

FIBROZELE PULMONARE INTERSTIȚIALE

Definiție. Fibrozele pulmonare interstițiale (FPI) constituie un grup heterogen de boli care au drept trăsături comune:

- afectarea interstițiului pulmonar prin acumulare de collagen și
- tendința de fibroză a peretelui alveolar.

Etiologie. Deși manifestările clinice și aspectele radiologice întâlnite sunt asemănătoare,

- etiologia acestor suferințe este extrem de variată,
- iar în 2/3 din cazuri agentul cauzal nu poate fi identificat.

FPI de cauză cunoscută

- pulberi anorganice : azbest, beriliu, mangan, talc, siliciu.
- vapori de gaze toxice : dioxid de azot, mercur, beriliu, cadmiu.
- medicamente : citostatice (methotrexat, ciclofosamidă, busulfan, bleomicină), nitrofurantoin, hidralazină etc.
- radiații ionizante
- infecții - virale (virusul gripal, sincițial respirator), micoplasme , tuberculoză pulmonară, pneumonii de aspirație.
- pulberi organice : plămânul de fermier, boala crescătorilor de păsări, alveolita cu pulbere de hipofiză,
- după sindromul de detressă respiratorie a adultului.

FPI de cauză necunoscută

- Fibroza pulmonară idiopatică
- FPI asociată bolilor de collagen : lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, spondilită anchilozantă, sclerodermie sistemică, sindrom Sjogren.
- FPI asociată granulomatozelor: sarcoidoza, granulomatoza Wegener, vasculita Churg-Strauss, granulomul eozinofilic, sindromul Goodpasture, histiocitoza X.
- FPI asociate unor afecțiuni digestive autoimune: boala Crohn, ciroza biliară primitivă, hepatita cronică activă, rectocolita ulcerosă,
- hemosideroza pulmonară idiopatică, proteinoza alveolară,amiloidoza,
- neurofibromatoza, boala Gaucher, Niemann-Pick.

Patogenie. Apariția leziunilor în fibrozele pulmonare interstițiale este rezultatul unor **reacții imunologice** complexe declanșate de diverse antigene care ajung la nivel alveolar pe cale aerică sau sanguină. Instalarea fibrozei este precedată de fenomene inflamatorii acute sau cronice localizate la nivelul parenchimului pulmonar (leziuni de alveolită).

În **procesele acute** se produc **distrucții** ale pneumococitelor de tip I, celulelor endoteliale și membranei bazale a epiteliului alveolar, în urma cărora lumenul alveolar va fi ocupat cu proteine plasmatice (fibronectină, fibrină), hematii, limfocite și macrofage. Distrucția epiteliului alveolar și liza surfactantului va determina colapsul alveolar de obicei ireversibil care inițiază procesul de fibroză. Fenomenele sunt agravate de intervenția radicalilor liberi de oxigen rezultați din metabolismul oxidativ local.

În **procesele cronice**, mecanismul inițiator al fibrozei este reprezentat de **acumularea** în interstițiul pulmonar de limfocite activate, mastocite, eozinofile, neutrofile și macrofage responsabile de reacțiile imunologice de la nivelul pulmonar: secreția de anticorpi cu formarea de complexe imune circulante, eliberarea de radicali liberi de oxigen, proteaze, histamină, fibronectină, interleukina 1 și factori de creștere celulară. Eliberarea acestor substanțe active determină leziuni tisulare difuze față de care organismul reacționează printr-un **proces de remaniere** care încearcă să reconstituie arhitectura normală a organului afectat. Activarea celulelor mezenchimale determină eliberarea necontrolată, în exces a factorilor care stimulează diviziunea și creșterea celulară: factorul de creștere a fibroblaștilor, fibronectina, somatomedina

C, interleukina 1. Rezultă o **proliferare excesivă** a constituenților matricei pulmonare (colagen, elastină, proteoglicani), concomitent cu o diminuare a degradării lor fiziologice, care va avea drept consecințe apariția leziunilor de fibroză interstițială.

Anatomo-patologic se disting 3 forme :

- **Fibroză difuză**, care afectează în totalitate interstițiul pulmonar;
- **Fibroză localizată**, la periferia granuloamelor (exemplul tipic îl reprezintă sarcoidoza);
- **Fibroza** care se dezvoltă în lumenul **căilor aeriene distale**, cu obstrucția secundară a bronșiolelor și alveolelor.

Fiziopatologic, aceste afecțiuni determină

- **disfuncție ventilatorie de tip restrictiv**,
- rigiditatea structurilor conjunctive ale plămânului și
- perturbarea schimburilor gazoase alveolocapilare, tulburări care duc în timp la instalarea insuficienței pulmonare.

Modificările structurale determinate de fibrozele pulmonare interstițiale determină **disfuncție ventilatorie de tip restrictiv**. Restricția ventilatorie se datorează: scăderii distensibilității plămânului, suprimării unor spații alveolare și parțial dispariției surfactantului pulmonar. **Raportul VESM/CV** este normal sau chiar ușor crescut. **Transferul gazelor prin membrana alveolo-capilară** este diminuat ca urmare a reducerii suprafeței de schimb a patului capilar pulmonar (ceea ce duce la o scădere a timpului de contact aer-sânge). Apare astfel **hipoxemie** cu normo sau hipocapnie, **pH-ul sanguin** se menține mult timp în limite normale. **Hiperventilația de repaus** care se observă frecvent la acești bolnavi, se explică prin stimularea căilor nervoase proprioceptive de către modificările arhitecturii structurilor pulmonare.

Tabloul clinic.

Diagnosticul este relativ ușor atunci când boala are expresie **radiologică** sub forma unor opacități granulare, infiltrative dispuse mai ales către bazele plămânilor.

Debutul bolii este insidios, cu **dispnee de efort** care se instalează treptat în urma unui sindrom infecțios viral. Evoluția este lentă, progresivă, cu accentuarea treptată a dispneei și instalarea unor fenomene de acompaniament: tuse seacă, anorexie, fatigabilitate. **Tusea** se menține uscată sau slab productivă, cu caracter mucos, uneori striată sanguinolent.

Examenul fizic aduce puține elemente sugestive pentru diagnostic în stadiile inițiale. Pe măsură ce boala avansează apare **cianoza**, mai întâi la efort, apoi permanentă, bolnavul este dispneic, polipneic, ușor tahicardic. **Hipocratismul digital** este frecvent și constituie un semn precoce care poate preceda celelalte manifestări. Ascultația plămânilor poate decela **raluri bronșice sau rare raluri crepitante** (incipient, în faza de alveolită exudativă), precum și **raluri subcrepitante** în fazele avansate ale bolii.

Apariția **cordului pulmonar cronic** și a insuficienței cardiace drepte (cord pulmonar cronic decompensat) marchează fazele avansate ale bolii în care prognosticul devine rezervat.

Explorări paraclinice

- **neinvazive**
 - radiografia toracică
 - tomografia computerizată
 - explorarea funcțională respiratorie
 - scintigrafia pulmonară
 - IDR la PPD și testul Kveim

- **invazive**
 - explorări biologice uzuale.
 - endoscopia bronșică și biopsie de mucoasă
 - lavajul bronho-alveolar
 - biopsia transbronșică
 - mediastinoscopia
 - biopsia pulmonară (după toracotomie)

Radiografia toracică standard este explorarea principală care orientează diagnosticul.

În rare cazuri, **în stadiile incipiente** ale bolii, aspectul radiologic poate fi normal.

La majoritatea bolnavilor însă, imaginile sunt sugestive :

- **opacități interstițiale difuze, micronodulare cu dispoziție bilaterală,**
- **aspecte granuloase** (cu predominanță în zonele bazale ale plămânilor),
- **imagini chistice și nodulare** dispuse în zona mijlocie a câmpurilor pulmonare (în histocitoza X),
- asocierea unei **adenopatii hilare** bilaterale (în sarcoidoză),
- **modificările tardive** de tip pseudochistic și bronșiectatic cu localizare la nivel alveolar și peribronhovascular determină aspectul radiologic tipic de „plămân în fagure de miere,, care reprezintă imaginea clasică a fibrozelor pulmonare interstițiale.

