

Izdavačka delatnost Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Novi Sad, Vase Stajića 9
Glavni i odgovorni urednik: prof. dr GORDANA DEVEČERSKI

MEDICINSKI PREGLED
ČASOPIS DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRVI BROJ JE ŠTAMPAN 1948. GODINE.

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika
Doc. dr BILJANA SRDIĆ GALIĆ
Asist. dr sc. med. BOJAN ZARIĆ

REDAKCIJSKI ODBOR

Predsednik: prof. dr PETAR SLANKAMENAC
Sekretar: prof. dr VIKTOR TILL

Prof. dr STOJANKA ALEKSIĆ, Hamburg
Prof. dr KAREN BELKIĆ, Stockholm
Prof. dr JEAN-PAUL BEREGI, Lille Cedex
Prof. dr JELA BOROTA, Novi Sad
Prof. dr MILAN BREBERINA, Novi Sad
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr GROZDANA ČANAK, Novi Sad
Prof. dr IVAN DAMJANOV, Kansas City
Prof. dr DRAGAN DANKUC, Novi Sad
Prof. dr GORDANA DEVEČERSKI, Novi Sad
Prof. dr RAJKO DOLEČEK, Ostrava
Prof. dr MIRJANA ĐERIĆ, Novi Sad
Prof. dr SRĐAN ĐURĐEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr VERA GRUJIĆ, Novi Sad
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, Novi Sad
Prof. dr JÁNOS JAKÓ, Budapest
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KIRALJ, Novi Sad
Prof. dr ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, Novi Sad
Prof. dr DRAGAN KOVAČEVIĆ, Novi Sad

Prof. dr SMILJANA MARINKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MARIOS MARSELOS, Ioannina
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA, Novi Sad
Prof. dr MIROSLAV MILANKOV, Novi Sad
Prof. dr IGOR MITIĆ, Novi Sad
Prof. dr NADA NAUMOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr ANA OROS, Novi Sad
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ, Novi Sad
Prof. dr LJUBOMIR PETROVIĆ, Novi Sad
Prof. dr MIODRAG RADULOVAČKI, Chicago
Prof. dr JOVAN RAJS, Danderyd
Prof. dr ALEKSANDAR ROZENBERGER, Haifa
Prof. dr PETAR E. SCHWARTZ, New Haven
Prof. dr PETAR SLANKAMENAC, Novi Sad
Prof. dr VIKTOR TILL, Novi Sad
Prof. dr TAKASHI TOYONAGA, Kobe
Prof. dr KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, Moskva
Prof. dr NADA VUČKOVIĆ, Novi Sad
Doc. dr ZORAN VUJKOVIĆ, Banja Luka
Prof. dr PETAR VULEKOVIĆ, Novi Sad
Prof. dr RELJA ŽIVOJNOVIĆ, Antwerpen

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička podrška: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 1000 primeraka. Akontacija pretplate za pojedince sa teritorije Srbije za 2013. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora časopisa »Medicinski pregled« na adresu:
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9,
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

MEDICAL REVIEW
JOURNAL OF THE SOCIETY OF PHYSICIANS OF VOJVODINA OF THE
MEDICAL SOCIETY OF SERBIA
THE FIRST ISSUE WAS PUBLISHED IN 1948

Editor-in-Chief Prof
LJILJA MIJATOV UKROPINA, MD, PhD

Assistants to the Editor-in-Chief
Assist. Prof BILJANA SRDIC GALIC, MD, PhD
Assist. BOJAN ZARIĆ, MD, PhD

EDITORIAL BOARD

President: Prof PETAR SLANKAMENAC, MD, PhD
Secretary: Prof VIKTOR TILL, MD, PhD

Prof. STOJANKA ALEKSIĆ, MD, PhD, Hamburg
Prof. KAREN BELKIĆ, MD, PhD, Stockholm
Prof. JEAN-PAUL BEREĞI, MD, PhD, Lille Cedex
Prof. JELA BOROTA, MD, PhD, Novi Sad
Prof. MILAN BREBERINA, MD, PhD, Novi Sad
Prof. RADOVAN CVIJANOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. GROZDANA ČANAK, MD, PhD, Novi Sad
Prof. IVAN DAMJANOV, MD, PhD, Kansas City
Prof. DRAGAN DANKUC, MD, PhD, Novi Sad
Prof. GORDANA DEVEČERSKI, MD, PhD, Novi Sad
Prof. RAJKO DOLEČEK, MD, PhD, Ostrava
Prof. MIRJANA ĐERIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. SRĐAN ĐURĐEVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. VERA GRUJIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, MD, PhD, Novi Sad
Prof. JÁNOS JAKÓ, MD, PhD, Budapest
Prof. MARINA JOVANOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. DRAGAN KATANIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. ALEKSANDAR KIRALJ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. DRAGAN KOVAČEVIĆ, MD, PhD, Novi Sad

Prof. SMILJANA MARINKOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. MARIOS MARSELOS, MD, PhD, Ioannina
Prof. LJILJA MIJATOV UKROPINA, MD, PhD, Novi Sad
Prof. MIROSLAV MILANKOV, MD, PhD, Novi Sad
Prof. IGOR MITIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. NADA NAUMOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. ANA OROS, MD, PhD, Novi Sad
Prof. VERA JERANT PATIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. LJUBOMIR PETROVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. MIODRAG RADULOVAČKI, MD, PhD, Chicago
Prof. JOVAN RAJS, MD, PhD, Danderyd
Prof. ALEKSANDAR ROZENBERGER, MD, PhD, Haifa
Prof. PETAR E. SCHWARTZ, MD, PhD, New Haven
Prof. PETAR SLANKAMENAC, MD, PhD, Novi Sad
Prof. VIKTOR TILL, MD, PhD, Novi Sad
Prof. TAKASHI TOYONAGA, MD, PhD, Kobe
Prof. KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAČOV, MD, PhD, Moscow
Prof. NADA VUČKOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Assist. Prof. ZORAN VUJKOVIĆ, MD, PhD, Banja Luka
Prof. PETAR VULEKOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad
Prof. RELJA ŽIVOJNOVIĆ, MD, PhD, Antwerpen

Proof-reading for Serbian Language: Dragica Pantić
Proof-reading for English Language: Jasminka Anojčić
Technical Secretary: Vesna Šaranović
Technical Support: "Grafit" Novi Sad

UDK and descriptor prepared by: the Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad

MEDICAL REVIEW is published two-monthly (six double issues per a year) in the circulation of 1000 copies. Advance payment for individuals from the territory of Serbia for the year 2013 is 3,000.00 dinars (the VAT being calculated in) and 4,000.00 dinars for the individuals outside the territory of Serbia, and 8,000.00 dinars (+ the VAT) for the institutions. The payments are to be made to the account number 340-1861-70 or 115-13858-06, with the remark "Additional membership fee for the Medical Review".

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**The manuscripts are to be submitted to the secretary of the
Editorial Board of the journal "Medical Review" to the following address:
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajica 9,
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

Gost urednik/*Guest Editor*

Prof. dr Violeta Mihailović Vučinić
Prof. dr Dragana Jovanović

Uređivački odbor/*Editorial Board*

Dr Jelica Videnović Ivanov (Beograd, Srbija)

Dr Snežana Filipović (Beograd, Srbija)

Doc. dr Aleksandra Dudvarski Ilić (Beograd, Srbija)

Prof. dr Lidija Ristić (Niš, Srbija)

Prof. dr Vesna Kuruc (Novi Sad, Srbija)

Prof. dr Ljudmila Nagorni Obradović (Beograd, Srbija)

Dr Miroslav Jevtić (Sokobanja, Srbija)

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad
Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

Štampa: BEOSING, Beograd
Tiraž: 200 primeraka

Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije
Udruženje za sarkoidozu Srbije

SIMPOZIJUM PULMOLOGA - GRANULOMATOZE I FIBROZE

Beograd, 8-9. decembar 2012. godine

SADRŽAJ

| | |
|--|---------|
| Tatjana Rađenović Petković, Tatjana Pejčić, Lidija Ristić, Desa Nastasijević Borovac, Milan Radović i Snežana Đorđević GENETIKA SARKOIDOZE..... | 7-11 |
| Snežana Đorđević, Lidija Ristić, Milan Rančić, Milan Radović, Tatjana Rađenović Petković i Slavica Golubović IZAZOVI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOSTICI PLUČNIH GRANULOMATOZA..... | 12-16 |
| Spasoje Popević, Emilija Bukurov Suđić, Živka Uskoković Stefanović, Aleksandra Dudvarski Ilić, Mihailo I. Stjepanović i Violeta Mihailović-Vučinić SAVREMENA BRONHOSKOPSKA DIJAGNOSTIKA SARKOIDOZE | 17-21 |
| Milan Savić, Mihailo I. Stjepanović, Violeta Mihailović Vučinić, Branislav Gvozdenović, Snežana Filipović i Nataša Mujović ENDOBONHIJALNI ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI SARKOIDOZE | 22-25 |
| Snežana Filipović, Violeta Mihailović Vučinić, Maja Omčikus, Jelica Videnović Ivanov, Mihailo I. Stjepanović i Zorica Šumarac HITOTRIÓZIDA ZA – POTENCIJALNI BIOMARKER U SARKOIDOZI..... | 26-28 |
| Ruža Stević, Violeta Mihailović Vučinić, Dragana Jovanović i Nada Vasić RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA INTERSTICIJSKIH BOLESTI PLUĆA | 29-33 |
| Jelena Stojišić, Mihailo I. Stjepanović, Jelena Marković i Violeta Mihailović Vučinić DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SARKOIDOZE I TUBERKULOZE SA ASPEKTA PATOLOGA..... | 34-38 |
| Aleksandra Dudvarski Ilić, Spasoje Popević, Mihailo I. Stjepanović, Branislav Gvozdenović, Branislava Milenković i Violeta Mihailović Vučinić BRONHOOPSTRUKCIJA U SARKOIDOZI | 39-41 |
| Milan Radović, Lidija Ristić, Milan Rančić, Slavica Golubović, Snežana Đorđević i Tatjana Rađenović Petković BRONHOOPSTRUKCIJA U AKTIVNOJ TUBERKULOZI SA OSVRTOM NA NAŠA ISKUSTVA | 42-46 |
| Nada Vasić, Ruža Stević, Dragana Jovanović, Violeta Mihailović Vučinić, Verica Đukanović i Dajana Trifunović ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD BOLESNIKA SA SARKOIDOZOM SRCA..... | 47-49 |
| Jelica Videnović Ivanov, Dragana Šobić Šaranović, Isidora Grozdić, Violeta Mihailović Vučinić, Snežana Filipović i Mihailo I. Stjepanović REZULTATI PRIMENE 18F-FLUORO-2-DEOKSI-D-GLUKOZA POZITRONSKE EMISIONE TOMOGRAFIJE/KOMPUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE KOD SARKOIDOZE HRONIČNOG TOKA..... | 50-53 |
| Mihailo I. Stjepanović, Dragana Jovanović, Aleksandra Dudvarski Ilić, Violeta Mihailović Vučinić, Vesna Škodrić Trifunović i Spasoje Popević KLINIČKE MANIFESTACIJE NEUROSARKOIDOZE | 54-59 |
| Violeta Mihailović Vučinić, Mihailo I. Stjepanović, Jelica Videnović Ivanov, Branislav S. Gvozdenović, Snežana Filipović i Aleksandra Dudvarski Ilić NESTEROIDNA TERAPIJA SARKOIDOZE..... | 60-66 |
| Ivana Božić, Svetozar Damjanović, Đuro Macut i Violeta Mihailović Vučinić KLINIČKI ZNAČAJ OSTEODENZITOMETRIJE KOD PACIJENATA SA SARKOIDOZOM | 67-71 |
| Nataša Mujović, Nebojša Mujović, Vladimir Žugić, Ljubica Nikčević, Milan Savić i Mihailo I. Stjepanović REHABILITACIJA PACIJENATA SA INTERSTICIJUMSIM BOLESTIMA PLUĆA..... | 72-76 |
| Branislav S. Gvozdenović, Violeta Mihailović Vučinić, Mira Vuković, Aleksandar T. Gvozdenović, Aleksandra Dudvarski Ilić i Mihailo I. Stjepanović PREDIKTORI POGORŠANJA SIMPTOMA I KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA SARKOIDOZOM | 77-83 |
| Vesna Škodrić Trifunović, Violeta Mihailović Vučinić, Mihailo I. Stjepanović, Staša Radisavljević Pavlović, Tatjana Adžić Vukičević i Branislav Ilić ANALIZA UČESTALOSTI TUBERKULOZE KOD PUŠAČA | 84-87 |
| Tatjana N. Adžić Vukičević, Ana Z. Blanka, Marija Z. Laban Lazović, Vesna P. Škodrić Trifunović, Dajana C. Trifunović i Branislava B. Savić INFEKCIJE PLUĆA UZROKOVANE NETUBERKULOZNIM MIKOBAKTERIJAMA-NAŠA ISKUSTVA | 88-92 |
| Dragana Jovanović, Ruža Stević, Natalija Samardžić, Marina Roksandić Milenković, Marta Velinović i Dragana Marić VAŠKULITISI – VEGENEROVA GRANULOMATOZA U PULMOLOŠKOJ PRAKSI..... | 93-100 |
| Branislava Milenković, Andrija Bogdanović, Tijana Cvok, Javorka Mitić, Jelena Stošić i Aleksandra Dudvarski Ilić PLUĆNA HISTIOCITOZA | 101-105 |
| Lidija Ristić, Milan Rančić, Milan Radović, Slavica Golubović, Snežana Đorđević i Tatjana Rađenović Petković ZBRINJAVANJE PACIJENATA U TERMINALNOM STADIJUMU PLUČNIH FIBROZA – IZAZOVI, ISKUŠENJA I MOGUĆNOSTI..... | 106-112 |
| Ljudmila Nagorni Obradović, Ruža Stević, Jelica Videnović Ivanov, Violeta Mihailović Vučinić, Dragica Pešut i Mihailo I. Stjepanović INTERSTICIJUMSKE BOLESTI PLUĆA KOD ŽENA | 113-117 |

CONTENTS

| | |
|---|---------|
| <i>Tatjana Rađenović Petković, Tatjana Pejčić, Lidija Ristić, Desa Nastasijević Borovac, Milan Radović and Snežana Đorđević</i> GENETICS OF SARCOIDOSIS..... | 7-11 |
| <i>Snežana Đorđević, Lidija Ristić, Milan Rančić, Milan Radović, Tatjana Rađenović Petković and Slavica Golubović</i> CHALLENGES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GRANULOMATOUS LUNG DISEASE..... | 12-16 |
| <i>Spasoje Popević, Emilija Bukurov Sudić, Živka Uskoković Stefanović, Aleksandra Dudvarski Ilić, Mihailo I. Stjepanović and Violeta Mihailović Vučinić</i> MODERN BRONHOSCOPIC DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS..... | 17-21 |
| <i>Milan Savić, Mihailo I. Stjepanović, Violeta Mihailović Vučinić, Branislav Gvozdenović, Snežana Filipović and Nataša Mujović</i> ENDOBONCHIAL ULTRASOUND IN DIAGNOSING SARCOIDOSIS..... | 22-25 |
| <i>Snežana Filipović, Violeta Mihailović Vučinić, Maja Omčikus, Jelica Videnović Ivanov, Mihailo I. Stjepanović and Zorica Šumarac</i> CHITOTRIOSIDASE – A POTENTIAL BIOMARKER IN SARKOIDOSIS..... | 26-28 |
| <i>Ruža Stević, Violeta Mihailović Vučinić, Dragana Jovanović and Nada Vasić</i> RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES..... | 29-33 |
| <i>Jelena Stojšić, Mihailo I. Stjepanović, Jelena Marković and Violeta Mihailović Vučinić</i> DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS FROM PATHOLOGIST'S ASPECT..... | 34-38 |
| <i>Aleksandra Dudvarski Ilić, Spasoje Popević, Mihailo I. Stjepanović, Branislav Gvozdenović, Branislava Milenković and Violeta Mihailović Vučinić</i> AIRFLOW OBSTRUCTION IN SARCOIDOSIS..... | 39-41 |
| <i>Milan Radović, Lidija Ristić, Milan Rančić, Slavica Golubović, Snežana Đorđević and Tatjana Rađenović Petković</i> BRONCHIAL OBSTRUCTION IN THE ACTIVE TUBERCULOSIS WITH REFERENCE TO OUR EXPERIENCES..... | 42-46 |
| <i>Nada Vasić, Ruža Stević, Dragana Jovanović, Violeta Mihailović Vučinić, Verica Đukanović and Dajana Trifunović</i> CHANGES IN ELECTROCARDIOGRAM IN PATIENTS WITH CARDIAC SARCOIDOSIS..... | 47-49 |
| <i>Jelica Videnović Ivanov, Dragana Šobić Šaranović, Isidora Grozdić, Violeta Mihailović Vučinić, Snežana Filipović and Mihailo Stjepanović</i> THE APPLICATION RESULTS OF 8F - FDG/PET SCAN IN CHRONIC SARCOIDOSIS..... | 50-53 |
| <i>Mihailo I. Stjepanović, Dragana Jovanović, Aleksandra Dudvarski Ilić, Violeta Mihailović Vučinić, Vesna Škodrić Trifunović and Spasoje Popević</i> CLINICAL MANIFESTATIONS OF NEUROSARCOIDOSIS..... | 54-59 |
| <i>Violeta Mihailović Vučinić, Mihailo I. Stjepanović, Jelica Videnović Ivanov, Branislav S. Gvozdenović, Snežana Filipović and Aleksandra Dudvarski Ilić</i> NONSTEROID THERAPY OF SARCOIDOSIS..... | 60-66 |
| <i>Ivana Božić, Svetozar Damjanović, Đuro Macut and Violeta Mihailović Vučinić</i> CLINICAL SIGNIFICANCE OF OSTEODENSITOMETRY IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS..... | 67-71 |
| <i>Nataša Mujović, Nebojša Mujović, Vladimir Žugić, Ljubica Nikčević, Milan Savić and Mihailo I. Stjepanović</i> REHABILITATION TREATMENT IN DISEASES OF THE PULMONARY INTERSTITIUM..... | 72-76 |
| <i>Branislav S. Gvozdenović, Violeta Mihailović Vučinić, Mira Vuković, Aleksandar T. Gvozdenović, Aleksandra Dudvarski Ilić and Mihailo I. Stjepanović</i> PREDICTORS OF DETERIORATION OF SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS..... | 77-83 |
| <i>Vesna Škodrić Trifunović, Violeta Mihailović Vučinić, Mihailo I. Stjepanović, Staša Radisavljević Pavlović, Tatjana Adžić Vukičević and Branislav Ilić</i> ANALYSIS OF FREQUENCY OF TUBERCULOSIS IN SMOKERS..... | 84-87 |
| <i>Tatjana N. Adžić Vukičević, Ana Z. Blanka, Marija Z. Laban Lazović, Vesna P. Škodrić Trifunović, Dajana C. Trifunović and Branislava B. Savić</i> PULMONARY INFECTIONS CAUSED BY NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA – SINGLE CENTRE EXPERIENCE..... | 88-92 |
| <i>Dragana Jovanović, Ruža Stević, Natalija Samardžić, Marina Roksandić Milenković, Marta Velinović and Dragana Marić</i> VASCULITIS – WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN PULMONARY PRACTICE..... | 93-100 |
| <i>Branislava Milenković, Andrija Bogdanović, Tijana Cvok, Javorka Mitić, Jelena Stojšić and Aleksandra Dudvarski Ilić</i> PULMONARY HISTIOCYTOSIS..... | 101-105 |
| <i>Lidija Ristić, Milan Rančić, Milan Radović, Slavica Golubović, Snežana Đorđević and Tatjana Rađenović Petković</i> MANAGEMENT OF PATIENTS WITH END STAGE PULMONARY FIBROSIS – CHALLENGES, TEMPATIONS AND POSSIBILITIES..... | 106-112 |
| <i>Ljudmila Nagorni Obradović, Ruža Stević, Jelica Videnović Ivanov, Violeta Mihailović Vučinić, Dragica Pešut and Mihailo I. Stjepanović</i> INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN WOMEN..... | 113-117 |

Klinički centar Niš, Klinika za plućne bolesti, Knez Selo¹
Medicinski fakultet Niš²

UDK 616-002.7-092:575
DOI: 10.2298/MPNS13S1007R

GENETIKA SARKOIDOZE

GENETICS OF SARCOIDOSIS

Tatjana RAĐENOVIĆ PETKOVIĆ¹, Tatjana PEJČIĆ^{1,2}, Lidija RISTIĆ^{1,2},
Desa NASTASIJEVIĆ BOROVIĆ¹, Milan RADOVIĆ^{1,2} i Snežana ĐORĐEVIĆ¹

Sažetak

Sarkoidoza je hronična inflamatorna bolest nepoznate etiologije. Klinička prezentacija bolesti je vrlo različita, od akutnih, blagih formi sa spontanom remisijom do hroničnih, progresivnih, sistemskih formi bolesti. Faktori koji utiču na pojavu i klinički tok bolesti još uvek su nepoznati. Činjenica da incidencija sarkoidoze pokazuje rasne i etničke razlike, kao i familijarna pojava sarkoidoze, navela je istraživače na hipotezu o genetskoj predispoziciji za razvoj bolesti. Dosadašnja genetska ispitivanja sarkoidoze bazirana su na imunopatogenetskim mehanizmima nastanka bolesti, tj. na ispitivanju udruženosti polimorfizama gena za proinflamatorne i imunomodulatorne molekule i sarkoidoze. Najsigurnija veza utvrđena je sa genima iz grupe molekula humanog leukocitnog antigena i predispozicije za razvoj bolesti. U više studija potvrđeno je da je faktor tumorske nekroze- α -308A alel udružen sa neprogresivnom formom i dobrom prognozom bolesti u različitim ispitivanim grupama. Oprečni rezultati dobijeni su ispitivanjem polimorfizama gena za vaskularni endotelni faktor rasta, interleukin-1, interleukin-18, receptori slični Tollu. Novija ispitivanja, korišćenjem tehnika skeniranja genoma, dovela su do otkrića novih kandidata za pojavu bolesti, kao što je aneksin 11 i protein sličan butirofilinu-2. Dalja genetska ispitivanja omogućiće bolje razumevanje etiopatogeneze sarkoidoze ali i novih kliničkih klasifikacija bolesti i uvođenja novih terapijskih modaliteta u lečenju hroničnih i progresivnih formi bolesti.

Ključne reči: Sarkoidoza; Genetski polimorfizam; HLA antigeni; TNF-alfa

Uvod

Sarkoidoza je multisistemska bolest nepoznatog uzroka. Obično se javlja kod mladih i ljudi srednjeg životnog doba. Klinički se najčešće manifestuje uvećanim hilarnim limfnim žlezdama, infiltratima u plućima, lezijama očiju i kože. Jetra, slezina, limfni čvorovi, pljuvačne žlezde, srce, nervni sistem i kosti, takođe mogu biti zahvaćene bolešću [1]. Akutna forma sa eritemom nodozum je najčešća, ima dobru prognozu, sa spontanom regresijom, dok su znatno ređe hronične, recidivirajuće i sistemske forme sarkoidoze koje mogu biti životno ugrožavajuće. Iako je bolest poznata više od jednog veka, etiologija bolesti još uvek je nepoznata. Smatra se da genetski faktori u sadejstvu sa faktorima okoline uslovljavaju pojavu bolesti.

Summary

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease of unknown etiology. Clinical course of the disease varies considerably, from a mild, acute form of the disease, with spontaneous resolution, to a chronic progressive disease. Factors that determinate the susceptibility and clinical course of the disease are still unknown. The more frequent occurrence of the disease within certain races and ethnic groups, as well as the described cases of family sarcoidosis support the belief that sarcoidosis occurs in genetically susceptible hosts. Previous genetic studies were based on immunopathogenic mechanisms in the development of sarcoidosis. The strongest association was found between human leukocyte antigen and disease susceptibility. Many studies on different ethnic groups have shown that tumor necrosis factor α -308 A allele has been associated with good prognosis and non-progressive disease. Association studies of the vascular endothelial growth factor, interleukin-1, interleukin-18, Toll-like receptors polymorphisms and sarcoidosis have yielded controversial results. Recent studies, using genome scan techniques, have led to the discovery of new disease susceptibility genes, such as annexin A11 and Butyrophilin-like protein -2. Further genetic tests will allow better understanding of etiopathogenesis of the disease, as well as new clinical classifications of the disease and administration of new therapeutic modalities for the treatment of chronic and progressive form of this disease.

Key words: Sarcoidosis; Polymorphism, Genetics; HLA Antigens; Tumor Necrosis Factor-alpha

Porodična pojava sarkoidoze, češća pojava bolesti u određenim rasama i etničkim grupama, ali i sličnost u kliničkoj prezentaciji bolesti unutar više članova porodice, ukazuju na genetsku predispoziciju sarkoidoze. Bolest je značajno češća kod članova porodice obolelih od sarkoidoze. U rezultatima ACSESS studije, pokazan je šest puta veći rizik obolevanja kod blizanaca, odnosno četiri puta veći rizik kod dece roditelja obolelih od sarkoidoze [2]. Veliki broj studija ukazuje na etničke razlike kako u učestalosti tako i u prezentaciji bolesti [3]. Studije urađene u SAD pokazuju da je sarkoidoza tri puta češća kod Afroamerikanaca (35,5 na 100 000) nego kod belaca (10,9 na 100 000) [4]. Kod belaca je najčešći Lefgrenov sindrom, a nisu retke ni asimptomatske forme bolesti [5], dok je kod Afroamerikanaca češća teža, hronična forma bolesti, a sarkoidoza srca najčešće se javlja u

Skraćenice

| | |
|----------------|--|
| ACE | – angiotenzin-konvertujući enzim |
| BTNL | – protein sličan butirofilinu |
| CARD | – kaspaza regrutujući domen |
| COX-2 | – ciklooksigenaza 2 |
| CR-1 | – komplement receptor 1 |
| DNA | – dezoksiribonukleinska kiselina |
| HLA | – humani leukocitni antigen |
| HSP | – proteini toplotnog šoka (Heat Shock proteins) |
| IFN- α | – Interferon α |
| IL-1 | – Interleukin 1 |
| IL-18 | – Interleukin 18 |
| LT α | – Limfotoksin α |
| MHC | – glavni histokompatibilni kompleks |
| NF- κ B | – nuklearni faktor kapa B |
| NOD | – nukleotid- vezujući oligomerizacioni domen |
| PPAR γ | – peroksizom proliferativni aktivirajući faktor γ |
| SNP | – polimorfizam jednog nukleotida |
| TGF- β | – transformišući faktor rasta β |
| TLR | – receptori slični Tollu |
| TNF- α | – faktor tumorske nekroze- α |
| VEGF | – vaskularni endotelni faktor rasta |
| ANXA | – aneksin |

japanskoj populaciji [6]. Iako etničke razlike ne predstavljaju apsolutni dokaz o genetskoj predispoziciji bolesti, one predstavljaju uvod u ispitivanja genskih različitosti obolelih pripadnika različitih populacija.

Sarkoidoza pripada grupi genetski kompleksnih bolesti, što znači da veći broj gena određuje predispoziciju za razvoj bolesti, a interakcija genotipa sa faktorima spoljašnje sredine određuje fenotipsku prezentaciju bolesti. Imajući u vidu patogenetske mehanizme nastanka bolesti, koji podrazumevaju nekontrolisani inflamatorni odgovor sa disregulacijom imunostistema, najčešće su ispitivani geni za faktore inflamacije i regulaciju imunoodgovora.

Prva genetska ispitivanja sarkoidoze javljaju se pre tridesetak godina i vezana su za HLA molekule. Kasnija ispitivanja genetike sarkoidoze bila su usmerena na polimorfizme imunoregulatornih gena koji mogu usloviti značajno izmenjen inflamatorni odgovor organizma i značajni su za razvoj brojnih sistemskih bolesti.

Geni za humane leukocitne antigene (HLA) najpolimorfjniji su geni u organizmu. S obzirom da su odgovorni za prezentaciju antigena ćelijama imunostistema, ovi geni bili su najčešća meta ispitivanja obolelih od sarkoidoze. Brojne studije pokazuju da HLA I i HLA II imaju značajnu ulogu u razvoju bolesti. Prva opisana genetska ispitivanja urađena su pre tridesetak godina i pokazuju vezu između HLA B8 i akutne sarkoidoze [7]. Naredne studije potvrdile su vezu između HLA B8/DR3 haplotipa i predispozicije za razvoj sarkoidoze, ali i za razvoj drugih autoimunih bolesti [8,9]. Velike genetske studije pokazuju najsigurniju vezu između HLA DRB1 i pojave sarkoidoze u različitim etničkim grupama, kako kod belaca tako i kod Afroamerikanaca [10]. HLA DQB1*0201 udružen je sa povećanim rizikom za neprogresivnu formu sarkoidoze

[11]. HLA DR3 povezuje se sa povećanim rizikom za razvoj ove bolesti kod Evropljana i Skandinavaca, dok se sarkoidoza među Afroamerikancima najređe javlja kod nosilaca HLA DR1 i HLA DR4 [12]. Kod Japanaca sarkoidoza je najčešća kod nosilaca HLA DR5, HLA DR8, HLA DR9 [13].

Angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) povišen je kod više od polovine obolelih od sarkoidoze. Njegova vrednost koristi se za praćenje toka i aktivnosti bolesti. Smatra se da ovaj enzim ima značajnu ulogu u patogenezi bolesti. ACE takođe vrši hidrolizu bradikininina i supstancije P, proteina koji imaju značajnu ulogu u inflamaciji, aktivaciji makrofaga, limfocitnoj proliferaciji i fagocitozi [14,15]. Upravo iz tog razloga ACE polimorfizam je jedan od najčešće ispitivanih polimorfizama u sarkoidozi. Najčešće ispitivani ACE polimorfizmi su insercija (I) i delecija (D) i opisana su tri genotipa: II, ID i DD. Dokazano je da nosioci II genotipa imaju niže vrednosti serumskog ACE, u odnosu na nosioce ID i DD genotipa što je i razlog različitih vrednosti ACE kod pacijenata sa aktivnom sarkoidozom [16]. Većina studija slaže se da polimorfizmi gena za ACE nisu povezani sa tokom i prognozom bolesti [17].

Interleukin 1 (IL-1) produkuje alveolarni makrofagi u inflamaciji. Zajedno sa TNF- α , ima značajnu ulogu u formiranju granuloma, stimulisanjem nakupljanja zapaljenskih ćelija, proliferacije fibroblasta i produkcije kolagena. Istraživanje Rybickog i saradnika [18] urađeno u grupi afroameričkih pacijenata pokazalo je da prisustvo dva polimorfizma gena za IL1 α *137 i F13A*188, nosi šest puta veći rizik za pojavu sarkoidoze. Ispitivanje na češkoj populaciji obolelih pokazalo je udruženost IL1- α 889 C/C genotipa sa pojavom bolesti [19]. S druge strane ispitivanja istih polimorfizama u britanskoj i holandskoj populaciji nisu pokazala nikakvu razliku između obolelih od sarkoidoze i zdravih [20].

Interleukin 18 (IL-18) zajedno sa IL-12 pokreće produkciju interferona gama u Th1 ćelijskom odgovoru. Utvrđena je povećana ekspresija IL-18 u sarkoidnim granulomima kao i povećana produkcija ovog citokina u serumu i bronhoalveolarnom lavatu obolelih pacijenata. Dosadašnja ispitivanja pokazuju značajno veću zastupljenost polimorfizma IL-18 607A/C kod obolelih Japanaca u odnosu na zdravu populaciju [21], što nije slučaj u Janse-*novoj studiji kod obolelih belaca* [22].

Faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α) široko je rasprostranjen proinflamatorni medijator. Smatra se ključnim citokinom u nastanku sarkoidoze, odnosno formiranju granuloma. Povećana produkcija ovog citokina detektovana je kako u sarkoidnim granulomima, tako i u bronhoalveolarnom lavatu obolelih od sarkoidoze. Ispitivano je više polimorfizama u genu za TNF- α kod obolelih od sarkoidoze, ali je jedino za polimorfizam TNF- α -308 G/A utvrđeno da utiče na produkciju TNF- α . Iako genske varijante TNF-308G/A ne nose predispoziciju za razvoj bolesti, po većini autora značajno utiču na kliničku prezentaciju bolesti [23].

Većina studija, urađenih na različitim populacijama i etničkim grupama, potvrđuje udruženost TNF α -308A alela sa Lefgrenovim sindromom, akutnom formom sarkoidoze i blažim kliničkim tokom bolesti [24–26]. Studija Grutersa i saradnika ukazala je na vezu između TNF-857T alela i obolevanja od sarkoidoze u ispitivanju britanskih i holandskih pacijenata [27].

Limfotoksin alfa (LT- α , TNF β) sličan je po strukturi TNF- α , pripada porodici TNF molekula i ima značajnu ulogu u granulomatoznoj inflamaciji, ali za razliku od TNF- α , svoje dejstvo ostvaruje uglavnom lokalno, na mestu produkcije. Studija Yamagushija i saradnika ukazala je na prognostički značaj NcoI polimorfizma u genu za LT- α u japanskoj populaciji bolesnika sa sarkoidozom, pri čemu je TNF- β 1 alel udružen sa lošijom prognozom, hroničnom formom bolesti i lošijim vrednostima parametara plućne funkcije obolelih pacijenata [28]. Kasnija ispitivanja ukazuju na vezu između ovog polimorfizma i pojave Lefgrenovog sindroma [29,30].

Transformišući faktor beta (TGF- β) jeste citokin koji ima značajno antiinflamatorno svojstvo, ali i ključnu ulogu u procesu fibroziranja, time što stimuliše proliferaciju fibroblasta i produkciju kolagena. Povišene vrednosti ovog molekula detektovane su u lavatu pacijenata sa fibroznom formom sarkoidoze [31]. Kruit i saradnici opisuju veću učestalost polimorfizama TGF- β 2 59941G, TGF- β 3 4875 A i 17369 C kod pacijenata sa radiološki verifikovanim fibroznim promenama na plućima, dok je alel TGF- β 3 15101 G manje zastupljen kod pacijenata sa fibroznom formom sarkoidoze [32].

Interferon alfa (IFN- α) jeste citokin koji produkuju aktivirani makrofagi i ima značajnu ulogu u nakupljanju zapaljenskih ćelija i formiranju granuloma. Studija Akahoshija i saradnika opisuje polimorfizam gena za IFN- α T551G kao predispoziciju za razvoj sarkoidoze [33], pri čemu je udružen i sa povišenim vrednostima IFN- α u serumu i snažnom polarizacijom Th1 odgovora.

Heat Shock proteini (HSP) predstavljaju grupu konzerviranih molekula u organizmu, sa značajnom ulogom u inflamatornom odgovoru. Kod pacijenata sa sarkoidozom detektovana su antitela na HSP 70. HSP 70 +2437 C-alel detektovan je kod poljskih pacijenata kao faktor rizika za nastanak sarkoidoze, što nije potvrdilo ispitivanje japanskih pacijenata [34]. Postoje podaci o udruženosti polimorfizma HSP-70/Hom rs2075800G i uveitisa kod pacijenata sa sarkoidozom [35].

Komplement receptor 1 (CR-1) široko je zastupljen receptor, prisutan na polimorfonuklearima, makrofagima, B-limfocitima, nekim T-limfocitima, dendritskim ćelijama i eritrocitima. Ovi receptori značajni su za uklanjanje imunokompleksa iz organizma, te se smatra da imaju značajnu ulogu u bolestima udruženim sa taloženjem imunokompleksa. S obzirom da je u sarkoidozi prisutno povećanje cirkulišućih imunokompleksa, smatralo se da izmenjena funkcija ovih receptora može biti udružena sa nastankom bolesti.

Rezultati studije Zorzzeta i saradnika pokazali su da je GG genotip (C507G) udružen s pojavom sarkoidoze, ali da ne koreliše sa kliničkom slikom i prognozom [36]. Kasnija ispitivanja, urađena na češkoj i holandskoj populaciji, nisu potvrdila vezu između navedenog polimorfizma i sarkoidoze [37].

Toll like receptori 4 (TLR-4) značajni su receptori urođenog imunodgovora i imaju značajnu ulogu u prepoznavanju antigena i pokretanju inflamacije. Velkamt i saradnici [38], nisu našli značajnu razliku u zastupljenosti polimorfizma gena za TLR između pacijenata sa sarkoidozom i kontrolne grupe, ali su utvrdili značajno veću učestalost AA genotipa (-16934A/T) kod pacijenata sa hroničnom formom bolesti.

CARD 15 pripada NOD porodici proteina, sa značajnom ulogom u urođenom imunitetu i prepoznavanju i odbrani od intraćelijskih patogena. Mutacija ovog gena smatra se ključnom za nastanak nekih granulomatoznih bolesti, kao što je Kronova bolest, Blau sindrom, rana pojava sarkoidoze u dečijem uzrastu. Ispitivanje urađeno na grupi obolelih belaca od sarkoidoze pokazalo je da nosioci CARD 2104T varijante imaju značajno češće težu, fibroznu formu sarkoidoze i lošije vrednosti parametara plućne funkcije [39]. S druge strane, ni u jednoj studiji nije utvrđena veza između CARD 15 polimorfizama i pojave sarkoidoze [40].

Vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) jeste endotel-specifični mitogen, značajan za proces angiogeneze i vaskularnu propustljivost. Svoje dejstvo ostvaruje preko VEGF receptora 1 i 2, koji su eksprimirani na endotelnim ćelijama. Izmenjena ekspresija VEGF registrovana je kod mnogih malignih i inflamatornih bolesti, kao što je reumatoidni artritis i inflamatorne bolesti creva. Opisana je povećana transkripcija VEGF u aktiviranim alveolarnim makrofagima, epiteloidnim i džinovskim ćelijama u sarkoidnim granulomima. VEGF +813T polimorfizam opisan je kao marker smanjenog rizika za razvoj sarkoidoze [41]. Pabst i saradnici opisuju udruženost VEGFR polimorfizama rs7337610, rs2296283 i rs12858139 sa pojavom sarkoidoze [42].

Ciklooksigenaza 2 (COX-2) je enzim koji ima ključnu ulogu u sintezi prostaglandina. On konvertuje arahidonsku kiselinu u prostaglandine, ima značajnu ulogu u regulisanju procesa ćelijske proliferacije, angiogeneze, apoptoze i inflamacije. Opisana je udruženost COX-2 polimorfizama sa malignitetima i nekim autoimunim bolestima. Lopez-Campos i saradnici [43] opisali su udruženost C/C genotipa COX2-8473 T/C sa pojavom sarkoidoze, ali ne i sa prognozom bolesti.

Peroksizom proliferativni aktivirajući faktor gama (PPAR- γ) ima značajna imunomodulatorna i antiinflamatorna dejstva u organizmu, inhibišući sintezu nuklearnog faktora kB (NF-kB) i AP-1, i na taj način vrši nishodnu regulaciju sinteze proinflamatornih citokina [44]. Ispitivanje Culvera i saradnika [45] pokazalo je smanjenu ekspresiju gena za PPAR- γ u lavatu pacijenata sa aktivnom sarkoi-

dozom, što je praćeno povećanom sintezom proinflammatornih transkripcionih faktora. Niža ekspresija gena za PPAR- γ detektovana je kod pacijenata sa težom, progresivnom formom bolesti u odnosu na pacijente sa lakšom formom [46]. Maver i saradnici dokazali su prisustvo polimorfizma gena za PPAR γ G/Pro12Ala kao rizik za razvoj sarkoidoze u ispitivanoj populaciji slovenačkih pacijenata [47].

Aneksin A 11 (ANXA 11) pripada grupi aneksina, proteina značajnih za međucelijsku interakciju, ćelijsku proliferaciju i apoptozu. Hofman i saradnici prvi su, studijom genske asocijacije, kod Nemaca obolelih od sarkoidoze, uočili značajnu udruženost polimorfizma gena za aneksin A11 R230C sa sarkoidozom [48], što je potvrđeno i na drugim populacijama obolelih od sarkoidoze [49].

BTNL-2 pripada grupi B7 kostimulatornih molekula, neophodnih za pokretanje imunodgovora. *BTNL-2* vrši nishodnu regulaciju T-ćelijskih recep-

tora, čime ima značajnu ulogu u kontroli inflamacije. Veći broj studija utvrdio je udruženost ovog polimorfizma sa pojavom sarkoidoze u različitim etničkim grupama obolelih pacijenata [50,51]. Studija Rubycog i saradnika takodje je pokazala vezu između ispitivanog polimorfizma i sarkoidoze kod belaca, ali ne i kod obolelih Afroamerikanaca [52].

Zaključak

Dosadašnje genetske studije, bazirane na ispitivanju udruženosti sarkoidoze i genskih polimorfizama, dale su oprečne rezultate. Novija ispitivanja, bazirana na skeniranju genoma, daće bolji uvid u genetsku predispoziciju sarkoidoze. Boljim poznavanjem genotipa mogli bi se definisati klinički fenotipovi pacijenata sa sarkoidozom, čime bi se omogućilo predviđanje toka i forme bolesti, a samim tim i bolje praćenje i lečenje pacijenata sa sarkoidozom.

Literatura

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41.
- Pesut D. The role of central registry in control and research of sarcoidosis in Serbia and Montenegro. *Med Pregl* 2005;58 Suppl 1:7-10.
- Edmondstone WM, Wilson AG. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest* 1985;79:27-36.
- Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57:847-52.
- Iwai K, Tachibana T, Takemura T, Matsui Y, Kitaichi M, Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy: epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol. Jpn* 1993;43:372-6.
- Hedfors E, Lindstrom F. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis: correlation to acute onset disease with arthritis. *Tissue Antigens* 1983;22:200-3.
- Lio D, Candore G, Romano GC, D'Anna C, Gervasi F, Di Lorenzo G, et al. Modification of cytokine patterns in subjects bearing the HLA-B8, DR3 phenotype: implications for autoimmunity. *Cytokines Cell Mol Ther* 1997;3:217-24.
- Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:696-702.
- Rossmann MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003;73:720-35.
- Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1225-31.
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Poisson LM, Sheffer R, Chen KM, Major M, et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:444-9.
- Ishihara M, Ohno S, Ishida T, Ando H, Naruse T, Nose Y, et al. Molecular genetic studies of HLA class II alleles in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1994;43:238-41.
- Dragović T, Ajdinović B, Ilić V, Magić Z, Anđelković Z, Kocev N. Individual renal hemodynamic response to chronic angiotensin II receptor blockade and the influence on the renin-angiotensin system gene polymorphisms. *Med Pregl* 2010;63(9-10):630-7.
- Rađenović Petković T, Pejčić T, Nastasijević Borovac D, Radojković D, Cekić S. Markeri aktivnosti bolesti u sarkoidozi. *Acta Fac Med Naiss* 2011;28(3):155-9.
- Biller H, Ruprecht B, Gaede H, Müller-Quernheim J, Zissel G. Gene polymorphisms of ACE and the angiotensin receptor AT2R1 influence serum ACE levels in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:139-46.
- Tomita H, Ina Y, Sugiura Y, Sato S, Kawaguchi H, Morishita M, et al. Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):255-9.
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Malvitz E, Sheffer RG, Major M, Popovich J et al. The influence of T cell receptor and cytokine genes on sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Hum Immunol* 1999;60:867-74.
- Hutyrová B, Pantelidis P, Drábek J, Zůrková M, Kolek V, Lenhart K, et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:148-51.
- Grutters JC, Sato H, Pantelidis P, Ruven HJ, McGrath DS, Wells AU, et al. Analysis of IL6 and IL1A gene polymorphisms in UK and Dutch patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:20-7.
- Takada T, Suzuki E, Morohashi K, Gejyo F. Association of single nucleotide polymorphisms in the IL-18 gene with sarcoidosis in a Japanese population. *Tissue Antigens* 2002;60:36-42.
- Janssen R, Grutters JC, Ruven HJ, Zanen P, Sato H, Welsh KI, et al. No association between interleukin-18 gene polymorphisms and haplotypes in Dutch sarcoidosis patients. *Tissue Antigens* 2004;63:578-83.
- Rađenović Petković T, Pejčić T, Videnović Ivanov J, Jevtović Stoimenov T, et al. Tumor necrosis factor alpha gene pol-

ymorphism in Serbian patients with sarcoidosis. *Srp Arh Celok Lek* 2012. (u štampi).

24. Kieszko R, Krawczyk P, Chocholska S, Dmoszyńska A, Milanowski J. TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms in Polish patients with sarcoidosis: connection with the susceptibility and prognosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27:131-7.

25. Sharma OP. Tumor necrosis factor polymorphism in sarcoidosis. *Chest* 2001;119:678-9.

26. Radjenovic Petkovic T, Pejcić T, Jevtovic Stoimenov T, Nastasijevic Borovac D. Polymorphism of genes TNF α and LT α in first-degree relatives suffering from sarcoidosis: case report. *Healthmed J* 2011;5(6):2233-6.

27. Grutters JC, Sato H, Pantelidis P, Lagan AL, McGrath DS, Lammers JW, et al. Increased frequency of the uncommon tumor necrosis factor -857T allele in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(8):1119-24.

28. Yamaguchi E, Itoh A, Hizawa N, Kawakami Y. The gene polymorphism of tumor necrosis factor-beta, but not that of tumor necrosis factor-alpha, is associated with the prognosis of sarcoidosis. *Chest* 2001;119(3):753-61.

29. Mrazek F, Holla LI, Hutyrova B, Znojil V, Vasku A, Kolek V, et al. Association of tumour necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha and HLA-DRB1 gene polymorphisms with Lofgren's syndrome in Czech patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2005;65:163-71.

30. Radjenović Petković T. Ispitivanje polimorfizma gena za faktor tumorske nekroze alfa kod pacijenata sa sarkoidozom (doktorska disertacija). Niš: Univerzitet u Nišu; 2012.

31. Salez F, Gosset P, Copin MC, Lamblin Degros C, Tonnel AB, Wallaert B. Transforming growth factor-beta1 in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998;12(4):913-9.

32. Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ, van Moorsel CH, Weiskirchen R, Mengsteab S, et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphisms in sarcoidosis patients with and without fibrosis. *Chest* 2006;129:1584-91.

33. Akahoshi M, Ishihara M, Remus N, Uno K, Miyake K, Hirota T, et al. Association between IFN α genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum Genet* 2004;114(5):503-9.

34. Bogunia-Kubik K, Koscińska K, Suchnicki K, Lange A. HSP70-homogene single nucleotide (+2763 G/A and +2437 C/T) polymorphisms in sarcoidosis. *Int J Immunogenet* 2006;33:135-40.

35. Ishihara M, Ohno S, Ishida T, Mizuki N, Ando H, Naruse T, et al. Genetic polymorphisms of the major histocompatibility complex-encoded antigen-processing genes TAP and LMP in sarcoidosis. *Hum Immunol* 1996;45:105-10.

36. Zorzetto M, Bombieri C, Ferrarotti I, Medaglia S, Agostini C, Tinelli C, et al. Complement receptor 1 gene polymorphisms in sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:17-23.

37. Mrazek F, Kvezereli M, Garr E, Kubistova Z, Kriegova E, Fillerova R, et al. Complement receptor 1 single nucleotide polymorphisms in Czech and Dutch patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2008;71(1):77-80.

38. Veltkamp M, Wijnen PA, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Heron M, et al. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2007;149:453-62.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):7-11.

39. Sato H, Williams HR, Spagnolo P, Abdallah A, Ahmad T, Orchard TR, et al. CARD15/NOD2 polymorphisms are associated with severe pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010;35(2):324-30.

40. Ho LP, Merlin F, Gaber K, Davies RJ, McMichael AJ, Hugot JP. CARD 15 gene mutations in sarcoidosis. *Thorax* 2005;60(4):354-5.

41. Kazuaki M, Toshinori T, Kentaro O, Eiichi C, Fumitake G. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Japanese patients with sarcoidosis. *Chest* 2003;123:1520-6.

42. Pabst S, Karpushova A, Diaz-Lacava A, Herms S, Waller M, Zimmer S, et al. VEGF gene haplotypes are associated with sarcoidosis. *Chest* 2010;137(1):156-63.

43. Lopez-Campos JL, Rodriguez-Rodriguez D, Rodriguez-Becerra E, Alfageme Michavila I, Guerra JF, Hernandez FJ, et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms confer susceptibility to sarcoidosis but are not related to prognosis. *Respir Med* 2009;103(3):427-33.

44. Pejčić T, Stanković I, Radjenović Petković T, Pavlović D, Nastasijević Borovac D, Ćirić Z, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ as the modulator of inflammation in pulmonary sarcoidosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2012. (in press).

45. Culver D, Barna B, Raychaudhuri B, Bonfield T, Abraham S, Malur A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activity is deficient in alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Resp Cell Mol Biol* 2004;30:1-5.

46. Barna BP, Culver DA, Abraham S, Malur A, Bonfield TL, John N, et al. Depressed peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) is indicative of severe pulmonary sarcoidosis: possible involvement of interferon gamma (IFN-gamma). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23(2):93-100.

47. Maver A, Medica I, Salobir B, Tercej-Zorman M, Sabovic M, Petrovic D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma/Pro12Ala polymorphism and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha/Gly482Ser polymorphism in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25(1):29-3.

48. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede KI, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008;40(9):1103-6.

49. Li Y, Pabst S, Kubisch C, Grohé C, Wollnik B. First independent replication study confirms the strong genetic association of ANXA11 with sarcoidosis. *Thorax* 2010;65(10):939-40.

50. Wijnen PA, Voorter CE, Nelemans PJ, Verschakelen JA, Bekers O, Drent M. Butyrophilin-like 2 in pulmonary sarcoidosis: a factor for susceptibility and progression? *Hum Immunol* 2011;72(4):342-7.

51. Morais A, Lima B, Peixoto MJ, Alves H, Marques A, Delgado L. BTNL2 gene polymorphism associations with susceptibility and phenotype expression in sarcoidosis. *Respir Med* 2012;106(12):1771-7.

52. Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ, Kian H, Iannuzzi MC. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and whites. *Am J Hum Genet* 2005;77:491-9.

Klinički centar Niš
Klinika za plućne bolesti

UDK 616.24-002.7-079.4
DOI: 10.2298/MPNS13S1012D

IZAZOVI U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOSTICI PLUĆNIH GRANULOMATOZA

CHALLENGES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GRANULOMATOUS LUNG DISEASE

Snežana ĐORĐEVIĆ, Lidija RISTIĆ, Milan RANČIĆ, Milan RADOVIĆ,
Tatjana RAĐENOVIĆ PETKOVIĆ i Slavica GOLUBOVIĆ

Sažetak

Uvod. Granulomatozne bolesti pluća predstavljaju veliku familiju bolesti čija je zajednička karakteristika formiranje granuloma. **Pregled literature.** Sa dijagnostičkog stanovišta, epitelioidni granulomi su nespecifične lezije, koje mogu biti udružene sa infekcijama, imunološkim poremećajima ili pak idiopatske. Dijagnoza granulomatozne bolesti je nekada laka samo na osnovu kliničko-radiološkog nalaza ili u pojedinim slučajevima ekstremno teška, čak i nakon histološke egzaminacije velikih hirurških uzoraka. Zlatni dijagnostički standard ne postoji. Radi postavljanja dijagnoze, važno je prepoznavanje kako tipičnih, tako i atipičnih manifestacija bolesti. Diferencijalna dijagnoza i vođenje zahtevaju veću interpretaciju kliničkog i patološkog nalaza. **Zaključak.** Najbolju osnovu predstavlja kliničko-patološki integrativni pristup.

Ključne reči: Diferencijalna dijagnoza; Granulom; Bolesti pluća; Vegenerova granulomatoza; Dijagnoza; Hipersenzitivni pneumonitis

Summary

Introduction. Granulomatous lung diseases comprise a large family sharing the histological denominator of granuloma formation. **Review of literature.** From a diagnostic standpoint, epithelioid granulomas, are considered to be nonspecific lesions, they can be associated with infection, immunological conditions or they may be idiopathic. The precise diagnosis of granulomatous disorders can be readily apparent on clinical and radiological ground alone in some cases or extremely difficult even after histological examination of large surgical samples in a limited number of conditions. No single and specific diagnostic test has been developed so far. To achieve a timely diagnosis and help reduce associated morbidity and mortality, it is essential to recognize both the typical and the atypical manifestations of the disease. Differential diagnosis and management demand a skilful interpretation of clinical findings and pathological evidence. **Conclusion.** A clinicopathological synthesis provides the strongest foundation.

Key words: Diagnosis, Differential; Granuloma; Lung Diseases; Wegener Granulomatosis; Diagnosis; Alveolitis, Extrinsic Allergic

Uvod

Granulomatozne bolesti pluća su među najčešće opserviranim abnormalnostima u plućnoj patologiji. Granulomi u tipičnoj formi predstavljaju imunološke, nodularne agregate histiocita, obično udružene sa gigantskim ćelijama i često se opisuju kao „epitelioidni” [1]. Sa patohistološkog stanovišta epitelioidni granulomi sa nekrozom ili bez nje, smatraju se nespecifičnim lezijama i karakteristični su za brojne poremećaje. Iako dijagnoza granulomatoza nekada može biti brza i laka, samo na osnovu kliničko-radiološkog nalaza, dijagnostička potvrda u najvećem broju slučajeva zahteva izvođenje mikrobioloških i histoloških pretraga, čak i kod klinički visoko suspektne granulomatoze pluća. Postoje razne klasifikacije granulomatoznih bolesti, ali glavna kategorija koju kliničari moraju uzeti u razmatranje je diferencijalna dijagnoza između infektivnih i neinfektivnih granulomatoza (**Tabela 1**). Neinfektivne granulomatoze, poznate ili nepoznate etiologije, često predstavljaju izazov u kliničkoj praksi, jer uprkos dijagnostičkim naporima određen broj granuloma ostaje neobjašnjen [1,2].

Sarkoidoza je multisistemsko granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije koje duboko zadire u sve medicinske grane. Dijagnoza se zasniva na kompatibilnosti kliničko-radioloških karakteristika uz pozitivan histološki nalaz nekazeifikujućih granuloma sa mesta biopsije, a pouzdanom dijagnozom sarkoidoze smatra se pozitivan nalaz granuloma u najmanje dva zahvaćena organa, uz isključene ostalih mogućih uzroka granuloma [2]. Međutim, uprkos decenijama istraživanja, sarkoidoza je ostala zagonetna bolest. Veliki broj pacijenata prolazi u supkliničkom toku bolesti, kada oboljenje ostaje nazapaženo, dok je raspoznavanje klinički manifestnih oblika, naročito vanplućnih lokalizacija dosta otežano, te se i epidemiološki parametri moraju prihvatiti kritički jer su u tesnoj vezi sa intenzitetom detekcijskih i dijagnostičkih metoda. Raznovrsnost kliničkih manifestacija je odraz sistemskog karaktera bolesti. S obzirom da oboljenje može praktično zahvatiti sve organe, a kliničke manifestacije zavise od lokalizacije, proširenosti procesa, trajanja i aktivnosti bolesti, uključujući i razlike u odnosu na teritoriju, životno doba, pol i

Skraćenice

| | |
|------|--|
| CT | – kompjuterizovana tomografija |
| PET | – pozitronska emisiona tomografija |
| TBB | – transbronhijalna biopsija |
| TBNA | – transbronhijalna aspiracija limfnih nodusa |
| EBUS | – endobronhijalni ultrazvuk |
| sACE | – serumski angiotenzin-konvertujući enzim |
| ANCA | – antineutrofilna citoplazmatska antitela |

rasu, spektar kliničkih manifestacija izuzetno je širok [3,4]. Pluća su zahvaćena kod ~ 90% pacijenata, dok su najčešće ekstrapulmonalne lokalizacije limfni čvorovi, koža i oči. Simptomi u vidu kašlja, dispneje, ređe bola u grudima javljaju se kod oko 50% pacijenata. Febrilnost, atralgije, gubitak težine i malaksalost prisutni su kod 2/3 pacijenata. Međutim, 30–60% pacijenata namaju simptome, sa incidentalnim nalazom na radiografiji. Plućna funkcija je često narušena kod sarkoidoze, a testovi plućne funkcije su važni za procenu težine i praćenje toka bolesti iako nemaju dijagnostičku vrednost [5].

Radiografija pluća je najčešće korišćena metoda za evaluaciju pacijenata sa plućnom sarkoidozom. Abnormalnosti na radiografiji pluća vidaju se u 85–95% pacijenata [6]. Raznovrsnost radioloških promena bila je osnova Skedingove klasifikacije, nastale pre više od 50 godina, koja je u modifikovanom obliku u širokoj upotrebi i danas. Nalaz na radiogramu može biti predstavljen bilateralnom hilarnom adenopatijom (stadijum I), koja može biti udružena sa parenhimskim promenama (stadijum II), intersticijskim oboljenjem pluća bez adenopatije (stadijum III) ili fibrozom (stadijum IV plućne bolesti). Ređe, radiogram može biti normalan (stadijum 0). Međutim, u praksi postoji velika varijabilnost kod tumačenja radiografskog nalaza i određivanja stadijuma bolesti. U jednoj multicentričnoj studiji poređena su tumačenja radiografija u sarkoidozi, koja su dala dva iskusna radiologa, nasuprot nalazima lokalnih eksperata i nađena je loša korelacija. Uz to, ni slaganje između dva radiologa nije bilo zadovoljavajuće [7]. Radiogram pluća sa hilarnom adenopatijom udružen je sa re-

lativno brzom dijagnozom, a diferencijalna dijagnoza obično upućuje na sarkoidozu, tuberkulozu i limfome. Veoma je važna diferencijalna dijagnoza u odnosu na Hoćkinov limfom, jer se u najvećem broju slučajeva manifestuje kao hilarna i mediastinalna limfadenopatija, često sa uvećanim cervikalnim limfnim nodusima, kao kod sarkoidoze, a obe bolesti pogađaju obično mlade osobe [8]. Pored tipičnih manifestacija, u sarkoidozi se sreće više atipičnih i nespecifičnih prezentacija, kao što su unilateralna hilarna adenopatija, solitarni plućni nodus, primarna kavitacija, micetom, atelektaza, pleuralni izliv, te nije slučajno da se ova bolest u literaturi često naziva „velikim imitatorom”. Iako pojedinačno ređe zastupljene, atipične prezentacije čine i do 25% slučajeva kod starijih od 50 godina [9]. Kompjuterizovana tomografija (CT) superiornija je u odnosu na radiografiju, naročito u razdvajanju mediastinalnih i hilarnih struktura, kod atipičnih radioloških prezentacija i identifikaciji fibrotičke faze bolesti. Karakteristike sarkoidoze na CT-u su mediastinalna i/ili hilarna adenopatija, mikronoduli duž bronhovaskularnih struktura, predilekciono u srednjim i gornjim plućnim poljima, pleuralni i subpleuralni noduli, septalne linije, konfluentna nodularna zasenčenja sa vazdušnim bronhogramom. Atipične CT prezentacije uključuju milijarna zasenčenja, traheobronhijalno zahvatanje, sliku sačastih pluća [10]. Nuklearna magnetna rezonancija ima značaja kod sumnje na neurosarkoidozu i sarkoidozu srca [5]. Pozitronska emisiona tomografija se ne koristi u rutinskoj evaluaciji sarkoidoze, jer pozitivan nalaz može biti rezultat maligniteta ili alternativnih inflamatornih stanja, ali može biti korisna za selekciju mesta biopsija i procenu stepena proširenosti bolesti [11].

Biomarkeri su u širokoj upotrebi u medicini, ali „idealni” biomarker za sarkoidozu ne postoji. Najbolje do sada je izučen serumski angiotenzin-konvertujući enzim (sACE). Kao dijagnostički test, sACE ima PPV 90%, NPV 60%, specifičnost 90%, ali je senzitivnost od 57% nedovoljna da bi se test mogao upotrebiti u skriningu sarkoidoze. Povišena

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza granulomatoznih bolesti pluća**Table 1.** Differential Diagnosis of Granulomatous Lung Disease

| Infektivne bolesti/Infectious diseases | Neinfektivne bolesti/Non-infectious diseases |
|--|---|
| Mikobakterije/ <i>Mycobacteria</i> | Sarkoidoza/ <i>Sarcoidosis</i> |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Reakcija na metale i minerale berilioza, Al, Si |
| Netuberkulozne mikobakterije | <i>Reaction to metals and minerals, berylliosis, Al, Si</i> |
| <i>Nontuberculous mycobacteria</i> | Hipersenzitivni pneumonitis/ <i>Hypersensitivity pneumonitis</i> |
| Gljivice/ <i>Fungi</i> | <i>Hot tube lung</i> |
| Histoplazma/ <i>Histoplasma</i> | Vegenerova granulomatoza/ <i>Wegener's granulomatosis</i> |
| <i>Cryptococcus</i> | Čarg-Strausov sindrom/ <i>syndrome</i> |
| <i>Coccidioides</i> | Aspiraciona pneumonija/ <i>Aspiration pneumonia</i> |
| <i>Aspergillus</i> | Talk granulomatoza/ <i>Talc granulomatosis</i> |
| Paraziti/ <i>Parasites</i> | Reumatoidni nodule/ <i>Rheumatoid nodules</i> |
| <i>Dirofilaria</i> | Bronhocentrična granulomatoza/ <i>Bronchocentric granulomatosis</i> |
| Bakterije/ <i>Bacteria</i> | |
| <i>Brucella</i> | |
| <i>Burkholderia</i> | |

aktivnost SACE nije ekskluzivna za sarkoidozu i sreće se kod drugih bolesti, uključujući diseminovanu tuberkulozu, gljivične infekcije, hipertireozu i Gošерову bolest, dok niska vrednost sACE ne isključuje bolest, jer na aktivnost enzima može uticati prisustvo specifičnih i nespecifičnih ACE inhibitora [12]. Kontroverze povećava i polimorfizam gena za ACE sa insercijom (I) ili delecijom (D) dela gena koji pogađa enzimsku aktivnost u serumu i kod zdravih i kod pacijenata sa sarkoidozom. Jedna studija je pokazala da je DD polimorfizam udružen sa većom stopom hronične bolesti, ali za sada nema čvrstih dokaza da polimorfizam utiče na tok bolesti [13]. Novi markeri, solubilni IL-2 receptor i hitotriozidaza, mogu biti korisni za praćenje aktivnosti bolesti, ali je za njihovu validaciju potrebno više informacija [14].

Prema definiciji, dijagnoza sarkoidoze zahteva histološku potvrdu granuloma. Specijalne situacije sa tipičnim kliničko-radiološkim nalazom, koje isključuju neophodnost tkivne biopsije su Lefgrenov sindrom (*erythema nodosum*, hilarna adenopatija, febrilnost, atralgije), Herfortov sindrom (uveitis, parotitis, febrilnost, paraliza n. facijalisa) i izolovana hilarna adenopatija kod pacijenata bez simptoma [2]. Biopsija perifernih limfnih žlezda ili kožnih promena, ako postoje, ima prednost nad biopsijom plućnih promena [15]. Bronhoskopija je minimalno invazivna metoda za uzimanje bioptičkih uzoraka. Kombinacija transbronhijalne (TBB) sa bronhijalnom biopsijom i bronhoalveolarnom lavižom, značajno povećava senzitivnost metode [16]. TBB može biti pozitivna čak i kod pacijenata sa normalnom radiografijom. Upotreba monoklonalnih antitela CD68+ i CD45+ može značajno povećati histološko prepoznavanje sarkoidnih lezija u malim biopsatima. U odsustvu tipičnih kliničkih karakteristika, dijagnoza sarkoidoze bazirana samo na TBB je rizična, naročito kod pojedinačnih ili slabo formiranih granuloma [17]. Dijagnostički pristup medijastinalnoj adenopatiji značajno je unapređen transbronhijalnom aspiracijom limfnih žlezda (TBNA), a upotreba endobronhijalnog ultrazvuka (EBUS) povećava mogućnost biopsije manjih nodusa i onih koji su nedostupni tokom medijastinoskopije. U randomizovanom trajalu, Tremblay i saradnici komparirali su EBUS nasuprot slepoj TBNA i našli da je upotrebom EBUS-a značajno unapređena dijagnoza sarkoidoze (TBNA 73% vs EBUS 96%) [18]. Zajednička limitacija svih endoskopskih metoda je veličina bioptičkog uzorka, koji može biti nereprezentativan, što vodi problemu „greške uzorka“. U redim slučajevima, može biti indikovana hirurška biopsija pluća [15].

Histološki, za sarkoidozu karakteristični su dobro formirani, intersticijalni granulomi bez nekroze. Ipak, oko 10% granuloma sadrži fokuse nekroze. Granulomi su raspoređeni peribronhovaskularno, subpleuralno i u interlobarnom vezivnom tkivu, ali se distribucija granuloma može videti na većim, uglavnom hirurški dobijenim uzorcima tkiva. Čest

nalaz u sarkoidozi je prisustvo citoplazmatskih inkluzija, asteroidnih i Šaumanovih telašaca i kristala kalcijum-oksalata [1]. Međutim, nijedna od ovih karakteristika nije apsolutno patognomonična za sarkoidozu i vidi se kod tuberkuloze, netuberkuloznih mikobakterijskih, gljivičnih i nekih virusnih infekcija, berilioze i limfoma. Histološki, granulomi u beriliozi imitiraju sarkoidne u svakom pogledu. Pažljivo uzeti anamnestički podaci o profesionalnoj ekspoziciji u kombinaciji sa imunološkim testovima od presudnog su značaja za dijagnozu. U literaturi se opisuje nekrotišuća sarkomatoidna granulomatoza, ali nije jasno da li je ova retka bolest varijanta sarkoidoze ili poseban entitet. Pacijenti nemaju simptome ili imaju kašalj, dispneju, febrilnost, bol u grudima i malaksalost. Na radiografiji pluća se obično vide multipli nodularni infiltrati sa pleuralnim izlivom kod većine pacijenata. Karakteristični su konfluentni granulomi, sa zonama fibrinoidne nekroze u centru, koja je rezultat vaskulitisa [19]. Kao dodatak važnim alternativnim dijagnozama, atipične prezentacije uključuju i brojne poremećaje, kao hipersenzitivni pneumonitis, vaskulite, Kronovu bolest, reumatidne nodule, talk granulomatozu pa čak i HIV infekciju [8,20]. Lokalna sarkoidna reakcija granulomu sličan sarkoid (*sarcoid-like reaction*) može se videti u i okolini tumora ili u regionalnim limfnim žlezdama kod karcinoma dojke, primarnog plućnog, ovarijalnog i želučnog karcinoma sa učestalošću 3–7%, o čemu naročito treba misliti kod osoba starijih od 65 godina. U slučajevima hilarne ili medijastinalne adenopatije, dijagnoza metastaza se javlja sa učestalošću od ~4,4% [21]. Veliki broj alternativnih dijagnoza i atipične histološke karakteristike sarkoidoze, neretko predstavljaju izazov i za patologe [1].

