

SARCOIDOZA

A. OANȚĂ*

Brașov

Rezumat

Sarcoidoza este o afecțiune granulomatoasă sistemică, necazeificantă, de etiologie necunoscută, afectând numeroase organe și țesuturi. Afecțiunea este răspândită pe întreaga suprafață a globului dar cu mari variații geografice. Afectează ambele sexe cu o preponderență variabilă indiferent de vârstă sau rasă.

Manifestările cutanate ale sarcoidozei pot apărea în orice stadiu al bolii iar polimorfismul lor impune diagnosticul diferențial cu numeroase boli dermatologice.

Histopatologia arată o imagine granulomatoasă identică atât pentru localizările cutanate cât și pentru cele viscerale. Radiografia toracică stabilește diagnosticul radiologic al sarcoidozei împărțind evolutiv afecțiunea în patru stadii.

Prognosticul imediat și la distanță al sarcoidozei este favorabil în majoritatea cazurilor. Decesul este rar fiind datorat în special insuficienței respiratorii și cardiace.

În privința tratamentului corticoterapia sistemică reprezintă tratamentul de primă intenție prin efectul său antiinflamator și antigranulomatos.

Cuvinte cheie: sarcoidoza, granuloame necazeificante, lupus pernio, eritem nodos.

Summary

Sarcoidosis is a systemic noncaseating granulomatous disorder of unknown etiology involving many organs and tissues. This has a worldwide spread with large geographic variations. Sarcoidosis affects both sexes with variable preponderance in all ages and races.

The cutaneous manifestations may occur in any stage of sarcoidosis. Because of their clinical polymorphisms the differential diagnosis for sarcoidosis includes many dermatologic diseases.

The histopathology shows a granulomatous inflammatory process that is identical in both cutaneous and visceral lesions. Radiographic diagnosis is done by chest radiography that divide sarcoidosis in four evolutive stages.

The prognosis of sarcoidosis is favorable in most cases. Death is rare being especially due to heart and respiratory failure.

The systemic glucocorticoids are the first-line treatment in sarcoidosis for their anti-inflammatory and anti-granulomatous effects.

Key words: sarcoidosis, noncaseating granuloma, lupus pernio, erythema nodosum.

DermatoVenerol. (Buc.), 53: 111-121

Introducere

Sarcoidoza este o afecțiune granulomatoasă sistemică, necazeificantă, de etiologie necunoscută, afectând numeroase organe și țesuturi. Ganglionii limfatici, ficatul, splina, pielea, ochii, oasele mici ale mâinilor și picioarelor, glandele salivare sunt cel mai frecvent afectate.

Termenul de sarcoidoză provine din limba greacă unde *sarco* înseamnă „carne”, *eidosis*

„asemănător”, iar *osis* „afecțiune”. O primă descriere a acestei afecțiuni pare să aparțină lui Hutchinson datând din 1878. Besnier raportează în 1889 o asociere a leziunilor roșii-albăstrui de la nivelul feței și nasului cu tumefierea degetelor. Tenneson în 1892 a adăugat descrierea histologică. În 1898 Hutchinson a prezentat doi pacienți cu leziuni ale pielii, probabil cu sarcoidoză, denumind afecțiunea boala Mortimer după unul dintre pacienți.

* Universitatea Transilvania Brașov.

Boeck a fost primul care a dezvoltat conceptul acestei boli cu afectarea atât a pielii cât și a organelor interne concept preluat ulterior în 1914 de Schaumann. Acesta din urmă a fost cel care a reunit într-o lucrare remarcabilă leziunile cutanate, ganglionare, osoase și viscerale, edificând cadrul unei noi boli generale pe care a denumit-o limfogranulomatoza benignă și care ulterior a primit pe drept numele lui Schaumann.

Prevalență și incidență

Sarcoidoza afectează ambele sexe cu o preponderență variabilă, indiferent de vârstă sau rasă. De obicei vârful de incidență se află între 25 și 35 de ani, dar un al doilea vârf de incidență se găsește între 45 și 65 de ani [6, 17]. Cel mai frecvent sarcoidoza debutează iarna și primăvara [12].

Sarcoidoza este răspândită pe întreaga suprafață a globului dar cu mari variații geografice. Prevalența bolii este mult mai mică în zonele tropicale decât în cele temperate. În Danemarca, Suedia și Norvegia incidența sarcoidozei depășește $50^0/0000$, este $20^0/0000$ în Marea Britanie, $10^0/0000$ în Franța, $9^0/0000$ în Germania, $7^0/0000$ în Grecia, $1,4^0/0000$ în Spania și Japonia [7, 18, 20]. În Statele Unite ale Americii incidența sarcoidozei variază de la 10 la $14^0/0000$ la populația albă și între 35,5 și $64^0/0000$ la populația de culoare [33].

Etiopatogenie

Originea sarcoidozei rămâne necunoscută motiv pentru care au fost elaborate mai multe teorii.

a) *Predispoziția genetică* se bazează pe existența cazurilor familiale sau apariția sarcoidozei la gemeni, precum și pe frecvența afecțiunii la portoricanii din New York și a irlandezilor și indienilor din Londra.

Studiile serologice au demonstrat prezența anumitor alele ale HLA de clasa I și II localizate pe cromozomul 6 care pot predispuce la sarcoidoză [19]. Într-un grup de 233 pacienți europeni cu sarcoidoză a existat o asociere pozitivă între boală și HLA-1, -B8 și -DR3. A existat de asemenea o asociere pozitivă între HLA-B27 și sarcoidoza limitată la plămâni. HLA-B13 și -B35 s-au asociat mai frecvent cu debutul precoce al bolii, iar HLA-DR3 a fost asociat cu o evoluție mai bună a bolii.

