

• Uvod • Etiologija • Patogeneza • Klinički znaci • Klasifikacija • Prognoza

Uvod Sistemska bolest još nepoznate etiologije sa elektivnim zahvatanjem retikuloendotetskog tkiva i formiranjem karakterističnih granulomskih promjena (čvorića), sastavljenih pretežno od epitijeloidnih i džinovskih ćelija, čija se morfološka evolucija završava stvaranjem fibroznih i hijalnih lezija. Mada skoro svi organi mogu biti zahvaćeni, izvjesni su pretežno i češće pogođeni (žlijezde, pluća, koža, kosti), drugi rijede (oči, pljuvačne žlijezde, jetra, slezena), a neki sasvim izuzetno (sluzokože, nervni sistem, mišići, srce, endokrine žlijezde, bubrezi).

Zbog svoje učestalosti kao i sa gledišta ranog otkrivanja, dijagnoze i prognoze bolesti intratorakalne lokalizacije (limfne žlijezde, pluća) su od primarnog značaja.

Etiologija Do danas još nisu jasno definisani činioci koji izazivaju stvaranje sarkoidnog granulacionog tkiva.

Na upadljivoj histološkoj sličnosti promjena (čvorića) kod tuberkuloze i sarkoidoze zasniva se uvjerenje, po kome je bolest izazvana bacilom tuberkuloze sa izmijenjenim svojstvima i sniženom virulencijom odsustvo tuberkulinske alergije, kazeozne nekroze i nalaza tuberkuloznih bacila u samim lezijama kao i neefikasnost antituberkulozne terapije osporavaju takvo stanovište. Ipak, najnovija izučavanja sarkoidoznih lezija specijalnom tehnikom pokazuju, da one nisu sterilne i da se mogu naći mikroorganizmi iz roda *Mycobacterium* čija biološka svojstva još nisu izučena.

Ni ostala istraživanja o eventualnom udjelu drugih mikroorganizama i virusa nisu dala pouzdane zaključke.

Nalaz kristala silikata u sarkoidoznim lezijama u nekim slučajevima kao i velika sličnost sa promjenama kod berilioze sugerišu, da epitijeloidna proliferacija može nastati bilo kao obična reakcija na stvarno tijelo, bilo zbog antigenog svojstva prisutne supstance.

Patogeneza Prisustvo sarkoidoznog procesa u pojedinim važnim organima (srce, mozak, bubrezi, hipofiza, tireoidea) može da ima dominantan, ponekad i presudan uticaj na kliničku evoluciju bolesti. Međutim, najčešće se sreće medijastinalno-plućni oblik sarkoidoze bilo izolovan bilo udružen sa promjenama i na drugim organima.

Uvećane medijastinalne limfne žlijezde izuzetno rijetko dovode do otežane prolaznosti susjednih vazdušnih puteva i opstruktivnih fenomena. Granulomatozni proces u plućima odvija se pretežno peribronho-vaskularno i može doprijeti sve do nivoa alveolarnih pregrada, ponekad sa stvaranjem i većih konglomerata i oštećenja plućnog parenhima. Zavisno od stepena i

rasporeda promjena može se javiti pre svega smanjena rastegljivost pluća uslijed difuzne infiltracije granulomatoznim tkivom.

Povećan disajni napor u inspirijumu i pojačana aktivnost receptora na istežanje uslovljavaju smanjenje disajnog volumena i istovremeno povišenje frekvencije disanja, pri čemu alveolarna ventilacija ostaje neizmijenjena ili čak nešto povišena. Ako je raspored patoloških promjena manje difuzan, može se uslijed nejednake rastegljivosti pojedinih dijelova pluća javiti poremećaj raspodjele udahnutog vazduha u plućima što se ispoljava lakom hipoksemijom arterijske krvi.

Ukoliko su procesom zahvaćene alveolarne pregrade nastaju poremećaji razmijene gasova (difuzioni poremećaji) što takođe može dovesti do hipoksemije. I kod poremećaja raspodjele vazduha i kod oštećenja difuzije gasova PCO₂ u arterijskoj krvi je normalan ili lako snižen uslijed kompenzatorne hiperventilacije.

