

FIBROZELE PULMONARE INTERSTITIALE (FPI)

Valer Pompilian, Medicina Interna Colentina

Definitie:

FPI sunt boli variate ,care afecteaza septurile alveolare si tesutul perialveolar; aceste afectiuni sunt cronice, nonmaligne si noninfectioase; poate exista sau nu o coafectare a cailor aeriene mici (in aceasta situatie vorbim despre BOOP: bronchiolitis obliterans + organizing pneumonia)

Clasificare:

Clasificarea FPI este greu de realizat, data fiind marea varietate a acestora (peste 200 boli!). O clasificare practica imparte FPI in granulomatoase si negranulomatoase, fiecare dintre acestea putand fi de cauza cunoscuta sau necunoscuta (tabel 1,2)

FPI GRANULOMATOASE

- Etiologie cunoscuta – substante organice:pneumonii de hipersensibilizare
-pulberi anorganice:Beriliu, dioxid de siliciu
- Etiologie necunoscuta – sarcoidoza
-granulomatoza cu celule Langerhans
- vasculite granulomatoase (Wegener,Churg Strauss)
- granulomatoza bronhocentrica

FPI NONGRANULOMATOASE

- Cauza cunoscuta: -azbest
-fum,gaze
-medicamente
-iradiere
-aspiratie
-rezidual post sindrom de detresa respiratorie a adultului

(ARDS)

- Cauza necunoscuta:
- FPI idiopatice
-colagenoze:lupus eritematos sistemic,poliartrita reumatoida,spondilartropatii,sclerodermii,Sjogren, polimiozita-dermatomiozita
-hemoragii pulmonare:sindrom Goodpasture,hemosideroza

pulmonara idiopatica

- proteinoza pulmonara alveolara
- pneumonii interstitiale cu limfocite
- pneumonia interstitiala cu eozinofile
- limfangioleiomiomatoza

- amiloidoza
- boli mostenite: scleroza tuberoasa, neurofibromatoza, Niemann Pick, Gaucher, Hermansky Pudlak
- boli gastrointestinale: boli inflamatorii intestinale, ciroza biliara primitiva, hepatite cronice virale
- reactia grea contra gazda

FPI IDIOPATICA

Definitie:

Este o forma de FPI cronica de cauza necunoscuta, cel mai adesea la adultul de varsta cel putin medie, limitata la pulmon si evoluand cu tablou histopatologic de "usual interstitial pneumonia" (v. m. jos).

De notat este faptul ca FPII , spre deosebire de alte boli " idiopatice", este o entitate bine definita, nu un "cos de gunoi".

In cele ce urmeaza, vom prezenta FPII drept prototip al bolilor pulmonare interstițiale.

Patogenie:

Teoria fiziopatologica veche sustinea faptul ca boala are o patogenie inflamatorie si ca fibroza este consecinta inflamatiei. Elementul central in aceasta teorie este macrofagul, care determina apel pentru neutrofile si eozinofile, dar si stimularea fibrogenzei. Pe aceasta baza se intemeia si utilizarea unei medicatii intins antiinflamatorii (cortizon, imunosupresie) – cu efecte terapeutice modeste, insa. Modern se considera ca FPII este o afectiune "epitelial-fibroblastica", in care un stimul necunoscut perturba homeostazia celulei epiteliale alveolare, determinand activarea acesteia si un proces de fibroza reparatorie aberanta. Aceasta se realizeaza prin migrarea, proliferarea si stimularea raspunsului secretor de catre celulele mezenchimale, cu formarea de focare fibroblastice si miofibroblastice si acumularea de matrice conjunctiva. Procesul este mediat de eliberarea de citokine si factori de crestere profibrotici de tipul: PDGF, TGF beta, insulin like growth factor 1, endotelina 1. A mai fost incriminat un deficit de apoptoza a fibroblastilor sub influenta TGF beta.

