraniu materiału histologicznego czy też tylko cytologicznego. Od objętości uzyskanego materiału zależeć będzie ocena patomorfologiczna, podczas której albo wykazane zostaną pojedyncze ziarniniaki sarkoidalne, albo też tylko komórki nabłonkowe, wielojądrzaste i limfocyty, a nie będą obecne komórki nowotworowe. Warto w tym miejscu przytoczyć opinię niekwestionowanego autorytetu w dziedzinie sarkoidozy, prof. Roberta Baughmana [56], który stwierdza, że wyniki cytologicznej biopsji aspiracyjnej stanowią jedynie wsparcie, ale nie niezbity dowód w procesie rozpoznania sarkoidozy.

W razie wątpliwości diagnostycznych, w przypadku zmian rozsianych w III stopniu zaawansowania, przydatna okazać się może biopsja płuc wykonana w czasie wideotorakoskopii (VAT-s, *video-assisted thoracoscopy*) potwierdzająca rozpoznanie w ponad 90% przypadkach [57].

Czy w XXI wieku w dobie rozwiniętych igłowych technik aspiracyjnych, wideotorakoskopii jest nadal miejsce dla BAL i oceny odsetka i określenia subpopulacji limfocytów CD4 i CD8, jako metody diagnostycznej w sarkoidozie?

W latach 80. i 90. ubiegłego wieku podkreślano przydatność diagnostyczną wskaźnika CD4/CD8 w BAL [58]. Jeżeli w BAL $CD4/CD8 > 1,0$, to czułość badania wynosiła aż 90%, ale swoistość tylko 33%. W miarę wzrostu wartości wskaźnika CD4/CD8 malała czułość badania, ale rosła swoistość i przy wartości $CD4/CD8 > 3,5$ określono ją na 94%, zaś czułość na 52%. Zdaniem Winterbauera i wsp. [58] stwierdzenie w BAL wskaźnika $CD4/CD8 > 2,0$, przy odsetku neutrofilów i eozynofików $< 1\%$, miało podobną wartość diagnostyczną, jak wykazanie nieserowaciejących ziarniniaków w biopsji przezoskrzelowej płuca. Zwiększony odsetek limfocytów oraz wartości wskaźnika CD4/CD8 nawet powyżej 4 mogą być jednak notowane nawet u blisko 1/5 osób z innym rozpoznaniem niż sarkoidoza, na przykład beryloza [59]. Co więcej, badania Kantrowa [60] wykazały u chorych na sarkoidozę bardzo duży rozrzut wartości CD4/CD8 (od 0,5 do 37), a wartości wskaźnika $CD4/CD8 < 2,5$ stwierdzono u około 37% chorych, zaś $CD4/CD8 < 1,0$ u około 12% chorych.

Istotne zwiększenie przydatności BAL w diagnostyce sarkoidozy z określeniem wskaźnika CD4/CD8 uzyskuje się po wybraniu najbardziej odpowiedniego miejsca do BAL, na podstawie badania HRCT [61], a nie po wykonywaniu BAL rutynowo z oskrzeli płata środkowego, czy z obszaru o mniejszym zaawansowaniu zmian w HRCT.

Obecnie przyjmuje się, że BAL ma jedynie znaczenie pomocnicze w procesie diagnostyki różnicowej, a jego wartość ogranicza duża zmienność CD4/CD8, możliwość domieszki wydzieliny śluzowo-ropnej zawierającej neutrofile i eozynofile. Mimo tych ograniczeń, BAL jest nadal rekomendowany w przypadku zmian rozsianych w płucach i podejrzenia sarkoidozy [4]. Być może szersze wykorzystanie innych markerów na limfocytach CD4, na przykład oznaczanie limfocytów CD103/CD4 (głównie obecnych w nabłonku oskrzeli), a których odsetek jest istotnie mniejszy w sarkoidozie w porównaniu z innymi chorobami śródmiąższowymi, będzie diagnostycznie przydatny. Jeżeli w BAL wskaźnik $CD103(+)/CD4(+)$ jest $< 0,2$ i jednocześnie wskaźnik $CD4(+)/CD8(+)$ jest > 3 lub stosunek $CD4(+)/CD8(+)$ BAL/krew obwodowa jest > 2 , to jest to narzędzie pozwalające na różnicowanie sarkoidozy z innymi chorobami śródmiąższowymi. W takich przypadkach czułość BAL w rozpoznaniu sarkoidozy wynosi 66%, swo-

