

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

**Departamentul Medicină Internă
Disciplina de pneumologie și alergologie**

SARCOIDOZA

**Recomandări metodice
pentru studenți și rezidenți**

**Tipografia Print - CARO
Chișinău 2020**

CZU: 616.2-002.182-072/-073

Lucrarea a fost aprobată și recomandată pentru editare de către Consiliul de Management al Calității al IP USMF “Nicolae Testemițanu”

Proces verbal nr. 2 din 26 noiembrie 2019

Autori:

Victor Botnaru

Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplină de pneumologie și alergologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău; Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova; Om emerit

Diana Calaraș

Doctor în științe medicale, Asistent universitar, Disciplină de pneumologie și alergologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău;

Recenzenți:

1. Mircea Bețiu - dr.șt.med., conferențiar universitar, șef catedră Dermatovenerologie
2. Kulcițcaia Stela – dr.șt.med., conferențiar universitar, catedra Pneumoftiziologie

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Botnaru, Victor.

Sarcoidoza : Recomandări metodice pentru studenți și rezidenți / Victor Botnaru, Diana Calaraș ; Ministerul Sănătății și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de pneumologie și alergologie. – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. "Print-Caro"). – 44 p. : fig.

Referințe bibliogr.: p. 41 (5 tit.). – 50 ex.

ISBN 978-9975-56-825-8.

616.24-002(076.5)

B 73

Abrevieri

Th1/2	– Limfocite T helper ½
IL2/5/10	– Interleukina 2/5/10
INF γ	– Interferon gama
EBUS-TBNA	– Endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration (biopsie transbronșică ghidată cu ultrasunet endobronșic)
Vit.D	– vitamina D
HRCT	– computertomografie de rezoluție înaltă
RMN	– rezonanță magnetică nucleară
SNC	– Sistem nervos central
⁶⁷ Ga	– izotop de Galiu
¹⁸ FDG PET	– tomografia cu emisie de pozitroni cu fluordezoxiglucoza
VC	– capacitate vitală
TLC	– capacitate pulmonară totală
DLCO	– capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon
sACE	– enzima serică de conversie a angiotenzinei
LBA	– lavajul bronhoalveolar
ADN	– acide dezoxiribonucleic
CS	– corticosteroizi
AINS	– aintinflamatoare nesteroidiene
CSS	– corticosteroizi sistemici

CUPRINS

1. Motivație	5
2. Scopul lecției practice:.....	5
3. Obiectivele lecției practice:	6
4. Structura și conținutul lecției practice	7
4.1 Activitatea practică nr.1	7
4.2 Activitatea practică nr.2	7
4.3 Activitatea practică nr.3	8
4.3.1 Cazuri clinice.....	8
4.4 Activitatea practică nr. 4	13
4.5 Activitatea practică nr.5	14
5. Material suport pentru studiere și înțelegere	14
5.1 Definiția sarcoidozei	14
5.2 Aspecte epidemiologice ale sarcoidozei	14
5.3 Determinante etiologice în sarcoidoză.....	15
5.4 Elemente de patogenie a sarcoidozei	17
5.5 Caracteristici morfologice	18
5.6 Manifestările clinice în sarcoidoză	20
5.7 Aspecte de diagnostic.....	23
5.8 Diagnosticul diferențial în sarcoidoză	34
5.9 Particularități în conduita terapeutică a pacienților cu sarcoidoză	37
6. Sarcini de reflecție, probleme și exerciții aplicative	42
6.1 Întrebări de control și aprofundare.....	42
6.2 Teste de evaluare a cunoștințelor	42

1. Motivație

Sarcoidoza este definită ca o boală sistemică de genă neclară, ce afectează preponderent persoanele tinere și cele de vârstă medie, frecvent manifestată prin adenopatii hilare bilaterale, infiltrate pulmonare, leziuni oculare și cutanate etc.

Deși are o răspândire destul de neuniformă în toată lumea, este mai prevalentă în țările Scandinave, iar din totalitatea de pneumopatii interstițiale difuze, sarcoidoza este a II-a cea mai frecventă patologie, după fibroza pulmonară idiopatică.

Stabilirea diagnosticului de sarcoidoză necesită o abordare multidisciplinară, fapt adesea neglijat de clinicieni, iar, în consecință, pacienții sunt evaluați incomplet, uneori diagnosticați eronat și tratați empiric, motiv din care diagnosticul și managementul acestei afecțiuni reprezintă și până în prezent o provocare pentru medici.

În pofida creșterii accesibilității în ultimii ani la un spectru larg de tehnici de laborator și imagistice, determinarea activității, severității, precum și a tendințelor evolutive ale bolii este un domeniu plin de confuzii. Multe aspecte clinice ale sarcoidozei sunt caracterizate de o penie de elemente sugestive, ceea ce împovărează decizia terapeutică, întrucât tratamentul sarcoidozei, în lipsa unei etiologii clare, este orientat exclusiv spre consecințele procesului patologic. Imposibilitatea identificării cauzei ce determină apariția acesteia, manifestările clinice multifacetate, lipsa unui test diagnostic patognomonic, precum și incertitudinea privind evoluția bolii, necesită cunoștințe actualizate în conformitate cu ghidurile internaționale pentru o conduită optimă a pacientului cu sarcoidoză.

2. Scopul lecției practice:

Înșușirea aspectelor de bază privind etiologia, patogenia, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul sarcoidozei.

3. Obiectivele lecției practice:

La nivel de cunoaștere:

La finele lecției practice studenții vor fi capabili:

- să definească sarcoidoza
- să enumere factorii de risc asociați cu sarcoidoza
- să descrie patogenia sarcoidozei
- să numească formele clinice ale sarcoidozei
- să descrie principiile de tratament ale sarcoidozei

La nivel de abilități:

- să identifice în baza examenului fizic semnele sugestive pentru sarcoidoză
- să propună lista de investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului de sarcoidoză
- să identifice și să interpreteze semnele imagistice sugestive de sarcoidoză
- să cunoască criteriile în baza cărora se stabilește diagnosticul de sarcoidoză
- să cunoască algoritmul de diagnostic al sarcoidozei
- să prescrie tratamentul corect în funcție de forma clinică și de severitatea sarcoidozei

La nivel de atitudini și integrare:

- să înțeleagă importanța depistării, diagnosticării și tratamentului sarcoidozei
- să poată diferenția sarcoidoza de alte PID
- să elaboreze scheme de tratament în funcție de forma clinică și de severitate

4. Structura și conținutul lecției practice

Durata lecției practice: 80 min

Materiale necesare: tablă, markere, hârtie A4 pentru fiecare student, coli A1 pentru fiecare grup de studenți, stetoscop, material ilustrativ la temă, studii de caz, pacienți tematici.

4.1 Activitatea practică nr.1

Subiectul activității: Sarcoidoza generalități, definiții, epidemiologie

Metode utilizate: discuție frontală, brainstorming, brainwriting

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să conștientizeze importanța studierii sarcoidozei, să însușească modul ei de definire, factorii de risc.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va analiza, împreună cu studenții, principalele puncte de reper definiției, aspectele de epidemiologie, factorii de risc, precum și patogenia sarcoidozei, utilizând metodele de mai sus.

4.2 Activitatea practică nr.2

Subiectul activității: tabloul clinic al sarcoidozei

Metode utilizate: lucru în grupuri mici

Scopul activității: a ajuta studenții să identifice și să memoreze semnele clinice ale sarcoidozei.

Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza fiecărei grupe de studenți câte un pacient tematic. Studenții vor avea sarcina de a examina pacientul, colectând datele anamnestice, efectuând palpația, percuția și auscultația și să identifice acuzele și semnele clinice ale sarcoidozei și ale altor maladii concomitente. Vor urma discuții pe baza celor identificate și studenții vor stabili diagnosticul prezumptiv, iar

apoi vor propune un plan de investigații necesare pentru stabilirea diagnosticului definitiv.

4.3 Activitatea practică nr.3

Subiectul activității: Diagnosticul sarcoidozei

Metode utilizate: activitate individuală, studiu de caz

Scopul activității: a ajuta studenții să argumenteze diagnosticul de sarcoidoză.

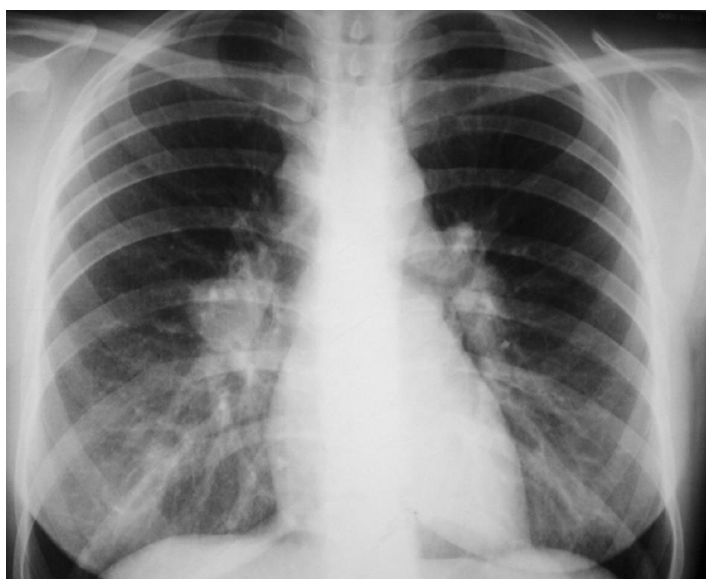
Durata activității: 20 minute

Structura și conținutul activității: studenților li se va repartiza fișele medicale (în funcție de disponibilitatea pacienților tematici) sau cazuri clinice ale pacienților pentru a putea face cunoștință cu rezultatele investigațiilor de laborator și imagistice. Vor urma discuții de interpretare a rezultatelor și studenții vor argumenta diagnosticul. Cazurile clinice vor fi analizate și se va răspunde la întrebări.

4.3.1 Cazuri clinice

Caz clinic Nr.1

O pacientă de 30 ani, fostă fumătoare 6 ani/pachet, anterior sănătoasă, relatează debutul bolii cu odinofagie, secreții nazale, tuse cu expectorație muco-purulentă, astenie generală, transpirații abundente, febră până la 38°C. A administrat antipiretice timp de 6 zile. Din cauza persistenței simptomelor, se adresează medicului de familie, care, suspectând o pneumonie, îi indică radiografia toracică.



febră până la 38°C. A administrat antipiretice timp de 6 zile. Din cauza persistenței simptomelor, se adresează medicului de familie, care, suspectând o pneumonie, îi indică radiografia toracică.

Peste cca. 1 săptămână de la debutul bolii, la simptomele



enumerate mai sus, s-au asociat osalgiile, artralgiile violente în articulațiile coxofemorale, genunchilor, coatelor, au apărut erupții cutanate, pe fundal de subfebrilitate persistentă.

Obiectiv: pe ambele gambe - erupții eritematoase, dureroase la palpare, edeme, mai pronunțat

perimaleolar. Adenopatie periferică nu s-a depistat. Hemoleucograma VSH =49 mm/h, ACS – 85U/L, proteina C reactivă - 32 mmol/l ureea, creatinina, glicemia, LDH, ASLO, FR, acidul uric, calciul seric – în limitele normale.

Examenul sputei la BAAR – negativ.

Intradermoreacția la tuberculină – negativă.

Funcțional – FVC – 92%, VEMS – 91%, VEMS/FVC – 82, RV – 109%, TLC – 102%, DLCO – 85%.