Se discuta de asemenea rolul unor factori genetici in patogenia FPII. Exista cauze familiale de FPII corelate cu o telomeraza mutanta. Aceasta este o enzima a carei functie este aditionarea de material genetic la nivelul telomerilor. Activitatea acestei enzime este inhibata de catre TGF beta. Deficitul telomazei apare de asemenea si odata cu inaintarea in varsta. El se coreleaza cu suferinta epiteliului alveolar.

Au mai fost incriminate dereglari ale expresiei genei ce codifica mucina 5 B si a genei ce codifica caveolina 1 (aceasta din urma inhiba productia de matrice conjunctiva sub influenta TGF beta).

Anatomie patologica:

Modificarea caracteristica, denumita "usual interstitial pneumonia", este un amestec de inflamatie, fibroza, transformare in fagure, alternand cu tesut pulmonar de aspect normal. Fibroza predomina asupra inflamatiei.

Epidemiologie:

Prevalenta este relativ mica (intre 13 si 20 la 100,000 locuitori), cu o usoara dominanta masculina. Debutul este cel mai adesea la peste 50 ani.

Tablou clinic:

Debutul este la varsta medie, cu instalarea progresiva de: tuse uscata, astenie fizica, dispnee. Anamneza este utila pentru a indeparta ipotezele unor cauze profesionale sau medicamentoase. Examenul clinic poate fi normal la debut. Ulterior se pot remarca: raluri de fibroza (crackles) ,simetrice, bazale bilateral, cianoza, clubbing digital, semne de insuficienta ventriculara dreapta.

Examinari paraclinice:

- Radiografia pulmonara, adesea efectuata din cauza marii accesibilitati, nu este o investigatie de mare sensibilitate. Totusi, aceasta releva modificari ce pot fi stadializate astfel: aspect de sticla mata → aspect reticulo-nodular fin → aspect reticulo-nodular grosier → aspect de figure sau schweizer.
- Tomografia computerizata pulmonara (CT spiral sau CT cu rezolutie inalta) reprezinta standardul de aur imagistic in FPI. Succesiunea de aspecte este similara cu cea descrisa la radiologie.
- Probe de laborator: FPII este o boala de tip inflamator. Ca atare, frecvent pot fi identificate cresteri (evident, nespecifice) ale VSH, imunoglobulinelor serice, precum si complexe imune circulante.
- Spirometria evidentiaza un pattern restrictiv, cu reducerea: capacitatii pulmonare totale, capacitatii vitale, volumului rezidual, dar cu indice de permeabilitate bronsica normal.
- Gazele sanguine: se evidentiaza scaderea paO_2 , scaderea $paCO_2$, creste grad alveolocapilar la efort. Aceasta din urma modificare sta si la baza unui test clinic simplu: "six minutes walk time" (6MWT), cu masurarea saturatiei oxigenului inainte si dupa efort.
- Scaderea factorului de transfer alveolocapilar (T_{CO}). Principalul diagnostic diferential este emfizemul pulmonar.
- Bronhoscopie: are avantajul vizualizarii directe si al posibilitatii efectuarii de biopsii si de lavaj bronhoalveolar. In mod tipic, in FPII lavajul arata alveolita neutrofilic-eozinofila (PMNN=20%, E=2-4%).
- Biopsie chirurgicala (open lung) este uneori utila pentru diagnosticul de certitudine. Aspectul cel mai frecvent este acela de UIP (v m sus).

Diagnosticul:

- Context de FPI (dispnee, crackles, aspect RX, scadere T CO)
- Anamneza-excludere: agenti profesionali, agenti de mediu, medicamente, aspiratie, infectii respiratorii recente.
- Bronhoscopie:
 - excludere: infectii, neoplasme
 - biopsie
 - LBA

- Scintigrafia cu Galiiu radioactiv-evidentiaza hipercaparea parenchimului pulmonar in stadiile active. Este mai putin efectuata azi.