Vegenerova granulomatoza je retka bolest nepoznate etiologije. Tipično dijagnoza se postavlja kod pacijenata sa promenama na gornjem respiratornom traktu, multifokalnim zahvatanjem pluća, bolešću bubrega i histološkim nalazom nekrotišućeg granulomatoznog vaskulitisa. Za dijagnozu su potrebna bar dva kriterijuma. Anti-neutrofilna citoplazmatska antitela (c-ANCA), proteinaza-3 tip, pozitivna su u više od 80% pacijenta. Međutim, bolest može biti ograničena samo na pluća, a plućne lezije mogu biti i solitarne. Kliničke karakteristike se u praksi često preklapaju sa infektivnim sindromom. Test c-ANCA može biti negativan, naročito kod izolovanih plućnih manifestacija ili lažno pozitivan, kod mnogih infektivnih bolesti [22]. Klasičnu histološku sliku Vegenerove granulomatoze čini nekrotišuće granulomatozno zapaljenje sa nekrotišućim vaskulitisom, a atipična patološka prezentacija uključuje mikroapscese, eozinofilne infiltrate, varijantu nalik organizujućoj-obliterantnoj pneumoniji i izuzetno retko, *sarcoid-like granulome*. Solitarna plućna lezija u Vegenerovoj granulomatozi, sa kavitacijom ili bez nje, obično predstavlja veliki diferencijalno-dijagnostički problem, jer pored brojnih neinfektivnih i

infektivnih bolesti, pre svega tuberkuloze, treba isključiti primarne i metastatske tumore [23].

Hipersenzitivni pneumonitis ili „ekstrinzični alergijski alveolitis” karakteriše širok dijapazon inicijalnih kliničkih prezentacija: to može biti akutna bolest sa dispnejom, groznicom i slabošću, preko subakutne do podmukle, hronične, progresivne bolesti koja dovodi do fibroze pluća. Nastaje kao imunološki odgovor na inhalaciju alergena, koji uključuju mikrobe (bakterije, gljivice, protozoae), biljne ili životinjske proteine ili hemikalije male molekularne težine u formi haptena. Mnogi slučajevi hipersenzitivnog pneumonitisa razvijaju se godinama nakon inhalacije alergena. U literaturi su opisani brojni tipovi, kao što farmerska pluća, čiji je uzročnik termofilna aktinomiceta, *hot tube lung* (*Mycobacterium avium complex*), bolest berača pečuraka, odgajivača golubova i mnogi drugi. Radiološki nalaz je nespecifičan i uključuje centrilobularna zasnčenja tipa mlečnog stakla, ciste, emfizem i fibrozu. Za histopatološki nalaz su karakteristični: hronična intersticijalna inflamacija, slabo formirani intersticijalni granulomi i fokusi organizovane pneumonije. Histološke i radiološke karakteristike podsećaju na običnu ili nespeci-

fičnu intersticijalnu pneumoniju. Dijagnoza se obično zasniva na varijabilnoj kombinaciji anamneze, serologije, radiografije, biopsije pluća, i bronhoalveolarne lavaže. Hipersenzitivni pneumonitis u hroničnoj formi i nedostatku anamnestičkih podataka o ekspoziciji alergenima, veoma je teško razlikovati od intersticijalnih pneumonija, naročite limfocitne intersticijalne pneumonije [24].

Zaključak

Dijagnoza granulomatoznih bolesti pluća može biti teška. Sistemski karakter i širok spektar kako tipičnih, tako i atipičnih kliničkih prezentacija bolesti, neretko predstavljaju izazov za kliničare u svakodnevnoj praksi. Jedan od problema je i to što su patohistološke abnormalnosti u ovim oboljenjima, nezavisno od etilogije, relativno nespecifične i sastoje se od granulomatoznog zapaljenja i fibroze, različitog intenziteta, prostorne i vremenske distribucije. Zato je u pojedinim slučajevima neophodno interaktivno učešće kliničara, radiologa i patologa u procesu pravovremenog postavljanja dijagnoze i donošenja terapijskih odluka.

Literatura

- Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease; an approach to the differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:667-90.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of sarcoidosis and other granulomatous disorders (WASOG). Am J Respir Crit Care Med 1999;160(2):736-55.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager HJ, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885-9.
- Pejčić T, Stanković I, Videnović J, Jovanović D, Rančić M, Milentijević M, et al. Sarcoidosis of the breast and lung: a case report. Int J Disabil Hum Dev 2008;(7):111-4.
- Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22:147-53.
- Nunes H, Brilllet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2007;28:102-20.
- Baughman RP, Shipley R, Desai S, Drent M, Judson MA, Costabel U, et al. Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. Chest 2009;136:526-35.
- Stojšić J, Vučinić-Mihailović V, Jovanović D, Stojković M, Videnović-Ivanov J, Filipović S. Evaluation of the Role of pathology in the diagnosis and differential diagnosis of pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. Srp Arh Celok Lek. 2011;139(7-8):481-5.
- Hawtin KE, Roddie ME, Mauri FA, Copley SJ. Pulmonary sarcoidosis: the 'Great Pretender'. Clin Radiol 2010; 65(8):642-50.
- Criado E, Sánchez M, Ramírez J, Arguis P, de Caralt TM, Perea RJ, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation. Radiographics. 2010;30(6):1567-86.
- Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. Chest 2007;132:1949-53.
- Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and other diseases. In: Chretien J, Marsac J, Saltiel JC, editors. Sarcoidosis. Paris: Pergamon Press; 1983. p. 332-44.
- Tomita H, Ina Y, Sugiura Y, Sato S, Kawaguchi H, Morishita M, et al. Polymorphism in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:255-9.
- Bargagli E, Bianchi N, Margollicci M, Olivieri C, Luddi A, Coviello G, et al. Chitotriosidase and soluble IL-2 receptor: comparison of two markers of sarcoidosis severity. Scand J Clin Lab Invest 2008;68:479-83.
- Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knatterud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. Chest 2003;123:406-12.
- Pejčić T, Stanković I, Rančić M, Ristić L. Bronhoalveolarne lavaže i sarkoidoza pluća. Med Pregl 2005;58(Suppl 1):11-5.
- Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008;29:415-27.
- Tremblay A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. Chest 2009;136:340-6.
- Baughman RP, Culver DA, and Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(5):573-81.
- White ES, Lynch JP. Sarcoidosis involving multiple systems diagnostic and therapeutic challenges. Chest 2001; 119:1593-7.

21. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumors. *Cancer Treat Rev.* 1986;13:147-56.

22. Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 2007;120(7):643.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):12-16.

23. Katzenstein AL, Locke WK. Solitary lung lesions in Wegener's granulomatosis: pathologic findings and clinical significance in 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(5):545-52.

24. Barrios RJ. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(2):199-203.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet¹
Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju²

UDK 616.24-002.7-072
DOI: 10.2298/MPNS13S1017P

SAVREMENA BRONHOSKOPSKA DIJAGNOSTIKA SARKOIDOZE

MODERN BRONHOSCOPIC DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS

Spasoje POPEVIĆ^{1,2}, Emilija BUKUROV SUDIĆ², Živka USKOKOVIĆ STEFANOVIĆ²,
Aleksandra DUDVARSKI ILIĆ^{1,2}, Mihailo I. STJEPANOVIĆ² i Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}

Sažetak

Uvod. Sarkoidoza je multisistemska bolest nepoznate etiologije koju karakteriše prisustvo nekazeifikujućih granuloma u tkivima i organima. U većini slučajeva, neophodna je biopsija dostupnih lezija i patohistološka verifikacija, što čini fiberoptičku bronhoskopiju metodom izbora u invazivnoj dijagnostici sarkoidoze pluća. Pre svega zahvaljujući konstrukciji bronhoskopa i instrumentarijuma, moguće je uzimanje biopsija visokog kvaliteta sa različitih anatomske lokacija. **Transbronhijalna biopsija pluća.** Transbronhijalna biopsija pluća forcepsom je standard u dijagnostici sarkoidoze i primenjuje se uvek u toku bronhoskopije. Senzitivnost i specifičnost ove metode rastu sa stadijumom bolesti (češće se dokazuje u II i III (70%) nego u prvom stadijumu (50%). **Endoskopski nalaz kod sarkoidoze i endobronhijalna biopsija (biopsija sluznice bronha).** Biopsija endobronhijalnih lezija kod sarkoidoze u više od 70% slučajeva potvrđuje dijagnozu, a kod bolesnika sa patološkim endoskopskim nalazom, verovatnoća postavljanja dijagnoze je 76–86% ukoliko se kombinuje sa transbronhijalnom biopsijom. Biopsiju sluznice bronha opravdano je raditi čak i kada je endoskopski nalaz uredan. **Transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija.** Transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija je takođe standard u dijagnostici sarkoidoze, posebno u I i II stadijumu bolesti. Značajno veća pozitivnost nalaza postiže se kada je ova biopsija vođena endobronhijalnim ultrazvukom. **Bronhoalveolarna lavaža.** Značaj bronhoalveolarne lavaže u dijagnostici sarkoidoze je i dalje predmet ispitivanja; prema sadašnjim standardima prihvaćena je kao dopunska metoda. **Zaključak.** Svi prikazani podaci ukazuju da je u toku fiberoptičke bronhoskopije pod sumnjom na sarkoidozu potrebno rutinski primeniti sve dostupne tehnike biopsije, bez obzira na endoskopski nalaz.

Ključne reči: Plućna sarkoidoza; Bronhoskopija; Dijagnoza; Transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija; Biopsija iglom; Endosonografija; Pluća; Bronhi

Uvod

Sarkoidoza je multisistemska bolest nepoznate etiologije koju karakteriše prisustvo nekazeifikujućih granuloma u tkivima i organima. U više od

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Summary

Introduction. Sarcoidosis is a multisystem disease of unknown etiology characterized by the presence of non-caseating granulomas in the affected tissues and organs. In most cases, biopsy of available lesions and histological verification is required, which makes bronchoscopy a method of choice in invasive diagnostics of sarcoidosis. Due to the construction of the bronchoscope and biopsy instruments, high quality tissue samples can be obtained from different anatomic locations. **Transbronchial lung biopsy.** Transbronchial lung biopsy with forceps represents a standard in diagnostics of sarcoidosis and it is always performed during bronchoscopy. Sensitivity and specificity of this method are rising with the stage of disease and it is performed even if chest radiography shows no changes in lung parenchyma. **Endoscopic finding in sarcoidosis and endobronchial biopsy (biopsy of bronchial mucosa).** Endobronchial biopsy results in diagnosis in 70% of patients with sarcoidosis and positivity is even higher when combined with transbronchial lung biopsy (76–86%). **Transbronchial needle aspiration biopsy.** Transbronchial needle aspiration biopsy is a safe and widely used routine method, especially if sarcoidosis is in stages I and II. Higher positivity and better quality of biopsy samples can be achieved when transbronchial needle aspiration biopsy is guided by the endobronchial ultrasound. **Bronchoalveolar lavage.** The significance of bronchoalveolar lavage remains controversial and subjected to further clinical investigations. **Conclusion.** All presented data point out that all biopsy techniques available should be used during fiberoptic bronchoscopy under suspicion of sarcoidosis, regardless of radiographic and endoscopic appearances.

Key words: Sarcoidosis, Pulmonary; Bronchoscopy; Diagnosis; Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration; Biopsy, Needle; Endosonography; Lung; Bronchi

90% slučajeva zahvaćeni su hilarni i medijastinalni limfni nodusi i pluća [1,2].

Dijagnoza sarkoidoze može se postaviti kliničkim i radiografskim ispitivanjem samo kod Lefgrenovog sindroma. U većini slučajeva, neophodna je biopsija dostupnih lezija i patohistološka verifikacija sa ciljem isključenja drugih bolesti, pre svega limfoma, malignih bolesti, ostalih granulomatoza, kao i donošenja odluke o primeni terapije. Fiberoptička

Skraćenice

| | |
|------|--|
| TBB | – transbronhijalna biopsija pluća |
| EBB | – endobronhijalna biopsija |
| TBNA | – transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija |
| EBUS | – endobronhijalni ultrazvuk |
| BAL | – bronhoalveolarna lavaža |
| EBB | – endobronhijalna biopsija |

bronhoskopija je metoda izbora u invazivnoj dijagnostici sarkoidoze pluća [3,4]. Pre nego što je uvedena u upotrebu, bolesnici kod kojih se sumnjalo na sarkoidozu upućivani su na rigidnu bronhoskopiju u opštoj anesteziji, medijastinoskopiju, otvorenu biopsiju pluća, biopsiju skalenskih limfnih nodusa ili je dijagnoza bila postavljena kliničkim, neinvazivnim ispitivanjima (Kvajm-Silebahov test). Danas hirurške metode imaju znatno manji značaj i pribegava im se samo kada prethodno učinjena pulmološka ispitivanja ne dovedu do postavljanja dijagnoze.

Fiberoptička bronhoskopija u lokalnoj anesteziji, sa sedacijom ili bez nje je komforna metoda koja se može primeniti u ambulantnim uslovima čak i kod bolesnika sa značajnim kardiološkim i pulmološkim rizicima. Pre svega zahvaljujući konstrukciji bronhoskopa i instrumentarijuma, moguće je uzimanje biopsija visokog kvaliteta sa različitim anatomskih lokacija.

Transbronhijalna biopsija pluća

U početku, transbronhijalna biopsija (TBB) pluća bila je razvijena sa ciljem diferencijalne dijagnostike difuznih lezija plućnog parenhima, ali je ubrzo po uvođenju fiberoptičkog bronhoskopa, prepoznata njena uloga u dijagnostici sarkoidoze. Kada se patohistološkim pregledom preparata biopsije uoče nenekrotišući granulomi, a isključeno je izlaganje antigenima koji mogu da izazovu hipersenzitivni pneumonitis, kao i, posebnim bojenjima, prisustvo *M. tuberculosis* ili gljivica, postavljena je dijagnoza sarkoidoze [4]. Senzitivnost i specifičnost TBB raste sa stadijumom bolesti (češće se dokazuje u II i III – 70%) nego u prvom stadijumu (50%) [5]. Posebno je interesantna činjenica da se u I stadijumu, gde se radiografski ne uočavaju promene u plućima, može biopsijom dokazati postojanje granuloma [6,7]. Od ostalih faktora koji utiču na senzitivnost metode, značajni su broj biopsija i mesta sa kojih se biopsije uzimaju. Verovatnoća postavljanja dijagnoze raste sa brojem uzoraka po logaritamskoj krivi, dok se ne postigne plato [8]. Različite studije daju različite podatke o postizanju konstantne vrednosti, ali većina se slaže da je dovoljno 4 do 6 uzoraka ako je bolest u II stadijumu, a više (do 10) ako je u I stadijumu [4,9]. Mesto uzimanja biopsije je podjednako važno, pošto verovatnoća postavljanja dijagnoze raste ako se uzimaju biopsije iz više od jednog lobusa (u I stadijumu) ili sa mesta gde je najviše zahvaćen parenhim (u II i III stadijumu) [4]. Veličina forcepsa je značajna, bolje je primeniti veći forceps

koji daje veće uzorke, pošto to ne dovodi do značajnog povećanja rizika od pneumotoraksa i krvarenja [10]. Posle uzimanja biopsije, bitno je proceniti makroskopski kvalitet tkivnog materijala: komadići koji plutaju u fiksativu su bolji, pošto verovatno sadrže alveolarno tkivo [11]. To ne znači da treba odbaciti i one koji ne plutaju, pošto postoji mogućnost da su dobijeni delovi zida bronha sa granulomima.

Iz navedenih razloga, transbronhijalna biopsija pluća forcepsom je standard u dijagnostici sarkoidoze i primenjuje se uvek u toku bronhoskopije.

Endoskopski nalaz kod sarkoidoze i endobronhijalna biopsija (biopsija sluznice bronha)

Promene unutar bronhoskopski vidljivih disajnih puteva kod sarkoidoze mogu postojati i u odsustvu bilo kakvih respiratornih simptoma i opažaju se kod oko 60% bolesnika [12]. Testovi plućne funkcije mogu biti normalni čak i kada postoje opsežne anatomske promene u disajnim putevima [13]. S druge strane, bez obzira na stadijum i aktivnost bolesti, endoskopski nalaz može biti potpuno uredan. Promene mogu biti u vidu: ekstramuralne kompresije na disajne puteve od strane uvećanih limfnih nodusa u hilusima i medijastinumu, abnormalnosti sluznice različitog tipa i stepena i stenoz bronha. U uznapredovaloj bolesti, promene u plućnom parenhimu dovode do distorzije i angulacije bronha, sa razvojem trakcionih bronhiektazija kao posledicom [13].

Većina autora se slaže da je inicijalna lezija zapaljenje sa edemom i formiranjem granulacija u sluznici bronha kao posledicama. Kako bolest napreduje, promene na mukozi bronha postaju izraženije, granulacije grublje, edem i hiperemija poprimaju difuzni karakter a submukozni krvni sudovi postaju injicirani i znatno bolje vidljivi. Sve navedene promene nisu specifične za sarkoidozu. Tipičan endobronhijalni izgled sarkoidnih granuloma je difuzno prisustvo voštano žutih ili belih nodula na sluznici bronha, prečnika od 2 do 4 mm, koji pokazuju tendenciju ka grupisanju i daju sluznici kaldrmast izgled, pošto se smenjuju polja normalne i izmenjene sluznice. U retkim slučajevima mogu da ulcerišu i onda se pojavljuju hemoptizije. Nekada endobronhijalni rast granuloma dovodi do okluzije bronha i promene endoskopski imponuju kao polipoidne ili tumorske. Kasnije su moguće stenoz i deformacije bronha kao rezultat procesa ožiljavanja. Kao i kod endobronhijalne tuberkuloze, endoskopski nalaz kod sarkoidoze može predstavljati manje ili više veran odraz njene patogeneze. To pokazuje i činjenica da učestalost promena na sluznici raste sa stadijumom bolesti [14].

Biopsija endobronhijalnih lezija kod sarkoidoze u više od 70% slučajeva potvrđuje dijagnozu [15,16] a kod bolesnika sa patološkim endoskopskim nalazom, verovatnoća postavljanja dijagnoze je 76–86% ukoliko se kombinuju endobronhijalna

biopsija (EBB) i TBB [17]. Biopsiju sluznice bronha je opravdano raditi i kada je bronhoskopski nalaz uredan, pošto su nekazeifikujući granulomi patohistološkim pregledom nađeni kod oko 50% pacijenata [16,18]. Endobronhijalna biopsija (biopsija sluznice bronha) rutinski se radi u toku bronhoskopije. U slučaju da je endoskopski nalaz uredan, uzima se 5–6 uzoraka sluznice sa centralne i obe gornje lobarne karine a, ukoliko je nalaz patološki, insistira se na biopsiji sa mesta gde je sluznica najviše izmenjena.

Transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija

Sarkoidoza se u najvećem broju slučajeva manifestuje hilarnom i mediastinalnom limfadenopatijom, pa je neophodno uraditi biopsiju limfnih nodusa. Rigidna bronhoskopija u opštoj anesteziji sa rigidnom tranbronhijalnom iglenom aspiracionom biopsijom (TBNA) koja je donedavno bila metoda izbora u ovim slučajevima, sada je zamenjena TBNA fleksibilnom iglom kroz fiberoptički bronhoskop, što je bezbednije i komfornije za pacijenta i ne zahteva uvođenje u opštu anesteziju. Ova metoda je postala standard u bronhoskopskoj dijagnostici sarkoidoze, posebno bolesti u I i II stadijumu. Prema prihvaćenim normativima, vrši se biopsija supkarinealnih, hilarnih i donjih paratrahealnih nodusa (u našem centru 4–6 puta po svakoj lokaciji u toku intervencije). S druge strane, uzorci tkiva, zbog prečnika igala (najčešće su u pitanju tzv. histološke 19G i citološke igle promera 21G i 23G) manji su nego kod rigidne igle, što zahteva bolju obučenost lekara koji izvodi bronhoskopiju, pažljivo odabiranje mesta biopsije kao i iskusnog patologa. U studiji Paulija i saradnika [19] primena TBB u kombinaciji sa TBNA povećala je verovatnoću postavljanja dijagnoze sa 66% na 78%. Senzitivnost TBNA je znatno povećana sa pojavom endobronhijalnog ultrazvuka (EBUS) odnosno EBUS vođene TBNA. U studiji Navanija i saradnika [20] EBUS TBNA pokazala je znatno višu senzitivnost (85%) u odnosu na standardne bronhoskopske tehnike (EBB, TBB-35%) a kombinacijom ove tri metode dijagnoza je postavljena kod 93% ispitivanih bolesnika, što je u skladu s rezultatima drugih, sličnih studija [21,22]. Nedostaci ove metode su skupa oprema, posebna obuka lekara i asistenata, veličina uzorka (EBUS TBNA igle su veličine 21G i 23G), a glavna prednost što se mogu biopsirati limfni nodusi bez obzira na veličinu i odnos sa okolnim strukturama u mediastinumu. Posebno pitanje u slučaju fleksibilne TBNA (nezavisno da li je EBUS vođena ili ne) jeste adekvatna interpretacija citološkog aspirata limfnog nodusa i pouzdanost takvog uzorka u dijagnostici sarkoidoze. Poznato je da se nekazeifikujući granulomi u mediastinalnim limfnim nodusima javljaju često kao reakcija na maligni proces ili antrakotični pigment, pa je zato potrebno ovaj nalaz tumačiti u korelaciji sa kliničkim podacima i, posebno, histološkim uzorcima dobijenim endobronhijalnom i transbronhijalnom biopsijom kao i citološkim i mikrobiološkim pregledom bronhoalveolarnog lavata (BAL) [20]. Ovakav pristup je veoma

značajan u diferencijalnoj dijagnostici u odnosu na tuberkulozu, druge granulomatoze i bolesti intersticijuma pluća.

Bronhoalveolarna lavaža

Prema prihvaćenim standardima, uzorak bronhoalveolarnom lavažom (BAL) se uzima nakon instilacije 180 ml sterilnog fiziološkog rastvora u bronh za srednji režanj ili bronh za lingulu. Pokazalo se da mesto uzimanja uzorka BAL nije važno za dijagnozu [23,24]. Pošto je sarkoidoza bolest difuznog karaktera i može zahvatiti alveole i respiratorne bronhiole, očekivalo bi se da citološki sastav i međusobni odnosi ćelija u bronhoalveolarnom lavatu daju najviše podataka u dijagnostičkom smislu. Međutim, to se nije pokazalo kao tačno u potpunosti i zato je tumačenje rezultata BAL veoma kompleksno pitanje. Klasična citološka slika BAL u kojoj postoji: limfocitoza, smanjen broj CD8 pozitivnih (CD8+) limfocita, povišen CD4+/CD8+ odnos, povećan broj aktiviranih T-ćelija, CD4+ limfocita i ćelija koje luče IgG, nije dovoljno specifična niti senzitivna za dijagnostiku sarkoidoze, pošto postoji dosta različitih bolesti i stanja koji mogu dovesti do pogrešne interpretacije nalaza [25–32]. Najbolji primer za to je studija Winterbauera i saradnika [27] koji su ispitivali 128 prethodno nelečenih pacijenata sa različitim bolestima čija je zajednička karakteristika bila limfocitoza u bronhoalveolarnom lavatu. Izvedeni su zaključci koji umnogome govore o vrednosti BAL kao dijagnostičke metode:

1. Bronhoalveolarni lavat sa više od 2% neutrofilnih leukocita ili sa više od 1% eozinofilnih leukocita ukazuje da sarkoidoza nije verovatna dijagnoza.

2. Odnos CD4+/CD8+ limfocita veći od 1 ima 100% negativnu prediktivnu vrednost za sarkoidozu. Ovaj rezultat bi trebalo uzeti s rezervom pošto postoje prikazi slučajeva bolesnika sa sarkoidozom sa CD8+ predominacijom u BAL.

3. Trijas koji čine: odnos CD4+/CD8+ limfocita veći od 1, procenat limfocita veći ili jednak 16% i nalaz nekazeifikujućih granuloma u TBB je, po ovoj studiji, najspeficiji test za sarkoidozu. Ova kombinacija nalaza ima 100% pozitivnu prediktivnu vrednost u razlikovanju sarkoidoze od drugih intersticijumskih bolesti pluća i 81% pozitivnu prediktivnu vrednost u razlikovanju sarkoidoze od svih drugih bolesti u studiji.

U toku je ispitivanje značaja mnogih drugih parametara u BAL, između ostalog i d-dimera koji je nađen u lavatu 80% ispitivanih bolesnika sa sarkoidozom a čija aktivnost nije detektovana ni kod jednog zdravog ispitanika iz kontrolne grupe [31,32].

Bronhoalveolarna lavaža je dopunska dijagnostička metoda za sarkoidozu i nalaz treba interpretirati u sklopu drugih relevantnih kliničkih ispitivanja a posebno u odnosu na histološki nalaz biopsije [33]. U toku su ispitivanja vrednosti i uloge BAL u praćenju toka bolesti i efekata primenjenog lečenja [34–36].

Zaključak

Bronhoskopija predstavlja jedan od najvažnijih segmenata kompleksnog dijagnostičkog algoritma u sarkoidozi. Svi dobijeni podaci ukazuju da je u toku fiberoptičke bronhoskopije pod sumnjom na sarkoidozu potrebno rutinski primeniti sve dostu-

pne tehnike biopsije, bez obzira na endoskopski nalaz. Uvođenjem novih metoda, kao što je endobronhijalnim ultrazvukom vođena transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija, znatno se povećava verovatnoća postavljanja dijagnoze minimalno invazivnim putem, što predstavlja suštinski doprinos optimalnom tretmanu pacijenata sa sarkoidozom.

Literatura

- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885.
- Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Simić-Ogrizović S, Stević R, Stjepanović M, Ilić K, et al. Mystery called sarcoidosis: forty four years follow up of chronic systemic disease. *Srp Arh Celok Lek* 2012;140(11-12):768-71.
- de Boer S, Milne DG, Zeng I, Wilsher ML. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009;64:436.
- Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Hafermann DR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis: optimal number and sites for diagnosis. *Chest* 1980;77:400.
- Koonitz CH, Joyner LR, Nelson RA. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1976;85:64-6.
- Celikoglu SI, Aykan TB, Karayel T, et al. Biopsies of the lung and bronchial wall by flexible fiberoptic bronchoscopy in 75 patients with sarcoidosis in Turkey. *Mt Sinai J Med* 1986; 53:449-51.
- Halme M, Piilonen A, Taskinen E. Comparison of endobronchial and transbronchial biopsies with high-resolution CT (HRCT) in the diagnosis of sarcoidosis. *APMIS* 2001;109:289-94.
- Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:721-4.
- Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:324-9.
- Loube DI, Johnson JE, Wiener D, et al. The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1411-3.
- Anders GT, Linville KC, Johnson JE, et al. Evaluation of the float sign for determining adequacy of specimens obtained with transbronchial biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1406-7.
- Lenique F, Brauner MW, Grenier P, et al. CT assessment of bronchi in sarcoidosis: endoscopic and pathologic correlations. *Radiology* 1995;194:419-23.
- Polychronopoulos V, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 2009;136:1371-80.
- Bilaceroglu S, Perim K, et al. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:217-23.
- Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:459-73.
- Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001; 120:109-14.
- Gupta D, Mahendran C, Aggarwal AN, et al. Endobronchial vis a vis transbronchial involvement on fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:91-2.
- Bjermer L, Thunell M, Rosenhall L, et al. Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med* 1991;85:229-34.
- Pauli G, Pelletier A, Bohner C, et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1984;85:482.
- Navani N, Booth HL, Kocjan G, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2011;16(3):467-72.
- Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007;29:1182-6.
- Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis: comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respir Med*. 2009;103:1796-800.
- Garcia JG, Wolven RG, Garcia PL, et al. Assessment of interlobar variation of bronchoalveolar lavage cellular differentials in interstitial lung diseases. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:444-9.
- Peterson MW, Nugent KM, Jolles H, et al. Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:79-84.
- Lin YH, Haslam PL, Turner-Warwick M. Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. *Thorax* 1985;40:501.
- Ward K, O'Connor C, Odlum C, Fitzgerald MX. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989;44:6.
- Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993;104:352.
- Agostini C, Trentin L, Zambello R, et al. CD8 alveolitis in sarcoidosis: incidence, phenotypic characteristics, and clinical features. *Am J Med* 1993;95:466.
- Semenzato G, Agostini C. Immunologic events in the pathogenesis of interstitial lung disease: the paradigm of sarcoidosis. In: King TE Jr, Schwarz MI, eds. *Interstitial lung disease*. 4th ed. Hamilton, ON: BC Decker; 2003. p. 300.
- Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997;10:2716.
- Perez RL, Duncan A, Hunter RL, Staton GW Jr. Elevated D dimer in the lungs and blood of patients with sarcoidosis. *Chest* 1993;103:1100.
- Perez RL, Kimani AP, King TE Jr, et al. Bronchoalveolar lavage fluid D dimer levels are higher and more prevalent in black patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 2007;74:297.
- Pejčić T, Stanković I, Rančić M, Ristić L. Bronchoalveolar lavage i sarkoidoza pluća. *Med Pregl* 2005;58(Suppl 1):11-5.

34. Belli F, Capra A, Moraiti A, et al. Cytokines assay in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in the diagnosis and staging of pulmonary granulomatous diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2000;13:61-7.

35. Kobayashi J, Kitamura S: Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1996;109:1276-82.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):17-21.

36. Zheng L, Teschler H, Guzman J, et al. Alveolar macrophage TNF-alpha release and BAL cell phenotypes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1061-6.

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za grudnu hirurgiju¹
 Klinika za pulmologiju²
 Medicinski fakultet, Beograd³
 PPD Serbia, Clinical Management, Beograd⁴
 Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju⁵

UDK 616-002.7-073-076
 DOI: 10.2298/MPNS13S1022S

ENDOBRONHIJALNI ULTRAZVUK U DIJAGNOSTICI SARKOIDOZE

ENDOBRONHIAL ULTRASOUND IN DIAGNOSING SARCOIDOSIS

Milan SAVIĆ^{1,3}, Mihailo I. STJEPANOVIĆ², Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{2,3},
 Branislav GVOZDENOVIĆ⁴, Snežana FILIPOVIĆ² i Nataša MUJOVIĆ^{3,5}

Sažetak

Uvod. Dijagnoza sarkoidoze se može postaviti kada je u korelaciji kliničko-radiološki nalaz, sa patohistološki dokazanim nekazeoznim epitelioidnim ćelijskim granulomom. **Novine u dijagnostici sarkoidoze.** Uzorak za patohistološko ispitivanje može se uzeti endobronhijalno, konvencionalnom bronhoskopijom sa transbronhijalnom biopsijom pluća, bronhoalveolarnom lavažom, hirurškim procedurama kao što su i cervikalna medijastinoskopija dijagnostička torakotomija, VATS torakoskopija i, u novije vreme endoskopskim ultrazvučnim tehnikama (endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom, endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom i endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom, endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom). Endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom i endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom imaju značajan doprinos u dijagnostici sarkoidoze i predstavljaju sledeći dijagnostički postupak nakon negativnog patohistološkog nalaza bronhoskopije. **Zaključak.** Očekuje se značajno smanjenje broja hirurških procedura (prvenstveno medijastinoskopije) u dijagnostici sarkoidoze uvođenjem endobronhijalne ultrazvučno vođene transbronhijalne biopsije aspiracionom iglom i endoskopski ultrazvučno vođene biopsije tankom aspiracionom iglom.

Ključne reči: Sarkoidoza; Dijagnoza; Endosonografija; EUS FNA; Biopsija aspiracionom iglom; Bronhoskopija

Summary

Introduction. The diagnosis of sarcoidosis can be established when there is a compatible clinical-radiological picture together with pathohistological evidence of noncaseating epithelioid cell granulomas. **Novelties in Diagnosis of Sarcoidosis.** Pathohistological specimens can be obtained by conventional bronchoscopy with endobronchial and transbronchial lung biopsy, bronchoalveolar lavage, surgical procedures like cervical mediastinoscopy, diagnostic thoracotomy, video-assisted thoracoscopic surgery, and recently introduced endoscopic ultrasound techniques (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration have given a great contribution to diagnosis of sarcoidosis and present next diagnostic step after negative bronchoscopy. **Conclusion.** Reduction of surgical procedures in diagnosis of sarcoidosis, can be expected (first of all mediastinoscopy) by introducing endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration.

Key words: Sarcoidosis; Diagnosis; Endosonography; Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration; Biopsy, Needle; Bronchoscopy

Uvod

Sarkoidoza je multiorgansko, multisistemsko granulomatozno oboljenje nepoznate etiologije. U najvećem procentu zahvaćena su pluća, mada je i zahvaćenost svakog drugog organa moguća. Klinički tok sarkoidoze, prirodni razvoj bolesti i prognoza su prilično varijabilne komponente sa mogućnošću kako spontane remisije tako i remisije na terapiju [1].

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Kod bolesnika sa suspektom sarkoidozom na osnovu kliničko-radioloških nalaza, neophodna je patohistološka potvrda sarkoidoze, radi isključivanja maligne bolesti ili tuberkuloze, pogotovo ukoliko je indikovana dalji terapijski tretman. Uzorak tkiva treba dobiti sa najpristupačnijeg mesta koristeći minimalno invazivni tretman [1,2]. Prema smernicama ERS (Evropsko udruženje pulmologa), ATS (Američko torakalno udruženje), i Svetkog udruženja za sarkoidozu i druge granulomatoze, fleksibilna bronhoskopija sa transbronhijalnom biopsijom je inicijalna procedura i metoda izbora [3,4]. Metoda je jeftina i izvodljiva u vanbolničkim uslovima, sa senzitivnošću od 65%

Skraćenice

EBUS-TBNA – endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom

EUS-FNA – endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom

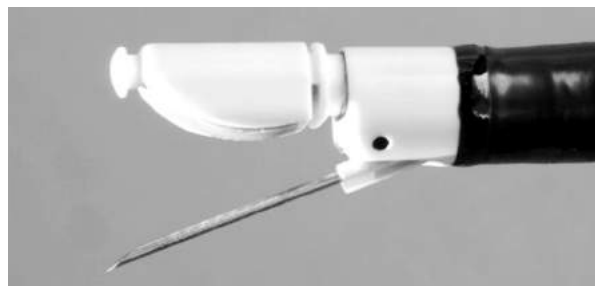
(40–90%) i malim procentom komplikacija [5–7]. Endobronhijalna biopsija je dodatak intervenciji čak i ukoliko ne postoji endobronhijalni patološki supstrat [8]. Isto važi za slepu transbronhijalnu biopsiju aspiracionom iglom, posebno kada je dodata transbronhijalnoj biopsiji [9–11]. Pored navedenih procedura bronhoaspiracija se preporučuje za mikrobiološku analizu, dok je bronhoalveolarna lavaža sa merenjem CD4/CD8 metoda sa niskom senzitivnošću (47%) [12,18].

Ukoliko dijagnoza sarkoidoze nije potvrđena bronhološkim ispitivanjem, što se dešava kod oko jedne trećine slučajeva, indikovane su hirurške invazivne procedure kao što su cervikalna medijastinoskopija [13] i otvorena hirurška biopsija pluća [14]. Uvođenjem novih endoskopskih ultrazvučnih procedura kao što su endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom (EBUS-TBNA) i endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom (EUS-FNA) visoke dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti, očekuje se značajno smanjene invazivnih hirurških procedura (prvenstveno medijastinoskopije) u dijagnostici plućne sarkoidoze.

Novine u dijagnostici sarkoidoze

U skorije vreme medijastinoskopija je uvedena da bi se povećala detekcija hilarne i medijastinalne adenopatije koja se javlja u sarkoidozi u preko 90% slučajeva. Međutim, cervikalna medijastinoskopija je hirurška, invazivnija, skuplja procedura za koju je neophodna opšta anestezija i procenat komplikacija (pneumotoraks, hemoptizije, krvarenje, aritmije...) kreće se oko 2-3% [15]. Da bi se izbegle nepotrebne hirurške procedure, pojavila se potreba za novim ultrazvučnim tehnikama koje povećavaju dijagnostičku preciznost (endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna iglena aspiraciona biopsija, EBUS-TBNA i endoskopska ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom, EUS-FNA), koje otvaraju nove mogućnosti u dijagnostici sarkoidoze. Obe procedure su bezbedne i dozvoljavaju u realnom vremenu ultrazvučnu eksploraciju i biopsiju limfnih nodusa pluća i medijastinuma. EBUS-FNA omogućava detekciju limfnih nodusa na više nivoa, uključujući gornje i donje paratrahealne [2,4], supkarinalne [7] i hilarne limfne noduse [10,11]. EUS-FNA omogućava detekciju levih donjih paratrahealnih, subaortalnih, supkarinalnih, paraezofagealnih i limfnih nodusa iz ligamentuma pulmonale (4L, 5, 7, 8, 9) [16].

Od 2002. godine, EUS-FNA i EBUS-TBNA se primenjuju širom sveta u centrima interventne pulmologije i predstavljaju minimalno invazivne va-



Slika 1. Prikaz dijagnostičkog prototipa fiberoptičkog ultrazvučnog bronhoskopa (*Olympus XBF-UC4OP*) sa elektronskim linearnim ultrazvučnim vodičem i iglom uvedenom kroz kanal za biopsiju

Fig. 1. A diagnostic ultrasound prototype fiber optic bronchoscope (*Olympus XBF-UC4OP*) with an electronic linear ultrasound guided needle introduced through the biopsy channel

nbolničke tehnike koje su pokazale dobre rezultate u dijagnostičkom određivanju stadijuma plućnog karcinoma [17,18] i preporučuju se nakon sprovedenih kliničkih trajala i metaanaliza [19,20].

Od 2012. godine Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije, u Beogradu poseduje EBUS-TBNA. Evaluacija EBUS-TBNA i EUS-FNA u dijagnostici sarkoidoze učinjena je u nekoliko kliničkih studija. Trembli i saradnici [21] su nedavno objavili rezultate randomizovanog kontrolisanog trajala na 50 pacijenata sa hilarnom i medijastinalnom adenopatijom suspektom na sarkoidozu. U toj studiji, 24 bolesnika su podvrgnuta EBUS vođenoj TBNA, a 26 bolesnika standardnoj TBNA sa iglom kalibra 19. Prvobitni rezultati merenja dijagnostičkog doprinosa bili su 83,3% prema 53,8%, u „korist” grupe bolesnika koja je podvrgnuta EBUS vođenoj TBNA, što je u apsolutnim vrednostima porast za 29,5%. Nakon sprovedenog slepog ispitivanja patohistološkog materijala, dijagnostički doprinos je 95,8% u odnosu na 73,1%, favorizujući grupu bolesnika sa EBUS vođenom TBNA biopsijom, što je apsolutni porast za 22,7%. Senzitivnost je 83,3%, a specifičnost 100%, odnosno 60,9% a specifičnost 100%, u „korist” grupe bolesnika sa EBUS vođenom transbronhijalnom tankom iglenom biopsijom (apsolutni porast senzitivnosti za 22,5%). Dijagnostički doprinos EBUS vođene TBNA veći je u odnosu na TBNA za uzorkovanje medijastinalnih limfnih nodusa kod bolesnika sa klinički suspektom sarkoidozom.

U Garvudovoj studiji [22] na 50 bolesnika sa klinički suspektom sarkoidozom, 45 je imalo kliničke i radiografske znake suspektne na sarkoidozu. EBUS-TBNA je dokazan nekazeozni granulom kod 41 bolesnika (85%) od 48 bolesnika sa konačnom dijagnozom plućne sarkoidoze. Prema tome, senzitivnost EBUS-TBNA je 85% a negativna prediktivna vrednost (NPV) 12,5%.

U Wongovoj studiji [23] na 65 bolesnika sa kliničkim i radiografskim nalazima suspektim na sarkoidozu i uvećanim hilarnim i/ili medijastinalnim limfnim nodusima (većim od 1 cm), EBUS-

TBNA dijagnoza sarkoidoze potvrđena je u 91,8% slučajeva. NPV je bio 11%.

Turno i saradnici [24] u skorije vreme objavili su rezultate velikog dijagnostičkog trajala za sarkoidozu. Na ukupnom broju od 137 pacijenata, bronhoskopija je učinjena kod 121 pacijenta, od čega je dijagnoza sarkoidoze postavljena u 57 slučajeva (42%). U 72 slučaja, EUS-FNA/EBUS-TBNA su primenjeni, a dijagnoza sarkoidoze je definitivno potvrđena kod 47 slučajeva (59%). Senzitivnost ultrazvučne endoskopije nakon negativne bronhoskopije je 71%. Primenom ultrazvučne endoskopije sprečava se hirurška procedura kod 47 od 80 pacijenata. Trajal jasno označava mesto ultrazvučne endoskopije u dijagnostici sarkoidoze. EUS-FNA se koristi u dijagnostici sarkoidoze sa preciznošću od 82% i senzitivnošću 89–94% u izolovanju nekazeoznog granuloma iz medijastinalnih limfnih nodusa.

Internacionalni randomizovani klinički trajal za dijagnozu sarkoidoze (GRANULOMA) koji je u toku, daće i odgovor na pitanje uloge EBUS/EUS-FNA u poređenju sa konvencionalnom bronhoskopijom, odnosno primene dve različite dijagnostičke strategije kod bolesnika sa suspektom sarkoidozom pluća I/II stadijuma [25].

Zaključak

Endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom i endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom u dijagnostici sarkoidoze se preporučuju nakon negativnog patohistološkog nalaza konvencionalne bronhoskopije sa endobronhijalnom i transbronhijalnom biopsijom i BAL lavažom.

Endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom se preporučuje kao procedura izbora tokom bronhoskopske iglene aspiracije hilarnih i medijastinalnih nodusa kod bolesnika sa suspektom sarkoidozom [21].

Kao inicijalna procedura endobronhijalnom ultrazvučno vođenom transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom i endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom, mogu se sprovesti u centrima sa velikim iskustvom, kod bolesnika sa suspektom sarkoidozom (radi isključivanja maligniteta, limfoma, tuberkuloze ili gljivične infekcije).

Uvođenje novih dijagnostičkih procedura (endobronhijalna ultrazvučno vođena transbronhijalna biopsija aspiracionom iglom i endoskopski ultrazvučno vođena biopsija tankom aspiracionom iglom) u dijagnostičkom određivanju stadijuma medijastinuma zameniće invazivnije metode kao što je cervikalna medijastinoskopija u bliskoj budućnosti.

Literatura

- Mihailović-Vučinić V, Videnović-Ivanov J, Gostiljac D, Filipović S, Marić J. Hronična sarkoidoza. *Med Pregl* 2005; 58(Suppl 1):39-43.
- Mihailović-Vučinić V, Ignjatović S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanović M, Vuković M, Omčikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis. *J Med Biochem* 2012;31(4):339-46.
- Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement committee. *Eur Respir J* 1999;14:735-7.
- Chapman JT, Mehta AC. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:402-7.
- Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:721-4.
- Koonitz CH, Joyner LR, Nelson RA. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1976;85:64-6.
- de Boer S, Milne DG, Zeng I, et al. Does CT scanning predict the likelihood of a positive transbronchial biopsy in sarcoidosis? *Thorax* 2009;64:436-9.
- Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001;120:109-14.
- Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ Jr, et al. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1994;106:709-11.
- Trisolini R, Agli LL, Cancellieri A, et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2003;124:2126-30.
- Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, et al. Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:837-42.
- Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, et al. The CD4/CD8 ratio BAL fluid in highly variable in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997;10:2716-21.
- Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, et al. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:196-9.
- Rizzato G. The role of thoracic surgery in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:284-6.
- Hammond ZT, Anderson RC, Meyers BF. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:894-9.
- Tournoy KG, Annema JT, Krasnik M, Herth FJ, van Meerbeek JP. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node map definition in the seventh edition on tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:1576-84.
- Micames CG, Mc Crory DC, Pavey DA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2007;131:539-48.
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389-96.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace MB, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidence based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest* 2007;132:202S-220S.

20. De Leyn P, Lardinos D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small lung cell cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1-8.

21. Trembley A, Stather DR, Maceachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009;136:340-6.

22. Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007;132:1298-304.

23. Wong M, Yasufuku K, Naakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007;29:1182-6.

24. Tournoy KG, Bolly A, Aerts JG, Pierard P, De Pauw R, Leduc D, et al. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnosis thoracic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2012;35(6):1329-35.

25. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, Lower E, Baughman R, Dudvarski-Ilic A, et al. Effect of obesity on patient reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(4):559-64.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):22-25.

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju¹
 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet²
 Klinički centar Srbije, Beograd, Institut za biohemiju³

UDK 616-002.7-07:577.151.6
 DOI: 10.2298/MPNS13S1026F

HITOTRIOZIDAZA – POTENCIJALNI BIOMARKER U SARKOIDOZI

CHITOTRIOSIDASE – A POTENTIAL BIOMARKER IN SARKOIDOSIS

Snežana FILIPOVIĆ¹, Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Maja OMČIKUS¹,
 Jelica VIDENOVIĆ IVANOV^{1,2}, Mihailo I. STJEPANOVIĆ¹, Zorica ŠUMARAC³

Sažetak

Uvod. Sarkoidoza je multisistemsko granulomatozno oboljenje za koje je karakteristično formiranje nekazeifikovanih granuloma u zahvaćenim organima. **Diskusija i pregled literature.** Hitotriozidaza je enzim koji spada u familiju hitinaza, glikopolimer koji je prisutan kod mnogih organizama kao što su gljive, nematode i insekti. Do sada nije pronađena uloga ovog enzima u metabolizmu kod ljudi, međutim hitotriozidaza ima ulogu u urođenom imunitetu i dobar je pokazatelj makrofagne aktivnosti. Povišene vrednosti serumске hitotriozidaze su videne kod lizozomnih bolesti kao što su Goševa bolest, kao i kod fukocidoze i galaktosialidoze, takode i u aterosklerozi, β-talidemiji, akutnoj malariji koju izazva *Plasmodium falciparum*, visceralnoj lajšmanijazi, kao i u cerebrosposinalnoj tečnosti obolelih od multiple skleroze. Hitotriozidazu je prvi put uveo kao biomarker u sarkoidozi Grosso i saradnici 2004. godine, koji su pokazali da je vrednost hitotriozidaze viša kod bolesnika sa sarkoidozom u odnosu na kontrolnu grupu. Ispitivanje hitotriozidaze kao biomarkera rađeno je i na našoj Klinici tokom 2011. godine; ispitano je 217 bolesnika kod kojih je patohistološki verifikovana sarkoidoza i pokazano je da je hitotriozidaza znatno bolje od angiotenzin-konvertujućeg enzima diferencira aktivnu formu bolesti od neaktivne, te ima ulogu i u dijagnostici i prognozi bolesti. **Zaključak.** Hitotriozidaza je dobar biomarker u sarkoidozi sa dobrom senzitivnošću i specifičnošću.

Cljučne reči: Sarkoidoza; Biološki markeri; Hitotriozidaza; Dijagnoza; Senzitivnost i specifičnost; Prognoza

Uvod

Sarkoidoza je multisistemsko granulomatozno oboljenje za koje je karakteristično formiranje nekazeifikovanih granuloma u zahvaćenim organima. Bolest je nepoznate etiologije i nepredvidivog toka. Najčešće zahvata pluća, limfne čvorove i kožu. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, radiografskog nalaza, ali za definitivnu potvrdu potreban je patohistološki nalaz sa prisustvom nekazeifikovanih granuloma bez mogućnosti da se radi o reakciji sličnoj sarkoidu [1]. Za sada nepoznati antigen pokre-

Summary

Introduction. Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease, whose unpredictable course has prompted research into biomarkers useful to predict outcome. **Discussion and Review of Literature.** Chitotriosidase, a chitinase produced by activated macrophages, has recently been proposed as an indicator among the potential markers of sarcoidosis. Chitotriosidase is involved in the defense against pathogens containing chitin. Increased concentrations of chitotriosidase have been observed in a number of lysosomal storage diseases, such as Gaucher's disease, fucosidosis, galactosialidosis, atherosclerosis, β-thalassemia, Plasmodium falciparum-induced acute malaria, visceral leishmaniasis and more recently in the cerebrospinal fluid in patients suffering from multiple sclerosis. Serum chitotriosidase activity in patients with sarcoidosis was first evaluated by Grosso et al in 2004. The idea to detect the enzyme in sarcoidosis sprang from evidence of direct involvement of activated macrophages in the pathogenesis of sarcoidosis and granuloma formation. Serum chitotriosidase was tested as a biomarker at our department in 2011, when 217 sarcoidosis patients were examined. Serum chitotriosidase has proved to differentiate active from inactive form of the disease much better than angiotensin-converting enzyme, thus adding to its role in the diagnosis and prognosis of this disease. **Conclusion.** Chitotriosidase is a good biomarker of sarcoidosis with good sensitivity and specificity.

Key words: Sarcoidosis; Biological Markers; Hexosaminidase; Diagnosis; Sensitivity and Specificity; Prognosis

će imunoodgovor koji je posredovan alveolarnim makrofagima i limfocitima koji luče veliki broj medijatora kao što su citokini, hemokini, slobodni radikali, kao i mnogi drugi koji učestvuju u patogenezi sarkoidoze [2,3]. Odgovor T-pomažućih ćelija sa akumulacijom CD4⁺ limfocita i aktiviranih makrofaga u plućima i zahvaćenim organima dovodi do formiranja granuloma [4]. Sarkoidoza može imati akutnu ili hroničnu formu u čijem krajnjem ishodu dolazi do fibroze pluća [5,6]. Upravo zbog ovakvog nepredvidivog kliničkog toka bolesti postoji potreba za biomarkerom koji bi mogao predvideti ishod i razvoj bolesti. Angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) do sada je najčešće i najšire korišćen biomarker kod sarkoidoze u prognostičke i dijagnostičke svrhe, počevši još od 1975. godine [7]. Međutim ovaj enzim ima ograniče-

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Adresa autora: Dr Snežana Filipović, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije,
 11.000 Beograd, Koste Todorovića 26, E-mail: snezana.filipovic@kcs.ac.rs

Skraćenice

ACE – angiotenzin-konvertujući enzim

nu senzitivnost (50–60%) i specifičnost, tako da se u dijagnostici i praćenju bolesti može koristiti ali u korelaciji sa drugim markerima, kliničkom slikom i radiografskim nalazima [8]. Upravo zbog nedostaka pouzdanijeg biomarkera u ovoj bolesti postoji potreba za ispitivanjem i pronalaženjem pouzdanih biomarkera sa većom senzitivnošću.

Diskusija i pregled literature

Hitotriozidaza je enzim koji spada u familiju hitinaza, glikopolimer koji je prisutan kod mnogih organizama kao što su gljive, nematode i insekti. Do sada nije pronađena uloga ovog enzima u metabolizmu kod ljudi, međutim hitotriozidaza ima ulogu u urođenom imunitetu i dobar je pokazatelj makrofagne aktivnosti [9]. Spada u familiju od 18 glikozilhidrolaza (nazvanih još i hitinaza) koji učestvuju u degradaciji hitina i hitinu sličnim supstancijama [10,11]. Uočeno je da oko 6% populacije nema hitotriozidazu, pošto su u pitanju homozigoti za ekspresiju gena koji kodira ovaj enzim [12]. Aktivirani makrofagi luče hitotriozidazu, a po nekim autorima i makrofagi i neutrofili su izvor ovog enzima koji se aktivira pod dejstvom GMCS (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [13, 14]. Povišene vrednosti serumske hitotriozidaze su viđene kod lizozomnih bolesti kao što su Goševa bolest, kao i kod fukocidoze i galaktosijalidozi [15]. Povišene vrednosti su takođe opservirane i u drugim bolestima kao što je ateroskleroza [16], β -talasemija [17], akutna malarija koju izaziva *Plasmodium falciparum* [18], visceralna lajšmanijaza, kao i u cerebrospinalnoj tečnosti obolelih od multiple skleroze [19]. Smatra se da je hitotriozidaza serumski marker makrofagne aktivnosti [10] i primarno biohemijski marker u Goševoj bolesti [15,20]. Hitotriozidazu je prvi put kao mogući biomarker za sarkoidozu uveo Grosso i saradnici 2004. godine, koji su pokazali da je vrednost hitotriozidaze viša kod bolesnika sa sarkoidozom u odnosu na kontrolnu grupu. Ovom studijom kojom je obuhvaćeno 43 ispitanika kod kojih je potvrđena sarkoidoza i 32 ispitanika koji su bili deo kontrolne grupe viđeno je i da su vrednosti hitotriozidaze više kod aktivne forme bolesti u odnosu na neaktivnu formu, kao i da postoji i korelacija između ovog enzima i radiološkog stadijuma bolesti, što ukazuje na to da se hitotriozidaza može koristiti kako u prognostičke tako i u dijagnostičke svrhe [21]. Ideja za upotrebu ovog markera u sarkoidozi je potekla iz toga da aktivirani makrofagi učestvuju u patogenezi ove bolesti kao i u formiranju granuloma. Bolesnici sa sarkoidozom imaju povišen nivo hitotriozidaze kao rezultat masovne proizvodnje hitotriozidaze iz sarkoidnih makrofaga [2]. Ispitivanje hitotriozidaze kao biomarkera rađeno je i na našoj klinici tokom 2011. godine. Is-

pitano je 217 bolesnika kod kojih je patohistološki verifikovana sarkoidoza, i pokazano je da je hitotriozidaza znatno bolje od ACE diferencira aktivnu formu bolesti od neaktivne, što ukazuje na to da ima ulogu i u dijagnostici i prognozi bolesti [22]. Nakon 2004. godine, osim na našoj klinici, rađene su mnoge studije koje ispituju značaj hitotriozidaze u plućnim bolestima, pre svega kod sarkoidoze. Najnovija studija Bargagli i autora iz 2012. godine obuhvatila je 232 bolesnika sa sarkoidozom na osnovu kojih je ispitivana specifičnost i senzitivnost hitotriozidaze i serumske koncentracije ovog enzima u različitim bolestima. Kao i u svim dosadašnjim studijama, vrednosti serumske hitotriozidaze su bile značajno više u poređenju sa kontrolom grupom. Senzitivnost hitotriozidaze je 88,6%, specifičnost 92,8%. Najmanje vrednosti su nađene kod nelečenih bolesnika u remisiji (COS-1), dok su najviše vrednosti viđene kod bolesnika sa perzistirajućom bolesti, prisutnim simptomima i pogoršanjem u poslednjih godinu dana (COS-9) [23,24].

Hitotriozidaza u intersticijalnim bolestima pluća

Bargagli i saradnici su tokom 2007. godine ispitivali značaj hitotriozidaze kod idiopatske fibroze pluća, fibroze pluća koja je posledica sistemske skleroze, sarkoidoze kao i kod zdravih ispitanika. Na osnovu njihove studije viđene su znatno više vrednosti serumske hitotriozidaze kod bolesnika sa sarkoidozom u odnosu na bolesnike sa idiopatskom plućnom fibrozom (IPF) i sistemskom sklerozom (SS) [25].

Hitotriozidaza u tuberkulozi

Povećana aktivnost makrofaga je prisutna i kod tuberkuloze, te je tokom 2007. godine prvi put ispitivana i vrednost hitotriozidaze kod ovih bolesnika. Poređenjem vrednosti serumske hitotriozidaze obolelih od tuberkuloze sa zdravim ispitanicima i bolesnika sa sarkoidozom znatno više vrednosti su nađene kod obolelih od sarkoidoze. Upravo ovi podaci podržavaju hipotezu da bi hitotriozidaza mogla biti novi biomarker kod sarkoidoze [26].

Slične rezultate su dobili Cakir i saradnici, koji su ispitivali korelaciju između plućne tuberkuloze i vrednosti serumske hitotriozidaze. Postojala je umerena povezanost između aktivne tuberkuloze (brojem bacila i radiografskog nalaza) i vrednosti hitotriozidaze, dok kod lečenih bolesnika sa sekvelama nije nađena korelacija. Hitotriozidaza kao marker u tuberkulozi može se eventualno koristiti u opisu proširenosti bolesti kao i za praćenje efekata antituberkulinske terapije [27].

Značaj ovog enzima je i u tome što pokazuje veću specifičnost od ACE, koji je povišen i u drugim granulomatoznim obojenjima, pre svega u milijarnoj tuberkulozi [8].

Zaključak

Na osnovu dosadašnjih studija i pregleda literature može se zaključiti da je hitotriozidaza dobar

biomarker u sarkoidozi sa dobrom senzitivnošću i specifičnošću. Može se koristiti u kliničkoj praksi za praćenje bolesnika sa progresivnom bolešću, za otkrivanje recidiva i praćenje efekta terapije.

Literatura

1. Vucinic-Mihailovic V, Iginatovic S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanovic M, Vukovic M, Omcikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis. *J Med Biochem.* 2012;31(4):339-46.
2. Dai H, Guzman J, Chen B, Costabel U. Production of soluble TNF receptor and TNF alpha by alveolar macrophages in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis. *Chest.* 2005;127:251-6.
3. Stojisic J, Vučinić-Mihailović V, Jovanović D, Stojković M, Videnović-Ivanov J, Filipović S. Evaluation of the role of pathology in the diagnosis and differential diagnosis of pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(7-8):481-5.
4. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet.* 2003;361:1111-8.
5. Mihailović-Vucinić V, Videnović-Ivanov J, Gostiljac D, Filipović S, Marić J. Chronic sarcoidosis. *Med Pregl.* 2005;58(Suppl 1):39-43.
6. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. Two years prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:204-11.
7. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med.* 1975;59:365-72.
8. Schurmann M. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with pulmonary sarcoidosis: impact on disease severity. *Am J Pharmacogenomics.* 2003;3:233-43.
9. Di Rosa M, Musumeci M, Scuto A, Musumeci S, Malaguarnera L. Effect of interferon- γ , interleukin-10, lipopolysaccharide and tumor necrosis factor- α on chitotriosidase synthesis in human macrophages. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:499-502.
10. Bargagli E, Maggiorelli C, Rottoli P. Human chitotriosidase: a potential new marker of sarcoidosis severity. *Respiration.* 2008;76(2):234-8.
11. Boot RG, Bussink AP, Verhoek M, et al. Marked differences in tissue-specific expression of chitinases in mouse and man. *J Histochem Cytochem* 2005;53:1283-92.
12. Zheng T, Rabach M, Chen NY, Rabach L, et al. Molecular cloning and functional characterization of mouse chitotriosidase. *Gene* 2005;357:37-46.
13. Korolenko TA, Zhanaeva SY, Falameeva OV, et al. Chitotriosidase as a marker of macrophage stimulation. *Bull Exp Biol Med* 2000;130:948-50.
14. Van Eijk M, van Roomen CP, Renkema GH, et al. Characterization of human phagocyte derived chitotriosidase: a component of innate immunity. *Int Immunol* 2005;15:1505-12.
15. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:585-92.
16. Artieda M, Cennaro A, Ganan A, et al. Serum chitotriosidase in subjects with atherosclerosis disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1645-52.
17. Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, et al. Plasma chitotriosidase activity in patients with beta-thalassemia. *Am J Hematol.* 2003;72:285-6.
18. Barone R, Simapore J, Malaguarnera L, Pignatelli S, Musumeci S. Plasma chitotriosidase activity in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Chim Acta.* 2003;331:79-85.
19. Michelakakis H, Dimitriou E, Labadaridis I. The expanding spectrum of disorders with elevated plasma chitotriosidase activity: an update. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:705-6.
20. Deegan PB, Cox TM. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:47-50.
21. Grosso S, Margollicci MA, Bargagli E, et al. Serum levels of chitotriosidase as a marker of disease activity and clinical stage in sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64:57-62.
22. Filipović S, Šumarac Z, Vučinić V, Vuković M, Videnović J, Škodrić-Trifunović V, et al. Serum chitotriosidase: a potential marker of sarcoidosis activity. *Chest* October. 2011; 140(4):927A.
23. Bargagli E, Bennett D, Maggiorelli C, Di Sipio P, Margollicci M, Bianchi N, et al. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):264-70.
24. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, Lower E, Baughman R, Dudvarski-Ilic A, et al. Effect of obesity on patient reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):559-64.
25. Bargagli E, Margollicci MA, Luddi A, et al. Chitotriosidase activity in patients with interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2007;101:2176-81.
26. Bargagli E, Margollicci M, Nikiforakis N, et al. Chitotriosidase activity in the serum of patients with sarcoidosis and pulmonary tuberculosis. *Respiration.* 2007;74:548-52.
27. Cakir G, Gumus S, Ucar E, Kaya H, Tozkoparan E, Akgul EO, et al. Serum chitotriosidase activity in pulmonary tuberculosis: response to treatment and correlations with clinical parameters. *Ann Lab Med.* 2012;32(3):184-9.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Supl 1):26-28.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet¹Klinički centar Srbije, Beograd, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu²Klinika za plućne bolesti³

UDK 616.24-073.7:537.635

DOI: 10.2298/MPNS13S1029S

RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA INTERSTICIJUMSKIH BOLESTI PLUĆA*RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES***Ruža STEVIĆ^{1,2}, Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,3}, Dragana JOVANOVIĆ^{1,3} i Nada VASIĆ³****Sažetak**

Uvod. Intersticijske bolesti pluća podrazumevaju sledeće entitete: idiopatsku plućnu fibrozu, nespecifičnu intersticijsku pneumoniju, kriptogen organizujuću pneumoniju, akutnu intersticijsku pneumoniju, respiratorni bronhilitis sa intersticijskom bolesti pluća, deskvamativnu intersticijsku pneumoniju i limfocitnu intersticijsku pneumoniju. Uvođenjem aparata kompjuterizovane tomografije sa visokom rezolucijom znatno je pojednostavljen dijagnostika ovih oboljenja. **Uobičajena intersticijska pneumonija.** Dominantan subpleuralni retikularni crtež i sačasto pluće lokalizovani posterobazalno sa propagacijom prema napred i proksimalno i progresijom bolesti karakteristični su za uobičajenu intersticijsku pneumoniju. **Nespecifična intersticijska pneumonija.** Nalaz tipičan za nespecifičnu intersticijsku pneumoniju su subpleuralno obostrano simetrično lokalizovane promene po tipu mlečnog stakla sa retikularnim senkama. **DIP** karakterišu promene po tipu mlečnog stakla difuzno, simetrično u srednjim i donjim plućnim poljima. **Intersticijska bolest pluća.** Na kompjuterskoj tomografiji visoke rezolucije se prikazuju centrilobularni nodulusi i nepravilne promene po tipu mlečnog stakla. **Kriptogen-organizujuću pneumoniju** karakterišu ognjišta konsolidacije, subpleuralno ili peribronhijalno, dominantno u donjim plućnim poljima. **Akutna intersticijska pneumonija.** Prisutne su nepravilne, simetrične promene intenziteta mlečnog stakla sa mestimičnim subpleuralnim konsolidacijama. **Limfocitna intersticijska pneumonija.** Difuzna ili nepravilna polja mlečnog stakla sa centrilobularnim nodulima i mestimičnim cistama viđaju se kod limfocitne intersticijske pneumonije. **Zaključak.** Imidžing metode imaju ključnu ulogu u prepoznavanju intersticijskih bolesti pluća, ali za preciznu dijagnostiku je neophodan interdisciplinarni pristup koji obuhvata klinički, radiološki i patološki nalaz kod ovih oboljenja.

Ključne reči: Dijagnoza; Intersticijska bolest pluća; Radiografija; Kompjuterizovana tomografija

Uvod

Idiopatske intersticijske pneumonije (IIP) predstavljaju grupu difuznih parenhimskih plućnih bolesti koje se opisuju i kao intersticijske bole-

Summary

Introduction. Interstitial lung diseases include the entities of idiopathic pulmonary fibrosis, nonspecific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, desquamative interstitial pneumonia, and lymphocytic interstitial pneumonia. Recent introduction of high-resolution computed tomography has made the diagnosis of interstitial lung disease much easier. **Usual interstitial pneumonia** A predominantly subpleural reticulation and honeycombing at the basal posterior part of the lung with a progression to anterior and superior parts are characteristic of usual interstitial pneumonia/ idiopathic pulmonary fibrosis. **Nonspecific interstitial pneumonia** Typical findings of nonspecific interstitial pneumonia are bilateral, relatively symmetrical subpleural ground glass opacifications and irregular linear opacities. **Desquamative interstitial pneumonia** is characterized by diffuse symmetrical ground glass opacifications. **Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease** Centrilobular nodules and irregular ground glass opacifications are present. **Cryptogenic organizing pneumonia** Subpleural and peribronchial consolidations are prominent findings that are not present in other idiopathic interstitial pneumonias. **Acute interstitial pneumonia.** Bilateral ground-glass opacifications are present and areas of peripheral consolidations may also be seen in acute interstitial pneumonia. **Lymphocytic interstitial pneumonia.** Diffuse or patchy areas of ground glass opacification with centrilobular nodules and occasionally well-defined cysts are seen. **Conclusion.** Imaging plays a crucial role in identifying interstitial lung diseases but precise diagnosis requires a dynamic interdisciplinary approach that correlates clinical, radiological and pathologic features.

Key words: Diagnosis; Lung Diseases, Interstitial; Radiography; Tomography, X-Ray Computed

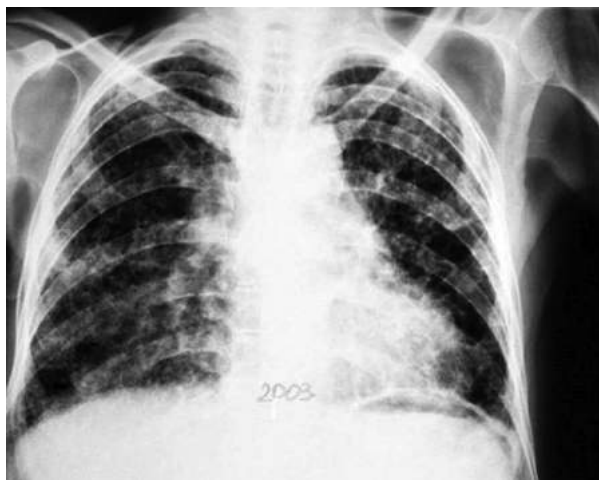
sti pluća. Ova grupa oboljenja podrazumeva sledeće entitete: idiopatsku plućnu fibrozu (IPF), nespecifičnu intersticijsku pneumoniju (NSIP), kriptogen-organizujuću pneumoniju (COP), akutnu intersticijsku pneumoniju (AIP), respiratorni bronhilitis sa intersticijskom bolesti pluća (RB-ILD), deskvamativnu intersticijsku pneumoniju (DIP) i limfocitnu intersticijsku pneumoniju (LIP) [1]. Pravovremena dijagnostika difu-

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Skraćenice

| | |
|--------|--|
| IPF | – idiopatska plućna fibroza |
| NSIP | – nespecifična intersticijska pneumonija |
| COP | – kriptogen-organizujuća pneumonija |
| AIP | – akutna intersticijska pneumonija |
| UIP | – uobičajena intersticijska pneumonija |
| RB-ILD | – respiratorni bronhiolitis sa intersticijskom bolesti pluća |
| DIP | – deskvamativna intersticijska pneumonija |
| LIP | – limfocitna intersticijska pneumonija |
| HRCT | – kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije |
| IIP | – idiopatska intersticijska pneumonija |
| BAL | – bronhoalveolarna lavaža |
| CT | – kompjuterizovana tomografija |

znih intersticijskih bolesti pluća je ključna za preduzimanje odgovarajuće terapije. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih simptoma, brojnih komplementarnih procedura (radiografije, BAL, HRCT). U mnogim slučajevima, biopsija pluća kao invazivna dijagnostička procedura je neophodna za postavljanje dijagnoze. Stoga je neophodna neinvazivna procedura, koja bi u skladu s kliničkom slikom i dopunskim analizama, omogućila postavljanje dijagnoze. Kod pacijenata sa IPF, u vreme javljanja simptoma, na radiografijama se nalaze retikularna zasnčenja obostrano bazalno (**Slika 1**). Međutim, normalna radiografija ne isključuje mikroskopsku dijagnozu IPF nakon otvorene biopsije pluća. Uvođenjem aparata kompjuterizovane tomografije sa visokom rezolucijom (HRCT) znatno je pojednostavljena dijagnostika ovih oboljenja. Ovi aparati u normalnim plućima mogu da registruju krvni sud veličine 200 µm; prati ga terminalni bronhiol i prva grana respiratornih bronhiola. Ovi podaci ukazuju na visoku senzitivnost HRCT koji može da prikaže centrilobularnu regiju kao i regiju oko terminalnih i respiratornih bronhiola. Stoga je ovom metodom



Slika 1. Radiografija pluća i srca pokazuje difuzno zadebljanje intersticijuma kod uobičajene intersticijske pneumonije

Fig. 1. Chest radiography shows diffuse thickened interstitium in usual interstitial pneumonia

moguće prikazati promene u sekundarnim lobulama i omogućiti dijagnostiku difuznih plućnih oboljenja. Uloga HRCT u dijagnostici intersticijskih bolesti pluća raste sa shvatanjem njene dijagnostičke pouzdanosti. Primarna uloga HRCT je u diferenciranju pacijenata sa uobičajenom intersticijskom pneumonijom (UIP) od onih sa ne-UIP lezijama, ili onih sa manje specifičnim nalazom koji je u vezi sa ostalim idiopatskim pneumonijama [1,2].