istość 89%, PPV = 82% i NPV = 74% [62]. Natomiast oznaczanie stężeń IL-12 w BAL może być przydatne w sarkoidozie wielonarządowej [63]. Warto przypomnieć, że procedura BAL jest relatywnie bardzo bezpieczna i nie notowano powikłań śmiertelnych, a na ogół niegroźne powikłania, takie jak na przykład zapalenie płuc, gorączka, skurcz oskrzeli, pogorszenie funkcji płuc, spadek saturacji krwi, nacieki na zdjęciu RTG płuc, występują u około 0–2,3% chorych [27].

Podsumowanie

Podsumowując dane dotyczące skuteczności procedur diagnostycznych w ostatecznym rozpoznaniu sarkoidozy, należy zaznaczyć, że ta skuteczność jest zależna od bardzo wielu czynników. Po pierwsze, zależy od liczby i miejsca pobranych wycinków z oskrzeli, biopłatów z mięszu płuc lub popłuczyn BAL (wskazanych odpowiednio przez BF, EBUS lub HRCT), obecności zmian oskrzelowych (w przypadku wykonania EBB), średnicy węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk (ocenianych w badaniu EBUS, EUS, CT, mediastinoskopii), typu używanych igieł biopsyjnych (histopatologicznych lub cytologicznych), doboru grup i zaawansowania zmian radiologicznych (I, II lub III stopień czy IV stopień), doświadczenia bronchoskopisty lub chirurga, doświadczenia patomorfologa (stawiającego diagnozę z wykluczenia innych niż sarkoidoza jednostek chorobowych czy też z jednoznacznego potwierdzenia i wykazania obecności sarkoidalnych ziarniników) oraz trudności technicznych wynikających ze względnych przeciwwskazań lub ograniczeń badania (np. kaszel czy brak współpracy chorego).

Warto podkreślić, że zastosowanie EBUS zwiększyło skuteczność rozpoznania sarkoidozy w I i II stopniu, w porównaniu ze standardową ślepą TBNA, średnio o 29% przy stosowaniu igły 19 Gauge, tj. o zewnętrznej średnicy równej 1,07 mm [64].

Porównywanie wyników uzyskiwanych przez różnych autorów przy stosowaniu różnych technik i metod nastrocza jednak wiele trudności. Nie wszyscy cytowani autorzy określili precyzyjnie zarówno czułość, swoistość, dokładność badania, jak i tak zwaną negatywną i pozytywną wartość predykcyjną testu diagnostycznego (*negative predictive value* i *positive predictive value*), nie mówiąc już o tak zwanym prawdopodobieństwie rozpoznania sarkoidozy przed zastosowaniem testu diagnostycznego, jak i po jego zastosowaniu (*pre-test probability* i *post-test probability*) oraz określeniu przydatności wybranego testu diagnostyczne-

go w zwiększeniu prawdopodobieństwa rozpoznania choroby (tzw. *likelihood ratio*).

Odpowiadając na zasadnicze pytanie pulmonologów–klinicyistów, którą z metod należałoby obecnie preferować w rozpoznawaniu sarkoidozy, autorzy niniejszej pracy stwierdzają, że należy poczekać na ostateczne wyniki badania GRANULOMA, które rozpoczęło się u 300 chorych na sarkoidozę w marcu 2009 roku w Stanach Zjednoczonych, a także w Europie, a którego zasadniczym zadaniem jest właśnie odpowiedź na pytanie, czy równoczesne wykonywanie EBB, TBLB i BAL w różnym stopniu zaawansowania sarkoidozy jest skuteczniejsze i bezpieczniejsze oraz tańsze od równoczesnego przeprowadzenia diagnostyki przy zastosowaniu EBUS-FNA i EUS-FNA czy też nie [64, 65]. Pilotowe wyniki takiego porównania tych metod u 40 chorych z Australii wskazują, że nie było istotnej różnicy w diagnostycznej skuteczności między EBUS-TBNA i TBLB (84 v. 78%, $p = 0,77$) [66]. Kombinacja EBUS-TBNA i TBLB dała 100% skuteczności. Oczywiście zarówno EBUS-TBNA, jak i TBLB były zdecydowanie skuteczniejsze od EB w I (80 v. 27%, $p < 0,01$) i II stadium sarkoidozy (86 v. 27%, $p < 0,01$). Bezpieczeństwo EBUS było bardzo wysokie i nie notowano żadnych poważnych powikłań.