Tratament:

- Agenti antiinflamatori: corticoterapie (doze mari – exemplu:prednison 1mg/kg), imunosupresie (ciclofosfamida, azatioprina).
 - Corticoterapia: in ciuda faptului ca este traditional prescrisa, nu exista dovezi de beneficiu therapeutic in studiile retrospective, nu exista studii prospective iar reactiile adverse sunt redutabile. Ca atare, recomandarile “evidence-based” sunt de a nu trata FPII cu corticoterapie in monoterapie.
- Antioxidanti: N acilcisteina in doza mare (1800 mg/zi)
- Terapii biologice: medicatia antiTNFalfa (etanercept) a dat rezultate negative.Interferonul gamma are unele rezultate favorabile in studii clinice.
- Antagonistii receptorului endotelinei 1 (bosentan). Acesta a avut rezultate negative.
- Inhibitorii fosfodiesterazei 5 (sildenafil) nu au ameliorat parametri precum 6MWT, dar au ameliorat dispneea, calitatea vietii, paO2, capacitatea de difuzie, necesitand studii suplimentare.
- Inhibitorii tirozinkinazei (activitatea principala este contra receptorilor PDGF). Au fost studiate: imatinib (rezultate negative) si BIBF 1120 (unele efecte favorabile intr-un studio de faza 2).
- Medicatia antifibrotica:
 - pirfenidona, o molecula antifibrotica, dar si antiinflamatorie si antioxidanta, are rezultate favorabile in studii japoneze (acolo s-a trecut la recomandarea acestui medicament in FPII).
 - colchicina, medicament cu proprietati antifibrotice in vitro, nu a dat rezultate in studii clinice.
- Terapii adjuvante: abandonarea fumatului; oxigenoterapia;vaccinarea antigripala si antipneumococica.
- Transplantul pulmonar (plaman unic) poate fi singura metoda eficienta, atunci cand toate metodele de mai sus esueaza.

In cele ce urmeaza, vom prezenta succint cateva forme particulare de fibroza pulmonara interstitiala, urmarind elementele distinctive , care le particularizeaza fata de “prototipul” reprezentat de FPII.

FORME PARTICULARE DE FPI NEGRANULOMATOASE:

1) FPI in bolile inflamatorii ale tesutului conjunctiv:

- Lupusul eritematos sistemic – are urmatoarele determinari pulmonare posibile:pleurita,pleurezie,pneumonita acuta,(mai rar)FPI progresiva-alveolita limfocitara,shrinking lung syndrome.

Se impun doua scurte comentarii in legatura cu pneumonita acuta si shrinking lung syndrome.

In primul rand, s-a demonstrat ca 1 pacientii cunoscuti cu LES care dezvoltă un infiltrat pulmonar nou, 9 din 10 infiltrate sunt de cauza infectioasa si 1 din 10 reprezinta pneumonita lupica. Aceasta este important de stiut, intrucat conduita terapeutica este radical diferita: in primul caz se opreste imunosupresorul, se scade cortizonul pana la doze moderat si se administreaza antibiotic; in cel de-al doilea caz, se cresc dozele de cortizon si se introduce un imunosupresor. Se recomanda ca, in caz de dubiu, conduita terapeutica initiala sa fie ca si cand ar fi vorba despre o infectie.

The shrinking lung syndrome reprezinta o miopatie a diafragmului, care poate fi asociata cu LES activ si care produce un sindrom restrictiv, in absenta oricarei patologii pulmonare.

- Poliartrita reumatoida poate afecta pulmonul prin: pleurezie, fibroza pulmonara interstitiala, noduli reumatoidi, BOOP. Majoritatea determinarilor pulmonare apar in contextual unei PAR intens seropozitive si reprezinta manifestari de vasculita reumatoida.

Unele dintre afectarile pulmonare in PAR sunt iatrogene. Astfel, FPI poate fi generat de metotrexat sau saruri de aur, iar BOOP poate fi generat de tratamentul cu Dpenicilamina.