Uobičajena intersticijska pneumonija

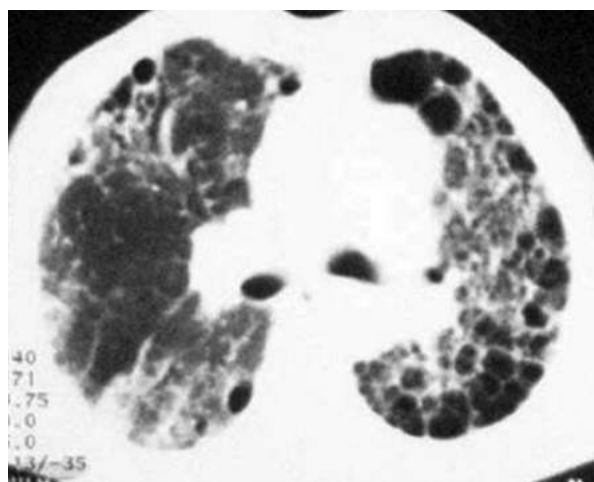
Ekspertska grupa koju čine pulmolozi, radiolozi i patolozi iz Evrope, Azije, Severne i Južne Amerike doneli su internacionalni konsenzus za dijagnostiku i tretman idiopatske plućne fibroze. Osnovne preporuke ove grupe eksperata su:

Za dijagnostiku je bitno da se isključe druga oboljenja kao uzročnici intersticijske bolesti pluća;

1. Nalaz na HRCT karakterističan za UIP isključuje potrebu za biopsijom;

2. Kombinacija nalaza na HRCT i biopsije pluća specifičnih za IPF su bitni za dijagnozu.

Navedena ekspertska grupa je definisala i radiološke kriterijume za dijagnostiku idiopatske plućne fibroze na osnovu HRCT nalaza (**Tabela 1**). Dominantan subpleuralni retikularni crtež i sačasto pluće lokalizovani posterobazalno sa propagacijom prema napred i proksimalno i progresijom bolesti karakteristični su za IPF (**Slika 2**). Neretko se može naći i medijastinalna limfadenopatija. U odmaklim slučajevima su prisutne tracione bronhiektazije i bronhioloektazije [1–3]. Ukoliko je klinička slika kompatibilna sa ovim nalazom, biopsija pluća nije neophodna. Pouzdanost u postavljanju dijagnoze IPF na osnovu HRCT je oko 90%. UIP može da ima kliničku sliku koja se ne razlikuje od one kod NSIP i DIP, pa je važno da se razume CT nalaz koji se može koristiti za diferenciranje ovih entiteta [4–6].



Slika 2. Idiopatska plućna fibroza. Obostrano zadebljao intersticijum uz sačasto pluće

Fig. 2. Idiopathic lung fibrosis. Thickened interstitium bilateral with honeycombing cysts

Tabela 1. HRCT kriterijumi za UIP**Table 1.** HRCT criteria for usual interstitial pneumonia patterns

| IPF – sve 4 karakteristike <i>IPF – all 4 characteristics</i> | Moguća IPF – 3 karakteristike <i>Possible IPF – 3 characteristics</i> | Ne odgovara IPF (bilo koji od 7 navedenih izgleda)/ <i>Inconsistent with IPF (any of 7 listed features)</i> |
|--|---|---|
| Pretežno bazalna subpleuralna lokalizacija/ <i>Subpleural basal predominance</i> | Pretežna bazalna subpleuralna lokalizacija <i>Subpleural basal predominance</i> | Gornja i srednja polja pretežno <i>Upper and mid-lung predominance</i> |
| Retikularne promene <i>Reticular abnormalities</i> | Retikularne promene <i>Reticular abnormalities</i> | Pretežno peribronhovaskularna lokalizacija <i>Peribronchovascular predominance</i> |
| Saćasto pluće sa ili bez bronhiektazija/ <i>Honeycombing with or without bronchiectasis</i> | Odsustvo karakteristika koje ne odgovaraju IIPF/ <i>Absence of features listed as consistent with UIP pattern</i> | Ekstenzivne promene po tipu mlečnog stakla <i>Extensive ground glass abnormality</i> |
| Odsustvo karakteristika koje ne odgovaraju IPF/ <i>Absence of features listed as consistent with UIP pattern</i> | | Difuzni mikronoduli (obostrano, pretežno gornji režnjevi)/ <i>Profuse micronodules (bilateral, predominantly upper lobes)</i> |
| | | Diskretne ciste (centralno) <i>Discrete cysts(central)</i> |
| | | Difuzna mozaična atenuacija/zarobljeni vazduh/ <i>Diffuse mosaic attenuation/air trapping</i> |
| | | Segmentne ili lobarne konsolidacije <i>Consolidation of segments or lobes</i> |

Radiološki nalaz uobičajene intersticijske pneumonije može da se vidi i kod kolagenih vaskularnih bolesti, intoksikacije lekovima, hroničnog hipersenzitivnog pneumonitisa, azbestoze, familijarne idiopatske plućne fibroze i Hermanski–Pudlakovog sindroma.

Nespecifična intersticijska pneumonija

Kod nespecifične intersticijske pneumonije, na radiografijama se uočavaju retikularna zasenčenja bazalno obostrano. Na CT-u se najčešće viđaju promene intenziteta mlečnog stakla simetrično, ponekad subpleuralno. Ovakav nalaz je posledica zadebljanja intersticijuma usled inflamacije i/ili fibroze koje su kod NSIP homogeno raspoređene za ra-



Slika 3. NSIP. Ujednačene retikularne promene sa mlečnim staklom obostrano bazalno

Fig. 3. NSIP Uniform reticular opacities with ground glass abnormalities basal bilateral

zliku od drugih intersticijskih pneumonija (**Slika 3**). Ponekad mogu da se nađu i tracione bronhiektazije ili polja konsolidacije, dok saćasto pluće najčešće nije dominantan nalaz kao kod UIP. Retikularne promene, bronhioloektazije i senke intenziteta mlečnog stakla mogu da budu reverzibilne. Prisustvo nepravilnih linearnih senki sa distorzijom pluća i trakcionim bronhiektazijama je karakteristika dominantno fibroznog tipa III NSIP [7–9].

Deskvamativna intersticijska pneumonija

Nalaz na radiografijama kod pacijenata sa DIP, znatno je manje izražen u poređenju sa UIP, a može izgledati normalno čak u 20% slučajeva. Na radiografijama i HRCT pluća prikazuju se promene po tipu mlečnog stakla difuzno, simetrično u srednjim i donjim plućnim poljima. Ove promene odgovaraju perifernim respiratornim prostorima ispunjenim makrofagima i zadebljanjima alveolarnih septi [13]. Mogu da se nađu ciste unutar mlečnog stakla, a smatra se da odgovaraju dilatiranim alveolarnim duktusima i bronhiolima, bez distorzije parenhima [15]. Nepravilne linearne senke, retikularne promene, kao i saćasto pluće su retki [1,7,10].

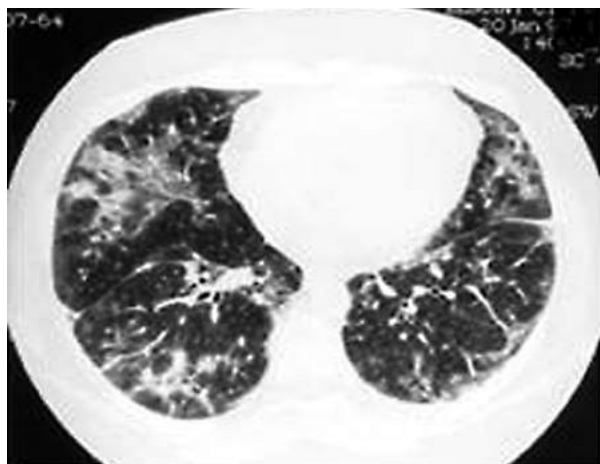
Respiratorni bronhiolitis sa intersticijskom bolesti pluća

Radiografski nalaz mikronodularnih ili retikulo-nodularnih senki kod pacijenata sa RB-ILD je nespecifičan. Na HRCT se prikazuje umerenim centrilobularnim nodulusima i nepravilnim promenama po tipu mlečnog stakla (**Slika 4**). Pored toga, mogu da se uoče i znaci centrilobularnog emfizema u gornjim plućnim poljima. Zadebljanje intersticijuma i



Slika 4. RB ILD. Mikronodularne promene obostrano sa manjim poljima mlečnog stakla desno

Fig. 4. RBILD Micronodules bilaterally and small patchy ground glass opacifications on the right side



Slika 5. COP. Polja nepravilne konsolidacije obostrano bazalno uz zadebljao intesticijum

Fig. 5. COP Irregular consolidations on both sides basally with thickened interstitium

sačasto pluće vidaju se ređe. Nalaz na CT-u se povlači kod pušača ukoliko prestanu da puše [1,10,11].

Kriptogen-organizujuća pneumonija

Za COP je karakterističan radiografski nalaz unilateralnih ili bilateralnih polja konsolidacije koja mogu biti migrirajuća i rekurentna. Ognjišta konsolidacije, koja odgovaraju organizujućoj pneumoniji, na CT-u nalaze se kod oko 90% pacijenata, sa subpleuralnom ili peribronhijalnom distribucijom, dominantno u donjim plućnim poljima (**Slika 5**). Vazdušni bronhogram i cilindrične bronhiektazije su če-

sti. Promene po tipu mlečnog stakla vidaju se kod oko 60% pacijenata. Mogu da se uoče i zadebljanja interlobularnih septi koja predstavljaju perilobularnu organizujuću pneumoniju. U izvesnom broju slučajeva nalazi se manifestna fibroza sa grubim retikularnim crtežom i distorzijom pluća [1,7,12].

Akutna intersticijska pneumonija

Na radiografiji grudnog koša uočavaju se bilateralne alveolarne senke. U ranoj eksudativnoj fazi, na CT-u se nalaze obostrano nepravilne simetrične površine intenziteta mlečnog stakla. Između ovih promena mogu da postoje očuvani, normalni lobulusi pluća što nalazu daje geografski izgled. Mogu da se nađu i polja konsolidacije obostrano sa dominantno subpleuralnom distribucijom. Ovi radiografski nalazi su slični onima koji se vide kod ARDS-a. Najčešći rezidualni nalaz na kompjuterizovanoj tomografiji su retikularne promene koje odgovaraju rezidualnoj fibrozi [1,7,13].

Limfocitna intersticijska pneumonija

Dominantan nalaz na CT-u su bilateralne, češće difuzne promene inteziteta mlečnog stakla sa takođe difuzno raspoređenim neoštro ograničenim centrilobularnim nodulusima. Mogu da se nađu i ciste, češće duboko u parenhimu nego subpleuralno, što je i karakteristično za LIP i razlikuje je od IPF. Retikularne promene se vidaju kod oko 50% pacijenata, a moguća su i polja opsežne konsolidacije. Mogu da se nađu i zadebljanja bronhovaskularne peteljke i interlobularnih septa [1,14].

Zaključak

Primarna uloga kompjuterizovane tomografije sa visokom rezolucijom je da se izdiferenciraju pacijenti sa nalazom tipičnim za idiopatsku plućnu fibrozu/uobičajenu intersticijsku pneumoniju od onih sa manje specifičnim nalazom koji se nalazi kod ostalih difuznih intersticijskih pneumonija. Na osnovu karakterističnih nalaza na kompjuterizovanoj tomografiji, moguće je izdiferencirati kriptogen-organizujuću pneumoniju i uobičajenu intersticijsku pneumoniju od ostalih idiopatskih plućnih fibroza. Ukoliko je klinička slika kompatibilna sa kompjuterizovanim tomografijom sa visokom rezolucijom nalazom tipičnim za uobičajenu intersticijsku pneumoniju, biopsija pluća nije neophodna. Kompjuterizovana tomografija prikazuje proširenost i distribuciju promena koje koreliraju sa histološkim nalazom, ima prvorazrednu ulogu da pomogne kliničaru i patologu da usklade ponekad izražene protivrečnosti između kliničke slike i dobijene histološke dijagnoze.

Literatura

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
2. Webb RW. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image-the 2004 Fleischner lecture. *Radiology* 2006;239:322-8.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown K, et al. ATS-ERS-JRS-ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
4. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology* 2003;228:407-14.
5. Misumi S, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis/Usual interstitial pneumonia: imaging, diagnosis, spectrum of abnormalities and temporal progression. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:307-14.
6. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz DA, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124:1215-23.
7. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236:10-21.
8. Romagnoli N, Nannini C, Piciocchi S, Gireli F, Gurioli C, Casoni G, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *ERJ* 2011;38:384-91.
9. Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonias: usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:81-95.
10. Caminati A, Cavazza A, Sverzelati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012;21(125):207-17.
11. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1277-92.
12. Cordier JF. Cryptogen organizing pneumonia. *ERJ* 2006;28(2):422-6.
13. Avnon LS, Pikovsky O, Vardy NS, Almog Y. Acute interstitial pneumonia-Hamman Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations. *Anesth Analg* 2009;108(1):232-7.
14. Ellis SM, Hansell DM. Idiopathic interstitial pneumonias: imaging-pathology correlation. *Eur Radiol* 2002;12:610-26.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):29-33.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Odeljenje torakopulmonalne patologije¹
 Klinika za pulmologiju²
 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet³

UDK 616.24-002.5-079.4
 UDK 616.24-002.7-079.4
 DOI: 10.2298/MPNS13S1034S

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZE SARKOIDOZE I TUBERKULOZE SA ASPEKTA PATOLOGA

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SARCOIDOSIS AND TUBERCULOSIS FROM PATHOLOGIST'S ASPECT

Jelena STOJŠIĆ¹, Mihailo I. STJEPANOVIĆ², Jelena MARKOVIĆ¹ i Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{2,3}

Sažetak

Uvod. Dijagnostika tuberkuloznih i sarkoidnih granulomatoza je česta u praksi patologa. U poslednje vreme se smatra da su tuberkuloza i sarkoidoza ista bolest koja se različito manifestuje ili da su to dve bolesti sa istim manifestacijama zbog prisustva istih antigena koji stimulišu nastanak granuloma i da je to razlog što je diferencijalna dijagnoza na biopsijama teška. Cilj rada bio je da se istaknu teškoće na koje u radu patologa u diferencijalnoj dijagnozi tuberkuloze i sarkoidoze. **Rezultati.** Kod tipične morfologije, diferencijacija sarkoidoze i tuberkuloze je jednostavna. Kod prisustva produktivnih granuloma, kod tuberkuloze, ili nekrotizujućih granuloma, kod sarkoidoze, teško je bez kliničkih podataka postaviti patološku dijagnozu. Uloga patologa kod dijagnoze sarkoidoze i tuberkuloze je da dijagnostikuje prisustvo granuloma. Za postavljanje definitivne dijagnoze neophodan je multidisciplinarni pristup pulmologa, radiologa, mikrobiologa, imunologa, biohemičara i patologa.

KLjučne reči: Sarkoidoza; Diferencijalna dijagnoza; Plućna tuberkuloza; Patologija; Granulom; Biopsija

Summary

Introduction. Diagnosis of tuberculous and sarcoid granulomas is frequent in routine pathological practice. Tuberculosis and sarcoidosis have lately been considered to be the same disease but with different manifestations or two different diseases with the same manifestations because of the presence of the same antigens that stimulate formation of granulomas. That is why the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis could be difficult on biopsies. The aim of this study was to point to the difficulties met by a pathologist in diagnosing tuberculosis and sarcoidosis. **Results.** In case of typical morphology, the differentiation of sarcoidosis and tuberculosis is simple. In the presence of productive granulomas in tuberculosis or necrotizing granulomas in sarcoidosis, it is difficult to establish the pathological diagnosis without clinical data. The role of the pathologist in diagnosing sarcoidosis and tuberculosis is to establish the presence of granulomas and to suggest the diagnosis according to its morphology. The definitive diagnosis requires a multidisciplinary approach of pulmonologists, radiologists, microbiologists, immunologists, biochemists and pathologists.

Key words: Sarcoidosis; Diagnosis, Differential; Tuberculosis, Pulmonary; Pathology; Granuloma; Biopsy

Uvod

Granulomi nastaju kao posledica perzistentne iritacije tkiva i organa različitim agensima i mikroorganizmima (mikobakterije, virusi, gljivice i paraziti) koje je teško ukloniti.

Ovi uzročnici izazivaju inflamatorni odgovor organizma u vidu tzv. kasnog tipa hipersenzitivne reakcije koja dovodi do stvaranja granuloma. Antigenom aktivirani T-limfociti proizvode citokine koji aktiviraju makrofage koji u hroničnoj fazi gube funkciju fagocitoze. Oni dobijaju sekretornu aktivnost lučeći faktor nekroze tumora (TNF), in-

terleukin 17 (IL-17), hemokine koji tada aktiviraju druge makrofage da sekretuju interferon γ (IFN γ). Aktivirani makrofagi povratno stimulišu T-limfocite prezentujući antigene i citokine [1].

Granulomi su po svojoj morfologiji karakteristični za određena infektivna i neinfektivna oboljenja. Na osnovu morfologije granuloma, sugerise se dijagnoza. Zato se ovaj tip zapaljenja naziva „specifičan”. Reč *granulom* na latinskom jeziku znači *zrno* ili *seme* [2]. Sastoji se od nakupine histiocita (makrofaga) koji su epitelioidnog izgleda. Epitelioidni histiociti su izdužene ćelije nejasnih međucelijskih granica koje sadrže jedno jдро. Minimalni uslov da se lezija proglasi za granulom jeste prisustvo histiocita. Granulomi mogu nekrotisati, ali sadržati i limfocite, plazmocite i džinovske, multijedarne ćelije [3].

Rad je realizovan u okviru projekta III41031 Ministarstva za obrazovanje, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

Adresa autora: Prim. dr Jelena Stojšić, Služba za patohistologiju, Klinički centar Srbije, 11000 Beograd, Koste Todorovića 26, E-mail: jelena.stojasic@kcs.ac.rs

Skraćenice

| | |
|--------------|--|
| TNF | – faktor nekroze tumora (<i>tumor nekrosis faktor</i>) |
| IL-17 | – interleukin-17 |
| IFN γ | – interferon γ |
| H&E | – hematoksilin-eozin |

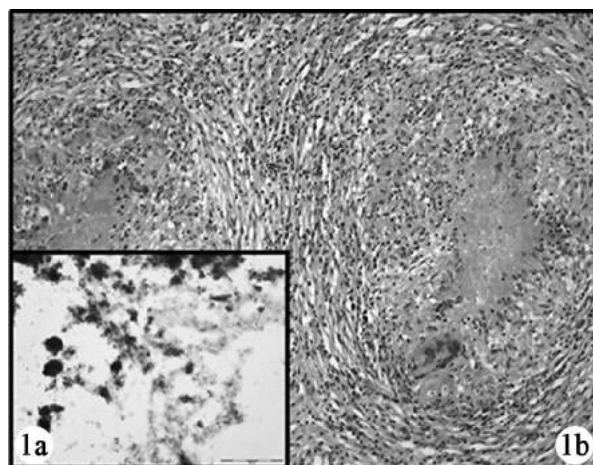
Specifična granulomatозна zapaljenja karakteriše specifična klinička slika, ali neki nastaju češće kod osoba određenog pola, uzrasta i rasa, kao na primer sarkoidoza. Geografska distribucija je takođe predodređena za nastanak pojedinih granulomatoznih zapaljenja. Neka granulomatозна zapaljenja nastaju češće u određenim organima i sistemima. U određenim ogranima granulomi poseduju predilekciona mesta za svoj nastanak. Morfološka slika svakog tipa granuloma ista je bez obzira koji je organ zahvaćen [4–7].

Osim što se dele na infektivne i neinfektivne, granulomi se dele na nekrotizujuće i nenekrotizujuće [8].

Izdvajamo dve aktuelne klasifikacije granulomatoza u **tabelama 1 i 2**. El-Zammar i Katzenstein [9] u revijalnom radu o histološkoj dijagnozi granulomatoza priložili su sličnu klasifikaciju granulomatoza prikazanu u **Tabeli 1**. Mukhopadhyay i Cancellieri [3,8] sa saradnicima su u preglednim radovima istovetno klasifikovale granulomatoze koju prikazujemo u **Tabeli 2**. Tuberkuloza pripada infektivnim granulomatozama, a sarkoidoza neinfektivnim granulomatozama [3,8,9].

Sarkoidoza

Sarkoidoza je multisistemska oboljenje nepoznate etiologije koje zahvata pluća u II stadijumu bolesti. Ona zahvata uglavnom osobe mlađe od 40 godina. Veći je rizik da od sarkoidoze obole Afroamerikanci i osobe ženskog pola. Postoji povećani rizik da jednom oboleli od sarkoidoze u kasnijem životnom dobu obole od limfoproliferativnog obo-



Slika 1. Tuberkuloza: a) nekrotični granulom iregularnih granica u vidu tzv. „geografske” nekroze koju okružuju fibrin, neutrofilni granulociti, limfociti i, u vidu prstena, epiteloidni histiociti sa džinovskim ćelijama Langephansovog tipa, H&E x20; b) Metodom Ziehl-Neelsen su otkrivene kolonije acidorezistentnih bacila x 40.

Fig. 1. Tuberculosis: a) necrotizing granulomas with irregular borders in the form of „geographic necrosis” surrounded by fibrin, neutrophil granulocytes, lymphocytes and a rim of epithelioid histiocytes with giant cells of Langerhans type, H&E x 20; b) Acid-fast bacilli were detected by Ziehl-Neelsen method x40.

ljenja [3,10]. Sindrom zamora koji se javlja kod sarkoidoze je ispitivan u mnogim studijama u kojima se došlo do saznanja da je uzrok terapija pronizonom, a da se isti uklanja TNF terapijom [11].

Patološki, sarkoidoza se karakteriše jasno formiranim, kompaktnim granulomima koji zahvataju intersticijum pluća. Granulomi su tipično distribuirani duž limfnih sudova u vezivnom tkivu pleure, interlobarnih septi i bronhiovaskularnih ograna, okruženi zapaljenskim infiltratom koji čine

Tabela 1. Klasifikacija granulomatoza pluća u revijalnom radu o patološkoj dijagnostici granulomatoza

Table 1. Classification of lung granulomatosis in the review paper on pathological diagnosis of granulomatosis

| I Infektivni/ <i>Infectious</i> | II Neinfektivni/ <i>Non-infectious</i> |
|--|--|
| Tuberkuloza/ <i>Tuberculosis</i> | Sarkoidoza/ <i>Sarcoidosis</i> |
| Netuberkulozna mikobakterioza <i>Nontuberculous mycobacterial</i> | Berilioza <i>Berylliosis</i> |
| Gljivice/ <i>Fungal</i> | Talkoza/ <i>Talc granulomatosis</i> |
| Histoplazmoza/ <i>Histoplasmosis</i> | Vegenerova granulomatoza/ <i>Wegener's granulomatosis</i> |
| Kriptokokoza/ <i>Cryptococcosis</i> | Čarg-Strausova bolest/ <i>Churg-Strauss disease</i> |
| Blastomikoza <i>Blastomycosis</i> | Nekrotizujuća sarkoidna granulomatoza <i>Necrotizing sarcoid granulomatosis</i> |
| Kokcidiomikoza/ <i>Coccidioidomycosis</i> | Bronhocentrična granulomatoza/ <i>Bronchocentric granulomatosis</i> |
| Ostale/ <i>Others</i> | Ostale/ <i>Others</i> |
| Bakterije/ <i>Bacterial</i> | Aspiraciona pneumonija/ <i>Aspiration pneumonia</i> |
| Dirofilarija/ <i>Dirofilaria</i> | Reumatoidni noduli/ <i>Rheumatoid nodules</i> |

Preuzeto iz/*Taken from:* El-Zammar OA, Katzenstein A A-L. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology* 2007;50:289-310.

Tabela 2. Dva rada sa istovetnom klasifikacijom granulomatoza
Table 2. Two papers with the same classification of granulomatosis

| I Infektivni/ <i>Infectious</i> | II Neinfektivni/ <i>Non-infectious</i> |
|---|---|
| Mikobakterije/ <i>Mycobacteria</i> | Sarkoidoza/ <i>Sarcoidosis</i> |
| Mikobakterijska tuberkuloza <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Hronična berilioza <i>Chronic beryllium disease</i> |
| Netuberkulozne mikobakterije <i>Nontuberculosis mycobacteria</i> | Hipersenzitivni pneumonitis <i>Pneumonitis hypersensitiva</i> |
| Gljivice/ <i>Fungi</i> | Saunsko pluće/ <i>Hot tub lung</i> |
| Histoplazmoza <i>Histoplasmosis</i> | Limfoidna intersticijska pneumonija <i>Lymphoid interstitial pneumonia</i> |
| Kriptokokoza/ <i>Cryptococcus</i> | Vegenerova granulomatoza/ <i>Wegener's granulomatosis</i> |
| Kokcidiomikoza/ <i>Coccidioides</i> | Čarg-Strausov sindrom/ <i>Churg-Strauss syndrome</i> |
| Blastomikoza/ <i>Blastomyces</i> | Aspiraciona pneumonija/ <i>Aspiration pneumonia</i> |
| Pneumocistis/ <i>Pneumocystis</i> | Talkoza/ <i>Talc granulomatosis</i> |
| Aspergilozis/ <i>Aspergillus</i> | Reumatoidni noduli/ <i>Rheumatoid nodules</i> |
| Paraziti/ <i>Parasites</i> | Bronhocentrična granulomatoza/ <i>Bronchocentric granulomatosis</i> |
| Dirofilarija/ <i>Dirofilaria</i> | |

Preuzeto iz/*Taken from*: Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous Lung Disease: An Approach to the Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(5):667-90 i Cancellieri A, Dalpiaz G, Trisolini R, Ricchiuti E, Pesci A. Granulomatous lung disease. Pathologica 2010;102:464-88

uglavnom limfociti [5] (**Slika 1a**). Multinuklearne, džinovske ćelije česte su i mogu sadržati inkluziona telašca. To su Šaumanova, asteroidna i Hamazaki-Vesenbergova telašca. Pojava ovih telašca znači da se radi o hroničnoj fazi bolesti. Asteroidna telašca su lipoproteini zvezdastog oblika (**Slika 1b**) koji se sastoje od amorfne materijala koji je nastao od mikrofilamenata, mikrotubula kao i zrelih i nezrelih centriola. Šaumanova telašca sadrže proteinski matriks koji je impregniran gvožđem i solima kalcijuma u vidu koncentričnih lamela i kristala sposobnih da polarizuju svetlost. Hamazaki-Vesenbergova telašca su džinovski lizozomi koji nastaju u epiteloidnim i džinovskim ćelijama, a ekstracelularno se mogu naći i u blizini perifernih sinusa limfnog nodusa [1].

Granulomi u hroničnoj fazi bolesti su okruženi vezivnim trakama ili mogu skoro u celini biti hijalinizovani. Intima krvnih sudova u blizini sarkoidnog granuloma je lamelarno zadebljala, lumen je sužen, ali nema vaskularne nekroze. Stanje kada se sarkoidni granulomi dijagnostikuju u intimi krvnog suda naziva se granulomatozni vaskulitis. Za sarkoidozu je karakteristično da u okolini granuloma ne postoji inflamacija, ni u sluzokoži bronhijalnog stabla, ni u intersticijumu pluća [9].

U pojedinim granulomima se mogu naći i sitna polja nekroze. Nekroza je granulirana, fibrinoidnog tipa. Smatra se da je nekroza više izražena kod Afroamerikanaca. Nekrotizujuća sarkoidna granulomatoza nastaje kao posledica spajanja više manjih sarkoidnih granuloma koji su nekrotisali i za njih je karakterističan granulomatozni vaskulitis. Na biopsijskim uzorcima se oko granuloma uočava zapaljenski infiltrat koji je difuzan, ali slabog intenzi-

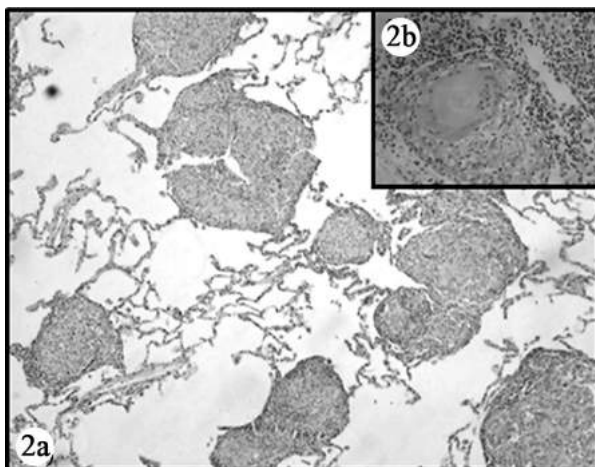
teta i koji čine uglavnom limfociti, histiociti i plazmociti uz retke eozinofilne granulocite [9].

Patološka dijagnoza sarkoidoze se uglavnom postavlja na endo i transbronhijalnim biopsijama. Po studiji Cancellieri i saradnika na ovaj način dijagnoza se postavlja u 45% do 50% obolelih od sarkoidoze u I stadijumu bolesti, u 55% do 70% u II stadijumu bolesti, u 65% do 85% u III stadijumu bolesti [8]. U našoj, nedavno objavljenoj, studiji sarkoidoza je bila dijagnostikovana u I stadijumu bolesti kod 81,7% obolelih, 15,1% u II stadijumu bolesti i u III stadijumu kod 3,2% obolelih [12].

Tuberkuloza

Tuberkulozni granulomi su opisani kao centralno nekrotizujući granulomi koji su periferno okruženi epiteloidnim ćelijama, džinovskim Langerhansovim ćelijama i limfocitima. Oni se nalaze duž krvnih sudova i retko ih zahvataju za razliku od sarkoidoze. Granulomi se šire uz bronhiole i zato ih diferencijalno-dijagnostički treba razlikovati od bronhocentrične granulomatoze. Tuberkuloza je bolest koja se javlja usled loših socioekonomskih uslova, ali se javlja i kod imunosupresivnih pacijenata [9].

Epiteloidne ćelije su visoko aktivirane makrofage koje sekretuju različite citokine, interferon- γ i fibroblast-stimulišuće faktore koji mogu izazvati firbozu i hijalinizaciju granuloma [14]. Džinovske ćelije su različitog oblika, acidofilne citoplazme i sadrže više periferno postavljenih jedara u vidu lanca [8,13,15]. Oko granuloma se na biopsijskim uzorcima nalazi gust i difuzan limfocitni i plazmocitni infiltrat, kao i brojni difuzno raspoređeni eozinofilni granulociti i retki fibroblasti. Delimična ili potpuna fibroza, hijala-



Slika 2. Sarkoidoza: a) brojni epitelioidni, nenekrotizujući granulomi se šire duž vezivnih septi plućnog parenhima i limne sudove, H&E x20; b) u epitelioidnom granulomu je prisutna džinovska, multijedarna ćelija u čijoj se citoplazmi nalazi asteroidno telašće, H&E x 40.

Fig. 2. Sarcoidosis: a) numerous epithelioid, non-necrotizing granulomas are spread along the fibrous septa and pulmonary parenchyma and lymph vessels, H&E x20; b) in epithelioid granuloma there is a giant, multi-nucleated cell whose cytoplasm contains an asteroid body, H&E x40.

linizacija i kalcifikacija jednog ili više tuberkuloznih granuloma znak su izlječenja [12,13].

Svi granulomi kod tuberkuloze ne nekrotišu. Ukoliko ne nekrotišu, radi se o *proliferativnom* tipu granuloma. Oni se mogu dijagnostikovati uz nekrotisane granulome koji se nazivaju *eksudativni*. Nekrotični deo granuloma je nepravilnih granica u vidu „geografske“ nekroze. Nekroza u potpunosti narušava strukture zahvaćenih pluća [12,13] (**Slika 2a**).

Makroskopski, nekroza kod tuberkuloze ima specifičan izgled koji podseća na sir i zato se naziva kazeozna nekroza. Mikroskopski, kazeozna nekroza je eozinofilna, granulirana i amorfn masa koju okružuju fibrin, neutrofilni granulociti, limfociti i u vidu prstena epitelioidni histiociti sa džinovskim ćelijama Langerhansovog tipa. U citoplazmi džinovskih ćelija se mogu naći i Šaumanova telašća. Njihovo prisustvo zajedno sa fibrozom oko

granuloma ukazuje na odmaklu fazu bolesti [12, 13]. Morfološka slika kod recidiva tuberkuloze je istovetna onoj pri postavljanju dijagnoze [14].

U diferencijalnoj dijagnozi sarkoidoze i tuberkuloze, osim standardnog H&E bojenja, potrebno je uraditi i histohemijska bojenja radi identifikacije acidorezistentih bacila tuberkuloze. U tu svrhu se upotrebljavaju Zil-Nilsenovu metodu i auramin-rodamin fluorescentna tehnika. Zil-Nilsenovom metodom dijagnostiku se tanki, svetlocrveni bacilli (**Slika 2b**). U granulomu se obično identifikuje svega nekoliko bacila i za to je potrebno upotrebiti uvećanje x 40 na objektivima, a x 10 na okularima ili koristiti imerziono ulje. Za postavljanje definitivne dijagnoze ipak je potrebna kultura tkiva i ako je dostupna PCR metoda [12].

U našoj studiji na 4 transbronhijalne biopsije kod sumnje na sarkoidozu, identifikovani su acidorezistenti bacili, pa je zaključeno da se radi o tuberkulozi [13].

Neki istraživači smatraju da su sarkoidoza i tuberkuloza dve ekstremne manifestacije iste bolesti, a drugi negiraju ulogu mikobakterija kao uzroka sarkoidoze. Nedavna molekularna i imunološka istraživanja ističu da se antigeni koji se nalaze kod pacijenata obolelih od tuberkuloze mogu naći i kod određenog broja pacijenata sa sarkoidozom [15].

Značaj patološke dijagnoze u diferencijaciji sarkoidoze i tuberkuloze

Dokazati prisustvo granuloma na biopsiji.

Na osnovu morfološkog izgleda granuloma, njegove distribucije i promena u okolini granuloma sugerisati tip specifičnog granulomatoznog zapaljenja.

Primeniti multidisciplinarni pristup u dijagnostici granulomatoznog zapaljenja u kome osim patologa, pulmologa i radiologa, treba da učestvuju i mikrobiolog, imunolog i biohemičar.

U praktičnom radu patologa, najveće su teškoće u diferencijaciji produktivnih granuloma kod tuberkuloze od nenekrotizujućih, epitelioidnih granuloma kod sarkoidoze. Eksudativne, kazeozne granulome kod tuberkuloze je teško diferencirati od nekrotizujućih granuloma kod sarkoidoze.

Literatura

1. Ioachim HA. Sarcoidosis lymphadenopathy. In: Ioachim HA, Ratech H. Ioachim's lymph node pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 223-33.
2. Sharma OP, Kornfeld M. American College of chest physicians, and sarcoidosis: a historical footnote: 2004 Murray Kornfeld Memorial Founders Lecture. Chest 2005;128:1830-5.
3. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2010;134(5):667-90.
4. Judson MA. The etiologic agent of sarcoidosis what if there isn't one? Chest 2003;124:6-8.
5. Newman LS, Rose SC, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997;337(2):139-49.
6. Pešut D, Stojšić J. Female genital tuberculosis: a disease seen again in Europe. Vojnosanit Pregl 2007;64(12):855-8.
7. Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Čolović R, Videnović J, Žugić V, Stojšić J. Dijagnostički postupci u otkrivanju sarkoidoze jetre i slezine. Med Pregl 2004;57(9-10):462-6.
8. Cancellieri A, Dalpiaz G, Trisolini R, Ricchiuti E, Pesci A. Granulomatous lung disease. Pathologica 2010;102:464-88.
9. El-Zammar OA, Katzenstein AAL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. Histopathology 2007;50:289-310.
10. Suvajdžić N, Milenković B, Peruničić M, Stojšić J, Janković S. Two cases of sarcoidosis: lymphoma syndrome. Med Oncol 2007;24(4):469-71.

11. Vučinić V, Videnović-Ivanov J, Stjepanović M, Omčikus M, Škodrić-Trifunović V, Stojšić J, et al. Sindrom hroničnog zamora kod bolesnika sa plućnom granulomatozom. *Svet rada* 2011;4(8):559-69.

12. Stojšić J, Vučinić-Mihailović V, Jovanović D, Stojković M, Videnović-Ivanov J, Filipović S. Evaluation of the role of pathology in diagnosis and differential diagnosis of pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(7-8):481-5.

13. Ioachim HA. Mycobacterium tuberculosis lymphadenitis. In: Ioachim HA, Ratech H. Ioachim's lymph node pat-

hology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 139-44.

14. Videnović-Ivanov J, Vučinić-Mihailović V, Mandarić D. The impact of resistant strains of mycobacterium tuberculosis on relapse of tuberculosis. *Med Pregl*. 2006;59(11-12):522-5.

15. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Sarcoidosis and tuberculosis: the same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):506-16.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Supl 1):34-38.

Medicinski fakultet, Beograd¹
Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju²
PPD Serbia, Clinical Management, Beograd, Srbija³

UDK 616-002.7:616.233
DOI: 10.2298/MPNS13S1039D

BRONHOOPSTRUKCIJA U SARKOIDOZI

AIRFLOW OBSTRUCTION IN SARCOIDOSIS

Aleksandra DUDVARSKI ILIĆ^{1,2}, Spasoje POPEVIĆ², Mihailo I. STJEPANOVIĆ²,
Branislav GVOZDENOVIĆ³, Branislava MILENKOVIĆ^{1,2} i Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}

Sažetak

Uvod. Plućna funkcija je poremećena kod približno 20% bolesnika u najranijem stadijumu sarkoidoze (radiografski I stadijum), dok se kod pacijenata sa parenhimskim infiltratima (stadijumi II, III i IV) oštećenje plućne funkcije sreće kod 40–80% bolesnika.

Diskusija i pregled literature. Smanjenje plućnih volumena (vitalni kapacitet) i totalnog plućnog kapaciteta uobičajeni su. Difuzijski kapacitet je često smanjen, ali je to manje izraženo nego kod idiopatske plućne fibroze. Čak i u slučaju normalnog nalaza na radiografiji grudnog koša, smanjenje forsiranog vitalnog kapaciteta se javlja u 15–25%, a redukcija difuzijskog kapaciteta pluća u 25–50% slučajeva. Oksigenacija je obično očuvana sve do kasnijih stadijuma bolesti. Opstrukcija u disajnim putevima i bronhijalna hiperreaktivnost javljaju se kod 30–50% pacijenata obolelih od sarkoidoze, kod kojih postoje promene u parenhimu. Na opstruktivni poremećaj ventilacije možemo posumnjati ukoliko se na kompjuterizovanoj tomografiji grudnog koša registruje zadebljanje zida bronhija, suženje malih disajnih puteva ili mestimične zone zarobljavanja vazduha (*air trapping*). **Zaključak.** Ispitivanje plućne funkcije je neophodno uraditi kod svih pacijenata obolelih od sarkoidoze, naročito u toku praćenja toka bolesti. S obzirom na to da je ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima udruženo sa lošom prognozom bolesti, pravovremeno ispitivanje i praćenje je posebno značajno.

Ključne reči: Sarkoidoza; Opstrukcija disajnih puteva; Bronhijalna oboljenja; Testovi respiratorne funkcije; Prognoza; Kompjuterizovana tomografija

Uvod

Oštećenje plućne funkcije, koje se često javlja kod pacijenata obolelih od sarkoidoze, predmet je interesovanja naučnika poslednjih dvadesetak godina. Iako postoje podaci o povezanosti kliničkih nalaza, promena na radiografiji grudnog koša i poremećaja plućne funkcije, jasna objašnjenja ovih povezanosti još uvek nisu utvrđena.

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Summary

Introduction. Aberrations in pulmonary function test are present in about 20% of patients with radiographic stage I sarcoidosis, whereas the pulmonary function is damaged in 40–80% of patients with parenchymal infiltrates (stages II, III or IV). **Discussion and Review of Literature.** Reductions in lung volumes (vital capacity and total lung capacity) are characteristic. The diffusing capacity of lungs is often reduced, but it is less pronounced in sarcoidosis than in idiopathic pulmonary fibrosis. Oxygenation is usually preserved until late in the course of sarcoidosis. Airflow obstruction (reduced forced expiratory volume in one second and expiratory flow rates) and bronchial hyper-reactivity occur in 30–50% of sarcoidosis patients with pulmonary parenchymal involvement. **Conclusion.** While restrictive spirometry pattern could easily be explained by fibrous changes in lung parenchyma, especially in late stages of the lung disease, pathogenesis of airflow limitation can be attributed mostly to endobronchial involvement (intraluminal granuloma or fibrous scars formation), airway compression due to enlarged lymph nodes and to distortion of small airways due to established pulmonary fibrosis.

Key words: Sarcoidosis; Airway Obstruction; Bronchial Diseases; Respiratory Function Tests; Prognosis; Tomography, X-Ray Computed

Sarkoidni granulom je prisutan u intersticijskom tkivu pluća, u malim limfnim sudovima, alveolarnim zidovima, perivaskularnim i peribronhijalnim kao i u subpleuralnim prostorima [1–3]. U hroničnoj sarkoidozi, dugotrajni granulomatozni proces dovodi do fibroziranja tkiva, uvrtnja bronhiola, sa okolnim emfizemski izmenjenim tkivom [4,5]. Kao posledica strukturalnih promena, javljaju se i fiziološki poremećaji koji dovode do oštećenja plućne funkcije.

Diskusija i pregled literature

Plućna funkcija je poremećena kod približno 20% pacijenata u najranijem stadijumu sarkoidoze (radiografski I stadijum), dok se kod pacijenata sa

Skraćenice

| | |
|----------|---|
| VC | – vitalni kapacitet |
| TLC | – totalni plućni kapacitet |
| FVC | – forsirani vitalni kapacitet |
| DLCO | – difuzijski kapacitet pluća |
| FEV1/FVC | – odnos forsiranog ekspirijumskog volumena u sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta |
| CT | – kompjuterizovana tomografija |
| BHR | – bronhijalna hiperreaktivnost |

parenhimskim infiltratima (stadijumi II, III i IV) oštećenje plućne funkcije sreće kod 40–80% bolesnika [6–8]. Smanjenje plućnih volumena vitalni kapacitet (VC) i totalnog plućnog kapaciteta (TLC) uobičajeni su. Difuzijski kapacitet je često smanjen, ali je to manje izraženo nego kod idiopatske plućne fibroze [9]. Čak i u slučaju normalnog nalaza na radiografiji grudnog koša, smanjenje FVC javlja se u 15–25%, a redukcija (difuzijskog kapaciteta pluća (DLCO) u 25–50% slučajeva [10,11]. Oksigenacija je obično očuvana sve do kasnih stadijuma bolesti [6].

Opstrukcija u disajnim putevima i bronhijalna hiperreaktivnost javljaju se kod 30–50% obolelih od sarkoidoze, kod kojih postoje promene u parenhimu [12,13]. U studiji koja je obuhvatila 107 pacijenata sa novodijagnostikovanom sarkoidozom, odnos FEV1/FVC je bio smanjen kod 61 pacijenta (57%), smanjenje DLCO evidentirano je kod 29 (27%) bolesnika, dok je samo 7 (6%) pacijenata imalo restriktivni poremećaj ventilacije [11]. Bronhoopstrukcija je bila češća u težim stadijumima sarkoidoze.

Na opstruktivni poremećaj ventilacije možemo posumnjati ukoliko se na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša registruje zadržavanje zida bronhija, suženje malih disajnih puteva ili mestimične zone zarobljavanja vazduha (*air trapping*) [14,15]. Tip plućnih promena koje se uočavaju na CT-u može ukazivati i na funkcijski poremećaj: sačasto pluće je najčešće udruženo sa restriktivnim poremećajem ventilacije i sniženim DLCO, dok se pojava bronhijalne distorzije povezuje sa sniženim ekspiratornim protocima. Pacijenti sa težim oblicima plućne sarkoidoze (radio-

grafski stadijum III i IV) najčešće imaju i teže opstruktivne poremećaje ventilacije. Utvrđen je veći mortalitet pacijenata obolelih od sarkoidoze ukoliko je procentualni odnos FEV1/FVC bio manji od 70%, u odnosu na bolesnike koji nisu imali bronhoopstrukciju [16]. Opstrukcija u disajnim putevima može biti posledica suženja lumena bronha, koje nastaje zbog granulomatozne lezije ili stvaranja fibroznog ožiljka, peribronhijalne fibroze, kompresije koju stvaraju uvećani limfni čvorovi, uvrtanja disajnih puteva zbog nastale fibroze, bolesti malih disajnih puteva ili bronhijalne hiperreaktivnosti (BHR) [17,19]. Uočeno je da kod 50% pacijenata u I i II stadijumu sarkoidoze postoji pozitivan metalolinski bronhoprovokacijski test, što označava postojanje bronhijalne hiperreaktivnosti [18]. Klinički, bronhijalna hiperreaktivnost se može manifestovati u obliku hroničnog, nadražajnog kašlja. Mehanizam nastanka BHR najverovatnije odražava granulomatoznu inflamaciju u bronhijalnoj sluznici.

Činjenica da se bronhoopstrukcija često sreće u i u stadijumu I sarkoidoze, gde još uvek nema fibroznih promena, može se objasniti različitim mehanizmima. Jedno od mogućih objašnjenja se može odnositi na hroničnu inflamaciju u disajnim putevima uzrokovanu oslobađanjem medijatora.

Najnovija istraživanja Thillai i saradnika pokazala su da se opstruktivni poremećaji u sarkoidozi češće sreću kod starijih osoba, za razliku od restriktivnih koji su češći u mlađoj populaciji. Istraživači su ovu pojavu objasnili najverovatnije neblagovremenim postavljanjem dijagnoze sarkoidoze, i to najčešće kod pacijenata sa dugogodišnjom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) [20].

Zaključak

Ispitivanje plućne funkcije je neophodno uraditi kod svih pacijenata obolelih od sarkoidoze, naročito u toku praćenja toka bolesti. S obzirom na to da je ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima udruženo sa lošom prognozom bolesti, pravovremeno ispitivanje i praćenje je posebno značajno.

Literatura

- Mihailović-Vučinić V, Ignjatović S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanović M, Vuković M, Omčikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis. *J Med Biochem* 2012;31(4):339-46.
- Mihailović-Vučinić V, Videnović-Ivanov J, Gostiljac D, Filipović S, Marić J. Chronic sarcoidosis. *Med Pregl*. 2005;58(Suppl 1):39-43.
- Marshal R, Smellie H, Bayliss JH, Hoyle C, Bates DV. Pulmonary function in sarcoidosis. *Thorax* 1988;13:48-58.
- Gvozdencovic B, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, Lower E, Baughman R, Dudvarski-Ilic A, et al. Effect of obesity on patient reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(4):559-64.
- Funcional impairment in sarcoidosis. State of the art: Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Proceedings of the XI congress on sarcoidosis; 1987 sept 6-11; Milan, Italy. Amsterdam: *Experta Medica*; 1988. p. 341-51.
- Dudvarski-Ilić A, Mihailović-Vucinić V, Gvozdencović B, Zugić V, Milenković B, Ilić V. Health related quality of life regarding to gender in sarcoidosis. *Coll Antropol* 2009;33(3):837-40.
- Nevill E, Walker A, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983;208:525-33.
- Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan Med Bull* 1982;29:27-32.
- Dunn TL, Watters LC, Hendrix C. Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1988;85:221-4.

10. Alhamad EH, Lynch JP 3rd, Martinez FJ. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med* 2001;22:715-50.

11. Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC. Airflow limitation in sarcoidosis- a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991;85:59-64.

12. McCann BG, Harrison BD. Bronchiolar narrowing and occlusion in sarcoidosis: correlation of pathology with physiology. *Respir Med* 1991;85:65-7.

13. Stjernberg N, Thunell M. Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1984; 215:121-6.

14. Lenique F, Brauner MW, Grenier P, Battesti JP. CT assessment of bronchi in sarcoidosis: endoscopic and pathologic correlations *Radiology* 1995;194:419-23.

15. Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, Brauner M. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest* 1999;116:1194-9.

16. Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiologic stage. *Eur Respir J* 1993;6:349-53.

17. Radwan L, Grebska E, Koziorowski A. Small airways function in pulmonary sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1978;59:37-43.

18. Ohrn MB, Skold CM, van Hage-Hamsten M. Sarcoidosis patients have bronchial hyperreactivity and signs of mast cell activation in their bronchoalveolar lavage. *Respiration* 1995;62:136-42.

19. Manresa Presas F, Romero Colomer P, Rodriguez Sanchez B. Bronchial hyperreactivity in fresh stage I sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:523-9.

20. Thillai M, Potuphar L, Eberhardt C, Pareek M, Dhawan R. Obstructive lung function in sarcoidosis may be missed, especially in older white patients. *Eur Respir J* 2012;39:775-7.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):39-41.

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
Klinički centar Niš
Klinika za plućne bolesti – Knez Selo

UDK 616.24-002.5:616.233
DOI: 10.2298/MPNS13S1042R

BRONHOOPSTRUKCIJA U AKTIVNOJ TUBERKULOZI SA OSVRTOM NA NAŠA ISKUSTVA

BRONCHIAL OBSTRUCTION IN THE ACTIVE TUBERCULOSIS WITH REFERENCE TO OUR EXPERIENCES

Milan RADOVIĆ, Lidija RISTIĆ, Milan RANČIĆ, Slavica GOLUBOVIĆ,
Snežana ĐORĐEVIĆ i Tatjana RAĐENOVIĆ PETKOVIĆ

Sažetak

Udruženost plućne tuberkuloze i bronhoopstrukcije bitno protrahuje tok specifičnog procesa u plućima, a neblagovremenim prepoznavanjem i lečenjem bronhoopstruktivnih tegoba kod obolelih od aktivne plućne tuberkuloze, nastaju ireverzibilne promene u disajnim putevima, sa značajnim funkcionalnim ograničenjima respiratornog sistema, veoma sličnim onim u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, ali i pored izvesne analogije u etiopatogenezi i kliničko-funkcionalnim manifestacijama, ova dva entiteta se ne smeju izjednačavati, već ih treba diferencirati na vreme. Faktori rizika za nastanak i razvoj bronhoopstrukcije u aktivnoj plućnoj tuberkulozi su multifaktorske prirode, a matriks-metaloproteinaza sistem, mogao bi da predstavlja ključ budućih rešenja u etiopatogenetskim i terapijskim modelima. Bronhoopstrukcija u aktivnoj plućnoj tuberkulozi je neretko inicijalna manifestacija neprepoznate hronične opstruktivne bolesti pluća, sa značajnim funkcionalnim oštećenjem respiratornog sistema kao posledicom, nastalo na terenu ekstenzivne destrukcije plućnog parenhima i intenzivnog sistemskog inflamatornog odgovora tokom reparativnih procesa u aktivnoj tuberkulozi, koji i bez prisustva faktora rizika za hroničnu opstruktivnu bolest pluća, menjaju normalnu arhitektoniku respiratornog sistema, a time i njegovu dalju adekvatnu funkciju. Primena bronhodilatatorne terapije po *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* strategiji, predstavlja dobar put u daljoj objektivizaciji i sistematizaciji terapijskog pristupa za ovu grupu obolelih, a rezultati primene aktuelnih upitnika o kvalitetu života kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća i astme ukazuju na pozitivna iskustva, kao i konvencionalni pokazatelji ishoda lečenja. Iz ovih razloga, u postojećim strategijama kontrole i lečenja tuberkuloze, treba razmotriti i činjenicu da isključivo mikrobiološko izlečenje obolelih sa pridruženom bronhoopstrukcijom ne predstavlja dovoljan i efikasan pristup u prevenciji potencijalnog daljeg, hroničnog narušavanja njihovog zdravlja.

Ključne reči: Opstrukcija disajnih puteva; Bronhijalna oboljenja; Plućna tuberkuloza; Faktori rizika; Hronična opstruktivna plućna oboljenja; Diferencijalna dijagnoza

Uvod

Udruženost plućne tuberkuloze (PTB) i bronhoopstrukcije bitno protrahuje tok specifičnog procesa

Summary

The association of active pulmonary tuberculosis and bronchial obstruction prolongs further parenchymal destruction, while its detection and treatment on time prevent irreversible changes in the airways and consecutive significant functional limitations of the respiratory system, which are very similar to those in chronic obstructive pulmonary disease; however, despite some analogies in the pathogenesis, clinical and functional manifestations, these two entities can not be equated, but should be differentiated in time. Risk factors for development of bronchial obstruction in active pulmonary tuberculosis are of the multifactor nature, and the matrix metalloproteinase-system could be a key to the future solutions of etiopathogenic and therapeutic models. Bronchial obstruction in active pulmonary tuberculosis is often the initial manifestation of an unrecognized chronic obstructive pulmonary disease, and a consequent, significant, functional impairment of the respiratory system that has developed on the site of extensive parenchymal destruction and intense systemic inflammatory response during reparative processes, which, in the absence of risk factors for chronic obstructive pulmonary disease, change the normal architecture of respiratory system and its proper function. The administration of bronchodilators by the *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* strategy represents a good way in systemic and objective therapeutic approach to these patients, while the results in the application of current questionnaires on life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma indicate positive experience, as well as conventional indicator of treatment outcomes. Therefore, the existing strategies for control and treatment of tuberculosis should consider the fact that only microbiological cure of patients with concomitant airway obstruction is not a sufficient and effective approach to the prevention of further potential, chronic disruption of their health.

Key words: Airway Obstruction; Bronchial Diseases; Tuberculosis, Pulmonary; Risk Factors; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Diagnosis, Differential

sa u plućima, a ekstenzivne forme PTB, svojom dugotrajnom evolucijom, doprinose obimnijoj parenhimske destrukciji. Neblagovremenim prepoznavanjem i lečenjem bronhoopstruktivnih tegoba

Skraćenice

| | |
|------------------|---|
| PTB | – plućna tuberkuloza |
| HOBP | – hronična opstruktivna bolest pluća |
| MMPs | – matriks-metaloproteinaza sistem |
| ECM | – ekstracelularni matriks |
| TIMP-1 | – tkivni inhibitor metaloproteinaze-1 |
| TNF- α | – faktor nekroze tumora alfa |
| FEV ₁ | – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi |
| AT | – antituberkulotici |
| GOLD | – <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> |
| QL | – kvalitet života |
| SGRQ | – <i>The Saint George's Respiratory Questionnaire</i> |

kod obolelih od aktivne PTB, nastaju ireverzibilne promene u disajnim putevima, sa značajnim funkcionalnim ograničenjima respiratornog sistema i pretećim daljnim narušavanjem njihovog zdravlja [1,2]. Neretko se prezentuje klinička slika hronične opstrukcije u protoku vazduha u disajnim putevima, veoma slična onoj u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP), ali i pored izvesne analogije u etiopatogenezi i kliničko-funkcionalnim manifestacijama, ova dva entiteta se ne smeju izjednačavati, već ih treba diferencirati na vreme [3,4].

Faktori rizika za nastanak i razvoj bronhoopstrukcije u aktivnoj plućnoj tuberkulozi

Uzroci nastanka i razvoja bronhoopstrukcije kod obolelih od aktivne PTB, pored faktora infekcije (specifične i nespecifične), uključuju i druge doprinoseće faktore kako kod obolelog (genetski faktori, faktori sistemske inflamacije i oksidativni stres), tako i iz spoljašnje sredine (pušenje cigareta, aerozagađenje u životnoj i radnoj sredini, česte respiratorne infekcije u detinjstvu, ishrana i socio-ekonomski uslovi života), a klinički manifestna bronhoopstrukcija, nastaje kao njihova uzajamna interakcija [5–7]. Nedavna istraživanja sve više ukazuju na značajnu ulogu matriks-metaloproteinaza sistema (MMPs) u zajedničkoj patogenezi opstrukcije u protoku vazduha u disajnim putevima, kako u PTB, tako i u HOBP [3,8,9].

MMPs su porodica humanih enzima, koji učestvuju u održavanju strukturalnog integriteta plućnog ekstracelularnog matriksa (ECM). Poremećena aktivnost ovog enzimskog sistema dovodi do remodelovanja kolagenih i elastičnih vlakana i oštećenja normalne plućne arhitektonike. U TB, lipoarabino-manan, kao antigena komponenta ćelijskog zida bacila TB, reguliše gensku ekspresiju MMP-1 i MMP-9 i stimuliše povećano oslobađanje MMP-9, što vodi u razaranje plućnog kolagena, ali i aktivaciju različitih proinflamacijskih citokina, uključujući i interleukin-8. Ovaj proces ima centralnu ulogu u nastanku i razvoju kavitarnih formi PTB [10]. U granulomima obolelih kod aktivne TB, utvrđena je i pojačana genska ekspresija MMP-1 i MMP-9, sa povećanom sekrecijom MMP-1 iz ćelija bronijalnog respiratornog epitela [11]. Štaviše, iste studije su *in vitro* dokazale i pojačanu aktivnost tkivnog

inhibitora metaloproteinaze-1 (TIMP-1) u plućnom ECM, kao i uticaj faktora nekroze tumora alfa (TNF- α), ključnog citokina u formiranju specifičnog granuloma, na stimulaciju sekrecije MMP-9 iz specifičnog granuloma na kulturama plućnog tkiva obolelih od PTB [10,11].

S druge strane, kod obolelih od HOBP dokazana je čvrsta veza između MMPs i razvoja strukturalnih oštećenja ECM. Ekspresija MMPs u alveolarnim makrofagima bronhoalveolarnog lavata i indukovanog sputuma, ali i na kulturama plućnog tkiva obolelih od HOBP, pokazuje veću RNA transkripciju MMP-1 i MMP-9, sa izvorom ove aktivnosti u pneumocitima tip 2, tako da, za razliku od bolesnika sa PTB, oboleli od HOBP imaju registrovan i povećan serumski nivo TIMP-1 [9,12].

Naša iskustva dobijena randomiziranom kliničkom studijom istraživanja parova sa prospektivnim praćenjem, sprovedenoj u petogodišnjem periodu (2005–2010. godine), na 140 pacijenata sa novootkrivenom kavitarnom PTB, razvrstanih na one sa inicijalno normalnom plućnom ventilacijom i bronhoopstrukcijom, ukazuju da se kod 35% obolelih sa inicijalno normalnom plućnom ventilacijom po završenom lečenju PTB razvija bronhoopstrukcija, a kao statistički značajan prediktor za njen nastanak i razvoj imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na HOBP, sa prosečno 5,75 puta većim rizikom. Kod istih pacijenata, veći stepen radiološke proširenosti specifičnih plućnih promena na početku lečenja PTB i sporija brzina konverzije sputuma na kulturi, predstavljaju statistički najznačajnije prediktore za nastanak i razvoj bronhoopstrukcije po sprovedenom lečenju PTB, sa rizikom od 6%, odnosno 18%. Pušači cigareta sa inicijalno registrovanom bronhoopstrukcijom, imali su statistički značajno manji porast ostvarenih vrednosti forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁) tokom terapije PTB, u proseku za 0,100 l, za razliku od nepušača i bivših pušača. Kod ovih pacijenata, svako povećanje broja popušehnih paklica cigareta za jednu, povezano je sa daljim, statistički značajno manjim, porastom ostvarenih vrednosti FEV₁ tokom terapije TB od 0,155 l [13,14].

Oskudnost podataka u dostupnoj literaturi na ovu temu čini da povezanost ovih faktora rizika i imunopatogenetskih mehanizama sa kliničko-funkcionalnim manifestacijama u aktivnoj PTB i HOBP, ostaju i dalje predmet interesovanja za buduća istraživanja, u kojima bi centralni izazov predstavljala mogućnost farmakološkog pristupa MMPs mreži.

Karakteristike bronhoopstrukcije u aktivnoj plućnoj tuberkulozi

Iako je ekstenzivna destrukcija parenhima u PTB, sa ograničenjem u protoku vazduha kroz disajne puteve klinički relativno česta, stepen bronhijalne opstrukcije i bronhodilatatorni odgovor još uvek nisu objektivno procenjeni [4,15]. Osnovna ograničenja dosadašnjih istraživanja bila su u nemogućnosti adekvatnog određivanja efekata uticaja du-

godišnjeg pušenja cigareta s jedne, i TB infekcije s druge strane, na ostvarene vrednosti parametara plućne funkcije kod obolelih, tako da su mnogi rezultati o mehanizmima nastanka, prevalenciji i kliničko-funkcionalnim karakteristikama bronhoopstrukcije u aktivnoj PTB, ostavljali sumnju da je reč o neprepoznatoj koegzistirajućoj HOBP, a ne zasebnom entitetu [3,5,16]. Pitanje bronhoopstrukcije u aktivnoj PTB, kod pacijenata bez faktora rizika za nastanak i razvoj HOBP, očigledno je multifaktorske prirode, koje stoji i dalje otvoreno [15,16].

Kod obolelih od aktivne PTB, bronhoopstrukcija se javlja u 52,7% infiltrativnih, 56,6% fibrokavitarnih, a čak 88,2% milijarnih oblika [4]. Hronični bronhitis, bronhiolitis i bulozni emfizem nastaju kod obolelih od kavitarne PTB, kao komplikacija specifičnog procesa i značajno doprinose mešovitim promenama plućne funkcije [17]. Bronhodilatatorni test je pozitivan kod 44–88% PTB bolesnika, a stepen težine bronhijalne opstrukcije povećava se sa brojem popušenih cigareta, inicijalnim obimom zahvaćenog parenhima i dužinom kliničkog toka aktivne neležene PTB [1,4,15]. U našim istraživanjima, kod pacijenata sa PTB i inicijalno registrovanom bronhoopstrukcijom, 33,3% njih imalo je pozitivan bronhodilatacijski test salbutamolom, za razliku od 15% onih sa inicijalno normalnom plućnom ventilacijom. U odnosu na inicijalni stepen težine bronhoopstrukcije, prosečna vrednost postbronhodilatatornog FEV₁ iznosila je 63,44 ± 17,58% [13,14,18].

Lečenjem ovih pacijenata samo antituberkuloticima (AT), u zavisnosti od lokalizacije i veličine kaverni, ali i stepena narušenosti reparativnih procesa, nastaju deformantne promene u bronhijalnom stablu, plućnom parenhimu i vaskularnim strukturama njihovog respiratornog sistema, što im umanjuje plućnu komplijansu, a povećava kolapsibilnost malih disajnih puteva i vodi u hiperinflaciju parenhima, uz smanjen ventilaciono-perfuzioni odnos afektovanih plućnih režnjeva, sa razvojem i respiratorne insuficijencije kao posledicom (Slika 1) [13,19,20].

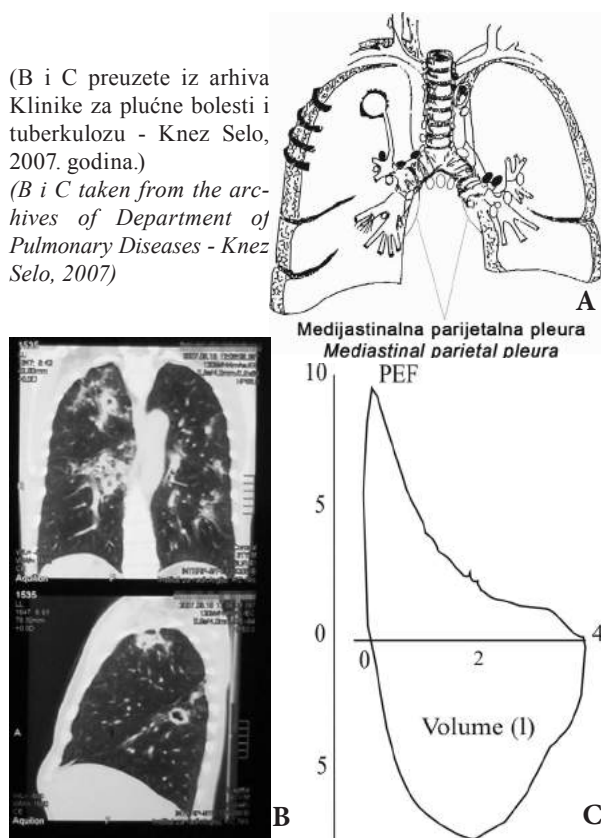
Lečenje bronhoopstrukcije u aktivnoj plućnoj tuberkulozi

U cilju smanjenja učestalosti ireverzibilnih poremećaja plućne funkcije i kompenzacije bronhoopstruktivnih tegoba, danas se uporedo s AT, koriste i bronhodilatatorni medikamenti kod obolelih od PTB sa pridruženom bronhoopstrukcijom, ali i dalje ne postoji jedinstven i sistematizovan pristup u izboru najadekvatnijeg dezopstruktivnog tretmana za ovu grupu obolelih [1,4,13,19,20].

Do današnjih dana, samo jedna randomizirana prospektivna studija opisuje uticaj ponovljenih reinfekcija i lečenja PTB na oštećenje plućne funkcije, odnosno potvrđuje da primena isključivo AT, dovodi do značajnog poboljšanja plućne funkcije u 43,3% obolelih [21]. Ipak, ovaj zaključak postav-

(B i C preuzete iz arhiva Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu - Knez Selo, 2007. godina.)