Proponowany algorytm diagnostyczny kliniki autorów prezentowanej pracy, uwzględniający zarówno bezpieczeństwo chorego, czasochłonność, jak i koszt procedur oraz wymagane doświadczenie lekarzy, zakłada prowadzenie diagnostyki płucnej sarkoidozy w odpowiednio wyposażonych ośrodkach referencyjnych. Autorzy sądzą jednak, że warto rozpocząć proces diagnostyki sarkoidozy od najprostszych i najbezpieczniejszych oraz tańszych procedur, takich jak: bronchofiberoskopia połączona z biopsją endobronchialną oraz BAL, i to zarówno w I, II, jak i III stopniu zaawansowania radiologicznego. W przypadku negatywnych wyników w I i II stopniu preferowana jest obecnie EBUS-FNA i EUS-FNA, zaś w stopniu III — TBLB. W przypadkach trudnych diagnostycznie, wobec ujemnych wyników w I i II stopniu i konieczności zróżnicowania z chłoniakami lub zmianami nowotworowymi, pomocna nadal może być mediastinoskopia, dzięki której uzyskuje się wystarczająco duże wycinki do precyzyjnego badania histopatologicznego. W III i czasami IV stopniu zaawansowania zmian konieczne może być wykonanie biopsji płuca na drodze wideotorakoskopii. Obecnie zdecydowanie rzadziej wykorzystuje się w klinice mało komfortową dla chorego biopsję Daniela, wymagającą współpracy bardzo doświadczonego torakochirurga.

Warto zwrócić uwagę, że mimo dostępnych wielu sprawdzonych metod diagnostycznych, nadal notuje się opóźnienia rozpoznania sarkoidozy. To opóźnienie zależy głównie od objawów klinicznych choroby, a nie tylko od doświadczenia pulmonologa czy lekarzy innych specjalności, którzy w zależności od objawów wysuwają jej podejrzenie. Według Judsona [67] wśród 189 chorych rozpoznanie lub podejrzenie sarkoidozy podczas pierwszej wizyty u lekarza postawiono tylko u 15% osób, a 2–5 wizyt lekarskich było konieczne, aby postawić ostateczne rozpoznanie u 79% chorych. Czas procedur diagnostycznych poniżej 3 miesięcy notowano tylko u 50% chorych, poniżej 6 miesięcy u 68% od chwili wystąpienia pierwszych objawów. Obecność tylko objawów płucnych paradoksalnie wpływała na wydłużenie rozpoznania i zwiększała liczbę wizyt koniecznych do ustalenia ostatecznej diagnozy. Istotne opóźnienie rozpoznania obserwowano u chorych z większym zaawansowaniem zmian RTG (IV v. II stopień i III v. 0 i I stopień). Proces diagnostyczny był krótszy, jeżeli występowały objawy skórne. Przebieg subkliniczny choroby (minimalne upośledzenie funkcji narządów), samoograniczający przebieg lub przebieg bezobjawowy, jak i możliwość zajęcia wielu narządów i potrzeba konsultacji przez różnych specjalistów, a także niespecyficzne objawy sarkoidozy pozapłucnej oraz bariery ekonomiczne wydają się najczęstszą przyczyną opóźnienia rozpoznania i tym samym opóźnienia we właściwym postępowaniu [65].