Se pare că un anumit tip de HLA poate să determine mai degrabă un anumit aspect al bolii decât să determine apariția bolii.

b) *Teoria imunologică* implică macrofagele locale care ar prezenta antigenul limfocitelor T CD4 cu fenotip Th1. Cel mai probabil limfocitele T acționează în două direcții: spre recunoașterea antigenului și spre amplificarea răspunsului imun celular local [14].

Redistribuirea celulelor spre sângele periferic și proliferarea lor în țesuturi conduce la procesul inflamator [8]. Când limfocitele recunosc moleculele specifice de adeziune (E-selectina) la nivelul celulelor endoteliale se produce o compartimentare a celulelor T CD4 [15]. Odată compartimentizate producția de citokine a celulelor CD4 (IL-2, IFN γ , TNF α) și alte celule imunologice active (macrofage, celule natural killer, mastocite) intensifică proliferarea limfocitară spre formarea de granuloame [10]. Astfel ia naștere un răspuns imun celular antigen-dependent exagerat strict localizat la nivelul organelor țintă [10]. Granuloamele se hialinizează, apoi devin fibrozate luând naștere cicatrice tisulare. Se crede că are loc o schimbare a profilului citokinelor spre cel de tip Th2 (IL-4) trecând astfel în faza fibroproliferativă [1].

c) *Factorii infecțioși* au fost și ei implicați în etiopatogenia sarcoidozei. Asocierea dintre tuberculoză și sarcoidoză rămâne controversată. Studiile pentru detectarea ADN-ului micobacterian au fost neconcludente. Alte dovezi suplimentare împotriva rolului micobacteriilor în sarcoidoză includ lipsa culturilor pozitive pe medii specifice din țesuturile afectate de sarcoidoză, tuberculoza nu se exacerbează pe durata tratamentului cu imunosupresoare din sarcoidoză, vaccinarea BCG nu reduce incidența sarcoidozei, iar medicația tuberculostatică este inefficientă în sarcoidoză [9, 39, 41].

Histoplasma este exclusă prin distribuția ei geografică limitată. Aspergillus și Nocardia invadează în mod secundar leziunile. Bacilii Gram negativi, Propionobacterium acnes, mycoplasma, Yersinia, protozoarele, metazoarele, toxoplasma sunt de asemenea excluse. Dintre virusuri cel mai des incriminat a fost virusul Epstein-Barr. Di Alberti și colab. au sugerat originea virală a sarcoidozei după detectarea herpes virusului tip 8 în țesutul sarcoidozic [11].



Fig. 1. Eritemul nodos în sarcoidoză



Fig. 2. Sarcoide maculo-papuloase

Granieri și colab. au găsit până în anul 1995 doar 8 pacienți având sarcoidoză și infecție HIV [13].

d) *Factorii de mediu și ocupaționali* au fost incriminați datorită similitudinii dintre sarcoidoză, granulomul cronic la beriliu și alveolita alergică. Teoria polenului ca și cauză a sarcoidozei a fost respinsă. Totuși ocupația și mediul de viață al bolnavilor trebuie cunoscut. Unele profesii ar fi asociate mai frecvent cu sarcoidoza: lucrătorii din sistemul sanitar, fochiștii sau echipajele avioanelor de transport. O serie de autori consideră sarcoidoza ca fiind produsă de unul sau mai mulți factori neidentificați [35].

Sarcoidoza familială

Aceasta este bine cunoscută dar frecvența ei este rară. Relațiile care predomină cel mai mult sunt frate-soră și mamă-copil. Tendința este de apariție la vârste similare, cu prezența de caracteristici clinice ale bolii asemănătoare. Există însă și cazuri de apariție a bolii la soț și soție punându-se întrebarea dacă sunt întâmplătoare sau ar exista un agent transmisibil. Se pare că factorii de mediu și mai ales genetici ar fi responsabili pentru apariția acestor cazuri familiale.

Manifestări cutanate ale sarcoidozei

În medie 25% dintre cazurile de sarcoidoză prezintă și manifestări cutanate. Acestea pot apărea în orice stadiu al bolii dar cel mai frecvent la debutul bolii. Leziunile cutanate din sarcoidoză sunt împărțite în specifice și nespecifice.

Leziunile cutanate specifice conțin granuloame, pe când cele nespecifice sunt procese reactive. În general leziunile cutanate specifice nu au o semnificație prognostică neputând fi corelate cu extinderea afectării sistemice și neanunțând o formă mai gravă de sarcoidoză [16, 23, 44]. Totuși, Olive și Kataria [29] au observat că leziunile cutanate din sarcoidoză, altele decât eritemul nodos, se asociază mai frecvent cu adenopatii și hepatomegalie decât formele de sarcoidoză fără afectare cutanată.

Eritemul nodos este o manifestare nespecifică a sarcoidozei apărând mai ales la femeile tinere (fig. 1). Eritemul nodos indică un prognostic mai bun al bolii datorită asocierii lui cu formele de sarcoidoză cu evoluție spontan rezolutivă.

Sarcoidele maculo-papuloase sunt cele mai frecvente manifestări cutanate din sarcoidoză. Se prezintă ca mici papule hemisferice, cu dimensiuni de mai puțin de 1 cm, de consistență semimoale sau fermă, nedureroase, având la debut o culoare galben-roz care ulterior virează în roșu-brun, uneori purpurice. Suprafața leziunilor este netedă sau foarte ușor scuamoasă (fig. 2). La vitropresiune apare o tentă gălbuie adesea cu vizualizarea de grăunți asemănători lupoamelor de unde denumirea de sarcoide lupoide pe care le-a dat-o Boeck. Papulele variază ca număr de la câteva la sute fiind localizate îndeosebi pe față, buze, umeri, fețele de extensie ale membrelor și mult mai rar pe spate.