Întrebări:

1. Descrieți modificările de bază ale radiografiei toracice
2. Descrieți erupțiile cutanate prezentate în imagine
3. Stabiliți diagnosticul și argumentați.
4. Care este tactica de tratament?

Răspunsuri:

1. Limfadenopatie hilară bilateral (ganglionii limfatici se prezintă ca niște opacități în vecinătatea hilului cu contur ciclic) și paratraheală pe dreapta. Accentuarea desenului pulmonar în câmpurile pulmonare inferioare.

2. Eritem nodos situat în regiunea perimaleoalară, asociat de prezența concomitentă a unor papule pe dorsul plantei.

3. Considerând prezența adenopatiei hilare bilaterale în asocieră cu artralgiile și eritemul nodos, confirmat de un sindrom inflamator moderat și ACS majorată sugerează diagnosticul de sarcoidoză, în forma sa acută – sindrom Löfgren.

4. Tratament de primă intenție – AINS și repausul la pat. În caz de dureri articulare violente se vor administra doze mici de steroizi (cca 10mg/zi) pentru perioade scurte. Se va ține cont de faptul că sindromul Löfgren are un prognostic favorabil și se rezolvă spontan în cca 6-8 săptămâni, iar administrarea de steroizi sistemici frecvent se asociază cu recăderi.

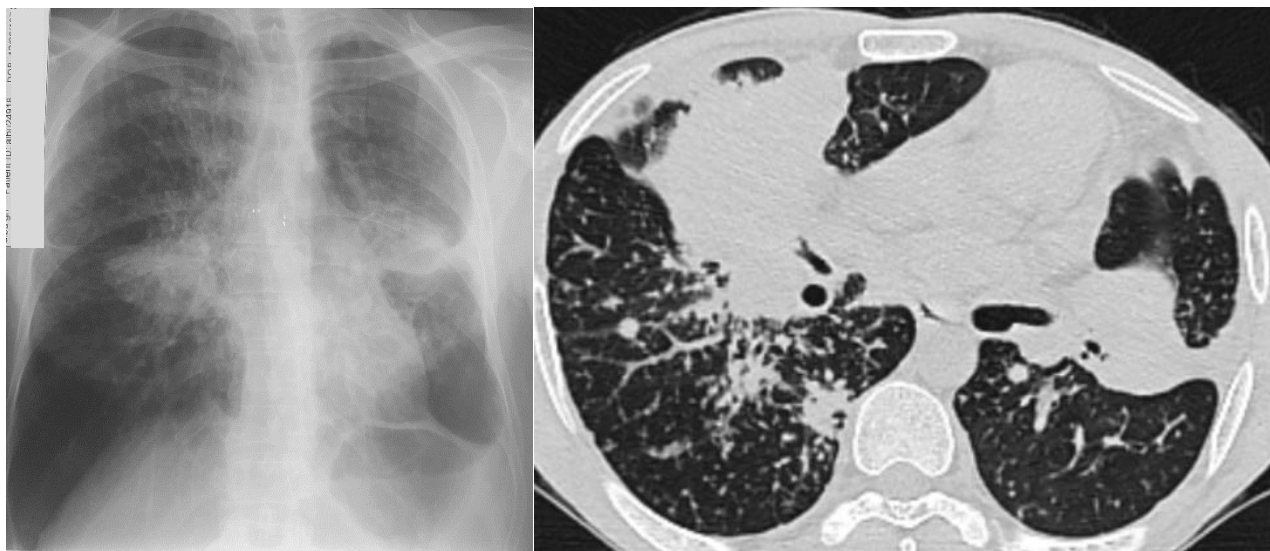
Caz clinic Nr.2

Bărbat de 42 ani, se adresează pentru febră 38,8°C; tuse, astenie, dureri articulare, pierdere ponderală marcată (cca 12 kg), cu debutul simptomelor de 2 luni.

Cu cca jumătate de an anterior, a fost internat pentru o colică renală și urolitiază bilaterală.

Obiectiv: constituție astenică, SaO₂ - 95%, tegumente curate, adenopatie periferică nu se detectează. Auscultativ pulmonar murmur vezicular diminuat bazal pe stânga, crepitații difuze bilateral.

Radiografia cutiei toracice și HRCT:



Funcțional - FVC- 49%; VEMS- 40%; VEMS/FVC- 67; RV- 165%, TLC- 82,7%, DLCO- 40,5%.

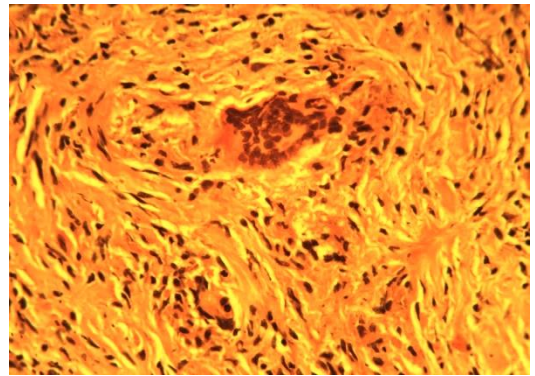
ECG – semne de interval QT scurtat.

Teste de laborator: VSH – 52 mm/h, ALAT, ASAT, bilirubina totală, uree, creatinina, glucoza - normale, Ca seric – 2,78 mmol/l; Ca urinar – 11,9 mmol/24 ore;

Sputa la BAAR, GeneXpert – negative

LBA – macrofage 75%, limfocite 22%, neutrofile 3%.

Biopsie transbronșică – fragment de țesut pulmonar cu unice granulome epitelioidale cu celule gigante Langhans.



Întrebări:

1. Descrieți modificările de la radiografia cutiei toracice
2. Care sunt modificările de la HRCT pulmonară?
3. Care este diagnosticul mai probabil?
4. Enumerați atingerile extrapulmonare depistate la pacient, precum și care investigație ar fi cea mai utilă în depistarea unimomentană a atingerilor extrapulmonare din sarcoidoză?
5. Care investigații sunt necesare pentru diagnostic? Care investigații sunt necesare pentru evaluarea severității și atingerilor de organe extrapulmonare?
6. Tactica de tratament cu argumentare.

Răspunsuri:

1. Sindrom radiologic diseminat – opacități nodulare și reticulonodulare, preponderent în câmpurile pulmonare medii bilaterale, focare nodulare în S1-S2 bilaterale, mai mult pe dreapta. Colecție pleurală în sinusul costodiafragmal stâng.

2. Opacități nodulare cu distribuție peribronhovasculară, zone de consolidare pulmonară cu nodulație în jur – semnul galaxiei sarcoidice. În mediastin - ganglioni limfatici majorați, indurați.
3. Sarcoidoză endotoracică stadiul II, hipercalcemie, hipercalciurie, cu afectare renală – nefrolitiază.
4. Hipercalcemie, hipercalciurie, nefrolitiază. PET/CT este investigația care depistează zonele de activitate inflamatorie/de captare intensă a glucozei și astfel evidențiază organele afectate de sarcoidoză.
5. Pentru diagnostic este necesară biopsia transbronșică (sau atunci când este cazul – piele, sau ganglion limfatic periferic) cu prezența granuloamelor epitelioides cu celule gigante Langhans, cu excluderea altor boli ce formează granuloame similare, ca tuberculoza (sputa la BAAR și GeneXpert negative, LBA la BAAR și GeneXpert – negative, intradermoreacția la tuberculină – negativă, colorația Zielh-Nielsen a piesei bioptice – negativă, PCR la *Mycobacteria tuberculosis* din piesa bioptică - negativă).

Pentru aprecierea severității necesară demonstrarea afectării funcției de organ, de aceea testele de screening vor include: ECG, EchoCG (pentru depistarea afectării cardiace), ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, bilirubina – pentru *screening*-ul afectării hepatice, în lipsa altor cauze de hepatită (de exemplu hepatitele virale), ureea și creatinina (*screening* al funcției renale), Ca seric și Ca urinar în urina de 24 ore – pentru determinarea tulburărilor de metabolism calcic, examenul oftalmologic – pentru depistarea afectării oculare, testele funcționale respiratorii cu aprecierea volumelor dinamice și a difuziunii gazelor – pentru determinarea severității afectării funcției pulmonare.

6. Se va iniția tratament cu 0,5mg/kg/zi prednisolon pentru o lună, după care doza se va micșora treptat până la o doză de menținere de 5-10mg/zi. Indicația tratamentului sistemic în acest caz este: afectarea pulmonară severă, hipercalcemia, hipercalciuria cu nefrolitiază.

4.4 Activitatea practică nr. 4

Subiectul activității: Diagnosticul diferențial al sarcoidozei

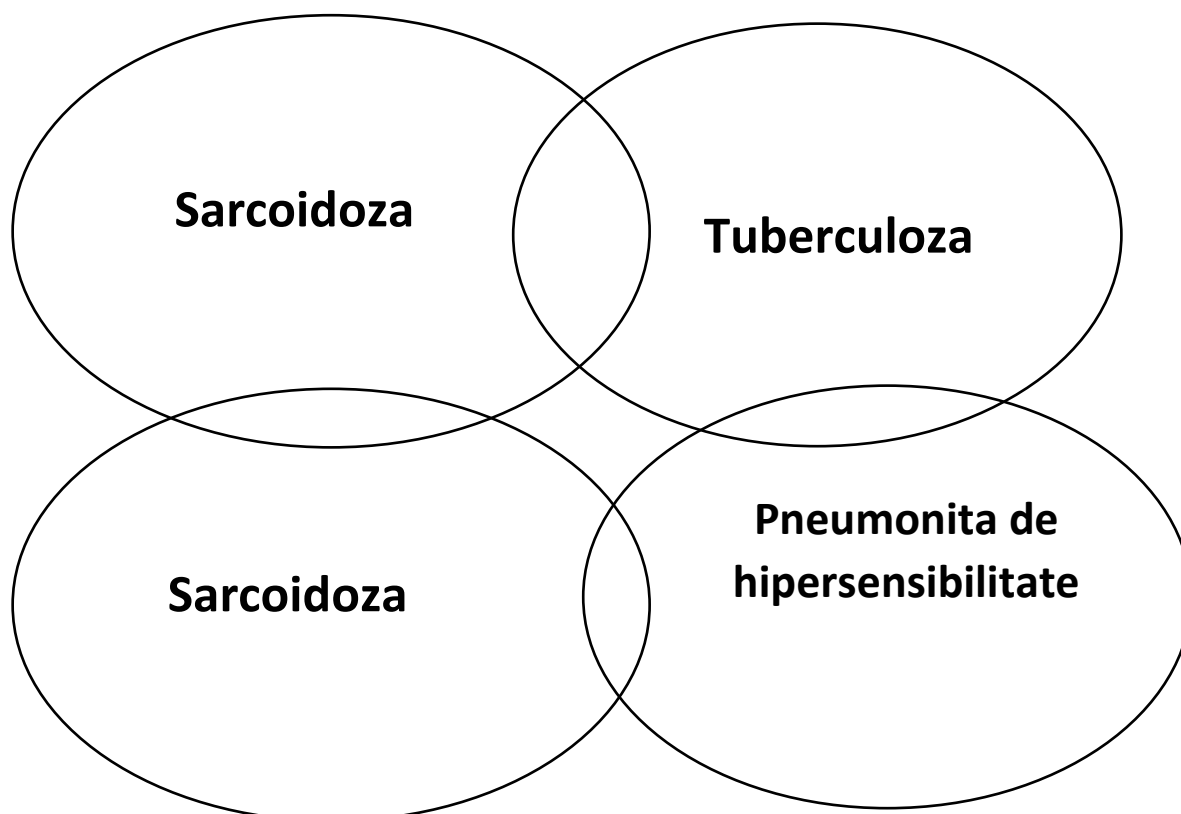
Metode utilizate: diagrama Venn

Scopul activității: această activitate va ajuta studenții să diferențieze sarcoidoza de alte pneumopatii, să identifice similitudinile și deosebirile.