Tomografia computerizată este o metodă mai sensibilă decât radiografia și permite:

- evaluarea cu precizie a caracterului și sediului leziunilor pulmonare,
- vizualizarea adenopatiilor intratoracice și
- dirijarea biopsie transbronșice în scop diagnostic.

Scintigrama pulmonară cu Gallium 67 evidențiază în formele active de boală o hiperfixare difuză a parenchimului pulmonar. Intensitatea captării izotopului se corelează cu gradul alveolitei (apreciat pe biopsiile pulmonare) și cu procentul de neutrofile din lavajul bronhoalveolar.

Endoscopia bronșică este utilă în special în afecțiunile care interesează nu numai parenchimul pulmonar ci și peretele bronșic (de ex.sarcoidoză).Permite examenul macroscopic al căilor aeriene, diferențierea fibrozelor pulmonare de limfangitele carcinomatoase, lavajul bronhoalveolar și biopsia transbronșică.

Lavajul bronho-alveolar este o metodă simplă de investigare care permite **evidențierea** celulelor aderente de pereții căilor respiratorii, a germenilor infecțioși sau pulberilor minerale din lumenul alveolar. În anumite situații lavajul bronhoalveolar oferă certitudinea diagnosticului prin punerea în evidență a unor elemente specifice: în histocitoză prezența celulelor CD1 în procent mai mare de 2 și a corpiilor X (depistați cu anticorpi monoclonali OKT6 în microscopia electronică), în hemosideroza pulmonară evidențierea siderofagilor, în limfangita carcinomatoasă prezența celulelor neoplazice. De cele mai multe ori însă lavajul bronhoalveolar nu are decât valoare de orientare diagnostică, rezultatele necesitând coroborarea cu celelalte date anamnestice, clinice și paraclinice.

Biopsia transbronșică permite identificarea prin examen histopatologic al afecțiunilor cu localizare predominant peribronșică (sarcoidoză, pneumonie interstițială cu eozinofile, limfangită carcinomatoasă), dar este lipsită de specificitate în fibrozele interstițiale idiopatice.

Mediastinoscopia este o explorare invazivă care se efectuează numai în situațiile în care fibroza pulmonară se asociază cu adenopatie hilară sau mediastinală confirmată tomografic. În aceste cazuri mediastinoplastia permite stabilirea diagnosticului de sarcoidoză pulmonară, evitându-se astfel biopsia pulmonară.

Explorarea funcțională respiratorie evidențiază **disfuncția ventilatorie restrictivă** cu scăderea capacității vitale, volumului rezidual și capacității pulmonare totale. Raportul VEMS/CV este normal sau ușor crescut.

Gazometria arată hipoxemie cu normocapnie. Hipercapnia apare doar în stadiile avansate ale bolii.

IDR la PPD și testul Kveim sunt utile în stabilirea etiologiei FPI secundare, orientând diagnosticul către tuberculoză și respectiv sarcoidoză.

Explorări biologice

- VSH este normală sau crescută
- Cercetarea BK în spută
- În 30% din cazuri se constată creșteri ale nivelului seric al IgG și IgM, prezența de factor reumatoid, anticorpi antinucleari sau crioglobuline
- Au mai fost descrise creșteri ale nivelului calcemiei și calciuriei, anomalii funcționale hepatice și renale, creșteri ale nivelului enzimelor musculare.

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe asocierea semnelor clinice cu modificările radiologice și cele ale ventilației pulmonare:

-semne clinice: -dispnee cronică cu evoluție progresivă; -tuse seacă, persistentă, uneori cu striuri de sânge; -raluri crepitante sau subcrepitante la bazele pulmonare.

- aspecte radiologice: -opacități micronodulare infiltrative de tip interstițial; -semne de fibroză retractilă („plămân mic,,); -imagini fibrochistice „în fagure de miere,,

- modificări funcționale: -disfuncție ventilatorie de tip restrictiv; -rigiditate pulmonară; **-scăderea difuziunii alveolo-capilare;** -hipoxemie cu normocapnie

Asocierea **dispneei cronice** cu evoluție progresivă, cu imagini radiologice de **tip infiltrativ interstițial și fibrochistic** și cu modificări spirometrice sugestive pentru **disfuncția ventilatorie restrictivă** trebuie să ridice suspiciunea unei posibile fibroze pulmonare interstițiale.

Anamneza trebuie să insiste în acest caz pe descoperirea unui factor cauzator (ocupație, loc de muncă, expuneri la noxe, radiații ionizante, tratamente medicamentoase etc.) sau depistarea unei boli sistemice cu răsunet pulmonar (colagenoze, granulomatoze, sarcoidoză etc.).

Problema fibrozei pulmonare idiopatice se pune numai după eliminarea oricărei cauze cunoscute potențiale.

Ulterior se va continua explorarea paraclinică a bolnavului prin bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar și biopsie pulmonară cu examen histopatologic.

După stabilirea diagnosticului pozitiv se impune **efectuarea unui bilanț lezional** care să cuprindă dimensiunile și profunzimea leziunilor de fibroză, distribuția acestora și importanța afectării structurilor adiacente (perete bronșic, rețea microvasculară etc.).

Acest diagnostic lezional va fi reconsiderat periodic pentru a se putea aprecia evolutivitatea bolii și răspunsul la tratament.

Evoluție.

Evoluția fibrozelor pulmonare interstițiale variază în limite foarte largi în funcție de natura cauzei primare și de reactivitatea organismului. Durata medie de viață este de 4-5 ani, după care survine decesul prin agravarea insuficienței respiratorii.

Evoluția este rapidă în fibrozele interstițiale idiopatice (sindromul Hamman-Rich, în care decesul survine în 6-12 luni). Există și forme de boală cu stabilizare spontană în care durata de supraviețuire este de 10-15 ani.

Complicații

Cele mai frecvente complicații sunt reprezentate de **insuficiența respiratorie** și instalarea **hipertensiunii pulmonare** care determină în timp apariția **cordului pulmonar cronic**.

Distorsionarea fibrotică a plămânului expune în stadiile avansate ale bolii la **complicații infecțioase** (infecții sau supurații) și **mecanice** (pneumotorax spontan). Riscul **cancerigen** la acești bolnavi este mult crescut.

Prognostic

Se menține rezervat, indiferent de cauza declanșatoare, evoluția fiind către exitus într-un interval mai lung sau mai scurt de timp.

Forme clinico-etilogice

- FPI de cauză cunoscută
- FPI primitive (de cauză necunoscută): -în colagenoze, -în granulomatoze, -fibroza pulmonară idiopatică

A. FIBROZELE PULMONARE INTERSTITIALE DE CAUZĂ CUNOSCUTĂ

Pulberile anorganice în special cărbunele, azbestul și siliciu au potential fibrogen marcat prin acțiune iritativă cronică. Evidențierea frecventă în serul acestor bolnavi a factorului reumatoid și anticorpilor antinucleari aduce în discuție și rolul mecanismelor autoimune în declanșarea procesului fibrozant.

Inhalarea de vapori, fum și gaze toxice poate determina leziuni grave ale epiteliului alveolar care evoluează rapid spre fibroză parieto-alveolară și formarea de membrane hialine în alveole. Astfel se întâmplă în intoxicațiile accidentale cu vapori de mercur, fum de beriliu sau cadmiu.

Oxygenul administrat în **concentrații mari** poate avea efecte toxice caracterizate prin edem, necroza pneumocitelor tip I și infiltrație limfocitară a interstițiului pulmonar, leziuni ce evoluează către fibroză interstițială difuză în aproximativ 2 săptămâni de la expunere.

Medicamente. Unele medicamente (citostatice, chimioterapice, anticonvulsivante) pot avea la doze mari și după administrări prelungite efecte toxice asupra țesutului pulmonar. Leziunea inițială este alveolară difuză cu afectarea pneumocitelor tip I și a endoteliului capilar, urmată de formarea de exudat alveolar și de membrane hialine. Organizarea acestora determină fibroză pulmonară interstițială.