U fazi izliječenja ukoliko se pored difuzne fibroze nalaze i prostranije ožiljne plaže fibroze, može doći do stenoza i dilatacija bronhija razvojem bronhiektazija, hroničnog bronhitisa i emfizema sa svim funkcionalnim posljedicama hroničnog obstruktivnog emfizema pluća. Ako ožiljno-emfizematozni proces dovede do znatnije redukcije plućnog vaskularnog korita, razvija se plućna hipertenzija i bronhično plućno srce.

Patološka anatomija i histološki nalaz Patološke promjene u plućima se ispoljavaju u vidu sitnih čvorića (milijarni oblik), ili većih i grubljih čvorova (granularni oblik) ili pak u vidu omanjih infiltrata nastalih slivanjem ovih čvorića. Ovim promjenama se često pridružuju sitno mrežaste i trakaste promjene duž peribronhovaskularnih limfnih sudova. Vazdušni putevi i alveolarni prostori ostaju pošteđeni. Izliječenje nastaje prvenstveno fibroznim preobražajem granulomskog tkiva, pri čemu ostaje difuzna ili više lokalizovana fibroza različitog obima, sa poslijedičnim promjenama na susjednim krvnim sudovima i bronhijalna i nastankom perifokalnog emfizema.

Osnovna histološka promjena je čvorić (tvrđi tuberkul) sastavljen od grupe svjetlih ćelija sa mjehurastim jedrom, takozvanih epitijeloidnih ćelija, koncentrično i uzdužno raspoređenih a koju periferno okružuje vijenac limfocita. U centru čvorića se mogu naći polinuklearne džinovske ćelije sa osobenim ali ne i specifičnim formacijama u protoplazmi (asteroidna tijela, Schaumannova tijela i filoliti). Nekroza fibrinoidnog izgleda je rijetka i javlja se u centru čvorića. Nekada nema kazeozne nekroze, supuracije niti kalcifikacije. U čvoriću se nalaze bacili tuberkuloze i ukoliko se nađu smatraju se za sekundarnu infekciju.

Nijedna od opisanih histoloških osobina ne može se smatrati patognomoničnom za sarkoidozu.

Vrlo slična struktura promjena javlja se i kod drugih poznatih obolenja: tuberkuloze, lepre, bruceloze, berilioze, kokcidiomikoze, reakcije tkiva na strano tijelo, što se mora uzeti u obzir pri kliničkoj i histološkoj analizi.

Klinički znaci • Simptomi i fizički znaci kod medijastinalnop-plućnog oblika sarkoidoze su nekarakteristični, često diskretni ili čak odsutni, i u upadljivom su neskladu sa stepenom promjena koje se vide na rtg-u, zbog čega su nedovoljni i nepouzdati za zaključivanje kako u pogledu dijagnoze, tako i u pogledu težine anatomske lezije u plućima. Bolest se obično otkriva pri rutinskim ili sistematskim rtg pregledima pluća.

U nekim slučajevima postoji poremećaj opšteg stepena: malaksalost, anorekcija, temperatura, gubitak u težini, stomachne tegobe, bolovi u mišićima. Od respiratornih simptoma najčešće se nalaze neproduktivni kašalj, dispnea pri naporu i bolovi u grudima. Fizički nalaz na plućima varira, od potpuno normalnog, do eventualnih izmjena karaktera disajnog šuma i pojave sitnih vlažnih šušnjeva u različitim dijelovima pluća, ili što je rijetko, tipičnog nalaza plućne kondenzacije.

• Rtg nalaz je od bitnog značaja za dijagnozu i utvrđivanje karaktera i obima anatomske promjene u grudnom košu, za praćenje evolucije bolesti i efikasnosti liječenja, i konačno za bolje razumevanje simptomatologije i funkcionalnih poremećaja u pojedinim stadijima bolesti. Zbog toga se podijela grudnih oblika sarkoidoze zasniva na čisto rtg opisu promjena, koje istovremeno predstavljaju i evolutivne stadije bolesti.