- Spondilartropatiile – pot genera o fibroza a lobilor superiori pulmonari (boala fibrocavitara), cu posibile complicatii : hemoptizii si aspergiloza. Acest tip de afectare poate fi confundata cu tuberculoza.
- Sclerodermia- poate avea FPI in tabloul clinic. Este vorba despre forma difuza a sclerodermiei, cu afectare cutanata extensiva, cu afectare viscerală si prezenta de anticorpi antiscl70. In plus, intervine aspiratia, cauzata de disfunctia sfincterului esofagian inferior, frecventa in sclerodermie. Mai rar, in formele cu afectare extensiva severa a tegumentelor toracelui cu transformarea acestora intr-o cuirasa rigida intervine un sindrom restrictiv cauzat de aceasta transformare.
- Sindromul Sjogren – se caracterizeaza printr-o infiltratie limfocitara interstitiala, ce poate evolua in timp intr-un veritabil limfom. O alta afectare pulmonara posibila este BOOP.
- Polimiozita-dermatomiozita (PM-DM): pot genera FPI intr-un subset clinic, denumit “sindrom antisintaza”. Este vorba despre un overlap syndrome de polimiozita (severa) cu FPI, asociind adesea si alte modificari caracteristice: sindrom reumatoid, sindrom Raynaud, o modificare a tegumentelor mainii cunoscuta drept “mana mecanicului”. Imunologic exista anticorpi anti tRNAsintaza: cei mai cunoscuti sunt anticorpii anti Jo 1. In plus, PM-DM severe se pot complica cu disfagie, prin afectarea treimii superioare a faringelui, care este formata din muschi striat, ca si musculatura membrelor, afectata in aceasta boala.

2) FPI CU HEMORAGII ALVEOLARE:

Principalele boli care se pot complica cu hemoragii alveolare sunt:

Lupusul eritematos systemic, boala Behcet, granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss, purpura Henoch-Schonlein, vasculitele crioglobulinemice, sindromul Goodpasture, hemosideroza pulmonara idiopatica(HPI).

Unele dintre aceste afectiuni pot evolua cu afectare concomitenta renala (adesea severa (sindroame renopulmonare). Astfel sunt:LES,sd. Goodpasture, b.Wegener, purpura Henoch Schonlein.

Sd. Goodpasture se caracterizeaza prin prezeenta de autoanticorpi anti membrana bazala glomerulara si alveolara, avand drept consecinte clinice hemoptiziile si glomerulonefrita.

HPI este o boala ce produce hemoragii alveolare, fara fara afectarea altor organe si fara o cauza imunologica evidenta(este un diagnostic de excludere).

3) PROTEINOZE ALVEOLARE PULMONARE (PAP):

Clinic si Rx tabloul este de FPI.

Anatomopatologic:in alveole se evidentiaza un material PAS+, avand in compozitit:surfactant,LDH, imunoglobuline. Nu exista inflamatie septala (asadar nu este o FPI stricto sensu). De remarcat ca exista PAP "secundare", in pneumoconioze,tumori,infectii pulmonare.

4) PNEUMONIILE INTERSTITIALE CU LIMFOCITE(PIL):

In aceste boli, infiltratul interstitial este dominat de limfocite si plasmocite.

Infiltratul este benign, sau are caractere de limfom cu malignitate joasa.

Asocieri posibile includ:sd.Sjogren si infectia cu HIV.

Din acelasi spectru fac parte si:limfadenopatia angioimunoblastica si granulomatoza limfomatoida.

5)PNEUMONIILE INTERSTITIALE CU EOZINOFILIE(PIE):

Se caracterizeaza prin prezenta unui infiltrat interstitial cu eozinofile, cu sau fara eozinofilie sanguina.

Spectrul acestor boli este larg. Ele pot fi conventional clasificate in PIE cu cauza cunoscuta si necunoscuta.