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Pismienictwo

- Costabel U., Hunninghake G.W. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 735–737.
- Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. i wsp. British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 (supl. 5): 1–58.
- Drent M., Jacobs J.A., de Vries J. i wsp. Cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1338–1344.
- Spagnolo P., Cullinan P., du Bois R. Sarcoidosis. W: Schartz M.L., King T.E. (red.). *Interstitial lung disease. Interstitial lung disease. Wyd. V. People's Medical Publishing House, USA Shelton, Connecticut* 2011; 433–497.
- Cieślicka E., Cieśllicki J., Ziara D. i wsp. Symptomatic eye changes during the course of sarcoidosis. *Klin. Oczna* 1998; 100: 179–183.
- Lynch J.P. 3rd. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 2003; 24: 393–418.
- Murata K., Khan A., Herman P.G. Pulmonary parenchymal disease: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 170: 629–635.
- Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. i wsp. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179: 123–132.
- Milman N., Mortensen J., Sloth C. Fluorodeoxyglucose PET scan in pulmonary sarcoidosis during treatment with inhaled and oral corticosteroids. *Respiration* 2003; 70: 408–413.
- Costabel U., Bonella F., Ohshimo S. i wsp. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 2010; 31: 404–408.
- Yamagishi H., Shirai N., Takagi M. i wsp. Identification of cardiac sarcoidosis with ¹³N-NH₃/¹⁸F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 1030–1036.
- Carbone R., Filiberti R., Grosso M. i wsp. Octreoscan perspectives in sarcoidosis and idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2003; 7: 97–105.
- Zajicek J.P., Scolding N.J., Foster O. i wsp. Central nervous system sarcoidosis — diagnosis and management. *QJM* 1999; 92: 103–117.
- Lieberman J. Evaluation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 1975; 59: 365–372.
- Studdy R.P., James D.G. The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and other disease. Experience in twelve centers in six different countries. W: Chretien J. (red.). *Sarcoidosis and other granulomatous diseases. Pergamon, Paris* 1983; 332–344.
- Janssen R., Sato H., Grutters J.C., Bernard A. i wsp. Clara cell, KL-6, and surfactant protein-D in serum as disease markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 2119–2125.
- Teirstein A.S., Judson M.A., Baughman R.P. i wsp. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) Writing Group. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung. Dis.* 2005; 22: 139–146.
- Teirstein A.S. The Kveim-Sitzbach test in sarcoidosis. W: Lieberman J. (red.). *Sarcoidosis. Grune & Stratton Inc., Orlando, USA* 1985; 103–116.
- Baughman R.P., Lower E.E., du Bois R.M. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 29: 1111–1118.
- Daniels A.C. A method of biopsy useful in diagnosing certain intrathoracic diseases. *Dis. Chest* 1949; 16: 360–367.
- Giobbi A., Felisati D., Sabolla L. i wsp. Daniels' prescalenic biopsy in the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Minerva. Med.* 1983; 74: 1449–1455.
- Kataria Y.P., Israel H. Biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. W: Lieberman J. (red.). *Sarcoidosis. Grune & Stratton Inc., Orlando, USA* 1985; 81–102.
- Wojdyła A., Jastrzębski D., Ziara D. i wsp. The value of Daniels biopsy in recognition of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (supl. 45): 257.
- Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis. Chest* 1959; 36: 343–352.
- Porte H., Roumilhac D., Eraldi L. i wsp. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 13: 196–199.
- Reich J.M., Brouns M.C., O'Connor E.A. i wsp. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest* 1998; 113: 147–153.
- Schulte W., Costabel U. Biopsies and bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. W: Strausz J. (red.). *Pulmonary endoscopy and biopsy techniques. Eur. Respir. Mon* 1998; 3: 171–180.
- Bybee J.D., Bahar D., Greenberg S.D., Jenkins D.E. Bronchoscopy and bronchial mucosal biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 97: 232–239.
- Torrington K.G., Shorr A.F., Parker J.W. Endobronchial disease and racial differences in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1997; 111: 619–622.
- Bjermer L., Thunell M., Rosenhall L., Stjernberg N. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir. Med.* 1991; 85: 229–234.
- Armstrong J.R., Radke J.R., Kvale P.A. i wsp. Endoscopic findings in sarcoidosis. Characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1981; 90: 339–343.
- Shorr A.F., Torrington R.G., Hnatiuk O.W. Endobronchial biopsy of sarcoidosis. A prospective study. *Chest* 2001; 120: 109–114.
- Koerner S.K., Sakowitz A.J., Appelman R.I., Becker N.H., Schoenbaum S.W. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 268–270.