Radiații ionizante. Plămânul este foarte sensibil la acțiunea radiațiilor ionizante. Toleranța sa e de maxim 20 Gray atunci când ambii plămâni sunt supuși radioterapiei convenționale spațiale, și doar 10 Gray dacă se administrează o singură doză. Asocierea concomitentă de droguri citostatice (ciclofosamidă, bleomicină) mărește riscul apariției fibrozelor pulmonare.

Pneumonia acută de iradiere apare după 1-6 săptămâni de la expunere. În lipsa unui tratament adecvat, în timp se va dezvolta fibroza interstițială care determină tulburări progresive în schimburile gazoase și restricția capacității ventilatorii.

Infecțiile virale (SARS-Cov-2) și bacteriene (mycoplasme) pot constitui factorul declanșator al fibrozelor interstițiale difuze. Ca mecanisme patogenice se incriminează lezarea directă pe cale inhalatorie a epitelului alveolar sau declanșarea reacțiilor imune tip III apărute la subiecții predispuși după vaccinările antivirale.

Pulberile organice. Stadiul cronic al alveolitelor alergice apărute după expunere la pulberi organice (plămânul de fermie, boala crescătorilor de păsări etc.) se caracterizează prin fibroză pulmonară difuză. Mecanismul patogenic este complex, inflamația provocată de inhalarea particulelor organice străine fiind întreținută de activitatea limfocitelor T și a complementului cu formarea de complexe imune.

B. FIBROZELE PULMONARE INTERSTITIALE ASOCIATE ALTOR BOLI

1. FPI în collagenoze

a. Coafectarea pulmonară se întâlnește cel mai frecvent în **sclerodermie**. Anatomopatologic aspectul este cel al unei fibroze interstițiale difuze care afectează și vasele pulmonare. Uneori vasculita pulmonară este severă și determină hipertensiune pulmonară și cord pulmonar cronic. Tabloul clinic este dominat de dispneea cu caracter progresiv. Radiologic se remarcă **opacități reticulo-nodulare** dispuse în special la bazele pulmonare. În stadiile avansate apare aspectul de „plămân în fagure de miere”, comun tuturor FPI. Tulburările de motilitate a esofagului distal însoțit de refluxul gastro-esofagian și eso-bronșic favorizează pneumoniile de aspirație, care constituie un factor agravant al procesului de fibroză pulmonară.

b. În lupusul **eritematos diseminat** manifestarea cea mai frecventă este pleurezia lupică, determinările interstițiale de tip pneumonie interstițială acută sau cronică cu evoluție către fibroză mutilantă fiind excepționale.

c. Mai frecvente sunt afectările interstițiului pulmonar în **poliartrita reumatoidă**. Anatomopatologic se constată o infiltrație interstițială cu limfocite, plasmocite și noduli reumatoizi cu centrii germinativi. Asocierea poliartritei reumatoide cu leziuni nodulare diseminate în ambii plămâni la lucrătorii expuși la pulberi inhalatorii este frecventă și realizează tabloul clinic al **sindromului Caplan**.

d. Fibrozele pulmonare interstițiale, mai pot apare, destul de rar însă, în evoluția **spondilitei anchilopoetice**, a **polimiozitei sau dermatomiozitei**, în special la pacienții care au în ser anticorpi anti-Jo-1.

2. FPI în granulatoze

a. **Sarcoidoza** – boală granulomatoasă de etiologie necunoscută, cu localizări multiple care afectează în special adultul tânăr, se caracterizează prin adenopatie hilară bilaterală, leziuni infiltrative interstițiale pulmonare, modificări cutanate și oculare. Anatomopatologic, la nivel pulmonar se constată infiltrația peretelui alveolar cu celule inflamatorii, predominant macrofage și limfocite T. Aceste leziuni de alveolită sunt asociate cu prezența de granuloame epitelioid necazeificate. Evoluția se poate face către fibroză difuză obliterantă, prin îngroșarea fibrelor de reticulină și proliferarea fibrelor de collagen. Manifestările clinice sunt comune FPI. Radiologic se constată opacități lineare neregulate care iradiază din hil către periferie, cu localizare predominantă în jumătatea superioară a câmpului pulmonar.

b. **Histocitoza X (boala Hand-Schuller-Christian; granulomatoza eozinofilică; granulomatoza cu celule Langerhans)** – forma localizată pulmonar evoluează cu manifestări similar FPI. Frecvent se asociază determinări extratoracice (**diabet insipid, granuloame juxtaorbitare/juxtadentare, lacune osoase craniene**). Anatomopatologic se evidențiază conglomerări celulare : eozinofile, limfocite, plasmocite, polimorfonucleare și celule histocitare care conțin

corpi X. Modificările radiologice realizează aspectul „plămân în figure de miere,, predominant în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare.

c. **Sindromul Churg-Strauss** este o vascularită necrozantă ce afectează arterele mici și mijlocii în special din plămâni și splină. Anatomopatologic se constată o reacție granulomatoasă și infiltrate eozinofilice ce se dezvoltă în peretele vascular și în țesuturile perivascularare. Evoluția este similară cu a astmului cu accese severe de dispnee la care se adaugă însă leziunile infiltrative interstițiale pulmonare.

d. **Granulomatoza Wegener** este o vascularită sistemică caracterizată prin dezvoltarea de infiltrate inflamatorii și granuloame în grosimea peretelui vascular. Manifestările viscerale sunt multiple (renale, ocular, nervoase), dar cea mai mare incidență o au leziunile pulmonare. Prezența granuloamelor în **parenchimul pulmonar** determină leziuni nodular-infiltrative bilaterale, cu tendința de escavare centrală. Tabloul clinic dominat de tuse, dispnee și hemoptizie. Examenul radiologic evidențiază modificări infiltrative interstițiale.

e. **Sindromul Goodpasture** este o boală cu substrat minim caracterizată prin prezența de hemoragii alveolare și leziuni de glomerulonefrită rapid progresivă. Atât afectarea pulmonară cât și renală se datoresc prezenței anticorpilor citotoxici antimembrană bazală care se depun de-a lungul membranelor bazale alveolare și glomerulare. Tabloul clinic este dominat de dispnee progresivă, tuse și hemoptizii repetate urmate de anemie cu caracter feripriv. Examenul radiologic evidențiază leziuni infiltrative bilaterale, difuze.

f. **Hemosideroza pulmonară** idiopatică este o afecțiune de cauză necunoscută în care se constată hemoragii intraalveolare difuze traduse clinic prin hemoptizii repetate și anemie feriprivă. În stadiul cronic la nivel alveolar se găsesc macrofage încărcate cu hemosiderină iar interstițiul pulmonar suferă un proces de fibroză nespecifică. Radiografia pulmonară confirmă fibroza interstițială prin evidențierea de opacități micronodulare sau reticulonodulare dispuse predominant la bazele câmpurilor pulmonare.

g. **Proteinoza alveolară** pulmonară este o suferință cauzată de prezența în interiorul alveolelor pulmonare a unui material fin granular ce rezultă din combinația fosfolipidelor produse de pneumocite tip II cu imunoglobulinele și proteinele conținute în mod normal în fluidul alveolar. Clinic se traduce prin dispnee progresivă cu alterarea treptată a saturație de oxigen a sângelui arterial. Examenul radiologic evidențiază **leziuni nodulare cu caracter hilifug**. De multe ori biopsia pulmonară este necesară pentru a elimina reacțiile histologice asemănătoare apărute după expuneri la pulberi organice (siliciu), după infecții cronice sau neoplazii. Fibrobronhoscopia cu LBA evidențiază nivele ridicate ale protenelor SP-A și SP-D în lichidul de LBA. De asemenea, titrul ridicat de anticorpi neutralizanți împotriva GM-CSF este util.

h. **Amiloidoza pulmonară** este o afecțiune rară în care depozitele de amiloid se dezvoltă în mai multe viscere ale organismului dar afectează și structurile pulmonare. Localizarea predilectă este în septurile interalveolare și interstițiul pulmonar.