Leziunile apar în pusee cu durată de câteva săptămâni neînsoțite de fenomene generale. Ulterior leziunile rămân staționare timp de luni sau ani cu apariția uneori de pusee recidivante. Atunci când dispar lasă de obicei o cicatrice alb-

gălbuie sau telangiectazică. Ocazional papulele pot conflua formând plăci eritematoase uneori cu configurație inelară. Boeck a descris o varietate lichenoidă alcătuită din leziuni gălbui de mărimea acelor de gămălie grupate în mănunchiuri și având o descuamație redusă. Histopatologic infiltratul apare în dermul mijlociu sau superior.

Sarcoidele maculo-papuloase apar în formele acute de sarcoidoză cu afectare simultană parotidiană, oculară, limfoganglionară sau pulmonară.

Sarcoidele nodulare pot fi sub formă de:

a) sarcoide cu noduli mici, hemisferici, având la debut o culoare galbenă care virează ulterior spre roșu închis, suprafața netedă sau ușor scuamoasă, iar dimensiunile de 1-3 mm. Leziunile sunt localizate pe față, umeri, fețele de extensie ale membrelor și mai rar pe trunchi.

b) sarcoide cu noduli mari, hemisferici, infiltrați, de consistență fermă, nedureroși, cu dimensiuni de peste 1 cm, de culoare roșie-brună sau violacee, cu suprafața netedă, rar scuamoasă și cu prezența de telangiectazii. Vitropresiunea pune în evidență infiltratul lupoid de culoare galbenă, difuz sau în mici grăunți lupoizi. Numărul nodulilor variază între unul și zece, fiind localizați îndeosebi la nivelul feței dar putând apărea și pe trunchi și extremități.

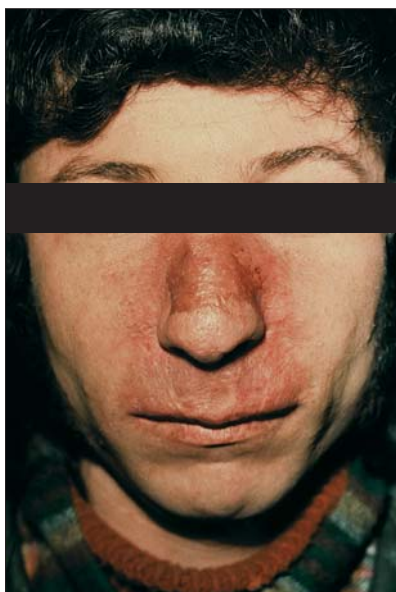


Fig. 3. Angioidul Brocq-Pautrier

După ani de evoluție nodulii se șterg dând naștere la pete brune, telangiectazice, definitive sau la cicatrici albe în jurul cărora procesul activ poate persista. Evoluția spre ulcerare este mai frecventă decât în forma precedentă.

Angio-lupoidul Brocq-Pautrier este o varietate de sarcoide de tip Boeck care apare îndeosebi la femei în jurul vârstei de 40 de ani. Leziunea este o placă puțin reliefată, rotundă sau ovală, cu contur net, dând senzația unei infiltrații moi, păstoase, având suprafața netedă, acoperită de telangiectazii, localizată în unghiul orbitei și pe fața laterală a nasului (fig. 3). Infiltratul lupoid galben nu apare întotdeauna la vitropresiune fiind mascat de componenta vasculară care poate predomina. Leziunile sunt în număr de una sau două. Evoluția este frecvent lentă putând persista indefinit.

Sarcoidele în plăci sunt rotunde sau ovale, ușor proeminente, de consistență păstoasă sau dură, cu suprafața netedă, telangiectazică, de culoare roșie-brună. La vitropresiune pot apărea nodulii lupoizi. Sunt localizate pe scalp, față, spate, umeri, brațe, fese. În evoluție plăcile au tendința de extindere în suprafață, persistând timp îndelungat. Pe picioare pot avea aspectul necrobiozei lipidice.

Lupusul pernio este cea mai caracteristică manifestare cutanată din sarcoidoză. Este mai des întâlnită la femeile afro-americane. Constă din plăci cutanate de culoare roșie-brună sau purpurică, tumefiate, infiltrate, de consistență păstoasă sau dură, nedureroase. Suprafața lor este netedă, strălucitoare, cu prezența de telangiectazii. Alături de plăci pot apărea noduli roșii-violacei. Atât plăcile cât și nodulii sunt dispuși mai mult sau mai puțin simetric la nivelul nasului, obrazilor, urechilor, degetelor de la mâini.

La nivelul feței lupusul pernio poate afecta numai extremitatea nasului sau să afecteze obrazii luând aspectul aripilor de fluture la fel ca și lupusul eritematos. Tot la față lupusul pernio poate să se prezinte ca un placard principal localizat pe nas la care se alătură mai multe leziuni secundare difuze sau nodulare situate pe obraji și frunte (fig. 4).

La mâini aceste placarde violacee se aseamănă cu degerăturile. Degetele sunt deformatate și tumefiate datorită infiltrațiilor cutanate



Fig. 4. Lupus pernio

dar și leziunilor osoase sau sinoviale subiacente. Chistele osoase pot fi prezente la 10-20% din cazuri, iar unghiile pot fi distrofice.

În evoluție leziunile de lupus pernio se extind putând conduce la desfigurări cu toate că ocazional acestea se pot rezolva prin plăci atrofice locale. La nivelul pielii păroase a capului pot apare leziuni atrofice de tip pseudopeladă Brocq. Urechile afectate pot avea aspectul de urechi de curcan.

Histopatologia lupusului pernio este tipică pentru sarcoidoză.

Lupusul pernio coexistă cu modificări fibrotice cronice ale căilor respiratorii superioare, nasului, faringelui și laringelui, cu fibroză pulmonară și uveită cronică. Irita și uveita pot duce la orbire iar complicațiile cardiace sau pulmonare pot duce la deces. Lupusul pernio este considerat un marker al evoluției fibrozante a bolii [38].