Klasifikacija Brune-a i Turiat-a: • **STADIJ MEDIJASTINALNE ADENOPATIJE (I stadij)**

Uvećanje limfnih žlijezda medijastinuma i hilusnih predjela uvijek prethodi plućnim promjenama. Najčešće su zahvaćene limfne žlijezde u predjelu račve traheje i glavnih bronhija, zatim pre i retrotrahealno, rjeđe paratrahealno, pri čemu je lijevi bočni lanac obično pošteđen, žlijezde su jasno ograničene, bez periađenita, omekšanja i fistuliranja. I pored velikog volumena upadljivo su tolerantne i ne dovode do kompresivnih fenomena i ventilacionih poremećaja.

Na rtg-u pluća vide se obostrano, mahom simetrične hilusne sjenke cilindričnog ili ovoidnog oblika («slika krompira») sa jasnom spoljnom granicom i policiklizmom. Veličina sjenke može biti znatna, u vidu većih tumorskih masa, koje se unutrašnjom ivicom naslanjaju na srčanu sjenku. Trahealne limfne žlijezde se bolje otkrivaju tomografijom, na tomogramu svjetlina bronhija je dobro očuvana.

Evolucija je različita, mahom latentna. Može doći do spontane regresije u toku nekoliko mjeseci ili godina. Regresija se može odvijati uz nekoliko repriza ili biti definitivna. U nekim slučajevima

javljaju se plućne promjene.

Treba napomenuti da je dokazano (biopsijom pluća i ispitivanjem kapaciteta difuzije), da i u izolovanom glandularnom obliku plućne sarkoidoze, mogu da postoje parenhimne promjene koje nisu rendgenski uočljive.

Diferencijalna dijagnoza Tuberkuloza. Adenopatija u toku primoinfekcije je obično jednostavna, postoji pozitivna tuberkulinska reakcija, često su prisutni kompresivni znaci.

Maligni limfom (M. Hodgkin). Često postoji tuberkulinska energija a rtg nalaz može biti sličan. Opšte stanje je znatno teže. Hemogram, punkcija - biopsija periferne limfne žlijezde, a ponekad medijastinoskopija ili torakotomija mogu da riješe dijagnozu.

Benigna medijastinalna limfadenopatija nepoznatog porijekla.

Biopsija tj. histološki nalaz pokazuje nespecifičnu hiperplaziju.

- **PLUĆNI STADIJUM (II stadij)**

Ovaj stadij bolesti karakterišu reverzibilne infiltracije plućnog parenhima i zajedno sa prethodnim predstavlja floridnu fazu bolesti. Pojavu plućnih promjena prati regresija medijastinalne adenopatije, i na osnovu rtg izgleda one se mogu svrstati u nekoliko oblika:

Mikronodularni oblik Sitne milijarne sjenke zahvataju obično simetrično plućno polje sa većom gustinom bliže hilusu. Pri tome su manje zahvaćeni bazalni dijelovi pluća, a vrhovi su skoro potpuno pošteđeni. Ovaj izgled je uobičajen za plućnu sarkoidozu u početku.

Makronodularni oblik Postoje veće sjenke, veličine 2-5 mm u prečniku, dosta intenzivne, lako nejednake veličine i neujednačenog rasporeda, ponekad konfluentne, sa dominantnom lokalizacijom u hilusnom predijelu.

Oba prethodna oblika imaju milijarni aspekt sa naglašenošću plućnog crteža te u diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir slijedeća obolenja: milijarnu tuberkulozu, beriliozu, difuznu idiopatsku fibrozu pluća i hemosiderozu pluća.

Noduloinfiltrativni oblik Rijetki oblici u vidu oblačastih i mrljastih zasjenčenja siličnih bronhopneumoničnih infiltratima, koja zahvataju oba plućna polja i često su udružena sa milijarnim i nodularnim sjenkama. Skoro uvijek postoje uvećane limfne žlijezde, i manifestni respiratorni i opšti znaci obolenja.