(B i C taken from the archives of Department of Pulmonary Diseases - Knez Selo, 2007)



Slika 1. Shematski prikaz patomorfoloških i funkcionalnih promena u respiratornom sistemu kod kavitarne PTB komplikovane bronhoopstrukcijom

Fig. 1. Schematic representation of morphological findings and functional changes in the respiratory system with cavitary pulmonary tuberculosis complicated with airway obstruction

Legenda: A. – Bronhijalno drenirana TB kaverna sa specifičnim bronhitisom, peribronhitisom i obliteracijom krvnih sudova. B. – MSCT pluća sa inicijalnom TB kavernom u desnom plućnom vrhu i bronhogenom diseminacijom specifičnog procesa. C. – Lak opstruktivni poremećaj plućne ventilacije u sklopu PTB

Legend: A - Bronchial drained tuberculosis cavity resulting in specific bronchitis, peribronchitis and obliteration of blood vessels; B - Multislice Computed Tomography lung scans showing the initial tuberculosis cavity in the right lung lobe with consequent bronchogenic dissemination of the specific process; and C - Mild bronchial obstruction in pulmonary tuberculosis

ljen je na relativno malom broju ispitanika, dok je uspeh tretmana baziran na režimima sa dva ili tri leka, u periodu kad su potentni AT, poput rifampicina i pirazinamida bili nedostupni. Ostale studije uglavnom su bile retrospektivnog karaktera, s praćenjem parametara plućne funkcije kod TB bolesnika samo tokom hospitalnog tretmana ili su uključivale u ispitivane grupe pacijenata i one s recidivom bolesti ili lečene posle prekida, koji su ranije već bili tretirani AT po dva ili više puta [4, 15,16]. Na taj način dobijeni rezultati su imali lažno

pozitivne vrednosti, u smislu pogoršanja plućne funkcije, a uzimajući u obzir činjenicu da su pacijenti sa stalnim respiratornim simptomima „raspoloženi” za češće praćenje i procenjivanje plućne funkcije, ovim putem se realno opserviralo samo 40% od ukupnog broja prvobitno uključenih pacijenata [22,23]. S tim u vezi, primena aktuelnih principa lečenja HOBP po *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), kod bolesnika sa aktivnom PTB i pridruženom bronhoopstrukcijom, mogla bi, u skladu s postojećim strategijama lečenja obe bolesti, da predstavlja dobar put u daljoj objektivizaciji i sistematizaciji terapijskog pristupa za ovu grupu obolelih [4,19,20].

Naša iskustva u primeni bronhodilatatorne terapije, po GOLD strategiji uz AT kod novootkrivenih slučajeva kavitarne PTB sa inicijalno registrovanom bronhoopstrukcijom, ukazuju da ona dovodi do statistički signifikantnog povećanja prosečnih vrednosti postbronhodilatatornog FEV₁ za 0,150 l, po kompletiranom šestomesečnom režimu lečenja PTB [13].

Kvalitet života u aktivnoj plućnoj tuberkulozi sa pridruženom bronhoopstrukcijom

Karakteristični simptomi u TB, komplikovane BOS-om, poput kašlja, hroničnog iskašljavanja, otežanog disanja, ali i problemi s fizičkom aktivnošću, aerozagađenje, pušenje cigareta, nepogodni vremenski uslovi, imaju značaja u proceni težine i daljeg toka bolesti i mogu se smatrati pozitivnim markerima, istih vrednosti kao i konvencionalni pokazatelji ishoda lečenja (klinički nalazi, testovi plućne funkcije), jer u potpunosti korelišu sa njima u svim oblastima života. Iako ne postoje ciljani upitnici o kvalitetu života kod obolelih od TB i/ili BOS-a, u dostupnoj literaturi se navode pozitivna iskustva mnogih autora o upotrebi postojećih upitnika za astmu, HOBP i bronhiektazija, a najširu primenu nalazi *Upitnik bolnice „Sveti Đorđe” (The Saint George’s Respiratory Questionnaire - SGRQ)* [24].

Uticaj bolesti na ukupno zdravstveno stanje, izmeren specifičnim SGRQ skorovima kvaliteta života (QL), u našem istraživanju kod obolelih od novootkrivene kavitarne PTB sa inicijalno normalnom plućnom funkcijom, na početku lečenja AT statistički je značajno manji, u odnosu na pacijente sa inicijalnom bronhoopstrukcijom. Ukupni kvalitet života, izražen kroz vrednosti ukupnog SGRQ

skora QL, kod pacijenata sa inicijalno registrovanom bronhoopstrukcijom se brzo, već nakon dva meseca lečenja AT i primenom bronhodilatatorne terapije po GOLD strategiji, klinički i statistički signifikantno poboljšava, u proseku za 8,54 skor jedinica, u odnosu na pacijente sa normalnom plućnom funkcijom, lečenih samo AT. Kod pacijenata sa novootkrivenom kavitarom PTB, svaki porast vrednosti ukupnog SGRQ skora QL na kraju inicijalne faze lečenja PTB za jedan, statistički je značajno povezan sa manjim porastom u ostvarenim vrednostima FEV₁ tokom terapije, kod pacijenata sa bronhoopstrukcijom. Ovim, sistematskim terapijskim pristupom bronhoopstrukciji kod obolelih od PTB, postiže se već krajem inicijalne faze lečenja, statistički značajan pad vrednosti i svih SGRQ skorova QL, u statistički signifikantnoj negativnoj korelaciji SGRQ skora simptoma, SGRQ skora uticaja i ukupnog SGRQ skora QL, sa ostvarenim promenama u vrednostima FEV₁ po završenom lečenju PTB [13].

Imajući u vidu globalni značaj obolevanja od PTB i HOBP, dosadašnja istraživanja i teorijska razmatranja porekla bronhoopstrukcije u aktivnoj PTB, kod pojedinaca sa koegzistirajućom HOBP ili bez nje, i pored pronađenih značajnih sličnosti u etiopatogenetskim mehanizmima i njihovim kliničko-funkcionalnim manifestacijama, nisu ukazala na pouzdana rešenja u pravovremenoj detekciji, diferencijaciji i najadekvatnijem tretmanu ovog poremećaja plućne ventilacije [2,4,16,25].

Zaključak

Bronhoopstrukcija u aktivnoj plućnoj tuberkulozi je neretko inicijalna manifestacija neprepoznate hronične opstruktivne bolesti pluća, ali i značajno funkcionalno oštećenje respiratornog sistema, nastalo na terenu ekstenzivne destrukcije plućnog parenhima i intenzivnog sistemskog inflamatornog odgovora tokom reparativnih procesa u aktivnoj tuberkulozi, koji i bez prisustva faktora rizika za hroničnu opstruktivnu bolest pluća, menjaju normalnu arhitektoniku respiratornog sistema, a time i njegovu dalju adekvatnu funkciju. Iz ovih razloga, u postojećim strategijama kontrole i lečenja tuberkuloze, treba razmotriti i činjenicu da isključivo mikrobiološko izlečenje obolelih sa pridruženom bronhoopstrukcijom, ne predstavlja dovoljan i efikasan pristup u prevenciji potencijalnog daljeg, hroničnog narušavanja njihovog zdravlja.

Literatura

1. Vecino M, Pasipanodya JG, Slocum P, Bae S, Munguia G, Miller T, et al. Evidence for chronic lung impairment in patients treated for pulmonary tuberculosis. *J Infect Public Health* 2011;4(5-6):244-52.
2. Malik S. Pulmonary tuberculosis and chronic (generalized) airways obstruction. *Ind J Tub* 2006;24:26-9.
3. Chakrabarti B, Calverley PMA, Davies P. Tuberculosis and its incidence, special nature and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2007;2(3):263-72.
4. Smelev EI, Kuklina GM, Kalina EE. Treatment of bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2004;8:57-61.
5. Pasipanodya JG, Miller TL, Vecino M, Munguia G, Garmon R, Bae S, et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007;131(6):1817-24.
6. Den Boon S, Van Lill SWP, Borgdorff MW, Verver S, Bateman ED, Lombard CJ, et al. Association between smo-

king and tuberculosis infection: a population survey in a high tuberculosis incidence area. *Thorax* 2005;60:555-7.

7. Golubović S, Stanković I, Ristić L, Ćosić V, Đorđević I, Radović M. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in patients with pulmonary tuberculosis. *Med Pregl* 2010;63(7-8):450-3.

8. Ehrlich RI, Adams S, Baatjies R, Jeebhay MF. Chronic airflow obstruction and respiratory symptoms following tuberculosis: a review of South African studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(7):886-91.

9. Ellington PT, Friedland JS. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. *Thorax* 2006;61:259-66.

10. Hrabec E, Strek M, Zeiba M, et al. Circulation level of matrix-metalloproteinase-9 is correlate with disease severity in tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:713-9.

11. Price NM, Gilman RH, Uddin J, et al. Unopposed matrix-metalloproteinase-9 expression in human tuberculosis granuloma and the role of TNF-alpha-dependent monocyte networks. *J Immunol* 2003;171:5579-86.

12. Mao JT, Tashkin DP, Belloni PN, et al. All-trans retinoic acid modulates the balance of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with emphysema. *Chest* 2003;124:1724-32.

13. Radović M. Opstruktivni bronhijalni sindrom u obolelih od novootkrivene kavitarne tuberkuloze. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2011.

14. Radović M, Ristić L, Stanković I, Rančić M, Pejčić T, Ćirić Z. Chronic airflow obstruction syndrome due to pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: a serious changes in lung function. *Med Arch* 2011;65(5):265-9.

15. Lee JH, Chang JH. Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculosis destroyed lung. *Respir Med* 2003;97:1237-42.

16. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.

17. Radović M. Sekvele tuberkuloze i hronična opstruktivna bolest pluća. U: Stanković I, izd. Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Niš: Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; 2012. str. 118-24.

18. Radović M, Ristić L, Golubović S, Ćirić Z. Chronic airflow obstruction in cases of new confirmed cavitory tuberculosis-unrecognized COPD or disease manifestation? *Eur Respir J* 2010;36:550.

19. Radović M, Ristić L, Stanković I, Rančić M, Pejčić T, Ćirić Z, i dr. Lečenje bronhijalne opstrukcije kod obolelih od plućne tuberkuloze. *Časopis udruženja pulmologa Republike Srpske* 2011;11(1):237-45.

20. Radović M, Ristić L, Nastasijević-Borovac D, Ćirić Z, Golubović S. Bronhoopstrukcija kod novootkrivenih slučajeva kavitarne tuberkuloze. *Scr Med* 2009;40(1):145-56.

21. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000;55:32-8.

22. Radović M, Ristić L, Stanković I, Petrović D. Rare congenital hearth disease as a cause of tuberculosis activation. *Med Pregl* 2010;63(7-8):565-9.

23. Ramos LMM, Sulmonett N, Ferreira CS, Henriques JF, De Miranda SS. Functional profile of patients with tuberculosis sequellae in a university hospital. *J Bras Pneumol* 2006;32(1):43-7.

24. Liu R, Du YP, He B. Relationship between SGRQ score and pulmonary function and its influencing factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91(22):1533-7.

25. Ristić L, Rančić M, Radović M. Tuberculosis in the 21st century: challenges, endeavours and recommendations to doctors. *Med Pregl* 2010;63(11-12):811-5.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Supl 1):42-46.

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za plućne bolesti¹Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet²Klinički centar Srbije, Beograd, Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu³

UDK 616.12-002.7-073.97

DOI: 10.2298/MPNS13S1047V

ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD BOLESNIKA SA SARKOIDOZOM SRCA*CHANGES IN ELECTROCARDIOGRAM IN PATIENTS WITH CARDIAC SARCOIDOSIS***Nada VASIĆ¹, Ruža STEVIĆ^{2,3}, Dragana JOVANOVIĆ³, Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Verica ĐUKANOVIĆ¹ i Dajana TRIFUNOVIĆ¹****Sažetak**

Elektrokardiografske abnormalnosti znatno su češće kod bolesnika sa sarkoidozom u odnosu na druge bolesti. Cilj našeg rada je da se utvrdi učestalost i vrsta elektrokardiografskih abnormalnosti kod bolesnika sa srčanom sarkoidozom. **Rezultati.** Ispitivanu grupu čini 30 bolesnika (22 žene i 8 muškaraca) prosečne starosti 45 godina (23–64). Klinička dijagnoza potvrđena je ehokardiografski kod 25 (83%), radionuklearnom ventrikulografijom Tc-99m kod 5 (17%) bolesnika. Patološki EKG zapis je kod 28 (93%) bolesnika, i to: poremećaji srčanog ritma kod 21 (69%) : aritmije 11 (37%), smetnje provođenja 8 (26%), udruženi kod 2 (6%) i promene na ST-T kod 7 (23%) pacijenata. Mikro R od V1 do V3 kod 15 (50%). Ehokardiografski registrovane granulacije u septumu kao i pojava aritmija koreliraju značajno sa EKG nalazom „mikro R” V1 do V3 ($p < 0,007$, $p < 0,02$). **Zaključak.** Neuobičajene, nespecifične promene na elektrokardiogramu bolesnika sa sarkoidozom, kao što je nalaz redukovano zupca R V1-V3, ukazuju na moguću afekciju septuma i češću pojavu disritmija.

Cljučne reči: Elektrokardiografija; Sarkoidoza; Srce; Muško; Žensko; Dijagnoza; Odrasli; Srednje doba; Srčane aritmije; Sprovodni sistem srca + patologija; Skrining

Summary

Introduction. Abnormalities in the electrocardiogram are more frequent in patients with cardiac sarcoidosis than in those having other diseases. The aim of this study was to determine the types and incidence of abnormalities in the electrocardiogram in patients with cardiac sarcoidosis. **Results.** The study sample included 30 patients (22 women and 8 men), their mean age being 45 years (23–64). The clinical diagnosis was confirmed by echocardiography in 25 (83%) and by radionuclide ventriculography technetium-99m in five patients (17%). Abnormal electrocardiograms were found in 28 (93%) patients. The rhythm disturbance was recorded in 21 (69%): arrhythmias in 11 (37%), conduction disturbances in eight (26%), associated in two (6%), changes in the ST-T in 7 (23%). Micro R from V1 to V3 was observed in 15 (50%) patients. The recorded echocardiography granuloma in the septum and occurrence of arrhythmias were highly correlated with electrocardiogram findings "micro R" V1 to V3 ($p < 0.007$, $p < 0.02$). **Conclusion.** Unusual, non-specific changes in the electrocardiogram of patients with cardiac sarcoidosis, such as the finding of reduced tooth R V1-V3, shows a possible affection of the septum and frequent occurrences of dysrhythmias.

Key words: Electrocardiography; Sarcoidosis; Heart; Male; Female; Diagnosis; Adult; Middle Aged; Arrhythmias, Cardiac; Heart Conduction System + pathology; Mass Screening

Uvod

Sarkoidoza je multisistemska bolest. Anatomsko prisustvo bez kliničke disfunkcije je njena vrlo važna karakteristika. Stvarna incidencija sarkoidoze miokarda (SM) nije poznata. Klinička dijagnoza postavlja se u oko 5%, a na autopsiji 20–77% slučajeva [1,2]. Bez obzira što je sarkoidoza srca vrlo često klinički latentna, ona je potencijalno ozbiljna manifestacija bolesti koja može dovesti do teških poremećaja srčanog ritma i provođenja, srčane insuficijencije i naprasne smrti. Treba uvek misliti na ovo stanje kod mladih osoba umrlih iznenada usled srčane slabosti ili poremećaja ritma kako bi se problem predupredio kod drugih. Klinički značaj nespecifičnih promena na

elektrokardiogramu (EKG) još je nejasan, pa svaka abnormalnost zahteva dalju dijagnostičku proceduru sa ciljem potvrđivanja ili isključivanja sarkoidne zahvaćenosti srca.

Materijal i metode

Retrospektivno su analizirani elektrokardiografski zapisi 30 bolesnika sa dijagnostikovanom sarkoidozom srca. EKG je rađen na aparatu MACC 5 000 u Kardiološkoj ambulanti Instituta za plućne bolesti, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Dobijeni podaci su statistički obrađeni.

Rezultati

Ispitivanu grupu činilo je 30 bolesnika (22 žene i 8 muškaraca) prosečne starosti 45 godina (23–64). Klinička dijagnoza je potvrđena ehokardiografski

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije

Adresa autora: Prim. dr Nada Vasić, Klinika za plućne bolesti, 11000 Beograd, Koste Todorovića 26/20, E-mail: nadabanez@orion.rs

Skraćenice

| | |
|-------|---|
| VES | – ventrikularne ekstrasistole |
| SVES | – supraventrikularne ekstrasistole |
| PSVT | – paroksizmalna supraventrikularna tahikarija |
| RBBB | – kompletan blok desne grane |
| IRBBB | – inkompletan blok desne grane |
| AV | – atrioventrikularni blok |

kod 25 (83%), a radionukleranom ventrikulografijom (RNVTC-99m) kod preostalih 5 (17%) bolesnika. Abnormalnosti EKG zapisa registrovane su kod 28 (93%) i podeljene su na: 1. poremećaje srčanog ritma i provođenja i 2. promene na QRS kompleksu i terminalnoj fazi EKG-a (ST i T) segmenta. Abnormalnosti srčanog ritma registrovane su kod 21 (69%) bolesnika: poremećaji u stvaranju impulsa – aritmije kod 11 (37%), smetnje provođenja kod 8 (26%), i udruženi kod 2 (6%). Smetnje u repolarizaciji (ST-T) kod 7 (23%), a „mikro R” u prekordijalnim odvodima V1 do V3 nađen je kod 15 (50%), pacijenata. Rađena je statistička neparametrijska korelacija nalaza „mikro R” i drugih posmatranih obeležja (aritmije, blok grane, ehokardiografski i radiografski nalaz) značajnost odnosa je potvrđena s pojavom disritmija ($p < 0,02$) i ehokardiografskim nalazom granulacija u septumu ($p < 0,007$). Na **Tabeli 1** je prikazana opšta učestalost poremećaja ritma i provođenja u posmatranjnoj grupi od 30 pacijenata.

Diskusija

Dijagnoza sarkoidne bolesti srca obično se postavlja na osnovu prisustva jedne ili više kliničkih manifestacija srčane bolesti kod pacijenata sa histološki potvrđenom multisistemskom sarkoidozom. Klinička dijagnoza sarkoidoze srca postavlja se u oko 2% do 7% slučajeva [1,3]. Latentna forma bolesti je češća > 20% [4] a velike autopsijske studije pokazuju da je zahvaćenost srca kod pacijenata sa sarkoidozom između 19,5% do 78% [1]. Poremećaji provođenja i aritmije su najčešće kardiološke manifestacije sarkoidoze miokarda (SM), a posledica su granulomatozne infiltracije u provodnom sistemu i/ili komorskim zidovima. Varijabilni stepeni AV blo-

ka, blok grane, nespecifične interventrikularne smetnje provođenja, prevremene ventrikularne kontrakcije, ventrikularna tahikardija i ostale aritmije mogu da se zapaze kod ovih bolesnika. Atrijumske aritmije su ređe i pre su posledica pretkomorske dilatacije usled ventrikularne disfunkcije ili plućnih parenhimskih promena nego direktne zahvaćenosti granulomskim ili ožiljnim tkivom. Iznenađna smrt je česta, a često i prva manifestacija sarkoidoze miokarda. Iznenađna smrt zbog VT i kompletanog bloka je uzrok 30–60% smrti usled kardijalne sarkoidoze. Poremećaji ritma mogu uzrokovati palpitacije, sinkope i ređe psihijatrijske forme bolesti. Srčana insuficijencija nastaje kao rezultat teških poremećaja ritma i ekstenzivne granulomske infiltracije, uzrokujući slabljenje kontraktilnosti miokarda. Sarkoidni granulomi mogu biti fokus za pojavu abnormalnog automatizma ili učestvuju u centri mehanizmu u stvaranju i održavanju aritmija. Usled granulomske infiltracije različitih elemenata provodnog sistema javljaju se smetnje provođenja različitog stepena do kompletnog bloka. Prisustvo ventrikularne aneurizme može biti uzrok pojave VES, VT i iznenadne smrti. Aritmije i smetnje provođenja su najčešći uzroci smrti kod sarkoidoze, a progresivna srčana slabost i masivni perikardni izliv ili konstriktivni perikarditis < 3% smrtnih slučajeva [1]. Roberts i saradnici analizirali su EKG kod 113 obdukovanih pacijenata pri čemu je registrovano: kompletan srčani blok (22%), kompletan blok desne grane (22%) ventrikularna tahikardija (17%), ventrikularne ekstrasistole (29%), atrijumske aritmije (16%). Rizik od nastanka kompletnog A-V bloka kod ovih bolesnika značajno je veći u odnosu na drugu populaciju [5]. U Engleskoj seriji od 300 pacijenata sa srčanom sarkoidozom, dominantne su ventrikularne aritmije (45%), blok grane (38%), supraventrikularne aritmije (28%) i naprasna smrt u (15%) slučajeva [6]. Elektrokardiografske abnormalnosti registrovane su kod 20–31% bolesnika sa sarkoidozom (kao nespecifične promene na ST-T segmentu, smetnje provođenja ili aritmije). Dvanaestokanalni EKG je pogodan skrining test koje treba da se uradi kod svih pacijenata sa potvrđenom ili suspektom

Tabela 1. Elektrokardiografski nalaz – Poremećaji ritma i provođenja kod bolesnika sa sarkoidozom srca
Table 1. *Electrocardiographic finding - Rhythm and conduction disturbances in patients with sarcoidosis*

| EKG nalaz/ECG findings | Broj 30 bolesnika/No of patients 30 |
|---|-------------------------------------|
| Aritmije i smetnje provođenja/ <i>Arrhythmias and conduction disturbances</i> | |
| VES | 8 (27%) |
| SVES | 1 (3%) |
| PSVT | 1 (3%) |
| Apsolutna aritmija/ <i>Absolute arrhythmias</i> | 1 (3%) |
| RBBB | 3 (10%) |
| IRBBB | 3 (10%) |
| AV gr III | 1 (3%) |
| AV gr I | 1 (3%) |
| RBBB+VES | 2 (6%) |

sarkoidozom. U velikoj ispitivanoj populaciji japanskih pacijenata sa sarkoidozom, 22% su imali blok desne grane, prevremne supraventrikularne ili ventrikularne kontrakcije, ili abnormalnosti ST segmenta. AV blok je takođe bio čest EKG nalaz [7]. Ispitivanje pacijenata u severnoj Švedskoj pokazalo je da je 31% ispitanika imalo smetnje provođenja ili repolarizacije [8]. U prikazanoj seriji od 140 pacijenata sa sarkoidozom iz Turske registrovane su EKG abnormalnosti kod 22%, a upoređujući stadijum bolesti, u I je bilo 13,3%, u II 50% i 4,7% u trećem stadijumu (zbog malog broja bolesnika) [9]. Holter monitoring u toku 24 časa ili EKG u naporu mogu detektovati abnormalnosti, i onda kada je EKG u mirovanju normalan. Holter monitoring u toku 24 časa može identifikovati teške tahiaritmije i srčani blok čak i kod pacijenata bez simptoma [10]. U poređenju sa literaturom, mi smo registrovali EKG abnormalnosti kod 93% posmatranih bolesnika. Abnormalnosti srčanog ritma zabeležene su u 69% (poremećaji u stvaranju impulsa-aritmije 37%, smetnje provođenja 26% i kao udruženi poremećaji 6% pacijenata). Nespecifične promene uočene kod ispitivanih pacijenata su „mikro R” u odvodima V1 do V3 u 50% i smetnje u repolarizaciji, tj. na ST-T segmentu kod 23% bolesnika. Dve trećine posmatranih bolesnika sa srčanom sarkoidozom imalo je na EKG-u registrovan neki poremećaj u stvaranju ili provođenju draži, a polovina i redukciju zupca R. Nalaz „miko R” u V1

do V3 korelira sa učestalijom pojavom aritmija kao i pozitivnim ehokardiografskim nalazima granulacija u septumu. Gubitak prvog septalnog vektora usled granulomatozne infiltracije projektuje se na EKG-u pojavom „mikro R” zupca. To je jednostavna i svima dostupna procedura u dijagnostici, praćenju, kao i u predviđanju mogućih aritmogenih događaja kod sarkoidne afekcije srca. Klinički značaj nespecifičnih promena na EKG-u još je nejasan, pa svaka abnormalnost zahteva dalju dijagnostičku proceduru sa ciljem potvrde ili isključivanja sarkoidne zahvaćenosti srca [11,12].

Zaključak

Sarkoidoza miokarda može da se javi u odsustvu plućne ili sistemske manifestacije, a može da bude i jedini znak bolesti. Korisno kliničko pravilo jeste da treba pomisliti na sarkoidozu srca kod bilo koje neobične forme kardiomiopatija, kompletnog atrioventrikularnog bloka, naročito kod mlađih osoba. Dvanaestokanalni elektrokardiogram je jednostavan skrining test u dijagnostici, proceni težine i praćenju svih pacijenata sa potvrđenom ili suspektnom sarkoidozom. Gubitak ili redukcija zupca R u pre-kordijalnim odvodima upućuje na dalje dijagnostičke procedure radi potvrde ili isključivanja sarkoidne afekcije septuma.

Literatura

1. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23(6):513-27.
2. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336:1224-34.
3. Sharma OP. Myocardial sarcoidosis: a wolf in sheep's clothing. *Chest* 1994;106:988.
4. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis: A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:167.
5. Roberts WC, McAllister HA Jr, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart: a clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977;63:86-108.
6. Fleming H. Cardiac Sarcoidosis. In: James DG, ed. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. New York: Dekker; 1994. p. 323.
7. Numao Y, Sekiguchi M, Fruie T, et al. A study of cardiac involvement in 963 cases of sarcoidosis by ECG and endomyocardial biopsy. *Ann NY Acad Sci* 1976;76:607-14.
8. Thunell M, Bjerle P, Stjernberg N. ECG abnormalities in patients with sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1983;213:115-8.
9. Yanardag H, Günes Y, Ikitimur B, Uygun S, Caner M, Demirci S, Karayel T. ECG abnormalities in Turkish patients with sarcoidosis. *Internet J Cardiol* 2006;3:2.
10. Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest* 1994;106(4):1021-4.
11. Gibbons WJ, Levy RD, Nava S, et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. *Chest* 1991;100:44-50.
12. Vasić N, Stević R, Zugić V, Jovanović D. Myocardial sarcoidosis: new diagnostic and therapeutic procedures. *Med Pregl* 2005;58(Suppl 1):31-4.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):80-82.

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju¹
 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet²
 Klinički centar Srbije Beograd, Institut za nuklearnu medicinu³

UDK 616-002.5-036.1-073.7
 DOI: 10.2298/MPNS13S1050V

REZULTATI PRIMENE 18F-FLUORO-2-DEOKSI-D-GLUKOZA POZITRONSKE EMISI- ONE TOMOGRAFIJE/KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE KOD SARKOIDOZE HRONIČNOG TOKA

THE APPLICATION RESULTS OF 18F - FDG/PET SCAN IN CHRONIC SARCOIDOSIS

Jelica VIDENOVIĆ IVANOV^{1,2}, Dragana ŠOBIĆ ŠARANOVIĆ^{2,3}, Isidora GROZDIĆ³,
 Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Snežana FILIPOVIĆ¹ i Mihailo I. STJEPANOVIĆ¹

Sažetak

Uvod. Analizirana je primena i značaj 18F-fluoro-2-deoksi-D-glukoza pozitronske emisione tomografije/kompjuterizovane tomografije kod hronične sarkoidoze. **Materijal i metode.** Obuhvaćena je grupa od 71 pacijenta (48 žena/23 muškarca srednjeg životnog doba 47±3 godine) sa sarkoidozom hroničnog toka, kod kojih je sprovedeno kontrolisano lečenje specifičnom terapijom ali se i dalje održavaju značajni klinički simptomi bolesti. **Rezultati.** U periodu ispitivanja učinjena je standardna procena aktivnosti sarkoidoze kao i fluoro-2-deoksi-D-glukoza pozitronske emisione tomografije/kompjuterizovane tomografije. Analizom je utvrđena visoka pozitivnost nalaza, kod 65 (91,5%) pacijenata, što nije praćeno i povišenim nivoom angiotenzin-konvertujućeg enzima i UCa/24 h. **Zaključak.** Primena fluoro-2-deoksi-D-glukoza pozitronske emisione tomografije/kompjuterizovane tomografije kod hronične sarkoidoze sa izraženim kliničkim simptomima ima svoje mesto u dijagnostici aktivnosti bolesti. Rezultati ovakvih analiza doprinose pravovremenom i adekvatnom terapijskom modalitetu.

Ključne reči: Sarkoidoza; 18F FDG; PET Skener; Srednje doba; Muško; Žensko; Dijagnoza

Uvod

Sarkoidoza je hronično granulomatozno oboljenje, sistemske lokalizacije [1]. Uzročnik ili uzročnici nam za sada nisu prepoznatljivi i pored značajnog truda koji je uložen u toj oblasti. Oboljenje je prisutno širom sveta. Pojedine zemlje i regioni ističu se većom incidencijom kod mladih osoba pojavom tzv. akutnog oblika sarkoidoze (npr. u zemljama Skandinavije). Druge zemlje, kao npr. zemlje afričkog kontinenta i Amerike, odvajaju se od ostalih, učestalijom pojavom vanplućnih oblika sarkoidoze kod osoba crne rase. Pulmolozi su najčešće angažovani u radu sa sarkoidozom s obzirom na vi-

Summary

Introduction. The authors evaluated the application of 18 F-fluoro-2-deoxy-D: -glucose positron emission tomography/computed tomography to diagnose the activity in patients with chronic sarcoidosis. **Material and Methods.** The study sample included 71 patients (48 females and 23 males, their mean age being 47±3 years) with biopsy-proven sarcoidosis of chronic course. **Results.** All patients underwent 18 F-fluoro-2-deoxy-D: -glucose positron emission tomography/computed tomography, which detected inflammation in 65 patients (91.5%) (maximum standardized uptake value, 8.1 ± 3.9). Angiotensin-converting enzyme levels were significantly higher in the patients with positive than in those with negative 18 F-fluoro-2-deoxy-D: -glucose positron emission tomography/computed tomography results. **Conclusion.** 18 F-fluoro-2-deoxy-D: -glucose positron emission tomography/computed tomography revealed the functional inflammatory active localizations in chronic sarcoidosis. The obtained results contribute to the adequate therapeutic option.

Key words: Sarcoidosis; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-Emission Tomography; Middle Aged; Male; Female; Diagnosis

soku učestalost zahvatanja pluća sarkoidozom. Različito radiografskih nalaza kao i različiti klinički simptomi u zavisnosti od obolelog/obolelih organa karakteristični su za sarkoidozu. Patohistološka potvrda oboljenja je neophodna imajući u vidu veliku grupu oboljenja gde je diferencijalna dijagnostika značajna a terapijski modaliteti potpuno različiti [2]. Terapijske opcije kod sarkoidoze utvrđuju se na osnovu sveobuhvatnog pristupa i sagledavanja kliničko-radiografskih-biohemijskih parametara. Sve navedeno nekada može ipak biti nedovoljno [3,4]. Stoga je primenom 18F-FDG PET/CT započeto ispitivanje primenljivosti ove metode kod hroničnih oblika sarkoidoze sa dugotrajnim kliničkim simptomima i pored primenjivane adekvatne terapije. Dosadašnji parametri za procenu aktivnosti sarkoidoze, biohemijski ACE, nisu našli svoju potpunu potvrdu primenljivost, s obzirom na nedovoljnost specifičnosti i

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Adresa autora: Dr Jelica Videnović Ivanov, naučni saradnik, Klinika za pulmologiju,
 11000 Beograd, Koste Todorovića 26/20, E-mail: jelicavi@gmail.com

Skraćenice

| | |
|-------------|--|
| 18F-FDG PET | |
| SCAN – 18F | – fluoro-2-deoksi-D-glukoza pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija |
| ACE | – angiotenzin-konvertujući enzim |
| CT | – kompjuterizovana tomografija |

senzitivnosti ovih metoda. 18F-FDG PET je tehnika u domenu nuklearne medicine kojom je moguće verifikovati metabolizam glukoze u aktiviranim ćelijama inflamacije [14–16]. Ovakvom metodom se vizuelizuju mesta s povišenim metabolizmom glukoze koja odgovaraju mestima povećane aktivnosti tokom granulomatoznog procesa u sarkoidozi.

Materijal i metode

Analiza obuhvata grupu od 71 pacijenta (23 M/48 Ž) s hroničnim oblikom sarkoidoze. Nakon prethodne obrade i pripreme, kod njih je učinjen 18F-FDG PET/CT u Nacionalnom PET centru u Kliničkom centru Srbije u Beogradu, u periodu od januara 2010. godine do maja 2011. godine. Neophodni uslovi za primenu ove metode su: dugotrajno prisustvo kliničkih simptoma kod hronične, prethodno patohistološki utvrđene sarkoidoze. Prisustvo drugih oboljenja u smislu maligniteta, u tom momentu nije utvrđeno. Adekvatan nivo glukoze (do 11 mmol/l) u toku ispitivanja kod svih pacijenata bio je prisutan.

Pored učinjenog 18F-FDG PET/CT, standardna radiografija grudnog koša, standardne biohemijske analize kao i parametri aktivnosti kao što su ACE i UCa urađeni su uz spirometrijske analize. Protokol analize odobrio je Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. 18F-FDG PET/CT pregled učinjen je na *64-slice hybrid PET/CT scanner (Biograph; Siemens MedicalSolutions USA Inc.)*. Neuzimanje hrane do 8 h pre pregleda bio je neophodan, nakon čega je sledila primena u vidu intravenske injekcije sa 5.5 MBq 18F-FDG po kilogramu

mu telesne mase. PET/CT pregled započinjao je nakon 60 minuta od davanja markera. 18F-FDG PET/CT nalazi su klasifikovani u vidu pozitivnih ili negativnih [18]. Takođe je napravljena i kvantitativna analiza preuzetog markera u pozitivnim lezijama kod 18F-FDG (SUV). 18F-FDG PET/CT nalaze su analizirala 3 ispitivača: 2 lekara specijalisti nuklearne medicine i jedan lekar specijalista radiologije.

Statističke analize

Man–Vitnijev U-test primenjen je za utvrđivanje razlike između nivoa ACE kod pacijenata s negativnim i pozitivnim 18F-FDG PET/CT nalazima.

Rezultati

Analizirana je grupa od 71 pacijenta sa značajno većom zastupljenošću osoba ženskog pola: 48 u odnosu na osobe muškog pola: 23, srednjeg životnog doba 47 ± 3 godine i prosečne dužine trajanja sarkoidoze od 5 ± 3 godina (**Tabela 1**). Sve analizirane osobe bile su nepušači.

Najučestaliji simptomi kod pacijenata iz analizirane grupe su: zamor (33%), bol u kostima (22%), kašalj (18%), glavobolja (13%), bol u grudima (12%). Spirometrijski testovi ukazuju na smetnje ventilacije restriktivnog tipa sa sniženim forsiranim vitalnim kapacitetom od $93 \pm 4\%$ (50–153%); smetnje ventilacije opstruktivnog tipa sa sniženim forsiranim ekspiratornim volumenom u 1. sec. od $83 \pm 7\%$ (opseg, 43–127%), kao i izmenjenim difuzionim kapacitetom za ugljen-monoksid od $83\% \pm 13\%$ (opseg, 41–107%). Sarkoidoza pluća utvrđena je kod 51 pacijenata (71,8%). Sarkoidoza pluća i vanplućna sarkoidoza utvrđene su kod 12 pacijenata (16,9%). Vanplućna sarkoidoza je utvrđena kod samo 2 (2,8%) pacijenata.

18F-FDG PET/CT-om utvrđena su mesta povećane aktivnosti kod sarkoidoze kod 65 pacijenata (91,5%), sa srednjom vrednošću SUV-a od $8,1 \pm 3,9$ (opseg, 2,8–23,9).

Tabela 1. Karakteristike pacijenata sa sarkoidozom hroničnog toka i PET/CT scan nalazi**Table 1.** Characteristics of patients having sarcoidosis of chronic course and PET/CT scan findings

| Karakteristike/Characteristics | PET SCAN nalazi/PET SCAN findings | |
|---|-----------------------------------|--------------------|
| | Pozitivni/Positive | Negativni/Negative |
| Pol/Gender | | |
| Ženski – female | 43–60,6% | 5–7,1% |
| Muski – male | 28–39,4% | 1–1,4% |
| Životno doba/Age | 46 ± 11 | 48 ± 9 |
| ACE (U/L) | 53 ± 15 | 52 ± 11 |
| UCa (mmol/24 h) | 4,2 | 4,1 |
| Lokalizacija sarkoidoze/Localization of sarcoidosis | | |
| Plućna/Pulmonary | 51–71,8% | 0 |
| Vanplućna/Extra-pulmonary sarcoidosis | 2 – 2,8% | 0 |
| Pluća+Vanplućna/Pulmonary+Extra-pulmonary | 12–16,9% | 0 |

Tabela 2. Upporedni prikaz radiografskog stadijuma sarkoidoze pluća i PET/CT scan nalaza
Table 2. Comparative review of radiographic stages of sarcoidosis and lung PET/CT scan findings

| Radiografski stadijumi sarkoidoze pluća <i>Radiographic stages of sarcoidosis</i> | Pet scan nalazi <i>Pet scan findings</i> | |
|--|---|----------------------------|
| | Pozitivni/ <i>Positive</i> | Negativni/ <i>Negative</i> |
| Stadijum 0/ <i>Stage 0</i> | 7 | 2 |
| Stadijum 1/ <i>Stage 1</i> | 23 | 1 |
| Stadijum 2/ <i>Stage 2</i> | 23 | 1 |
| Stadijum 3/ <i>Stage 3</i> | 7 | 0 |
| Stadijum 4/ <i>Stage 4</i> | 3 | 1 |

Retroperitonealne limfne žlezde i cervikalne limfne žlezde su najzastupljenija mesta sa povećanom aktivnošću tokom PET/CT-a lokalizovana van grudnog koša, kod 20 odnosno 9 pacijenata sa hroničnim tokom sarkoidoze.

Upporednom analizom radiografskih stadijuma sarkoidoze pluća i PET/CT nalaza utvrđena je visoka pozitivnost nalaza kod radiografskog stadijuma 0 kao i u radiografskom stadijumu IV (**Tabela 2**).

ACE je bio statički značajnije povišen kod sarkoidoze sa pozitivnim nalazima na PET/CT pregledu (P 5 0.002, Man-Whitnijev U-test). 18F-FDG PET/CT pozitivni nalazi uz fiziološke vrednosti ACE su utvrđeni kod 38 (53,5%) pacijenta (**Tabela 2**).

Diskusija

Primena 18F-FDG PET/CT do sada je našla svoje značajno mesto kod malignih bolesti [7]. Međutim, primena ove metode može biti opravdana i kod drugih oboljenja kao što su granulomatozna oboljenja tipa sarkoidoze [8].

Utvrđivanje mesta povišene aktivnosti kod sarkoidoze je značajno sa više aspekata. I danas, nakon dosta vremena od saznanja o sarkoidozi, nema dovoljno senzitivnog i specifičnog markera za praćenje aktivnosti sarkoidoze pa time i dovoljno opravdanih testova za uvođenje i korigovanje terapije.

Rezultati ove analize ukazuju na visoku pozitivnost nalaza odnosno visoki procenat učestalosti mesta povećane inflamacije kod pacijenata sa hroničnim oblikom sarkoidoze što uključuje i dugotrajnost postojanja kliničkih simptoma bolesti. Biohemijski parametri kod sarkoidoze, odnosno ACE kod značajnog broja obolelih sa pozitivnim nalazom

dobijenim PET CT pregledom, bio je u granicama normalnih vrednosti. Primenom ove metode iz domena nuklearne medicine, utvrđena su mesta sa povećanom aktivnošću ćelija inflamacije kod sarkoidoze, što značajno menja dotadašnje nalaze zasnovane samo na radiografskim-biohemijskim-kliničkim nalazima i time otvara put za korekciju dotadašnje terapije [9–11].

Još jedna vrlo značajna uloga PET scan ovde je istaknuta: dijagnostička metoda. Naime, kod 18% pacijenata otkrivena su nova mesta povećane inflamacije u organizmu obolelom od sarkoidoze [12–15].

Utvrđena je korelacija nivoa ACE, kao biohemijskog markera aktivnosti sarkoidoze, i pozitivnih skorova dobijenih PET nalazom. Međutim interesantni su i nalazi ACE u fiziološkom opsegu kod pozitivnih nalaza, što ukazuje na nedovoljnost izolovane primene određivanja nivoa ACE kod sarkoidoze, kao parametra aktivnosti [5,6]. Dopuna više metoda, u ovom primeru i PET scan nalaza značajnije utvrđuje aktivnost sarkoidoze.

Zaključak

Opravdanost primene metode iz domena nuklearne medicine, fluoro-2-deoksi-D-glukoza pozitronska emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija, kod sarkoidoze utvrđena je na osnovu značajnih rezultata koja se mogu klasifikovati u dijagnostička polja, polja praćenja aktivnosti sarkoidoze pa time i praćenje terapijskih ishoda.

Početni ali pozitivni rezultati, upućuju na dalje analize i primenu fluoro-2-deoksi-D-glukoza pozitronske emisione tomografije/kompjuterizovane tomografije kod sarkoidoze.

Literatura

- Mihailović-Vucinić V, Videnović-Ivanov J, Gostiljac D, Filipović S, Marić J. Chronic sarcoidosis. *Med Pregl.* 2005;58 (Suppl 1):39-43.
- Vucinic-Mihailovic V, Iginatovic S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanovic M, Vukovic M, Omcikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis. *J Med Biochem.* 2012;31(4): 339-46.
- Stojić J, Vučinić-Mihailović V, Jovanović D, Stojković M, Videnović-Ivanov J, Filipović S. Evaluation of the role of pathology in the diagnosis and differential diagnosis of pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(7-8):481-5.
- Gvozdencovic B, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, Lower E, Baughman R, Dudvarski-Ilic A, et al. Effect of obesity on patient reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):559-64.
- Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18(4):827-42.
- Sharma P, Smith I, Maguire G, Stewart S, Shneerson J, Brown MJ. Clinical value of ACE genotyping in diagnosis of sarcoidosis. *Lancet.* 1997;349(9065):1602-3.

7. Kostakoglu L, Agress H Jr, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics*. 2003;23(2):315-40.

8. Lewis PJ, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med*. 1994;35(10):1647-9.

9. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, Pauls S, Schelzig H, Hombach V, et al. Use of integrated FDG-PET/CT in sarcoidosis. *Clin Imaging*. 2008;32(4):269-73.

10. Treglia G, Taralli S, Giordano A. Emerging role of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a marker of disease activity in patients with sarcoidosis: a systematic review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28(2):87-94.

11. Mostard RL, Vöö S, van Kroonenburgh MJ, Verschakelen JA, Wijnen PA, Nelemans PJ, et al. Inflammatory activity assessment by F18 FDG-PET/CT in persistent symptomatic sarcoidosis. *Respir Med*. 2011;105(12):1917-24.

12. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(8):1537-43.

13. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(6):1949-53.

14. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, van Kroonenburgh MJ, Wijnen PA, Geusens PP, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med*. 2012;37(1):21-5.

15. Jain V, Hasselquist S, Delaney MD. PET scanning in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228:46-58.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):50-53.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Klinika za pulmologiju¹
 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet²

UDK 616.83-002.7-07/-08
 DOI: 10.2298/MPNS13S1054S

KLINIČKE MANIFESTACIJE NEUROSARKOIDOZE

CLINICAL MANIFESTATIONS OF NEUROSARCOIDOSIS

Mihailo I. STJEPANOVIĆ¹, Dragana JOVANOVIĆ^{1,2}, Aleksandra DUDVARSKI ILIĆ^{1,2}, Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Vesna ŠKODRIĆ TRIFUNOVIĆ^{1,2} i Spasoje POPEVIĆ^{1,2}

Sažetak

Uvod. Sarkoidoza zahvata centralni nervni sistem češće nego što se ranije smatralo. Dijagnoza neurosarkoidoze se često prerano odbacuje, što potencijalno može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Simptomi, kada su prisutni, često nisu karakteristični, a mogu biti blagi i podsećati na druga oboljenja. Dok su kranijalni nervi najčešće pogođeni, neurosarkoidoza može zahvatiti i druga tkiva nervnog sistema, uključujući meninge, parenhim mozga (posebno hipotalamičku regiju), kičmenu moždinu, periferne nerve i mišiće. **Diskusija i pregled literature.** Tokom protekle decenije, značajan napredak je postignut u razumevanju epidemiologije i patofiziologije neurosarkoidoze, kao i mogućnosti da se bolest dijagnostikuje i leči. Studije su pokazale da je optimalan dijagnostički modalitet za neurosarkoidozu magnetna rezonancija sa kontrastom jer povećava vizualizaciju granulomatoznih infiltracija u nervnom tkivu. Supklinička neurosarkoidoza nije neobična kod bolesnika sa dijagnostikovanom sarkoidozom. Sada je očigledno da neurosarkoidoza ne predstavlja uvek dramatično oboljenje. Štetni efekti vezani za visoke doze kortikosteroidne terapije mogu obeshrabiliti lekare u započinjanju terapiju u odsustvu značajnog simptomatskog neurološkog oboljenja. Međutim, drugi imunosupresivni agensi, kao i noviji biološki agensi, pokazali su se kao efikasna, dobro podnošljiva terapija koja je naročito značajna u slučajevima kad se kortikosteroidi ne mogu primenjivati. **Zaključak.** Neurosarkoidoza kao lokalizacija ove granulomatozne bolesti, moguća je i ne tako retka. Rano prepoznavanje neurološke povezanosti sa nedijagnostikovanom ili dijagnostikovanom sarkoidozom je od ključnog značaja za sprečavanje, ponekad i životno opasnih, komplikacija. **Ključne reči:** Znaci i simptomi; Sarkoidoza; Oboljenja centralnog nervnog sistema; Dijagnoza; Kranijalni nervi; Terapija

Uvod

Sarkoidoza predstavlja sistemsko granulomatozno oboljenje koje najčešće zahvata pluća i hilarne limfne žlezde. Zahvaćenost pluća javlja se u

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Summary

Introduction. Sarcoidosis affects the central nervous system more frequently than it was previously believed. Since the diagnosis of neurosarcoidosis is often delayed, it may result in serious complications. Being non-specific when present, the symptoms may be subtle and resemble those of other neurological diseases. While the cranial nerves are most frequently affected, neurosarcoidosis can involve other nervous system tissues including the meninges, brain parenchyma (especially the hypothalamic region), spinal cord, peripheral nerve and muscle. **Discussion and Review of Literature.** During the past decade, a significant progress was made in understanding the epidemiology and pathophysiology of neurosarcoidosis, as well as the possibility to diagnose and treat this disease. Studies have shown that the optimal diagnostic imaging modality for neurosarcoidosis is magnetic resonance imaging with gadolinium because it enhances visualization of granulomatous infiltration in neural tissue. Subclinical neurosarcoidosis may not be uncommon in patients with sarcoidosis. It is now evident that neurosarcoidosis does not invariably present as a catastrophic event. Adverse effects associated with high-dose systemic corticosteroids, the standard therapy, have discouraged practitioners from initiating treatment in the absence of significant symptomatic neurological disease. However, other immunosuppressive agents as well newer biologic agents have emerged as an effective, well-tolerated therapeutic alternative to corticosteroids, which are often effective in corticosteroid-recalcitrant cases. **Conclusion.** Neurosarcoidosis, as a localized granulomatous disease, is possible and not so rare. Early recognition of neurological involvement in patients with undiagnosed or diagnosed sarcoidosis is crucial to prevent complications, which can sometimes be life-threatening.

Key words: Signs and Symptoms; Sarcoidosis; Central Nervous System Diseases; Diagnosis; Cranial Nerves; Drug Therapy

90–95% slučajeva, dok su periferne limfne žlezde zahvaćene kod 50–70% bolesnika. Danas se zna da sarkoidoza može zahvatiti bilo koji organ. Zahvaćenost nervnog sistema je retka, ali može dovesti do ozbiljnih komplikacija.

Klinički manifestna neurosarkoidoza prema podacima iz literature zastupljena je kod oko 5–15% pacijenata sa sistemskom sarkoidozom. Međutim, tačan broj je teško precizno utvrditi, jer je

Skraćenice

| | |
|-----|----------------------------------|
| CNS | – centralni nervni sistem |
| ACE | – angiotenzin-konvertujući enzim |
| NMR | – nuklearna magnetna rezonancija |
| MTH | – metotreksat |
| RT | – radioterapija |

ACCESS – *A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*

veliki broj supkliničkih slučajeva, tj. bez jasno izraženih simptoma. Obdukcione studije pokazuju da se samo polovina slučajeva neurosarkoidoze dijagnostikuje za života [1–3].

Diskusija i pregled literature*Kliničke karakteristike neurosarkoidoze*

Sarkoidoza može da zahvati bilo koji deo nervnog sistema. Moguće neurološke manifestacije sarkoidoze nervnog sistema:

- zahvaćenost kranijalnih nerava,
- periferna neuropatija (SFN – *small fibre neuropathy*),
- afekcija kranijalnih nerava,
- epileptični napadi,
- meningitis,
- lezije moždanog parenhima i tumorske lezije,
- neurosarkoidoza sa afekcijom hipotalamusa i pituitarne žlezde,
- cerebelarna ataksija,
- zahvaćenost kičmene moždine,
- bolesti skeletnih mišića i
- psihijatrijski poremećaji.

Poremećaji kranijalnih nerava su najčešća manifestacije ovog oboljenja, prisutna kod 50–75% bolesnika sa neurosarkoidozom. Sarkoidoza kranijalnih nerava pruža raznoliku kliničku sliku uz neurološke manifestacije koje se vezuju za ispade pojedinih kranijalnih nerava. Zabeležena je zahvaćenost skoro svakog kranijalnog nerva, a česta je i zahvaćenost više nerava. Kliničke i patološke promene mogu nastati iz granulomatozne infiltracije jedara kranijalnih nerava, povećavajući intrakranijalni pritisak, ili granulomatoznog meningitisa koji ugrožava kranijalni nerv tokom njegovog subarahnoidnog toka [4,5].

Afekcija n. facialis

Oko 50% bolesnika sa sarkoidozom može imati više nego jednu neurološki manifestaciju *n. facialis* kao najčešće zahvaćenog kranijalnog nerva. Kod 65% bolesnika nastaje unilateralna paraliza lica, a kod 35% nastaje bilateralna zahvaćenost. Prognoza kod zahvaćenosti ovog nerva je najčešće povoljna. Periferna paraliza *n. facialis* često prethodi i može se ispoljiti pre drugih simptoma bolesti; može se javiti i kao deo Herfortovog sindroma (trijas: uveitis, uvećanje parotidnih žlezda i povišena telesna temperatura). [6].

Afekcija n. opticus druga je po učestalosti zahvaćenost kranijalnih nerava sarkoidozom. Tipični

klinički znaci i simptomi su zamućen vid i defekti u vidnom polju. Oftalmološkim pregledom uočava se edem papile koji je posledica promena u centralnom nervnom sistemu (CNS) sa znacima povišenog intrakranijalnog pritiska. Postoje i hitna stanja, a mogu se manifestovati kao nagli gubitak vida ili promene boje vida, ako terapija nije sprovedena urgentno, može doći i do trajnog gubitka vida. Opisani su i ređi sindromi kao što je Hornerov i Ejdi-Holmsov [7].

Učestalost ostalih lokalizacija nerava zahvaćenih sarkoidozom, prema podacima iz literature, izgledala bi ovako:

- *n. oculomotorius*,
- *n. trigeminus*,
- *n. hypoglossus*,
- *n. abducens access* i
- *n. trochlearis*.

Kod bolesnika sa kranijalnim neuropatijama treba isključiti i ostala oboljenja. Kod multiple skleroze često se javljaju prolazni periodi gubitka vida ili duple slike. Ovi simptomi mogu da oponašaju neurosarkoidozu, posebno kad su sistemski znaci sarkoidoze odsutni. Neoplastični procesi, kao što su limfomi, takođe mogu dovesti do disfunkcije kranijalnih nerava. Tako i bolesnici odoleli od AIDS-a ili šećerne bolesti mogu imati ovu simptomatologiju [8].

Periferna neuropatija javlja se kod 15% bolesnika sa neurosarkoidozom. Sarkoidoza može pogoditi svaku oblast perifernog nervnog sistema i zahvatiti velika i mala vlakna. Periferna neuropatija kao mogućna manifestacija neurosarkoidoze sreće se u gotovo svim vidovima bilo da zahvata velika ili mala vlakna. Kao mononeuritis, polineuritis, Landrijev i Gijen–Bareov sindrom povezani su sa oboljenjima velikih vlakana, dok oboljenja malih vlakana mogu se ispoljiti kao sindrom nemirnih nogu i poremećaji u pomeranju nogu kao i gubitak senzibiliteta bola i temperature i autonomne disfunkcije. Neuropatija malih vlakana može biti bolna [9].

Epileptični napadi

Pojava iznenadnih epileptičnih napada kod bolesnika sa sarkoidozom zahteva intenzivnije ispitivanje CNS-a, a ovi bolesnici najčešće imaju fulminantan tok bolesti sa lošom prognozom. Napadi, koji se javljaju kod 5–10% bolesnika sa neurosarkoidozom, pokazatelji su težine, napredovanja i relapsa bolesti. U jednoj studiji, kod 10% obolelih, neurosarkoidoza se prezentovala epileptičnim napadima [10]. U seriji od 79 bolesnika, generalizovani tonično-klonički napadi uočeni su kao najčešći tip [11].

Meningealna afekcija kod neurosarkoidoze je česta, a prema podacima iz literature sreće su u oko 1/4 pacijenata sa neurosarkoidozom. Simptomi su slični kao i kod meningitisa izazvanog drugim uzrocima, kao što su groznica, glavobolja i ukočen vrat. U cerebro-spinalnoj tečnosti česta je limfocitna pleocitoza sa povišenim vrednostima

proteina. Dok forme akutnog meningitisa uglavnom dobro reaguju na terapiju sistemskim kortikosteroidima, tako lečenje hronične forme bolesti je dugotrajnije i neizvesnije. Može doći do razvoja hidrocefalusa kao retke ali moguće komplikacije. Nastaje usled oštećenja apsorpcije likvora kod granulomatoznog meningitisa kao i usled zapaljen-ske reakcije unutar komorskog sistema [12,13].

Afekcija moždanog parenhima

Kod oko 50% bolesnika obolelih od sarkoidoze razvija se oboljenja moždanog parenhima koje obuhvata slučajevne sa encefalopatijom, lezijom mase i oboljenjima hipotalamusa. Lezije moždane mase nastaju kao rezultat spajanja granuloma različite veličine i broja koji se mogu razviti u bilo kom delu centralnog sistema. Zahvaćenost periventrikularne bele mase, slična kao kod multiple skleroze, takođe je uočena. Pored ostalog, granulomatozni cerebralni angitis zabeležen je kod obolelih od neurosarkoidoze. Klinička prezentacija zavisi od anatomske lokalizacije lezije. Tako se kod bolesnika sa oboljenjem motornog korteksa javlja slabost. Ređe, bolest može zahvatiti moždane ganglije, a pacijenti mogu ispoljiti simptome Parkinsonove bolesti kao što su drhtavi pokreti. Tumorske lezije kod neurosarkoidoze, oformljene od granulomatoznog tkiva mogu se klinički identifikovati po svojim manifestacijama sa bilo kojom drugom tumorskom lezijom CNS-a [14] (Slika 1).

Afekcija hipotalamusa i hipofize

Neurosarkoidoza ima afinitet ka bazi mozga, i 10–15% bolesnika razvijaju neuro-endokrine simptome zbog zahvaćenosti hipotalamusa i hipofize. Obično nastaje zbog granulomatozne infiltracije u regionu treće moždane komore. Kombinacija poliurije i polidipsije česta je slika koja može nastati usled dijabetesa insipidus ili disregulacije žeđi sa adekvatnim antidiuretičnim hormonom. Takođe, opisani su i slučajevi hipovolemije, hronične hiponatremije i poremećaja mehanizma žeđi. Zatim, postoje i bolesnici sa nenormalno povišenim nivoom prolaktina kao primer hipotalamusno-hipofizne disfunkcije. Ovi pacijenti često imaju i galaktoreju i amenoreju. Zabeležena je i hipogonadotropna sekundarna amenoreja sa normalnim nivoom prolaktina. Pored toga, oboljenje hipotalamusa može da dovede do hipotireoze, hipoadrenalizma i insuficijencije hormona rasta. Sarkoidoza u hipofizi može biti praćena pan-hipopituitarizmom. Kad sarkoidoza zahvati centar za sitost u ventralnom medijalnom jedru hipotalamusa, pacijenti mogu da postanu morbidno gojazni. Pored navedenih endokrinih poremećaja, neurosarkoidoza hipotalamusa može izazvati insomniju, varijacije telesne temperature, promene ličnosti, hipefagiju,... Znači mnoge endokrine osobine prisutne kod bolesnika sa neurosarkoidozom mogu da liče na one uzrokovane tumorima hipofize. Pa ipak, bolesnici sa sarkoidozom hipofize mogu da imaju i normalne endokrine funkcije [15,16].

Cerebelum je retko zahvaćen kod bolesnika sa neurosarkoidozom, a simptomi su uglavnom veza-



Slika 1. Tumorske lezije kod neurosarkoidoze, oformljene od granulomatoznog tkiva; mogu se klinički identifikovati po svojim manifestacijama sa bilo kojom drugom tumorskom lezijom CNS-a

Fig. 1. Cancer lesions in neurosarcoidosis, formed by granulomatous tissue, can be identified by their clinical manifestations with any other lesions of the CNS

ni za udruženu simptomatologiju afekcije moždanog stabla. Prepoznaju se ciljanim ispitivanjem, za razliku od granulomatoznih promena baze mozga koje se vrlo lako prepoznaju, a jedna od najčešćih kliničkih manifestacija je dijabetesa insipidus [17].

Afekcija kičmene moždine javlja se kod manje od 10% obolelih. Klinička slika zavisi od mesta zahvaćenosti kičmene moždine sarkoidnim granulomom (ekstraduralno, intraduralno ili intramedularno). U zavisnosti od mesta koje je zahvaćeno, ove promene je teško razlikovati od manjeg tumora ili leptomeningealnog tumora ili kolekcije infekcije. Bilo koji deo kičmene moždine može biti zahvaćen a najčešće je to cervikalni i torakalni deo. Najčešći simptomi [17] jesu slabost i parestezije kod grupe od 17 obolelih pacijenata sa sarkoidozom kičmene moždine. Interesantno je da je u istom istraživanju za 13 od 17 bolesnika smatrano da prvobitno imaju oboljenje kičmene moždine. Ostali simptomi: parapareza, tetrapareza, radikularni sindrom, sindrom *caude equina*, autonomna disrefleksija, neurogene anomalije urinarnog trakta... Iako su prognoze za ove pacijente nepovoljne, novije studije su pokazale da blagovremena dijagnostika i lečenje mogu poboljšati i promeniti tok, naročito ako se nije razvila atrofija kičmene moždine [18,19].

Simptomi bolesti skeletnih mišića javljaju se kod 1,4% do 2,3% obolelih od neurosarkoidoze, iako je

50–80% tih bolesnika supklinički pogođeno ovim oboljenjem. Postoje tri tipa zahvaćenosti mišića:

1. akutno,
2. nodularno i
3. hronično, koje je i najčešći tip.

Hronična miopatija se javlja u kasnijem životnom dobu i sporije napreduje od drugih oblika. Bolesnici najčešće osećaju slabost, bol i osetljivost mišića. Kako bolest napreduje javljaju se patološke kontrakcije i atrofija mišića. Dijagnoza bolesti skeletnih mišića može biti otežana. Naime većina bolesnika sa sarkoidozom se tretira kortikosteroidima, tako da steroidno-indukovane miopatije treba posebno razlikovati. Za razliku od steroidne miopatije, sarkoidna miopatija se javlja sa opipljivim nodulama, kontrakcijama ili grčevima. Sarkoidoza takođe može dovesti do povišenih vrednosti kreatinin-kinaze, dok su oni normalni kod steroidne miopatije. I na kraju, elektromiografske studije (EMG) sarkoidne miopatije su pokazale fibrilacije i pozitivne oštre talase za razliku od niskih amplituda motornih jedinica uočenih kod steroidne miopatije [20].

Kognitivni i bihevioralni simptomi

Kod 20% bolesnika sa neurosarkoidozom razvijaju se kognitivni i bihevioralni simptomi. Uzrok može biti sarkoidoza moždanog parenhima ili psihijatrijski problemi koji su nastali kao rezultat prisustva hronične, remitentno-relapsne ili progresivne bolesti. Najčešći psihijatrijski poremećaji su halucinacije, refraktorne psihoze, paranoidne psihoze i delirijum. Uočeni su i kognitivni deficiti kao što su afazija, amnezija i demencija. Psihijatrijske bolesti kao što su šizofrenija, depresija i bipolarni poremećaji takođe su opisani. Učestalost depresije kod ovih bolesnika je visoka. U jednoj studiji od 111 pacijenata, 66% je bilo depresivnih [21], dok je druga studija utvrdila depresiju kod 60% bolesnika od 154 obolela [22]. Imajući u vidu tako visoku stopu depresije, veoma je važna kontrola bihevioralnih i emocionalnih simptoma, koja podrazumeva blagovremenu psihijatrijsku procenu da bi se uvela odgovarajuća terapija. Treba takođe napomenuti da depresija kao i drugi psihijatrijski poremećaji kod obolelih od sarkoidoze mogu nastati kao rezultat korišćenja kortikosteroidne terapije ili prisustva hroničnog i iscrpljujućeg oboljenja.

Dijagnoza neurosarkoidoze

Dijagnostika neurosarkoidoze kao i sarkoidoze se postavlja na osnovu kliničkog nalaza, laboratorijskih nalaza, histopatološke potvrde, s tim što je prethodno neophodno isključiti sve druge moguće uzroke granulomatozne inflamacije. Svakako da je najsigurnija dijagnostička procedura biopsija nervnog tkiva, koja pokazuje postojanje nekazeifikovanog granuloma, mada se ovo u kliničkoj praksi rede primenjuje. Ključna ispitivanja obuhvataju angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) u cerebrospinalnoj tečnosti i magnetnu rezonanciju endokranijuma sa kontrastom, dok je kod nekih bole-

snika neophodno uraditi i biopsiju promena. U preciznom određivanju dijagnoze značajni su pored navedenih i markeri tipa lizozima i β 2-mikroglobulina, kao i određivanje vrednosti enzima hitroizidaze takođe u likvoru. Značajno povišene vrednosti ACE u likvoru su veoma značajne u postavljanju dijagnoze kod pacijenata sa afekcijom neravnog sistema. Dosadašnja ispitivanja kod obolelih od neurosarkoidoze pokazuju postojanje povišene vrednosti bar jednog od markera aktivnosti ovog oboljenja [23,24].

Radi što objektivnije dijagnostike kao i standardizacije testova i kriterijuma za dijagnozu neurosarkoidoze, Američki nacionalni kardiopulmonalni i hematološki institut predložio je kriterijume za dijagnozu sarkoidoze u slučajevima već poznate lokalizacije i patohistološki potvrđene sarkoidoze drugog organa [25,26].

Kriterijumi grupe *A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis* (ACCESS) u dijagnostikovanju neurosarkoidoze izgledali bi ovako:

- definitivna dijagnoza neurosarkoidoze,
- verovatna dijagnoza neurosarkoidoze i
- moguća dijagnoza neurosarkoidoze.

I Definitivna dijagnoza neurosarkoidoze:

1. pozitivan NMR nalaz sa karakterističnim nakupljanjem kontrasta u meningama ili moždanom stablu,

2. CSF sa limfocitozom i/ili povećanjem nivoa proteina,

3. manifestan dijabetes insipidus,

4. Belova paraliza,

5. disfunkcija nekog od kranijalnih nerava i

6. biopsija perifernog nerva.

II Verovatna dijagnoza neurosarkoidoze:

1. ostali patološki nalaz na NMR,

2. neuropatija neobjašnjivog uzroka i

3. pozitivan nalaz elektromiograma.

III Moguća dijagnoza neurosarkoidoze:

1. uporne glavobolje nepoznatog uzroka i

2. radikulopatija perifernih nerava.

Definitivna zahvaćenost organa sarkoidozom prema opštem stavu ACCESS studije podrazumeva pozitivan nalaz biopsije tog organa, uz isključenu bilo koju drugu mogućnu etiologiju granulomatozne promene.

Dijagnostičke kriterijumi koje je predložio Zajicek sa saradnicima [4] zasnovani su na nivoima sigurnosti i ovi kriterijumi su za sada najprihvaćeniji u kliničkoj praksi. Sve kategorije uključuju kliničku prezentaciju koja upućuje na neurosarkoidozu i isključuju druge dijagnoze.

Kriterijumi za moguću neurosarkoidozu podrazumevaju: kliničke simptome i dijagnozu koji ukazuju na neurosarkoidozu, ali infekcije i malignitet nisu isključeni ili postoji patohistološka potvrda sistemske sarkoidoze.

Kriterijumi za definitivnu dijagnozu: takođe je potreban pozitivan histopatološki nalaz biopsije nervnog sistema.

Za dijagnozu verovatne neurosarkoidoze klinički simptomi i dijagnostička evaluacija ukazuju

na neurosarkoidozu. Alternativne dijagnoze su isključene a postoji i patohistološka potvrda sistemske sarkoidoze.

Terapija neurosarkoidoze

U osnovi postoje tri klinička oblika sarkoidoze gde treba razmotriti terapiju:

A) Bolesnike sa biopsijom dokazanom neurosarkoidozom treba odmah podvrći tretmanu da bi se izbeglo trajno oštećenje CNS-a.

B) U slučajevima gde nije moguće izvršiti biopsiju, ali bolesnici imaju nalaz nuklearne magnetne rezonancije (NMR) ili pozitronske emisione tomografije (PET) koji ukazuje na neurosarkoidozu i dokazanu sistemsku sarkoidozu, uvođenje terapije se mora razmotriti, naročito ako se može isključiti infekcija neoplastični i drugi poremećaji. U tim slučajevima terapija može biti i „dijagnostička” ukoliko pod primenjenom terapijom ne dolazi do remisije simptoma, najverovatnije da se ne radi o neurosarkoidozi. Imunosupresivni lekovi kao što su kortikosteroidi mogu dati prolazno poboljšanje a da se ne radi o sarkoidozi, kao što je tuberkuloza ili limfomi. Primena terapije mora da se koristi oprezno uz jasno sagledavanje svih njenih rizika.

C) Bolesnik bez simptoma sa neurosarkoidozom čije je postojanje dokazano biopsijom ili nekom drugom neinvazivnom metodom, predstavlja terapijsku dilemu. Odluka da se tretman primenjuje kod takvih bolesnika je individualna i zasnovana je na osnovu lokalizacije lezije, evoluciji lezija tokom vremena i riziku od terapije [8].

Farmakoterapija

Iako se dosta lekova pokazalo korisnim u lečenju neurosarkoidoze, kortikosteroidi i dalje predstavljaju zlatni standard u lečenju ovih bolesnika. Terapijski režimi se razlikuju u pogledu doziranja lekova. Simptomatska neurosarkoidoza uvek se leči pulsni dozama kortikosteroidne terapije. Osobe sa šećernom bolesti, povišenim krvnim pritiskom, tuberkulozom i osteoporozom treba pažljivo pratiti, pošto kod njih postoji sklonost ka razvoju komplikacija u vezi sa terapijom kortikosteroidima. U slučajevima kad tretman kortikosteroidima ne pokazuje željene rezultate ili je terapija prekinuta zbog razvoja neželjenih efekata, postoje i druge farmakološke opcije, poput metotreksata (MTH), mikofenolat-mofetila, ciklofosfamida, hlorokin, azatioprin, talidomid i infliksimab. Treba napomenuti da je na navedene terapijske režime, izuzev infliksimaba, terapijski odgovor relativno spor u odnosu na kortikosteroidne, dakle kortikosteroidi treba da se uzmu o obzir u svim stanjima a naročito u akutnoj fazi bolesti [27,28].