Pacienții prezintă dispnee de diverse grade iar radiologic se constată opacități difuze reticulare nodulare bilaterale. Probele funcționale ventilatorii indică disfuncție de tip restrictive. De multe ori diagnosticul clinic este dificil, pentru certitudine fiind necesară biopsia pulmonară care evidențiază depozitele de amiloid.

C. FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Definiție

Reprezintă prototipul fibrozelor pulmonare interstițiale de cauză necunoscută. A fost descrisă pentru prima dată în 1944 de L.Hamman și A.R.Rich sub denumirea de „fibroză interstițială difuză,, a plămânilor. Boala este caracterizată prin

leziuni inflamatorii la nivelul alveolelor pulmonare, urmate de o fibroză alveolară luminală și interstițială, cu caracter progresiv și evoluție rapidă spre insuficiență respiratorie.

Patogenie

Studii imunologice, histopatologice și imunoclinice au fundamentat ipoteza mecanismelor imune în patogenia fibrozei pulmonare idiopatice. În condiții fiziologice la nivelul alveolelor pulmonare și în țesutul perialveolar se găsește o varietate de celule imune. Lavajul bronhoalveolar normal conține 80% macrofage, 10% limfocite T, 1-5% limfocite B, 1-3 % polimorfonucleare neutrofile, 1% eozinofile.

Un **agent etiologic necunoscut**, care acționează ca antigen, inițiază răspunsul imun. Procesul debutează prin creșterea nivelului IgG (și în special IgG1 și IgG3) și formarea de complexe immune ce vor fi fagocitate de macrofage. Există mai multe supoziții privind natura antigenului care inițiază răspunsul imun, majoritatea pledând pentru etiologia virală (anticorpi antiviral hepatic C au fost descoperiți în serul a peste 20% din pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică fără ca aceștia să fi avut antecedente hepatice). Momentul inițial al agresiunii este caracterizat prin lezarea sau distrugerea epitelului alveolar (pneumocite tip I) cu apariția de edem interstitial și membrane hialine intraalveolare.

Ulterior macrofagele care au fagocitat complexe immune eliberează citokine și mediatori chimici care vor avea două efecte majore: în primul rând prin **leucotrienele B4** și **interleukina 8** vor fi atrase la locul conflictului imunologic polimorfonucleare neutrofile și eozinofile (fapt demonstrate prin creșterea procentului lor în lavajul bronhoalveolar la 20 și respective 4). Acestea vor elibera enzime (colagenaze), radicali liberi de oxigen și histamină care determină creșterea permeabilității capilare și lezarea peretelui celulelor alveolare.

Pe de altă parte macrofagele eliberează fibronectină, activatori de plasminogen, factorul B de creștere a trombocitelor, substanțe ce stimulează celulele mezenchimale și în special fibroblăstii. Se determină astfel o sinteză în exces a fibrelor de colagen care împreună cu persistența infiltratului inflamator cronic induce fibroză alveolară și perialveolară ce se extinde progresiv.

Anatomie patologică

Macroscopic plămânii sunt micșorați ca volum, cu structură densificată, suprafață neregulată și pleura supracentă îngroșată. Pe secțiune se observă zone de fibroză extinsă și microcavități pseudochistice înconjurate de zone de atelectazie ce realizează pe ansamblu aspectul de „plămân în fagure de miere”.

Microscopic, în fazele incipiente, lumenul alveolar conține exudat fibrinos, macrofage libere și membrane hialine. Ulterior leziunile interesează pereții alveolari și ariile interlobulare, care apar îngroșate, cu capilare dilatate. Se remarcă un bogat infiltrat cu monocite și histocite care se localizează în interstițiile parieto-alveolare și peribronhovasculare. Unii pereți vasculari pot fi distruși în evoluție spre forme finale, fibrozante ale bolii.

În fazele avansate, fibroza extensivă afectează cea mai mare parte a arhitectonicii pulmonare; se observă hiperplazii și metaplazii ale epitelului bronșilor, alveolele sunt invadate de un infiltrat celular polimorf ce conține histocite, limfocite și fibroblăști, fibre de reticulină și colagen, uneori celule histocite de tip Langerhans, asemănătoare celor existente în piele sau ganglionii limfatici.

Forme particulare

Sindromul Hamman-Rich este o formă clinică cu evoluție rapidă spre deces în câteva luni dacă tratamentul nu este instituit în timp util. Histologic se remarcă o combinație de leziuni acute (necroza epitelului alveolar și bronșioar, apariția de membrane hialine și fibrină în pereții alveolari), cu leziuni cronice fibrozante. După unii autori sindromul Hamman-Rich reprezintă un proces inflamator acut, supraadăugat, care complică unele fibroze pulmonare avansate precipitând sfârșitul letal.

Pneumonia interstițială descuamativă este considerată ca un stadiu precoce al fibrozei pulmonare idiopatice, în care alveolele sunt inundate de celule mononucleare mari. Leziunile sunt monomorfe, fără particularități radiologice.

Bronșiolita obliterantă cu pneumonie fibrozantă se caracterizează prin obliterarea căilor aeriene distale prin țesut granulomatos și extinderea infiltrației cu celule mononucleare în interstițiul pulmonar.

Tratament

Fumatul va fi interzis.

În formele subacute și cronice ale bolii prima măsură terapeutică o constituie identificarea și eliminarea agentului etiologic. Suprimarea expunerii poate stopa evoluția leziunilor fără a influența însă fibroza deja constituită.

Singurul tratament cu eficacitate demonstrată asupra leziunilor inflamatorii prefibrotice îl reprezintă **corticoterapia** singură sau în asociere cu chimioterapie imunosupresoare. Dozele uzuale de prednison sunt de 1 mg/Kgc/zi pentru 6-8 săptămâni cu posibilitate de creștere la 2 mg/Kgc/zi.

În situațiile în care răspunsul terapeutic nu este satisfăcător se va asocia **ciclofosfamida** 1 mg/Kgc. La acești pacienți doza de prednison se reduce la 0,25 mg/Kgc. Tratamentul se va continua cel puțin un an, timp în care se poate obține stabilizarea bolii.

În FPI de cauză necunoscută administrarea medicației active se va face numai în cazurile în care **evolutivitatea procesului morbid** este demonstrată prin următoarele elemente: prezența semnelor clinice și biologice de inflamație (febră, VSH crescută, adinamie); evidențierea histologică a alveolitei cu sau fără fibroză asociată; prezența neurofilelor în lichidul de lavaj bronho-alveolar peste 10%; hiperfixare pulmonară la scintigrama Gallium 67.

Evaluarea acestor parametri, inclusiv a probelor funcționale ventilatorii se face periodic la intervale de 1-6 luni, cu ajustarea dozelor terapeutice în mod corespunzător evoluției bolii.

În formele acute se va trata în primul rând insuficiența respiratorie prin oxigenoterapie sau ventilație asistată.

În formele cronice oxigenoterapia poate fi administrată fie numai în timpul eforturilor, fie cvasipermanent în funcție de severitatea hipoxemiei.

Infecțiile intercurrente vor fi prompt tratate prin antibioterapie eventual asociată cu vaccinare antipneumococică și antivirus influenzae.

Apariția cordului pulmonar cronic și insuficienței ventriculare drepte impune asocierea la oxigenoterapie a tratamentului diuretic.

La pacienții tineri, cu forme severe rapid evolutive de boală se poate recurge la transplant pulmonar uni – sau bilateral, deși riscul operator este foarte ridicat având în vedere corticoterapia prelungită sub care se află acești bolnavi și multiplele disfuncții organice asociate pe care le prezintă.

D. SARCOIDOZA

Definiție

Sarcoidoza este o boală granulomatoasă, sistemică, de cauză necunoscută, care afectează în general persoanele tinere sau de vârstă medie, care se prezintă frecvent cu: adenopatii hilare bilaterale, infiltrate pulmonare, leziuni oculare și cutanate.

Debutul acut cu eritem nodos sau adenopatii hilare bilaterale asimptomatice se asociază de obicei cu rezoluția spontană, spre deosebire de **debutul insidios**, mai ales însoțit de leziuni extrapulmonare multiple, care poate fi urmat de evoluție lent progresivă spre fibroză plămânilor și a altor organe.