Durata activității: 10 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va repartiza studenții în grupuri mici. Fiecărui grup i se repartizează o coală de hârtie A1, markere și sarcina de realizat. Ea constă din 2 cercuri care se intersectează. Zona de intersecție va fi completată cu semnele comune ale bolilor, iar cele laterale cu semnele distinctive.

Modele de diagrama VENN



4.5 Activitatea practică nr.5

Subiectul activității: Principiile de tratament, prognosticul și supravegherea medicală a pacienților cu sarcoidoză.

Metode utilizate: discuție frontală, discuție ghidată, brainstorming

Scopul activității: a ajuta studenții să prescrie tratament și să desfășoare o supraveghere medicală corectă a pacienților cu sarcoidoză

Durata activității: 10 minute

Structura și conținutul activității: profesorul va examina împreună cu studenții principalele aspecte tratament, grupurile de medicamente utilizate, indicațiile tratamentului.

5. Material suport pentru studiere și înțelegere

5.1 Definiția sarcoidozei

Sarcoidoza este o boală sistemică de genезă neclară, ce afectează preponderent persoanele tinere și cele de vârstă medie, frecvent manifestată prin adenopatii hilare bilaterale, infiltrate pulmonare, leziuni oculare și cutanate. Mai pot fi implicate ficatul, splina, ganglionii limfatici, glandele salivare, inima, sistemul nervos, mușchii, oasele și alte organe.

Diagnosticul de sarcoidoză se stabilește în baza aspectului clinicoradiologic susținut de prezența granuloamelor epitelioidе necazeificante. Necesari de exclusiuni reacțiile sarcoidice locale și granuloamele de cauză necunoscută.

5.2 Aspecte epidemiologice ale sarcoidozei

Sarcoidoza este o boală ce afectează în mod egal femeile și bărbații de toate rasele. În majoritatea cazurilor sunt afectate persoanele sub 40 ani, iar un al doilea vârf de incidență se remarcă la femeile aflate în perioada perimenopauzală.

Stabilirea exactă a incidenței și prevalenței sarcoidozei este o sarcină dificilă, dat fiind tabloul clinic oligosimptomatic la o mare parte din pacienți, astfel încât aceștia apar în vizorul medical de cele mai dese ori datorită controalelor radiologice profilactice.

La nivel Global o răspândire sporită a sarcoidozei a fost înregistrată în populația Danemarcei, în țările Scandinave și în SUA (la afro-americieni), unde prevalența constituie 64 cazuri la 100 000 populație, față de cea din peninsula Iberică, America Centrală și de Sud, Coreea de Sud și Africa, unde aceasta se situează sub 1 caz la 100 000 populație. În Federația Rusă, este raportată o incidență ce variază între 2 și 7 cazuri la 100 000 populație adultă și o prevalență de 22-47 cazuri la 100 000 populație. În România se estimează că prevalența ar constitui 40 cazuri la 100 000 populație. În Republica Moldova am putea estima o prevalență similară cu cea din statul vecin.

În pofida atingerii multiorganice a acestei boli, mortalitatea prin sarcoidoză atinge 5% , datorată, în special, insuficienței respiratorii cronice și atingerii cardiace.

5.3 Determinante etiologice în sarcoidoză

Deși sunt aproape 130 ani de la prima descriere a sarcoidozei, cauza acestei afecțiuni rămâne neelucidată. Cu referire la etiologia sarcoidozei pot fi descriși mai mulți factori, printre care sunt factorii infecțioși, de mediu și genetici.

Factorii infecțioși

Deși până în prezent nu a fost izolat nici un agent infecțios, există totuși anumite circumstanțe clinice și epidemiologice sugestive pentru originea infecțioasă. În favoarea acestei afirmații vin date ce evocă faptul că sarcoidoza ar fi o boală transmisibilă:

- cazurile de sarcoidoză achiziționată de la donator, la care sarcoidoza a apărut la recipientii de organe de la donatorii cunoscuți cu sarcoidoză, sau situația inversă, în care sarcoidoza a reapărut în grefa pulmonară intactă după transplant;

- studiile experimentale care au evidențiat apariția granuloamelor sarcoidice la animalele la care li s-au inoculat țesuturi originare de la pacienți cu sarcoidoză și dispariția acestui efect după autoclavarea biopstatelor, congelare la -20°C sau expunere la radiație;
- infiltrarea granulomatoasă a pielii după injectarea antigenului Kweim, un extract proteic din ganglionii limfatici sau din splina pacienților cu sarcoidoză, sau formarea de granuloame sarcoidice după injectarea lichidului filtrat de lavaj bronhoalveolar cu celule neviabile;
- detectarea antigenelor micobacteriene (mKatG) în țesuturile sarcoidice sau a antigenilor de leptospire, micoplasme, propionibacterii etc.;
- cazurile frecvente de sarcoidoză la indivizii ce contactează strâns fie într-o locuință sau comunitate.

Un alt argument în favoarea etiologiei infecțioase a sarcoidozei este și faptul că unele boli granulomatoase sunt induse de agenți infecțioși precum: micobacteriile, virusurile herpetice, histoplasma, treponema, coccidiomices, schistosoma, listeria, Rhodococcus spp., Cladophialophora spp. și agentul bolii Whipple.

Factorii de mediu

A fost observată o predilecție a sarcoidozei pentru anotimpul de iarnă și de primăvară. Această constatare sugerează un contact cu agentul etiologic (infecțios sau antigenic), ce are loc atunci când oamenii se află sau lucrează în spații închise, fapt impus de condițiile climaterice din anotimpurile respective.

Factorii genetici

Sarcoidoza este mai frecventă la afro-americi decât la europeoizi. De asemenea, sarcoidoza este întâlnită mai des la nord-europeni, în special în formele acute.

Majoritatea studiilor indică o incidență ușor majorată la femei.

Sarcoidoza familială este un fenomen întâlnit mai des la afro-americi. Factorii genetici ar putea fi incriminați în determinarea severității și

prognosticului bolii. Astfel, la populația japoneză s-a identificat faptul că gena DRw52 este asociată cu o boală autolimitantă, fără uveită.

5.4 Elemente de patogenie a sarcoidozei

Se postulează că anomaliile imunologice din sarcoidoză sunt generate de un antigen necunoscut, greu degradabil, sau de defectul mecanismelor de apoptoză a celulelor inflamatorii, fapt ce ar contribui la perpetuarea răspunsului imun, manifestat prin acumularea macrofagelor și limfocitelor T în focarul de inflamație.

Teoria imunologică actuală afirmă faptul că, inițial, monocitele din circuit ar fi recrutate la nivel pulmonar, unde preiau rolul de celulă prezentatoare de antigen (macrofag) cu rol de recunoaștere, fagocitare, procesare a antigenului, pe care apoi îl prezintă limfocitului T. Macrofagele activate, ulterior vor secreta citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-12) responsabile de transformarea limfocitelor spre subtipul Th1, precum și a TNF α și a factorilor de creștere fibroblastici. În funcție de profilul citokinic limfocitele Th sunt diferențiate în 2 subseturi: Th1 ce secretă IL-2 și INF γ – predominante în sarcoidoză, cu rol în dezvoltarea granulomelor; și Th2 – ce secretă IL-4, IL-5 și IL-10 – responsabile de activarea fibrobraștilor și de producerea colagenului, astfel încât virarea *pattern*-ului inflamator de la Th1 la Th2 se asociază cu evoluția spre fibroză. Citokinele secretate de Th1 contribuie la transformarea epitelioidă și în celule gigante multinucleate a macrofagelor, care și vor constitui marca morfopatologică a granulomului sarcoidic.

Ca și în oricare proces inflamator, mecanismele reparatorii sunt esențiale pentru rezoluția bolii. În sarcoidoză, însă, acestea pot determina 3 variante evolutive ale granulomului sarcoidic: se poate resorbi, poate persista, sau aceste mecanisme pot scăpa de sub control, contribuind la remodelarea ireversibilă a țesutului pulmonar prin substituire cu țesut fibros.

5.5 Caracteristici morfologice

Marca morfologică a sarcoidozei este granulomul sarcoidic, un granulom epitelioid necazeificant, compus din limfocite, celule epitelioid – expresia diferențierii înalte a monocitelor recrutate în focarul inflamator din circuit, precum și din celule gigante, provenite din fuzionarea celulelor epitelioid. Celulele gigante pot să conțină corpi asteroizi, corpi birefringenți și/sau corpi Schaumann. Zona centrală a granulomului este alcătuită predominant din limfocite CD4+, pe când celulele CD8+ se află la periferie.

Se disting 3 stadii de formare a granulomului:

- *stadiul proliferativ* – altfel fiind numit granulomul macrofagal, caracterizat de un granulom mai puțin compact, uneori conținând histiocite, limfocite și neutrofile;
- *stadiul granulomatos* – marcat de organizarea granulomului cu transformarea epitelioidă la centru, iar ulterior cu apariția și a celulelor gigante;
- *stadiul de fibroză și hialinizare*.

Necroza în aceste granuloame debutează periferic, iar apoi se extinde spre centru, finalizând cu fibroză completă și /sau hialinizare. Necroza prezentă în granulom, de obicei, este fibrinoidă sau de colicvație. Unii autori consideră că granuloamele necrotizante pot fi o variantă histopatologică a sarcoidozei.

Diagnosticul morfologic al sarcoidozei pulmonare se bazează pe următoarele criterii:

- prezența granuloamelor mici, bine structurate, înconjurate de o coroană de limfocite și fibroblaști;
- distribuția perilimfatică a granuloamelor - aranjamentul tipic al granuloamelor de-a lungul limfaticelor pulmonare, pleurei, septurilor, precum și de-a lungul vaselor și bronhiilor, este caracteristica morfologică cea mai utilă în recunoașterea sarcoidozei din rândul altor afecțiuni granulomatoase;

- excluderea altor cauze de inflamație granulomatoasă.

Data fiind similitudinea morfologică cu granuloamele din alte patologii, prezența granulomului epitelioid nu oferă certitudinea absolută pentru diagnosticul de sarcoidoză. Astfel, este necesar de diferențiat de o serie de afecțiuni granulomatoase în funcție de localizarea granuloamelor:

- depistate **în ganglionii limfatici regionali**, granuloamele pot semnifica o reacție sarcoidică peritumorală, întâlnită cu o frecvență de 8%, o infecție cu micobacterii tipice sau atipice, toxoplasmoză, un limfom Hodgkin sau non-Hodgkin;
- **granuloamele de la nivel pulmonar** pot sugera o boală infecțioasă: tuberculoza sau micobacterioza, afecțiuni fungice, infecția cu micoplasmă, pneumocist, sau una din afecțiunile neinfecțioase precum: pneumonita de hipersensibilitate, pneumoconiozele, granulomatoza cu poliangeită, ș.a.

Astfel că, identificarea granulomului epitelioid nu certifică sarcoidoza, dar în context anamnestic, al unor semne clinice și radiologice sugestive este un argument forte în favoarea acestui diagnostic.