La cele trei tipuri principale descrise de Boeck se adaugă și alte forme clinice:

Sarcoidoza nodulară subcutanată este constituită din noduli subcutanați fermi, mobili, neduroși, măsurând de la 0,5 cm la 2 cm, fără afectare epidermică. Numărul nodulilor variază de la 1 la 100 și cel mai frecvent apar în fazele tardive ale bolii. Cunoscute și sub denumirea de sarcoidele Darier-Roussy aceste leziuni reprezintă o reacție de celule epiteloidale la nivelul țesutului subcutanat care ar putea fi generată și de alte cauze.

Nodulii subcutanați din sarcoidoză pot apărea împreună cu eritemul nodos sau după acesta dar și în fazele tardive ale bolii.



Fig. 5. Infiltrația unei cicatrice vechi în sarcoidoză

Forma cicatricială apare când cicatrici vechi, inactivate de mai mulți ani, pot deveni infiltrate, indurate și de culoare roșie-violacee, asemănându-se într-o oarecare măsură cu cheloidele (fig. 5). Acestea pot apărea devreme în evoluția bolii, înaintea afectării pulmonare sau în paralel cu manifestările sistemice. Astfel de modificări ale cicatricilor la pacienții cu sarcoidoză în remisie pot anunța o posibilă reactivare a bolii [5, 27]. Această formă de sarcoidoză este comună atât la femei cât și la bărbați. Patogenia infiltrației cicatricilor din sarcoidoză rămâne necunoscută [5].

Alte manifestări cutanate specifice atipice întâlnite în sarcoidoză sunt manifestările ihtioziforme, eritematoase, keratodermice palmoplantare (fig. 6), elefantiazice, verucoase, ulcerative, pete hiperpigmentate, plăci atrofice difuze, alopecie cicatricială, leziuni mutilante, noduli digitali sau penieni, cheilită granulomatoasă, noduli ai pielii păroase a capului, eritem inelar centrifug, elastoză inelară, sindrom rozaceiform, etc.



Fig. 6. Keratodermie palmară din sarcoidoză

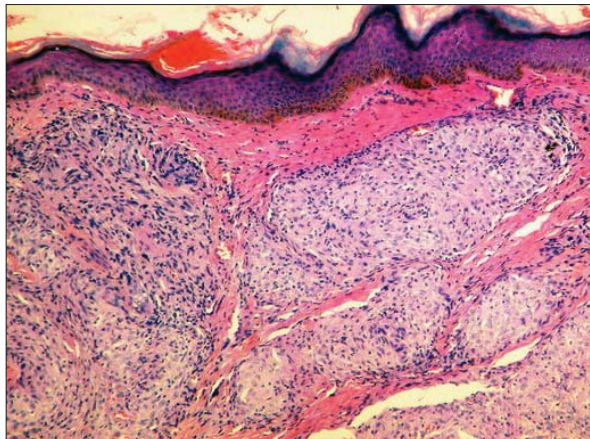


Fig. 7. Aspect histopatologic de sarcoidoză cutanată

Ca și manifestări cutanate nespecifice în sarcoidoză pe lângă eritemul nodos mai sunt citate calcificări, prurigo și eritem polimorf.

Modificările unghiale specifice și nespecifice includ degetele hipocratice („clubbing”), distrofia unghială cu sau fără chiste osoase subiacente, hiperkeratoza subunghială și onicoliza.

Afectarea mucoaselor nazală și bucală a fost descrisă de Boeck. Clinic se manifestă printr-un simplu catar purulent, leziunile mucoasei nazale fiind constituite din mici noduli miliari, duri la palpare, care la început au culoare gălbuie pentru ca apoi în evoluție să devină bruni. În câteva cazuri mucoasa hipertrofiată este sediul unei infiltrații difuze de consistență cartilaginoasă sau prezintă ulceratii. Același aspect de noduli albi, duri, înconjurați sau nu de un lizereu roșu, apare pe mucoasa palatină, amigdale și mucoasa faringo-laringiană. Localizările linguale sunt excepționale. Aspectele clinice observate sunt variabile: macroglosie cu suprafața normală sau fisurată, noduli circumscriși, ulceratii cu margini festonate sau mase papilomatoase neregulate, pseudotumorete situate pe 1/3 posterioară a limbii. Sarcoidoza laringelui este foarte rară și se traduce prin disfonie, tuse, stridor, dispnee care pot fi atribuite în mod fals afectării pulmonare.

Histopatologia

Aceasta arată o imagine identică atât pentru localizările cutanate cât și viscerale. Cutanat sunt prezenți noduli dermici și uneori hipodermici, bine delimitați, situați sub un epiderm intact sau atrofic. Acești noduli sunt constituiți din celule

epiteloidoide și sunt separați unul de altul prin țesut conjunctiv normal (fig. 7). Printre celulele epiteloidoide se pot găsi celule gigante în număr variabil. Celulele gigante sunt mai frecvente în leziunile vechi și conțin incluziuni citoplasmice reprezentate de corpii Schaumann (lizozomi alterați) și corpii asteroizi (incluziuni de colagen). Aceste structuri corpusculare nu sunt specifice sarcoidozei și se regăsesc și în granulomele de corp străin, lepră, micozele profunde. Limfocitele pot schița o coroană la marginea nodulului. Absența necrozei cazeoase este clasică. O fibroză periferică poate să apară în leziunile vechi. Se pot întâlni și imagini atipice cu infiltrate slab delimitate, discrete sau cu limfocite mai numeroase decât celulele epiteloidoide.

Okamoto a observat modificările epidermice care contribuie la aspectul clinic divers al leziunilor cutanate de sarcoidoză [28]. Astfel au fost observate hiperkeratoză, acantoză, parakeratoză și atrofie epidermică. Batres, Klima și Tschén au descris eliminarea transepidermică a granulomelor sarcoidozei [3].