Epidemiologie

Prevalența sarcoidozei variază între mai puțin de 1‰ în America Centrală și de Sud, Africa și Portugalia și 64 ‰ în Scandinavia și la populația afroamericană din SUA.

În **România** se apreciază (pe baza raportărilor sporadice) că prevalența ar fi în jur de 4 ‰. Vârstnicii și copiii fac mai rar boala, vârsta cea mai afectată fiind între 20 și 40 de ani, cu ușoară predominanță pentru sexul feminin.

Etiologie

Etiologia sarcoidozei este până în prezent *necunoscută*. Heterogenitatea epidemiologiei sarcoidozei a dus la dezvoltarea mai multor *teorii*: unele se referă la factorii de mediu, altele la susceptibilitatea genetică a gazdei.

Lista posibililor **agenți cauzali** a crescut în continuu de la prima sugestie, polenul de pin. Au fost implicați diverși agenți provenind din mediul ambiant (solul argilos, sursele de apă, anumite plante sau polenuri), din mediul profesional (agenți anorganici), autoanticorpi sau antigene tumorale. Cele mai atrăgătoare ipoteze privitoare la etiologia sarcoidozei se referă însă la agenții infecțioși: micobacterii, bacterii, virusuri, fungi. Nu există încă dovezi fără echivoc care să implice vreun agent transmisibil specific în etiologia sarcoidozei. Este posibil ca, la unii pacienți, boala să se declanșeze sau să progreseze din cauza unei componente antigenice microbiene, iar la alții să fie declanșată de alte antigene. Implicarea **factorilor de mediu** în sarcoidoză este argumentată în principal prin:

- similaritatea histopatologică între granuloamele sarcoide și cele produse de micobacterii și fungi
- variația sezonieră în incidența sarcoidozei (debutul m'ai frecvent în lunile de iarnă târzie și primăvară)
- aglomerarea de cazuri în diverse medii (geografice, profesional, familial)
- izolarea unor agenți infecțioși sau a unor componente ale lor din produse biologice ale pacienților cu sarcoidoză.

O serie de observații sugerează intervenția unor **factori genetici** în expresia bolii. Antigenele majore de histocompatibilitate **HLA-B₈**, **CW₇** și **DR₃** au fost asociate cu prezența eritemului nodos, a determinărilor articulare și evoluția spontan favorabilă caracteristice sindromului Lofgren, pe când **HLA-B₁₃** ar indica evoluția cronică persistentă. În sensul determinismului genetic, se înscrie și faptul că membrii familiei unui pacient cu sarcoidoză au risc de câteva ori mai mare ca populația generală de a face la rândul lor această boală. Riscul genetic pentru sarcoidoză este poligenic și se referă nu doar la predispoziția pentru boală, ci și la definirea prezentării clinice, a evoluției și prognosticului. Probabil că *mai mulți factori de mediu pot declanșa sarcoidoza la persoanele predispuse genetic, prin implicarea mai multor gene.*

Patogenie

Sarcoidoza are efecte paradoxale asupra proceselor inflamatorii; se caracterizează prin creșterea activității macrofagelor și a celulelor T helper CD4, rezultând inflamația accelerată, dar răspunsul imun la stimulările antigenice, cum ar fi tuberculina, este suprimat.

Această stare paradoxală de hiper- și hiporeactivitate imună simultană sugerează o stare de anergie. Anergia poate fi, de asemenea, responsabilă pentru riscul crescut de infecții și cancer. Limfocitele T reglatoare din periferia granuloamelor sarcoide par să suprimă secreția IL-2, care se presupune că provoacă starea de anergie prin prevenirea răspunsurilor imune antigen-specifice.

Particularitatea imunologică a sarcoidozei este acumularea de limfocite activate de tip helper - inducer (CD4) în țesuturile cu boală activă.

Cercetarea imunopatogenezei sarcoidozei a arătat că limfocitele de tip B nu au rol în procesul imun, ele fiind doar stimulate nespecific, policlonal, de citokinele proinflamatorii;

în schimb, răspunsul imun celular este foarte activ în zonele de inflamație, cu **proliferarea și activarea limfocitelor T**, producție de citokine și transformare limfoblastică spontană in vitro.

Anomaliile imunologice precoce din sarcoidoză se caracterizează prin acumularea de **limfocite de tip T și macrofage** activate în zonele cu inflamație activă, în special în plămâni.

Macrofagele pulmonare provin din monocite circulante, prin migrare prin peretele alveolar și au rolul de a recunoaște, procesa și prezenta antigenele limfocitelor T. Odată activate de prezența antigenului în sarcoidoză, macrofagele secretă citokine proinflamatorii care induc și mențin formarea granuloamelor (IL-2, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-23, TNFα), **IL-12**, care este citokina cheie pentru transformarea limfocitelor pulmonare spre profilul **Th1**, precum și factori de creștere fibroblastici.

Limfocitele pulmonare sunt divizate funcțional în celule limfoide organizate în foliculi de-a lungul arborelui bronșic și în țesut limfoid difuz, cu limfocite împrăștiate în țesutul pulmonar, care, asociate cu macrofagele, asigură funcția efectorie în răspunsul imun.

Limfocitele T CD4 se împart în două subseturi diferențiate prin profilul citokinelor eliberate:

- **limfocitele Th1**, care secretă IL-2 și IFN-γ; predomină în sarcoidoză, fiind răspunzătoare de dezvoltarea granuloamelor și inhibarea procesului fibrogenetic
- **limfocitele Th2**, care secretă IL-4, IL-5 (stimulează creșterea fibroblaștilor și producția de colagen) și IL-10; în sarcoidoză sunt supresate în favoarea influenței Th1.

Balanța Th1 - Th2 este esențială pentru dezvoltarea și progresia bolii. Comutarea inflamației spre profilul Th2 cu secreție de IL-4 stă la baza dezvoltării leziunilor fibrotice pulmonare.

Anatomie patologică

Histopatologic, la nivelul plămânului se descriu 3 aspecte distincte, care pot coexista: *alveolita*, *granuloamele* și *fibroză*.

Alveolita se caracterizează prin infiltrația peretelui alveolar cu celule inflamatorii: macrofage, limfocite T (celule predominante în sarcoidoză), neutrofile, eozinofile, bazofile, mastocite, limfocite B, celule care apar în spațiul alveolar, putând fi puse în evidență prin studiul lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA).

Granulomul epitelioid necrotic, leziunea caracteristică sarcoidozei, este alcătuit din celule epitelioid (provenite din diferențierea macrofagelor), celule gigante multinucleate (formate prin fuziunea macrofagelor sau diviziunea lor incompletă, fără diviziunea citoplasmei) și alte tipuri celulare dispuse în special la periferia granulomului: limfocite (majoritatea de tip CD4, dar și câteva limfocite B), alte celule mononucleate și câțiva fibroblaști. Uneori granuloamele pot conține mici focare de necroză de coagulare (datorate inflamației vasculare), niciodată cazeoasă. Granulomul matur, compact și bine delimitat, se poate vindeca fără a lăsa cicatrici, poate persista ca atare perioade lungi de timp sau poate evolua către *fibroză*.

Fibroză peretelui alveolar poate apărea în evoluția sarcoidozei, prin acumularea de fibroblaști și matrice de colagen extracelular.

Localizarea granuloamelor este posibilă în aproape orice organ, mai frecvent în plămâni (unde se distribuie perilobular, peribronșolar, subpleural - distribuție limfangitică), ganglioni limfatici, ficat, splină, piele etc.

Granuloamele epiteloide nu sunt specifice pentru sarcoidoză, putând apărea în infecții (tuberculoză, lepră, sifilis, micoze, bruceloză), în alveolita alergică extrinsecă, vasculite sau în boli idiopatice (boală Crohn, ciroză biliară primitivă, hipogamma-globulinemie) etc. Reacții sarcoide locale se pot întâlni în jurul leziunilor carcinomatoase sau în ganglionii limfatici care le drenează, în limfoame, în leziuni traumatice sau după agresiuni chimice.