-cauza cunoscuta:

- micozeBP alergice (aspergillus,penicillium,candida,curvularia)
- paraziti:ascaris,ancylostoma,toxocara,strongyloides,wuchereria.
- medicamente:nitrofurantoin,sulfamide,peniciline.
- sd eozinofilie-mialgie (produs de ingestia de L-triptofan).

-cauza necunoscuta:

- sindromul Loffler, caracterizat prin pneumonie acuta cu eozinofile, cu infiltrate migratoare si simptome minime.
 - Pneumonia acuta cu eozinofile
 - Pneumonia cronica cu eozinofile
 - Sindromul Churg Strauss (vasculita sistemica granulomatoasa-eozinofilica, avand ca elemente clinice astmul bronic, infiltratele pulmonare eozinofilice, multinevrita , afectarea renala, eozinofilie sanguina si tisulara importanta, prezenta pANCA).
 - Sindromul hipereozinofilic, definit prin prezenta a peste 1500 eoz/mm, timp de minim 6 luni. Acesta este asociat cu semne multisistemice: afectare cardiaca (valvulopatii tricuspidiene, cardiomiopatie restrictiva), pulmonara, splenica, hepatica, cutanata, sistem nervos periferic.
- Infiltratul pulmonar eozinofilic are urmatoarele caracteristici:
- periferic, fara topografie lobara, cruta zona centrala: aspect de "negativ EPA "
 - regresie & reaparitie in aceleasi locuri
 - extrema corticosensibilitate

6) LIMFANGIOLEIOMIOMATOZA:

Este o proliferare de celule musculare netede imature, de-a lungul interstiului pulmonar. Boala apare la femei de varsta fertila, ceea ce aduce in discutie rolul estrogenilor. Tabloul de prezentare include: dispnee, hemoptizii, pneumotorax, pleurezie chiloasa. Terapeutic s-au incercat manipulari hormonale, dintre care terapia cu progesteron s-a dovedit eficienta, insa tamoxifenul si ovariectomia au fost inefficiente.

7) ALTE FPI NEGRANULOMATOASE (amiloidoza, boli congenitale, boli digestive, boala grea contra gazda).

- Boli congenitale - includ:
 - facomatoze (hamartome): scleroza tuberoasa, neurofibromatoza.
 - boli de stocaj lizozomal: Niemann Pick, Gaucher.
 - sindromul Hermansky Pudlak: FPI, colita granulomatoasa, albinism, disfunctii plachetare.
- Boli intestinale: boli inflamatorii intestinale (indeosebi boala Crohn), ciroza biliara primitiva, hepatite cronice.
- Boala grea contra gazda - cuprinde in tabloul clinic FPI si bronhiolita obliteranta.

Urmatoarele capitole sunt consacrate FPI granulomatoase (FPIG).

Se clasifica si ele in FPIG de cauza cunoscuta si necunoscuta.

Cele cu cauza cunoscuta includ: pulberi organice (pneumonii de hipersensibilizare), pulberi anorganice (unele pneumoconioze - ex: silicoza)

Cele cu cauza necunoscuta cuprind: granulomatoza cu celule Langerhans, unele vasculite granulomatoase, granulomatoza limfomatoida, granulomatoza bronhocentrica, sarcoidoza.

8) GRANULOMATOZA CU CELULE LANGERHANS (HISTIOCITOZA X)

Este o afectiune in care prolifereaza celula dendritica Langerhans (principala celula prezentatoare de antigeni din organismul uman. Markerii aceste cellule sunt:imunohistochimic-CD1A; la microscopie electronica-granulele Birbeck (corpi X).

Exista 3 forme clinice principale:granulomul eozinofil (GE),boala Hand Schuller Christian (HSC) si boala Letterer Siewe (LS). GE se prezinta in general drept leziuni osteolitice. HSC are caracteristica afectareaa bazei craniului iar LS are un tablou clinic asemanator cu cel al unui limfom. Aceste boli sunt intalnite in special in copilarie si tinerete; ele sunt mai frecvente la fumatori.