Metotreksat, analogan folnoj kiselini, najčešće je primenjivan u terapiji neurosarkoidoze. Metotreksat se u terapiji sarkoidoze može koristiti sa-

mostalno ili kao terapijski agens koji „štedi”, odnosno smanjuje potrebne doze pronizona u lečenju pojedinih kliničkih formi sarkoidoze. Metotreksat deluje kao inhibitor rasta i funkcije različitih ćelijskih populacija, te kao specifičan modulator citokina i njihove produkcije, kao i proliferacije fibroblasta. Na ovaj način metotreksat ispoljava svoj antiinflamatorni efekat. Lower i saradnici [29] utvrdili su da je 61% bolesnika lečenih MTH kao zamena za kortikosteroidnu terapiju povoljno reagovalo na lečenje. Kada se kombinuje sa kortikosteroidima u lečenju neurosarkoidoze, metotreksat redukuje neophodnu dozu prednizona za polovinu, čime se umanjuju dugoročni neželjeni efekti kortikosteroida. Neophodno je istaći da se pozitivni terapijski efekti metotreksata uočavaju tek sa kumulativnom dozom, odnosno posle trajanja terapije od najmanje 6 meseci. Pozitivan odgovor na terapiju metotreksatom opisivan je u brojnim studijama i varira 60–80% bolesnika. Najozbiljnija komplikacija terapije metotreksatom jeste njegova hepatotoksičnost [30].

U slučaju da farmakoterapija nema uspeha u lečenju i/ili se neželjena dejstva ne mogu tolerisati, alternativni tretman je radioterapija (RT) CNS-a. RT funkcioniše na principu lociranja i uništavanja ćelija, kao što su makrofagi i limfociti koji su direktno uključeni u formiranje granuloma i koji su metabolički aktivni. Dosadašnja istaživanja ukazuju na minimalnu i umerenu efikasnost RT kod uporne sarkoidoze CNS-a. Ako je farmakoterapija bez efekta, indikovana je i neurohirurški tretman. Komplikacije, kao što su teški hidrocefalus i povišen intrakarnijalni pritisak, mogu se lečiti ventrikuloperitonealnim šantom. Zatim hirurška resekcija bele mase može doći u obzir kod životno ugroženih bolesnika.

Zaključak

Iako je bolest prepoznata pre oko 100 godina, uzrok sarkoidoze i dalje ostaje nepoznat. Nedostatak patognomoničnih simptoma, postojanje različitih oblika, odsustvo pojedinih dijagnostičkih kriterijuma i nedostatak standardizovanih terapijskih režima čine da je uspostavljanje dijagnoze neurosarkoidoze izazov čak i iskusnim lekarima. Neurološke komplikacije su retke, ali potencijalno opasne i onesposobljavajuće za bolesnike, stoga je jako važno da lekari razmotre sarkoidozu kao potencijalan uzrok neuroloških simptoma, posebno jer neurosarkoidoza može simulirati veliki broj drugih neuroloških oboljenja. Važno je da se dijagnoza postavi što ranije, zbog dalje prognoze i terapije a naročito kod akutnih formi bolesti. Uprkos napredovanjima u farmakoterapiji i radiološkoj dijagnostici, neophodno je razviti bolje dijagnostičke strategije kako bi se postavio što optimalniji terapijski pristup.

Literatura

1. Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Simić-Ogrizović S, Stević R, Stjepanović M, Ilić K, et al. Mystery called sarcoidosis: forty four years follow up of chronic systemic disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(11-12):768-71.
 2. Mihailović-Vučinić V, Ignjatović S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanović M, Vuković M, Omčikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis. *J Med Biochem.* 2012;31(4):339-46.
 3. Spiegel DR, Morris K, Rayamajhi U. Neurosarcoidosis and the complexity in its differential diagnoses: a review. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(4):10-6.
 4. Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF. Central nervous system sarcoidosis: diagnosis and management. *QJM.* 1999;92(2):103-17.
 5. Vučinić V, Rašulić L, Stjepanović M, Filipović S, Omčikus M, Videnović-Ivanov J. Neurosarcoidosis: MRI and CSF findings in our patients. 2nd WASOG Meeting & 12th BAL conference; June 15-18; 2011; Maastricht, Netherlands. Maastricht: WASOG/BAL; 2011. p. 149.
 6. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol.* 2004 Jul;3(7):397-407.
 7. Maldonado-Morales ML, Ruiz-Calvo A, Santos-Bueso E, Del-Hierro A, López-Abad C, Díaz-Valle D, et al. Visual fields defect as initial presentation of neurosarcoidosis. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2012;87(2):50-4.
 8. Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, Hagiwara M, Pramanik B, Sanchez M, et al. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist.* 2010;16(1):2-15.
 9. Vital A, Laguery A, Ferrer X, Louiset P, Canron MH, Vital C. Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol.* 2008;27(2):96-105.
 10. Joseph FG, Scolding NJ. Sarcoidosis of the nervous system. *Pract Neurol.* 2007;7:234-44.
 11. Krumholz A, Stern BJ, Stern EG. Clinical implications of seizure in neurosarcoidosis. *Arch Neurol.* 1991;48:842-4.
 12. Lee CH, Jung YS, Lee SH. Hydrocephalus as a presenting manifestation of neurosarcoidosis: easy to misdiagnose as tuberculosis. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(1):79-81.
 13. Benzagmout M, Boujraf S, Góngora-Rivera F, Bresson D, Van-Effenterre R. Neurosarcoidosis which manifested as acute hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Intern Med.* 2007;46(18):1601-4.
 14. Hoitsma E, Drent M, Sharma OP. A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21st century. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:472-4.
 15. Murialdo G, Tamago G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:650-62.
 16. Bihan H, Christozova V, Dumas JL, Jomaa R, Valeyre D, Tazi A, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(5):259-68.
 17. Kumar G, Kang CA, Giannini C. Neurosarcoidosis presenting as a cerebellar mass. *J Gen Intern Med.* 2007;22(9):1373-6.
 18. Bradley DA, Lower EE, Baughman RP. Diagnosis and management of spinal cord sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:58-65.
 19. Varron L, Broussolle C, Candessanche JP, Marignier R, Rousset H, Ninet J. Spinal cord sarcoidosis: report of seven cases. *Eur J Neurol.* 2009;16(3):289-96.
 20. Vattemi G, Tonin P, Marini M, Guadagnin ML, Dal Pra B, Simonati A, et al. Sarcoidosis and inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(9):1433-5.
 21. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Katarina YP, Judson MA. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest.* 2004;125(3):997-1004.
 22. Chang B, Steimel J, Moller DR, Baughman RP, Judson MA, Yeager H Jr, et al. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):329-34.
 23. Mihailović-Vučinić V, Videnović-Ivanov J, Gostiljac D, Filipović S, Marić J. Hronična sarkoidoza. *Med Pregl* 2005; 58(Suppl 1):39-43.
 24. Gvozdenovic B, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, Lower E, Baughman R, Dudvarski-Ilic A, et al. Effect of obesity on patient reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(4):559-64.
 25. Jovanović D, Vučinić V, Stević R, Roksandić-Milenković M, Samardžić N, Velinović M, et al. Sarcoidosis of the pleura-case reports. *Vojnosanit Pregl.* 2013. (in press).
 26. Vučinić V, Stjepanović M, Filipović S, Omčikus M, Videnović J, Vuković M. Oral Leukotrienes Receptor Antagonist as Supplementary Treatment in Patients With Chronic Sarcoidosis. *Chest.* 2011;140(4):637A.
 27. Patel AV, Stickler DE, Tyor WR. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9:161-8.
 28. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1997;157(16):1864-8.
 29. Stjepanović M, Dudvarski-Ilić A, Mihailović-Vučinić V, Omčikus M, Popević S, Videnović-Ivanov J, i sar. Methotrexat u lečenju neurosarkoidoze. *Časopis Udruženja pulmologa Republike Srpske.* 2012;2(1-2):35-8.
 30. Vucinic-Mihailovic V. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? a study and review. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:470-6.
- Rad je primljen 28. II 2013.
Recenziran 9. III 2013.
Prihvaćen za štampu 14. III 2013.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):54-59.

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju¹
 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet²
 PPD Serbia, Clinical Management, Beograd³

UDK 616-002.7-085
 DOI: 10.2298/MPNS13S1060M

NESTEROIDNA TERAPIJA SARKOIDOZE

NONSTEROID THERAPY OF SARCOIDOSIS

Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Mihailo I. STJEPANOVIĆ¹, Jelica VIDENOVIĆ IVANOV^{1,2},
 Branislav GVOZDENOVIĆ³, Snežana FILIPOVIĆ¹ i Aleksandra DUDVARSKI ILIĆ^{1,2}

Sžetak

Uvod. U prošlosti terapija kortikosteroidima smatrala se uobičajenim terapijskim tretmanom za sarkoidozu. **Diskusija i pregled literature.** Vremenom je razvoj naučnog saznanja o neželjenim efektima kortikosteroidne terapije jednostavno doveo do potrebe da se u terapiju ovog oboljenja uvedu druge, alternativne metode, nesteroidnim agensima koji su omogućavali čak i dugotrajno lečenje bolesnika sa hroničnom formom bolesti a da se pritom izbegne neželjeni efekat steroida na metabolizam, glikoregulaciju, povećanje telesne težine, osteoporozu, kušingoidni izgled i slično. U terapiji hronične sarkoidoze pojavila se čitava paleta lekova u pokušaju da se nađe alternativa za primenu kortikosteroida u ovoj terapiji. Nijedan lek nije savršen. **Zaključak.** Ovo nas navodi na zaključak da je i dalje na samom kliničaru (koji najbolje poznaje bolesnika sa sarkoidozom koga kontroliše i prati) da odabere najadekvatniji način lečenja.

Ključne reči: Sarkoidoza; Terapija; Nesteroidni agensi; Kortikosteroidi; Toksičnost lekova; Teratogeni; Karcinogeni

Uvod

Odluka o terapiji pacijenata sa sarkoidozom jedna je od najvažnijih odluka kako za bolesnika tako i za lekara koji ga leči. U prošlosti terapija kortikosteroidima smatrala se uobičajenim terapijskim tretmanom sarkoidoze. Vremenom je razvoj naučnog saznanja o neželjenim efektima kortikosteroidne terapije jednostavno doveo do potrebe da se u terapiju ovog oboljenja uvedu druge, alternativne metode, nesteroidnim agensima koji su omogućavali čak i dugotrajno lečenje bolesnika sa hroničnom formom bolesti a da se pritom izbegne neželjeni efekat steroida na metabolizam, glikoregulaciju, povećanje telesne težine, osteoporozu, kušingoidni izgled i slično [1].

U **Tabeli 1** navedena je generalna klasifikacija mogućnih terapijskih agenasa. Za svaki od njih navedeni su mehanizmi dejstva, doze, kao i poseban monitoring koji opisani terapijski režimi zahtevaju.

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koji finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Summary

Introduction. Corticosteroid therapy used to be considered a common treatment for sarcoidosis patients. **Discussion and Review of Literature.** It is known that corticosteroids have many side effects, and that knowledge called for other possible treatments, non-steroidal agents that would allow prolonged treatment of chronic sarcoidosis and avoid side effects of steroids on metabolism, glycoregulation, increase in body weight, osteoporosis, Cushing syndrome etc. There is a wide range of medications that can offer alternative to corticosteroid therapy. So far, none of the agents has been absolutely perfect. **Conclusion.** Therefore, it can be concluded that every clinician should choose the best possible treatment for each sarcoidosis patient.

Key words: Sarcoidosis; Drug Therapy; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Glucocorticoids; Drug Toxicity; Teratogens; Carcinogens

U daljem radu opisaćemo detaljnije svaki od navedenih terapijskih agenasa prema kategorijama.

Antiinflamatorna terapija

Pedesetih godina prošlog veka terapija kortikosteroidima jasno je pokazala dramatično poboljšanje simptoma kod bolesnika sa sistemskom sarkoidozom. Godine 1967. G. James i saradnici objavili su studiju o efektima kortikosteroidne terapije; ovde su efekti kortikosteroida poređeni sa efektima fenilbutazona i placeba. Jasno se izdvaja razlika između steroida i placeba u navedenoj studiji u korist steroidne terapije, naravno. Međutim, studija nije bila u mogućnosti da jasno diferencira različitost terapijskog odgovora između fenilbutazona i kortikosteroida. Dominantni su bili simptomi u vezi sa respiratornim sistemom, kao i bol u zglobovima. Poboljšanje respiratornih simptoma zasnivalo se na poboljšanju nalaza na radiografiji grudnog koša, što je jedan od nedostataka navedene studije. Poboljšanje simptoma u vezi sa bolom u zglobovima pod fenilbutazonom bilo je evidentno, te je ovo bila prva jasna identifikacija efekta

Skraćenice

| | |
|-------|------------------------------|
| TNF | – faktor nekroze tumora |
| DHODH | – dehidrorotat dehidrogenaze |
| AST | – aspartat-aminotransferaza |
| ALT | – alanin-aminotransferaza |

nesteroidne terapije sarkoidoze. Opisan je slučaj bolesnika sa Lofgrenovim sindromom, i bolom u nogama, krajnje intenzivnim. U ovom slučaju mirovanje i upotreba nesteroidne terapije može biti efikasna.

Fenilbutazon se više ne koristi u praksi zbog toksičnosti (hematološki efekti). Drugi nesteroidni agensi su veoma dostupni za široku i svakodnevnu upotrebu; tu spadaju ibuprofen i naprosin. Uobičajena doza naprosina je 225–500 mg jednom dnevno. Toksični efekti se mogu manifestovati krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta, perifernim edemima i retko bubrežnom insuficijencijom [2–4].

Antimikrobna terapija*Antimalarijska terapija*

Antiinflamatorni efekti antimalarijskih terapijskih agensa uočeni su po uvođenju ovih lekova u terapiju malarije. Hlorokin je prvi od antimalarijskih terapeutika uveden u terapiju reumatoidnog artritisa i lupusa eritematozusa. Zbog njegove oftalmološke toksičnosti ubrzo je zamenjen hidrohlorokinom, mada postoje mišljenja nekih kliničara da nije tako efikasan kao hlorokin [5]. Toksičnost je kumulativna i obično reverzibilna. U jednoj studiji toksični efekti hidrokshlorokina koji su doveli do značajnih gastrointestinalnih komplikacija zahtevajući obustavu terapije, bili su značajno učestaliji, čak dva puta češći nego pri upotrebi methotreksata ili azatioprina [6].

U osnovi antiinflamatornog dejstva ove terapije leži inhibicija oslobađanja citokina iz alveolarnih makrofaga. Ovo uključuje i oslobađanje faktora nekroze tumora (TNF) mada i drugi citokini mogu biti inhibirani dejstvom ovih lekova [7]. Efekat inhibicije oslobađanja citokina zavisi od doze – zbog ovoga je opisana terapija efikasnija tamo gde je i kumulacija leka intenzivnija, na primer u koži.

Najčešća terapijska indikacija za primenu antimalarijskih lekova jeste upravo hronična plućna i sarkoidoza kože [8]. U randomiziranoj studiji o hroničnoj plućnoj sarkoidozi [9], svi bolesnici inicijalno su tretirani viskim dozama hlorokina (750 mg dnevno), što je dalo povoljan klinički odgovor. Bolesnici su nakon ovih visokih doza podeljeni u dve grupe, tako da je prva primala niske doze od 250 mg dnevno ili su bili bez terapije. Svi bolesnici sa sarkoidozom iz grupe koja je bila tretirana morbozatskim dozama hlorokuina na kraju studije imala je značajno manji broj kliničkih recidiva bolesti odnosno nizak procenat pogoršanja.

Radovi o povoljnom efektu hidrokshlorokina na hiperkalcemiju unose novine u terapiju antimalaricima. Kod pacijenata sa hiperkalcemijom ili nefrolitijazom, hidrokshlorokin može biti zaista

efikasan. Jedini toksični efekat ove terapije za duži vremenski period je oftalmotoksičnost. Pacijent može biti na ovoj terapiji godinama ali je nepohodan oftalmološki pregled pre početka terapije.

Tetraciklini

Radovi o upotrebi minociklina i doksciklina u terapiji hronične kožne sarkoidoze značajno su povećali interesovanje za korišćenje. Mehanizmi dejstva tetraciklina na tok sarkoidoze još uvek su predmet diskusije. Postoji hipoteza o *Propionibacter acnes* kao uzročniku sarkoidoze. Tetraciklini imaju izuzetan antimikrobni efekt na *P. acnes*, međutim i drugi antibiotici kao što je klindamicin imaju odličan antimikrobni efekat na *P. acnes* ali nemaju efekta u terapiji sarkoidoze.

Još jedno od mogućih objašnjenja o uspešnoj primeni tetraciklina u terapiji sarkoidoze, jeste i njihov uticaj na imunološki odgovor. Ovi lekovi imaju supresorni efekat na T-limfocite i makrofage [10]. Imunološke osobine minociklina korišćene su u terapiji bolesnika sa sklerodermom [11].

Gastrointestinalni efekat, pre svega mučnina, najveća je prepreka u dugotrajnoj terapiji tetraciklinima pre svega minociklinom. Minociklin može takođe izazvati i autoimunu reakciju, mada se ova vrsta reakcije pre vida tokom terapije doksciklinom nego minociklinom [12].

Procenat poboljšanja kod bolesnika sa sarkoidozom tokom terapije tetraciklinima i dalje je dosta nejasno definisan. Jedna od pogodnosti ove terapije je sigurno i niska cena ovih preparata.

Citostatici u terapiji sarkoidoze*Metotreksat*

Među lekovima koji se najčešće koriste umesto kortikosteroida, odnosno prednizona, u terapiji sarkoidoze metotreksat je najčešće primenjivan. Ovaj lek pokazuje svoje veoma povoljne efekte u terapiji bolesnika sa hroničnom formom bolesti koja nema adekvatan odgovor na prethodno primenjenu terapiju pronizonom, ili bolesnika koji ne mogu da tolerišu prateće efekte kortikosteroidne terapije. Metotreksat se u terapiji sarkoidoze može koristiti samostalno ili kao terapijski agens koji “štedi”, odnosno smanjuje, potrebne doze pronizona u lečenju pojedinih kliničkih formi sarkoidoze [13]. Metotreksat spada u grupu antimetabolita koji se koriste u terapiji pojedinih malignih bolesti, psorijaze i reumatoidnog artritisa odraslih, kao i Kronove bolesti, inflamatornog oboljenja želudca, Vegenerove granulomatoze i reumatske polimilagije. Tkiva sa izraženom aktivnom proliferacijom kao maligna tkiva, kostna srž, usna ili intestinalna mukoza, ćelije mokraćne bešike, generalno su značajno osetljivije na efekte metotreksata. Metotreksat ima i imunosupresivne efekte, najverovatnije delimično zbog njegovog inhibitorynog dejstva na limfocitnu multiplikaciju [14].

Precizni mehanizam dejstva metotreksata u terapiji sarkoidoze i ostalih imunoloških oboljenja

Tabela 1. Terapija sarkoidoze – modaliteti
Table 1. Treatment of sarcoidosis – Modalities

| Kategorija leka <i>Drug category</i> | Naziv leka <i>Drug name</i> | Uobičajena doza <i>Common dose</i> | Specijalno praćenje <i>Special monitoring</i> |
|---|--------------------------------|---|--|
| Antiinflatorna terapija <i>Anti-inflammatory therapy</i> | <i>Prednisone</i> | 5–40 mg | Osteoporoza (prevencija) <i>Osteoporosis (prevention)</i> |
| | <i>Naprosyn</i> | 225–500 mg | |
| Antimikrobna terapija <i>Anti-microbial therapy</i> | <i>Hydroxychloroquine</i> | 200–400 mg | Očni pregled na 6–12 meseci <i>Eye check up in 6-12 months</i> |
| | <i>Minocycline</i> | 100–200 mg | |
| Citostatska terapija <i>Cytostatic therapy</i> | <i>Methotrexate</i> | 10–15 mg nedeljno/ <i>a week</i> | KKS, kontrola jetre i bubrežne funkcije na 1-2 meseca/ <i>Complete blood count, liver and renal function check up in 6-12 months</i> |
| | <i>Azathioprine</i> | 50–200 mg dnevno/ <i>a day</i> | Isto/ <i>The same</i> |
| | <i>Leflunamide</i> | 10–20 mg dnevno/ <i>a day</i> | Isto/ <i>The same</i> |
| | <i>Cyclophosphamide</i> | 50–150 mg oralno/ <i>orally</i> 24 h ili 500–2000 mg i.v. na 2–4 nedelje/ <i>in 2-4 weeks</i> | Isto/ <i>The same</i> |
| Modulatori citokina <i>Cytokine modulators</i> | <i>Pentoxiphylline</i> | 200–400 mg dnevno/ <i>a day</i> | |
| | <i>Thalidomide</i> | 50–200 mg dnevno/ <i>a day</i> | Test na trudnoću/ <i>Pregnancy test</i> |
| | <i>Infliximab</i> | 3–5 mg/kg inicijalno, i druge nedelje, potom na 4–8 nedelja/ <i>Initially and in the second week, then in 4-8 weeks</i> | PPD obavezan pre početka terapije/ <i>PPD must be done before therapy is initiated</i> |

nije definitivno osvetljen. Metotreksat deluje kao inhibitor rasta i funkcije različitih ćelijskih populacija te kao specifičan modulator citokina i njihove produkcije i proliferacije fibroblasta [15,16]. Niske doze metotreksata deluju supresivno na oslobađanje TNF iz alveolarnih makrofaga kao i na postojeći limfocitarni alveolitis u studiji Baughmana i Lower na 12 ispitivanih bolesnika sa aktivnom plućnom sarkoidozom [17].

Toksični efekti metotreksata u zavisnosti su od učestalosti primenjene terapije i korišćene doze, mada se ponekad mogu uočiti bez obzira na dozu leka. Toksični efekti metotreksata mogu se ispoljiti bilo kada tokom terapije. Ovo je značajan razlog zašto bolesnike na terapiji metotreksatom treba redovno kontrolisati u smislu prevencije neželjenih efekata. Ukoliko se rano otkriju neželjeni efekti u vezi sa terapijom metotreksatom, uglavnom su reverzibilni. Toksični efekti koji zahtevaju obustavu terapije opisani su u 3–15% pacijenata na oralnoj terapiji. Efekti definitivno zavise od doze. *Pro vitae* rizični toksični efekti metotreksata su retki, manje od 1% [18,19].

Najčešći toksični efekti metotreksata podrazumevaju ulcerozni stomatitis, leukopeniju, osećaj mučnine kao i teškoće sa varenjem. Često opisivane prapratne pojave terapije metotreksatom su: osećaj slabosti i zamora, te povećana osetljivost na infekcije. Navedeni neželjeni efekti mogu se svesti na minimum dodatkom folne kiseline u dozi od 1 mg dnevno [20].

Najozbiljnija komplikacija terapije metotreksatom jeste njegova hepatotoksičnost. Ova komplika-

cija ponekad može biti ireverzibilna. Rizik se naravno povećava sa prethodno postojećim oštećenjem jetre koje pacijent može imati pre terapije metotreksatom. Rizik od pojave hepatotoksičnih efekata povećavaju i postojanje dijabetesa melitusa, upotreba alkohola i prekomerna telesna težina. Hepatotoksični efekti metotreksata povećavaju se sa kumulativnom dozom od preko 5 g ili postojećim oboljenjem bubrega, odnosno bubrežnom insuficijencijom. Serumske transaminaze (AST i ALT) potrebno je kontrolisati svakih 6–8 nedelja tokom terapije. Umereno povećanje AST-a i ALT-a može se primetiti kod u proseku 30% bolesnika tokom terapije metotreksatom. Kod ovih bolesnika najčešće nije potrebno prekidati terapiju, jer se povišene transaminaze spontano normalizuju. Neki bolesnici ipak zahtevaju sniženje doze metotreksata [21].

Neophodno je naglasiti činjenicu u vezi sa povećanjem vrednosti serumskih transaminaza kod bolesnika sa sarkoidozom: a to je da se prvo pre započinjanja ove terapije, isključujući sarkoidozu jetre kao mogući uzrok povećanja transaminaza. Poznata je činjenica da sarkoidoza kao multisistemsko oboljenje može zahvatiti i jetru, što se manifestuje i porastom jetrinih enzima u serumu [21,22].

U studiji Baughmana i saradnika [21] analizirano je 65 bolesnika lečenih metotreksatom u prosečnom trajanju terapije od oko 8 godina. Moguće oštećenje jetre izazvano metotreksatom uočeno je kod 14 bolesnika. Kod ovih bolesnika dalja terapija je obustavljena; među njima nije bilo bolesnika sa poslednjim stadijumom ciroze jetre ili sličnim komplikacijama uzrokovanim upotrebom meto-

treksata. U navedenoj studiji biopsijom je dokazana kod 47 bolesnika sarkoidoza jetre. Biopsija jetre kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom na terapiji metotreksatom, preporuka je Američkog reumatološkog koledža (*American College of Rheumatology*), kako bi se pratili eventualni toksični efekti terapije kod ovih bolesnika. Navedene smernice ne mogu se međutim doslovno primeniti kod bolesnika sa sarkoidozom. Jedna od mogućnosti za kontrolu hepatotoksičnosti kod bolesnika tretiranih metotreksatom je evaluacija posle 1-1,5 g kumulativne doze [23].

Ukoliko se terapija u ovom slučaju ukida, neophodno je dalje pratiti ove bolesnike u smislu očekivanih recidiva sarkoidoze. Ukoliko do recidiva ne dođe, nije potrebno dalje primenjivati terapiju metotreksatom a takođe se ne indikuje biopsija jetre. Ukoliko dođe do recidiva sarkoidoze po obustavi terapije metotreksatom, neophodno je nastaviti terapiju a biopsija jetre tada je indikovana u smislu da se tačno proceni koliko je sigurno dalje nastaviti ovu terapiju.

Oštećenje bubrežne funkcije kao i terapija slabim organskim kiselinama, koje se takođe eliminišu tubularnom sekrecijom, može značajno povećati nivo metotreksata u serumu, na taj način smanjujući efektivni klirens metotreksata. Klirens kreatinina < 50 ml/min zahteva obazrivo doziranja metotreksata. Dalji monitoring ogleđa se, pre svega, u praćenju nivoa leukocita u perifernoj krvi kao i simptoma tipa muke, gađenja i povraćanja kod ovih bolesnika. Savetuje se ne koristiti terapiju metotreksatom kod bolesnika čiji je kreatinin klirens niži od 20 ml/min.

Kao i tokom terapije mnogim drugim imunosupresivnim agensima, terapija metotreksatom može uzrokovati supresivne efekte na kostnu srž. Ozbiljne komplikacije u smislu pancitopenije kod bolesnika na terapiji metotreksatom srećom su veoma retke. Citotoksični efekti na kostnu srž, znatno su izraženiji kod bolesnika sa udruženom renalnom insuficijencijom, prethodno postojećom anemijom, upotrebom nesteroidnih antireumatika, niskim serumskim folatima [19,24,25].

Ponekad je teško razdvojiti toksične efekte terapije metotreksatom na kostnu srž od efekata koje sarkoidoza može imati sa manifestacijom u kostnoj srži [26,52,53]. Prevalencija hematoloških formi sarkoidoze sa afekcijom kostne srži varira. U studiji na 76 ispitanih bolesnika [26], uglavnom crne populacije u Americi, 80% je imalo jedan ili više hematoloških poremećaja. Najčešća od komplikacija bila je limfopenija, mada su neki bolesnici imali i ozbiljnu anemiju ili neutropeniju. Oko 5% bolesnika zahtevalo je zbog ovoga redukciju doze metotreksata na samom početku ili kasnije tokom terapije. Najinteresantniji deo opisane studije odnosi se na bolesnike sa sarkoidozom kod kojih je pod metotreksatom došlo do značajnog poboljšanja anemije ili povećanja broja leukocita. Kompletnu krvnu sliku potrebno je kontrolisati kod ovih bolesnika na svakih 4-8 nedelja tokom terapije.

Glavobolje, dvoslike, afazija, hemipareza, čak i konvulzije, mogu se javiti u bilo kom momentu tokom terapije metotreksatom. Nažalost i simptomi

sarkoidoze su toliko raznovrsni u svojim manifestacijama da mogu biti predstavljeni svakim od navedenih stanja. Zbog toga je vrlo važno jasno izdvojiti simptome na primer neurosarkoidoze, za koju se navedene manifestacije vezuju, od toksičnih efekata metotreksata [27].

Indikacije za započinjanje terapije metotreksatom kod sarkoidoze u zavisnosti su od raširenosti same sarkoidoze, odnosno zahvaćenosti organa, kao i kliničkih simptoma i znakova bolesti. Većina studija navodi pozitivne efekte metotreksata koji koristi kao terapijski agens u smislu da se smanji doza kortikosteroida neophodna za kontrolu hronične bolesti. Neophodno je istaći da se pozitivni terapijski efekti metotreksata uočavaju tek sa kumulativnom dozom, odnosno posle trajanja terapije od najmanje 6 nedelja. Pozitivan odgovor na terapiju metotreksatom opisan je u brojnim studijama i varira 60-80% bolesnika [28].

Azatioprin u terapiji sarkoidoze

Azatioprin je još jedan citotoksični agens koji se koristi u terapiji sarkoidoze. Do sada je korišćen u terapiji brojnih hroničnih inflamatornih imunoboljenja kao što su lupusni nefritis, Kronova bolest i reumatoidni artritis. Mada mu je toksičnost slična toksičnosti metotreksata azatioprin se smatra značajno potentnijim imunosupresivnim agensom u terapiji mnogih oboljenja uzrokovanih poremećajem imunodgovora.

Najveće ograničenje u terapiji azatioprinom predstavlja njegova potencijalna kancerogenost. Studije Mullera-Quernheima i saradnika demonstriraju suprimirajuće efekte azatioprina na povećanje vrednosti TNF iz alveolarnih makrofaga kod bolesnika sa aktivnom sarkoidozom [29].

Preporučena doza azatioprina je 2-3 mg/kg. Bolesnici sa deficitom metil-transferaze imaju značajno povećan rizik za razvoj neutropenije tokom terapije azatioprinom [30].

Savetuje se obavezno praćenje kompletne krvne slike, odnosno leukocita, i to svaka dva-tri meseca kod bolesnika na redovnoj terapiji azatioprinom [31]. Osećaj mučnine i zamora česta je pojava tokom terapije azatioprinom. U kontrolisanoj studiji, koja je imala za cilj da dâ komparativno efekte terapije azatioprinom i metotreksatom kod bolesnika sa sarkoidozom, azatioprin je bio signifikantno češće udružen sa neželjenim efektima od strane gastrointestinalnog sistema [32]. U literaturi koja se bavi problematikom transplantacije organa, kod bolesnika na azatioprinu uočen je značajno povećan rizik od pojave maligniteta. U literaturi koja opisuje prateće studije bolesnika na ovoj terapiji, ali bez prethodne transplantacije organa, nije bilo povećanog rizika od razvoja maligniteta iako su ovi bolesnici bili pod terapijom azatioprinom tokom nekoliko godina. U kontrolisanoj studiji kod bolesnika na azatioprinu (bolesnici sa multiplom sklerozom) nije bilo povećanog rizika od razvoja maligniteta, bolesnici su bilo praćeni tokom 10 godina [33].

U terapiji bolesnika sa sarkoidozom, azatioprin ima različitu efikasnost. U studiji Mullera-Quernchima i saradnika opisano je 11 bolesnika sa sarkoidozom koji su imali povoljan odgovor na datu terapiju; samo kod 3 opisan je recidiv bolesti po obustavi terapije [29]. S druge strane, Lewis i saradnici navode povoljan odgovor kod samo 2 od 9 lečenih bolesnika [34]. Ne postoje kontrolisane studije o efikasnosti azatioprina u odnosu na metotreksat kod bolesnika sa hroničnom sarkoidozom. U jednoj studiji o uvećanju udruženom sa sarkoidozom, metotrexat je bio prvi citostatik korišćen u terapiji. Efikasnost ove terapije konstatovana je kod 36 od ukupno 53 bolesnika; bolesnici koji nisu odgovorili na terapiju metotrexatom, nastavili su lečenje azatioprinom (21 bolesnik). Samo 6 bolesnika (29%) iz grupe koja nije imala povoljan terapijski odgovor na metotreksat odgovorila je povoljno na monoterapiju azatioprinom [35].

Leflunomid u terapiji sarkoidoze

Leflunomid je još jedan citostatik sa imunomodulatornim karakteristikama zbog kojih se koristi u terapiji imunoporemećaja. Sam mehanizam dejstva leflunomida bazira se na inhibiciji dehidrorotat-dehidrogenaze (DHODH) enzima mitohondrija koji ima ključnu ulogu u *de novo* sintezi pirimidin-ribonukleotid-uridin monofosfataze (rUMP) [36].

Toksični efekti leflunomida veoma su slični metotreksatu, uključujući ovde i supresivni efekat na kostnu srž kao i osećaj mučnine. Toksični hepatitis kao komplikacija terapije leflunomidom najčešće se javlja ukoliko je terapija udružena sa drugim hepatotoksičnim agensima tipa metotreksata ili itrakonazola. Postoji nekoliko studija o terapiji bolesnika sa sarkoidozom [37]. U jednoj od studija, leflunomid se pokazao efikasan kod 25 od ukupno 32 bolesnika. Procenat pozitivnih odgovora bio je približno jednak kod bolesnika sa očnom formom bolesti (82%) kao i obolelih sa plućnom formom bolesti (75%) [37].

Hlorambucil u terapiji sarkoidoze

Jedna grupa autora objavila je svoje pozitivne rezultate u terapiji hronične sarkoidoze ovim citotoksičnim agensom. Izgleda da je terapija hlorambucilom podjednako efikasan kao i terapija metotreksatom ili azatioprinom. Nažalost, visok je procenat kancerogenih efekata hlorambucila, te se ova terapija ne primenjuje često [38].

Modulatori citokina

Talidomid

Lek je prvobitno korišćen kao sedativ i centralni antiemetik. Povučen je iz upotrebe davno posle izraženih teratogenih efekata. Prvobitno je korišćen i kao antiinflamatorni agens u terapiji lepre, zbog efikasnosti na kožnim lezijama, te je zato i pretežno korišćen terapijski agens u lečenju kožne sarkoidoze [39].

Mehanizam dejstva talidomida u terapiji sarkoidoze još uvek je dosta nejasan. Evidentno je da talidomid suprimira oslobađanje TNF iz alveolarnih makrofaga. Kod bolesnika sa tuberkulozom talidomid suprimira cirkulišuće TNF i udružen je sa kliničkim poboljšanjem na antituberkuloznu terapiju. U terapiji bolesnika sa kožnom sarkoidozom, koji su tretirani talidomidom nije uočeno sniženje nivoa TNF u sarkoidnim lezijama [40].

Izveštaji o efikasnosti talidomida u terapiji sarkoidoze pokazuju pozitivne efekte ove terapije u: kožnoj formi bolesti, plućnoj formi, kao i mišićnoj formi sarkoidoze. Samo jedna studija navodi potpuni izostanak poboljšanja plućne sarkoidoze tokom četvoro-mesečne terapije talidomidom [41].

Teratogeni efekti talidomida osnovna su prepreka njegovom širem korišćenju; pored ovoga sedativni efekat, pojava konstipacije, u zavisnosti od doze, navode se kao značajne smetnje u široj upotrebi ove terapije. Bezbolna periferna neuropatija još jedna je od mogućih komplikacija terapije talidomidom [42]. Komplikacije zavise od doze i vremena korišćene terapije.

Pentoksifilin u terapiji sarkoidoze

Pentoksifilin blokira oslobađanje TNF i ostalih citokina iz alveolarnih makrofaga.

Klinički pentoksifilin se pokazao veoma koristan u terapiji aktivne sarkoidoze. Terapija se međutim nije pokazala efikasnom u hroničnoj formi bolesti, naročito u slučajevima refrakterne sarkoidoze [43].

Anti-TNF agensi u terapiji sarkoidoze

Sve navedeno o terapiji sarkoidoze ukazuje na činjenicu da supresija TNF može imati značajnu ulogu u lečenju sarkoidoze. Do sada su poznata tri anti-TNF agensa koja su prisutna u terapiji imunološki uzrokovanih oboljenja u Sjedinjenim Američkim Državama. To su: antagonist TNF receptora - etanercept i monoklonska antitela kao što su: infliksimab i adalimumab.

Etanercept se nije pokazao koristan u terapiji Kronove bolesti kao što se to pokazao infliksimab, mada je kod nekih bolesnika sa Kronovom bolešću ova terapija morala biti prekinuta zbog toksičnosti [44]. Navedeni anti-TNF agensi pokazali su se veoma uspešni u terapiji nekih drugih inflamatornih oboljenja kao što su: psorijaza, ankilozirajući spondilitis, Bešetova bolest [45].

Etanercept je solubilni TNF receptor, te se kao takav iz cirkulacije vezuje za slobodan TNF i na taj način sprečava vezivanje TNF za ćelijske receptore i njihovu aktivaciju. Infliksimab i adalimumab su monoklonska antitela koja se takođe vezuju za slobodan TNF u cirkulaciji. Infliksimab i adalimumab imaju sposobnost vezivanja i za površinu ćelija koje otpuštaju TNF. Način vezivanja odigrava se preko IgG antitela i može dovesti do ćelijske lize. Ovaj efekat monoklonskih antitela uočen je u tkivu bolesnika sa Kronovom bolešću pod terapijom infliksimabom [46].

Infliksimumab se po prvi put koristi u terapiji refrakterne plućne i kožne sarkoidoze 2001. godine [47]. Od tada niz je objavljenih studija sa pozitivnim efektom infliksimumaba primenjenog u terapiji ne samo plućne i kožne već i hronične sarkoidoze oka, neurosarkoidoze, sarkoidoze gornjih disajnih puteva i mišićne sarkoidoze.

Etanercept se nije pokazao tako uspešnim u terapiji sarkoidoze [48]. Studije sprovedene sa etanerceptom u terapiji hronične sarkoidoze samo potvrđuju istovetnost placebo odgovora i ovog terapijskog agensa u terapiji [49].

Toksični efekti anti-TNF terapije uzrokovani su reakcijom na proteinsku komponentu terapeutika. Etanercept i adalimumab se aplikuju supkutano, te je i reakcija ovde lokalna na mestu aplikacije. Infliksimumab se aplikuje i.v. te se mogu očekivati reakcije tipa anafilakse [45]. Najveći rizik je po-

java granulomatoznih infekcija, naročito tuberkuloze i histoplazmoze. Rizik od pojave tuberkulozne infekcije značajno je veći kod bolesnika koji su tretirani infliksimumabom nego etanerceptom [50]. Podaci o kancerogenim efektima ove terapije još uvek su kontroverzni.

Zaključak

U terapiji hronične sarkoidoze tokom prethodnih godina pojavila se čitava paleta lekova u pokušaju da se nađe alternativa za primenu kortikosteroida u ovoj terapiji. Nijedan lek nije savršen. Ovo nas navodi na zaključak da je i dalje na samom kliničaru (koji najbolje poznaje bolesnika sa sarkoidozom koga kontroliše i prati) da odabere najadekvatniji način lečenja.

Literatura

- Mihailovic-Vucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29(3):459-73.
- James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. *Lancet*. 1967;2(7515):526-8.
- Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Simić-Ogrizović S, Stević R, Stjepanović M, Ilić K, et al. Mystery called sarcoidosis: forty four years follow up of chronic systemic disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140(11-12):768-71.
- Mihailović-Vučinić V, Ignjatović S, Dudvarski-Ilić A, Stjepanović M, Vuković M, Omčikus M, et al. The role of vitamin D in multisystem sarcoidosis. *J Med Biochem* 2012;31(4):339-46.
- Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. *Br J Dermatol*. 1999;140(1):3-7.
- Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1997;14(2):121-30.
- Weber SM, Levitz SM. Chloroquine interferes with lipopolysaccharide-induced TNF-alpha gene expression by a nonlysosomal mechanism. *J Immunol*. 2000;165(3):1534-40.
- Hirsch JG. Experimental treatment with chloroquine. *Am Rev Respir Dis*. 1961;84(5)Pt 2:52-8.
- Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):192-7.
- Kalish RS, Koujak S. Minocycline inhibits antigen processing for presentation to human T cells: additive inhibition with chloroquine at therapeutic concentrations. *Clin Immunol*. 2004;113(3):270-7.
- Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(3):267-9.
- Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline. *Arch Dermatol*. 1997;133(10):1224-30.
- Mihailović-Vucinić V, Videnović-Ivanov J, Gostiljac D, Filipović S, Marić J. Chronic sarcoidosis. *Med Pregl*. 2005;58(Suppl 1):39-43.
- Vucinic-Mihailovic V. What is the future of Methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:470-6.
- Soon SY, Ansari A, Yaneza M, Raof S, Hirst J, Sanderson JD. Experience with the use of low-dose methotrexate for inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):921-6.
- Chan ES, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res*. 2002;4(4):266-73.
- Baughman RP, Lower EE. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1268-71.
- Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17(1):60-6.
- Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(2):513-28.
- Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1994;121(11):833-41.
- Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA, Lower EE, Weber FL Jr. Role of liver function tests in detecting methotrexate-induced liver damage in sarcoidosis. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):615-20.
- Judson MA. Hepatic, splenic, and gastrointestinal involvement with sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(6):529-41.
- Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax*. 1999;54(8):742-6.
- Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*. 1991;90(6):711-6.
- Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Colović R, Videnović J, Zugić V, Stojić J. Liver and splenic sarcoidosis: diagnostic procedures. *Med Pregl*. 2004;57(9-10):462-6.
- Lower EE, Smith JT, Martelo OJ, Baughman RP. The anemia of sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1988;5(1):51-5.

27. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(2):149-73.
28. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1997;157(16):1864-8.
29. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999;14(5):1117-22.
30. Escousse A, Mousson C, Santana L, Zanetta G, Mounier J, Tanter Y, et al. Azathioprine-induced pancytopenia in homozygous thiopurine methyltransferase-deficient renal transplant recipients: a family study. *Transplant Proc.* 1995;27(2):1739-42.
31. Lamers CB, Griffioen G, van Hogezaand RA, Veenendaal RA. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;230:111-5.
32. McKendry RJ, Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a case-control study of 131 patients. *Arch Intern Med.* 1989;149(3):685-9.
33. Confavreux C, Saddinger P, Grimaud J, Moreau T, Adelaide P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology.* 1996;46(6):1607-12.
34. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87-92.
35. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21(1):43-8.
36. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 1999;93(3):198-208.
37. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(5):700-2.
38. Kataria YP. Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest.* 1980;78(1):36-43.
39. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):385-94.
40. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol.* 2002;102(3):225-36.
41. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest.* 2002;122(1):227-32.
42. Naafs B, Faber WR. Thalidomide therapy: an open trial. *Int J Dermatol.* 1985;24:131-4.
43. Tong Z, Dai H, Chen B, Abdoh Z, Guzman J, Costabel U. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. *Chest.* 2003;124(4):1526-32.
44. Baughman RP, Iannuzzi M. Tumour necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy. *BioDrugs.* 2003;17(6):425-31.
45. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.
46. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2003;124(7):1774-85.
47. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(1):70-4.
48. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2003;124(1):177-85.
49. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest.* 2005;128(2):1062-47.
50. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB, et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1279-82.
- Rad je primljen 28. II 2013.
Recenziran 9. III 2013.
Prihvaćen za štampu 14. III 2013.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Supl 1):60-66.

Klinički centar Srbije, Beograd
 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma¹
 Klinika za pulmologiju²

UDK 616.71-007.233-07
 UDK 616-002.7-006
 DOI: 10.2298/MPNS13S1067B

KLINIČKI ZNAČAJ OSTEODENZITOMETRIJE KOD PACIJENATA SA SARKOIDOZOM

CLINICAL SIGNIFICANCE OF OSTEODENSITOMETRY IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

Ivana BOŽIĆ¹, Svetozar DAMJANOVIĆ¹, Đuro MACUT¹ i Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ²

Sažetak

Uvod. Sarkoidoza je hronično multisistemsko inflamatorno oboljenje koje najčešće zahvata pluća. Iako je kost retko direktno zahvaćena sarkoidozom, oboleli, nezavisno od promena na kostima, imaju visok rizik za nastanak osteoporoze. Do osteoporoze u sarkoidozi dolazi i zbog same bolesti, ali i tokom njenog lečenja. **Osteodenzitometrija.** Osteodenzitometrija je zlatni standard za dijagnozu osteoporoze a bazira se na merenju mineralne gustine kostiju. Jedan od glavnih nedostataka osteodenzitometrije, kao metode za procenu postojanja osteoporoze, jeste nemogućnost određivanja mikroarhitekture kostiju koja značajno doprinosi samoj čvrstini kostiju. **Mineralna koštana gustina kod bolesnika sa sarkoidozom.** Pokazano je da kod novo-dijagnostikovanih, nelečenih bolesnika sa sarkoidozom, i pored normalne ili nisko-normalne mineralne gustine kostiju, postoji povećano koštano remodelovanje. To ukazuje da je smanjena čvrstina kostiju u sarkoidozi posledica mehanizama koji dominantno utiču na mikroarhitekturu kosti, a istovremeno nemaju značajnijeg efekta na koštano masu. **Frakture kičmenih pršljenova i njihovo otkrivanje kod pacijenata sa sarkoidozom.** Normalna mineralna gustina kostiju kod pacijenata sa sarkoidozom ne isključuje mogućnost postojanja koštanih fraktura, pre svega kičmenih pršljenova. Aparati za osteodenzitometriju omogućavaju relativno lako otkrivanje fraktura pršljenova kod pacijenata sa sarkoidozom. **Zaključak.** Osteodenzitometrija se preporučuje kod svakog bolesnika sa sarkoidozom, i inicijalno, i tokom praćenja i lečenja bolesnika. Čak i ukoliko je osteodenzitometrijski nalaz uredan, kod ovih pacijenata se ne sme prevideti mogućnost postojanja fraktura kičmenih pršljenova.

Cljučne reči: Sarkoidoza; Osteoporoza; Osteodenzitometrija; Koštano remodelovanje; Frakture kičmenih pršljenova

Uvod

Sarkoidoza je hronično multisistemsko inflamatorno oboljenje nepoznate etiologije koje karakteriše pojava nekazeinifikujućih granuloma u različitim organima, pre svega u plućima. Kod malog broja pacijenata (1–13% prema različitim studijama) sarkoidni granulomi se mogu javiti i u kostima [1–3]. Koštano sarkoidozu karakterišu bilateralni, osteolitički, kortikalni granulomi koji se mogu javiti i u aksijalnom i u apendikularnom ske-

Summary

Introduction. Sarcoidosis is a chronic, multi-organ, inflammatory disease which predominantly affects the lungs. Although direct osseous involvement in sarcoidosis is rare, patients with this disease, regardless of the presence of osseous lesions, are at a great risk of developing osteoporosis. Osteoporosis is a consequence of the disease itself, as well as of its treatment. **Osteodensitometry.** Osteodensitometry is the gold standard for osteoporosis diagnosis, and it is based on the assessment of the bone mineral density. One of the main drawbacks of osteodensitometry as a method for osteoporosis verification is its inability to determine bone micro-architectonics, which is a significant element of bone strength. **Mineral Bone Density in Patients with Sarcoidosis.** It has been shown that newly diagnosed, yet untreated patients with sarcoidosis have rapid bone remodeling, although their mineral bone density is normal or low to normal. This suggests that the low bone strength in patients with sarcoidosis is a consequence of mechanisms that predominantly disturb the bone micro-architectonics, but they do not have a significant effect on the bone mineral density at the same time. **Vertebral Fractures and their Diagnosis in Patients with Sarcoidosis.** Normal bone mineral density in patients with sarcoidosis does not preclude skeletal fractures, primarily vertebral fractures. Osteodensitometry devices allow a relatively easy detection of vertebral fractures in patients with sarcoidosis. **Conclusion.** Osteodensitometry is recommended in every patient with sarcoidosis initially as well as during the follow up and treatment. Even if osteodensitometry is normal, the possibility of vertebral fractures should not be overlooked in these patients.

Key words: Sarcoidosis; Osteoporosis; Osteodensitometry; Bone remodeling; Vertebral fractures

letu, ali su najčešće zahvaćene male kosti šaka i stopala [2,4]. Iako je skelet retko direktno zahvaćen bolešću, kod pacijenata sa sarkoidozom postoji više faktora, koji i u odsustvu sarkoidnih koštanih granuloma mogu da dovedu do poremećaja koštanog metabolizma i osteoporoze. Osteoporoza je bolest koštanog skeleta koju karakterišu smanjena čvrstina kostiju i povećan rizik za nastanak fraktura [5]. Čvrstina kostiju je određena količinom koštane mase (stepenom mineralizacije po jedinici površine kosti) i kvalitetom koštane mase

Skraćenice

| | |
|-------|--|
| GC | – glikokortikoid |
| DXA | – <i>Dual energy X-ray</i> |
| BMD | – <i>Bone mineral density</i> |
| SD | – standardna devijacija |
| SZO | – Svetska zdravstvena organizacija |
| OPG | – osteoprotegerin |
| ACE | – angiotenzin-konvertujući enzim |
| RANKL | – <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> |
| GIO | – glukokortikoidi indukovane osteoporoze |
| VFA | – <i>Vertebral Fracture Assesment</i> |

odnosno mikroarhitekturom kosti [6]. Poremećaj bilo koje od ove dve komponente koštane čvrstine će dovesti do povećanja koštane fragilnosti i sklonosti ka frakturama. Najznačajniji faktori koji kod pacijenata sa sarkoidozom povećavaju rizik za nastanak osteoporoze su: poremećaj metabolizma kalcijuma zbog hiperprodukcije kalcitriola [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] u makrofagima, povećana produkcija citokina u sklopu hroničnog inflamatornog procesa, i lečenje glukokortikoidima (GC) [7]. Dodatno kod ovih pacijenata često postoje i opšti faktori rizika za nastanak osteoporoze, kao što su: niska telesna masa, smanjena fizička aktivnost, hipogonadizam, menopauza, pušenje, komorbiditeti i genetsko opterećenje.

Osteodenzitometrija

Osteodenzitometrija (engl. *Dual energy X-ray absorption-DXA*) dijagnostička je procedura koja predstavlja zlatni standard za procenu postojanja osteoporoze, a koja se bazira na merenju mineralne gustine kostiju (engl. *Bone mineral density-BMD*) pre svega na nivou vrata butne kosti i lumbalne kičme [8]. Prema utvrđenim standardima, vrednost BMD-a klasifikuje se u odgovarajuće T, odnosno Z-skorove. Pri tome, T-skor označava standardnu devijaciju (SD) mineralne koštane gustine ispitivane osobe u odnosu na pik koštane gustine zdrave, mlade adultne osobe, dok Z skor označava standardnu devijaciju (SD) mineralne koštane gustine ispitivane osobe u odnosu na mineralnu koštanu gustinu zdrave osobe istog pola i starosti [9]. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše osteoporozu kao T-skor $\leq -2,5$; smanjenu mineralnu gustinu kostiju kao $-2,5 < \text{T-skor} < -1$; a normalnu gustinu kostiju kao $\text{T scor} \geq -1$. Međutim, treba imati u vidu da se navedene referentne vrednosti T-skora mogu primeniti samo kod žena u menopauzi i muškaraca starijih od 50 godina [10]. Shodno tome, pri proceni BMD-a kod muškaraca mlađih od 50 godina i žena u reproduktivnom životnom dobu prihvatljivije je koristiti Z-skor i to na sledeći način: Z-skor < -2 označava mineralnu koštanu gustinu koja je niža od očekivane u odnosu na starost i pol, a Z-skor > -2 označava mineralnu koštanu gustinu koja je u nivou očekivane za životno doba i pol. Na osnovu Z-skora formalno se ne može postaviti dijagnoza osteoporoze, već se samo može ukazati na to da li postoji značajno

odstupanje mineralne gustine kostiju bolesnika u odnosu na populaciju iste starosti i pola.

U praksi se često dešava da postoji diskrepanca između kliničkog i osteodenzitometrijskog nalaza, odnosno da bolesnik ima frakture dok DXA nalaz ne pokazuje osteoporozu. Objašnjenje ovog problema nalazi se u činjenici da DXA može da proceni samo koštanu gustinu, tj. kvantitet kosti (stepen mineralizacije kosti po jedinici površine kostiju), dok se njen kvalitet, tj. mikroarhitektura kosti (prostorna distribucija koštane mase i karakteristike ćelijskog i ekstraćelijskog materijala kosti), ne može proceniti uz pomoć DXA. Tako praktično važan element čvrstine kostiju ostaje potpuno neispitan DXA nalazom. Zbog toga, procena rizika za frakture kostiju ne treba da se bazira isključivo na osteodenzitometrijskom nalazu, već od DXA nalaz treba individualno pristupati svakom bolesniku i imati u vidu kliničku sliku, osnovnu bolest, komorbiditete i druge faktore rizika za nastanak osteoporoze [11,12].

Mineralna koštana gustina kod pacijenata sa sarkoidozom

Dosad je objavljen mali broj studija o mineralnoj koštanoj gustini kod pacijenata sa sarkoidozom. Sprovedena ispitivanja su i prema metodologiji i prema dobijenim rezultatima heterogena: mali broj ispitanika, raznolikost po pitanju primene kortikosteroidne terapije i dužine trajanja bolesti, istovremena evaluacija žena pre i posle menopauze, različita metodologija evaluacije mineralne gustine kostiju. U većini studija je pokazano da prethodno nelečeni bolesnici sa sarkoidozom imaju normalnu ili nisko-normalnu mineralnu gustinu kostiju uz tendenciju blagog gubitka gustine trabekularne kosti pri dužem trajanju bolesti [7,13–15]. Jedna od retkih studija koja je sprovedena na većem broju ispitanika pokazala je da se BMD na nivou femura kod obolelih od sarkoidoze ne razlikuje u odnosu na zdravu populaciju, čak i ako su bolesnici prethodno ili u trenutku ispitivanja bili lečeni glukokortikoidima [15]. Istovremeno su ovi bolesnici i pored normalnog BMD-a, imali povećane vrednosti markera koštane resorpcije, čiji su nivoi značajno korelirali sa nivoom angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE). Slični rezultati su ponovljeni i u drugim studijama [7,13].

Može se reći da su navedeni rezultati neočekivani. Naime, kod nelečenih pacijenata bi se najmanje zbog dva patofiziološka procesa u sarkoidozi očekivalo da imaju značajno nižu BMD u odnosu na zdravu populaciju. Pre svega, sarkoidoza predstavlja hroničan inflamatorni proces, a poznato je da hronična inflamacija posredstvom različitih citokina povećava koštani metabolizam i dovodi do povećane resorpcije kostiju [16–20]. Tokom inflamacije citokini na osteoblastima povećavaju ekspresiju *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL), a istovremeno suprimiraju

ekspresiju osteoprotegerina (OPG) i na taj način indukuju diferencijaciju osteoklasta i koštanu resorpciju. Za sada nema podataka o odnosu RANKL/OPG kod pacijenata sa sarkoidozom, ali indirektni pokazatelji ukazuju da je ovaj mehanizam aktivan i u sarkoidozi kao hroničnoj inflamatornoj bolesti [21,22]. Postavlja se pitanje iz kog razloga onda BMD pacijenata sa sarkoidozom nije niža? Pojedini istraživači ovu diskordantnost objašnjavaju potencijalnim dvostrukim efektom nekih citokina. Naime, postoje podaci da neki citokini mogu istovremeno delovati i na diferencijaciju osteoblasta i na diferencijaciju osteoklasta [23]. Ovakvo dvostruko dejstvo citokina na kost bi moglo objasniti normalnu BMD, a istovremeno povećane markere koštanog metabolizma kod pacijenata sa sarkoidozom. Pored toga, vitamin D je važan element i sporna između imuniteta i kostiju. Pokazano je da bolesnici sa sarkoidozom imaju povećan nivo aktivne forme vitamina D-kalcitriola [1,25(OH)₂D], zbog autonomne konverzije 25(OH)D u 1,25(OH)₂D u sarkoidnim granulomima [24,25]. Vitamin D je hormon koji reguliše homeostazu kalcijuma, fosfata i koštanog metabolizma; omogućava adekvatnu funkciju urođenog imuniteta pri uništavanju stranih antigena, sprečava neoangiogenezu i potencira ćelijsku diferencijaciju, između ostalog i osteoblastogenezu i osteoklastogenezu [26–29]. Zbog prekomerne produkcije 1,25(OH)₂D u sarkoidnim granulomima, dolazi do smanjenja resorpcije kalcijuma u bubrezima i istovremenog povećanja resorpcije kalcijuma u crevima i kostima, što bi takođe trebalo da doprinosi nižoj BMD od one koja se, prema studijama, detektuje kod ovih pacijenata [14,24,25,30].

Navedeni podaci pokazuju da i kod glukokortikoidima nelečenih, novo-dijagnostikovanih bolesnika sa sarkoidozom, i pored normalne ili nisko-normalne BMD postoji povećano koštano remodelovanje. Po svemu sudeći, smanjena čvrstina kostiju je u sarkoidozi posledica mehanizama koji dominantno utiču na mikroarhitekturu kosti, a istovremeno nemaju značajnijeg efekta na koštanu masu.

I konačno, terapija glukokortikoidima je jedan od osnovnih razloga zbog kojih su bolesnici sa sarkoidozom u povećanom riziku za nastanak osteoporoze. Poznato je da hronična upotreba GC dovodi do gubitka koštane mase, naročito trabekularne kosti (dominantan tip kosti u kičmenim pršljenovima) kod oko 70% pacijenata i to naročito u prvih tri do šest meseci terapije [31,32]. Rizik za nastanak koštanih frakura zavisi od doze GC. Najmanja doza GC koja predstavlja rizik za nastanak fraktura je 5 mg/dan sa minimalnom upotrebom od 3 meseca [33]. S druge strane, postoje dokazi da intermitentno lečenje glukokortikoidima nema značajnijeg efekta na BMD [34]. Međutim, bilo da se ovi lekovi primenjuju intermitentno ili kontinuirano, rizik za nastanak fraktura se povećava sa povećanjem kumulativne doze primenjenih GC [34]. Postoji više mehanizama nastanka glukokortikoidima indukovane osteoporoze (GIO)

a osnovni je, pre svega, značajno smanjenje koštanog formiranja, odnosno supresija aktivnosti osteoblasta, dok resorpcija kostiju može i ne mora biti povećana [35,36]. Ovo može i biti razlog zbog kojeg GIO tako brzo dovodi do gubitka koštane mase i povećanog rizika za frakture. Drugi mehanizam, koji ima naročite implikacije kod pacijenata obolelih od sarkoidoze, jeste povećana urinarna ekskrecija uz smanjenu intestinalnu apsorpciju kalcijuma [36]. Dodatno, glukokortikoidi suprimuju gonadnu osovinu i uzrokuju funkcionalni hipogonadizam, a njihovi katabolički efekti dovode do smanjenja mišićne mase i koštanog matriksa [36].

Prema preporukama, osteodenzitometrija je obavezna i inicijalno a potom i tokom lečenja, kod svih pacijenata kod kojih se planira primena više od 5mg/dan pronizona (ili njegovog ekvivalenta) duže od 3 meseca [10,32].

Frakture kičmenih pršljenova i njihovo otkrivanje kod pacijenata sa sarkoidozom

Ubrzano koštano remodelovanje koreliše sa povećanom koštanom fragilnošću i time i povećanim rizikom za nastanak fraktura [37–40]. Stoga bi se kod pacijenata sa sarkoidozom očekivala povećana incidencija koštanih fraktura, što je u dosadašnjim ispitivanjima i potvrđeno. Tako je u jednoj od studija tokom četvorogodišnjeg praćenja pacijenata sa sarkoidozom pokazano da se incidencija vertebralnih fraktura značajno povećava (sa 20% na 32%), iako BMD sve vreme ostaje u referentnom opsegu za zdravu populaciju [41]. Ovakvi rezultati nisu neočekivani ako se ima u vidu da normalna BMD verifikovana osteodenzitometrijom ne isključuje mogućnost postojanja fraktura [42–44]. Ukoliko nije sprovedena neka od vizuelizacionih dijagnostičkih procedura frakture kičmenih pršljenova se često klinički, samo na osnovu anamnestičkih podataka i pregleda, mogu prevideti. Velike prospektivne studije su pokazale da se samo jedna od četiri vertebralne frakture klinički prepoznata [45]. Razlozi za slabo kliničko prepoznavanje vertebralnih fraktura su ili odsustvo simptoma ili teškoće u određivanju etiologije simptoma, koja može biti višestruka. Tako se, na primer, procenjuje da manje od 1% epizoda bola u lumbalnom predelu vodi poreklao od vertebralnih fraktura, a većina netraumatskih fraktura (tipičnih za osteoporozu) je bez simptoma [46]. Smanjenje visine bolesnika je jedan od indikatora koji nam može ukazati na postojanje vertebralnih fraktura. Gubitak visine je u izvesnoj meri očekivan tokom starenja zbog kompresije intervertebralnih diskovala i promena u držanju. Međutim smanjenje visine više od 4 cm u odnosu na najvišu postignutu visinu bolesnika u toku života kao i prospektivni gubitak visine više od 2 cm, mogu da ukažu na postojanje vertebralnih fraktura [10,46].

Vertebralne frakture se mogu detektovati različitim vizuelizacionim metodama, a jednu od njih

omogućavaju i noviji osteodenzitometrijski aparati. Naime, VFA (engl. *Vertebral Fracture Assessement*) jeste lateralni snimak kičme visoke rezolucije, koji se može obaviti tokom svakog osteodenzitometrijskog ispitivanja. Iako su čak i radiografski snimci prema kvalitetu značajno superiorniji od VFA, prednosti ove metode su veća brzina snimanja, manja cena i najvažnije, manje zračenje bolesnika u odnosu na klasično radiografsko snimanje. S druge strane, ovom metodom se najbolje može vizuelizovati lumbalna kičma ali je detekcija fraktura torakalne a naročito cervikalne kičme izuzetno teška i često nemoguća. Nažalost, iako se VFA može brzo i lako sprovesti tokom svakog osnovnog osteodenzitometrijskog snimanja, pokazano je da se u praksi retko primenjuje istovremena evaluacija i BMD-a i vertebralnih fraktura [45].

Zbog svega navedenog, kod osoba sa sarkoidozom treba imati u vidu mogućnost postojanja fraktura bez obzira na nalaz BMD-a i s tim u vezi je poželjno uraditi VFA snimak, a potom i druge dijagnostičke procedura (radiografija, magnetna rezonancija) u zavisnosti od kliničke procene. Dodatno, ukoliko je u planu lečenje glukokortikoidi-

ma, preporučuje se radiografski snimak kičme ili VFA pre uvođenja GC, zatim jednom u 6 meseci tokom prve godine primene GC, a kasnije svake 1-2 godine dokle god se GC primenjuju [32].

Zaključak

Bolesnici sa sarkoidozom su u riziku za nastanak osteoporoze i zbog svoje osnovne bolesti i zbog terapije glukokortikoidima. Zbog toga se osteodenzitometrija preporučuje kod svakog bolesnika sa sarkoidozom, i inicijalno i tokom praćenja i lečenja bolesnika. Čak i ukoliko je osteodenzitometrijski nalaz uredan, ne treba isključiti postojanje smanjene čvrstine kostiju i mogućnost za postojanje fraktura, s obzirom da osteodenzitometrija daje procenu samo koštane mase, a ne i kvaliteta kosti. Zbog povećane incidencije koštanih fraktura kod pacijenata sa sarkoidozom (bez obzira na terapiju glukokortikoidima) preporučuje se i sprovođenje *Vertebral Fracture Assessement* snimanja radi procene postojanja vertebralnih fraktura.

Literatura

- Shorr AF, Murphy FT, Gilliland WR, Hnatiuk W. Osseous disease in patients with pulmonary sarcoidosis and musculoskeletal symptoms. *Respir Med.* 2000;94(3):228-32.
- Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):321-30.
- Mihailovic-Vucinic V, Videnovic-Ivanov J, Gostiljac D, Filipovic S, Maric J. Chronic sarcoidosis. *Med Pregl.* 2005;58 (Suppl 1):39-43.
- Shorr AF, Murphy FT, Kelly WF, Kaplan KJ, Gilliland WR, Shapeero LG. Osseous sarcoidosis clinical, radiographic, and therapeutic observations. *J Clin Rheumatol.* 1998;4(4):186-92.
- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001;94(6):569-73.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet.* 2002;359(9319):1761-7.
- Sipahi S, Tuzun S, Ozaras R, Calis HT, Ozaras N, Tuzun F, et al. Bone mineral density in women with sarcoidosis. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(1):48-52.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
- Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference. *J Clin Densitom.* 2008;11(1):75-91.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone.* 2004;34(1):195-202.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581-9.
- Montemurro L, Fraioli P, Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1991;8(1):29-34.
- Rottoli P, Gonnelli S, Silitro S, Zacchei F, Fabbrini D, Gennari C, et al. Alterations in calcium metabolism and bone mineral density in relation to the activity of sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1993;10(2):161-2.
- Heijckmann AC, Huijberts MS, De Vries J, Menheere PP, Van Der Veer E, Kruseman AC, et al. Bone turnover and hip bone mineral density in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2007;24(1):51-8.
- Sahashi K, Ina Y, Takada K, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. Significance of interleukin 6 in patients with sarcoidosis. *Chest.* 1994;106(1):156-60.
- Manolagas SC. The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:194-204.
- Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):2032-42.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(2):253-9.
- Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA.* 2004;292(4):490-5.
- Drent M, van den Berg R, Haenen GR, van den Berg H, Wouters EF, Bast A. NF-kappaB activation in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18(1):50-6.
- Culver DA, Barna BP, Raychaudhuri B, Bonfield TL, Abraham S, Malur A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity is deficient in alveolar macrophages in

pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;30(1):1-5.

23. Franchimont N, Wertz S, Malaise M. Interleukin-6: An osteotropic factor influencing bone formation? *Bone.* 2005;37(5):601-6.

24. Rizzato G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax.* 1998;53(5):425-9.

25. Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(4):474-84.

26. Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(7):707-13.

27. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.

28. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med.* 2009;122(9):793-802.

29. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-27.

30. Vucinic V, Skodric-Trifunovic V, Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(5):297-302.

31. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-26.

32. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):580-93.

33. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr J.* 2006;53(1):27-34.

34. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):208-14.

35. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5681-5.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):67-71.

36. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med.* 2003;163(21):2619-24.

37. Boivin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV, et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4199-205.

38. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int.* 2006;17(3):319-36.

39. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(10):1531-8.

40. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res.* 1997;12(7):1083-91.

41. Heijckmann AC, Drent M, Dumitrescu B, De Vries J, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Wolfenbittel BH, et al. Progressive vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):839-47.

42. Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2250-61.

43. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev.* 2007;28(2):151-64.

44. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1404-9.

45. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res.* 1999;14(1):90-101.

46. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR, et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The study of osteoporotic fractures research group. *J Bone Miner Res.* 1992;7(4):449-56.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet¹

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju²

Klinika za kardiologiju³

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu⁴

Klinika za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava”, Beograd⁵

Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za grudnu hirurgiju⁶

UDK 616.24:615.8

DOI: 10.2298/MPNS13S1072M

REHABILITACIJA PACIJENATA SA INTERSTICIJUMSKIM BOLESTIMA PLUĆA

REHABILITATION TREATMENT IN DISEASES OF THE PULMONARY INTERSTITIUM

Nataša MUJOVIĆ^{1,2}, Nebojša MUJOVIĆ^{1,3}, Vladimir ŽUGIĆ^{1,4}, Ljubica NIKČEVIĆ⁵,
Milan SAVIĆ^{1,6} i Mihailo I. STJEPANOVIĆ⁴

Sažetak

Uvod. Pacijenti sa oboljenjima plućnog intersticijuma pate od širokog spektra upornih simptoma, kao što su umor, otežano disanje i opšte slabosti. **Diskusija i pregled literature.** Do danas, u lečenju ovih bolesnika uglavnom nedostaju specifični nefarmakološki tretmani za smanjenje pomenute simptomatologije. Ipak, pokazalo se da fizički trening poboljšava zdravstveno stanje, kapacitet vežbanja, funkciju skeletnih mišića i smanjuje umor i dispneju kod bolesnika sa hroničnim plućnim ali i srčanim oboljenjima. Ovi simptomi značajno pogoršavaju kvalitet dnevnog života ovih bolesnika. Mehanizmi putem kojih oboljenja plućnog intersticijuma proizvode dispneju razlikuju se u nekim aspektima od onih u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća i uključuju neuromehanička i fiziološka ograničenja, ventilaciono-perfuzioni poremećaj, oštećenja difuzije, cirkulatorna i kardiovaskularna ograničenja, anksioznost, depresiju, kao i skeletnu i ventilacionu mišićnu slabost. Pravovremenom primenom plućne rehabilitacije verovatno će se poboljšati neki od ovih faktora, posebno kardiovaskularne performanse, mišićna snaga i poremećaji raspoloženja. **Zaključak.** Disfunkcija perifernih i respiratornih mišića može da doprinese smanjenju tolerancije pri vežbanju, bilo zbog sistemskih manifestacija osnovne bolesti, neželjenih terapijskih efekata ili dekonicioniranosti bolesnika.

Ključne reči: Intersticijska bolest pluća; Rehabilitacija; Znaci i simptomi; Fizička aktivnost; Kvalitet života; Fizička izdržljivost; Testovi respiratorne funkcije

Uvod

U današnje vreme već je dobro poznata i naučno potvrđena korist plućne rehabilitacije, naročito kod hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) i zbog toga je ona danas obavezan deo u lečenju ovih bolesnika. Međutim, da li i osobe sa intersticijumskim bolestima pluća imaju toliku korist, manje je poznato. Intersticijumске bolesti pluća (IBP) imaju hronični progresivni poremećaj sa lošom prognozom, a kao najčešći simptomi javljaju se progresivna dispneja, često praćena neproduktivnim, suvim kašljem, kao i intolerancija na napor. Dispneja i fizičko ograničenje dovodi do poteškoća u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i glavni su krivci za pogoršanje kvaliteta života. Lečenje ovih bolesnika je ograničeno i konvencionalna farmakoterapija nije uverljivo dokazala da poboljšava morbiditet, fiziološke ili radiološke znake težine bolesti, kvalitet života ili preživljavanje. U lečenju ovih bolesnika uglavnom nedostaju specifični nefarmakološki tretmani koji smanjuju pomenute simptome. Iako je mnogo puta dokazano da fizički trening poboljšava zdravstveno sta-

Summary

Introduction. Patients with interstitial lung disease suffer from a wide range of persistent symptoms, such as fatigue, shortness of breath and general weakness. **Discussion and Review of Literature.** So far, there have scarcely been any specific non-pharmacological treatments to reduce the above mentioned symptoms in the treatment of these patients. However, it has been shown that physical exercise improves health status, exercise capacity, skeletal muscle function and reduces fatigue and dyspnea in patients with chronic lung and heart diseases. These symptoms significantly deteriorate the quality of daily life in these patients. The mechanisms by which dyspnea is produced by interstitial lung diseases differ in some aspects from those of chronic obstructive pulmonary diseases and they include neuromechanical and physiological limitations, ventilatory-perfusion disorder, damaged diffusion, circulatory and cardiovascular limitations, anxiety, depression, as well as ventilating and skeletal muscle weakness. Early initiation of pulmonary rehabilitation is likely to improve several of these factors, particularly cardiovascular performance, muscular strength and mood disorders. **Conclusion.** Dysfunction of peripheral and respiratory muscles may contribute to a decrease in exercise tolerance due to systemic manifestations of disease, unwanted therapeutic effects or deconditioning of patients.

Key words: Lung Diseases, Interstitial; Rehabilitation; Signs and Symptoms; Exercise; Quality of Life; Physical Endurance; Respiratory Function Tests

Skraćenice

| | |
|-----------------|--------------------------------------|
| HOBP | – hronična opstruktivna bolest pluća |
| IBP | – intersticijske bolesti pluća |
| V/Q | – odnos ventilacije i perfuzije |
| pO ₂ | – parcijalni pritisak kiseonika |

nje, kapacitet vežbanja, funkciju skeletnih mišića i smanjuje umor i dispneju kod bolesnika sa hroničnim plućnim ali i srčanim oboljenjima.

Mehanizam intolerancije napora u intersticijskim bolestima pluća

Pacijenti sa intersticijskim bolestima pluća u mirovanju imaju plitko i ubrzano disanje, koje se pogoršava pri naporu [1–3]. Smatra se da su povećana respiratorna frekvencija i mali volumen mirnog disanja kod ovih bolesnika posledica povećanog elastičnog opterećenja u inspirijumu, koje nastaje da bi se smanjile ukupne sile u respiratornom sistemu, potrebne za održavanje ventilacije u rigidnom plućnom tkivu. Brzo i plitko disanje je više izraženo kod pacijenata sa težim oblicima bolesti [3]. Međutim, i pored abnormalnog načina disanja, smatra se da poremećaj plućne mehanike nije glavni razlog loše tolerancije napora kod IBP [4]. Dodavanje kiseonika i povećanje mrtvog prostora tokom izvođenja testa opterećenja, ovim bolesnicima, poboljšani su i podnošenje napora i minutna ventilacija [5]. Ovo ukazuje na to da, kod bolesnika sa IBP, drugi faktori više utiču na ograničenje maksimalnog fizičkog napora nego ventilaciona mehanika.

Poremećaji razmene gasova u plućima i plućna cirkulacija takođe imaju važnu ulogu u nastanku intolerancije napora kod ovih bolesnika. Poremećaj gasne razmene nastaje kao posledica destrukcije plućne kapilarne mreže ili zadebljanja alveolarno-kapilarne membrane, što dovodi do poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije (V/Q), smanjene difuzije kiseonika i smanjenog parcijalnog pritiska kiseonika (pO₂) u plućnoj venskoj krvi [6]. Poremećaj odnosa ventilacije i perfuzije glavni su uzrok hipoksemije kako u mirovanju, tako i pri opterećenju. Međutim, i poremećaj difuzije značajno utiče na nastanak hipoksemije. Pacijenti sa težim poremećajem difuzije u mirovanju imaju izraženiji poremećaj difuzije i pri naporu. Povezanost između poremećaja difuzijskog kapaciteta i hipoksemije u naporu dokazana je kod bolesnika sa intersticijskim bolestima pluća različite etiologije, uključujući intersticijske plućne fibroze, azbestozu i sarkoidozu [7,8].

Poremećaj plućne cirkulacije je glavni uzrok intolerancije napora kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i restriktivnim plućnim oboljenjima [9]. Poremećaj plućne cirkulacije nastaje usled destrukcije plućne kapilarne mreže i hipoksijske plućne vazokonstrikcije [8], što kod nekih bolesnika dovodi do plućne hipertenzije i insuficijencije desnog srca. Plućna hipertenzija je česta kod IBP i postoji značajna korelacija između povećanja pluć-

nog arterijskog pritiska i rezultata maksimalnih i submaksimalnih testova opterećenja [10,11].

Poremećaj funkcije skeletnih mišića sve više se izdvaja kao važan uzrok intolerancije napora kod pacijenata sa IBP. Povezanost između maksimalne snage kvadricepsa i maksimalnog opterećenja i funkcionalnog kapaciteta pri opterećenju dokazana je kod bolesnika sa sarkoidozom koji su se žalili na izražen zamor tokom opterećenja [12].

Snaga respiratornih mišića, takođe, može imati uticaja na toleranciju napora. Kod bolesnika sa sarkoidozom, bez znakova zahvaćenosti muskulature, maksimalni inspiratorni pritisak bio je značajno bolji prediktor distance pređene tokom 6-minutnog testa hodom nego testovi plućne funkcije ili oksigenacija [23]. Mada je slabost proksimalne skeletne muskulature dobro poznata karakteristika sarkoidoze, malo se zna o potencijalnim mehanizmima ili značaju disfunkcije skeletnih mišića kod IBP. Izgleda da gubitak fizičke sposobnosti igra sličnu ulogu u IBP kao i u drugim plućnim bolestima. Gubitak fizičke sposobnosti uzrokuje izbegavanje fizičke aktivnosti, što uzrokuje dispneju, dovodeći do „začaranog kruga” pogoršanja fizičke sposobnosti i pogoršanja simptomatologije. Moguće je da postoje i sistemski efekti bolesti koji još uvek nisu prepoznati. Primena kortikosteroida može doprineti miopatiji perifernih i respiratornih mišića, mada rezultati ovo ne potvrđuju uvek [12,13].

Intolerancija napora kao prognostički faktor za intersticijske bolesti pluća

Fizički napor predstavlja dodatni izazov za respiratorni, kardiovaskularni i neuromuskularni sistem. Zbog toga, merenje intolerancije napora predstavlja integrisanu procenu faktora koji doprinose ograničenju funkcije i progresiji bolesti kod IBP. Više autora je našlo jaku povezanost između rezultata testova opterećenja i smrtnosti, posebno kod bolesnika sa IBP. Parametri testova opterećenja često su bolji prognostički faktori nego rezultati testova plućne funkcije u mirovanju [14,15], mada ne postoji konsenzus o tome koji od parametara testova opterećenja predstavlja najbolji dugotrajni prognostički faktor.

Respiratorna rehabilitacija bolesnika sa intersticijskim bolestima pluća

Dugo su mnoge svetske organizacije i udruženja predlagale različite definicije plućne rehabilitacije. Ove definicije su prvenstveno primenljive na bolesnike sa HOBP, iako se takođe, mogu primeniti i na druge pacijente, kao što su bolesnici sa intersticijskim plućnim bolestima, kifoskoliozom, neuromišićnim oboljenjima itd. [16]. Nedavno, zajedničke radne grupe Evropskog respiratornog udruženja (ERS) i Američkog torakalnog

društva (ATS) dali su definiciju plućne rehabilitacije koja glasi:

„Plućna rehabilitacija je naučno potvrđena, multidisciplinarna i obuhvata niz intervencija za pacijente sa simptomima hronične bolesti pluća, koji im ograničavaju aktivnosti dnevnog života. Integrirana u individualno lečenje pacijenta, plućna rehabilitacija je osmišljena kako bi redukovala simptome, održala funkcionalni status, povećala aktivno učešće bolesnika i smanjila troškove zdravstvene zaštite kroz stabilizaciju sistemskih manifestacija ove bolesti” [17,18].

Ovakva definicija se smatra prilično uopštenom, jer ne nudi uvid u način odabira kandidata za rehabilitaciju koji bi se sprovodio u praksi. Stoga je primarni tretman za pacijente sa plućnim bolestima često usmeren samo na poboljšanje protoka vazduha pomoću bronhodilatatora koji često ne rezultiraju dugotrajnim poboljšanjem. Zato, uprkos primeni medikamentata, funkcionalni deficit je često dugotrajan i povezan je sa smanjenom stopom preživljavanja, pogoršanjem simptoma, pogoršanjem kvaliteta života, smanjenjem kapaciteta vežbanja i povećanjem medicinskih troškova [18].

Programi rehabilitacije plućnih bolesnika obuhvataju: kineziterapiju, aerosol terapiju različitim medikamentima, edukaciju, korekciju u ishrani i ponašanju bolesnika (prestanak pušenja), psihošku podršku, ali i procenu stanja pacijenta. Vreme započinjanja rehabilitacije zavisi od kliničkog stanja pacijenta. Ona se može primeniti kroz ceo tok bolesti [19,20].

Cilj respiratorne rehabilitacije

Cilj programa respiratorne rehabilitacije je: smanjenje simptoma, poboljšanje disajne funkcije, poboljšanje kvaliteta života i veće učešće u svakodnevnom životnim aktivnostima, kao i racionalno korišćenje zdravstvene zaštite [17–19].

Program vežbi za poboljšanje podnošenja napora

Program vežbi ili kineziterapija, široko posmatrana kao osnov rehabilitacije plućnih bolesnika, najbolje je raspoloživo sredstvo za poboljšanje mišićne funkcije kod plućnih bolesnika. One su indikovane kod onih osoba sa IBP koje imaju smanjenu toleranciju na napor, dispneju ili osećaj umora pri naporu, i/ili smanjenu aktivnost u svakodnevnom životu. Kineziterapija može takođe da poveća motivaciju za podnošenje napora, ublaži poremećaje raspoloženja, ublaži simptome i poboljša kardiovaskularnu funkciju. Bolesnici sa teškim IBP treba da izdrže neophodan intenzitet i trajanje vežbi da bi došlo do adaptacije skeletnih mišića. Pre početka vežbanja i u toku detaljne procene stanja bolesnika, kliničar treba da utvrdi optimalni medicinski tretman, uključujući bronhodilatatornu terapiju, dugotrajnu terapiju kiseonikom i isto-

vremeno lečenje drugih postojećih bolesti. Detaljni uvid u bolesnikovo stanje moglo bi da obuhvati takođe test maksimalnog kardiopulmonalnog opterećenja, kako bi se procenila neškodljivost opterećenja i faktora koji doprinose ograničavanju napora [16,21,22].

Vežbanje izdržljivosti i snage

Programi za rehabilitaciju plućnih bolesnika tradicionalno su fokusirani na vežbe donjih ekstremiteta, uz često korišćenje pokretne trake ili stacionarnog bicikl-ergometra (**Slika 1**). Međutim, mnoge aktivnosti u svakodnevnom životu uključuju gornje ekstremitete. Pošto se poboljšanje specifično odnosi na one mišiće koji su vežbani, vežbe gornjih ekstremiteta takođe treba da budu u programima vežbi [16]. Primeri vežbi gornjih ekstremiteta uključuju bicikl-ergometar za ruke, dizanje tereta i elastične trake (**Slika 2**).

Vežbanje gornjih ekstremiteta smanjuje dispneju u toku aktivnosti koje se izvode gornjim ekstremitetima i ventilacione zahteve pri podizanju ruku. Treniranje izdržljivosti u obliku vožnje bicikla ili hodanja je najčešće primenjen oblik fizičkog vežbanja kod rehabilitacije plućnih bolesnika. Vežbanje u intervalima je modifikacija treninga izdržljivosti gde su duže seanse vežbi zamenjene sa više kraćih seansi, odvojenih međusobno periodima odmora ili vežbama manjeg intenziteta. Trening u intervalima vodi značajno manjim skorovima simp-



Slika 1. Programi za rehabilitaciju fokusirani na vežbe donjih ekstremiteta

Fig. 1. Examples of exercises of the lower extremities



Slika 2. Primeri vežbi za gornje ekstremitete
Fig. 2. Examples of exercises of the upper extremities

toma, uprkos visokom apsolutnom opterećenju, održavajući na taj način efekte vežbanja [16,21].

Vežbe otpora takođe su korisne kod pacijenata sa IBP. Ovaj tip vežbi ima veći potencijal da poboljša masu i snagu mišića nego vežbe izdržljivosti. Seanse vežbi, generalno, uključuju dva do četiri skupa 6–12 ponavljanja pri intenzitetima koji se kreću 50–85% u odnosu na maksimalnu vrednost. Vežbanje snage, takođe, može dovesti do smanjenja dispneje tokom vežbanja, zbog čega se ova strategija lakše podnosi nego aerobik vežbe [23,24].

Kombinacija vežbanja izdržljivosti i snage verovatno je najbolja strategija za tretiranje poremećaja funkcije skeletne muskulature kod hroničnih respiratornih bolesti, jer ona dovodi do kombinovanog poboljšanja snage mišića i izdržljivosti celog tela, bez nepotrebnog vremenskog produženja treninga [16,23,24].

Kod bolesnika sa ograničenjem protoka vazduha, bronhodilatatori mogu smanjiti dispneju i poboljšati toleranciju napora. Uz optimalnu primenu bronhodilatatora, primarni uzrok ograničenja vežbi smanjuje se od dispneje do zamora u nogama, dopuštajući pacijentima da se služe svojim skeletnim mišićima na još višem stepenu. To lepo ilustruje potencijalnu sinergiju između farmakološkog i nefarmakološkog tretmana [16].

Plan i program respiratorne rehabilitacije

Uvek se postavlja pitanje: kako da se odredi intenzitet treninga. Minimalno trajanje medicinskih vežbi sa ciljem rehabilitacije plućnih bolesnika nije ispitivano u većoj meri. Ali trening mora biti baziran na osnovu parametara dobijenih dinamičkim funkcionalnim testiranjem.

Na osnovu simptoma kao što su dispneja, stepen zamora, kašalj i količina sekreta koju bolesnik iskašljava (preko 25 ml/dan) pravi se izbor tehnika i započinje se sa plućnom rehabilitacijom [16,23,24].

Za toaletu bronha izbor tehnika je aerosol terapija, vežbe dijafragmalnog disanja, vežbe forsiranog ekspirijuma, kao i različite drenažne tehnike (aparaturne ili manuelne) [23–26].

Kineziterapija treba da bude dobro isplanirana i da obuhvati trening, tj. fizičke vežbe za obe grupe mišića, i skeletne i respiratorne, o čemu je već bilo reči [23–25]. Svaki trening mora biti specijalno pravljen za svakog bolesnika ponaosob, i da bude podložan dnevnim promenama, u zavisnosti od dnevnih mogućnosti bolesnika.

Procena ishoda i efekti respiratorne rehabilitacije

Plućna rehabilitacija može biti ocenjena iz tri različite perspektive: pacijenta, programa i društva. Ishod ocenjivanja može se kretati od nestrukturisanosti, kliničke procene, do upotrebe specifičnih, validnih testova i instrumenata, kao što su testovi za procenu izvođenja vežbi ili upitnik o kvalitetu života. Osim toga, neke od mera za ishod analize mogu takođe biti korisni u početnoj proceni pacijenta za uključivanje u rehabilitacioni program [13,16,19,27].

Zaključak

Intolerancija napora je značajna karakteristika intersticijskih bolesti pluća, koja je povezana sa lošim kvalitetom života i blisko povezana sa smrtnošću. Procena tolerancije napora može pomoći u postavljanju dijagnoze, posebno kod bolesnika čiji simptomi nisu u saglasnosti sa fiziološkim procesima u mirovanju. Testovi opterećenja mogu pružiti korisne informacije o prognozi bolesti, posebno u intersticijskim bolestima pluća, što pomaže i bolesnicima i lekarima kada donose odluke o terapijskim modalitetima. Vrlo malo terapijskih modaliteta značajno utiče na toleranciju napora pacijenata sa intersticijskim bolestima pluća, mada respiratorna rehabilitacija dovodi do kratkotrajnog poboljšanja. Željno se očekuju nove terapijske opcije koje će imati uticaja na toleranciju napora pacijenata sa intersticijskim plućnim bolestima.

Literatura

1. Burdon JG, Killian KJ, Jones NL. Pattern of breathing during exercise in patients with interstitial lung disease. *Thorax* 1983;38:778-84.
2. DiMarco AF, Kelsen SG, Cherniack NS, Gothe B. Occulsion pressure and breathing pattern in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:425-30.
3. Javaheri S, Sicilian L. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax* 1992;47:93-7.
4. Holland AE. Exercise limitation in interstitial lung disease: mechanisms, significance and therapeutic options. *Chron Res Dis* 2010;7(2):101-11.
5. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Gallagher CG, Marciniuk DD. Oxygen improves maximal exercise performance in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1616-22.
6. Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:219-25.
7. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Xaubet A, Agusti-Vidal A. Different patterns of gas exchange response to exercise in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1988;1:510-6.
8. Risk C, Epler GR, Gaensler EA. Exercise alveolar arterial oxygen pressure difference in interstitial lung disease. *Chest* 1984;85:69-74.
9. Sudduth CD, Strange C, Cook WR, et al. Failure of the circulatory system limits exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1993;95:413-8.
10. Glaser S, Noga O, Koch B, et al. Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103:317-24.
11. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744-50.
12. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005;60:32-8.
13. Kabitz HJ, Lang F, Waltersbacher S, Soricter S, Muller-Quernheim J, Windisch W. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest* 2006;130:1496-502.
14. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1150-7.
15. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:803-9.
16. Mujović N. Respiratorna rehabilitacija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U: Bošnjak Petrović V, izd. Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Librimedicirum; 2011. str. 239-49.
17. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1666-82.
18. American College of Chest Physicians, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997;112:1363-96.
19. ZuWallack RZ, Crouch R, editors. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation: guidelines for pulmonary rehabilitation programs. 3rd ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2004.
20. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
21. Stulbarg MS, Carrieri-Kohlman V, Demir-Deviren S, et al. Exercise training improves outcomes of a dyspnea self-management program. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:109-21.
22. Porszasz J, Emtner M, Goto S, Somfay A, Whipp BJ, Casaburi R. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005;128:2025-34.
23. Mujović N, Mujović MN, Matanović D, Devečerski G. Respiratorna rehabilitacija kod bolesnika sa sarkoidozom pluća. *Med Pregl* 2005;58(1):75-7.
24. Mujovic N, Zugic V, Mujovic MN, Radovanovic S, Stevic R, Devecerski G. Značaj i metode respiratorne rehabilitacije kod povreda grudnog koša. *Med Pregl* 2006;59(1):55-7.
25. Mujovic N, Radovanovic S, Mujovic MN, Radovanovic D, Devecerski G. The role of respiratory rehabilitation in patients after thoracotomy. Bologna, Italy: Medimond International Proceedings; 2005. p. 159-63.
26. Mujovic N. Respiratorna rehabilitacija u jedinicama intenzivne nege. Osmi kongres fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem; 2008 maj 21-24; Ivanjica: zbornik radova. *Balneoklimatologija* 2008;32(Suppl 1):14-8.
27. Mujović N. Shuttle test or 6th min. test? U: Savremeni stavovi u respiratornoj medicini: Seminar Evropske respiratorne škole za Jugoistočnu Evropu. Beograd: SLD; 2004.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):72-76.

PPD Serbia, Clinical Management, Beograd¹Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju²Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet³Zdravstveni centar Valjevo, Edukativni centar⁴Zdravstveni centar „Studenica”, Kraljevo, Služba urgentne medicine⁵

UDK 616.2-002.7-07:613

DOI: 10.2298/MPNS13S1077G

PREDIKTORI POGORŠANJA SIMPTOMA I KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA SARKOIDOZOM

PREDICTORS OF DETERIORATION OF SYMPTOMS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

Branislav S. GVOZDENOVIĆ¹, Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{2,3}, Mira VUKOVIĆ⁴, Aleksandar T. GVOZDENOVIĆ⁵, Aleksandra DUDVARSKI ILIĆ^{2,3} i Mihailo I. STJEPANOVIĆ²

Sažetak

Uvod. Najčešći klinički ishodi kod pacijenata sa sarkoidozom su tipično usmereni na objektivna merenja funkcije zahvaćenih organa i ne uzimaju u obzir individualnu percepciju funkcionisanja pacijenata u svakodnevnom životu. Cilj ove studije bio je da se odredi tip povezanosti između subjektivnih ishoda i drugih objektivnih konvencionalnih parametara kod pacijenata sa sarkoidozom. **Materijal i metode.** U studiji preseka na 172 bolesnika (122 ženskog pola) sa patohistološki dokazanom sarkoidozom merili smo kvalitet života korišćenjem opšteg upitnika – 15D i respiratorno-specifičnog instrumenta – Respiratorni upitnik bolnice Svetog Đorđa u Londonu. Merili smo simptome zamora (Skalom zamora) i dispneje (Bazalnim indeksom dispneje). Indeks telesne mase i tok bolesti (akutni ili hronični) takođe su određivani. Plućna funkcija je procenjena spirometrijom. **Rezultati.** Akutna sarkoidoza potvrđena je kod 48 (28%) pacijenata. Srednja vrednost indeksa telesne mase bila je $27,01 \pm 5,2$. Samo 20 (12%) pacijenata je imalo smanjene vrednosti spirometrijskog parametra forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (< 80%) koje ukazuju na opstruktivno oštećenje ventilatorne funkcije pluća. Multivarijantna linearna regresiona analiza pokazala je da su indeks telesne mase, klinički tok bolesti i parametar forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi bili značajni prediktori ($R^2 = 0,929$; $p < 0,01$) zamora koji je povezan sa sarkoidozom ($B = 0,061$; $B = 0,406$; $B = 0,452$; *respectively*). Indeks telesne mase i forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi su bili jedini značajni pokazatelji predviđanja kako kvaliteta života bolesnika ($R^2 = 0,932$; $B = 0,017$; $B = 0,263$), tako i dispneje ($R^2 = 0,847$; $B = 0,025$; $B = 0,668$). **Zaključak.** Veoma je važno istovremeno meriti i subjektivne ishode koje saopštavaju bolesnici i objektivne parametre oboljenja, jer oni predstavljaju različite aspekte ispoljavanja bolesti. Svi primenjeni upitnici za procenu posmatranih subjektivnih ishoda pokazali su dobre merne karakteristike.

Ključne reči: Znaci i simptomi; Sarkoidoza; Kvalitet života; Žensko; Upitnici; Indeks telesne mase; Spirometrija; Umor; Dispnea

Summary

Introduction. The most frequent clinical outcomes in sarcoidosis patients are typically focused on the objective measurements of functions of the involved organs, but, generally, they do not take into account the individual perception of patients' everyday functioning. The aim of this study was to determine the type of association between the subjective disease outcomes and other objective conventional parameters in patients with sarcoidosis. **Material and Methods.** In the cross-sectional study including 172 sarcoidosis patients (122 females), quality of life was measured by a generic instrument, i.e. fifteen-dimensional measure of health-related quality of life together with a respiratory specific instrument, i.e. St George's Respiratory Questionnaire; symptoms of fatigue were measured by Fatigue Scale and dyspnea was measured by the Basal Dyspnea Index. Body-mass index and the course of the disease (acute vs. chronic) were also evaluated. Pulmonary function was assessed by spirometry. **Results.** Acute sarcoidosis was present in 48 (28%) patients. Mean body mass index was 27.01 ± 5.2 . Only 20 (12%) patients had lower forced expiratory volume in one second values (<80%) that indicated the existence of obstructive ventilatory impairment. Multivariate linear regression analysis revealed that body mass index, clinical course of disease and spirometric parameter forced expiratory volume in one second were the significant predictors ($R^2 = 0.929$, $p < 0.01$) of sarcoidosis related fatigue ($B = 0.061$, $B = 0.406$, $B = 0.452$; respectively). Body mass index and forced expiratory volume in one second were the only parameters that significantly predicted both patients' quality of life ($R^2 = 0.932$; $B = 0.017$, $B = 0.263$) and dyspnea ($R^2 = 0.847$; $B = 0.025$, $B = 0.668$). **Conclusions.** It is important to measure both subjective patient-reported outcomes and objective disease parameters in sarcoidosis since they represent different aspects of the disease. All applied measuring instruments for the examined subjective outcomes demonstrated good measuring properties.

Key words: Signs and Symptoms; Sarcoidosis; Quality of Life; Female; Questionnaires; Body Mass Index; Spirometry; Fatigue; Dyspnea

Skraćenice

- BMI – indeks telesne mase (*body mass index*)
 BDI – bazalni indeks dispneje (*Baseline Dyspnea Index*)
 FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi
 (*forced expiratory volume in one second*)
 FS – skala zamora (*Fatigue Scale*)
 FVC – forsirani vitalni kapacitet
 PEF – vršni ekspirijumski protok
 sACE – serumski angiotenzin-konvertujući enzim
 (*Serum angiotensin converting enzyme*)
 SGRQ – Respiratorni upitnik bolnice Svetog Đorđa u Londonu
 (*St George's Respiratory Questionnaire*)

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koji finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Uvod

Kvalitet života se sve više ispituje u različitim oblastima medicine [1,2]. Ovaj subjektivni pokazatelj ishoda terapijskih i drugih zdravstvenih intervencija odnosi se na uticaj oboljenja na fizičko, psihološko i socijano funkcionisanje bolesnika i meri aspekte koji su direktno povezani sa zdravljem [3].

Istraživanje značajnih prediktora kvaliteta života u sarkoidozi nije do sada dovoljno rasvetljeno. Zato nam je cilj bio da se pronađu klinički pokazatelji koji u najvećoj meri utiču na kvalitet života u ovoj hroničnoj simptomatskoj multisistemskoj bolesti nepoznate etiologije, koja najčešće zahvata pluća (više od 90% slučajeva), ali može takođe da zahvati bilo koji drugi organ [4,5].

Bolesnici sa plućnom sarkoidozom mogu da imaju simptome koji su direktno povezani sa plućima, poput kašlja, dispneje pri naporu, nelagodnosti u grudnom košu, bola u grudima i sviranja u grudima. Oni mogu takođe da imaju simptome usled zahvaćenosti drugih organa [6].

Patološko obeležje sarkoidoze predstavljaju ne-kazeificirajući granulomi, koji se najčešće javljaju u plućima i limfnim žlezdama, ali isto tako i u srcu, oku, koži, jetri, slezini, parotidnim žlezdama, kostima prstiju ili drugim organima i tkivima [7]. Iz granulomatoznog inflamiranog tkiva oslobađa se nekoliko citokina koji mogu da utiču na kvalitet života obolelih osoba bez istovremenog uticaja na funkcionisanje pojedinih organa [8]. Ovi citokini mogu da budu odgovorni za *konstitucionalne simptome* udružene sa sarkoidozom, poput groznice, gubitka težine, malaksalosti [4], zamora [9] i bola [10]. Osim toga, sarkoidoza je udružena sa značajnim psihološkim posledicama kao što su depresija i anksioznost, koji mogu negativno da utiču na kvalitet života bolesnika [11–15].

Cilj ove studije bio je da se odrede tip i jačina povezanosti između subjektivnih pokazatelja oboljenja, poput kvaliteta života i simptoma zamora i dispneje, i ostalih objektivnih konvencionalnih parametara bolesnika sa sarkoidozom, kao što su plućna funkcija, nutricionisti status ili klinički tok bolesti. Pretpostavili smo da svi pomenuti konvencio-

nalni parametri značajno utiču kako na simptome zamora i dispneje, tako i na kvalitet života bolesnika sa sarkoidozom.

Materijal i metode

Urađena je studija preseka na Kinici za pulmologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od septembra 2009. do juna 2010. godine. Kod 172 konsektivna pacijenata sa patohistološki potvrđenom plućnom sarkoidozom merili smo stepen izraženosti simptoma zamora i dispneje, kao i pogoršanje njihovog kvaliteta života, zajedno sa drugim konvencionalnim pokazateljima oboljenja, poput testova plućne funkcije i laboratorijskog parametra serumskog angiotenzin-konvertujućeg enzima (sACE). Svi ispitanici su bili stariji od 18 godina i nisu imali pridruženih oboljenja koja bi mogla da utiču na njihov kvalitet života (bolesnike sa značajnim komorbiditetom, poput srčanih ili respiratornih oboljenja, isključili smo iz analize).

Ispitanicima je nakon fizikalnog pregleda testirana plućna funkcija. Svi su popunili upitnike za procenu zamora, dispneje i kvaliteta života. Indeks telesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) određivan je za svakog bolesnika prema formuli – kg/m². Ispitivanje je odobrio lokalni Etički komitet i svi ispitanici su dali svoj pismeni pristanak za učešće u ispitivanju.

Merenje zamora. Zamor je procenjivan standardizovanom Skalom zamora (engl. *Fatigue Scale*, FS) [16]. Ona se sastoji od 14 pitanja, od kojih se njih 8 odnose na fizičke aspekte zamora, a 6 pitanja pokrivaju njegove mentalne aspekte. Opcija odgovora za svako pitanje upitnika je od 1 (najmanje izražen zamor) do 4 (zamor najviše izražen). Mogu se izračunavati posebni skorovi za fizičku komponentu zamora, mentalnu komponentu zamora, ali i sveukupni (totalni) skor zamora. Viši skorovi na Skali zamora označavaju teži zamor i obrnuto.

Merenje dispneje. Dispneju smo određivali Bazalnim indeksom dispneje (engl. *Baseline Dyspnea Index*, BDI) [17] koja deli dispneju na 3 komponente: stepen funkcionalnog pogoršanja, stepen aktivnosti i stepen napora neophodnog da bi se dispneja pojavila. Svaka komponenta je gradirana na skali sa pet rastućih odgovora od 0 (*ekstremno pogoršanje*) do 4 (*bez pogoršanja*); tako ukupni skor BDI može da bude u rasponu od 0 do 12.

Kvalitet života bolesnika. Koristili smo dva standardizovana upitnika za merenje kvaliteta života: generički instrument – *15-dimenzionalni upitnik za merenje kvaliteta života* (15D) [18] i respiratorno-specifičan – *Respiratorni upitnik bolnice Svetog Đorđa u Londonu* (engl. *St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) [19].

15D je multiatributivan instrument za merenje kvaliteta života [18]. On je standardizovan i već široko primenjivan za procenu kvaliteta života kod velikog broja bolesnika, koji boluju od različitih bolesti. Sastoji se od 15 različitih i međusobno is-

Tabela 1. Učestalost distribucije po kategorijama nominalnih varijabli i kategorije akutna/hronična sarkoidoza
Table 1. Frequency of distribution by categories of nominal variables and categories of acute/chronic sarcoidosis

| | | Klinički tok/Clinical course | | Ukupno/Total |
|--|-----------------|------------------------------|------------------|--------------|
| | | Akutni/Acute | Hronični/Chronic | |
| Pol/Gender | Muški/Males | 14 | 36 | 50 |
| | Ženski/Females | 34 | 88 | 122 |
| Ukupno/Total | | 48 | 124 | 172 |
| Vanplućna sarkoidoza Extrapulmonary sarcoidosis | Da/Yes | 10 | 69 | 79 |
| | Ne/No | 38 | 55 | 93 |
| Ukupno/Total | | 48 | 124 | 172 |
| Kategorije FEV ₁ FEV ₁ categories | Nizak/Low | 1 | 19 | 20 |
| | Normalan/Normal | 47 | 105 | 152 |
| Ukupno/Total | | 48 | 124 | 172 |
| Normalan sACE Normal sACE | Ne/No | 20 | 54 | 74 |
| | Da/Yes | 28 | 70 | 98 |
| Ukupno/Total | | 48 | 124 | 172 |

ključujućih zdravstvenih dimenzija, svaka predstavljena jednim pitanjem [20,21]. Ukupni skor upitnika se može kretati od 0 do 1, gde 1 označava najviši nivo kvaliteta života. Srpska verzija upitnika 15D prethodno je primenjivana kod pacijenata sa astmom i sarkoidozom, gde je pokazala dobre psihometrijske merne karakteristike [6,22].

SGRQ je respiratorno-specifičan instrument za merenje kvaliteta života, koji je bio originalno napravljen za bolesnike sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća [19]. Njegova validnost, pouzdanost i osetljivost na promene tokom vremena pokazana je i kod ostalih plućnih oboljenja. Sastoji se od 50 pitanja sa 76 odgovora sa „težinskim” sistemom

vrednovanja, a pokriva tri oblasti (komponente): simptome, aktivnosti i uticaje (oboljenja). Poslednje dve se odnose na trenutno stanje zdravlja bolesnika. Sva pitanja upitnika mogu da daju i ukupni SGRQ skor. Skorovi se izračunavaju za svaku od pomenutih komponenti, a izvodi se i ukupni skor upitnika. Prikazuju se u opsegu od 0 do 100, gde viši skorovi ukazuju na lošiji kvalitet života.

Plućna funkcija. Plućna funkcija je obuhvatila spirometrijsko merenje forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) i vršnog ekspirijumskog protoka (PEF). Merena je pomoću aparata *Pneu-*

Tabela 2. Deskriptivni statistici za varijable kvaliteta života kod pacijenata sa akutnom i hroničnom sarkoidozom
Table 2. Descriptive statistics for the variables of quality of life in acute versus chronic sarcoidosis patients

| | Klinički tok Clinical course | N | Srednja vrednost Mean | SD | t | p |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----|--------------------------|-------|--------|-------|
| Starost (godine)/Age (years) | Akutan/Acute | 48 | 44,04 | 10,02 | -4,348 | 0,000 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 51,05 | 10,53 | | |
| BMI | Akutan/Acute | 48 | 29,01 | 5,91 | -0,216 | 0,829 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 28,99 | 5,20 | | |
| FEV ₁ (L) | Akutan/Acute | 48 | 3,31 | 0,89 | 2,949 | 0,004 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 2,88 | 0,90 | | |
| FS – Ukupni skor/FS – Total score | Akutan/Acute | 48 | 2,38 | 0,60 | -1,853 | 0,066 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 2,56 | 0,66 | | |
| BDI | Akutan/Acute | 48 | 8,27 | 2,66 | 3,686 | 0,000 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 6,54 | 2,81 | | |
| SGRQ – Ukupni skor/SGRQ – Total score | Akutan/Acute | 48 | 27,49 | 20,24 | -2,974 | 0,003 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 37,44 | 21,63 | | |
| Skor 15D/Score15D | Akutan/Acute | 48 | 0,83 | 0,12 | 3,619 | 0,000 |
| | Hroničan/Chronic | 124 | 0,74 | 0,15 | | |

Legenda: N – broj pacijenata; SD – standardna devijacija; t – t-test za nezavisne uzorke; 15D – 15-dimenzionalni upitnik za merenje kvaliteta života

Legend: N – number of patients; SD – standard deviation; t – t-Test for independent samples; 15D – Fifteen-dimensional measure of health-related quality of life

motachograph (Masterlab, Jaeger, Wurzburg, Nemačka).

Statistička analiza. Statistička analiza je urađena koršćenjem standardnog kompjuterskog statističkog paketa – SPSS (engl. *Statistical Package for the Social Sciences*), verzija 18.0. Vrednosti su izražavane kao srednja vrednost \pm 1 standardna devijacija (SD). Pre analize sve varijable su testirane za normalnost raspodele pomoću Kolmogorov–Smirnovljevog testa. Povezanosti između skorova ispitivanih simptoma oboljenja i kvaliteta života sa vrednostima objektivnih parametara (spirometrijskih testova, BMI, kliničkog toka sarkoidoze) ispitivana je odgovarajućim multivarijantnim Generalnim linearnim modelom (GLM). Razlike između srednjih vrednosti kliničkih varijabli (kvalitet života, simptomi) u odnosu na grupe bolesnika merene su korišćenjem t-testa za nezavisne uzorke. Nivo verovatnoće od $p < 0,05$ smatran je statistički značajnim, a $p < 0,01$ visoko statistički značajnim.

Rezultati

Od ukupno 172 bolesnika, bilo je 50 muškaraca, dok su preostala 122 ispitanika bile žene. Bilo je 48 bolesnika sa akutnom sarkoidozom i 124 sa hroničnom formom bolesti (u trajanju više od dve uzastopne godine). Izolovanu plućnu sarkoidozu imalo je 93 bolesnika, dok je njih 79 imalo osim plućne i vanplućne lokalizacije sarkoidoze (**Tabela 1**). Samo 20 od ukupno 172 bolesnika imalo je snižene vrednosti parametra FEV_1 ($< 80\%$ predviđene norme), a među njima je bio samo 1 bolesnik sa akutnom sarkoidozom. Ostalih 19 pacijenata sa opstruktivnim nalazom imalo je hroničnu sarkoidozu. U vezi sa ovim zapažanjem, prosečna vrednost parametra FEV_1 bila je značajno niža kod hroničnih bolesnika ($2,88 \pm 0,90$) u poređenju sa onima koji su imali akutnu prezentaciju bolesti ($3,31 \pm 0,89$; $t = 2,95$; $p = 0,004$) (**Tabela 2**).

Normalne vrednosti sACE (manje od 52 U/l) imalo je 28 od 48 pacijenata sa akutnom sarkoidozom, a njih 70 od 124 obolelih od hronične forme bolesti. Frekvencije distribucija modaliteta kliničkog toka sarkoidoze (akutna nasuprot hroničnoj) u odnosu na pol bolesnika, prisustvo vanplućne sarkoidoze, vrednosti parametra FEV_1 i sACE kategorija date su u **Tabeli 1**.

Prosečna starost pacijenata sa akutnom sarkoidozom bila je 44 ± 10 godina naspram 51 ± 10 godina kod obolelih od hronične sarkoidoze. Ova razlika bila je statistički značajna (**Tabela 2**). Prosečna vrednost BMI kod osoba sa akutnom formom bolesti bila je $29,01 \pm 5,91$ kg/m² naspram $28,99 \pm 5,20$ kg/m² kod pacijenata sa hroničnom bolešću. Bolesnici sa hroničnom sarkoidozom imali su znatno izraženiji simptom sveukupnog zamora (srednja vrednost ukupnog skora $2,56 \pm 0,66$) u odnosu na one sa akutnom formom bolesti ($2,38 \pm 0,60$). Sličan trend je zapažen i za percepciju dispneje. Naime, hronični bolesnici imali su

više izraženu dispneju nego oni sa akutnom formom sarkoidoze. Prosečna vrednost skorova BDI kod hroničnih pacijenata bila je $6,54 \pm 2,81$, a $8,27 \pm 2,66$ kod akutnih ($t = 3,69$; $p = 0,004$). Prosečne vrednosti skorova oba upitnika za merenje kvaliteta života (SGRQ i 15D) prikazane su u **Tabeli 2**. Bolesnici sa akutnom sarkoidozom imali su značajno bolji kvalitet života u odnosu na bolesnike sa hroničnom formom bolesti, mereno pomoću oba upitnika – SGRQ ($t = -2,97$; $p = 0,003$) i 15D ($t = 3,62$; $p < 0,001$).

GLM multivarijantna analiza objasnila je najveće variranje za skor 15D upitnika ($R^2 = 0,932$), zatim za ukupni skor FS ($R^2 = 0,929$) i za skor BDI ($R^2 = 0,847$) (**Tabela 3**). Rezultujuća tri regresiona modela prikazuju se sledećim jednačinama: 1) *ukupni skor FS* = $0,061 \times BMI + 0,406 \times$ *klinički tok bolesti* + $0,452 \times FEV_1$; 2) *BDI skor* = $0,138 \times BMI + 3,615 \times FEV_1$ i 3) *15D skor* = $0,017 \times BMI + 0,263 \times FEV_1$. Za hronične bolesnike regresioni koeficijent je množen sa 1, a kod akutnih sa 0. Slično tome, kod pacijenata sa sniženim vrednostima FEV_1 , regresioni koeficijent je pomnožen sa 0, a kod ispitanika sa normalnim FEV_1 sa 0. Za svaku pojedinačnu zavisnu varijablu (Ukupni skor, BDI, skor 15D), svaki model je bio statistički visoko značajan ($p < 0,01$).

Diskusija

Postojeći instrumenti za merenje ishoda u kliničkim ispitivanjima u sarkoidozi su fokusirani na objektivna merenja funkcije pojedinih organa i generalno ne uspevaju da obuhvate sveukupno funkcionisanje bolesnika ili uticaj terapije na različite aspekte njegovog života [11,23]. Nedavno je pokazano da se mišljenje lekara iskusnih u lečenju bolesnika sa sarkoidozom ne podudara sa bolesnicima u pogledu izraženosti simptoma u vezi sa sarkoidozom [24]. Razlog je verovatno bio u činjenici da se lekari najviše uzdaju u objektivne pokazatelje i da zanemaruju subjektivne ishode.

Smatra se da je zamor koji se javlja u sarkoidozi posledica dejstva medijatora zapaljenja oslobođenih iz granulomatozne inflamacije [25]. Osim toga, zamor se može javiti zajedno sa depresijom kod zahvaćenosti centralnog nervnog sistema sarkoidozom [26], što je bila relativno česta lokalizacija u našoj populaciji pacijenata (6,9%). Bol, smanjena pokretljivost, depresija i zahvaćenost centralnog nervnog sistema sarkoidozom može da objasni zašto je kvalitet života lošiji kod pacijenata koji osim plućne imaju i vanplućnu sarkoidozu.

U našem ispitivanju su veći stepen zamora imali hronični bolesnici sa sarkoidozom u odnosu na one sa akutnom formom bolesti. To je takođe bio slučaj i sa BMI i normalnim vrednostima spirometrijskog parametra FEV_1 . Osim toga, steepen dispneje bio je manje izražen kod pacijenata sa povećanim BMI i normalnim vrednostima FEV_1 . Dakle, BMI i hronični tok bolesti predstavljaju značaj-

Tabela 3. Regresioni parametri predikcije Generalnog linearnog modela – BMI, klinički tok bolesti i kategorije FEV₁ za zavisnu varijablu FS – ukupni skor, BDI i kvalitet života (meren upitnikom 15D)**Table 3.** General Linear Model regression parameters of the predictors – BMI, clinical course and FEV₁ categories for the dependent variable of FS (Total score), BDI and Quality of life (measured by 15D)

| Zavisna varijabla <i>Dependent Variable</i> | Prediktor <i>Predictor</i> | B | SE | t | p | 95% Interval pouzdanosti <i>95% Confidence interval</i> | | <i>Partial R Squared</i> |
|--|--|---------|-------|--------|-------|--|--------------------------------------|--------------------------|
| | | | | | | Donja granica <i>Lower bound</i> | Gornja granica <i>Upper bound</i> | |
| FS – Ukupni skor <i>FS – Total score</i> | BMI | 0,061 | 0,006 | 10,550 | 0,000 | 0,050 | 0,073 | 0,929 |
| | Klinički tok <i>Clinical course</i> | 0,406* | 0,114 | 3,576 | 0,000 | 0,182 | ,631 | |
| | Kategorije FEV ₁ <i>FEV₁ categories</i> | 0,452** | 0,155 | 2,911 | 0,004 | 0,146 | ,759 | |
| BDI | BMI | 0,138 | 0,025 | 5,518 | 0,000 | 0,088 | 0,187 | 0,847 |
| | Klinički tok <i>Clinical course</i> | -0,508* | 0,489 | -1,039 | 0,300 | -1,473 | 0,457 | |
| | Kategorije FEV ₁ <i>FEV₁ categories</i> | 3,615** | 0,668 | 5,408 | 0,000 | 2,295 | 4,934 | |
| Skor 15D <i>Score15D</i> | BMI | 0,017 | 0,002 | 9,838 | 0,000 | 0,013 | 0,020 | 0,932 |
| | Klinički tok <i>Clinical course</i> | 0,034* | 0,034 | 1,007 | 0,316 | -0,032 | 0,100 | |
| | Kategorije FEV ₁ <i>FEV₁ categories</i> | 0,263** | 0,046 | 5,738 | 0,000 | 0,173 | 0,354 | |

15D – 15-dimenzionalni upitnik za merenje kvaliteta života/15D – *Fifteen-dimensional measure of health-related quality of life** Za hronične bolesnike, regresioni koeficijent se množi brojem 1, a za akutne bolesnike brojem 0; ** Za hronične bolesnike sa niskim vrednostima FEV₁ regresioni koeficijent se množi brojem 0, a kod pacijenata sa normalnim vrednostima FEV₁ množi se brojem 1* *For chronic patients, the regression coefficient is multiplied by 1, and in acute patients by 0; ** For patients with low FEV₁ regression coefficient is multiplied by 0, and in patients with normal FEV₁ by 1*

ne prediktore stepena izraženosti zamora u sarkoidozi. Međutim, samo je BMI (bez obzira na to da li bolesnik ima akutnu ili hroničnu formu bolesti) imao značajan uticaj na izraženost dispneje. Ovaj nalaz se može delom pripisati samoj prirodi bolesti, pošto postoji mali broj pacijenata sa sniženim vrednostima parametra FEV₁ i informativnost je mala kod onih osoba sa manifestnom opstrukcijom protoka vazduha u disajnim putevima.

Slično dispneji, kvalitet života procenjen upitnikom 15D bio je značajno bolji kod ispitanika sa većim vrednostima BMI i normalnom plućnom funkcijom merenom parametrom FEV₁. Bilo je iznenađujuće da ovo nije jasno pokazano respiratorno-specifičnim instrumentom – SGRQ. Ipak, SGRQ je inicijalno dizajniran za obolele od hronične opstruktivne bolesti pluća i obuhvata pitanja koja ga svrstavaju u respiratorno-specifičnu grupu mernih instrumenata. Videli smo da je upitnik 15D pokazao bolje psihometrijske karakteristike u tom smislu u odnosu na SGRQ.

Sarkoidoza je tradicionalno smatrana intersticijskom bolešću pluća i očekivalo bi se da se javi restriktivni ventilatorni poremećaj [27]. Prethodno je pokazano da većina pacijenata sa smanjenim difuzijskim kapacitetom u stvari ima hroničnu formu bolesti [28]. Međutim, endobronhijalno prisustvo patoloških promena može voditi ka opstruktivnom poremećaju ventilatorne funkcije pluća, pa to može da bude najistaknutija abnormalnost plućne funkcije

je u sarkoidozi [29]. Osim toga, bronhopneumonija je čest nalaz kod pacijenata sa sarkoidozom, verovatno kao posledica promenjenog oblika disajnih puteva usled prisutne fibroze [27].

Postoji veliki broj istraživanja poremećaja plućne funkcije u sarkoidozi, ali konačan i definitivni stav o korelaciji između kliničkih, radioloških i biohemijskih nalaza u ovoj bolesti još ne postoji [28]. Iako je većina naših pacijenata imala loš kvalitet života, većina njih je imala normalnu plućnu funkciju. Prosečne vrednosti spirometrijskih testova samo su umereno bile povezane sa skorovima kvaliteta života, što su takođe zapazili i drugi istraživači [9, 30]. Pokazano je da testovi plućne funkcije ne mogu da služe kao surogat za ostale parametre, tj. ne mogu da se koriste za procenu sveukupnog zdravlja pacijenata sa sarkoidozom [31].

Povezanost između vrednosti parametara plućne funkcije (spirometrijskih i difuzijskih) i srednjih vrednosti skorova kvaliteta života (merenog upitnikom 15D i SGRQ) u našoj drugoj studiji takođe je bila umerena i bila je jača kada je kvalitet života meren upitnikom 15D [32].

Jedno od ograničenja ove studije jeste činjenica da su podaci dobijeni u tercijarnom centru zdravstvene zaštite, odnosno klinici na kojoj se leče bolesnici sa sarkoidozom. Na osnovu kliničkih i radioloških kriterijuma, naši ispitanici su imali predominantno teže forme bolesti, pa su i skorovi kvaliteta

života verovatno bili u većoj meri pogoršani u odnosu na prosečnu populaciju bolesnika sa sarkoidozom. Zato se naši nalazi možda ne mogu generalizovati na one koje bismo dobili u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Osim toga, nismo merili uticaj primenjene (prvenstveno kortikosteroidne) terapije na posmatrane ishode oboljenja, što može da bude značajno, posebno imajući u vidu činjenicu da terapija može da dovede do povećanja telesne težine, pojave depresivnih simptoma i pogoršanja subjektivnih ishoda bolesti [33,34].

Zaključak

Možemo da zaključimo da prilikom ispitivanja povezanosti pogoršanja kvaliteta života i stepena

izraženosti simptoma bolesti i značajnih konvencionalnih objektivnih parametara sarkoidoze, poput nutricionog statusa, toka bolesti ili stanja plućne funkcije, neophodno je koristiti različite merne instrumente. Prvenstveno treba odabrati odgovarajuće merne instrumente kada merimo kvalitet života bolesnika sa ciljem obezbeđenja otkrivanja percepcije njihovog svakodnevnog funkcionisanja. Svi primenjeni upitnici u našem ispitivanju za procenu posmatranih subjektivnih ishoda pokazali su dobre merne karakteristike. Veoma je važno istovremeno meriti i subjektivne ishode koje saopštava bolesnik sa sarkoidozom poput simptoma i kvaliteta života i objektivne parametre oboljenja, pošto oni predstavljaju različite aspekte njenog ispoljavanja.

Literatura

- Gvozdenović B, Videnović-Ivanov J. Quality-of-life assessment in patients with pulmonary diseases. *Med Pregl* 2005;58(Suppl 1):55-61.
- De Vries J, Wirnsberger RM. Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:92-104.
- Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Videnovic J, Zugic V, Ilic-Dudvarski A, Filipovic S. Quality of life and health status in sarcoidosis patients. Chapter 6. In: Hoffmann EC, editor. *Health-related quality of life*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2009. p. 119-32.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Bauer MP, Brouwer PA, Smit VT, Tamsma JT. The challenges of extrapulmonary presentations of sarcoidosis: A case report and review of diagnostic strategies. *Eur J Intern Med* 2007;18:152-4.
- Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson MA. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2008;102:1636-42.
- Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009; 157:9-21.
- Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 1998; 12:716-38.
- Wirnsberger RM, De Vries J, Breteler MH, et al. Evaluation of quality of life in sarcoidosis patients. *Respir Med* 1998;92:750-6.
- Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Drent M. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:33-9.
- Victorson DE, Cella D, Judson MA. Quality of life evaluation in sarcoidosis: current status and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:470-7.
- De Vries J, Drent M. Relationship between perceived stress and sarcoidosis in a Dutch patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:57-63.
- Reynolds HY. Sarcoidosis: impact of other illnesses on the presentation and management of multiorgan disease. *Lung* 2002;180:281-99.
- Curtis JR, Borson S. Examining the link between sarcoidosis and depression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:306-8.
- Drent M, Wirnsberger RM, Breteler MH, et al. Quality of life and depressive symptoms in patients suffering from sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998;15:59-66.
- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993;37:147-53.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751-8.
- Sintonen H, Pekurinen M. A fifteen-dimensional measure of health-related quality of life (15D) and its applications. In: Walker, SR; Rosser, R, editors. *Quality of life assessment: key issues in 1990s*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1993. p. 185-95.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-7.
- Sintonen H. The 15D-measure of health-related quality of life I: reliability, validity and sensitivity of its health state descriptive system: working paper 41. Melbourne, Australia: National Centre for Health Program Evaluation; 1994.
- Sintonen H. The 15D-measure of health-related quality of life II: feasibility, reliability and validity of its valuation system: working paper 42. Melbourne, Australia: National Centre for Health Program Evaluation; 1994.
- Gvozdenovic B, Milosevic S, Vukovic M, Plavsic S, Tomic V. "15D" and "MiniAQLQ" – validity of the Serbian version of the questionnaires for measurement of quality of life: use in bronchial asthma. *Opsta Med* 2001;7:21-36.
- Wirnsberger RM, Drent M, Hekelaar N, Breteler MH, Drent S, Wouters EF, et al. Relationship between respiratory muscle function and quality of life in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1997;10:1450-5.
- Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest* 2004;125:997-1004.
- Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, et al. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:718-22.

26. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, et al. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.

27. Judson MA. Sarcoidosis: clinical presentation, diagnosis, and approach to treatment. *Am J Med Sci* 2008;226:26-33.

28. Mihailovic-Vucinic V, Zugic V, Videnovic-Ivanov J. New observations on pulmonary function changes in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:436-41.

29. Zugić V, Videnović-Ivanov J, Gvozdenović B. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in sarcoidosis patients. *Med Pregl* 2005;58(Suppl 1):71-4.

30. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, et al. The sarcoidosis health questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:323-9.

31. Baydur A, Alsalek M, Louie SG, et al. Respiratory muscle strength, lung function, and dyspnea in patients with sarcoidosis. *Chest* 2001;120:102-8.

32. Gvozdenovic B. Assessment of clinical outcomes influence on health status in sarcoidosis patients (PhD thesis). Belgrade: Belgrade University; 2010.

33. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:60-6.

34. Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Vukovic M, et al. Effect of obesity on patient reported outcomes in sarcoidosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(4):559-64.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):77-83.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet¹
Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju²

UDK 616.24-002.5:613.84
DOI: 10.2298/MPNS13S1084S

ANALIZA UČESTALOSTI TUBERKULOZE KOD PUŠAČA

ANALYSIS OF FREQUENCY OF TUBERCULOSIS IN SMOKERS

Vesna ŠKODRIĆ TRIFUNOVIĆ^{1,2}, Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Mihailo I. STJEPANOVIĆ²,
Staša RADISAVLJEVIĆ PAVLOVIĆ², Tatjana ADŽIĆ VUKIČEVIĆ^{1,2} i Branislav ILIĆ²

Sažetak

Uvod. Pušenje i tuberkuloza spadaju među najznačajnije probleme u oblasti javnog zdravlja, od čega je pušenje odgovorno za 5 miliona smrtnih ishoda godišnje, a tuberkuloza za gotovo 2 miliona letalnih ishoda, od čega je pušenje odgovorno za pola miliona smrtnih ishoda kod obolelih od tuberkuloze. **Diskusija i pregled literature.** Nikotin je značajan supresor funkcije makrofaga, dendritskih ćelija i T-limfocita, što objašnjava imunosupresivna svojstva pušenja koja pomažu razvoju infekcije. Duvanski dim sadrži brojne supstancije sa imunomodulatornim efektom, uključujući nikotin, ugljen-monoksid, akrolein, peroksinitrite i mnoge druge. Dominantan imunološki i patofiziološki mehanizam je smanjenje sinteze faktora nekroze tumora u makrofagima pluća što dovodi do povećane osetljivosti osoba koje su izložene duvanskom dimu za razvoj aktivne tuberkuloze nakon infekcije, kao i povećane osetljivosti za razvoj drugih infekcija, kao što su infekcije Gram-negativnim bakterijama. Na osnovu epidemioloških studija i proučavanja ovog problema u poslednjih 50 godina, Svetska zdravstvena organizacija je objavila da pušenje povećava rizik za nastanak infekcije koju uzrokuje *M. Tuberculosis*, povećava rizik za progresiju infekcije u aktivno oboljenje i rizik za smrtni ishod. Prevalencija tuberkuloze je veća kod pušača i bivših pušača, nego kod nepušača. Rizik od pojave tuberkuloze je dozno-zavisan od broja popušenih cigareta i dužine pušačkog staža. Kod dece koja žive sa osobama obolelim od aktivne tuberkuloze, pasivno pušenje ubrzava razvoj aktivne tuberkuloze. **Zaključak.** Imajući u vidu višestruke posledice udruženosti tuberkuloze i pušenja, prevencija pušenja mogla bi da predstavlja značajnu meru u kontroli tuberkuloze.

Ključne reči: Plućna tuberkuloza; Pušenje; Zagađenost duvanskim dimom; Nikotin; Faktori rizika; Epidemiologija

Uvod

Pušenje i tuberkuloza (TB) spadaju među najznačajnije probleme u oblasti javnog zdravlja, od čega je pušenje odgovorno za 5 miliona smrtnih ishoda godišnje, a TB za gotovo 2 miliona letalnih ishoda, uprkos činjenici da se svaki od ovih problema može sprečiti. Tuberkuloza predstavlja vodeći uzrok morbiditeta

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koji finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Summary

Introduction. Smoking and tuberculosis are among the most important problems of public health. Smoking and tuberculosis are responsible for 5 million and 2 million deaths per year, respectively, whereas smoking is responsible for half a million deaths in patients with tuberculosis. **Discussion and Review of Literature.** Nicotine is a significant suppressor of function of macrophages, dendritic cells and T-cells, which explains the immunosuppressive features of smoking that help develop the infection. Tobacco smoke contains many substances with immunomodulatory effects, including nicotine, carbon monoxide, acrolein, peroxy nitrite and many others. The dominant immune and pathophysiological mechanism is the reduction of synthesis of tumor necrosis factor in lung macrophages, leading to increased susceptibility of persons who are exposed to tobacco smoke for developing active tuberculosis after infection and increased susceptibility to the development of other infections, such as infections of Gram-negative bacteria. Based on epidemiological studies and studies on this problem in the past 50 years, the World Health Organization has published the finding that smoking increases the risk of infection with *M. tuberculosis*, increases the risk of progression of infection to active disease and the risk of death. The prevalence of tuberculosis is higher in smokers and former smokers than in nonsmokers. The risk of tuberculosis depends on the number of cigarettes smoked and length of period the person has been a smoker. Passive smoking accelerates the development of active tuberculosis in children who live with persons suffering from active tuberculosis. **Conclusion.** Given the multiple consequences of the association between smoking and tuberculosis, prevention of smoking may be an important measure in the control of tuberculosis.

Key words: Tuberculosis; Pulmonary; Smoking; Tobacco Smoke Pollution; Nicotine; Risk Factors; Epidemiology

(godišnje oboli 8–10 miliona ljudi) i mortaliteta izazvanog infektivnim agensom, a dokazano je da je pušenje odgovorno za pola miliona smrtnih ishoda kod obolelih od TB [1,2].

Pušenje predstavlja i značajan uzrok prerane smrtnosti, a predviđena tendencija porasta smrtnosti uzrokovane duvanskim dimom raste od 3 miliona u 1990. godini, do predviđenih 8,4 miliona u 2020. godini [1,3].

Tokom poslednjih nekoliko decenija mnogobrojna ispitivanja širom sveta rasvetlila su uzajamni

Skraćenice

| | |
|-----|------------------------------------|
| TB | – tuberkuloza |
| SZO | – Svetska zdravstvena organizacija |
| TNF | – faktor nekroze tumora |
| ARB | – acido-rezistentni bacili |

uticaj pušenja cigareta i tuberkuloze [4,5]. Rezultati sprovedenih studija pokazali su da pušenje predstavlja rizik ne samo za karcinom, moždani udar, infarkt srca, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, već i za tuberkulozu. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) potvrdila je zabrinjavajuću povezanost pušenja cigareta i tuberkuloze, navodeći da oštećenje pluća uzrokovano pušenjem stvara pogodnu podlogu za razmnožavanje *M. Tuberculosis* [6]. Na osnovu epidemioloških studija i proučavanja ovog problema u poslednjih 50 godina, SZO je objavila da postoje čvrsti dokazi da pušenje predstavlja faktor rizika za TB. Pušenje povećava rizik za nastanak infekcije koju uzrokuje *M. Tuberculosis*, povećava rizik za progresiju infekcije u aktivno oboljenje i rizik za smrtni ishod. Prevalencija TB je veća kod pušača i bivših pušača, nego kod nepušača. Rizik od pojave TB je više povezan sa pušačkim stažom, nego sa brojem dnevno popušenih cigareta. Kod dece koja žive sa osobama obolelim od aktivne TB, pasivno pušenje ubrzava razvoj aktivne TB.

Diskusija i pregled literature*Pušačka tuberkuloza i trend mortaliteta*

Na aktuelnost ovog problema ukazuje i projekat o uticaju pušenja na kontrolu TB na globalnom nivou. Naučnici različitih disciplina sačinili su najnoviji matematički model trenda tuberkulozne infekcije i mortaliteta uzrokovanog pušenjem, a epidemiolozi u oblasti javnog zdravlja upotrebljavaju po prvi put termin pušačka tuberkuloza (engl. *smoking related TB*) i trend mortaliteta od TB uzrokovanog pušenjem. Procenjeno je da pušenje može biti odgovorno za više od 18 miliona novoobolelih od tuberkuloze, kao i za 40 miliona smrtnih slučajeva od TB u periodu 2010–2050. godine [7].

Rezultati kvalitativnih studija i metaanaliza

Mnogobrojne studije evaluiraju uticaj duvanskog dima na razvoj TB, a dobijeni rezultati ukazuju da se pušenje može smatrati važnim faktorom rizika u nastanku TB. Najdragocenije podatke pružile su kvalitativne studije i metaanalize koje su imale za cilj da ispituju uticaj pušenja cigareta i tuberkulozne infekcije [8,9]. Analizirano je 27 studija i nađena je značajna uzajamna povezanost između aktivne ekspozicije duvanskom dimu i obolevanja od TB. Aktivni pušači obolevaju prosečno 2,6 puta češće od TB u odnosu na nepušače, dok bivši 1,6 puta češće. Relativni rizik za obolevanje od TB pri pasivnoj ekspoziciji iznosi 3,4, dok za letalni ishod iznosi 1,3.

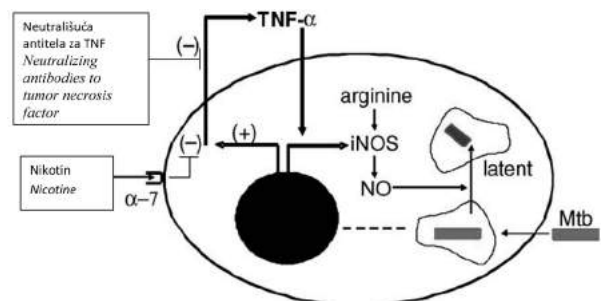
Uzajamna povezanost doze i rizika za nastanak tuberkuloze

Studija koja je proučavala smrtnost od TB kod urbane populacije u Kini utvrdila je da je smrtnost dva puta veća kod muškaraca koji puše više od 20 cigareta dnevno nego kod nepušača [6]. Studija koja je sprovedena u SAD (Buskin i saradnici) pokazala je da je rizik od obolevanja od TB kod pušača koji imaju pušački staž duži od 20 godina po 20 i više cigareta/dan 2-3 puta veći u odnosu na nepušače [10]. I druga sprovedena istraživanja su došla do sličnih zaključaka. Studija koju su sprovedeli Altet-Gomez i Leung navodi da je rizik od TB dožno-zavisan od broja popušenih cigareta i dužine pušačkog staža [11,12]. Istraživanje Agencije za javno zdravlje Kanade daje zaključak da je infekcija *M. Tuberculosis* kao i progresija infekcije u aktivno oboljenje češća kod pušača iz tri razloga:

- Pušenje oštećuje pluća i čini pušače znatno osetljivijim na infekciju;
- Pušenje nepovoljno deluje na imunostem;
- Pušenje smanjuje uspešnost terapije protiv TB i samim tim uzrokuje teže forme bolesti.

Patofiziologija uticaja duvanskog dima na pluća

Uticaj pušenja na povećanje rizika za TB je povezan sa narušavanjem lokalnih odbrambenih mehanizama na površini respiratornog aparata (oštećenja mukocilijarnog sistema i smanjenje aktivnosti lizozima A). Brojne sprovedene *in vitro* studije pokazale su da je nikotin značajan supresor funkcije makrofaga, dendritskih ćelija i T-limfocita, što objašnjava imunosupresivna svojstva pušenja koja pomažu razvoju infekcije. Duvanski dim sadrži brojne supstance sa imunomodulatornim efektom, uključujući nikotin, ugljen-monoksid, akrolein, peroksinitrite i mnoge druge [3,13–15]. Dominantni imunološki i patofiziološki mehanizam je smanjenje sinteze faktora nekroze tumora (TNF) u makrofagima plućima što dovodi do povećane osetljivosti osoba koje su izložene duvanskom dimu za razvoj aktivne TB nakon infekcije, kao i pove-



Slika 1. Disfunkcija TNF u makrofagima pluća (iNOS-NO sintetaza, NO-azot monoksid, Mtb-*M. tuberculosis*)
Fig. 1. Tumor necrosis factor dysfunction in lung macrophages (iNOS-NO synthetase, NO-nitric oxide, Mtb-*M. tuberculosis*)

ćane osetljivosti za razvoj drugih infekcija, kao što su infekcije Gram-negativnim bacilima (*Klebsiella pneumoniae*).