Tabloul clinic

Prezentarea clinică poate fi: **asimptomatică** (30-70%), descoperirea făcându-se întâmplător (cel mai adesea după o radiografie pulmonară de screening); **simptomatică** cu manifestări **generale nespecifice** (febră, mialgii, astenie, scădere ponderală) și/sau cu manifestări legate de **afectarea specifică** a unor organe/sisteme.

Debutul bolii poate fi:

- **acut** (la 20-50% dintre pacienți); asocierea cu eritemul nodos, artrite și adenopatii hilare bilaterale caracterizează *sindromul Löfgren*;
- **insidios**, cu tuse și/sau dispnee cronice, însoțite mai rar de simptome sistemice.

Sarcoidoza poate afecta aproape orice organ sau sistem:

- **Aparatul respirator** este afectat la aproape toți pacienții (90-95%); chiar când predomină leziunile extrapulmonare, există alveolită subclinică, iar biopsia pulmonară transbronșică este pozitivă la mare parte dintre pacienții care au la radiologie doar afectare ganglionară. Jumătate dintre pacienți au **tuse iritativă, dispnee progresivă sau durere toracică**, examenul obiectiv fiind adesea normal sau sărac. Doar dacă se instalează fibroză pulmonară difuză, se întâlnește tabloul clinic al acesteia. Afectarea pleurală este rară, cu pleurezii, pneumotorax sau chilotorax. Alte manifestări rare sunt formarea de bronșiectazii, cavități sau bule.
- **Sistemul limfatic: adenopatiile hilare și mediastinale** se întâlnesc la trei sferturi (75%) dintre pacienți. Ganglionii periferici cei mai afectați sunt cei laterocervicali și supraclaviculari; ganglionii sunt relativ mobili, nedureroși, cu diametru variabil, atingând uneori 3-4 cm. Splenomegalia poate duce, rar, la fenomene compresive sau hipersplenism.
- **Afectarea cutanată (24%)** poate fi **nespecifică** (fără prezența de granuloame la biopsierea leziunilor cutanate): *eritem nodos, erupții de tip eritem polimorf sau vasculitic*; sau **specifică**, furnizând material cu leziuni granulomatoase la biopsie: *lupus pernio* (plăci purpurii la nivelul feței, degetelor, genunchilor), *noduli subcutanați*, *erupții maculopapulare*, *formarea de cheloide* pe cicatricile vechi. Unele leziuni pot fi desfigurante.
- **Sarcoidoza oculară (12%)** poate afecta orice parte a globului ocular sau calea optică. Cea mai frecventă este **uveita acută** manifestată prin vedere încețoșată, fotofobie, lăcrimare excesivă. **Uveita cronică** anterioară (iridociclita) poate evolua spre cataractă sau glaucom, iar cea posterioară (corioretinita) poate duce la dezlipire de retină și pierderea vederii. Alte manifestări posibile sunt conjunctivita granulomatoasă, afectarea glandelor lacrimale, afectarea pleoapelor sau a orbitei. **Keratoconjunctivita sicca** asociată cu infiltrația lacrimală, eventual cu poliartrită cronică, hipoaciditate gastrică și eczeme caracterizează *sindromul Mikulitz*. Întrucât afectarea oculară poate fi asimptomatică, pacienții trebuie urmăriți periodic prin control oftalmologic, având în vedere riscul de cecitate.
- **Sistemul osteoarticular**. Artrita acută la nivelul gleznelor, genunchilor, pumnilor și coatelor are rezoluție spontană, în cadrul sindromului Löfgren. Artrita cronică este mai frecventă la afroamericani și este însoțită de alte manifestări extratoracice. Afectarea osoasă (**0,9%**) se manifestă prin chisturi la nivelul oaselor mici, în general asimptomatice, asociate cu leziuni cutanate cronice.
- **Sarcoidoza cardiacă**: diagnosticul clinic se pune rar, la **5-10%** dintre pacienți, pornind de la simptome sau de la tulburările electrocardiografice asimptomatice (în principal tulburări de ritm și de conducere). Tardiv, în evoluția fibrozei pulmonare survine afectarea cordului drept.
- **Afectarea hepatică (18%)** este adesea asimptomatică, manifestându-se doar prin **creșterea enzimelor hepatice**.
- **Neurosarcoidoza (5%)** poate afecta orice zonă a sistemului nervos, având predilecție însă pentru baza craniului. Cea mai frecventă este afectarea nervilor cranieni, în special a nervului facial (pareză de tip periferic, cu debut brusc), dar și a nervilor optici, oculomotori, acustici etc. sau a chiasmei optice. La nivelul sistemului nervos central pot apărea: afectare hipotalamo-hipofizară, encefalopatie, mase solitare intra-/extraaxiale, meningită, afectare cerebeloasă,

a măduvei spinării, iar la nivelul sistemului nervos periferic: neuropatii periferice sau radiculopatii.

- **Sarcoidoza musculară** se poate prezenta ca formă miopatică sau ca formă nodulară cu noduli multipli, palpabili; trebuie exclusă miopatia cortizonică.
- **Sarcoidoza căilor aeriene superioare** se manifestă ca orice afecțiune nazală, sinusală sau laringiană cronică.
- **Afectarea digestivă** este rară, dar poate fi afectat orice segment, începând de la nivelul limbii până la nivel rectal; pancreatita granulomatoasă poate duce la insuficiență exo- și endocrină.
- **Afectarea parotidiană** asociată febrei, paraliziei faciale și uveitei anterioare caracterizează *sindromul Heerfordt*, care are prognostic favorabil.
- **Anomaliile hematologice** se datorează infiltrării granulomatoase a măduvei osoase, hipersplenismului sau modificărilor auto imune.
- **Aparatul urinar (5%)** poate fi afectat direct prin prezența granuloamelor (nefrită interstițială granulomatoasă, glomerulonefrită), din cauza anomaliilor metabolismului fosfocalcic cu nefrocalcinoză sau urolitiază sau prin compresia ureterelor de către adenopatiile retroperitoneale.
- **Metabolismul fosfocalcic:** hipercalcemia și hipercalcemia sunt determinate de creșterea absorbției intestinale de calciu și creșterea resorbției osoase, produse de sinteza inadecvată de calcitriol extrarenal. Această sinteză se datorează a-hidroxilazei secretată de macrofagele alveolare și celulele epitelioide și are variație sezonieră (crește vara din cauza expunerii la soare).
- **Manifestările endocrine.** Diabetul insipid se datorează afectării hipotalamo-hipofizare; tiroidita, nodulii tiroidieni sau afectarea suprarenală sunt rare.
- **Aparatul genital.** Se pot detecta granuloame asimptomatice ovariene, uterine sau tumori mamare. Afectarea testiculară sau epididimală este rară, dar poate duce la orhiectomie, din cauza suspiciunii de neoplasm testicular.

Sindroame clinice întâlnite în sarcoidoză

- **Sindromul Löfgren** constă în asocierea sarcoidozei acute cu eritemul nodos, febra, poliartrita migratorie și irita.
- **Sindromul Heerfordt-Waldenström** este o combinație de febră, hipertrofie parotidiană, uveită anterioară și paralizie a nervului facial.
- **Sindromul Mikulicz** este format din asocierea afectării sarcoidozice a glandelor parotidiene, submandibulare, sublinguale și lacrimale.

Explorările paraclinice

Radiologia toracică reprezintă elementul principal de la care pleacă diagnosticul de sarcoidoză pentru majoritatea bolnavilor.

60-70% din pacienți au modificări radiologice pe radiografia toracică. Cel mai frecvent se observă adenopatii hilare bilaterale (*modificări tipice*) însoțite sau nu de leziuni în parenchim de tip micronoduli și infiltrate.

În funcție de anomaliile radiografiei toracice s-au descris 4 stadii evolutive: stadiul 0 - radiografie toracică normală; stadiul 1 - adenopatie hilară/mediastinală; stadiul 2 - adenopatie plus infiltrate parenchimatoase nonfibrotice; stadiul 3 - numai infiltrate parenchimatoase nonfibrotice (fără adenopatie); stadiul 4 - semne radiologice de fibroză/modificări chistice.