Diferecijalna dg: nespecifična bronhopneumonija, eksudativni oblici tuberkuloze, karcinom terminalnih bronhiola.

Pseudotumorski oblik Zasjenčenja poprimaju tumorski izgled sa prilično preciznom granicom, položaj ovih zasjenčenja je različit ali dominiraju obično u srednjim dijelovima pluća.

Pseudocistični oblik Karakteriše se slikom svjetlina sa finim ograničenjem, koje predstavljaju cirkumskiptni emfizem ili prave sarkoidne kaverne nastale u infiltrativnim plažama.

Retikulonodularni oblik Označava prelazni stadij. Sitno-zrnaste sjenke povezane su linearnim crtežom, tako da se ima utisak šarene slike. Osnova ovakvog rtg nalaza je određen odnos između još uvijek prisutnih sarkoidoznih čvorića i već nastale difuzne fibroze pluća.

Sve navedene promjene drugog stadija ubrajaju se u rane ili floridne manifestacije bolesti. One mogu biti klinički latentne ili se ispoljavati izvjesnim opštim simptomima. Od respiratornih znakova važno je istaći pojavu dispnee kao znak poremećene mehanike disanja i razmijene gasova. U oko 60% slučajeva nastaje nakon nekoliko godina spontana regresija. Kod izvjesnih slučajeva održava se diskretno naglašen plućni crtež bez manifestacije značajnije fibroze.

- **FIBROZNI (SKLEROEMFIZEMATOZNI) STADIJUM**

U ovoj fazi granulomatozni proces je pretrpio involuciju i lezije najvećim dijelom bivaju hijalinizirane. Nalazi se manji ili veći stepen difuzne fibroze osobito naglašene u blizini hilusa, koji mogu biti intenzivne gustime, izmijenjeni i dislocirani.

Svjetlina plućnih polja prekrivena je sjenkama različitog izgleda i gustine. Pored fine retikularne šare mogu se naći grublje prugaste, ili veće nepravilne sjenke, izmiješane ponekad sa velikim bulama koje daju sliku pseudokavernoznog izgleda.

Udruženost difuzne fibroze i emfizema pluća je dominantna karakteristika ovog stadija; kombinacija difuzionih i ventilacionih poremećaja je direktna posljedica ovakvog oblika anatomskog oštećenja pluća. Obično prisutna infekcija bronhija doprinosi daljem

kompromitovanju plućne funkcije.

Kliničku sliku ovog stadija sarkoidoze karakterišu znaci hronične difuzne bronhopneumopatije: kašalj, iskašljavanje mukopurulentnog ispljuvka, ponekad hemoptizije, dispnea, cijanoza, poliglobulija, maljičasti prsti.

Diferencijalna dijagnoza. Ponekad je teško razlikovati ovaj stadij sarkoidoze od buloznog emfizema, hronične fibrozne tuberkuloze i silikoze u III stadiju. U prilog sarkoidoze govori jedino veličina i gustina hilusne sjenke.

Laboratorijski znaci SE je ubrzana u zamasima bolesti. Koštana srž i krvna sika su obično normalni. Hiperproteinemija se nalazi u 43% slučajeva sa povećanjem gama globulina u 40% slučajeva; hiperkalcemija je nađena u 8% sl. a hiperkalciurija u 34% i sl. Imunoelektroforeza pokazuje ponekad kvantitativni poremećaj imunoglobulina osobito IgM. Nalaz BK je negativan (ispljuvak, želudačni sok).

Kožni testovi Negativan tuberkulinski tukani test (1:100) postoji i kod ranije tuberkulinpozitivnih osoba. Međutim, u oko 20% sigurnih sarkoidoza postoji pozitivna tuberkulinska proba.