Molekularne studije su znatno rasvetlile uloge pojedinih ćelija u imunodgovoru domaćina kao i ulogu oksidativnog stresa uzrokovanog duvanskim dimom na imunosupresiju [16]. Ključnu ulogu u odbrani od infekcija imaju dendritske ćelije koje zahvaljujući interleukinu-12 (IL-12p70) dostižu funkcijsku zrelost u odbrani organizma od infekcija i malignih bolesti. Rezultati studije pokazuju da produkti duvanskog dima suprimiraju sintezu IL-12p70 čime su direktno odgovorni za smanjenu funkciju dendritskih ćelija [17]. Primena antioksidanasa kao N-acetilcistein može popraviti štetan uticaj duvanskog dima na funkciju dendritskih ćelija.

Kliničko radiološki nalaz tuberkuloze pluća kod pušača

Brojne studije koje analiziraju klinički tok tuberkuloze kod pušača navode da pušači češće obolevaju od kavernoznih oblika TB sa pozitivnim nalazom acido-rezistentnim bacilima (ARB) u sputumu u odnosu na nepušače. Ali, zasigurno se problem kasne dijagnoze tuberkuloze kod pušača može objasniti i preklapanjem simptoma, kao što je kašalj, kao glavni simptom i kod pušača i kod tuberkuloze i na koji pušači ne obraćaju dovoljno pažnje.

Studija iz Španije, takođe pokazuje značajno veći broj kavitarnih oblika TB kod pušača u odnosu na nepušače (34,1% : 19,2%) i ARB pozitivnih nalaza sputuma kod pušača u odnosu na nepušače (56,2% : 39,3%), što je i u saglasnosti sa rezultatima drugih studija [18-21].

Ispitivanje sprovedeno kod obolelih od tuberkuloze koji su bolnički lečeni u našoj zemlji pokazalo je znatno veću učestalost pušača (63,5%) u odnosu na nepušače (36,5%) među obolelima od TB pluća. Kavitarne plućne promene skoro su duplo češće verifikovane kod pušača (64,2%), nego kod nepušača (35,8%). Među pušačima, mikroskopski pozitivan nalaz acido-rezistentnih bacila (ARB) bio je znatno češći (78%) u odnosu na nepušače (22%) [20,21]. Sa ovim rezultatima se slažu i rezultati studija iz Hong Konga i Indije koje takođe

navode obimne destrukcije u plućima kod pušača pri postavljanju dijagnoze tuberkuloze [12,24].

Pasivno pušenje i tuberkuloza

Brojna klinička ispitivanja prepoznaju pasivnu izloženost duvanskom dimu kao značajan javnozdravstveni problem. Pokazana je povezanost pasivnog pušenja i povećanog rizika od nastanka različitih oboljenja, a među njima i povećan rizik od obolevanja od tuberkuloze [26].

Sprovedena je studija koja je ispitivala uticaj pasivnog pušenja na decu kao najvulnerabilniju grupu u kojoj su bila ispitivana deca sa aktivnom plućnom TB (N = 93) i deca kod kojih je tuberkulinski test bio pozitivan, a bez dokaza o postojanju aktivne TB (N = 95). Sva ispitivana deca bila su u kontaktu s nekim od članova domaćinstva koji je imao novootkrivenu plućnu TB. Pokazano je da je pasivno pušenje značajan faktor rizika za nastanak plućne TB (relativni rizik – 5,29), kao i da su mlađa deca (0–4 godine) pod većim rizikom od obolevanja nego deca starija od 5 godina. Postoji veoma značajna dozno-zavisna povezanost broja popušenih cigareta članova domaćinstva i rizika od nastanka TB [25].

Uticaj pasivnog pušenja na rizik od TB među supružnicima ispitivan je u kohortnoj studiji koja je sprovedena na 15 486 žena nepušača (65–74 godine) koje žive u domaćinstvu sa svojim muževima pušačima i dokazan je povećan rizik za nastanak TB i hronične opstruktivne bolesti pluća. Rezultati ukazuju da žene pasivni pušači imaju 1,5–1,7 puta veći rizik za obolevanje od aktivne TB u odnosu na žene koje nisu izložene duvanskom dimu [26].

Zaključak

Imajući u vidu višestruke posledice udruženosti tuberkuloze i pušenja, prevencija pušenja mogla bi da predstavlja značajnu meru u kontroli tuberkuloze. Kampanja protiv pušenja može povoljno uticati na smanjenje incidencije tuberkuloze. U svakodnevnom radu sa pacijentima ne treba zanemariti podatak o pušenju, bilo aktivnom ili pasivnom.

Literatura

1. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2007;167(4):335-42.
2. Škodrić-Trifunović V. Faktori rizika za obolevanje od tuberkuloze. Med Pregl 2004;57(Suppl 1):53-8.
3. Stjepanović M, Savić M, Roksandić M, Škodrić-Trifunović V, Dudvarski-Ilić A, Vučinić V, et al. Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia. Healthmed 2012;6(5):1836-9.
4. Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11(3):258-62.
5. Škodrić-Trifunović V, Gvozdenović B, Jovanović D, Vučinić V, Đurić D, Žunić M. Povezanost pušenja cigareta i plućne tuberkuloze. Vojnosanit Pregl 2009;66(10):797-801.
6. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med 2004;164(20):2206-16.
7. Slama K, Chiang CY, Enarson DA, Hassmiller K, Fanning A, Gupta P, et al. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11(10):1049-61.
8. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2007;4(1):e20.

9. Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modelling analysis. *BMJ* 2011;343:d5506.

10. Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 trough 1990. *Am J Public Health* 1994;84:1750-6.

11. Altet-Gomez MN, Alcaide J, Godoy P, Romero MA, Hernandez del Rey I. Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13,038 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(4):430-6.

12. Leung CC, Yew WW, Chan CK, et al. Smoking and tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(10):980-6.

13. Feng Y, Kong Y, Barnes PF, Huang FF, Klucar P, Wang X, et al. Exposure to cigarette smoke inhibits the pulmonary t-cell response to influenza virus and mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 2011;79(1):229-37.

14. Hristova M, Spiess PC, Kasahara DI, Randall MJ, Deng B, van der Vliet A. The tobacco smoke component, acrolein, suppresses innate macrophage responses by direct alkylation of c-jun N-terminal kinase. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(1):23-33.

15. Nagorni-Obradović Lj, Škodrić-Trifunović V, Adić T, Pešut D. Uticaj sastojaka duvanskog dima na imunski sistem sa posebnim osvrtom na hroničnu opstruktivnu bolest pluća. *Vojnosanit Pregl* 2006;63(10):889-92.

16. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette Smoking and Inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res* 2012;91(2):142-9.

17. Kroening PR, Barnes TW, Pease L, Limper A, Kita H, Vassallo R. Cigarette smoke-induced oxidative stress suppresses ge-

neration of dendritic cell IL-12 and IL-23 through ERK-dependent pathways. *J Immunol*. 2008;181(2):1536-47.

18. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:286-98.

19. Shprykov AS, Yadnov VY. Effects of tobacco smoking on the course of infiltrative pulmonary tuberculosis and effectiveness of its treatment. *Probl Tuberk* 1994;5:26-7.

20. Alcaide J, Actet MV, Plans P, Parrón I, Folguera L, Saltó E, et al. Cigarette smoking as a risk factor for tuberculosis in young adults: a case-control study. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:112-6.

21. d'Arc Lyra Batista J, de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque M, de Alencar Ximenes RA, Rodrigues LC. Smoking increases the risk of relapse after successful tuberculosis treatment. *Int J Epidemiol* 2008;37(4):841-51.

22. Jovanovic D, Škodrić-Trifunović V, Marković-Denic Lj, Stević R, Vlajinac H. Clinical and epidemiological evaluation of tuberculosis in Serbia, 1990-2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(6):647-51.

23. Škodrić-Trifunović V. Novija saznanja o transmisiji tuberkuloze. *Med Pregl* 2004;57(11-12):561-5.

24. Kolappan C, Gopi PG. Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax* 2002;57:964-6.

25. Altet MN, Alcaide J, Plans P, Taberner JL, Saltó E, Folguera LI, et al. Passive smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection: a case-control study. *Tuberc Lung Dis*. 1996;77(6):537-44.

26. Leung CC, Lam TH, Ho KS, et al. Passive smoking and tuberculosis. *Arch Intern Med* 2010;170(3):287-92.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):84-87.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet¹
 Klinički centar Srbije, Beograd
 Klinika za pulmologiju²
 Institut za mikrobiologiju i imunologiju³

UDK 616.24-002.5-02:579.8
 DOI: 10.2298/MPNS13S1088A

INFEKCIJE PLUĆA UZROKOVANE NETUBERKULOZNYM MIKOBakterIJAMA – NAŠA ISKUSTVA

PULMONARY INFECTIONS CAUSED BY NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA – SINGLE CENTRE EXPERIENCE

Tatjana N. ADŽIĆ VUKIČEVIĆ^{1,2}, Ana Z. BLANKA², Marija Z. LABAN LAZOVIĆ²,
 Vesna P. ŠKODRIĆ TRIFUNOVIĆ^{1,2}, Dajana C. TRIFUNOVIĆ² i Branislava B. SAVIĆ^{1,3}

Sažetak

Uvod. Netuberkulozne mikobakterije predstavljaju mikroorganizme koji se nalaze u okruženju, a infekcije pluća koje one izazivaju znatno su ređe u odnosu na infekcije čiji su izazivači *Mycobacterium tuberculosis*. Cilj ovog rada bio je da analizira sve podatke od kliničkog značaja kod obolelih zbog infekcije pluća netuberkuloznim mikobakterijama. **Materijal i metode.** Tokom 2010/ 2011. godine, 12 bolesnika – sedam muškaraca (58,33%) i pet žena (41,67%) lečeno je na Klinici za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Bakteriološke analize, radiografski nalazi, komorbiditeti, vrsta i ishod lečenja analizirali su iz medicinske dokumentacije. **Rezultati.** Upotrebom *GenoType*[®]*Mycobacterium CM/AS* (*Hain Lifescience*) analize za identifikaciju kulture netuberkuloznih mikobakterija, *M. xenopi* izolovan je kod šest (50%) bolesnika, *M. avium complex* kod dva (16,67%), *M. kansasii* i *M. xenopi* udruženo kod jednog (8,33%), *M. gordone*, *M. abscessus* i *M. peregrinum* (8,33%) kod po jednog bolesnika. Kavitarne lezije bile su najčešće ustanovljene na nalazu pluća skenerom visoke rezolucije kod pet bolesnika (41,67%), potom sledi konsolidacija kod dva (16,67%), kavitacija sa fibronodularnim promenama i bronhiektazije kod jednog (8,33%) bolesnika. Komorbiditeti su zabeleženi kod devet bolesnika (75%), a hronična opstruktivna bolest pluća bila je najčešće zastupljena kod šest bolesnika (50%). Prema smericama Američkog torakalnog društva, lečenje je sprovedeno kod devet bolesnika (75%). **Zaključak.** Identifikacija kulturom netuberkuloznih mikobakterija, odnosno pozitivne minimalno dve kulture, uz radiografske promene na nalazu pluća skenerom visoke rezolucije, predstavljaju uslov za lečenje infekcije pluća uzrokovane netuberkuloznim mikobakterijama.

Ključne reči: Netuberkulozne mikobakterije; Infekcije respiratornog trakta; Muško; Žensko; Dijagnoza; Radiografija; CT; Sputum; Komorbiditet

Uvod

Mikobakterioze predstavljaju infekcije uzrokovane netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) [1]. Broj izolata NTM iz respiratornog trakta je u porastu, kao i incidencija obolevanja, usled korišćenja osetljivih metoda za izolaciju i identifikaci-

Summary

Introduction. Non-tuberculosis mycobacteria are environmental organisms found in soil and water worldwide, and an infection caused by non-tuberculosis mycobacteria is less frequently found than the one associated with *Mycobacterium tuberculosis*. This study was designed to evaluate data relating to non-tuberculosis mycobacteria in patients with clinical importance. **Material and Methods.** Of 12 patients (pts) admitted to the Department of Pulmonology, Clinical Centre of Serbia in Belgrade during 2010-2011, seven (58.33%) were men and five (41.67%) were women. Bacteriological and radiographic findings, co-morbidity, treatment management and outcome were evaluated from medical records. **Results.** Using *GenoType*[®] *Mycobacterium CM/AS* (*Hain Lifescience*) assays for identification of isolated cultures of NTM *M. xenopi* was found in six (50%) pts, *M. avium complex* in two (16.67%) pts, *M. kansasii* and *M. xenopi* in one (8.33%), *M. gordone*, *M. abscessus* and *M. peregrinum* in one (8.33%) patient each. Cavitory lesions were most frequently determined on high resolution computed tomography in five (41.67%) pts, followed with consolidation in two (16.67%) pts, cavitation with fibronodular lesions and bronchiectasis in one (8.33%) patient each. Comorbidities were noticed in nine (75%) pts, with chronic obstructive pulmonary diseases most frequently found in six (50%) pts. According to American Thoracic Society definition and criteria, treatment was administered in nine (75%) pts. **Conclusion.** In order to find the right treatment, it is important to identify non-tuberculosis mycobacteria lung infection by culture methods, at least two positive, accompanied with high resolution computed tomography changes.

Key words: Nontuberculous Mycobacteria; Respiratory Tract Infections; Male; Female; Diagnosis; Radiography; Tomography, X-Ray Computed; Sputum; Comorbidity

ju molekularnim tehnikama. Smatra se da je incidencija mikobakterioza u razvijenim zemljama sveta 1–1,8 na 100 000 stanovnika [1].

Do danas je izolovano 125 vrsta, a smatra se da taj broj nije konačan, imajući u vidu proširene dijagnostičke metode, pre svega, mogućnost analize genoma mikobakterija. Najbolje proučena vrsta mi-

Skraćenice

| | |
|------|--|
| NTM | – netuberkulozne mikobakterije |
| HRCT | – skrener visoke rezolucije |
| TNF | – faktor nekroze tumora |
| HOBP | – hronična opstruktivna bolest pluća |
| MGIT | – podloga sa indikatorom rasta mikobakterija |
| MAC | – <i>M. avium complex</i> |

kobakterije i najčešći izazivač infekcije jeste *M. avium complex* (MAC), potom slede *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum* (*M. peregrinum*), *M. chelonae*, *M. abscessus* i *M. ulcerans*. *M. abscessus* i *M. fortuitum* spadaju u grupu mikobakterija sa brzim rastom [2].

Najčešća klinička manifestacija bolesti jeste plućna, ali su zabeležene i infekcije limfnog tkiva, kostiju, zglobova, kao i diseminovane forme bolesti [3].

Netuberkulozne mikobakterije su ubikvitarne mikroorganizmi i potencijalni kolonizatori ili kontaminanti respiratornog puta, zbog čega tumačenje infekcije uzrokovane NTM iz pluća obavezno mora podrazumevati i kliničku sliku bolesti. Dijagnostičke kriterijume za NTM infekciju pluća izdalo je Američko torakalno društvo (ATS) 1997. godine, a upotpunjeni su najnovijim stavovima iz 2010. godine [4,5]. Novine u dijagnostici NTM infekcije pluća, odnose se, pre svega, na tumačenje nalaza pluća dobijenim skenerom visoke rezolucije (HRCT) i prikazane su u **Tabeli 1**.

Patogeneza NTM kod ljudi još uvek nije poznata, niti je poznato da li bolest uzrokovana NTM nastaje odmah po infekciji ili postoji period latencije. Sa sigurnošću se zna da mikobakterije fagocituju makrofagi koji proizvode IL 12 (interleukin 12) koji reguliše IF gama (interferon gama). Interferon gama aktivira neutrofile i makrofage da ubiju intracelularne patogene, odnosno mikobakterije. Poznata je uloga faktora nekroze tumora (TNF – *tumor necrosis factor*) alfa u nastanku NTM, odnosno, njegov značaj u progresiji infekcije u aktivnu formu bolesti [6].

Patogeneza je različita kod bolesnika pozitivnih na HIV u odnosu na bolesnike negativne na HIV. Naime, kod bolesnika koji su pozitivni na HIV, diseminacija NTM nastaje pri padu broja CD4 limfocita ispod 50/mcl, dok je kod bolesnika koji su negativni na HIV udružena sa mutacijama za IF gama ili IL 12 [7].

Lečenje plućnih infekcija uzorkovanih NTM bitno se razlikuje u odnosu na lečenje tuberkuloze pluća. Prema smernicama ATS/DSA [4] za MAC nodularnu ili bronhiektatičnu formu bolesti uključuju se makrolidi kao što je klaritromicin, uz rifampicin i etambutol. Lekovi se mogu davati tri puta nedeljno. Preporučuje se i tri puta nedeljno davanje amikacina i streptomocina u početnoj fazi lečenja, odnosno osam nedelja. Terapija traje sve dok kulture sputuma budu negativne najmanje godinu dana. Hirurško lečenje infekcije pluća uzrokovano MAC može biti planirano kod bolesnika sa dobrom kardiopulmonalnom rezervom uz polimedikamentozno lečenje [8,9].

Slično MAC infekciji pluća, leče se oboleli zbog *M. xenopi* infekcije, kod kojih se može primeniti režim lečenja sa izonijazidom, rifampicinom i etambutolom, uz dodavanje streptomocina, a jedan od anti-tuberkulotika može se zameniti moksifloksacinom.

Lečenje infekcije pluća koje uzrokuje *M. kansasii* podrazumeva izonijazid, rifampicin i etambutol [10].

Materijal i metode

Retrospektivno smo analizirali hospitalizovane bolesnike obolele zbog infekcije pluća uzrokovane NTM na Klinici za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu tokom 2010/2011. godine. Dijagnoza bolesti za sve bolesnike postavljena je na osnovu smernica ATS [4]. Analizirali smo radiografske i bakteriološke nalaze, prisustvo komorbiditeta, primenjene lekove i ishod bolesti. Za izolaciju mikobakterija iz uzoraka bolesničkog materijala iz respiratornog trakta korištene su Löwenstein-Jense (LJ) i MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) podloge. Pozitivne kulture su identifikovane primenom molekularnog testa (*GenoTypeMycobacterium CM/AS* (Hain Lifescience).

Rezultati

Osnovni demografski i klinički podaci prikazani su u **Tabeli 2**. Ukupno je hospitalizovano 12 bolesnika, sedam muškaraca (58,33%) starosti od 46 do 80 godina i pet žena (41,66%) starosti od 43 do 79

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za NTM bolest pluća**Table 1.** Diagnostic criteria for non-tuberculous mycobacterial lung infection

| | Plućni simptomi/ <i>Pulmonary symptoms</i> |
|--|---|
| Klinički kriterijumi <i>Clinical criterers</i> | Nodularne ili kavitarne promene na radiogramima grudnog koša <i>Nodular and cavitary changes on chest x-ray</i> |
| | HRCT pluća koji ukazuje na multifokalne bronhiektazije sa multiplim mikronodulima <i>HRCT of the lungs suggests multifocal bronchiectasis with multiple small nodules</i> |
| | Pozitivne kulture bar dva sputuma |
| Mikrobiološki kriterijumi <i>Microbiological criteria</i> | kultura dobijena nakon TBB pluća ili histopatološki nalaz (granulomatozno zapaljenje, sa ili bez AARB) i jedan ili više aspirata bronha pozitivnih na NTM <i>At least two positive sputum cultures obtained after TBB of the lungs or histopathological finding (granulomatous inflammation with or without AARB) and one or more bronchial aspirates positive for NTM</i> |

HIGH CT – skener visoke rezolucije/*high resolution computed tomography*, TBB – transbronhijalna biopsija/*transbronchial biopsy*; AARB – acidoalkoholerezistentni bacili/*acido-alcohol resistant bacilli*

Tabela 2. Demografske karakteristike i klinički nalazi
Table 2. Demographic characteristics and clinical findings

| Bolesnici Patients | Pol Gender | Starost Age | Tip NTM NTM type | Sputum Sputum | Kultura Culture | Radiografija/HRCT X-ray/HRCT |
|-----------------------|---------------|----------------|--|--------------------------------|--------------------------------------|---|
| 1 | ž | 70 | <i>M. avium complex</i> | neg./negative | poz./2x/positive | Konsolidacija/consolidation |
| 2 | m | 80 | <i>M. gordonae</i> | neg./negative | poz./1x/positive | Uredna/Good |
| 3 | ž | 79 | <i>M. abscessus</i> | neg./negative | poz./2x/positive | Bronhiektazije/Bronchiectasis |
| 4 | ž | 50 | <i>M. xenopi</i> | poz./positive | poz./3x/positive | Kavitacija/Cavitation |
| 5 | m | 57 | <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i> | neg./negative poz./positive | poz./3x/positive poz./2x/positive | Kavitacija/Cavitation |
| 6 | m | 60 | <i>M. xenopi</i> | poz./positive | poz./8x/positive | Kavitacija/+fibronodularne Cavitation+fibronodular |
| 7 | ž | 58 | <i>M. xenopi</i> | neg. negative | poz./2x/positive | Fibronodularne/Dibronodular |
| 8 | m | 46 | <i>M. xenopi</i> | neg./negative | poz./1x/ positive | Uredna/Good |
| 9 | m | 54 | <i>M. xenopi</i> | poz./positive | poz./2x/positive | Kavitacija/Cavitation |
| 10 | m | 50 | <i>M. xenopi</i> | poz./positive | poz./2x/positive | Kavitacija/Cavitation |
| 11 | ž | 43 | <i>M. avium complex</i> | poz./positive | poz./3x/positive | Kavitacija/Cavitation |
| 12 | m | 52 | <i>M. peregrinum</i> | neg./negative | poz./1x/positive | konsolidacija/Consolidation |

godina lečenih na Klinici za pulmologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu tokom 2010/2011. Primenom *GenoTypeRMycobacterium CM/AS* testa ustanovili smo pozitivne culture *M. xenopi* kod šest bolesnika (50%), *M. avium complex* kod dva bolesnika (16,67%), *M. kansasii* i *M. xenopi* udružene kod jednog bolesnika (8,33%), *M. gordone*, *M. abscessus* i *M. peregrinum* kod po jednog bolesnika (8,33%).

Kod pet bolesnika (41,67%) direktnom mikroskopijom sputuma detektovani su AARB (acidoalkoholerezistentni bacili).

Najčešća radiografska forma bolesti potvrđena na HRCT nalazu pluća bile su kavitarne lezije kod pet bolesnika (41,67%), potom konsolidativne promene kod dva (16,67%), kavitacija i fibronodularne promene kod jednog (8,33%), fibronodularne

promene i bronhiektazije takođe kod jednog bolesnika (8,33%), a dva bolesnika (16,67%) imala su uredan HRCT nalaz.

Komorbiditeti, kombinacije lekova i ishod lečenja prikazani su u **Tabeli 3**.

Najčešće prisutan komorbiditet bila je HOBP kod pet bolesnika (41,67%), HOBP i DM udruženi kod jednog (8,33%), RA (reumatoidni artritis) i malignitet takođe kod po jednog bolesnika (8,33%), dok tri bolesnika (25%) nisu imala pridružene bolesti.

Kod polovine bolesnika režim lečenja, a u zavisnosti od vrste izolata NTM, bazirao se na kombinaciji klaritromicina sa nekim od standardnih antituberkulotika.

Tabela 3. Terapija, komorbiditeti i ishod lečenja
Table 3. Therapy, comorbidity and treatment outcome

| Bolesnici/Patients | Terapija/Therapy | Komorbiditeti/Comorbidity | Ishod lečenja/Treatment outcome |
|--------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 1 | CLE | HOBP | u toku |
| 2 | bez terapije | HOBP, DM | |
| 3 | CAI | nema | u toku |
| 4 | CRE | malignitet | u toku |
| 5 | HRZES | HOBP | letalni ishod |
| 6 | CHRZE | RA | letalni ishod |
| 7 | CHRE | HOBP | u toku |
| 8 | bez terapije | HTA | |
| 9 | CRE | HOBP | u toku |
| 10 | HRZE | HOBP | u toku |
| 11 | CHRE | nema | u toku |
| 12 | bez terapije | nema | |

C – klaritromicin; H – izonijazid; R – rifampicin; Z – pirazinamid; E – etambutol; S – streptomycin; A – amikacin; I – imipenem; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća; DM – dijabetes melitus; HTA – arterijska hipertenzija; RA – reumatoidni artritis
C – Clarithromycin; H – Isoniazid; R – Rifampicin; Z – Pyrazinamide; E – Ethambutol; S – Streptomycin; A – Amikacin; I – Imipenem; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – Diabetes Mellitus; AH – arterial hypertension; RA – rheumatoid arthritis

Sedam bolesnika (58,33%) nalazi se u fazi aktivnog lečenja NTM infekcije pluća, a kod dva bolesnika (16,67%) zabeležen je letalan ishod.

Diskusija

Prve dijagnostičke vodiče za NTM infekciju pluća objavili su ATS i BTS (*British Thoracic Society*) 1979. godine [11].

Faktori rizika za nastanak NTM infekcije pluća i dalje su nepoznati, mada se prema radu Hernandez i saradnika, značajnim faktorima smatraju starije životno doba, ženski pol, Kanada kao država rođenja i bela rasa [12].

U Nacionalnoj referentnoj laboratoriji (NRL) u Srbiji godišnje se identifikuje oko 90 izolata NTM iz cele Srbije, mada se sve NTM kulture ne šalju na izolaciju [13]. *M. tuberculosis* se prema poslednjim nepublikovanim podacima, izoluje u 87% slučajeva u poređenju sa 13% NTM.

Najčešće izolovan soj NTM u našem radu bio je *M. xenopi* kod šest (50%) bolesnika, potom sledi *M. avium complex* kod dva (16,67%), *M. kansasii* i *M. xenopi* udruženo kod jednog bolesnika (8,33%), *M. gordone*, *M. abscessus* i *M. peregrinum* kod po jednog bolesnika (8,33%).

Martin-Casabona i saradnici objavili su studiju koja je obuhvatila 14 zemalja sa 36 099 izolata NTM, od kojih su najčešće izolovani *MAC*, *M. gordone*, *M. xenopi*, *M. kansasii* i *M. fortuitum* [14].

Više od jedne pozitivne kulture sputuma imalo je devet (75%) bolesnika, dok su tri bolesnika (25%) imala pozitivnu samo po jednu LJ kulturu sputuma i oni se prema smernicama ATS nisu mogli smatrati obolelima zbog NTM infekcije pluća.

M. gordone se prema ranije objavljenim radovima, smatra jednim od najčešćih kontaminanata, koga smo opisali u našem radu [15].

Kavitarnе lezije bile su najčešća radiografska manifestacija NTM infekcije pluća kod pet bolesnika (41,67%). Cilindrične bronhiektazije koje predstavljaju karakterističan nalaz za NTM infekciju pluća imala je jedna bolesnica kod koje je u izolatu kulture potvrđena *M. abscessus*, što se može objasniti bronhiolarnim odnosno peribronhiolarnim zapaljenjem koje je uzrokovala *M. abscessus*, koje je tipično za ovog uzročnika. Smatra se da kod 30% bolesnika sa bilateralnim bronhiektazijama koje su verifikovane na HRCT nalazu pluća, postoji infekcija uzrokovana NTM i da je ženski pol značajan faktor rizika [16].

Postoje radovi koji su ispitivali prognostički značaj HRCT nalaza u terapiji *MAC* infekcije pluća [17]. Atelektaza i kavitacije na HRCT nalazu pluća bile su značajno češće kod bolesnika kod kojih nije postignuta konverzija sputum, što je bio slučaj u našem radu. Naime kod svih bolesnika sa kavitacijama i kod jednog koji je pored kavitacija imao i fibronodularne promene, postojala je dugo vreme direktna pozitivnost ispljvka [18].

Koh i saradnici pronašli su 52% nodularnih bronhiektazija, kao i 42% kavitacija u *MAC* formi plućne bolesti [19].

Najčešći izolat NTM u našoj seriji bio je *M. xenopi* kod šest (50%) bolesnika, dva bolesnika lečena su po režimu klaritromicin, rifampicin i etambutol, dva po režimu klaritromicin i antituberkulotici prve linije, jedan po režimu klaritromicin, izonijazid, rifampicin i etambutol i jedan po režimu klaritromicin, izonijazid, rifampicin i pirazinamid.

Infekcije pluća uzrokovane NTM najčešće nastaju kod obolelih zbog HOBP, bronhiektazija, cistične fibroze, pneumokonioze, prethodno lečene TB pluća, plućne alveolarne proteinoze i kod poremećaja motiliteta jednjaka [20,21].

Komorbidity su zabeleženi kod devet (75%) bolesnika, a HOBP je bila najčešće zastupljena kod šest bolesnika (50%). Malignitet kao mogući faktor rizika za NTM imala je jedna bolesnica, koja je prethodno lečena zbog ginekološkog maligniteta. Anti-TNF antitela u lečenju seropozitivnog reumatoidnog artritisa smatraju se poznatim faktorom rizika za obolevanje od NTM, što je bio slučaj kod jednog našeg bolesnika. U oba slučaja lečenje je bazirano na primeni citotoksičnih i imunosupresivnih lekova.

Prema smernicama ATS, terapijski pristup je individualan i koncipiran za svakog bolesnika.

Proces lečenja aktivno se sprovodi kod sedam naših bolesnika (58,33%) i prosečno traje 14 meseci.

Najtežim za lečenje smatra se *M. abscessus* kod koga terapijski protokoli treba da podrazumevaju obavezno amikacin i klaritromicin. Takođe se preporučuju cefoksitin ili imipenem. Neki režimi preporučuju intravenski tetraciklin, odnosno tigeciklin [22].

U našem radu imali smo bolesnicu staru 79 godina, sa radiografskim nalazom cilindričnih bronhiektazija, kod koje je više uzastopnih kultura potvrdilo prisustvo *M. abscessus*, a lečena je klaritromicinom u kombinaciji sa amikacinom i imipenemom.

Obavezan test osetljivosti na lekove preporučuju ATS i BTS, a posebno u slučajevima relapsa bolesti. Rutinski test osetljivosti *MAC* izolata preporučuje se jedino za klaritromicin, u slučaju *M. kansasii* za rifampicin, dok se za brzorastuće mikobakterije preporučuje test osetljivosti na amikacin, imipenem, doksiklin, hinolone, TMP-SMX (trimetoprim-sulfametaksazol), cefoksitin, linezolid i tobramicin [11].

U NRL ne radi se test osetljivosti za lekove predviđene za lečenje NTM. Test osetljivosti na antituberkulotike prve linije urađen je kod pet bolesnika (41,67%). Rezistencija na HR zabeležena je kod jednog (8,33%) bolesnika, koji je prethodno bio lečen (*M. tuberculosis* infekcija).

Empirijska terapija za sumljivu NTM infekciju pluća se ne preporučuje, takvi slučajevi se moraju pratiti do krajnje potvrde ili isključenja bolesti. Najpoznatije preporuke za lečenje postoje u slučajevima *MAC* i *M. kansasii* infekcije [2].

Letalan ishod zabeležen je kod dva bolesnika.

Prvi bolesnik star 60 godina imao je diseminovanu formu NTM bolesti, odnosno pored plućne forme, imao je i osteoartikularnu formu, sa pozitivnim patohistološkim nalazom kazeoznog granuloma ramenog zgloba i serijom pozitivnih kultura na *M. xenopi*. Faktorom rizika za ovako tešku formu bolesti smatra

se reumatoidni artritis i podatak da je bolesnik duže vreme koristio anti-TNF lek. Obdukcijski nalaz potvrdio je diseminovanu formu NTM. Sličan slučaj zabeležen je i u literaturi [23].

Drugi bolesnik, star 57 godina kod koga je zabeležen letalni ishod imao je proširenu formu plućne bolesti sa istovremenim izolatom *M. kansasii* i *M. xenopi*, rezistentnim na HR i sa sekundarnom infekcijom *Aspergillus spp.*, što je potvrđeno serološki i na autopsijskom nalazu.

Zaključak

Infekcije pluća uzrokovane netuberkuloznim mikobakterijama zahtevaju bar dve pozitivne kulture sputuma ili aspirata bronha, uz karakterističan nalaz pluća skenerom visoke rezolucije. Terapijski pristup veoma je složen i formira se prema važećim smernicama za svakog bolesnika pojedinačno, dok jasne preporuke za lečenje postoje samo u slučajevima infekcije uzrokovane sojevima *M. avium complex* i *M. kansasii*.

Literatura

- Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2010;182:977-82.
- Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* 2009;14:12-26.
- Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis* 2009;49:124-9.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America: an official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
- Epson E, Cassidy M, Marshall-Olson A, et al. Patients with nontuberculous mycobacteria: comparison of updated and previous diagnostic criteria for lung disease. *Diag Microbiol Infect Dis* 2012;74:98-100.
- Desai AA, Marks DJ. Atypical mycobacteria: showerheads, anti TNF therapy and Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:695-9.
- Wittram C, Weisbrod GL. Mycobacterium avium complex lung disease in immunocompetent patients: radiography-CT correlation. *Br J Radiol* 2002;75:340-4.
- Kim EY, Chi SY, Oh IJ, et al. Treatment outcome of combination therapy including clarithromycin for mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Korean J Intern Med* 2011;26:54-9.
- Ye JJ, Wu TS, Chiang PC, Lee MH. Factors that affect sputum conversion and treatment outcome in patients with Mycobacterium avium-intracellulare complex pulmonary disease. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:342-8.
- Park HK, Koh WJ, Shim TS, Kwon OJ. Clinical characteristics and treatment outcomes of mycobacterium kansasii lung disease in Korea. *Yonsei Med J* 2010;51:552-6.
- Medical Section of the American Lung Association. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:1-25.
- Hernandez-Garduno E, Elwood RK. Demographic risk factors of pulmonary colonization by non-tuberculous mycobacteria. *Int J Lung Dis* 2010;14:106-12.
- Vuković D, Dakić I, Živanović I, Stefanović G, Savić B. Molecular identification of nontuberculosis mycobacteria in the National reference laboratory for tuberculosis in Serbia. 42nd World conference on lung health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2011 Oct 26-30; Lille, France: International Union Against TLD; 2011. p. 361.
- Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, et al. Spanish group for non-tuberculosis mycobacteria. non-tuberculous mycobacteria, patterns of isolation: a multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1186-93.
- Babalik A, Kuyucu T, Ordu EN, et al. Non-tuberculous mycobacteria infection: 75 cases. *Tuberk Toraks* 2012;60:20-31.
- Thomson RM, Zew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* 2009;14:12-26.
- Polverosi R, Guarise A, Balestro E, et al. High-resolution CT of nontuberculous mycobacteria pulmonary infection in immunocompetent, non HIV-positive patients. *Radiol Med* 2010;115:191-204.
- Kuroishi S, Nakamura Y, Hayakawa H, et al. Mycobacterium avium complex disease: prognostic implication of high-resolution computed tomography findings. *Eur Respir J* 2008;32:147-52.
- Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest* 2006;129:341-8.
- Giron RM, Maiz L, Barrio I, et al. Nontuberculous mycobacterial infection in patients with cystic fibrosis: a multicentre prevalence study. *Arch Bronchopneumol* 2008;44:679-84.
- Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash B. Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999;74:45-51.
- Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Cris CJ. Comparison of the in vitro activity of the glycycycline, minocycline and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3164-7.
- Maimon N, Brunton J, Chan AK, Marras TK. Fatal pulmonary Mycobacterium xenopi in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Thorax* 2007;62:739-40.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Supl 1):88-92.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet¹
 Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju²
 Centar za radiologiju i magnetnu rezonanciju³

UDK 616.13/.14-002.7-07
 DOI: 10.2298/MPNS13S1093J

VASKULITISI – VEGENEROVA GRANULOMATOZA U PULMOLOŠKOJ PRAKSI

VASCULITIS – WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN PULMONARY PRACTICE

Dragana JOVANOVIĆ^{1,2}, Ruža STEVIĆ^{1,3}, Natalija SAMARDŽIĆ¹,
 Marina ROKSANDIĆ MILENKOVIĆ¹, Marta VELINOVIĆ¹ i Dragana MARIĆ^{1,2}

Sažetak

Uvod i pregled literature. Dijagnozu Vegenerove granulomatoze u ranoj fazi bolesti je teško postaviti zbog nespecifičnih simptoma bolesti koji oponašaju druge bolesti. **Naša iskustva.** U ovom radu predložena je retrospektivna analiza 37 bolesnika s Vegenerovom granulomatozom kojima je dijagnoza postavljena i lečeni su u Institutu za plućne bolesti u Beogradu tokom 15-godišnjeg perioda. Obuhvaćeno je 37 bolesnika (20 muškaraca i 17 žena), u dobu 18–73 godina (prosečno 46,2 godine). Prosečno vreme od početka prvih simptoma do dijagnoze bilo je 4,59 ± 6,15 meseci. Kriterijum *American College of Rheumatology* bili su ispunjeni kod svih bolesnika. Dvadeset i pet od 37 bolesnika imalo je nalaze generaliziranog oblika Vegenerove granulomatoze, a ograničena zahvaćenost gornjeg i donjeg respiratornog trakta postojala je u 12 slučajeva. Učestalost zahvaćenosti različitih sistema je: gornjih disajnih puteva 64,8%, donjih disajnih puteva 100%, bubrega 67,5%, mišićno-koštanog sistema 40,5%, kože 27,2%, oči 8,1%, nervnog sistema dvaju bolesnika. Test na antineutrofilna citoplazmatska antitela bio je pozitivan kod 32 (86,5%) bolesnika, a negativan kod 5 (13,5%). Svi pacijenti bili su ANA negativni. Histološka potvrda granulomatoznog vaskulitisa dobijena je kod 34 (91,9%), dok kod tri bolesnika dijagnoza se temeljila na kliničkim manifestacijama i pozitivnom testu na citoplazmatska antitela.

Ključne reči: Vaskulitis; Vegenerova granulomatoza; Dijagnoza; Muško; Žensko; Odrasli; Srednje doba; Stari; Antineutrofilna citoplazmatska antitela; Znaci i simptomi; Ciklofosfamid

Uvod i pregled literature

Vaskulitis je patoanatomski i patofiziološki proces za koji je karakteristična inflamacija i fibrinoidna nekroza zida krvnih sudova. Rezultat patomorfološkog procesa je sužavanje ili okluzija lumena krvnog suda sa ishemijom tkiva vaskularizovanog zahvaćenim krvnim sudom. Sistemski vaskulitisi mogu se klasifikovati prema tome koje krvne sudove dominantno zahvataju vaskulitisne lezije. Prema *Chapel Hill Consensus Conference* nomenklaturi sistemskih vaskulitisa, ova oboljenja dele se na: 1) vaskulitise velikih krvnih sudova: *Giant cell* (temporalni) arteritis i Takajasuov (*Ta-*

Summary

Introduction and Review of Literature. Diagnosis of Wegener's granulomatosis in the early stage is difficult because nonspecific symptoms of the disease mimic other disorders. **Our Experience.** A retrospective review of case records of 37 patients with Wegener's granulomatosis referred to the Institute for Lung Diseases in Belgrade to be diagnosed and treated over a 15-year period was carried out. There were 37 patients (20 males and 17 females), ranging in age from 18 to 73 years (mean age 46.2 years). The mean period from the onset of first symptoms to diagnosis of Wegener's granulomatosis was 4.59±6.15 months. The American College of Rheumatology criteria were fulfilled in all patients. Twenty-five of 37 patients had evidence of systemic, generalized form of Wegener's granulomatosis and a limited involvement of the upper and lower respiratory system occurred in 12 cases. The frequency of different system involvement expressed in percents was as follows: the upper respiratory tract 64.8%, the lower respiratory tract 100%, the kidneys 67.5%, the musculoskeletal system 40.5%, the skin 27.2%, the eyes 8.1%, the nervous system in two patients. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies test was positive in 32 (86.5%) patients, and negative in 5 (13.5%). All patients were antinuclear antibodies negative. Histological evidence of granulomatous vasculitis was obtained in 34 (91.9%), whereas in three patients the diagnosis was based on clinical manifestations and positive c-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies test.

Key words: Vasculitis; Wegener Granulomatosis; Diagnosis; Male; Female; Adult; Middle Aged; Aged; Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic; Signs and Symptoms; Cyclophosphamide

kayasu) arteritis; 2) vaskulitise srednjih krvnih sudova: *Polyarteritis nodosa* – klasični *polyarteritis nodosa* i *Kawasaki (Kawasaki)* arteritis; 3) vaskulitise malih krvnih sudova: Vegenerova granulomatoza, Čarg-Strausov (*Churg-Strauss*) sindrom, mikroskopski poliangiitis – mikroskopski poliarteritis, Henoh-Šenlajnova (*Henoch-Schönlein*) purpura, esencijalni krioglobulinemijski vaskulitis i kutani leukocitoklastički angiitis.

Plućni vaskulitis – vaskulitis malih krvnih sudova pluća je inflamatorni destruktivni proces koji zahvata arteriole, venule i alveolarne kapilare intersticijuma.

Skraćenice

| | |
|--------|---|
| ANCA | – antineutrofilna citoplazmatska antitela |
| WG | – Vegenerova granulomatoza |
| c-ANCA | – citoplazmatska antitela |
| PR-3 | – proteinaza-3 |
| p-ANCA | – perinuklearna antitela |
| MPO | – mijeloperoksidaza |
| CSA | – Čarg-Strausov angiitis (Churg-Strauss) |
| MPA | – mikroskopski polinagitis |
| GPA | – granulomatoza sa poliangiitidom |
| AAV | – autoimuni ANCA vaskulitisi |

Vaskulitisi malih krvnih sudova su uzrokovani imunokompleksima i antineutrofilnim citoplazmatskim antitelima (ANCA). ANCA stimulišu monocite da oslobađaju proinflamatorne citokine (IL-1b, TNF-a, IL-6, IL-8, MCP-1), a ovi citokini doprinose pojačanju i širenju inflamacije kod nekrotišućeg vaskulitisa. Osim sposobnosti aktivacije neutrofila i monocita, ANCA stimulišu i ekstracelularno oslobađanje lizozomalnih enzima pa tako dodatno indukuju oštećenja endotelnih krvnih sudova.

Za citoplazmatska antitela (c-ANCA) glavni antigen je proteinaza-3 (PR-3), a za perinuklearna (p-ANCA) glavni antigen je mijeloperoksidaza (MPO). Kod bolesnika sa aktivnim ANCA vaskulitidom detektovani su povišeni nivoi cirkulišućeg PR-3. Vaskulitis sa aktiviranim endotelnim ćelijama pokazuje i povišene vrednosti VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule*), ICAM-1 (*Intracellular cell adhesion molecule*), kao i povećanu ekspresiju E-selektinskog adhezionog molekula uz neutrofilnu infiltraciju i povećanje broja cirkulišućih endotelnih ćelija kao posledicu nekroze.

Perinuklearna p-ANCA su manje specifična antitela od c-ANCA, mogu biti pozitivna i kod drugih patoloških procesa (inflamatornih oboljenja kostiju, primarnog sklerozantnog holangitisa, kao i pojedinih virusnih i bakterijskih plućnih infekcija). Tzv. *pauci-immune* ANCA pozitivni vaskulitisi malih krvnih sudova uključuju Vegenerovu granulomatozu (WG), Čarg-Strausov angiitis (CSA) i mikroskopski polian-

gitis (MPA). Među ovim entitetima, plućna oštećenja su prisutna u 50–95% slučajeva.

Postoje značajne patološke i kliničke razlike između bolesnika pozitivnih za c-ANCA i p-ANCA. Bolesnici sa pozitivnim c-ANCA i p-ANCA ne moraju imati aktivni vaskulitis. Laboratorijska dinamika ANCA ne mora koincidirati sa kliničkim tokom vaskulitisa. Perzistencija ili ponovni porast titra ANCA ne mora obavezno značiti relaps vaskulitisa.

Dugotrajno prisustvo ANCA, međutim, pokreće kaskadu imunološki posredovanih endotelnih lezija. Ekspresija proteinaze-3 (PR-3) na ćelijskoj površini smatra se jednim od faktora rizika za relaps bolesti [1–4].

Vegenerova granulomatoza je klinički entitet koji karakteriše nekrotizirajući granulomatozni vaskulitis koji zahvata male i srednje krvne sudove zahvaćenih organa. Naziv Vegenerova granulomatoza u stručnim krugovima je 2011. godine zamenjen deskriptivnim nazivom granulomatoza sa poliangiitidom (GPA) [5]. Uzrok ove bolesti nije poznat. Vegenerova granulomatoza spada u grupu primarnih sistemskih ANCA vaskulitisa nepoznate etiologije [6–9]. Početak bolesti je obično između 25 i 50 godina, ali se može javiti i u detinjstvu. Najčešće zahvaćeni organi su gornji respiratorni trakt, pluća i bubrezi. Spektar bolesti se proteže od ograničenog ili lokalizovanog oblika do opsežne i fatalne multisistemske bolesti [6–8]. Ograničeni oblik se može ispoljiti samo plućnim lezijama bez bubrežnih lezija. Ova varijanta ima dobru prognozu. Zbog pojave nespecifičnih simptoma bolesti kao što su povišena temperatura, artralgijske, kožne lezije, bolest može imitirati druge bolesti te uticati na kasno uspostavljanje dijagnoze [6,7].

Učestalost različitih kliničkih manifestacija prikazana je u **Tabeli 1**:

Radiografski, promene u plućima mogu se naći kod 50–75% pacijenata. CT toraksa je veoma koristan za utvrđivanje početnih promena kao i za praćenje efekta terapije. Može otkriti lezije koje nisu videne na rendgenografiji toraksa. Osim toga, CT

Tabela 1. Učestalost raznih kliničkih manifestacija
Table 1. The frequency of various clinical manifestations

| | |
|--|--------|
| Plućne (kašalj, hemoptizije, dispnea, bol u grudima) | 70–95% |
| Gornji disajni putevi (epistaksa, sinuzitis, rinoreja, otitis, oštećenje sluha, bol u uvu, destruktivne lezije/deformiteti kosti i ulceracije) | 70–95% |
| Traheobronhijalne (subglotisna stenoza, bronhijalna stenoza, endobronhijalna lezija) | 10–55% |
| Renalne/glomerulonefritis | 50–85% |
| Kutane (purpura, ulceri, vezikule, ili noduli) | 45–60% |
| Muskuloskeletne (artralgijske, mijalgije, artritis) | 30–70% |
| Očne (konjunktivitis, uveitis, epi/skleritis, proptosis) | 25–55% |
| Konstitucionalne (visoka temperatura, gubitak telesne mase, artralgijske, malaksalost) | 15–45% |
| Nervni sistem (periferni, centralni, glavobolja) | 10–30% |
| Kardijalne (koronarni vaskulitis, perikarditis) | 5–15% |

često pokazuje prethodno neotkriven nekrotični sadržaj unutar nodula i konsolidacija, jer oba mogu biti ekskavirani [10–12]. Noduli su ovalni, promera od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara, najveći su obično ekskavirani. Ovaj nalaz veoma sugestivno ukazuje na WG. Broj nodula je obično manji od deset, ali može biti nebrojen [13–16]. Infiltrati nejednaki i niske gustine takođe su opisani [16–19]; mogu se videti i difuzne, bilateralne promene male gustine. Patološko ispitivanje biopsata pluća u takvim slučajevima otkriva difuzno krvarenje i kapilaritis [20]. To je veoma ozbiljna manifestacija bolesti donjeg respiratornog trakta.

Iako veliki disajni putevi nisu često zahvaćeni u vreme dijagnoze, suženje traheje nije neobičan nalaz [8]. Stenoza traheje je obično subglotisna. To se manifestuje na CT ili MRI kao zadebljanja zida i sužavanje zahvaćenog dela [19]. Do 30% pacijenata ima zahvaćen larinks [16,21]. Rede su zahvaćene glasne žice i epiglotis lezijama koje tada mogu biti ulcerozne ili proliferativne [7]. Intratoraksne manifestacije mogu biti i pleuralni izlivi, pneumotoraks i hidropneumotoraks, ali veoma retko [19,22,23] kao i hilarna i medijastinalna adenopatija (u do 2% slučajeva), I to obično sa drugim plućnim manifestacijama WG [24].

Kliničke manifestacije

Bubrezi

Procenat pacijenata sa bubrežnom manifestacijom Vegenerove granulomatoze je varirao među studijama od ispod 20% do 80%. Zahvaćenost bubrega predstavlja uvek faktor loše prognoze [25]. Mikroskopska ili makroskopska hematurija sa proteinurijom obično je jedini dokaz zahvaćenosti bubrega [25, 26]. Veliki hiperehogeni bubrezi na ultrazvuku, bez konkretnih anomalija registrovanih doplerom najčešći je rani nalaz. Iako je ovo nespecifični nalaz, to je najčešći znak ranog glomerulonefritisa u sklopu Vegenerove granulomatoze. Uzorci biopsije otkrivaju promene tipične za fokalni segmentni glomerulonefritis ili nekrotizirajući proliferativni glomerulonefritis [7,22,25].

Muskuloskeletni sistem i koža

Artralgija i artritis malih i velikih zglobova vide se u 30–68% slučajeva i tada bolest može biti pogrešno dijagnostikovana kao reumatoidni artritis, osim ako ostale karakteristike tipične za WG nisu prisutne [2,5,7,13,24,27]. Urtikarija, opipljiva purpura, papules, vezikule, eritem i petehije su česte kožne manifestacije ove bolesti [1,2,5–7,13,25,28]. Pacijenti sa histološki potvrđenim nekrotizirajućim vaskulitismom u koži imaju lošiju prognozu od onih sa dominantnom granulomatoznom reakcijom [25,28].

Oči

Očni poremećaji poput proptoze, konjunktivitisa, episkleritisa, sklerokornealnih ulceracija, uveitisa, vaskulitisa mrežnjače, zakrčenje centralne reti-

nalne arterije, prisutni su na početku bolesti kod 15–30% bolesnika [7,14,19].

Nervni sistem

Neurološki poremećaji kao mononeuritis multiplex i periferna neuropatija mogu se videti u oko 8% slučajeva u ranoj fazi dok je centralni nervni sistem (abnormalnosti kranijalnih nerava – paralize, cerebralni infarkt, poprečni mijelitis i vrtoglavice) rede zahvaćen [6,7,10,30].

Biohemijske analize

Uobičajeni laboratorijski testovi su nespecifični, jer oni samo ukazuju na zapaljenski sindrom sa porastom brzine sedimentacije eritrocita, leukocitozom i anemijom koja se može brzo pogoršavati [7,18]. Povezanost između Vegenerove granulomatoze i prisustva citoplazmatskih antineutrofilnih antitela (ANCA) u krvi je dokazana u brojnim radovima [9,11]. Iako je pozitivan c-ANCA test veoma bitan za potvrdu dijagnoze WG, negativan nalaz je čest, naročito kod onih sa lokalizovanom formom bolesti [7,12].

Dijagnoza

Pored kliničkog i radiografskog nalaza, dijagnoza se potvrđuje dodatno i na osnovu pozitivnog nalaza antineutrofilnih citoplazmatskih antitela kao seroloških markera, a naročito i nalazom biopsije. Otkrivanje c-ANCA je koristan test u dijagnostici WG. Sa uvođenjem ANCA kao seroloških markera, WG je dijagnostikovana u ranijoj fazi i sa većim stepenom sigurnosti. Test može da bude negativan, kao što je već navedeno, većinom u lokalizovanom obliku bolesti [9,13,31].

Diferencijalna dijagnoza

Kada se pacijenti s WG prezentuju sa ograničenim oblikom bolesti uz zahvatanje gornjih disajnih puteva, orbitalnom lokalizacijom ili plućnom bolesti, diferencijalna dijagnoza može uključivati razne zarazne i maligne bolesti kao i druge oblike vaskulitisa. Biopsija sluznice nosa, čak i kada je ulcerisana, često ne daje dijagnostički odgovor. WG lokalizovanu u gornjim disajnim putevima treba razlikovati od primarnog nosnog NH/T-ćelijskog limfoma pre nego što se uključi imunosupresivna terapija, pogotovo ako se verifikuje oronazalna fistula i/ili infiltrativna masa [32].

Vegenerova granulomatoza, koja se ispoljava kao plućni-renalni sindrom, takođe treba razlikovati od drugih plućno-bubrežnih sindroma poput Godpaščurovog (*Goodpasture*) sindroma (bolesti antitela protiv glomerularne bazalne membrane). Godpaščurov sindrom je mnogo redi poremećaj, ali se može manifestovati sa nalazima bubrega i pluća sličnim onima u WG ili se mogu preklapati s WG (*overlap* sindrom). Godpaščurov sindrom može biti prepoznat klinički kod nepostojanja ab-

normalnosti gornjih disajnih puteva, prisustva antitela na bazalnu membranu glomerula, kao i taloženja imunokompleksa u bazalne membrane što se nalazi u uzorku biopsije bubrega.

Druga stanja koja treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi WG obuhvataju razne oblike glomerulonefritisa, od akutnog, preko krešendo tipa, difuznog proliferativnog, membrano-proliferativnog, membranoznog, do poststreptokoknog i rapidno progresivnog. Takođe treba imati u vidu Čarg-Strausov sindrom, krioglobulinemiju, Langerhansovu ćelijsku histiocitozu, leukocitoklastični vaskulitis, mikroskopski poliangiitis, nodozni poliarteritis i razne maligne bolesti, limfomatoidnu granulomatozu, neke infektivne bolesti poput infektivnog endokarditisa, bakterijske/gljivične/PC pneumonije, plućni apsces, gangrenozne piodermije, zatim sarkoidozu, SLE itd.

Terapija

Osnova lečenja WG, odnosno GPA, jeste kombinacija kortikosteroida i citostatika. Terapiju treba dizajnirati tako da se maksimalan efekat postigne ali sa što manje dugotrajanih neželjenih dejstava – toksičnih pojava.

Nelečena generalizovana ili teška WG ima tipičnu lošu prognozu sa do 90% obolelih koji umiru unutar 2 godine, obično od respiratorne ili bubrežne insuficijencije. Čak i nebubrežna WG povlači stopu smrtnosti do 40% [31–34].

Ishodi preživljavanja za ovu, ranije fatalnu bolest, dramatično su popravljeni sa uvođenjem ciklofosfamida u terapiju 1970-ih koji je davan u kombinaciji sa kortikosteroidima [7].

Okolo 90% pacijenata sa WG dobro reaguje na terapiju ciklofosfamidom, sa oko 75% onih koji postignu kompletnu remisiju. No ipak 30–50% onih koji inicijalno odgovore, iskuse najmanje jednu epizodu relapsa, zahtevajući onda još jedan ciklus terapije. Generalno, terapijske preporuke su različite za indukciju remisije i za održavanje remisije [6,35–37].

Sadašnje savremene terapijske preporuke za WG zavise od stepena težine i aktivnosti bolesti. Evropska studijska grupa za vaskulitis preporučuje stepenovanje težine bolesti za autoimune ANCA vaskulitise (AAV) u sledećih 5 kategorija [37]:

- Lokalizovana – gornji i/ili donji respiratorni trakt zahvaćen bez bilo kog drugog sistemskog zahvatanja ili konstitucionalnih simptoma;
- Rana sistemska – bilo koja, bez bolesti opasne po zahvaćeni organ ili opasne po život;
- Generalizovana – bubrežna ili drugog nekog organa – opasna po organ, serum kreatinin nivo manji od 5,6 mg/dl;
- Teška – bubrežna ili insuficijencija drugog nekog vitalnog organa, nivo kreatinina u serumu koji prelazi 5,6 mg/dl;
- Refraktorna – progresivna bolest koja ne reaguje na glukokortikoide i ciklofosfamid.

Od uvođenja ciklofosfamida u terapiju (Fauci i saradnici 1970) [37], peroralni ciklofosfamid u kombinaciji sa visokim dozama glukokortikoida (prednizon 1 mg/kg dnevno) godinama predstavlja terapijski standard za indukciju remisije u AAV.

Intravenski ciklofosfamid istraživan je kao alternativa za peroralni ciklofosfamid u nastojanju da se smanji toksičnost terapije. Naglasak je stavljen na optimizaciju lečenja smanjenjem izloženosti ciklofosfamid u traženje alternativne komparabilne terapije, ali kombinacija ciklofosfamida (intravenozno ili oralno) plus glukokortikoidi ostaje standard, preporučena terapija za indukciju remisije u slučajevima generalizovane/teške Vegenerove granulomatoze (RS) godinama [37].

U 2011. godini, međutim, američka FDA agencija je odobrila primenu rituksimaba (monoklonsko antitelo koje cilja B-ćelije), u kombinaciji s glukokortikoidima, kao alternativu ciklofosfamida za indukciju remisije u AAV (WG i mikroskopski poliangiitis).

Preporučena dnevna oralna doza ciklofosfamida je 2 mg/kg/dnevno (ne prelazi 200 mg/dnevno). Pulsne doze (intravenskim putem) ciklofosfamida (15 mg/kg svake dve nedelje za prva tri ciklusa, onda svake 3 nedelje za narednih 3–6 ciklusa) alternativa je svakodnevnom oralnom ciklofosfamid, što rezultuje manjom kumulativnom izloženosti ciklofosfamid. Pulsni ciklofosfamid se pokazao podjednako efikasnim kao i svakodnevni peroralni ciklofosfamid u indukciji remisije [37]. Međutim, registrovan je trend većih stopa recidiva s pulsnim dozama ciklofosfamida [37].

Ciklofosfamid se nastavlja sve dok postoji značajno poboljšanje bolesti ili dok se ne postigne remisija, obično je to 3–6 meseci. Pacijent se tada prevodi na manje toksične lekove za održavanje remisije. Toksičnost ciklofosfamida se manifestuje kao hemoragijski cistitis (u 15–43% slučajeva nakon oralnog tretmana), rak mokraćne bešike (30 puta povećana incidencija u poređenju s kontrolama), povećan rizik od drugih malignih bolesti, citopenije, neplodnosti, kao i oportunističkih infekcija, što se obično događa tokom ciklofosfamidom indukovane leukopenije.

Bolesnicima koji primaju pulsni ciklofosfamid takođe treba dati peroralno ili intravenozno 2-merkaptotansulfonat-natrijum (MESNA), koji se veže za akrolein, toksični metabolit ciklofosfamida, odgovoran za hemoragijski cistitis. MESNA takođe može biti koristan kod bolesnika koji su primali kontinuirano oralni ciklofosfamid [39,40].

Naša iskustva

Prikazana je analiza kliničkih i radioloških manifestacija grupe od 37 pacijenata sa Vegenerovom granulomatozom, tj. po novijoj nomenklaturi – sa granulomatozom sa poliangiitisom (GPA). Svi ovi pacijenti su dobili dijagnozu i lečeni su na Klinici za pulmologiju KCS. U grupi od 37 bolesnika, ve-

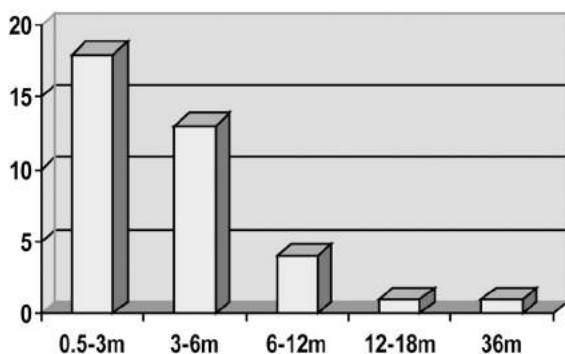
Tabela 2. Demografske karakteristike pacijenata sa WG***Table 2.** Demographic characteristics of patients with WG

| | Naša serija/Our series | Hoffman et al. (2) | Fauci et al. (1) |
|---|------------------------|--------------------|------------------|
| Broj pacijenata/No of patients | 37 | 158 | 85 |
| M : Ž/M : F | 1 : 1,18 | 1 : 1 | 1,6 : 1 |
| Starost/Age | | | |
| Srednje/Mean | 46,2 | 41 | 43,6 |
| Opseg/Range | 18 – 73 | 9 – 78 | 14 – 75 |
| Trajanje simptoma pre postavljanja dijagnoze (meseći)/Duration of symptoms before diagnosis (in months) | | | |
| Srednje/Mean | 4,6 | 15 | 8,3 |
| Opseg/Range | 0,5 – 36 | 0 – 120 | 0,5 – 120 |

*Wegener granulomatosis

Tabela 3. Klinički simptomi Vegenerove granulatoze**Table 3.** Clinical symptoms in WG

| Simptomi/Symptoms | Naša serija/Our series | Hoffman et al. (2) | Fauci et al. (1) |
|--|------------------------|--------------------|------------------|
| Konstitucionalni/Constitutional symptoms | 25 (67,5%) | 36 (23%) | 29 (34%) |
| Kašalj/Cough | 37 (100%) | 30 (19%) | 29 (34%) |
| Hemoptizije/Hemoptysis | 34 (91,9%) | 19 (12%) | 15 (18%) |
| Dispneja/Dyspnea | 18 (48,6%) | NR | 6 (7%) |
| Epistaksa/Epistaxis | 5 (13,5%) | 25 (16%) | 9 (11%) |

**Grafikon 1.** Trajanje simptoma (u mesecima)**Graph 1.** Duration of symptoms (in months)

čina su bili muškarci (54%). Prosečna starost bila je 6,2 godina (u rasponu od 18 do 73 godina starosti).

Prosečan period od početka prvih simptoma do postavljanja dijagnoze GPA bio je $4,59 \pm 6,15$ meseci (**Tabela 2**). Kod većine pacijenata dijagnoza WG postavljena je u roku od šest meseci od pojave simptoma (**Grafikon 1**). Dvadeset pet (67,5%) bolesnika je imalo simptome kao što su povišena temperatura, groznica, malaksalost, gubitak težine.

Kliničke manifestacije. Većina pacijenata se prvobitno javila lekaru zbog simptoma gornjih disajnih puteva ili donjih (**Tabela 3**). Od 37 bolesnika, 12 (32,5%) je imalo ograničenu GPA sa zahvaćenošću samo gornjeg i donjeg respiratornog trakta. Klasična trijada zahvaćenog gornjeg i donjeg respiratornog trakta i bubrega, u vreme postavljanja dijagnoze je nađena kod 25 (67,5%) bolesnika. Učestalost zahvaćenosti različitih drugih organa i sistema pri inicijalnom ispoljavanju bolesti, prikazana je u **Tabeli 4**.

Tabela 4. Učestalost zahvaćenosti različitih sistema pri inicijalnoj prezentaciji**Table 4.** Frequency of involvement of various organs at the initial presentation

| | Naša serija/Our series | Hofman et al. (2) | Fauci et al. (1) |
|--|------------------------|-------------------|------------------|
| Broj pacijenata/No of patients | 37 | 158 | 85 |
| Zahvaćenost organa, no (%) / Involvement of organs | | | |
| Gornji disajni putevi/Upper respiratory tract | 24 (64,8%) | 115 (73%) | 57 (67%) |
| Pluća/Lungs | 37 (100%) | 71 (45%) | 60 (71%) |
| Bubrezi/Kidneys | 25 (67,5%) | 28 (18%) | 9 (11%) |
| Zglobovi/Joints | 15 (40,5%) | 50 (32%) | 37 (44%) |
| Koža/Skin | 10 (27%) | 20 (13%) | 11 (13%) |
| Oči/Eyes | 3 (8,1%) | 24 (15%) | 14 (16%) |
| Periferni nervni sistem/Peripheral nervous system | 2 (5,4%) | 24 (15%) | 1 (1,17%) |

Gornji disajni putevi bili su zahvaćeni kod 24 (64,8%) bolesnika. To je uključivalo nos, sinuse, uvo i faringealne simptome. Hronična upala paranazalnih sinusa zabeležena je u ogromnoj većini slučajeva. Tri pacijenta su patila od upale nosa granulomatoznog tipa i dva sa ulcerozno-krustoznim promenama. Svi oni su imali krvavi iscedak iz nosa najmanje tokom nekoliko nedelja. Simptomi zahvaćenosti uva bili su bol u uvu, gubitak sluha i tinitus. Glavni nalaz pri ispitivanju bio je gnojni otitis media. Deset (27,9%) pacijenata je imalo ulceracije oralne sluzokože.

Donji respiratorni sistem bio je zahvaćen kod svih pacijenata pri inicijalnom ispoljavanju bolesti. Plućni simptomi uključuju kašalj kod svih pacijenata, dispneju i hemoptizije (**Tabela 3**). Pet pacijenata (13,5%) imalo je zahvaćena samo pluća. Testove plućne funkcije uradila su 24 pacijenta: nalazi su pokazali restriktivni tip poremećaja kod 12 (50%) bolesnika, opstrukcije protoka vazduha kod šest i mešovite smetnje ventilacije pluća kod tri bolesnika. Normalni nalaz testova plućne funkcije bio je kod tri bolesnika. Kod drugih pacijenata ovi testovi nisu bili indikovani. Kod 27 bolesnika (73%) je urađena bronhoskopija koja je odstupala od normalnog nalaza u 22 slučaja (81%). Patološki endobronhijalni nalaz sastojao se od inflamacije u 19 slučajeva, izolovanog krvarenja u dva, i kompresije bronha tumorskom masom u jednom slučaju. Bronhijalna biopsija je histološkom analizom pokazala blagu nespecifičnu hroničnu inflamaciju u 9 slučajeva i granulomatozni vaskulitis u 10 slučajeva. Zahvaćenost pluća je potvrđena otvorenom torakotomijom kod pet pacijenata i biopsijom (transtorakalnom) pluća u četiri slučaja.

Radiološki nalaz promena u gornjim i donjim respiratornim putevima. Običan radiogram i CT paranazalnih sinusa otkrili su zadebljanja sluzokože sa zasenčenjima kod 19 pacijenata i hidroaeričnim nivoima u tri slučaja.

Plućni simptomi prisutni kod svih naših pacijenata odražavali su postojeće rendgenske abnormalnosti kod svih u vreme manifestovanja bolesti (**Tabela 5**).

Radiografija ili CT grudnog koša ukazali su na bilateralne senke kod 62,1% i jednostrane kod 37,9% bolesnika. Kod 20 bolesnika (54%) zapažene su oblasti konsolidacije. Kod njih su bili pošteđeni vrhovi pluća, a zapažene promene bile su od fokalne konsolidacije u pet slučajeva do velikih bilateralnih konsolidacija kod 12 pacijenata. Kavitacije su videne unutar ovih konsolidacija kod 5 (25%) bolesnika. Difu-

zna, bilateralna zasenčenja male gustine, nađena su kod tri bolesnika. Kod jednog pacijenta, fokalnu konsolidaciju je pratio pleuralni izliv. Noduli su bili prisutni kod 17 bolesnika (45,9%), petoro je bilo bez kavitacija i 12 (64,7%) sa šupljinama. Bilateralni noduli su postojali kod 10 (58,8%) bolesnika. Broj je varirao od dva do bezbroj, a i veličina 1–10 cm. Hilarna i medijastinalna adenopatija su bili redak nalaz, samo kod jednog pacijenta. Jedan pacijent sa masivnim bilateralnim senkama imao je i subglotisu stenozu traheje visokog stepena.