9) ALTE FPI GRANULOMATOASE:

Includ: vasculite granulomatoase (b.Wegener, sd.Churg-Strauss);granulomatoza limfomatoida (o boala situata la limita intre inflamatie granulomatoasa si limfoproliferare-de altfel 50% evolueaza intr-un limfom propriu-zis);granulomatoza bronhocentrica (aici, procesul inflamator este centrat pe bronhie, nu pe vas,ca in cazul vasculitelor);sarcoidoza (v.m.jos).

10)PNEUMONIILE DE HIPERSENSIBILIZARE (PHS):

Sunt corelate cel mai adesea cu expunerea la proteine animale sau vegetale, expunere ce este adesea profesionala, determinand boli precum:plamanul fermierului sau boala crescatorilor de pasari. Sunt incriminate etiologic proteine din excrete animale, ca si Actinomycece. O exceptie o constituie expunerea la tiocianati, substante care,desi sunt anorganice, determina un tablou de PHS.

Patogenia bolii este de hipersensibilitate tip IV.

Tabloul clinic poate fi de tip acut,subacut sau cronic.

Lavajul bronhoalveolar evidentiaza intr-un stadiu precoce alveolita cu limfocite CD4, iar ulterior (cel mai adesea acesta fiind momentul prezentarii la medic) alveolita cu limfocite CD8.

Biopsia transbronhoscopica releva tesut granulomatos, iar in ½ cazuri-bronsiolita.

Ca si investigatie complementara este utila determinarea anticorpilor precipitanti.Alte teste imunologice,precum teste cutanate sau TTL au valoare limitata.

Diagnosticul PHS se bazeaza pe un tablou clinic de FPI, intr-un context de expunere profesionala, cu prezenta de anticorpi precipitanti .

Terapeutic, in toate formele este obligatorie incetarea expunerii.Formele acute se pot vindeca si fara corticoterapie; aceasta este insa necesara in formele subacute si cronice, in doze initiale mari (1 mg/kg prednison).

11)PNEUMOCONIOZE:

- Expunerea la azbest- este corelata cu:FPI, dar si cu mezoteliomul pleural sau peritoneal si carcinomul pulmonar.
- Silicoza-este o pneumoconioza caracterizata prin prezenta de fibroza pulmonara, asociata cu noduli pulmonari si adenopatii hilare calcificate (“in coaja de ou”). Asociieri posibile:TBC,sclerodermie

- Antracoza- se datoreaza inhalarii de pulbere de carbune ca atare, dar si silicozei concomitente.
- In fine, o pneumoconioza interesanta este berilioza. Aceasta are un tablou clinic asemanator cu sarcoidoza.

12) SARCOIDOZA:

Ca **definitie**, sarcoidoza este o boala multisistemica, soldata cu acumularea de celule T(indeosebi CD4),macrofage,celule epiteloide,celule gigante, ducand la formarea unor granuloame fara cazeificare,care distorsioneaza arhitectura si functia normale ale organelor respective.

Etiologie:cauza este necunoscuta.Sunt presupusi agenti infectiosi (nedovediti), cu cale de patrundere respiratorie.A fost incriminat si un raspuns imun exagerat(tip HS IV) la anumiti Ag persistenti sau autoantigeni.

Epidemiologie: boala este relativ frecventa;se intalneste la orice:sex,varsta,rasa,localizare geografica.Prevalenta la barbati este similara cu cea de la femei.Debutul este cel mai adesea la varsta tanara (20-40 ani).Sub aspect genetic, boala a fost descrisa la gemeni monozigoti, dar fara corelatii cu antigeni HLA.Sarcoidoza este mai frecventa la nefumatori.