34. Koonitz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85: 64–66.
35. Teirstein A.S., Chuang M., Miller A., Siltzbach L.E. Flexible bronchoscope biopsy of lung and bronchial wall in intrathoracic sarcoidosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1976; 278: 522–527.
36. Khan M.A., Corona F., Masson R.G. i wsp. Transbronchial lung biopsy for sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295: 225.
37. Halme M., Piilonen A., Taskinen E. Comparison of endobronchial and transbronchial biopsies with high-resolution CT (HRCT) in the diagnosis of sarcoidosis. *APMIS* 2001; 109: 289–294.
38. Gilman M.J., Wang K.P. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 721–724.
39. Roethe R.A., Fuller P.B., Byrd R.B., Hafermann D.R. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest* 1980; 77: 400–402.
40. Descombes E., Gardiol D., Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 324–329.
41. de Boer S., Milne D.G., Zeng L., Wilsher M.L. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009; 64: 436–439.
42. Pauli G., Pelletier A., Bohner C. i wsp. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1984; 85: 482–484.
43. Kelly S.J., Wang K.P. Transbronchial needle aspiration. *Thorac. Imaging* 1987; 2: 33–40.
44. Wang K.P., Fuenning C., Johns C.J., Terry P.B. Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1989; 98: 298–300.
45. Annema J.T., Veselić M., Rabe K.F. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 405–409.
46. Morales C.F., Patefield A.J., Strollo P.J. Jr, Schenk D.A. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1994; 106: 709–711.
47. Bilacerodlu S., Perim K., Günel O. i wsp. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999; 54: 217–223.
48. Herth F.J., Rabe K.F., Gasparini S., Annema J.T. Transbronchial and transoesophageal (ultrasound-guided) needle aspirations for the analysis of mediastinal lesions. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1264–1275.
49. Wong M., Yasufuku K., Nakajima T. i wsp. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1182–1186.
50. Garwood S., Judson M.A., Silvestri G. i wsp. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007; 132: 1298–1304.
51. Oki M., Saka H., Kitagawa C. i wsp. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology* 2007; 12: 863–868.
52. Tournoy K.G., Bolly A., Aerts J.G. i wsp. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1329–1335.
53. Costabel U., Bonella F., Ohshimo S., Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31: 404–408.
54. von Bartheld M.B., Veselić-Charvat M., Rabe K.F., Annema J.T. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Endoscopy* 2010; 42: 213–217.
55. Szlubowski A., Obrochta A., Pankowski J. i wsp. Endobronchial or endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in diagnosis of lung sarcoidosis — a randomized trial. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (supl. 53): 514.
56. Baughman R.P., Iannuzzi M.C. Diagnosis of sarcoidosis: when is a peek good enough? *Chest* 2000; 117: 931–932.
57. Gossot D., Toledo L., Fritsch S., Celerier M. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest* 1996; 110: 1328–1331.
58. Winterbauer R.H., Lammert J., Selland M. i wsp. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 352–361.
59. Baughman R.P., Drent M. Role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* 2001; 22: 331–341.
60. Kantrow S.P., Meyer K.C., Kidd P. i wsp. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2716–2721.
61. Ziora D., Grzanka P., Mazur B. i wsp. Evaluation of alveolitis by bronchoalveolar lavage and high resolution computed tomography in patients with sarcoidosis. *J. Bronchol.* 2001; 3: 260–266.
62. Heron M., Sliker W.A., Zanen P. i wsp. Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clin. Immunol.* 2008; 126: 338–344.
63. Hata M., Sugisaki K., Miyazaki E. i wsp. Circulating IL-12 p40 is increased in the patients with sarcoidosis, correlation with clinical markers. *Intern. Med.* 2007; 46: 1387–1393.
64. Tremblay A., Stather D.R., Maceachern P. i wsp. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009; 136: 340–346.
65. Trial for the diagnosis of sarcoidosis. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00872612?term=granuloma&rank=2>
66. Plit M., Pearson R., Da Costa J., Glanville A.R. The diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared to transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. *Intern. Med. J.* 2011 Feb 8. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02446.x. [Epub ahead of print]
67. Judson M.A., Thompson B.W., Rabin D.L. i wsp. ACCESS Research Group. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003; 123: 406–412.