Diagnosticul diferențial al sarcoidozei cutanate

Acesta este făcut în funcție de forma clinică de sarcoidoză cutanată. Astfel, în cazul:

- sarcoidelor cu papule și noduli mici diagnosticul diferențial se face cu: tuberculidele feței (de care se deosebesc prin distribuția lor, lipsa necrozei și persistența leziunilor), lupusul eritematos și formele papuloase de sifilis.

- sarcoidelor nodulare și plăcilor diagnosticul diferențial se face cu reticulosarcomul, granulomul facial, granulomul inelar. Sifilisul terțiar și lupusul eritematos (mai ales forma profundă) pot cauza dificultăți. Lepra lepromatoasă prezintă leziuni cutanate mai difuze și mai simetrice, afectarea oculară este rară, în schimb cea nervoasă este caracteristică. Lupusul pernio localizat pe nas și obraji poate fi confundat cu rozacea, iar lupusul vulgar nu este simetric având tendința mai mare spre ulcerare și cicatrizare.

- sarcoidozei nodulare subcutanate diagnosticul diferențial se face cu limfocitomul cutanat benign, lepra tuberculoidă, leishmanioza forma lupoidă, lupusul vulgar mixomatos sau tumidus, reacția locală sarcoidozică (apare localizată la nivelul marginilor traumatizate, neexistând alte semne de sarcoidoză).

Polimorfismul clinic al sarcoidozei sistemice

O bună parte din cazurile de sarcoidoză pot rămâne asimptomatice datorită penuriei sau absenței simptomelor. În sarcoidoză s-a spus că cel mai important detaliu este tăcerea clinică. O treime dintre pacienții cu sarcoidoză prezintă manifestări nespecifice: febră, astenie, scădere ponderală, artralгии, durere retrosternală. Sindromul de oboseală cronică post-sarcoidoză poate fi greu deosebit de sarcoidoza persistentă. Tusea și dispneea sunt manifestări clinice de debut. Examenul fizic poate fi normal sau să evidențieze semne de afectare parenchimotoasă sau bronșică (polipnee, raluri, wheezing).

Formele acute debutează brusc cu adenopatii hilare, exantem fugace, irită, conjunctivită acută, poliartralгии.

Manifestările pulmonare apar aproape în toate cazurile de sarcoidoză. Leziunile pulmonare constau în principal din infiltrarea granulomatoasă a țesutului interstițial cu afectarea alveolelor, vaselor de sânge și bronșioloanelor. Aceste leziuni pulmonare produc raluri uscate, disfuncție restrictivă pulmonară și tulburări ale schimburilor gazoase. La 10-15% dintre pacienți fibroza pulmonară este ireversibilă și invalidantă. Simptomele afectării pulmonare sunt dispneea, tusea, durerea toracică și rar hemoptizia.

Din punct de vedere radiologic afectarea pulmonară se împarte în patru stadii: stadiul 0 este normal; stadiul I constă în adenopatie bilaterală hilară și/sau paratraheală; stadiul II constă în adenopatie cu prezența afectării pulmonare; stadiul III doar prezența infiltratului pulmonar și stadiul IV constă în prezența fibrozei pulmonare. Radiologic adenopatiile hilare apar simetric, având contur policiclic, bine definit, iar leziunile parenchimotoase sunt de tip reticulo-nodular apărând ca micronoduli diseminați, umbre liniare și opacități compacte deseori cu caracter retractil evocând fibroza. Hiperclaritățile difuze sau circumscrise dau radiologic imaginea de fagure de miere.

Adenopatiile periferice sunt în general asimptomatice. Ganglionii sunt elastici, moi, indolori, mobili, cu diametrul de până la 3-4 cm. Cel mai frecvent grup ganglionar prins este cel scalenic. Adenopatiile generalizate sunt rare.

Afectarea măduvei osoase și modificările hematologice se manifestă cu leucopenie, limfocitopenie sau VSH accelerată, apărând la aproape 40% dintre pacienți.

Ficatul și splina sunt afectate la 50-60% dintre cazuri putând să se hipertrofieze dar fiind de regulă asimptomatice. Afectarea ficatului poate cauza un sindrom de colestază și rareori icter, ascită, hipertensiune portală și hipersplenism.

Mușchii sunt afectați în 39% din cazurile de sarcoidoză. Mușchii proximali ai membrilor sunt afectați mai frecvent punând, în cazul absenței altor semne de sarcoidoză, problema diagnosticului diferențial cu dermatomiozita sau distrofia musculară. Sindromul muscular se manifestă clinic prin slăbiciune musculară, mialgii, redoare musculară.

Afectarea oculară este prezentă la 30-50% dintre pacienții cu sarcoidoză. Deseori asimptomatice pacienții cu sarcoidoză trebuie controlați oftalmologic deoarece pot evolua spre cecitate. Pot apărea vederea încețoșată, fotofobie și lăcrimarea excesivă. Mai frecvent este afectat segmentul uveal anterior și mai rar retina și coroida, dar tot ochiul poate fi prins.

Afectarea tractului respirator este găsită în 5% până la 20% din cazuri, în special în lupusul pernio sub forma invadării granulomatoase a mucoasei nazale și orale, faringelui, laringelui, glandelor salivare, amigdalelor și limbii.

Manifestările cardiace apar la 5% din cazuri îndeosebi la tineri și sunt asimptomatice clinic. Există posibilitatea apariției aritmiilor, stopului cardiac și morții subite.

Sarcoidoza neurologică se manifestă la aproximativ 5% din cazurile de sarcoidoză. Cea mai frecventă manifestare este paralizia nervului facial dar orice nerv poate fi afectat. Alte manifestări sunt neuropatia periferică, meningita septică, meningoencefalita, mielita transversă, crizele epileptice, tulburările psihiatrice, etc. Manifestările neurologice sunt asociate cu o rată mai mare de mortalitate și cu evoluție cronică recurentă.