Această clasificare rămâne controversată: există discordanțe între aspectul radiologic și aspectele clinice, funcționale, bronhologice etc. Pe de altă parte, radiografia nu discriminează bine între leziunile interstițiale reversibile și cele ireversibile. Încercările de a folosi explorarea funcțională respiratorie sau tomografia computerizată în clasificarea sarcoidozei nu au avut însă succes, neadăugând elemente prognostice suplimentare.

Clasificarea pe criterii radiologice are avantajele de a fi universal cunoscută, asigurând ușurința comunicării și de a reprezenta un ghid general asupra prognosticului. *Aspecte radiologice atipice* se pot întâlni la un sfert dintre pacienți: adenopatii hilare unilaterale (în general, stângi), macronoduli, arii de consolidare, afectare pleurală, leziuni cavitare,

calcificarea adenopatiilor și atelectazie.

Tomografia computerizată (TC) contribuie la evaluarea extinderii leziunilor și la stabilirea prognosticului: micronodulii cu distribuție bronhovasculară și subpleurală au potențial mare de reversibilitate, distorsiunile arhitecturale, imaginile în fagure de miere sau reticulare caracterizează fibroză pulmonară ireversibilă, iar imaginile de sticlă mată pot avea evoluție variabilă. TC confirmă prezența adenopatiilor mediastinale sau intraabdominale, afectarea hepatică sau splenică, leziunile pulmonare atipice. Nu este necesară de rutină în sarcoidoză, fiind indicată în cazuri speciale: radiografii atipice, clinică atipică, detectarea bolilor asociate și a complicațiilor (bronșiectazii, aspergilom, emfizem de tracțiune, infecții sau neoplasme).

Scintigrafia cu Galiu este utilă pentru determinarea extinderii și distribuției leziunilor inflamatorii, substanța fiind captată de celulele mononucleare; este pozitivă la 65% dintre pacienți și corelează slab cu afectarea clinică, radiologică sau funcțională. Sensibilitatea nu este mare: se acumulează și în leziunile neoplazice, în pneumonii sau PID, de aceea nu este recomandată decât în cazuri selecționate. Există două modele-uri distinctive ale captării în sarcoidoză, cu specificitate foarte mare: captarea intratoracică (în ganglionii limfatici), asemănătoare literei grecești lambda, și captarea simetrică în glandele lacrimale și ganglione, aspect „panda”.

Testele funcționale respiratorii sunt indispensabile pentru evaluarea funcției pulmonare în momentul diagnosticului, stabilirea criteriilor de tratament, depistarea formelor severe sau atipice (stenozele de căi aeriene, afectarea vasculară izolată) și aprecierea evoluției sau prognosticului.

Cea mai frecventă anomalie funcțională este scăderea volumelor pulmonare. Scăderea capacității vitale corelează cu scorul histopatologic global (încărcătura de granuloame, inflamația interstițială). Alterarea difuziunii alveolo-capilare apare precoce, se întâlnește și la pacienții fără leziuni radiologice interstițiale și se poate datora alveolitei, fibrozei, afectării vasculare sau anemiei.

O treime dintre pacienți pot avea disfuncție ventilatorie obstructivă, care nu corelează cu fumatul. Obstrucția poate fi localizată în căile aeriene mari (din cauza granuloamelor endobronșice sau compresiei extrinseci produse de adenopatii) sau în căile aeriene mici (din cauza granuloamelor peribronșice sau distorsiunilor produse de fibroză). Hipereactivitatea bronșică nespecifică se întâlnește în proporție mai mare ca în populația generală.

Examenul bronhoscopic surprinde cel mai frecvent prin lipsa sau discreția manifestărilor endoscopice, față de amploarea anomaliilor radiologice.

Masele ganglionare se mulează în jurul bronhiilor, examenul endoscopic evidențiind fenomene compresive discrete, în comparație cu dimensiunea adenopatiilor. La nivelul mucoasei bronșice pot apărea granulații sifilice, ectazii capilare sau fenomene infiltrative. Biopsiile de mucoasă bronșică, fie din zonele în care există modificări, fie din pintenii de bifurcare, pun adesea în evidență granuloame sarcoidotice.

Biopsia de mucoasă bronșică poate fi pozitivă chiar dacă mucoasa este aparent normală.

Lavajul bronhioloalveolar. Aspectul caracteristic pentru sarcoidoză este creșterea numărului total de celule (alveolită), din cauza creșterii numărului de limfocite (absolut și relativ), cu raportul crescut între cele două populații limfocitare T: CD4 (helper/inducer) și CD8 (suppressor/citotoxic). *Limfocitoza* în LBA se întâlnește la 80-90% dintre pacienți.

Raportul populațiilor limfocitare CD4/CD8 nu este nici el foarte specific pentru sarcoidoză, putând fi crescut și în alte boli. Valoarea peste 3,5 are o sensibilitate de 52% și o specificitate de 94% pentru sarcoidoză, ceea ce înseamnă că rămân nediatectate aproape jumătate din cazuri, dacă se ia în considerare doar acest criteriu de diagnostic. Un raport > 6 este considerat 96% specific pentru sarcoidoză, iar CD4/CD8 > 10 este considerat 100% specific pentru această boală.

Angiotensin-convertaza serică (ACS) are specificitate mică pentru sarcoidoză, nivelul ei fiind crescut și în alte granulomatoze, limfoame, micobacterioze, pneumoconioze, fibroză pulmonară idiopatică, berilioză etc. **Nivelul seric crescut** la 60% dintre pacienții cu sarcoidoză, se corelează cu masa totală a granuloamelor (care o secretă), dar și de factori genetici. Valoarea ACS în momentul diagnosticului nu are valoare prognostică și nu corelează bine cu evoluția altor parametri după tratament (ex. a funcției pulmonare). Este folosită pentru urmărirea evoluției la pacienții la care a fost crescută inițial, în special la cei cu afectare extrapulmonară.

Testele biologice arată semne de inflamație nespecifică (VSH crescută, creșterea proteinei C reactive) sau expresia mecanismelor patologice (hipergammaglobulinemie, limfopenie sanguină cu scăderea numărului de limfocite CD4, prezența de complexe imune circulante).

Reacția negativă la tuberculină este explicată prin deprimarea hipersensibilității întârziate, din cauza “compartmentalizării limfocitare”.

Testul Kveim este cel mai specific test pentru sarcoidoză, dând rezultate fals pozitive la doar 0,7-2% dintre subiecții sănătoși. Are o sensibilitate de 70-90% în sindromul Löfgren și de 43% în stadiul III.

Este însă dificil de preparat și standardizat; în plus, i se reproșează posibila transmitere de agenți infecțioși, având în vedere că se folosește un extract de țesut uman. Examinarea histologică după 4-6 săptămâni a zonei în care s-a făcut inocularea suspensiei de țesut sarcoid, relevă la pacienții cu sarcoidoză formarea de granuloame specifice.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul trebuie să urmărească mai multe scopuri:

- obținerea confirmării histologice,
- evaluarea extinderii și severității bolii,
- evaluarea stabilității sau a progresiei, precum și stabilirea nevoii de tratament.

Obținerea confirmării histologice se poate face prin bronhoscopie (biopsii bronșice sau/și transbronșice) sau prin biopsierea altor organe afectate (adenopatii periferice, leziuni cutanate etc.), în funcție de accesibilitate. Dacă aceste intervenții sunt negative, se recurge la mediastinoscopie (dacă există ganglioni afectați în mediastin), la chirurgie toracică videoasistată sau la biopsie pulmonară deschisă.

Sunt însă pacienți care refuză biopsia sau la care aceasta nu este posibilă, din cauza afectării pulmonare prea severe. La aceștia, *asocierea tabloului clinic și radiologie* asigură acuratețea diagnosticului la 90-98% dintre cazurile cu tip I radiologie, la 52% în tipul II și la 23% în tipul III.