Kveim-Niensonov test je pozitivan u oko 75% oboljelih sa izuzetkom starih, neevolutivnih sarkoidoza i onih koje su liječene kortikosteroidima. Izvodi se sa standardizovanim ekstraktom i utvrđenom tehnikom.

Histološki nalaz Opis histološkog izgleda lezija dat je ranije. Biopsija predstavlja metodu izbora za dijagnozu sarkoidoze. Prvenstveno se pristupa biopsiji pristupačnih vantoraksnih promjena ukoliko one postoje.

Odsustvo kožnih lezija indikuje pretragu i eventualnu biopsiju perifernih limfnih žlijezda, parotidnih žlezda, tonzila konjunktivalne ili nosne sluzokože. Preskalenius-biopsija može dati pozitivan nalaz.

Sistematska biopsija bronhijalne silikoze daje pozitivne rezultate u 60% slučajeva.

Ukoliko postoje artralgije i nodozni eritem treba izvršiti biopsiju mišića.

Kod uvećane jetre dolazi u obzir punkciona biopsija jetre.

Ako postoji medijastinalna adenopatija a dijagnoza se ne može utvrditi drugom tehnikom treba izvršiti medijastinoskopiju sa biopsijom žlijezde. Biopsija pluća dolazi u obzir samo kod izvjesnih dubioznih slučajeva.

Funkcionalni nalaz I Stadij.

Najčešće ne postoje funkcionalni poremećaji, svi testovi plućne funkcije su normalni.

U rijetkim slučajevima utvrđuje se oštećenje difuzije gasova i bez rtg vidljivih plućnih promjena, (smanjen kapacitet difuzije, hipoksemija poslije fizičkog opterećenja).

II Stadij.

Nema određenog odnosa između raširenosti rtg promjena na plućima i funkcionalnog nalaza. Isto tako na osnovu evolucije parenhimskih promjena ne može se zaključivati o evoluciji funkcionalnih poremećaja i obratno. Restriktivni tip poremećaja ventilacije (pluća spirograma), poremećen odnos ventilacija (perfuzija, patološki kapnogram, povećanje arterijsko-alveolarnog gradijenta CO₂) i oštećenje difuzije (smanjen kapacitet difuzije CO i O) su dominantni funkcionalni nalazi.

III Stadij.

Udruženost plućne fibroze sa emfizemom (sa ili bez bronhitisa) karakteriše ovaj stadij. Prethodno navedenim funkcionalnim defektima nadodaje se opstruktivni tip poremećaja ventilacije pluća, zbog čega nastaje kompleksan patofiziološki sindrom u kome dominira slika obstruktivne bolesti pluća (vidi emfizem) ali sa izvjesnim osobenostima zbog prisutne fibroze (vidi udruženost fibroze sa emfizemom).

Posebni klinički oblici • Potpuno latentni oblici; postoji samo rendgenološki nalaz,

- Dispnoični oblici; obično teška klinička slika,
- Febrilni oblici; visoka temperatura, noćno znojenje, bolovi u zglobovima,
- Hemoptoični oblik je rijedak.

Osnovni elementi za dijagnozu

1. Benigni, mahom latentni tok bolesti sa izraženom tendencijom ka spontanoj regresiji.

2. Utvrđivanje i drugih vantarakalnih lokalizacija sarkoidoze i histološka dijagnoza dostupnih promjena (koža, sluzokoža, limfne žlijezde, jetra, slezena, uvealni trakt, endokrine, neurološke i bubrežne lokalizacije; promjene na kostima).

3. Odgovarajući rtg nalaz.

4. Negativna tuberkulinska proba i odsustvo BK (sputum, želudačni sok, bioptički materijal).

5. Pozitivan Kveim-Nickersonov test.

Prognoza Izliječenje bez sekvela - nastaje u 90% oboljelih od sarkoidoze. U slučajevima gde proces izliječenja dovodi do fibroze pluća često dolazi do razvoja emfizema, hroničnog bronhitisa, hronične plućne insuficijencije i hroničnog plućnog srca. Tuberkuloza nastaje u 8% slučajeva.