Confirmarea histopatologică

Recomandările ATS/ERS/WASOG privind stabilirea diagnosticului de sarcoidoză prevăd confirmarea histologică obligatorie. Însă, anumite situații clinice sunt atât de specifice sarcoidozei, încât ar putea fi acceptate fără biopsie, cum ar fi sindromul Löfgren și sindromul Herfordt-Waldenström (parotidită, pareza nervului facial, uveită anterioară și febră). În restul cazurilor, se recomandă obținerea unei mostre de țesut patologic prelevat din organul afectat cel mai accesibil, cum sunt ganglionii limfatici periferici, pielea etc. De asemenea, este recomandată selectarea metodei cel mai puțin invazive de biopsiere.

Se consideră că ganglionii limfatici și pulmonii sunt organele cel mai frecvent afectate de sarcoidoză. Totodată, predilecția granuloamelor pentru structurile peribronhovasculare face ca bronhoscopia cu tehnicile asociate de prelevare a țesutului patologic să fie foarte utile pentru

confirmarea diagnosticului. Rata de succes a biopsiilor transbronșice poate fi cuprinsă între 40 și 90%, în funcție de numărul de piese bioptice obținute. Biopsiile de mucoasă bronșică cu aspect normal au o sensibilitate de 40-60%, iar atunci când există modificări endobronșice randamentul ar atinge 80-90%. Biopsiile de ganglioni limfatici mediastinali cu ghidare ultrasonografică (EBUS-TBNA), atunci când vin ca o suplimentare la procedurile clasice majorează randamentul. În cazul în care niciuna dintre aceste tehnici utilizate nu a fost informativă, este necesară mediastinoscopia sau biopsia pulmonară chirurgicală.

5.6 Manifestările clinice în sarcoidoză

Tabloul clinic este foarte variat și este în dependență de etnie, de durata bolii, de organul implicat, de extinderea bolii, precum și de gradul de activitate a procesului inflamator.

Circa 30-50% pacienți la momentul diagnosticării nu prezintă simptome. Aceasta explică de ce unele persoane aparent “sănătoase” devin pacienți în urma unui control radiologic de rutină.

La aproape 1/3 dintre pacienți pot fi identificate simptome ale unui sindrom inflamator: fatigabilitatea, subfebrilitatea, transpirațiile nocturne, pierderea ponderală și artralgiile.

Cea mai frecventă implicare de organ este cea pulmonară și a ganglionilor limfatici mediastinali. Astfel, simptomele cele mai exprimate sunt dispneea, tusea seacă și disconfortul toracic, frecvența acestora fiind observată de la 30% la 50% cazuri. Spre deosebire de alte PID, în sarcoidoză hipocratismul digital și crepitațiile sunt o constatare rară.

Spectrul atingerilor de organ în sarcoidoza extrapulmonară

Sarcoidoza extrapulmonară este un fenomen frecvent întâlnit, fiind constatată la jumătate dintre subiecți, în majoritatea cazurilor concomitent cu implicarea endotoracică, iar sarcoidoza extratoracică izolată în doar 2% cazuri.

Leziunile cutanate se întâlnesc la 25-30% pacienți cu sarcoidoză. Acestea din punct de vedere morfologic se clasifică în:

- *specifice* (cele la care biopsia evidențiază granuloame sarcoidice) ce cuprind un spectru larg de leziuni dermatologice: macule, papule, plăci, zone de hipopigmentare, noduli subcutanați, ihtioză, ulcere, pustule, eritrodermie ș.a., dintre acestea cele mai frecvente fiind papulele. Din aspect evolutiv, *lupus pernio* – sarcoidoza tegumentului feței, se pare că ar fi mai frecvent asociată cu un prognostic nefavorabil și leziuni pulmonare mai severe;
- *nespecifice* – reacție inflamatorie reactivă ce nu demonstrează granuloame. Cea mai expresivă manifestare nespecifică în sarcoidoză este eritemul nodos, prezența căruia în cadrul acestei afecțiuni se asociază de cele mai dese ori cu sindromul Löfgren. Se consideră că sindromul Löfgren se asociază în majoritatea cazurilor cu un prognostic favorabil, iar la femeile din perioada perimenopauzală – cu evoluția cronică a bolii.

Frecvența **afectării oculare** variază mult în funcție de populația de pacienți cercetată. Astfel, printre europenii și nord-americanii cu sarcoidoză, atingerea oculară este remarcată la 10-50% și este deosebit de des întâlnită la japonezi (50-90%). Specialiștii au remarcat faptul că uveita ar fi manifestarea oculară cea mai frecventă în sarcoidoză, întâlnită la 22–70% pacienți. Tipic se prezintă sub formă de irită sau iridociclită, pacienții acuzând vedere încețoșată, durere și înroșirea ochiului, deși cca.1/3 dintre cei cu uveită datorată sarcoidozei se pot prezenta asimptomatic. Frecvența afectării conjunctivei variază mult, implicând de la 6% la 40% subiecți, iar cca. $\frac{3}{4}$ dintre cazurile de afectare conjunctivală sunt prezente la momentul diagnosticării. Se consideră o manifestare rară în cadrul sarcoidozei cronice. Aceiași autori, remarcă afectarea glandelor lacrimale în 88% cazuri, atunci când este investigată prin scintigrafia cu $^{67}\text{Galiu}$, însă clinic s-ar manifesta doar la 15-28%, mai des fiind asimptomatică. Uneori, în rezultatul afectării glandei lacrimale, pacienții dezvoltă sindromul *sicca* ocular.

Prevalența atingerii hepatice din sarcoidoză este foarte variată, în funcție de metoda de depistare utilizată. Astfel, în studiile necroptice, granuloame sarcoidice hepatice au fost depistate în 50-65% cazuri, transaminazele hepatice în sarcoidoză - majorate la 35% pacienți, pe când semnele și simptomele clinice de afectare hepatică sunt semnalate la 5-15% pacienți.

Implicarea splinei a fost raportată între 10% și 50%, în funcție de metoda de examinare utilizată. Astfel, examenul fizic depistează splenomegalia în 5-14% cazuri, metoda radiologică poate evidenția afectarea lienală la 33-53% pacienți, iar biopsia – la 24-60% subiecți. În majoritatea cazurilor pacienții cu afectare splenică sunt asimptomatici. Splenomegaliile masive sunt semnalate în cca. 3% cazuri. Deși raportată mai rar, afectarea splinei poate cauza hipersplenism cu pancitopenie.

Ganglionii limfatici periferici majorați sunt depistați la cca. 30% pacienți și sunt o sursă bună pentru prelevarea materialului patologic. Totuși este de reținut că inflamația granulomatoasă exprimată doar în ganglionii limfatici regionali nu stabilește diagnosticul de sarcoidoză, deoarece în cca. 8% cazuri ar putea reprezenta o reacție sarcoidică peritumorală.

În sarcoidoză, ca rezultat al activității macrofagelor alveolare ce transformă Vit.D inactivă în formă hidroxilată, apar tulburări în metabolismul calcic, manifestate prin hipercalcemie, hipercalciurie, nefrolitiază și, posibil, insuficiență renală. Hipercalcemia în sarcoidoză variază între 2 și 63% cazuri, această variație fiind atribuită gradului diferit de expunere la soare, culorii pielii, aportului alimentar de calciu și factorilor genetici în populațiile studiate. Hipercalciuria este de 3 ori mai frecventă în sarcoidoză, iar neglijată, poate duce la nefrocalcinoză și în final la insuficiență renală.

Cu o incidență mult mai redusă, mai pot fi afectate și alte organe precum cordul (5% cazuri), sistemul nervos (până la 10%), sistemul osteoarticular, muscular, hematologic, genital etc.

Evoluția naturală a bolii

Evoluția și prognosticul bolii sunt în strânsă corelație cu modalitatea de debut, precum și cu spectrul de organe implicate. Un debut recent, cu tablou clinic fulminant este asociat cu forma acută de sarcoidoză, numită și **sindrom Löfgren**. Acesta întrunește triada: adenopatie hilară bilaterală, eritemul nodos și artritele/artralgiiile. Ponderea acestui sindrom printre pacienții cu sarcoidoză variază între 9% și 34% și frecvent are o evoluție autolimitantă. O altă variantă evolutivă, în care se regăsesc majoritatea pacienților cu sarcoidoză, este cea cu debut insidios, deseori oligosimptomatic, iar remisiunea este atinsă cu sau fără tratament pe parcursul a 2-3 ani de la diagnosticare, fără sau cu puține sechele postinflamatorii. Circa o treime dintre pacienți vor avea o evoluție cronică stabilă și doar o minoritate din aceștia vor demonstra o boală progresivă ce va duce la afectarea semnificativă a funcției de organ. Mai puțin de 5% dintre pacienți decedază din sarcoidoză datorită insuficienței respiratorii, implicării neurologice sau cardiace.

5.7 Aspecte de diagnostic

Rolul tehnicilor radiologice în diagnosticarea sarcoidozei endotoracice

Stabilirea diagnosticului de sarcoidoză se bazează pe aspectul clinic și radiologic sugestiv pentru sarcoidoză, susținut de un tablou morfologic ce evidențiază granuloame necazeificante. Deși este o boală multisistemică, afectarea pulmonară este dominantă, astfel încât rolul tehnicilor radiologice de evidențiere a leziunilor endotoracice este incontestabil.

Circa 90-95% pacienți cu sarcoidoză au radiografia toracică anormală, leziunile tipice fiind reprezentate de adenopatia hilară bilaterală. Adenopatia din sarcoidoză tipic este bilaterală, simetrică și non-compresivă. Cca. 95% dintre pacienți au adenopatie hilară bilaterală cu lărgirea concomitentă a ganglionilor paratraheali pe dreapta, mai rare fiind adenopatiile subcarinale (21%), localizate în mediastinul anterior (16%) sau în cel posterior (2%). Se consideră că adenopatiile solitare,

unilaterale, mediastinale, neînsoțite de adenopatia hilară bilaterală sporește probabilitatea de un diagnostic alternativ, cel mai probabil fiind limfomul.