Manifestările endocrinologice din sarcoidoză se manifestă prin hipercalcemie care apare în circa 17% din cazuri. Secreția de 1,25-dihidro-xivitamina D de către macrofagele alveolare, independent de mecanismele de feedback, induce

creșterea nivelului seric al calciului. Afectarea glandei hipofize poate induce diabet insipid.

Sarcoidoza renală se poate manifesta printr-o nefrită interstițială difuză. Hipercalcemia și hipercalciuria din sarcoidoză pot conduce la nefrolitiază și nefrocalcinoză.

Sarcoidoza gastro-intestinală este rară, afectând cel mai frecvent stomacul sub forma unei ulceratii sau a unei tumori. Mai pot apărea pancreatita, apendicita acută și obstrucție duodenală.

Afectarea osteo-articulară în sarcoidoză este rară. Artralgiile cu evoluție acută afectează îndeosebi glezna, genunchiul și cotul, o treime dintre ele apărând în sindromul Löffgren. Artritele cronice de tip poliartrită sau oligoartrită a marilor articulații sunt rare în general fiind asociate cu o atingere viscerală severă. Există o pseudo-poliartrită acromielică sarcoidozică inițial a degetelor de la mâini și picioare cu atingere articulară prin contiguitate. Tumefierea degetelor a condus la descrierea de diverse tipuri ale acestora: deget „*en tetine*” (interesează numai prima falangă), deget „*en saucisse*” (atingerea celor trei falange), deget „*en quille*” (distrugerea numai a ultimei falange).

Granuloamele din sarcoidoză pot infiltra orice organ inclusiv glandele mamare, uterul, ovarele, testiculele, prostata.

Sindroame întâlnite în sarcoidoză

Sindromul Löffgren 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.

Asocieri patologice

Sarcoidoza a fost descrisă în asociere cu diverse boli autoimune: anemie hemolitică autoimună, trombocitemie idiopatică autoimună, sindrom Sjogren, dermatomiozită, boală tiroidiană autoimună, vitiligo, colită ulcerativă. De asemenea au fost descrise și asocieri ale sarcoidozei cu afecțiuni maligne precum cancerul testicular, cancerul de vezică urinară, melanomul,

sarcomul Kaposi, cancerul pulmonar și mielomul multiplu. Sarcoidoza poate coexista, precede sau urma un tratament citostatic pentru o afecțiune malignă [24, 30]. Există teorii conform cărora chimioterapia poate induce eliberarea unor antigene din celulele tumorale care declanșează formarea granuloamelor sau există o susceptibilitate indusă de afecțiunea malignă spre un agent infecțios [30].

Examinări complementare în sarcoidoză

Radiografia toracică stabilește diagnosticul radiologic în sarcoidoză. La aceasta se adaugă tomografia computerizată a toracelui. Scannerul cu galiu 67 este folosit pentru evidențierea afectării glandelor parotide și lacrimale, a ganglionilor hilari și leziunilor cutanate nodulare. Scintigrafia cu tehneciū 99 este de asemenea utilă la pacienții suspecți de sarcoidoză.

Investigațiile de laborator efectuate unui pacient suspectat de sarcoidoză includ teste hepatice, teste funcționale renale, hemogramă, VSH, calcemie și valoarea enzimei de conversie a angiotensinei. Se mai pot determina anticorpii anticitoplasmă neutrofilică (ANCA), anticorpii antinucleari, anticorpii antimitocondriali și anticorpii antitiroidieni.

Pe lângă examenul clinic se efectuează testele funcționale respiratorii, electrocardiograma, examenul oftalmologic și testul de anergie la tuberculină. Testul Kweim constă în injectarea intradermică a unui produs obținut din țesut sarcoidozic extras din splina sau ganglionii limfatici ai unui pacient cu sarcoidoză. Ulterior se efectuează biopsie cutanată și evidențierea histopatologică a granuloamelor sarcoidozice.

Pentru evaluarea gradului de extensie a bolii s-a încercat folosirea enzimei de conversie a angiotensinei. Această enzimă nu este specifică sarcoidozei, ea fiind crescută și în lepră, hepatită cronică alcoolică, diabet zaharat, silicoză. Folosirea enzimei de conversie a angiotensinei în diagnosticul sarcoidozei va da 10% rezultate fals pozitive și 40% rezultate fals negative [36]. În această situație nivelul enzimei de conversie a angiotensinei poate fi folosit doar ca și criteriu adjuvant de diagnostic al sarcoidozei și numai în corelație cu anomalii radiologice și clinice. Testele funcționale pot fi folosite pentru monitorizarea statusului respirator al pacientului

Evoluție

Sunt utilizate o serie de tehnici experimentale pentru evaluarea evoluției bolii. Astfel TNF α și IL-2 ar fi doi parametri indicând evoluția sarcoidozei la pacienții care nu au indicație de tratament în momentul diagnosticului. Nivelul seric al receptorilor solubili ai IL-2 a fost desemnat ca marker seric al inflamației din sarcoidoză [26]. Valorile serice crescute ale IL-8 ar fi un marker bun de activitate al sarcoidozei [47]. Takizawa și colab. au găsit valori crescute ale IL-6 și IL-8 locale în sarcoidoză și susțin corelația directă dintre acestea și activitatea sarcoidozei pulmonare [40]. Bacchela și colab. susțin că procologenul I și III serici ar fi markerii fibrozei la pacienții cu sarcoidoză [2]. Sijubo și colab. au sugerat că nivelul seric al ICAM-1 este un marker prognostic și de monitorizare al activității sarcoidozei [37].