Diagnosticul de sarcoidoză este foarte probabil în câteva situații:

- în sindromul Löfgren
- la pacienții cu adenopatii hilare bilaterale și paratraheală dreaptă asimptomatice cu examen clinic normal
- când scintigrafia cu Galiu arată captare specifică
- când $CD4/CD8 > 10$ în LBA.

În aceste cazuri, decizia de a obține țesut pentru biopsie poate fi amânată, dacă pacientul este urmărit riguros lunile următoare (și dacă acesta poate trăi cu incertitudinea diagnostică).

Rezoluția spontană în perioada de urmărire confirmă diagnosticul de sarcoidoză. Mulți autori insistă însă asupra obligativității obținerii biopsiei, chiar și în aceste cazuri.

Evaluarea extinderii și severității bolii trebuie adaptată la prezentarea inițială, incluzând teste de rutină necesare în momentul diagnosticului și teste necesare fiecărei manifestări extrapulmonare în parte.

Evaluarea activității bolii: s-au propus mai multe teste clinice, radiologice sau serologice ca markeri pentru activitatea sarcoidozei; nici unul nu a dat rezultate mulțumitoare. Importanța care s-a acordat în trecut stabilirii gradului de activitate a bolii nu mai pare valabilă astăzi, după ce studiile au arătat că boala “activă” înseamnă doar prezența inflamației, care poate fi complet reversibilă chiar spontan, fără a avea deci corelații prognostice sau să implice obligatoriu administrarea unui tratament. Cei mai importanți indici ai disfuncției pulmonare rămân *modificările în timp* ale stării clinice, ale radiografiei toracice și ale funcției pulmonare.

Diagnostic diferențial

Posibilitatea afectării fiecărui organ sau țesut face ca lista bolilor urmărite pentru diferențierea de sarcoidoză să fie enormă și să necesite o abordare multidisciplinară.

Cele mai frecvente afecțiuni care trebuie diferențiate de sarcoidoză în stadiul I sunt: limfoamele, neoplasmelor cu localizare mediastinală, tuberculoza ganglionară mediastinală, anevrismele vaselor mari.

În stadiile II sau III, trebuie considerate pentru diagnosticul diferențial: fibroză pulmonară idiopatică, pneumoconiozele, tuberculoza pulmonară, alveolita alergică extrinsecă, neoplasmelor primare sau metastatice, limfangita carcinomatoasă, limfoamele, leucemiile.

Diagnosticul este sugerat de elementele clinice însoțitoare, de examenul bronhoscopic, de LBA și ACS, de examenul de spută sau de modificările hematologice. În toate cazurile, examenul histopatologic este esențial pentru diagnostic.

Tratamentul

Tratamentul sarcoidozei are drept *obiective* suprimarea simptomatologiei și prevenirea dezvoltării fibrozei, prin combaterea reacțiilor inflamatorii și granulomatoase. În absența unui tratament etiologic, obiectivele enunțate pot fi realizate cu *medicația antiinflamatoare și imunosupresoare*.

Corticosteroizii rămân tratamentul de elecție pentru sarcoidoza progresivă sau persistentă, pulmonară sau extrapulmonară.

Deși nu există studii randomizate controlate, se știe deja că răspunsul este favorabil pe termen scurt la majoritatea pacienților simptomatici, cu ameliorarea simptomelor, a aspectului radiologic, a funcției pulmonare și a markerilor biochimici. Pe termen lung răspunsul este mai puțin clar, recăderile apărând la 30-70% dintre cei care au încheiat un tratament steroidic oral. Nu există, până în prezent, date decisive care să ateste efectul steroizilor împotriva dezvoltării leziunilor ireversibile, pulmonare sau extrapulmonare. Întrucât o proporție însemnată de cazuri evoluează spontan către resorbție, este dificil să se stabilească momentul optim pentru începerea sau stoparea tratamentului cu corticosteroid.

Inițierea tratamentului cu corticosteroizi ține cont de câteva criterii:

- extensia și severitatea bolii în momentul diagnosticului: simptomele/severitatea afectării pulmonare și extrapulmonare, tipul radiologie, afectarea funcțională
- evoluția în perioada de observare fără tratament punerea în balanță a beneficiilor tratamentului cu posibilele reacții adverse, ținând cont de patologii asociate.

O *perioadă de urmărire fără tratament* este recomandată la pacienții la care nu există motive de tratament urgent, cum sunt manifestările pulmonare sau extra pulmonare severe și recunoscute a avea prognostic rezervat (v. subcapitolele de aspecte clinice și prognostic).

Dacă în perioada de urmărire apar agravarea clinică, radiologică sau declinul funcției respiratorii, se impune începerea tratamentului steroizic. Recomandările internaționale sunt ca *doza de atac* să nu fie mai mare de 20 - 40 mg/zi de prednison sau echivalent (pentru sarcoidoza pulmonară). După 1-3 luni este necesară o evaluare a stării pacientului:

- cei care nu răspund după 3 luni de tratament corect este puțin probabil să răspundă la prelungirea terapiei;
- celor care răspund la tratament li se scade doza zilnică treptat sau sunt tratați în zile alternante, terapia urmând a fi continuată pentru minimum 12 luni, descreșterea dozelor trebuie ajustată în funcție de evoluție;
- tratamentul poate fi oprit, dacă pacientul este stabil timp de 6 luni la o doză mică (echivalentul a 10 mg prednison/zi);
- ocazional, pot apărea recăderi în timpul terapiei, necesitând revenirea la doza anterioară eficientă, cu scăderea ulterioară mai lentă a dozelor.

Cauzele eșecului corticoterapiei pot fi: diagnosticul incorect, non-complianța, dozajul inadecvat, leziunile ireversibile sau asociate (fibroză, bronșiectazii, micetoame, infecții recurente, neoplazii) sau rezistența corticosteroidă intrinsecă.

Administrarea alternativă, o dată la două zile, a unei doze duble, face posibilă scoaterea periodică a axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian de sub influența inhibitorilor a medicației cortizonice. Trecerea de la medicația zilnică la cea alternativă se face prin creșterea progresivă a dozei primei zile, pe măsura scăderii până la suprimare a dozei din cea de a doua zi.

Studiile care s-au ocupat de *corticoterapia inhalatorie* au obținut rezultate contradictorii. Folosirea steroizilor inhalatori alături de terapia orală în sarcoidoza pulmonară permite scăderea dozelor administrate per os.

Analiza puținelor studii privitoare la **tratamentele imunosupresive sau citotoxice** (hidroxiclorochină, pentoxifilină, metotrexat, azatioprină, ciclofosamidă, infliximab etc.) a arătat că nu se pot trage concluzii ferme asupra evoluției radiologice, funcționale sau clinice și că aceste medicamente par a avea un rol limitat și efecte adverse serioase. Ele rămân o alternativă doar la eșecul corticoterapiei sau pentru scăderea dozei de steroizi. Corticoterapia cu doze mici poate fi superioară tratamentelor alternative, mai ales că efectele ei adverse sunt destul de rare la doze mici/moderate.

Asocierea hidrazidei la corticoterapie, cu scop chimioprofilactic, constituie o măsură terapeutică inutilă.

Recomandările privind *monitorizarea pacienților* diferă în funcție de prezentarea bolii:

- pentru stadiul I radiologic, evaluarea la fiecare 3-6 luni este suficientă
- pentru stadiul II este nevoie de urmărire mai intensivă, la fiecare 2-3 luni
- toți pacienții trebuie urmăriți cel puțin 3 ani după încheierea tratamentului
- cazurile cu stadiul I persistent asimptomatic, care nu necesită tratament, trebuie urmărite anual
- stadiile II, III sau IV simptomatice trebuie tratate și evaluate timp nedefinit
- sarcoidoza extrapulmonară severă necesită urmărire pe termen lung, oricare ar fi stadiul radiologic
- recăderile fiind mai frecvente la pacienții tratați steroizic față de cei cu remisiune spontană, cei tratați trebuie urmăriți mult mai vigilenți.

Monitorizarea constă în evaluarea manifestărilor clinice și examenului fizic, examen radiologic toracic și explorare funcțională respiratorie. Sunt necesare și alte teste, în funcție de fiecare afectare extrapulmonară în parte.