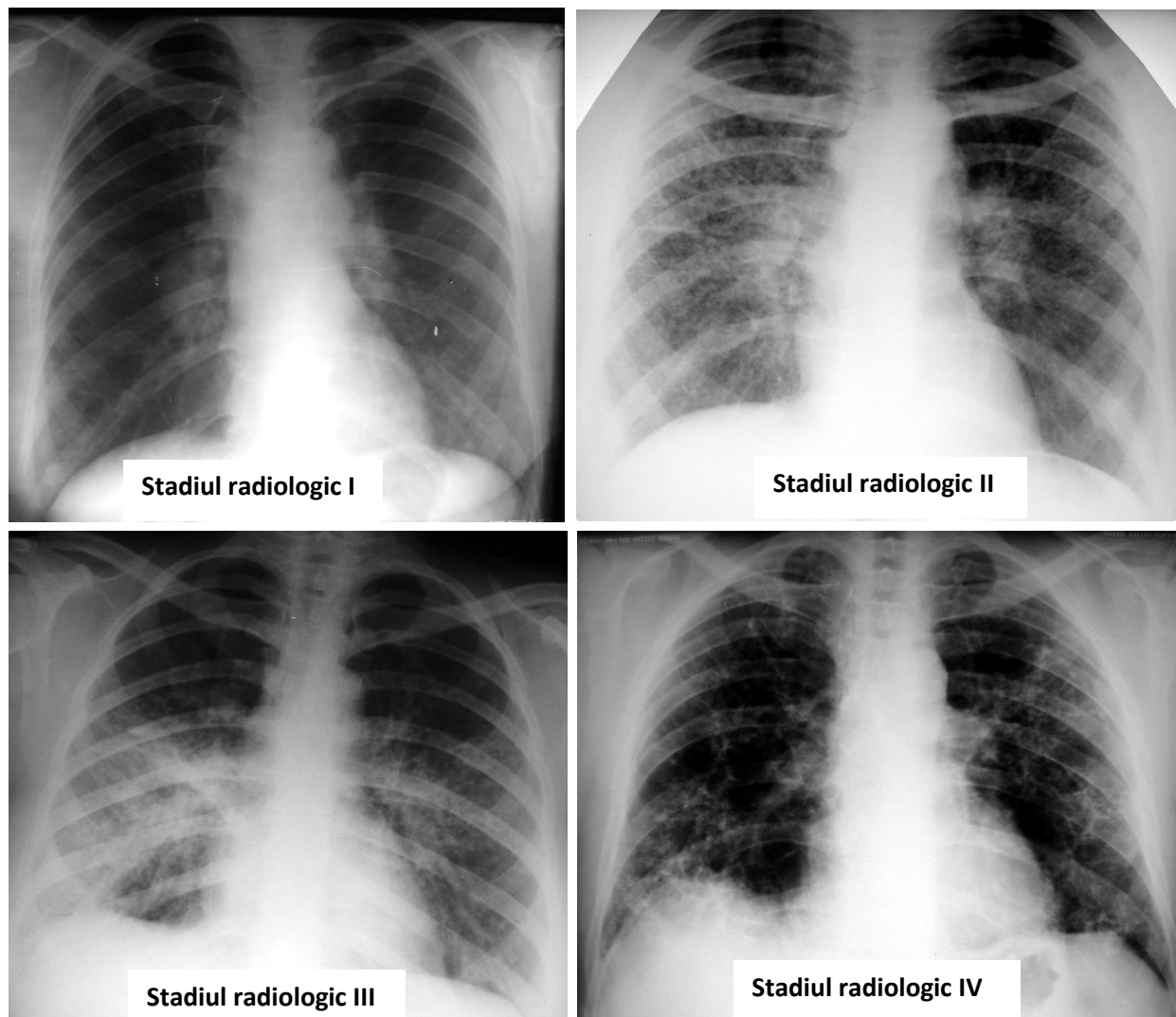


Figura 5.7.1 Stadiile radiologice la pacienții cu sarcoidoză după clasificarea lui *Scadding* .

Stadiul I este marcat de adenopatie hilară bilaterală – opacități cu contur ciclic bine delimitat (în imagine este prezentă și adenopatia paratraheală pe dreapta), fără leziuni pulmonare. **Stadiul II** –adenopatie hilară concomitent cu prezența leziunilor pulmonare. **Stadiul III** cuprinde cazurile cu opacități în câmpurile pulmonare, adenopatia lipsește. **Stadiul IV** – întrunește totalitatea modificărilor fibrotice datorate sarcoidozei.

Infiltratele parenchimotoase la radiografia toracică se întâlnesc în 25-50% cazuri, acestea fiind simetrice și bilaterale distribuite mai des

în regiunile centrale și în lobi superior, deși prezența opacităților în câmpul pulmonar inferior este posibilă. *Pattern*-ul infiltrației este unul tipic interstițial, mai frecvent fiind cel micronodular sau reticulo-micronodular. În caz de boală progresivă, tabloul radiologic este dominat de fibroza pulmonară, incluzând distorsionare arhitectonică, micșorarea volumului lobului superior cu rețracția hilului, mase pulmonare, benzi fibroase și bule, acestea fiind constatate preponderent la persoanele cu vârsta peste 50 ani. Totodată, sarcoidoza se poate prezenta și atipic. Dintre aspectele *atipice*, se enumără opacitățile macronodulare bine delimitate, consolidările alveolare, opacitățile în “sticlă mată”, opacitățile cu aspect tumoral, cavitățile, implicarea pleurei, precum și atelectazia pulmonară .

Cu mai multe decenii în urmă, *Scadding* a întrunit aspectul radiografic al pacienților cu sarcoidoză într-o clasificare (figura 5.7.1), utilizată până în prezent . Astfel, stadiul radiologic 0 reprezintă lipsa modificărilor la radiografia toracică, la un pacient cu sarcoidoză extratoracică; stadiul I – adenopatie hilară bilaterală; stadiul II – adenopatie hilară asociată leziunilor parenchimotoase; stadiul III – leziuni parenchimotoase fără adenopatie și stadiul IV – fibroză pulmonară. Se consideră că cei mai numeroși sunt pacienții cu stadiul I de boală, aceștia numărând circa 25-65%, stadiul II – 14-49%, stadiul III – cca. 10% și stadiul IV – doar 5%. Deși recomandările privind stabilirea diagnosticului de sarcoidoză prevăd confirmarea histologică în contextul unui tablou clinic și radiologic compatibil, uneori nu este posibil de obținut confirmare morfologică din cauza refuzului pacientului, fie biopsia comportă un risc sporit. Pentru aceste cazuri, putem utiliza rolul diagnostic al stadializării radiografice, care în stadiul I oferă o precizie a diagnosticului de 98%, în stadiul II – de 89%, metoda fiind mai puțin exactă în caz de stadiul III (52%) și, evident, stadiul IV .

Înafara rolului diagnostic, radiografia toracică mai posedă și aspectul prognostic. Astfel, stadiul I este cunoscut cu o incidență de 55-90%

de rezolvare spontană, în stadiul II, aceasta apare în 40-70% cazuri și în mai puțin de o treime dintre pacienții cu stadiul III, iar în stadiul IV, indiscutabil, resorbția spontană este imposibilă.

Deși sarcoidoza poate fi ușor recunoscută atunci când la radiografie se prezintă cu adenopatie hilară bilaterală, tomografia computerizată de rezoluție înaltă (HRCT) devine utilă în cazurile cu aspect mai puțin tipic patologiei în cauză. Spectrul leziunilor pulmonare la HRCT este extrem de variabil. Astfel, adenopatia mediastinală sau hilară este întâlnită cu o frecvență ce variază între 47% și 94% subiecți. Ganglionii limfatici majorați sunt de obicei bilaterali, frecvent localizați pe dreapta. Experții consideră că adenopatia în sarcoidoză este în mod caracteristic non-necrotică, necompresivă, iar în caz de boală persistentă, sunt descrise calcificările în “coajă de ou”. Cu referire la leziunile de parenchim pulmonar, HRCT are capacitatea tehnică de a delimita structurile situate sub limita de rezoluție a radiografiei toracice, dar cu toate acestea, poate avea și aspect normal la pacienții cu dovadă histologică de afectare pulmonară.

Printre leziunile HRCT caracteristice sarcoidozei (figura 5.7.2) sunt descrise opacitățile micronodulare cu distribuție tipică peribronhovasculară și perilimfatică, care sunt marca imagistică a afecțiunii, întâlnite la 80-100% pacienți, dar mai rar văzute în stadiul IV de boală. Opacitățile nodulare reprezintă conglomerate de granuloame, astfel încât aspectul HRCT oglindește distribuția histologică a acestora. Nodulii mici se pot aglomera în noduli mai mari de 10 mm și doar foarte rar pot forma cavități. Consolidările alveolare sunt zonele de atenuare sporită ce cauzează ștergerea limitelor peretelui bronhovascular, cu sau fără bronhogramă aerică. Uneori, la periferia acestor zone poate fi observat un halou constituit din opacități nodulare, formând așa numita “*galaxie sarcoidică*” (figura 5.7.3) .

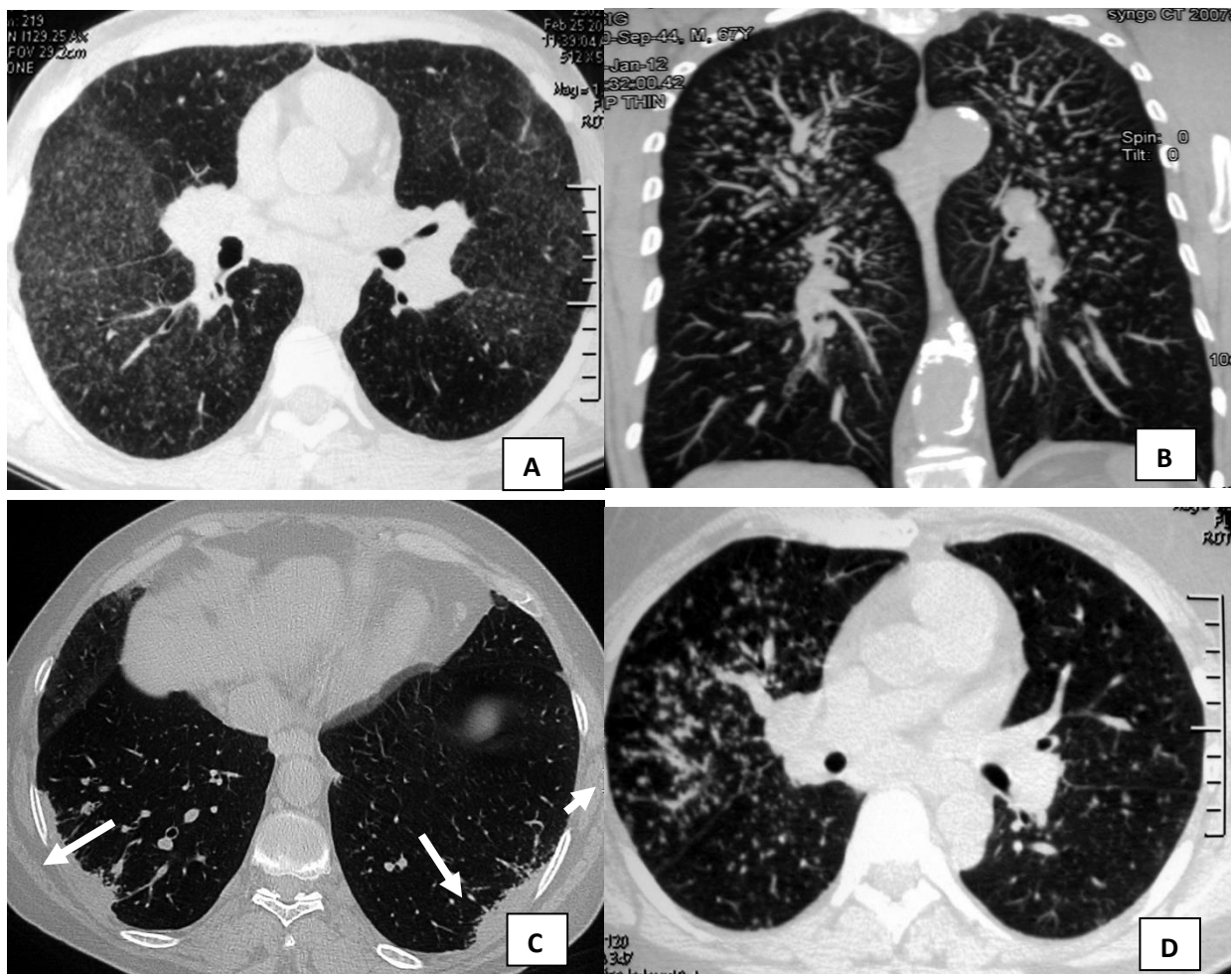


Figura 5.7.2 Spectrul de noduli pulmonari din sarcoidoză. Nodulii în sarcoidoză pot varia ca dimensiuni și răspândire: de la micronoduli dispuși uniform și difuz ce conferă aspectul de „sticlă mată” (A), la noduli cu contur bine delimitat (B). În mod tipic ei au o predilecție pentru structurile peribronhovasculare (D), zonele apicale și medii (B). Uneori, prin confluența mai multor granuloame sarcoidice localizate subpleural, se formează așa numitele „plăci pleurale” (C).