În aproape 60% din cazurile de sarcoidoză se produce o remisie spontană și la alte 10-20% din cazuri remisia are loc în urma corticoterapiei. Pacienții cu sarcoidoză acută (sindrom Löfgren) involuează spontan în majoritatea cazurilor (peste 80%), iar recidivele după regresia spontană sunt rare. O proporție redusă (10%) dintre pacienții cu sarcoidoză se cronicizează cu sau fără invazia parenchimului pulmonar. Riscul cronicizării crește cu vârsta pacientului în momentul descoperirii bolii. Sarcoidoza pulmonară are o evoluție mai puțin uniformă și în general mai nefavorabilă.

Complicații

Tuberculoza poate complica sarcoidoza în timp ce trecerea inversă este excepțională. Asocierea celor două boli este relativ rară (3% din cazurile de sarcoidoză). Procesele fibrotice extensive determină remanieri morfologice și amputații funcționale severe care expun la complicații în mare măsură analoage celor ale tuberculozelor cronicizate și sindroamelor posttuberculoase.

Prognostic

Prognosticul imediat și la distanță este favorabil la majoritatea cazurilor. El este rezervat, cu risc de evoluție spre fibroză, în următoarele

situații: vârsta peste 40 de ani, forma cronică a sarcoidozei, debutul insidios, stadiul II radiologic al bolii, asocierea afectării endotoracice cu cea extratoracică.

Cele mai multe forme de sarcoidoză cutanată apar în stadiile subacute și cronice iar evoluția lor este de obicei prelungită. Papulele și nodulii tind să dispară între 6 luni și 3 ani sau mai mult, însă plăcile persistă mai mult. Lupusul pernio este foarte persistent și este adesea acompaniat și de afectarea altor organe.

Mortalitatea în sarcoidoză variază în limite largi de la o țară la alta, cu o medie de 4% (2-10%). Decesul din cauza sarcoidozei este datorat insuficienței de organ, în special a plămânilor și inimii. Cauzele de deces datorită sarcoidozei sunt pneumonia, fibroza pulmonară care conduce la cord pulmonar cronic și insuficiență ventilatorie, aritmii cardiace și moarte subită.

Sarcoidoza nu contraindică sarcina de fapt existând o ameliorare a acesteia la majoritatea pacientelor. Recăderile pot să apară în primele 6 luni după naștere.

Tratament

Indicația obișnuită pentru introducerea unui tratament este reprezentată de afectarea pulmonară de tip obstructiv, uveita, afectarea cardiacă, renală, endocrină, neurologică și hipercalcemia (dar aceasta nu singură).

Corticoterapia sistemică reprezintă tratamentul de primă intenție prin efectul său antiinflamator și antigranulomatos. Sub corticoterapie sistemică granuloamele epiteloide involuează și se resorb lent în câteva săptămâni. Corticoterapia sistemică previne pe durata administrării sale formarea de noi granuloame împiedicând astfel extensia leziunilor și fibroza consecutivă. De preferință se administrează per os prednisonul sau prednisolonul în doze medii (30-40 mg/zi) timp de câteva luni după care doza zilnică se reduce progresiv până la o doză de întreținere de 5-15 mg/zi. Tratamentul se prelungește în funcție de particularitățile fiecărui caz 6-18 luni după rezoluția sau stabilizarea manifestărilor radiologice, în total 1-2 ani iar uneori chiar 3-5 ani.

Antimalaricele de sinteză (clorochin și hidroxiclrochin) au un efect supresiv asupra determinărilor pulmonare și infiltrațiilor cutanate

sarcoidozice. Doza zilnică de atac este pentru clorochin de 600 mg/zi timp de 2 luni, iar cea de întreținere de 400 mg/zi.

Antiinflamatoarele de sinteză (oxifenbutazona) își găsesc loc în tratamentul sarcoidozei. Doza zilnică este de 400 mg, iar durata medie a tratamentului este de circa 6 luni. O indicație de tratament cu antiinflamatoare de sinteză este eritemul nodos. În sindromul Löfgren fenomenele acute (febra și artralgii) cedează de regulă, iar adenopatia hilară regresează spontan.

Metotrexatul este utilizat în sarcoidoza cronică fiind eficient atât în sarcoidoza cutanată cât și în cea pulmonară [22, 25, 46]. Mecanismul de acțiune al metotrexatului în sarcoidoză este neclar. Se administrează în doză de 15 mg/săptămână divizată în trei prize administrate la interval de 12 ore [34]. Ciclosporina în doză de 5 mg/kgc/zi poate fi asociată corticoterapiei. Utilizarea azatioprinei sau ciclofosfamidei în sarcoidoza cutanată este rar menționată [4].

Alopurinolul este administrat în doză de 100-300 mg/zi pentru câteva luni în sarcoidoza cutanată [32, 34]. Mecanismul de acțiune al alopurinolului este necunoscut. Doze mici de talidomidă au fost utilizate în tratamentul sarcoidozei cutanate. Talidomida acționează pe calea inhibării producției de citokine, în special de TNF? [42]. Patterson și Fitzwater [31] și Veien [43] au utilizat cu succes PUVA în leziunile hipopigmentate și eritrodermice de sarcoidoză. Waldinger și colab. susțin că o cură de 3 luni cu isotretinoin este eficientă la pacienții cu sarcoidoză cutanată [45].

Tratamentele locale pentru formele limitate de sarcoidoză cutanată includ aplicațiile de dermocorticoizi potenți [21], pansamente ocluzive cu dermocorticoizi, injectarea intralezională de triamcinolon (5-10 mg/ml, repetat lunar), iar în lupusul pernio laserul color-pulsat sau laserul cu dioxid de carbon. Tratamentele chirurgicale asociate includ dermabraziunea, excizia chirurgicală urmată de greafă pentru sarcoidoza ulcerativă și chirurgie plastică pentru lupusul pernio.