Patogenie: tipic pentru aceasta boala este granulomul,format din:limfocite CD4, monocite-macrofage (Mo/Ma), cellule epiteloide,celule gigante.Mecanismul patogenic este de hipersensibilitate tip IV, dominat de activarea limfocitului CD4, care produce citokine care atrag Mo/Ma. In ultimul timp a fost subliniat rolul patogenic al limfocitelor CD 17.Characteristica pentru sarcoidoza este compartimentalizarea raspunsului imun. Astfel, limfocitele CD4 din organele afectate elibereaza IL2 si prolifereaza intens in vreme ce cele din alte organe "stau linistite".Celulele CD4 activate recruteaza Mo/Ma, dar si fibroblasti.

Clinic: cel mai frecvent,boala are manifestari respiratorii, dar exista si forme asimptomatice.20-40% din cazuri au debut acut.Exista cel putin 3 modalitati de debut acut:

- simptome sistemice:- febra,anorexie, scadere ponderala
- sindrom Lofgren:adenopatii hilare,eritem nodos,artrite
- sindrom Heerfordt:febra,uveita anterioara,parotidita,pareza nerv facial.

Exista si modalitatea de debut insidios, cu simptome exclusiv respiratorii.

Afectarile de organ posibile sunt numeroase:

-pulmonar:FPI.

-adenopatii:cervical,axilar,hilar, paratraheal, supraepitrohlean,inghinal

-piele:eritem nodos,placi,macule,papule,noduli,lupus pernio.De notat faptul ca eritemul nodos (EN) nu este infiltrat cutanat sarcoid,ci vasculita de hipersensibilizare indusa de catre sarcoidoza.De aceea, EN in general nu merita biosiat. Restul determinarilor cutanate reprezinta infiltrate sarcoidozice.

-ochi:uveite anterioare sau posterioare;conjunctivite.

-Cai respiratorii superioare:amigdale,laringe.

-Hematologic:pancitopenie,splenomegalie,hipersplenism

-hepatic:colestaza biochimica,asimptomatica

-rinichi: afectarea renala in sarcoidoza este mult mai adesea prin nefrocalcinoza decat prin infiltrat sarcoid.

-sistem nervos: toate componentele pot fi afectate:pareza n VII,nevrita optica,edem papilar,hipoacuzie,afect hipofizara,meningita,formatiuni tumorale cerebrale,leziuni multiple asemanatoare sclerozei multiple, polineuropatii.

-locomotor:leziuni chistice osoase, artrite, rar miozita.

-Cardiac-tulburari de ritm si conducere

- endocrinologic-diabet insipid

-gl exocrine-parotidita ,sindrom sicca.

Paraclinic:

-analize sanguine releva:sindrom inflamator,limfopenie,eozinofilie,hipergamaglobulinemie policlonala.

-Angiotensinconvertaza serica (ACS) . ACS poate creste si in alte boli granulomatoase.

-Hipercalcemia si hipercalcioria- sunt o consecinta a proprietatii tesutului sarcoidotic intestinal de a produce vitamina D.

- Radiografia pulmonara evidentiaza 2 tipuri de leziuni: adenopatii si leziuni de FPI. Adenopatiile sunt in mod caracteristic bilaterale, simetrice, policiclice, de dimensiuni mari.Este caracteristic contrastul intre adenopatiile voluminoase si starea generala buna a pacientului.Modificarile pulmonare Rx pot fi sistematizate astfel: Stadiul I: adenopatii,stadiul II: adenopatii+FPI, stadiul III: FPI.

- Scintigrafia cu Galiu radioactiv este rar efectuata azi. Ca si in alte FPI, in stadiile active de boala se remarca o hipercaptare a parenchimului pulmonar.

- Lavajul bronhoalveolar (LBA)- releva alveolita limfocitara; imunofenotiparea evidentiaza celule CD4.

- IDR la PPD in mod clasic este negativ.