Septurile interlobulare îngroșate sau liniile septale au o incidență ce variază de la 26 la 89% în funcție de surse. Opacitățile liniare uneori se organizează sub aspect poligonal cu sau fără “sticlă mată”, mimând aspectul de limfangită carcinomatoasă.

Opacitățile în “sticlă mată” (figura 5.7.3) au fost raportate cu frecvențe variabile cuprinse între 16-83% și sunt mai caracteristice debutului bolii. Semnificația histologică a acestora este diferită din motiv că atât granuloamele, cât și leziunile fibrotice pot îmbrăca același aspect la HRCT .

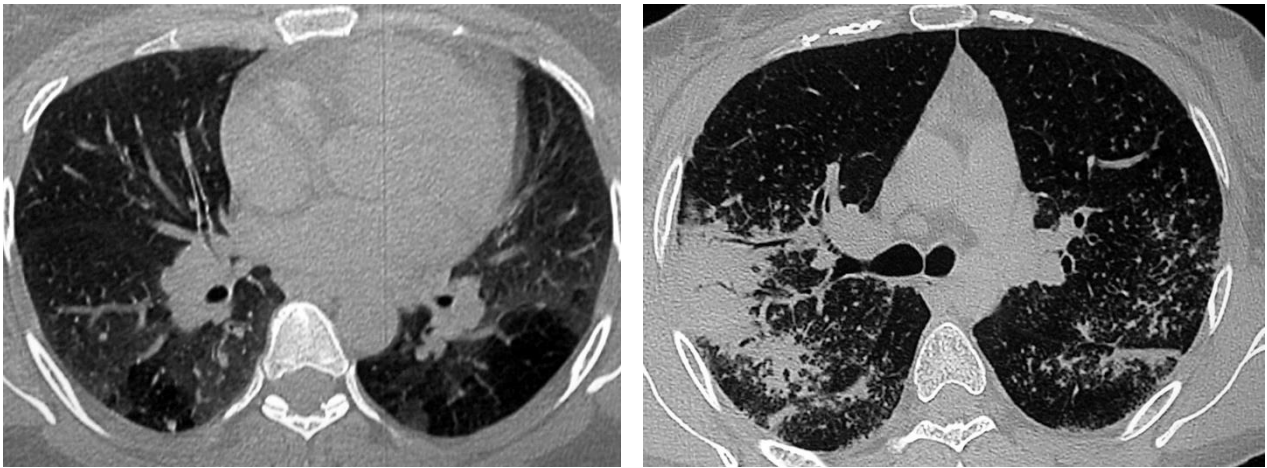


Figura 5.7.3 Pe stînga – zone de *air-trapping* la o pacientă cu stadiul I radiologic; Pe dreapta – zonă de consolidare pulmonară cu bronhogramă aerică, numită și “sarcoidoză alveolară”, ușor confundată cu o pneumonita organizantă, însă, cu marginile prost definite datorită multiplilor noduli adiacenți, evidențiind „galaxia sarcoidică”.

Dezorganizarea arhitectonicii pulmonare este o constatare invariabilă pentru pacienții cu stadiul IV și este raportată în 20-50% cazuri. Se manifestă prin dislocarea hilului, fisurilor, bronhiilor și vaselor. Bronșiectaziile de tracțiune, fagurele de miere, emfizemul paralezional și bulele sunt relativ rare în sarcoidoză.

Încarcerarea de aer se manifestă la HRCT ca zone de atenuare redusă cu aranjare mozaică. Aceste zone uneori se pot observa pe imaginile efectuate în inspir și sunt evidențiate la cele de expir, astfel încât *air-trapping*-ul la pacienții cu sarcoidoză la imaginile de expir este o constatare frecventă, și se întâlnește la 83-98% pacienți.

Printre manifestările HRCT *atipice* pentru sarcoidoză se enumără adenopatia unilaterală, găsită la 5% pacienți, în special la pacienții vârstnici. Mai frecvent aceasta semnifică prezența unei tuberculoze, metastaze regionale sau a unui limfom. Deși tipic non-compresivă, adenopatia ocazional poate comprima bronhiile adiacente, arterele pulmonare, vena cavă superioară, esofagul, nervul laringian recurent sau ductul toracic limfatic. Un alt *pattern* din rândul celor atipice este sarcoi-

doza alveolară, care poate mima pneumonita organizantă sau o malignitate. Cavitația, de asemenea este rar întâlnită în sarcoidoză, din acest motiv este necesar de exclus o eventuală infecție sau granulomatoza Wegener. Deși fibroza pulmonară este o manifestare a stadiului IV în sarcoidoză, totuși *pattern*-ul de “fagure de miere” este rar întâlnit și afectează preponderent lobii superiori și regiunile perihilare. Într-o serie mică de cazuri de sarcoidoză confirmată morfologic a fost descris “fagurele de miere” cu localizare în lobii inferiori și subpleural. Alte caracteristici HRCT atipice sunt opacitățile nodulare cu distribuție aleatorie sau centrilobulară, ce imită tuberculoza miliară și, respectiv, pneumonita prin hipersensibilizare, de asemenea a mai fost descris semnul haloului și al haloului inversat.

Implicarea pleurală în sarcoidoză este rară și poate fi o consecință a inflamației granulomatoase sau din blocarea canalelor limfatice septale interlobulare de către granuloame. Pleurezia la radiografie se întâlnește în mai puțin de 5% cazuri. Îngroșarea pleurală în sarcoidoză la circa 1/3 din pacienți, unde marea majoritate prezintă îngroșări pleurale și doar o parte mică din pacienți au pleurezie.

Alte tehnici imagistice utilizate în sarcoidoză

Rezonanța magnetică nucleară este rareori utilă în evaluarea parenchimului pulmonar, din cauza limitărilor tehnice. Cu toate acestea, RMN și-a găsit aplicarea în aprecierea leziunilor din alte organe, demonstrând o sensibilitate mai înaltă față de HRCT. Afectarea neurologică, cardiacă, musculară, de tract digestiv și genito-urinar sunt cele care beneficiază maximal de pe urma acestei investigații.

În sarcoidoza cardiacă, rezonanța magnetică are capacitatea unică de a furniza detalii anatomice, precum și de a estima funcția ventriculară globală și regională, iar contrastarea cu gadoliniu evidențiază distribuția granuloamelor în miocard, *pattern*-ul căreia diferă de cel dat de leziunile ischemice. Astfel, extinderea sectoarelor contrastate corelează cu severitatea bolii, în special, cu gradul de dilatare ventriculară, cu tulburările

funcționale, precum și cu prezența aritmiilor ventriculare. De asemenea, aceste zone de contrastare cu gadolinium mai posedă și o valoare predictivă, ce ține de regresarea sau de dispariția focarelor de inflamație sub tratament steroidian. Marele neajuns, este că nu poate fi utilizat la pacienți cu dispozitive implantabile, unele din ele incompatibile cu aparatul de RMN, frecvent necesare în caz de sarcoidoză cardiacă.

RMN cerebrală cu contrast nu este recunoscută drept o investigație de mare sensibilitate, de vreme ce se prezintă cu aspect normal la o treime dintre pacienții care în mod cert au sarcoidoză de sistem nervos, în special când leziunile țin de trunchiul cerebral și de nervii periferici. Deși, sarcoidoza de SNC rămâne nedetectabilă prin RMN în cazurile de afectare de nervi cranieni sau a sistemului neuroendocrin, această tehnică este considerată mai sensibilă față de HRCT, iar suplimentată cu contrastarea cu gadolinium rămâne tehnica imagistică de elecție în caz de suspexie de sarcoidoză a sistemului nervos. Din păcate, leziunile cerebrale depistate la RMN nu sunt patognomonice sarcoidozei, fiind greu distinse de tuberculoză sau tumori, însă, în context clinic sugestiv devin foarte informative. Asemeni RMN cardiace, are valoare predictivă, zonele de contrastare fiind asociate cu un răspuns bun la tratament.

Una dintre tehnicile imagistice utilizate pe larg în sarcoidoză, dar inaccesibilă la noi în țară, este scintigrafia cu ^{67}Ga , sensibilitatea metodei în depistarea sarcoidozei pulmonare variind de la 60 la 90%. Aspectul caracteristic al acumulării ^{67}Ga în sarcoidoză a fost descris ca semnul "lambda" și semnul "panda". Semnul lambda apare la acumularea simetrică de radioizotop în ganglionii limfatici parahilari, infrahilari și în grupul paratraheal pe dreapta și poate fi observat chiar și în caz de radiografie normală, pe când acumularea simetrică în glandele parotide, lacrimale și salivare cu captare normală în zona nazofaringiană conferă un aspect similar unei fețe de urs panda. Identificarea acestor *pattern-uri* scintigrafice ar putea evita necesitatea de confirmare morfologică.

Totuși, această metodă are anumite limitări, în special la evaluarea extinderii extrapulmonare din sarcoidoză, iar măsura în care reflectă activitatea bolii este incertă.

În ultimii ani, tot mai mult se utilizează ^{18}F FDG PET în sarcoidoză, datorită înaltei sensibilități și specificității a metodei în aprecierea gradului de extindere și a activității focarelor de leziune din sarcoidoză, fiind mai des utilizată în evaluarea sarcoidozei cardiace. Totuși, această metodă de investigații are o aplicabilitate redusă a PET, dat fiind costul înalt și expunerea excesivă la radiații.

Modificări funcționale în sarcoidoza endotoracică

Deși cu rol diagnostic limitat, explorarea funcțională are ca scop elucidarea gradului de afectare a funcției pulmonare din sarcoidoză, de vreme ce în cadrul acestei afecțiuni nu sunt rare situațiile, în care aspectul imagistic normal se asociază cu defecte ventilatorii semnificative și *vice versa*.

A fost stabilită a anumită asociere a frecvenței depistării anomaliilor funcției respiratorii cu stadiul bolii. Astfel, la pacienți cu stadiul I de boală tulburările ventilatorii sunt prezente la 20%, iar la cei ce prezintă opacități pulmonare (stadiile II-IV) acestea pot fi identificate în 40-80% cazuri. Printre tulburările caracteristice sarcoidozei este remarcată restricția, exprimată prin reducerea volumelor pulmonare (a VC și TLC). Astfel, $\text{VC} < 80\%$ poate fi înregistrată la circa 1/3 din pacienți. Totodată, frecvent este redusă și difuziunea gazelor (DLCO), dar nu atât de semnificativ ca în fibroza pulmonară idiopatică. Alterarea difuziunii, sugestivă pentru afectarea insterstițiului pulmonar, poate fi întâlnită la cca. 2/3 din cei cu radiografii anormale. Uneori, la acești subiecți, alterarea DLCO este unica tulburare funcțională constatată, deseori datorându-se fie afectării vasculare pulmonare prin compresia exercitată de adenopatiile mediastinale, fie de inflamarea vasculară pulmonară granulomatoasă, fie de anomaliile hematologice, sau de asocierea tulburărilor induse de fumat.