Intrat în redacție: 7 aprilie 2008

Bibliografie

1. Agostini C, Costabel U, Semenzato G. Sarcoidosis news: immunologic frontiers for new immunosuppressive strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;88:199-204.
2. Bacchella L, Tinelli C, Gile LS, Peona V, Aprile C, Gorrini M, et al. Serum type I and type III procollagen peptide levels in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1996;9:1648-51.
3. Batres E, Klima M, Tschén J. Transepithelial elimination in cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol* 1982;9:50-4.
4. Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:121-30.
5. Caro I. Scar sarcoidosis. *Cutis* 1983;32:531-3.
6. Chesnutt AN. Enigmas in sarcoidosis. *West J Med* 1995;162:519-26.
7. Crystal RG. Sarcoidosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's Principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1922-8.
8. Crystal RG, Bitterman PB, Rennard SI, Hance AJ, Keogh BA. Interstitial lung diseases of unknown cause: disorders characterized by chronic inflammation of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1984;310:154-66, 235-44.
9. Degitz K. Detection of mycobacterial DNA in the skin. *Arch Dermatol* 1996;132:71-5.
10. De Rose V, Trentin L, Crivellari MT, Cipriani A, Gialgroni GG, Pozzi E, et al. Release of prostaglandin E2 and leukotriene B4 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *Thorax* 1997;52:76-83.
11. Di Alberti L, Piattelli A, Artese L, Favia G, Patel S, Saunders N, et al. Human herpesvirus 8 in sarcoid tissues. *Lancet* 1997;350:1655-61.
12. Fite E, Alsina JM, Mana J, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13:153-8.
13. Granieri J, Wisneiski JJ, Graham RC, Smith H, Gogate P, Aucott JN. Sarcoid myopathy in a patient with human immunodeficiency virus infection. *South Med J* 1995;88:591-5.
14. Grunewald J, Olerup O, Persson U, Ohrn MB, Wigzell H, Eklund A. T-cell receptor variable region gene usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4965-9.
15. Hamblin AS, Shakoor Z, Haskard D. Circulating adhesion molecules in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1994;96:335-8.
16. Hanno B, Needleman A, Eiferman RA, Callen JP. Cutaneous sarcoidal granulomas and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981;117:203-7.
17. Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:153-8.

18. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis: what story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med* 1997;18:681-94.
19. Ishihara M, Inoko H, Suzuki K, Ono H, Hiraga Y, Ando H, et al. HLA class II genotyping of sarcoidosis patients in Hokkaido by PCR-RFLP. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40:540-3.
20. James DG. Epidemiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992;9:79-87.
21. Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol* 1995;131:617-8.
22. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995;155:846-51.
23. Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazaar A, Pyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis: relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997;133:882-8.
24. Merchant TE, Filippa DA, Yahalom J. Sarcoidosis following chemotherapy for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1994;13:339-47.
25. Morin G, De Wazeiers B, Humbert P, Dupond JL. Value of methotrexate in a case of florid cutaneous sarcoidosis. *Ann Dermatol Venerol* 1993;120:143-6.
26. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 1998;12:716-38.
27. Oanță A, Irimie M, Pereș M. Observație asupra unui caz de sarcoidoză. *Dermatovenerol (Buc)* 2004;49(1):23-26.
28. Okamoto H. Epidermal changes in lesions of cutaneous sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 1999;21:229-33.
29. Olive KE, Kataria YP. Cutaneous manifestations of sarcoidosis: relationships to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements, and disease course. *Arch Intern Med* 1985;145:1811-4.
30. Pandha HS, Griffiths H, Waxman J. Sarcoidosis and cancer. *Clin Oncol* 1995;7:277-8.
31. Patterson JW, Ftzwater JE. Treatment of hypopigmented sarcoidosis with 8-methoxypsoralen and long wave ultraviolet light. *Int J Dermatol* 1982;21:476-80.
32. Pfau A, Stolz W, Karrer S, Szeimies RM, Landthaler M. Allopurinol in treatment of cutaneous sarcoidosis. *Hauthartz* 1998;49:216-8.
33. Reich JM, Johnson R. Incidence of clinically identified sarcoidosis in a northwest United States population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13:173-7.
34. Russo G, Millikan LE. Cutaneous sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Compr Ther* 1994;20:418-2.
35. Scadding JG. Sarcoidosis, with special reference to lung changes. *Br Med J* 1950; 1: 745-753.
36. Schultz T, Miller WC, Bedrossian CW. Clinical application of measurement of angiotensin-converting enzyme level. *JAMA* 1979;242:439-41.
37. Shijubo N, Imai K, Shigehara K, Hinoda Y, Abe S. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1996;106:549-54.
38. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, Carstairs LS, James DG. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985;112:315-22.
39. Sutherland I. Mycobacteria and sarcoidosis: BCG ineffective against sarcoidosis. *BMJ* 1993;306:1270.
40. Takizawa H, Satoh M, Okazawi H, Matsuzaki G, Suzuki N, Ishii A, et al. Increased IL-6 and IL-8 in bronchoalveolar lavage fluids (BALF) from patients with sarcoidosis: correlation with the clinical parameters. *Clin Exp Immunol* 1997;107:175-81.
41. Teirstein A, Padilla M, De Palo L, Schilero G. Sarcoidosis mythology. *Mt Sinai J Med* 1996;53:335-41.
42. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz K, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potentials uses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:969-79.
43. Veien NK. Cutaneous sarcoidosis: prognosis and treatment. *Clin Dermatol* 1986;4:75-87.
44. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:534-40.
45. Waldinger TP, Ellis CN, Quint K, Voorhees JJ. Treatment of cutaneous sarcoidosis with isotretinoin. *Arch Dermatol* 1983;119:1003-5.
46. Webster GF, Razi LK, Sanches M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:451-4.
47. Yokohama T, Kanda T, Kobayashi I, Suzuki T. Serum levels of interleukin-8 as a marker of disease activity in patients with chronic sarcoidosis. *J Med* 1995;26:209-19.