- IDR Kveim Silzbach (la tesut sarcoidozic) este rar efectuata azi, deoarece este laborioasa si ezultatele sunt tardive.

Diagnostic:in mod tipic, pacientul cu sarcoidoza este un adult tanar cu:eritem nodos, adenopatii hilare bilaterale simetrice mari - contrastand cu starea generala buna, cu sau fara tulburari vizuale.Confirmarea diagnosticului vine prin:LBA,ACS,biopsii.

Diagnosticul diferential include: TBC, infectii fungice,limfoame.

Prognosticul: este adesea bun(cei mai multi pacienti se vindeca fara sechele-indeosebi cei cu debut acut);jumatate dintre bolnavi raman cu disfunctii de organ blande;la 15%-boala ramane active sau recurenta;in10% din cazuri boala poate fi mortala.

Tratament:

-corticoizi:este principalul tratament.Se utilizeaza doze moderate (cca 0,5 mg/kg prednison) , scazute treptat pe parcursul catorva luni. O problema o constituie insasi necesitatea tratamentului.Merita sarcoidoza intotdeauna tratata? Unii autori sunt de parere ca, daca nu exista afectari severe, sa se stea in expectativa 2-3 luni si abia atunci, daca leziunile persista,sa se administreze cortizon. Alti autori prefera corticoterapia de la bun inceput.

- alte modalitati terapeutice

includ:AINS,hidroxiclorochin,metotrexat,ciclofosfamida,ciclosporina A, medicatia anti TNFalfa.

13) FPI MEDICAMENTOASE (FPIM):

Exista 2 tipuri majore : FPIM clasice si FPIM cu insuficienta respiratorie acuta. Sunt mai multe tipuri de afectare; unul si acelasi medicament poate da mai multe tipuri de afectare.

a) FPIM clasice:

- pneumonii de hipersensibilizare:
 - medicamente incriminate:metotrexat, saruri de aur,ciclofosfamida, nitrofurantoin, antidepresive.
 - caracteristica este alveolita limfocitara
 - evolueaza favorabil la intreruperea administrarii medicamentului cauzator, cu sau fara corticoterapie asociata.
- pneumonia cu eozinofile:
 - data de:metotrexat,sulfasalazina, minociclina, PAS, nitrofurantoin, AINS.
 - caracteristici:alveolita eozinofilica, rash, febra, RX: infiltrate eozinofilice
 - evolueaza favorabil la intreruperea administrarii medicamentului cauzator, cu sau fara corticoterapie asociata.
- pneumonita indusa de amiodarona:
 - caracteristic:opacitati radiologice asimetrice,nesegmentale
- fibroza pulmonara:
 - medicamente:amiodarona, citostatice
 - caracteristici:pneumonie interstitiala fibrotica nespecifica
 - prognostic rau.
- DIP (desquamative interstitial pneumonia):
 - medicamente:metotrexat, interferon, etanercept.
 - prognostic bun

b) FPIM cu insuficienta respiratorie acuta:

- ”plamanul de metotrexat”(metotrexat, saruri de aur)
- pneumonia acuta cu eozinofile (minociclina)
- plamanul de chemoterapie (bleomicina,busulfan,carmustina,mitomicina)
- edem pulm:citozin-arabinozid,sange,narcotice,diuretice
- hemoragie alveolara: dicumarinice,fibrinolitice,antiplachetare.

c) Clasificarea medicamentelor care cauzeaza BPIM:

- Citotoxice:bleomicina, metotrexat,carmustin,busulfan,ciclofosfamida, alcaloizi de vinca
- Cardiovasculare:amiodarona(6% din bolnavii tratati!)
- Antibiotice:nitrofurantoin,amfotericina B,sulfamide,sulfasalazina,minociclina

- Ilicite: talcoza, edemul pulmonar acut indus de cocaina, heroina.
- AINS: toxicitatea salicilatilor poate determina un sindrom ARDS-like
- etc: alcool, moruat, bromocriptina, metisergid