Frecvența obstrucției variază mult între 4 și 63%. În sarcoidoză, obstrucția poate avea mai multe nivele: la nivelul căilor aeriene superioare,

datorată leziunilor laringiene sau traheale determinate de granuloamele fibrozante, la nivelul căilor aeriene mari – datorată granuloamelor dezvoltate endobronșic sau compresiei extrinseci de adenopatia mediastinală; și la nivelul căilor aeriene mici – ca și consecință a formării granuloamelor peribronșice sau distorsiunii căilor aeriene din fibroză. Diminuarea indicelui Tiffeneau sub 75% este tulburarea ventilatorie cea mai frecventă, remarcată în toate stadiile de sarcoidoză, astfel încât în stadiul I – această anomalie a fost depistată la 45% pacienți, în stadiul II – la 53%, în stadiul III – la 77% și în 100% cazuri în stadiul IV. Importanța evidențierii obstrucției în sarcoidoză vine din faptul că se asociază cu morbiditate crescută, cu simptome respiratorii și risc mai înalt de mortalitate.

Aprecierea activității și extinderii bolii

Pentru evaluarea activității bolii, în calitate de marker au fost propuse multe teste clinice, radiologice sau serologice. Dintre toți indicatorii, semnele clinice de activitate, probabil, sunt cele mai de încredere. Astfel, prezența febrei, a semnelor de progresare, a uveitei, a eritemului nodos, a poliartralgiilor, a splenomegaliei, a adenopatiilor periferice etc. – sunt semne intens sugestive de boală activă.

Printre markerii biologici și funcționali de activitate a sarcoidozei au fost propuși: sACE majorată, agravarea funcțională respiratorie, hipercalcemia, limfocitoza din LBA, anomaliile testelor hepatice, receptorii pentru IL-2, determinate atât în ser, cât și în LBA; VSH crescut, proteina C reactivă. Totuși, în pofida acestei liste lungi de teste biochimice, în practica clinică se efectuează de rutină doar câteva dintre acestea. Cel mai utilizat marker biochimic în sarcoidoză este enzima de conversie a angiotenzinei din ser (sACE), produsă de celulele epitelioid activate și de către macrofagele din focarul de inflamație. Din acest motiv, se consideră că nivelul de sACE reflectă încărcătura granulomatoasă din sarcoidoză. Totodată, este incertă capacitatea sACE de reflectare a activității bolii, astfel încât nu au fost găsite diferențe între nivelele de

sACE la pacienții cu boală stabilă, față de cei la care aceasta progresează. Mai mult ca atât, concentrația angiotenzinconvertazei serice s-a dovedit a fi semnificativ mai joasă la pacienții cu sindrom Löfgren, considerat ca și varianta clinică de sarcoidoză cu cel mai înalt grad de activitate. Totuși, dozarea sACE pare a fi utilă la monitorizarea efectului tratamentului, de vreme ce nivelele înalte de acest marker se reduc în scurt timp de la inițierea corticoterapiei.

Lavajul bronhoalveolar (LBA) este o metodă sensibilă și specifică în evaluarea activității patologiei pulmonare. La momentul diagnosticării în sarcoidoză, lichidul de LBA evidențiază prezența alveolitei limfocitare la 90% de pacienți. În boala clinic activă, proporția de limfocite din lavaj este mai mare (în mediu de 40%) față de cei cu boala inactivă (în mediu 30%). Însă, în timp, valoarea prognostică a limfocitelor din LBA și cea de indicator al necesității în corticoterapie s-a dovedit incertă. Totodată limfocitoza din lavaj la debut este lipsită de valoare prognostică. Mai promițătoare pare să fie valoarea prognostică a numărului de neutrofile din lavaj, care ar fi indici de deteriorare clinică pe parcursul perioadei de supraveghere și de risc semnificativ mai înalt de necesitate în corticosteroizi.

Pentru evaluarea activității sarcoidozei, scintigrafia cu ^{67}Ga și-a demonstrat utilitatea datorită capacității de detectare a granuloamelor active, iar FDG PET s-a dovedit a fi și mai exactă. Aceste două tehnici sunt utile nu doar pentru aprecierea activității bolii dar și a extinderii acesteia, datorită sensibilității înalte în depistarea focarelor de inflamație. Desigur, pentru decizia de a iniția tratamentul mai relevantă este aprecierea severității și extinderii bolii. Însă, la pacienții cu stadiul IV, cu semne radiologice de fibroză, identificarea leziunilor active reziduale, potențial reversibile pe un fundal de fibroză este foarte importantă și ar putea constitui un criteriu pentru instituirea corticoterapiei.

Totuși, în pofida tuturor posibilităților tehnice imagistice și de laborator, în practica clinică de rutină, activitatea bolii se apreciază în

special în baza semnelor clinice: modalitatea debutului, persistența sau agravarea simptomelor, prezența leziunilor cutanate, precum și în baza modificărilor radiologice și funcționale progresive.

5.8 Diagnosticul diferențial în sarcoidoză

Majoritatea afecțiunilor posedă o marcă morfologică, astfel încât examinarea histologică are rol de investigație ce aduce diagnosticul definitiv. Din păcate, sarcoidoza este o excepție. Granuloamele din sarcoidoză nu dispun de vreo caracteristică morfologică unică ce le-ar deosebi tranșant de alte boli granulomatoase ca: tuberculoza, micobacterioza atipică, infecțiile cu micoplasmă, infecțiile fungice, reacțiile medicamentoase, pneumonita prin hipersensibilizare, pneumoconiozele, pneumonita interstițială limfocitară, infecția cu pneumocist, granulomatoza Wegener, limfomul ș.a. În pofida acestei liste impunătoare de boli granulomatoase, o radiografie toracică ce ilustrează adenopatia hilară bilaterală reduce lista de diagnostic diferențial la sarcoidoză, limfom, tuberculoză și infecții fungice. Astfel, într-un lot de pacienți cu adenopatie hilară bilaterală supuși mediastinoscopiei, cca. 99,95% au fost diagnosticați cu sarcoidoză, și doar în cazuri unice a fost stabilită tuberculoza și limfomul Hodgkin.

Reieșind din situația epidemiologică la noi în țară, unde actualmente se atestă o incidență deosebit de înaltă prin tuberculoză, efectuarea în practica clinică curentă a diagnosticului diferențial între sarcoidoză și cealaltă boală granulomatoasă – tuberculoza, se impune în mod obligatoriu.

Aspectul clinic în sarcoidoză cu puțin diferă de cel din tuberculoză, fiind marcat de manifestări generale nespecifice. Aspectul imagistic este deseori cel care orientează gândirea clinică în direcția unui sau altui diagnostic, iar cunoașterea leziunilor pulmonare tipice și atipice pentru sarcoidoză devine foarte utilă pentru diferențierea dintre aceste 2 entități. Astfel, adenopatia hilară bilaterală simetrică este întâlnită la cca.

85% dintre pacienții cu sarcoidoză și doar foarte rar (0,5-1%) în tuberculoza adultului, fiind frecvent întâlnită ca manifestare de tuberculoză pulmonară primară la copii. Infiltratele pulmonare (de cele mai dese ori opacități micronodulare) au distribuție perilimfatică caracteristică (la HRCT), situate preponderent în zonele medii parahilare și apicale și se întâlnesc la 25-50% pacienți cu sarcoidoză. În miliara din tuberculoză, opacitățile micronodulare au distribuție aleatorie. La fel caracteristic pentru infecția cu micobacterie este și aspectul de “copac înmugurit”, sugestiv pentru infecție bronhogenă, precum și prevalența înaltă a leziunilor pulmonare excavate.

În cazurile în care tehnicile uzuale de evidențiere a micobacteriei în spută nu au putut evidenția etiologia specifică a procesului pulmonar, incontestabilă devine importanța morfologului. Totuși, din cauza situației de epidemie prin TB la noi în țară, un clinician, ce obține rezultatul morfologic de granulom cu necroză cazeoasă la un pacient cu sindrom diseminat, va stabili diagnosticul de TB și, în cca. 80% din cazuri, va avea dreptate. Problema apare în cazul acelei minorități de pacienți, care vor fi diagnosticați eronat cu TB din cauza depistării acestor granulome considerate patognomonice pentru tuberculoză. Este de reținut faptul că un anumit grad de necroză cazeoasă se întâlnește și la pacienții cu sarcoidoză. În acest context, colorațiile Ziehl-Nielsen precum și aplicarea tehnicilor molecular de evidențiere a ADN-ului micobacteriei în țesut devine foarte utilă, acestea având o sensibilitate și specificitate foarte înaltă.

Tabloul clinic nespecific, dar și aspectul imagistic similar, frecvent impune diagnosticul diferențial al unui pacient suspectat de sarcoidoză cu pneumonita prin hipersensibilizare. Semnele clinice ce diferențiază aceste două entități sunt prezența tipică a crepitațiilor bazale bilaterale, precum și a hipocratismului digital, găsit frecvent în cazul alveolitei alergice cronice și doar ocazional în sarcoidoză. La fel, testele funcționale pulmonare demonstrează în mod caracteristic un defect restrictiv

cu capacitatea de difuziune redusă, modificări care pot dispărea în lipsa expunerii ulterioare la alergen. Marca histologică a pneumonitei prin hipersensibilizare este același granulom necazeificant, ce constă atât din limfocite, celulele epitelioide, precum și din celule plasmatică, necaracteristice pentru sarcoidoză. O altă trăsătură caracteristică este și prezența macrofagelor “spumoase” în interiorul alveolelor.

Aspectul imagistic tipic al pneumonitei prin hipersensibilizare este marcat de prezența opacităților în “sticlă mată” cu un anumit grad de atenuare mozaică și a opacităților centrilobulare. La fel ca în sarcoidoză, poate fi observată și adenopatia mediastinală (în cca.30% cazuri). Atunci când se asociază fibroza, HRCT de obicei demonstrează reticulație, precum și aspectul de plămân de „tobă”, precum și bronșiectazii de tracțiune, dar și fagure cu distribuție uniformă craniocaudală. Asemeni sarcoidozei, pneumonita prin hipersensibilizare se prezintă cu alveolită limfocitară în LBA, dar în număr mult mai are, însă, ceea ce le diferențiază este raportul CD4/CD8 majorat în sarcoidoză și mult micșorat în cealaltă patologie, precum și prezența mastocitelor și a celulelor plasmatică în alveolita alergică, dar necaracteristice sarcoidozei.

Datorită afectării tipice a ganglionilor limfatici, sarcoidoza necesită a fi diferențiată de bolile limfoproliferative ca limfomul Hodgkin sau non-Hodgkin. La fel ca sarcoidoza, în peste 85% cazuri limfoamele se prezintă cu adenopatie mediastinală, care, însă, mai rar apare simetrică și bilaterală, are o predilecție pentru mediastinul anterior și superior, deși, adesea se poate localiza și în regiunile hilare. Spre deosebire de sarcoidoză, ganglionii limfatici majorați în limfoame rar se prezintă cu calcificări, acestea fiind întâlnite în special la pacienții după o cură de radioterapie. Afectarea pulmonară în limfoamele primare este rară, atingând 5% dintre cazuri. Spre deosebire de sarcoidoză, opacitățile micronodulare nu sunt caracteristice limfoamelor, acestea adesea fiind marcate de zone de consolidare sau noduli pulmonari similari cu cei din

metastazele pulmonare. Diagnosticul definitiv este stabilit în baza examenului morfologic cu imunohistochimie.

5.9 Particularități în conduita terapeutică a pacienților cu sarcoidoză

Datorită particularităților în evoluția naturală a sarcoidozei, conduita terapeutică a acestei afecțiuni rămâne un subiect controversat. Astfel, numărul medicamentelor de pe lista indicațiilor pentru tratament poate varia de la nici unul la o combinație de câțiva agenți citotoxici. Spectrul vast de opțiuni terapeutice este datorat evoluției diferite a bolii. Astfel, la cca 40% boala se va remite spontan, aceeași proporție, în pofida persistenței bolii, pacienții nu vor necesita corticoterapie. La cealaltă extremă, însă, sunt pacienții care decedază din sarcoidoză, care, însă, sunt în minoritate. Opțiunile de tratament sunt atât de diverse și din motiv că nici unul din tratamentele existente nu și-au demonstrat eficiența în vindecarea bolii, dar sunt mai degrabă o modalitate de a controla simptomele. Și nu în ultimul rând, tratamentul variază în funcție de preferințele clinicianului. Toate aceste motive se răsfrâng asupra selectării medicamentului și aprecierii duratei de tratament.

Printre criteriile de inițiere a corticoterapiei este prezența simptomelor și riscul de pierderea funcției unui organ. În contextul prezenței simptomelor cel puțin 1/3 dintre pacienți sunt asimptomatici și, prin urmare, nu necesită intervenție terapeutică.

În cazul pacientului asimptomatic cu infiltrate parenchimotoase persistente, câteva studii sugerează faptul că tratamentul corticosteroidian ar schimba evoluția naturală a bolii. Astfel tratamentul steroidian este asociat cu valori mai ridicate ale CV, o mai bună difuziune a gazelor prin membrana alveolocapilară și un grad mai înalt de resorbție radiologică față de placebo la finele tratamentului, precum și cu nivele

mai reduse de dispnee la o distanță de 5 ani. Totodată tratamentul cortizonic poate agrava evoluția bolii prin întârzierea remisiei spontane și favorizarea recăderilor.

Indicațiile tratamentului nu sunt stabilite foarte clar, însă majoritatea autorilor recomandă inițierea acestuia atunci când sunt semne de disfuncție severă sau iminență de pierdere a funcției unui organ. Mai multe confuzii apar la evidențierea indicațiilor de inițiere a tratamentului în caz de implicare pulmonară. Datorită ratei înalte de remisiuni spontane în primele stadii radiologice, se consideră nenesesară instituirea terapiei la pacienții asimptomatici, cu tulburări funcționale modeste sau care lipsesc, în acest fel, pacienții la care va apărea remisiunea spontan vor fi feriți de expunerea la toxicitatea medicamentelor. Există discrepanțe mari în privința conduitei pacienților la care boala stagnează pe perioade mai mari de 6 luni, astfel încât, în aceste cazuri decizia de inițiere a medicației sau supraveghere ulterioară rămâne la discreția clinicianului.

Pacienții cu semne de evoluție favorabilă (sindromul Löfgren) vor fi monitorizați, iar la necesitate vor beneficia de un tratament simptomatic (AINS – pentru febră și artralгии; bronhodilatatoare și CS inhalatori în caz de tuse și wheezing), iar în cazurile mai severe se vor indica corticosteroizi sistemici pe o perioadă scurtă.

Pacienții cu patologie pulmonară simptomatică, cu semne clinice și radiologice de progresare vor necesita tratament, la fel cum în mod evident vor necesita corticoterapie pacienții cu simptome pulmonare severe și semne de insuficiență respiratorie. Alți potențiali candidați pentru tratament corticosteroidian sunt pacienții asimptomatici cu tulburări funcționale moderate sau severe, majoritatea pacienților cu stadiul III, precum și pacienții cu stadiul IV cu fibroză ireversibilă și semne de coexistență a alveolitei active.

Pacienții cu stadiul IV demonstrează un răspuns modest la corticoterapie, însă simptomele pe care aceștia le prezintă ar putea fi datorate

complicațiilor bolii cum sunt bronșiectaziile, hemoptizia și aspergilo-
mul, care, în general, sunt tratate cu antibiotice și agenți antifungici.
Pacienții din stadiul IV, cu fibroză extinsă și insuficiență respiratorie
sunt candidați pentru transplant pulmonar.

În unele cazuri, afectarea pulmonară nu este suficient de severă
pentru a argumenta necesitatea corticosteroizilor, însă, boala extrapul-
monară concomitentă poate constitui o indicație pentru CSS. Decizia de
a trata patologia extratoracică se va baza pe organul afectat și gradul de
disfuncție al acestuia, obiectivizat prin examen clinic și paraclinic. As-
tfel, sarcoidoza cardiacă, neurosarcoidoza, afectarea oculară refractară
la tratamentul local, afectarea renală persistentă, hipercalcemia irespon-
sivă la corijările în aportul exogen de calciu, sarcoidoza hepatică cu co-
lestază, cu afectarea funcției de sinteză sau cu hipertensiune portală,
splenomegalia cu hipersplenism, leziunile cutanate extinse, desfigu-
rante, refractare la tratamentul topic, miopatia cronică, pierderea pon-
derală, precum și fatigabilitatea marcată – sunt cazurile care vor bene-
ficia de tratament corticosteroidian.

Corticosteroizii sunt medicația de elecție în sarcoidoză. În cazurile
de afectare ușoară, starea se poate ameliora doar la utilizarea corticos-
teroizilor topici: unguentele și cremele cu CS pentru leziunile cutanate
izolate; injectările intralezionale pentru leziunile cutanate și în afectarea
localizată a tractului respirator superior; colire oftalmice – pentru uveita
anterioară; pulbere pentru inhalare – pentru tuse și wheezing. În cazu-
rile în care tratamentul local nu a adus ameliorare, se va prefera trata-
mentul sistemic.

Deși doza optimă și durata tratamentului cortizonic nu au fost stan-
dardizate prin studii randomizate, acesta este de obicei inițiat la doza de
0,5mg/kg/zi, între 20-40 mg prednisolon pentru o perioadă de 1-3 luni.
Doza de atac în neurosarcoidoză și sarcoidoza cardiacă este de
1mg/kg/zi. Scăderea dozei se face treptat până la obținerea unei doze de

întreținere de 10-15mg/zi și se va administra pe perioade îndelungate de 1-2 ani în funcție de evoluție.

Totuși, datorită toxicității corticosteroizilor, în caz de necesitate de administrare a acestora pe perioade îndelungate și în doze mari, se recomandă asocierea medicației de alternativă. De regulă, aceasta are o eficiență mai redusă, iar pentru atingerea efectului maxim necesită perioade îndelungate de administrare pentru acumulare. Mai frecvent, agenții de alternativă sunt utilizați în asociere cu CS în doze mici.

Printre agenții citotoxici, medicamentele utilizate mai pe larg sunt metotrexatul și azatioprina. S-au obținut rezultate bune în sarcoidoza laringiană, cutanată, oculară, endotoracică, musculo-scheletală, iar un alt beneficiu de pe urma acestor tratamente este scăderea dozei de CS și scăderea ratei recidivelor.

Agenții antimalarici (clorochina, hidroxiclorochina) și-au demonstrat eficiența în leziuni cutanate desfigurante, hipercalcemie și neurosarcoidoză. La fel, în cazurile refractare la terapia uzuală, infliximab-ul pare să fie eficient în diverse forme clinice de sarcoidoză.

Bibliografie

1. Hunnighake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., *et.al.* (1999). "American Thoracic Society/European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous diseases. Statement on sarcoidosis." Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis **16**: 149-173.
2. Costabel U. (2001). "Sarcoidosis: clinical update." Eur Respir J **18**: **Suppl 32**: 56s–68s.
3. Nunes H, B. P., Valeyre D, et al. (2007). "Imaging in sarcoidosis." Semin Respir Crit Care Med **28**: 102–120.
4. Stoicescu I.P., Ioniță D. (2008). Sarcoidoza. București, Editura Universitară Carol Davila.
5. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, et al. Organ Assessment Instrument Investigators, The Wasog Sarcoidosis. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014;31:19–27.

6. Sarcini de reflecție, probleme și exerciții aplicative

6.1 Întrebări de control și aprofundare

1. Definiți sarcoidoza
2. Explicați patogenia sarcoidozei
3. Numiți și interpretați metodele paraclinice utilizate pentru diagnosticarea sarcoidozei
4. Numiți caracteristicile imagistice ale sarcoidozei
5. Numiți caracteristicile *patternului* histologic al sarcoidozei
6. Enumerați lista de diagnostic diferențial cu sarcoidoza
7. Numiți opțiunile de tratament pentru sarcoidoză
8. Evoluția și prognosticul sarcoidozei

6.2 Teste de evaluare a cunoștințelor

Complement simplu

1. Femeie de 50 ani, fără comorbidități, se prezintă cu un istoric de 4 luni de tuse seacă, dispnee la efort fizic moderat și artralгии. Testele de laborator au identificat un VSH majorat și elevarea Angiotenzin convertazei serice. Radiografia cutiei toracice evidențiază adenopatie hilară bilaterală. Care este diagnosticul mai probabil?
 - A. Artrită reumatoidă
 - B. Lupus eritematos sistemic
 - C. Sarcoidoză (sindrom Lofgren)
 - D. Fibroză pulmonară idiopatică
 - E. Carcinom bronhogenic
1. O femeie de 49 ani se prezintă cu erupții cutanate roșii-violacei pe nas, foarte asemănătoare cu cele din *lupus pernio*. Care din nozologiile enumerate se asociază cu *lupus pernio*?
 - A. Artrită reumatoidă
 - B. Lupus eritematos sistemic
 - C. Sarcoidoza

D. Tuberculoza

E. Infecția cu herpes simplex

2. Care din entitățile enumerate este cunoscută ca posibilă cauză a eritemului nodos?

A. Diabetul zaharat

B. Sarcoidoza

C. Insuficiența venoasă

D. Sarcina

E. Trauma locală

3. Care din cele enumerate nu este o manifestare extrapulmonară a sarcoidozei?

A. Splenomegalia

B. Uveita anterioară

C. Eritemul marginat

D. Hepatită granulomatoasă

E. Parotidită bilaterală

4. Referitoare la metodele paraclinice utilizate pentru diagnosticarea sarcoidozei:

A. Radiografia toracică, atunci când se prezintă cu aspect tipic de adenopatie hilară bilaterală și simetrică cu sau fără afectarea parenchimului pulmonar, de regulă, este suficientă, HRCT fiind rezervată doar pentru cazurile care se prezintă atipic

B. RMN cardiac cu gadolinium este standardul de aur în diagnosticarea sarcoidozei cardiace

C. Intradermotreacția la tuberculină de regulă este negativă

D. Testul Kveim este o investigație care se efectuează de rutină la pacienții suspecti de sarcoidoză

E. Prezența granuloamelor necazeificante în piesa bioptică echivalează întotdeauna cu diagnosticul de certitudine de sarcoidoză

5. Tratamentul în sarcoidoză:

- A. Toți pacienții diagnosticați cu sarcoidoză trebuie tratați cu corticosteroizi
- B. Corticosteroizii sunt toxici și trebuie evitați la pacienții cu sarcoidoză
- C. Corticosteroizii sistemici sunt medicamentele de primă intenție administrați la pacienții eligibili pentru tratament
- D. Medicația de alternativă include hidroxiclorochina, metotrexatul, azatioprina
- E. Tratament se administrează atunci când pacientul prezintă simptome ce îi alterează calitatea vieții sau când vreun organ riscă să își piardă funcția.