Zahvaćenost bubrega. Dvadeset pet naših pacijenata imali su i bolest bubrega. Svi su imali hematuriju i proteinuriju kao početne manifestacije obolenja. Biohemijska analiza krvi pokazala je povišene serumske nivoe uree i kreatinina kod 25 pacijenata i azotemiju kod 19 od njih (67,5%, odnosno 76,0%). Prosečni serumski nivo kreatinina bio je 414,8 $\mu\text{mol/l}$. Ultrasonografija bubrega potvrdila je morfološke promene kod 17 (68%) bolesnika. Veliki hiperehogeni bubrezi na ultrazvuku bez specifičnih anomalija zabeleženih doplerom je najčešći rani nalaz kod naših pacijenata. Dijagnoza GPA je potvrđena kod 8 bolesnika perkutanom biopsijom bubrega.

Kliničke karakteristike zahvaćenosti ostalih organa: muskuloskeletni simptomi su bili prisutni kod 15 (40,5%) bolesnika sa artralgijsima i mialgijsima. Kožne manifestacije bolesti videne su kod 10 (27,02%) bolesnika: četiri sa purpurama, tri sa ulceracijama, makule; nodul je imao jedan bolesnik i jedan je mastitis. Kod 5 pacijenata biopsija kože pokazala je znake nekrotišućeg vaskulitisa.

Očne abnormalnosti konstatovane su kod 3 (8,1%) bolesnika sa znacima skleritisa, konjunktivitisa i vaskulitisa mrežnjače. Nervni sistem je bio zahvaćen kod dva bolesnika manifestujući se u vidu mononeuritisa multipleks. Nije bilo pacijenata u našoj seriji sa zahvatanjem centralnog nervnog sistema.

Laboratorijski nalazi. Uobičajeni laboratorijski testovi otkrili su jako ubranu sedimentaciju eritrocita i leukocitozu kod više od polovine pacijenata, anemiju i leukocitozu kod 11 pacijenata, leukocitozu kod 9, a samo kod 3 anemiju. Dvadeset pet pacijenata su bili c-ANCA pozitivni, šest pacijenata je imalo pozitivne p-ANCAs sa anti MPO antitelima. Jedan pacijent je imao oba, i p i c-ANCA pozitivna. Negativni ANCA rezultati bili su kod 5 (13,5%) bolesnika. Svi pacijenti bili su ANA negativni. Navedene karakteristike prikazane su u **Tabeli 6**.

Tabela 5. Učestalost radioloških promena u plućima
Table 5. Frequency of radiological changes in the lungs

| Radiološki nalazi/Radiological findings | Naša serija/Our series | Hofman et al. (2) | Kumar et al. (5) |
|---|---|-------------------|------------------|
| Noduli i mase/Nodules and masses | 2 + 3 (13,5%) | 35 (22%) | 5 (20%) |
| Kavitacija/Cavitation | 12 (32,4%) | NR | 9 (36%) |
| Konsolidacija/Consolidation | 19 (54%) | 36 (23%) | 7 (28%) |
| Pleuralna efuzija/Pleural effusion | 1 slučaj konsolidacije 1 case of consolidation | 16 (10%) | 0 |
| Broj pacijenata/No of patients | 37 | 158 | 25 |

Tabela 6. Biohemijske karakteristike pacijenata sa GPA
Table 6. Biochemical characteristics in patients with GPA

| Abnormalnost/ <i>Abnormal finding</i> | Naša serija/ <i>Our series</i> | Hofman et al. (2) | Kumar et al. (5) |
|---|--------------------------------|-------------------|------------------|
| Povišena ESR/ <i>Elevated ESR</i> | 23 (62,1%) | 126 (80%) | 25 (100%) |
| Anemija/ <i>Anemia</i> | 16 (43,2%) | 115 (73%) | 22 (90%) |
| Leukocitoza/ <i>Leukocytosis</i> | 20 (54%) | NR | 25 (100%) |
| Proteinurija/ <i>Proteinuria</i> | 25 (67,5%) | 28 (18%) | 18 (72%) |
| Hematurija/ <i>Hematuria</i> | 25 (67,5%) | 28 (18%) | 18 (72%) |
| ANCA/ <i>Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i> | 32 (86,5%) | 139 (88%) | 17 (70%) |

Dijagnoza GPA bila je zasnovana na proceni kliničkih manifestacija i histološke analize biopsata zahvaćenih organa. Kriterijumi Američkog koledža za reumatologiju bili su ispunjeni kod svih pacijenata. Kod tri od 37 pacijenata, dijagnoza je zasnovana na osnovu kliničkih manifestacija i pozitivnih c-ANCA testova sa titrom u serumu od 1 : 32 do 1 : 1 024. Patohistološka verifikacija postignuta je kod

34 (91,9%) bolesnika sa biopsijom zahvaćenih organa (bronhije u 10 slučajeva, pluća u 9, bubrezi u 8, kožne u 5, i oralne sluznice u dva slučaja). Pozitivan nalaz i ANCA testa i biopsije verifikovani su kod 29 (78,3%) bolesnika, dok negativni ANCA test sa pozitivnim nalazom biopsije je registrovan kod 5 (13,5%) bolesnika.

Literatura

- Finkielman JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120:643.
- Boomsma MM, Stegeman CA, Van Der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2025-33.
- Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(9):611-9.
- Kallenberg CGM. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun.* 2008;30:29-36.
- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:704.
- Fauci AS, Haynes BS, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
- DeRemee R. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1995;1:363-7.
- Teravaert JWC, Van Der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-5.
- Murphy JM, Gomez-Anson B, MD, Gillard JH, Anton NM, Cross J, Elliott JD, et al. Wegener's granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology.* 1999;213:794-9.
- Vandana P, Badakere SS, Ghosh K, Almeida A. Serology in Wegener's granulomatosis. *Indian J Med Sci.* 2005;59:292-300.
- Gosh A, Bandyopadhyay D, Basu S, Majumdar A, Dutta S. ANCA-negative limited Wegener's granulomatosis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol.* 2004;70:102-4.
- Kumar A, Pandhi A, Menon A, Sharma SK, Pande JN, Malaviya AN. Wegener's granulomatosis in India: clinical features, treatment and outcome of twenty-five patients. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2004;43:197-204.
- Alberts W M. Pulmonary manifestations of the Churg-Strauss syndrome and related idiopathic small vessel vasculitis syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:445.
- Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin I. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology.* 2001;40:492.
- Aberle DR, Gamsu G, Lynch D. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: diagnosis and course. *Radiology.* 1990;174:703-9.
- Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:48.
- Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest.* 1990;97:906.
- Lohrmann C, Uhl M, Kotter E, Burger D, Ghanem N, Langer M. Pulmonary manifestations of Wegener's granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of literature. *Eur J Radiol.* 2005;53:471.
- Hermon MM, Johann Golej J, Emminger W, Puig S, Szeplafusi Z, Trittenwein G. Acute hemorrhagic respiratory failure caused by Wegener's granulomatosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115:793.
- Talerman A, Wright D. Laryngeal obstruction due to Wegener's granulomatosis. *Arch Otolaryngol.* 1972;96:376-9.
- Bambery P, Sakhujia V, Behera D, Deodhar SD. Pleural effusion in Wegener's granulomatosis: report of five patients and a brief review of the literature. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(6):445-7.
- Ahmad Z, Beg M, Amin SS. Hydropneumothorax associated with Wegener's granulomatosis. *J Indian Acad Clin Med.* 2002;3(4):397-400.
- George TM, Cash JM, Farver C, et al. Mediastinal mass and hilar adenopathy: rare thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1992-7.
- Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, Bostad L, Vatten L, Jorstad S. Wegener's granulomatosis: Clinical course in

108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):611-8.

26. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M, Rozman B, Kaplan-Pavlovcic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation of ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):539-49.

27. Noritake DT, Weiner SR, Bassett LW, Paulus HE, Weisbart R. Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1987;14:949-51.

28. Hu CH, O'loughlin S, Winkelmann RK. Cutaneous manifestation of Wegener's granulomatosis. *Arch Dermatol*. 1977;113(2):175-82.

29. Haynes BF, Fishman ML, Fauci AS, Wolf SM. The ocular manifestation of Wegener's granulomatosis: fifteen years experience and review of the literature. *Am J Med*. 1977; 63:131-41.

30. Casanova A, Amor EP, Girona RM, Zamora E, Velez MD, Ancochea J. Polyradiculitis and Wegener's granulomatosis. *Arch Bronchpneumol*. 2004;40:41-4.

31. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*. 2006;129 (2):452-65.

32. Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, Porter S. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oral Oncol*. 2007;43(1):4-14.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Supl 1):93-100.

33. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:S94-S104.

34. Moosig F, Lamprecht P, Gross WL. Wegener's granulomatosis: the current view. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 35(1-2):19-21.

35. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101-7.

36. Kallenberg CGM, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:661-70.

37. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:310-7.

38. DeGroot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:670-80.

39. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):9-21.

40. Škodrić-Trifunović V, Vučinić V, Čolović R, Videnović J, Zugić V, Stojišić J. Liver and splenic sarcoidosis: diagnostic procedures. *Med Pregl*. 2004;57(9-10):462-6.

Medicinski fakultet, Beograd¹
Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju²
Klinika za hematologiju³
Služba za patologiju⁴

UDK 616.24-097-07/-08
DOI: 10.2298/MPNS13S1101M

PLUĆNA HISTIOCITOZA

PULMONARY HISTIOCYTOSIS

**Branislava MILENKOVIĆ^{1,2}, Andrija BOGDANOVIĆ^{1,3}, Tijana CVOK¹, Javorka MITIĆ¹,
Jelena STOJŠIĆ⁴ i Aleksandra DUDVARSKI ILIĆ^{1,2}**

Sažetak

Uvod. Langerhansova histiocitoza obuhvata grupu bolesti nepoznate etiologije sa različitom kliničkom slikom i prognozom. Langerhansove ćelije infiltrišu različita tkiva u vidu cističnih lezija kosti, limfadenopatije, splenomegalije i disfunkcije organa (pluća, hipofize, jetre i kostne srži), formirajući infiltrate, odnosno epitelioidne ili eozinofilne granulome. **Plućna histiocitoza.** Plućna Langerhansova histiocitoza je retko oboljenje nepoznate etiologije od koga najčešće obolevaju muškarci, pušači cigareta, stari 20–40 godina. Na radiografijama i visokorezolutivnom skeneru se uočavaju promene u vidu nodula, nodula sa kavitacijom ili cista sa debelim i tankim zidovima. Dijagnoza se postavlja pomoću histološke analize materijala dobijenog biopsijom pluća, uz obaveznu imunohisto-hemijsku procenu fenotipa uočenih ćelija u granulomima. **Lečenje.** Do danas nije otkriven efikasan terapijski režim. Objavljena literatura nudi minimalne podatke o komparativnoj efikasnosti različitih mogućih tretmana, uključujući hirurški tretman/kiretiranje, steroide, zračenje i različite hemoterapijske režime. Postoje različiti terapijski tretmani koji obuhvataju operaciju, kortikosteroide, radioterapiju i hemoterapiju. Upoznavanje patogenetskih mehanizama može da omogući iznalaženje efikasnog tretmana.

Ključne reči: Plućna oboljenja; Histiocitoza; Langerhansova histiocitoza; Dijagnoza; Radiografija; Biopsija; Imunohistohemija; Ishod lečenja

Uvod

Histiocitoze su vrlo retki poremećaji za koje je karakteristična proliferacija imunološki aktivnih, odbrambenih ćelija poreklom od monocitne/histiocitne loze koji učestvuju u prepoznavanju i prezentaciji antigena. Ova oboljenja najčešće nisu maligna, ali postoje i isključivo maligni oblici. Poremećaji zahvataju kako makrofagnu/histiocitnu lozu, tako i dendritične ćelije [1,2]. Ove bolesti, pored lokalno infiltrativnih i destruktivnih manifestacija, karakterišu i poremećaji imunološke funkcije, posebno histiocitoze II klase [3].

Summary

Introduction. Langerhans cell histiocytosis encompasses a group of disorders of unknown origin with different clinical presentations and outcomes. It is characterized by infiltration of the involved tissues by large numbers of Langerhans cells, often organized into granulomas. The accumulation of these cells causes the classic lytic bone lesions, skin rashes, lymphadenopathy, splenomegaly, and dysfunction of organ such as the pituitary gland, lungs, liver, and bone marrow. **Pulmonary histiocytosis.** Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis is a rare disorder of unknown etiology. It occurs predominantly in male smokers, with an incidence peak between 20 and 40 years of age. High-resolution computed tomography of the chest can show nodules, cavitated nodules, and thick and thin-walled cysts. The definite diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis requires identification of Langerhans' cell granulomas infiltrating and destroying distal bronchioles, which is usually achieved by lung biopsy at a site selected by chest high-resolution computed tomography. **Treatment.** Treatment options for adults have never been clarified by a clinical trial. The published literature provides minimal data on the comparative efficacy of various treatment options which include surgery/curettage, steroids, radiation, and various chemotherapy regimens. The improved understanding of the mechanisms involved in the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis should help in the development of specific therapeutic strategies and effective treatment.

Key words: Lung Diseases; Histiocytosis; Histiocytosis, Langerhans-Cell; Diagnosis; Radiography; Biopsy; Immunohistochemistry; Treatment Outcome

Učestalost histiocitoza u populaciji odraslih je izuzetno mala, negde oko jedan na milion stanovnika, dok su kod dece ove bolesti češće (petoro na milion dece) [4]. Takođe, kliničko ispoljavanje bolesti se kod dece znatno razlikuje u odnosu na odrasle.

Klasifikacija histiocitoza

Međunarodno udruženje za histiocitozu (*Histiocyte Society*) podelilo je histiocitoze na histiocitoze Langerhansovog i histiocitoze ne-Langerhansovog tipa, što je prihvatila i Svetska zdravstvena organizacija (**Tabela 1**) [4,5].

Skraćenice

| | |
|------|--|
| LCH | – Langerhansova histiocitoza |
| BAL | – bronhoalveolarna lavaža |
| HRCT | – kompjuterizovana tomografija visoke rezolucija |

bolesti. Jedini oblik histiocitoze u kome značajnu etiopatogenetsku ulogu imaju spoljni faktori (zagađenje vazduha, pušenje) su plućne forme, odnosno eozinofilni granulom [1,4].

Tabela 1. Klasifikacija histiocitoza**Table 1.** Classification of histiocytosis

| Klasa histiocitoze <i>Histiocytosis group</i> | Oblik bolesti <i>Spectrum of disease</i> |
|--|--|
| Histiocitoze klase I (Langerhansovog tipa) <i>Histiocytosis group I (Langerhans type)</i> | 1. solitarna: eozinofilni granulom/ <i>solitary: eosinophilic granuloma</i> 2. multifokalna, npr. Hend–Šiler–Kristijanova bolest <i>2. multifocal, e.g. Hand Schüller Christian's disease</i> 3. akutna diseminovana: Leterer–Siveova/ <i>acute disseminated: Letterer Siwe</i> |
| Histiocitoze klase II (ne-Langerhansovog tipa, hemofagocitni sindromi) <i>Histiocytosis group II (non Langerhans type, hemophagocytic syndromes)</i> | 1. familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza <i>1. familial hemophagocytic lympho-histiocytosis</i> 2. hemofagocitni sindrom u vezi sa infekcijom <i>2. hemophagocytic syndromes correlated with infection</i> 3. sinus histiocitoza sa limfadenopatijom/ <i>sinus histiocytosis with lymphadenopathy</i> |
| Histiocitoze klase III (a priori maligne bolesti) <i>Histiocytosis group III (a priori malignant disorders)</i> | 1. leukemije (akutna monocitna leukemija, hronična i juvenilna hronična mijelomonocitna leukemija)/ <i>leukemias (acute monocytic leukemia, chronic and juvenile chronic myelomonocytic leukemia)</i> 2. maligne histiocitoze odnosno pravi histiocitni limfomi (<i>high grade</i> limfomi)/ <i>malignant histiocytoses, real histiocytic lymphomas (high grade lymphomas)</i> |
| Drugi tumori/ <i>Other tumors</i> | 1. sarkom folikulo-dendritskih ćelija/ <i>histiocytic sarcoma – follicular dendritic cells</i> 2. sarkom interdigitantnih-dendritskih ćelija/ <i>histiocytic sarcoma - interdigital-dendritic cells</i> |

Histiocitoze Langerhansovog tipa (LCH) najpoznatiji su i najčešći oblik histiocitoza. Javljaju se kao solitarne ili multifokalne promene u jednom organskom sistemu (monostotski ili multilokularni granulomi), dok su multifokalni, sistemski oblici bolesti znatno ređi. Multifokalni oblici bolesti češći su kod dece i adolescenata i bolest ima agresivniji tok. Tada se izdvajaju i dva jasna sindroma: Hend–Šiler–Kristijanova (*Hand Schüller Christian*) bolest i diseminovana histiocitoza, Leterer–Siveov (*Letterer Siwe*) oblik [6].

Etiologija histiocitoza nije razjašnjena, zna se da u izvesnoj meri učestvuju nasledni faktori, posebno nasledni funkcionalni poremećaji u odnosu antigenprezentujućih ćelija i drugih tkiva, uz oslobađanje brojnih citokina [1,4,6]. Takođe, u LCH potvrđena je jasna klonalnost Langerhansovih ćelija što ukazuje na neoplastični, proliferativni mehanizam nastanka

Postoje različiti ciljni organi koje pogađa histiocitoza, posebno Langerhansov tip. Najčešće su zahvaćena pluća (eozinofilni granulomi čine i do 80% LCH), zatim koštane strukture, centralni nervni sistem i hipofiza, a potom koža, jetra, slezina, limfni čvorovi i druga tkiva [7]. Prema stepenu rasprostranjenosti, stepenu funkcionalnih poremećaja i godinama bolesnika Međunarodno udruženje za histiocitozu je napravilo prognostički sistem rizika za LCH [3] (**Tabela 2**).

Na osnovu ovih kriterijuma histiocitoze se dele u nekoliko kliničkih grupa rizika: monostotični eozinofilni granulom (skor 0), I grupa, niskog rizika multifokalne histiocitoze (skor 0), multifokalne umereno agresivne histiocitoze (grupa II i III, skor 1 i 2 poena) i multifokalne agresivne forme kao što je to Leterer–Siveova bolest (*Letterer-Siwe*) (grupa IV

Tabela 2. Bodovni sistem za prognozu histiocitoze Langerhansovog tipa**Table 2.** Scoring system for histiocytosis Langerhan's type prognosis

| Faktor rizika/ <i>Risk factor</i> | Bod/Score |
|---|----------------------|
| Starost < 2 godine odnosno > 2 godine/ <i>Age < 2 years i.e. > 2 years</i> | 0 odnosno 1/0 i.e. 1 |
| Zahvaćenost organskih sistema < 4 odnosno > 4/ <i>Multiple organ involvement < 4 i.e. > 4</i> | 0 odnosno 1/0 i.e. 1 |
| Bez odnosno sa disfunkcijom organa*/ <i>Without i.e. with organ dysfunction*</i> | 0 odnosno 1/0 i.e. 1 |

(jetra: hipoproteinemija, hiperbilirubinemija, edemi, ascites; pluća: tahi/dispneja, cijanoza, kašalj, pneumotoraks, pleuralni izliv; hematološki: anemija (< 100 g/l) bez sideropenije i jasne infekcije; leukopenija (< 4 x 10⁹/l) ili trombocitopenija (< 100 x 10⁹/l)./(*liver: hypoproteinemia, hyperbilirubinemia, swellings, ascites; lung: tachydyspnea, cyanosis, cough, pneumothorax, pleural effusion; hematology: anemia (<100 g/L) without sideropenia and infection; leucopenia (<4.0x10⁹/L) or thrombocytopenia (<100x10⁹/L).*)

odnosno 3 poena). Nedavno je Udruženje za histiocitozu donekle pojednostavilo ovu klasifikaciju uvodeći pojam multisistemska bolest sa 2 i više zahvaćenih organa sa ili bez zahvaćenosti tzv. „rizičnih organa” (kostna srž, limfni čvorovi, jetra, slezina, pluća), pri čemu se dalje svrstavaju u nisko i visoko rizične oblike multifokalne histiocitoze. Isto tako, zahvaćenost struktura endo i splahnno-kranijuma, nezavisno od tipa, predstavlja visok rizik za bolest u CNS-u.

Plućna histiocitoza Langerhansovih ćelija

Histiocitoza Langerhansovih ćelija sa lokalizacijom u plućima je retka bolest sa prevalencijom manjom od 1 na 200.000 [2]. Etiologija bolesti nije poznata, ali češće obolevaju pušači, muškarci stari 20 do 40 godina, pripadnici bele rase. Plućna LCH je u većini slučajeva solitarna.

Klinička slika

Anamneza i fizikalni pregled su prvi koraci u dijagnostičkoj proceni sumnje na plućnu LCH. Nažalost, znakovi i simptomi su uglavnom nespecifični i često upućuju na druge češće plućne bolesti. Međutim, podaci o recidivima pneumotoraksa, insipidnom dijabetesu ili koštanom bolu, mogu usmeriti ka ispravnoj dijagnozi. Pušenje je konzistentan, ali neesencijalni faktor rizika. Simptomi bolesti su nespecifični, poput neproduktivnog kašlja koji se često previdi kao simptom jer su bolesnici u većini slučajeva i pušači, ili dispneje u naporu. Spontani pneumotoraks sa pleuralnim bolom i akutnom dispnejom se kao prva manifestacija ove bolesti, javlja kod oko 10–20% bolesnika, rekurentni pneumotoraks kod 25% bolesnika [8]. Hemoptizije su retke i pre upućuju na istovremeno postojanje infekcije ili tumora. Nekada zahvatanje drugih sistema organa može biti prva manifestacija bolesti, kao i bol u grudima zbog zahvaćenosti rebra, promene po koži ili pojava insipidnog diabetesa (poliurije, polidipsije) kod zahvatanja hipotalamo-pituitarnog sistema (kod 25% bolesnika).

Fizikalni nalaz na respiratornom traktu najčešće je normalan [9]. Inspirijumski pukoti su retki, kao i batićasti prsti. Incipijentna sekundarna plućna hipertenzija je često neprepoznata, a manifestacije hroničnog plućnog srca se vide u odmaklim stadijumima.

Rutinske laboratorijske analize obično ne ukazuju na ovu bolest; broj perifernih eozinofila je normalan.

Dijagnostičke procedure

Testovi funkcije pluća

Ispitivanje funkcije pluća može ukazati na normalan nalaz (oko 20%) ili blago oštećenje kod bolesnika sa nodularnim promenama [10]. Faktor transfera za ugljenmonoksid (CO) snižen je kod oko 70% bolesnika, što se može objasniti zahvaćenošću vaskularnih struktura pluća. Kasnije zbog zarobljavanja vazduha u cistama, dolazi do porasta rezidu-

alnog volumena. Oko jedna trećina bolesnika razvije opstrukciju disajnih puteva sa hiperinflacijom uz značajno postbronhodilatatorno poboljšanje. Gasne analize arterijske krvi u mirovanju su najčešće normalne. Ograničenje fizičke aktivnosti je u početku uzrokovano promenama na krvnim sudovima, a u kasnijoj fazi bolesti vaskularnom disfunkcijom i oštećenjem ventilacije.

Radiografija grudnog koša

Karakteristična radiografska prezentacija plućne LCH je kombinacija mikronodularnih i retikularnih zesenčenja sa poštedom donjih plućnih polja [2,7,10]. Takođe specifične su ciste u gornjim poljima ili sačasto pluće (eng. *honeycombing*), uz očuvanje plućnog volumena. Povremeno se sreće milijarni oblik bolesti. Volumen pluća je najčešće normalan, ali su u odmakloj fazi bolesti nodularne senke odsutne, a uočavaju se emfizemske promene. Usled postojeće sekundarne plućne hipertenzije može se videti proširenje senke plućne arterije. Hilarna ili medijastinalna limfadenopatija su veoma retke pa bi u tom slučaju trebalo razmotriti postojanje maligniteta. Zadebljanja pleure ili pleuralni izliv se retko vide ukoliko ne postoji podatak o prethodno lečenom pneumotoraksu. Postojeća zadebljanja pleure su najčešće posledica saniranog pneumotoraksa. Ukoliko postoji i zahvaćenost koštiju, lezije se mogu registrovati u rebrima.

Kompjuterizovana tomografija

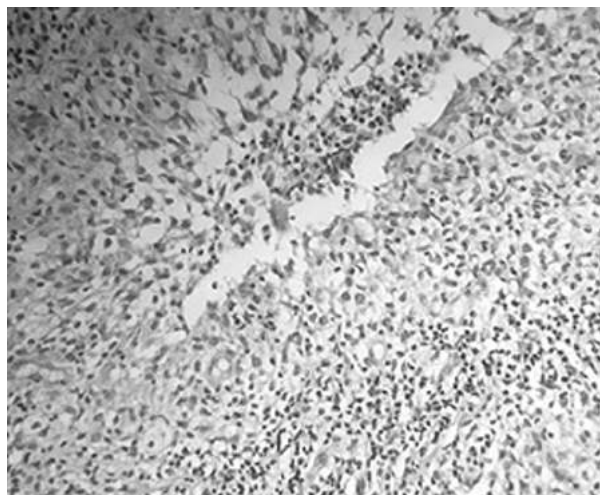
Kompjuterizovana tomografija grudnog koša visoke rezolucija (HRCT) obično u ranoj fazi prikazuje karakteristične diseminovane nodularne senke promera do 1cm [10–12]. Sa napredovanjem bolesti nodularne senke prelaze u kavitacije, a u daljem toku mogu spontano nestati ili preći u ciste debelih, potom tankih zidova (**Slika 1**). Ciste se mogu uvećati i konfluirati, što može podsećati na emfizem. Često broj cističnih formacija izgleda mnogo manji na rutinskom rendgenskom snimku nego na HRCT. Ovakve promene diferencijalno-dijagnostički upućuju i na moguću limfangioleiomiomatozu, Birt–Hog–Dubeov sindrom (spontani familijarni pneumotoraks povezan sa FLCN mutacijom), Sjogrenov sindrom, nemijeloidnu bolest odlaganja imunoglobulina, sarkoidozu. Pri zahvatanju koštanog sistema se imidžing metodama mogu videti dobro ograničene i osteolitičke promene.

Magnetna rezonancija

Uloga magnetne rezonancije u plućnoj LCH je ograničena na procenu lezija koštanog i centralnog nervnog sistema.

Bronhoalveolarna lavaža

Bronhoalveolarna lavaža (BAL) može biti jedna od dijagnostičkih procedura, ali ima malu dijagnostičku vrednost [8,9]. Ukupni broj ćelija u BAL-u je obično povećan (što se i očekuje kod pušača), uz predominaciju makrofaga i blagi porast broja eozinofila. U aktivnoj bolesti može biti povećan ukupan broj



Slika 1. Tipična prezentacija plućne histiocitoze na kompjuterizovanoj tomografiji

Fig. 1. Chest x-ray - characteristic findings for pulmonary histiocytosis

limfocita, a odnos CD4/CD8 smanjen. Langerhansove ćelije u BAL-u se mogu prepoznati monoklonskim antitelom CD1a. Ipak, ovaj nalaz ima malu senzitivnost i specifičnost jer je sličan kod pušača koji nemaju ovo oboljenje. Kvantitativni kriterijum za definitivnu dijagnozu na temelju broja Langerhansovih ćelija u BAL-u nije sa sigurnošću utvrđen, ali se smatra da BAL sa više od 5% Langerhansovih ćelija „ide u prilog“ dijagnoze plućne LCH. Manji odnos Langerhansovih ćelija se može videti kod pušača sa drugim intersticijskim bolestima pluća ili bronhoalveolarnim karcinomom, pa čak i kod zdravih osoba.

Biopsija pluća

Zlatni standard u dijagnostici plućne histiocitoze je biopsija pluća [8,9,11]. Indikovana je kod bolesnika sa značajnim simptomima i oštećenom funkcijom pluća, pre započinjanja lečenja. Otežavajući faktor za tumačenje nalaza transbronhijalne biopsije pluća je multifokalna distribucija lezija. Otvorena video-asistirana torakoskopska biopsija pluća je najpogodnija dijagnostička metoda jer nosi najmanji operativni rizik.

Kod bolesnika s progresivnom bolešću i značajnom fibrozom je postavljanje dijagnoze otežano jer se broj Langerhansovih ćelija dramatično smanjuje u tkivnom uzorku i BAL-u. Stoga će kombinacija transbronhijalne plućne biopsije i BAL-a sa identifikacijom CD1-pozitivnih ćelija u tkivu i tačnosti BAL vrlo verovatno dovesti do tačne dijagnoze.

Histopatologija

Dijagnostika histiocitnih poremećaja je histopatološka uz obaveznu imunohistohemijsku procenu fenotipa uočenih ćelija u infiltratima koji se često nazivaju epitelioidni ili eozinofilni granulomi. U LCH, ćelije pokazuju ekspresiju antigena CD1a, S100, HLA-DR, langerina, kao i slabu pozitivnost

CD68 antigena. U ne-LCH oblicima CD1a i langerin su negativni uz visoku CD68 pozitivnost [5].

Patološki tip ćelija u plućnoj LCH je Langerhansova ćelija, diferencirana ćelija iz monocitno-makrofagne linije, blede obojene citoplazme i velikog jedra i jedaraca. Elektronskim mikroskopom se može videti klasična pentilaminarna citoplazmatska inkluzija ili Birbekove granule (X-telašca). Normalno se ove ćelije nalaze u dermisu, retikuloendotelnom sistemu, plućima i pleuri. Iako se mogu naći kod zdravih osoba koje su pušači, kao i u drugim bolestima pluća (npr. idiopatska plućna fibroza), njihovo prisustvo je karakteristično obeležje plućne LCH.

Plućna histiocitoza se karakteriše granulomatoznom bronhocentričnom organizacijom Langerhansovih ćelija sa inflamatornim ćelijama, uključujući eozinofile. Lezije često zahvataju plućne arteriole i venule, te možemo reći da bolest ima bronhovaskularnu distribuciju. Pri biopsiji pluća mogu se naći neke odlike alveolarnog makrofagnog pneumonitisa sa nakupljanjem alveolarnih makrofaga u alveolarnom parenhimu između plućnih lezija (kao u tzv. pseudo-deskvamativnoj intersticijskoj pneumoniji) ili pigmentovani makrofagi koji ispunjavaju lumen bronhiola i okružuju alveolarne prostore (kao u pušačkom bronhiolitisu). Daljom progresijom bronhiolocentričnih granulomatoznih lezija dolazi do nekroze (**Slika 2**), potom razvoja fibroze sa zahvatanjem zida bronhiola i obliteracijom alveola, te alveolarnim kolapsima kao posledicom. Daljim napredovanjem u parenhim pluća koji okružuje bronhovaskularne strukture stvaraju se zvezdasti fibrozni ožiljci koji su karakteristični za ovu bolest. Cistične formacije mogu biti posledica centralne nekroze starijih zvezdastih lezija, sekundarnih zapaljenskih žarišta u relativno avaskularnim područjima ili se mogu formirati delom zbog opstrukcije proksimalnijih disajnih puteva zvezdastom lezijom.

Fibroza intersticijuma i male cistične formacije su dominantno lokalizovane u srednjim ka gornjim zonama, što plućnu histiocitozu razlikuje od idiopatske plućne fibroze gde dominira u donjim zonama.

Lečenje i prognoza

Prirodni tok svih histiocitoza je raznolik, od spontanih remisija do vrlo agresivne bolesti koja zahteva agresivno lečenje pa i transplantaciju kostne srži [8]. Lečenje multifokalnih oblika LCH je prvenstveno polihemioterapijom (protokoli LCH-I do LCH-IV, LCH-A1 za odrasle osobe, klasična hemioterapija kao što je to protokol CHOP) dok se u lečenju monostotičnih granuloma koriste kortikosteroidi, monohemioterapija, hirurške metode u vidu pošteđenih intervencija, ciljane radioterapija [3].

Tok plućne histiocitoze često varira, od spontana remisije do krajnjeg stadijuma fibrozne bolesti pluća. Polovina bolesnika se oporavi spontano ili uz kortikosteroidnu terapiju. Loš ishod je povezan sa starijim dobom u trenutku postavljanja dijagnoze, zahvatanjem više sistema organa, teškom opstrukcijom disaj-



Slika 2. Eozinofilni ili granulom Langerhansovih ćelija na otvorenoj biopsiji pluća, hematoksilin-eozin, uveličanje x 20.

Fig. 2. Open lung biopsy - eosinophilic or Langerhans cell granuloma, hematoxylin/eosin, magnification x20

nih puteva, smanjenim difuzijskim kapacitetom pluća, kao i potrebom propisivanja kortikosteroida. Svakako da je potrebno naglasiti neophodnost prestanka pušenja jer sa nastavkom pušenja bolest postepeno naređuje, dok prestanak pušenja dovodi do regresije.

Kortikosteroidi se često koriste kod simptomatskih bolesnika sa pogoršanjem plućne funkcije, počinjući sa prednizonom 0,5–1 mg/kg u traja-

nju 6–12 meseci [11,13]. I dalje je nepoznato da li je poboljšanje rezultat same terapije ili spontanog oporavka. Citotoksična terapija (posebno vinblastin) koja se povremeno koristila nije pokazala konačnu efikasnost. 2-hloro-deoksiadnezozin (kladribin) se javljao kao efikasan i izolovanim slučajevima, ali se može primeniti samo u refraktnim centrima [14]. Radioterapija za simptomatske koštane lezije može biti palijativna, ali nije korisna u lečenju plućnih manifestacija. Plućna hipertenzija može biti poboljšana terapijom za plućnu arterijsku hipertenziju.

Pleurodeza može biti potrebna kao terapija izbora kod bolesnika sa rekurentnim pneumotoraksima. Transplantacija pluća se smatra mogućnošću za bolesnike u krajnjoj fazi bolesti kada većina bolesnika ima plućnu hipertenziju srednjeg do teškog stepena, sa desetogodišnjim preživljavanjem preko 50%. Ali, plućna LCH se može manifestovati i u transplantiranim plućima kod petine bolesnika, uglavnom ukoliko su nastavili sa pušenjem.

Izveštaji o poboljšanom ishodu terapijom interleukinom-2 i anti-tumor nekrozis faktor kod pedijatrijskih bolesnika sa diseminovanom histiocitozom može dovesti do sličnih kliničkih ispitivanja u plućnoj histiocitozi odraslih.

Terapije koje mogu biti korisne u budućnosti uključuju gensku terapiju, terapiju monoklonskim antitelima i terapiju citokinima.

Literatura

1. Tazi A, Moreau J, Bergeron A, Dominique S, Hance AJ, Soler P. Evidence that Langerhans cells in adult pulmonary Langerhans cells histiocytosis are mature dendritic cells. Importance of the cytokine microenvironment. *J Immunol* 1999;163:3511-5.
2. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27:1272-85.
3. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39(16):2341-8.
4. Lipton JM, Arceci RJ. Histiocytic disorders. In: Hoffman R, Edward B, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 857-67.
5. Chang KL, Snyder DS. Langerhans cell histiocytosis. In: Ansell SM, ed. *Rare hematological malignancies*. New York: Springer; 2008. p. 383-96.
6. Jaffe R, Pileri SA, et al. Histiocytic and dendritic cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. Lyon: WHO-IARC Press; 2008. p. 353-64.
7. Knezević M, Tatić V. Idiopathic histiocytosis of the jaw. *Med Pregl* 1993;46(9-10):337-9.
8. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
9. Cordier JF, Cottin V. Adult Langerhans' pulmonary cell histiocytosis. In: Palange P, Simonds A, eds. *Respiratory medicine*. Sheffield: European Respiratory Society; 2010. p. 438-40.
10. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans histiocytosis. *Chest* 2004;125:1028-32.
11. King TE Jr. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1245-54.
12. Abdellatif Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B, Chinet T, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012;40:905-12.
13. Suri H, Eunhee SY, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7:16. [Available from: <http://www.orphandis.com/content/7/1/16>].
14. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Tazi A, Cottin V, Cordier JF. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009;64:274-5.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvata za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):101-105.

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet¹
Klinički centar Niš, Klinika za plućne bolesti²

UDK 616.24-002.7-036.8-08
DOI: 10.2298/MPNS13S1106R

ZBRINJAVANJE PACIJENATA U TERMINALNOM STADIJUMU PLUĆNIH FIBROZA – IZAZOVI, ISKUŠENJA I MOGUĆNOSTI

*MANAGEMENT OF PATIENTS WITH END STAGE PULMONARY FIBROSIS
– CHALLENGES, TEMPTATIONS AND POSSIBILITIES*

Lidija RISTIĆ^{1,2}, Milan RANČIĆ^{1,2}, Milan RADOVIĆ^{1,2}, Slavica GOLUBOVIĆ²,
Snežana ĐORĐEVIĆ² i Tatjana RAĐENOVIĆ PETKOVIĆ²

Sažetak

Uvod. Plućne fibroze su veoma heterogena grupa hroničnih bolesti plućnog parenhima nejasne etiopatogeneze, sa progresivnim, ireverzibilnim razvojem različitih evolutivnih formi fibroznih procesa u plućima, čija incidencija i stopa smrtnosti raste. **Prognostička evaluacija.** Neke kliničke forme dugo imaju stabilnu fazu, neke sporo progrediraju, a neke imaju veoma brzu progresiju od postavljanja dijagnoze do smrtnog ishoda. Njihov tok karakterišu akutne egzacerbacije sa visokom stopom smrtnosti. Određivanje stadijuma ovih bolesti sastoji se od dijagnostike stabilnog stanja, progresije i terminalne fazi bolesti. U radu su prikazani dijagnostički kriterijumi neophodni za dijagnostiku plućnih fibroza i njihovo praćenje. Najnovija istraživanja pokazala su da pad vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta za više od 10% tokom 24 nedelje udvostručava rizik od smrti u narednih 12 meseci, a da ga smanjenje šestominutnog testa šetnje za 50 metara uvećava čak četiri puta, pa se praćenje ovih prognostičkih parametara smatra izuzetno važnim za procenu ishoda terapije kod ovih pacijenata. **Terapija.** Prikazane su najnovije preporuke za terapijske modalitete zasnovane na sigurnim dokazima. Za lečenje plućnih fibroza u našim uslovima primenjuje se konvencionalna terapija kortikosteroidima kao monoterapija ili u kombinaciji sa azatioprimom ili ciklofosfamidom, a za zbrinjavanje u terminalnom stadijumu primenjuje se i dugotrajna kontrolisana oksigenoterapija, neinvazivna i mehanička ventilacija, gde za to postoje tehničke mogućnosti i edukovano osoblje. Transplantacija pluća se smatra jedinom terapijskom merom koja produžava preživljavanje pacijenata. **Zaključak.** Nažalost, naša zdravstvena zakonska regulativa ima propisane uslove za transplantaciju pluća samo kod cistične fibroze, i to u centrima izvan naše zemlje, jer se ta operacija ne izvodi u Srbiji. Često se lečenje u terminalnom stadijumu, čak i na odeljenjima intenzivne nege, kod ovih pacijenata svodi na palijativnu negu.

Ključne reči: Plućna fibroza; Terminalna bolest; Terminalna nega; Dijagnoza; Mortalitet; Ishod lečenja; Palijativna nega; Faktori rizika

Uvod

Plućne fibroze su veoma heterogena grupa hroničnih bolesti plućnog parenhima, sa progresivnim, ireverzibilnim razvojem različitih evolutivnih formi fibroznih procesa u plućima [1–3]. Mnoge od

Summary

Introduction. Pulmonary fibrosis is a heterogeneous group of chronic lung diseases of unclear pathogenesis, with progressive, irreversible development of various forms of fibrotic processes in the lung, whose incidence and mortality rate increases worldwide. **Prognostic Evaluation.** Some clinical forms have a long, stable phase, some are slowly progressive, and some have a very rapid progression from diagnosis to death. Their clinical course is characterized by acute exacerbations with high mortality. The staging of this disease includes diagnostics of the stable condition, progression and the end stage of disease. This paper presents the diagnostic criteria necessary for the diagnosis of pulmonary fibrosis and its monitoring. The latest research suggests that the decrease in forced vital capacity values by more than 10% during the 24 weeks doubles the risk of death over the next 12 months, and the reduction in the 6-minute walk test by 50 meters increases it four times. Therefore, monitoring of these prognostic parameters is now regarded as the most reliable predictor of death in patients with pulmonary fibrosis. **Therapy.** This paper also presents the newest recommendations for treatment modalities based on strong evidence. **Conclusion.** Treatment of pulmonary fibrosis in our conditions includes conventional therapy with corticosteroids as monotherapy or in combination with cyclophosphamide or azathioprine, whereas the management of end-stage patients consists of long-term controlled oxygen therapy, noninvasive and mechanical ventilation. Lung transplantation is considered to be the only therapeutic measure resulting in a significant extension of life. Unfortunately, our health legislation allows lung transplantation only in case of cystic fibrosis and this cannot be done in Serbia but in health centres abroad. Therefore, management in end-stage of disease is reduced to mere palliative care, even at intensive care units.

Key words: Pulmonary Fibrosis; Terminally Ill; Terminal Care; Diagnosis; Mortality; Treatment Outcome; Palliative Care; Risk Factors

njih su nepoznate ili nedovoljno poznate etiologije, sa mnogim hipotezama o njihovoj etiopatogenezi, a sa malo sigurnih dokaza u njima. Baš tako, kako su nejasne i/ili nedovoljno istražene etiologije i patogeneze, isto tako za mnoge od plućnih fibroza nedostaju jasni, dijagnostički kriterijumi, pouzdani

Skraćenice

| | |
|--------------------|--|
| AE PF | – akutna egzacerbacija plućne fibroze |
| AE IPF | – akutna egzacerbacija idiopatske plućne fibroze |
| DAD | – difuzno alveolarno oštećenje |
| HRCT | – kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije |
| sPAP | – srednji pritisak u arteriji pulmonalis |
| FVC | – forsirani vitalni kapacitet |
| D _{L,CO} | – difuzijski kapacitet pluća |
| 6MWT | – šestominutni test šetnje |
| SAT O ₂ | – saturacija hemoglobin-kiseonikom |
| PaO ₂ | – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi |

vodiči za praćenje njihovog kliničkog toka i ishoda. Mnoge od njih imaju visoku stopu mortaliteta. I dijagnostika i terapija i praćenje pacijenata obolelih od plućnih fibroza zahteva veoma stručno organizovan, multidisciplinarni rad lekara iz ustanova tercijarnog nivoa, različitih specijalnosti kao što su pulmologija, imunologija, radiologija, patologija, genetika, anesteziologija, fizijatrija.

Njihov klinički tok karakterišu subakutne ili akutne egzacerbacije najčešće nepoznatog uzroka, koje dovode do značajnog pogoršanja, te najveći broj pacijenata umire s kliničkom slikom teške refraktarne akutne respiratorne insuficijencije [4]. Klinički tok i smrtni ishod kod obolelih od plućnih fibroza značajno ubrzavaju i pridružene bolesti (karcinom pluća, srčana insuficijencija, dijabetes melitus) [4,5]. Koronaraografskim ispitivanjem nađeno je da postoji čak dva puta veća zastupljenost koronarne bolesti kod osoba sa plućnom fibrozom u odnosu na njihove vršnjake koji nemaju fibrozu [6,7], a takođe značajno češći je i plućni tromboembolizam i duboka venska tromboza [8–10]. Terapija ovih bolesti imaju mnogo neželjenih efekata koji se odražavaju na potencijalni letalni ishod. Treminanalni stadijum plućnih fibroza, pored izuzetno odgovornog stručnog i timskog rada u intenzivnim jedinicama respiratorne nege, zahteva razrešenje mnogih teških etičkih dilema o donošenju odluke za neinvazivnu i/ili invazivnu mehaničku ventilaciju koja, u ovim ireverzibilnim restriktivnim bolestima ne donosi očekivane rezultate lečenja, već, naprotiv, uvećava rizik od smrtnog ishoda. Za ove bolesti u svetu, kako su one ireverzibilnog toka i izvesnog smrtnog ishoda, jedina terapija u terminalnom stadijumu bolesti jeste transplantacija pluća [11].

Epidemiološki podaci

Za mnoge od kliničkih formi plućnih fibroza nedostaju čak i približno tačni podaci o incidenciji, ali se prema navodima američkog Nacionalnog centra za zdravstvenu statistiku (*National Center for Health Statistics*) u praćenju 1992–2003. beleži stalni porast incidencije, prevalencije i stope morbiditeta i mortaliteta od ovih bolesti i taj trend se nastavlja [3]. Stopa petogodišnjeg preživljavanja je samo 20–30%, a prosečno preživljavanje kod ove bolesti je 3,4 godine [4]. Prema respektabilnom istraživanju Raghua sa saradnicima, prevalencija idiopatske plućne fibroze (IPF) u SAD kreće se od 40/100 000 kod osoba starosti

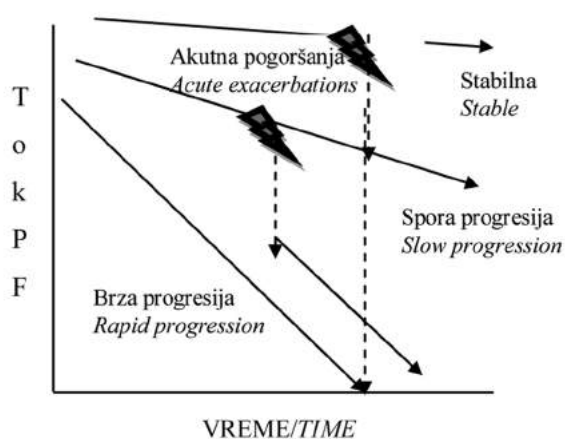
18–34 godine do 227/100 000 kod osoba starijih od 75 godina. Godišnja incidencija je 1,2–76/100 000 prema starosnim grupama. Koristeći šire kriterijume za dijagnozu, IPF ima kumulativnu prevalenciju za sve starosne grupe od 42/100 000 sa incidencijom od 16/100 000 dok, ako se primenjuju stroži dijagnostički kriterijumi, prevalencija je 14, a incidencija 6,8/100 000. I prevalencija i incidencija slične su kod hronične opstruktivne bolesti pluća [12], a u mnogim razvijenim zemljama sveta veća je od incidencije i prevalencije tuberkuloze [13]. U Srbiji nema pouzdanih podataka ni za prevalenciju ni za incidenciju plućnih fibroza, ali ako bismo preveli nalaze Raghua o petogodišnjem kohortnom istraživanju samo idiopatske plućne fibroze u populaciji SAD na naše uslove, onda bi prema širim dijagnostičkim kriterijumima u Srbiji 2012. godine bilo 2 989, a prema strogim kriterijumima 980 obolelih od IPF.

Prognostička evaluacija kliničkog toka i akutnih egzacerbacija plućnih fibroza

Plućne fibroze su bolesti nepredvidivog toka sa kraćim ili dužim periodima stabilnosti [2,14–16] (Slika 1).

Izvestan broj pacijenata sa plućnim fibrozama ima veoma sporo napredovanje bolesti sa dugim periodom stabilnog stanja, neki imaju spori tok sa akutnim egzacerbacijama, dok neki imaju veoma brz i progredijentan tok koji vodi ka letalnom ishodu u respiratornoj insuficijenciji ili komplikaciji komorbidnih stanja. Tok bolesti je brzo progresivan kod pacijenata sa komorbidnim emfizemom pluća i plućnom hipertenzijom.

Akutne egzacerbacije plućnih fibroza (AEPF), pre svega idiopatske plućne fibroze (AEIPF), javljaju se kod 10 do 50% pacijenata, a karakterišu je progresivna dispneja, groznica, sa spazmodičnim kašljem, sa izrazitim pogoršanjem za manje od mesec dana, novi infiltrati na radiogramu pluća, pogoršanja hipoksemije za više od 10 mmHg od prethodnih stabilnih vredosti, a nastalo stanje se



Slika 1. Šematski prikaz kliničkog toka plućnih fibroza
Fig. 1. Clinical course of pulmonary fibrosis

ne može objasniti infekcijom, plućnim embolizmom, pneumotorakom ili srčanom insuficijencijom, kao i nekim drugima dokazanim razlozima. Stopa smrtnosti u AE IPF veća je 60–70% tokom perioda 3–6 meseci [15–17].

U savremenoj literaturi [16,17], na osnovu biopsije pluća i autopsijskih studija, opisana su tri moguća patohistološka modela nastanka i evolucije akutnih egzacerbacija plućnih fibroza:

- difuzno plućno oštećenje – DAD, koje superponira prethodnu tipičnu intersticijsku pneumoniju, sa ili bez hijalinih membrane;

- organizujuća pneumonija i
- multipli difuzni fokusi fibroproliferacije.

Za razliku od DAD-a, organizujuća pneumonija i difuzni fokusi fibroproliferacije imaju bolju životnu prognozu. Shodno tome postoje i tri kategorije nalaza na kompjuterizovanoj tomografiji visoke rezolucije (HRCT) kod obolelih, a koje su značajno u korelaciji sa dužinom preživljavanja u AE PF:

- sačasto pluće na periferiji obično donjih plućnih lobusa, koje se dijagnostikuje kod približno trećine pacijenata, a kod kojih je prosečno preživljavanje 34 meseca;

- tipična intersticijska pneumonija sa slikom mlečnog stakla koju takođe ima približno trećina obolelih sa prosečnim preživljavanjem 43 meseca;

- netipična intersticijska pneumonija sa slikom difuznog zamućenja poput mlečnog stakla, retikularnim zadebljanjima i trakcionim bronhiektazijama ili bronhiolektazijama, gde je prosečno preživljavanje 112 meseci [17].

Plućna hipertenzija koja se javlja kod težih formi plućnih fibroza nije dovoljno jasne etiopatogeneze i najčešće je srednje teška. Respektabilne studije, koje se bave ispitivanjem plućne hipertenzije kod pacijenata u terminalnom stadijumu plućnih fibroza planiranih za transplanataciju pluća, konstatuju da je kod 33% bolesnika na početku pripreme za transplanataciju, da bi je u momentu transplanatacije imalo 88% pacijenata, što obično bude prosečno posle 2 godine od pripreme [13]. Smatra se da je znatno manje zastupljena kod ukupnog broja

obolelih od plućnih fibroza koji nisu planirani za transplanataciju [17]. Ehokardiografski merena plućna hipertenzija kod ovih bolesnika često je preceñjena, sa znatno većim lažno pozitivnim vrednostima. Ipak novija istraživanja dokazuju da je srednje preživljavanje 7 meseci kod pacijenata kod kojih je sPAP veći od 50 mmHg, kod pacijenata sa sPAP 36–49 mmHg srednje preživljavanje je 4,1 godinu, a kod onih koji imaju pritisak manji od 35 mm Hg 4,9 godina. Tokom progresije plućnih fibroza za nastanak plućne hipertenzije najodgovornijom se smatra alveolarna hipoksija, a novija istraživanja pokazuju da tokom evoluiranja plućnih fibroza istovremeno teku procesi angiostaze i angiogeneze novih krvnih sudova [14,15,17].

Za razliku od opstruktivnih bolesti pluća čiji se stepen težine procenjuje od lakog, srednje teškog, teškog i veoma teškog, kod plućnih fibroza kao restriktivnih bolesti opisuje se stadijum stabilne bolesti i terminalni stadijum [21–25].

Najveći izazov za kliničara koji se bavi plućnim fibrozama jeste taj koji od mnogobrojnih prediktora za procenu kliničkog stanja i ishoda treba pratiti radi donošenja ispravnih odluka. Na raspolaganju ih je mnogo: FVC, D_{LCO} (% pred), desaturacija tokom šestominutnog testa šetnje 6MWT za više od 10%, skraćanje distance tokom 6MWT, povećanje alveolarno arterijskog gradijenta, pogoršanje stepena dispneje, HRCT skor fibroze, HRCT model – tipična/atipična pneumonija, hospitalizacije na odeljenjima intenzivne respiratorne nege. Bazični FVC je nejasane prediktivne vrednosti za loš ishod, a za stepen dispneje koji pacijenti različito percipiraju, kao i za pogoršanja fibroze na HRCT-u nema uniformne kvantifikacije [18–22].

Savremene preporuke za procenu stepena težine klinike slike PF su prikazane na **Tabeli 1**.

Najnovija istraživanja navode da smanjenje vrednosti FVC za više od 10% tokom 24 nedelje dva puta povećava rizik od smrtnog ishoda u sledećih 12 meseci, a smanjenje distance u toku 6MWT za više od 50 metara četiri puta [23], što se danas smatra najpouzadnijim predikotrma smrti kod obolelih od plućnih fibroza.

Tabela 1. Prediktori većeg rizika za smrtni ishod kod PF

Table 1. Predictors of higher risk for fatal outcome in pulmonary fibrosis

| Bazični prediktori lošeg ishoda <i>Basic predictors of poor outcome</i> | Faktori koje treba pratiti <i>Factors to be monitored</i> |
|---|---|
| Izražena dispneja/ <i>Expressed dyspnea</i> | Pogoršanje stepena dispneje/ <i>Exacerbation in degree of dyspnea</i> |
| $DL_{CO} < 40\%$ predviđenog/ <i>DL_{CO} < 40% of predicted</i> | Pad FVC za $\geq 10\%$ / <i>Reduction in FVC by $\geq 10\%$</i> |
| SAT $O_2 \leq 88\%$ tokom 6MWT <i>SAT $O_2 \leq 88\%$ during 6MWT</i> | Pad DL_{CO} za $\geq 15\%$ / <i>Reduction in DL_{CO} by $\geq 15\%$</i> |
| Sačasto pluće na HRCT <i>Honeycomb lung on HRCT</i> | Pogoršanje fibroze na HRCT/ <i>Exacerbation of fibrosis on HRCT</i> |
| Plućna hipertenzija ≤ 25 mmHg <i>Pulmonary hypertension ≤ 25 mmHg</i> | |

D_{LCO} diffusing lung capacity; FVC forced vital capacity; 6MWT six-minute walk test; SAT O_2 oxygen saturation; HRCT high resolution computed tomography

Terapijske mogućnosti terminalnom stadijumu plućnih fibroza

Do današnjih dana nedostaju pouzdani, nedvosmisleni dokazi za racionalnu i svrsishodnu terapiju plućnih fibroza koja dovodi do produžetka života kod obolelih, za šta razlog verovatno leži u njihovoj nedovoljno istraženoj i razjašnjenjanoj etiopatogenezi. Terapija koja se već dugi niz decenija konvencionalno primenjuje kod plućnih fibroza jesu korstikosteroidi kao monoterapija ili kombinovana terapija sa citotoksičnom i imunomodulatornom terapijom – azatioprimom ili ciklofosfamidom. Sa aspekta koncepta da su plućne fibroze inflamacijom pokrenuto oštećenje pluća koje vodi fibrozi, antiinflamatorna terapija kortikosteroidima široko se primenjuje svuda u svetu, sa ciljem da se inflamacija u PF umanj ili zaustavi. Čak i za tako mnogo i tako dugo primenjivanu terapiju kortikosteroidima nedostaje siguran dokaz o efikasnosti koja se odražava na produžetak života. Razlog za to je kako nedovoljno jasno razumevanje prirodnog toka bolesti, tako i veoma različit dizajn studija koje to istražuju, kao što studije na malom, nereprezentativnom broju ispitanika ili heterogenim grupama pacijenata, nesigurni dijagnostički kriterijumima, različito trajanje studija, nedostatak placebo grupa, nekvantitativni ili različiti kriterijumi procene, različiti intervali između evaluacija i sl. [25].

U medicini XXI veka, tzv. medicini zasnovanoj na dokazima (*evidence based medicine*) medicini, u kojoj se vodiči kliničke prakse baziraju na jasnim i nedvosmislenim dokazima, istaknuti stručnjaci u oblasti plućnih fibroza američkog, evropskog, japanskog i južnoameričkog respiratornog udruženja/asocijacije su oformile Komitet, sa ciljem da naprave preporuke za dijagnostiku i terapiju plućnih fibroza. Komitet čine 24 pulmologa, 4 radiologa, 4 patologa, 4 pulmologa-epidemiologa-statističara, 1 šef biblioteke i 2 bibliotekara. Svi članovi komiteta su pregledali sve objavljene relevantne rezultate studija iz oblasti plućnih fibroza iz MEDLINE baze za period 1996–2006. godine. Uspostavljen je sistem utvrđivanja i graduiranja činjenica, obavljale su se dvogodišnje diskusije i sučeljavanja, uz strogo pridržavanje principa za konflikt interesa, i marta meseca 2011. u *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 183 (6) 788-824 objavljen je oficijalni ATS/ERS/JRS/ALAT (*American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japan Respiratory Society/Latin American Thoracic Society*) vodič za dijagnostiku i terapiju plućnih fibroza. Smisao terapijskih preporuka ovog Komiteta je da korist od terapije nadjača njena neželjena dejstva.

Iznete su sledeće preporuke za farmakološku terapiju plućnih fibroza:

Kortikosteroidna monoterapija – NE PREPORUČUJE SE jer ne postoje dovoljno sigurni dokazi u kontrolisanim randomiziranim trajalima i do sada

objavljenim retrospektivnim nekontrolisanim studijama koje ne dokazuju efekat na produžetak života, mada kod malog broja pacijenata postoji popravljane parametara plućne funkcije, a dugotrajna primena ima dokazane značajne neželjene efekte.

Kolhicin – NE PREPORUČUJE SE. Ovaj lek *in vitro* inhibiše proliferaciju fibroblasta i sintezu kolagena, ali nema nikavih sigurnih dokaza da utiče na preživljavanje kod PF, a ima mnoga neželjena dejstva.

– Kombinacija kortikosteroida i azatioprima – NE PREPORUČUJE SE zbog nedostatka sigurnih dokaza. Retrospektivne studija male serije pokazuju terapijski efekat, a duplo slepi prospektivni randomizovani trajal na malom broju ispitanika sa relativno kraćim *follow-up* periodom o primeni kortikosteroida vs. kortikosteroid i azatioprima ne pokazuje efekat na dužinu preživljavanja.

– Kombinacija kortikosteroida i ciklofosfamida – NE PREPORUČUJE SE zbog nedostatka sigurnih dokaza. U trajalima koji pokazuju efekte na preživljavanje pacijenti nisu randomizirani prema važećim kriterijumima za dijagnozu PF.

– Kombinacija kortikosteroida, azatioprima i acetilcisteina – SLABA PREPORUKA za manji broj pacijenata koji su voljni da prihvate neželjena dejstva čak i kada je očekivana korist mala. Acetilcistein je prekursor glutationa – antioksidansa koji je kod PF redukovano u plućima. Randomizirani kontrolisani trajal koji je upoređivao efekte visokih doza acetilcisteina (1800 mg) vs. placebo kod pacijenata koji su primali predizon i azatioprim, pokazao je da je 12-mesečno smanjenje FVC i kapaciteta difuzije značajno manje kod onih koji su primali acetilcistein, ali bez efekta na kvalitet života, stepen dispneje, radiološki nalaz i dužinu preživljavanja.

– Monoterapija inhalacijom acetilcisteinom – SLABA PREPORUKA za manji broj pacijenata koji su voljni da prihvate neželjena dejstva čak i kada je očekivana korist mala. U randomiziranoj duplo slepoj studiji na 30 pacijenata tokom 12 mesečnog praćenja primene aerosola acetilcisteina vs. Placebo, dokazana je značajna redukcija slike mlečnog zamućenja parenhima na HRCT-u, ali su izostali efekti na 6MWT i difuzijski kapacitet kao i na vreme preživljavanja.

– Interferon- γ 1b (IFN- γ) – NE PREPORUČUJE SE jer su dobro dokumentovana istraživanja pokazala da nema efekat na preživljavanje, a terapija je veoma skupa. IFN- γ sa antifibrotičnim i imunomodulatornim svojstvima evaluiran je u dvama velikim kliničkim trajalima, nakon što je pilot-studija pokazala koristan efekat kod PF. Prva studija je evaluirala vreme kliničkog pogoršanja ili smrti kod 330 pacijenata koji su randomizovani 1:1 za terapiju IFN- γ 200 μ g tri puta nedeljno s.c. vs. placebo uz istovremenu primenu prednizolona. *Post hoc* analiza pokazala je bolje preživljavanje kod pacijenata koji su bazično imali lakše poremećaje plućne funkcije. Druga studija na 800 pacijenata pokazala je da nije

bilo razlike u ukupnom preživljavanju (14,5% u IFN- γ grupi naspram 12,7% u placebo grupi).

– Bosentan – NE PREPORUČUJE SE zbog velikog rizika, cene i nesigurnih dokaza za duže preživljavanje. Bosentan je kompetitivni dvostruki antagonist endotelinu A i B, snažnom vazokonstriktoru i faktoru rasta koji utiče na patogenezu primarne plućne hipertenzije i verovatno PF i njegove povećane vrednosti nalaze se u serumu i BAL-u kod pacijenata sa IPF. U II fazi randomizovanog trajala nije nađen statistički značajan efekat bosentan na 6MWT, ali jeste u stepenu dispneje, kvalitetu života i odlaganju pogoršanja i smrti kod pacijenata kojima je dijagnoza IPF postavljena otvorenom biopsijom pluća, što nije širokoprimenjiva dijagnostička mogućnost.

– Etanercept – NE PREPORUČUJE SE zbog velike cene i nesigurnih dokaza o efektu na preživljavanje. Etanercept je solubilni receptor humanog faktora nekroze tumora TNF, koji se vezuje za TNF i neutralizuje njegovu aktivnost *in vitro*. TNF nedvosmisleno učestvuje u patogenezi PF. Moćna randomizirana studija nije pokazala željene efekte na FVC tokom 48 nedelja praćenja.

– Antikoagulantna terapija – SLABA PREPORUKA zbog nedovoljno sigurnih dokaza i važi za manji broj pacijenata koji su voljni da prihvate neželjena dejstva čak i kada je očekivana korist mala. Japanska randomizovana studija koja nije bila slepa primenjivala je kombinaciju kortikosteroida i antikoagulanasa vs. kortikosteroida. Studija je pokazala da primena antikoagulanasa sa kortikosteroidom smanjuje smrtnost kod akutne egzacerbacije PF, ali studija ima ozbiljnih ograničenja jer nije bila dvostruko slepa, ima neujednačene razloge za napuštanje studije, nedostatak dijagnostika plućnog tromboembolizma kao razloga akutne egzacerbacije [26].

– Pirifenidon – SLABA PREPORUKA zbog nedovoljno sigurnih dokaza uz neželjena dejstva i važi za manji broj pacijenata koji su voljni da prihvate neželjena dejstva čak i kada je očekivana korist mala. Pirifenidon je antiinflamatorni, antifibrotični i antioksidantni agens koji antagonizuje dejstvo TGF- β 1. Dve studije PIPF 004 i PIPF 006 imaju kontroverzne rezultate, kod jedne je dokazano značajno popravljavanje FVC, duže vreme bez progresije, a druga to nije dokazala. Lek je pokazao i značajna gastrointestinalna neželjena dejstva, pogoršanje funkcije jetre, fotosenzitivnost i raš.

– Sildenafil (fosfodiseteraza 5 inhibitor) smanjuje plućnu hipertenziju kod pacijenata sa IPF – trajali su u toku i nisu donete preporuke.

– Imatinib mesilat (tirozin-kinaza inhibitor) anti-proliferativni lek sa aktivnošću na receptore faktora rasta – trajali su u toku i nisu donete preporuke.

Preporuke za nefarmakološku terapiju

– Oksigenoterapija – PREPORUČUJE SE kod pacijenta sa PF kod kojih postoji desaturacija ispod 88% u mirovanju. Kao i za primenu skoro svih konvencionalnih terapijskih modaliteta, nedostaju tačni

dokazi da dugotrajna oksigenoterapija dovodi do produžetka života kod pacijenata sa PF. Istraživanja su uglavnom retrospektivna, sa nedovoljno jasno i precizno profilisanim grupama pacijenata sa PF, pa čak se i u njima multivarijantnom analizom ne dokazuje efekat za duže preživljavanje [27]. Studije koje se bave hroničnom opstruktivnom bolešću pluća kod pacijenata sa PaO₂ of 55–65 mm Hg kod kojih se primenjuje dugotrajna oksigenoterapija pokazala je sigurne dokaze za njihovo duže preživljavanje, na šta se u odluci za preporuku Komitet oslanjao. Komitet je naglasio da je donošenjem preporuke, i pored nedostatka sigurnih dokaza, bio vođen etičkim razlozima da je uskraćivanje oksigenoterapije, u praktično terminalnoj fazi bolesti, za pacijenta krajnje beznačajno. Komitet takođe nije preporučio *cutoff* vrednost PaO₂, što je ostavljeno za slobodnu procenu kliničara, individualno za svakog pacijenta ponaosob.

– Primena plućne rehabilitacije (što podrazumeva program aerobnih vežbi, vežbi snage i fleksibilnosti, edukaciju, nutricionu intervencije i psihosocijalnu podršku) PREPORUČUJE SE za većinu pacijenata mada u nedostatku sigurnih dokaza, pogotovu za pacijente u terminalnom stadijumu sa lošim funkcionalnim statusom.

– Primena neinvazivne i mehaničke ventilacije – SLABA PREPORUKA za manji broj pažljivo evaluiranih pacijenata sa PF kojima je predočen povećan rizik primene, pre svega mehaničke ventilacije, za smrtni ishod. Postoji ograničeni broj studija na malom broju pacijenata kod kojih je mehanička ventilacija primenjivana kao terapija spasa, a dokazana je intrahospitalna smrtnost i do 96%. Neinvazivna mehanička ventilacija se preporučuje kao terapija premošćavanja kod pacijenata kod kojih će se u kratkom roku obaviti transplantacija pluća.

– Transplantacija pluća – PREPORUČUJE SE sa sigurnim dokazima za duže preživljavanje. Petogodišnje preživljavanje se procenjuje na 50–56%. Dodatno se evidentira da je petogodišnje preživljavanje kod bolesnika sa plućnim fibrozom bolje nego kod onih sa drugih respiratornim bolestima. Nedostaju sigurni dokazi da li je bolja jednostrana ili obostrana transplantacija. Jednostrana transplantacija ima manji intrahospitalni mortalitet, a obostrana ima bolju životnu prognozu. Preporuke su da se kod mladih pacijenata u momentu postavljanja dijagnoze predoči transplantacija pluća i pažljivo i planirano evaluiraju parametri pogoršanja, te da bi se na vreme preduzeli koraci pripreme za transplantaciju, s obzirom da svuda u svetu postoje duže liste čekanja za ovu operaciju.

Preporuke za palijativno zbrinjavanje

– PREPORUČUJE ih Komitet za većinu pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti. Palijativno zbrinjavanje se odnosi na ublažavanje simptoma i komfora bolesnika, a ne na lečenje bolesti. Specifični ciljevi palijativne nege jesu ublažavanje emocionalne i fizičke patnje i duhovna podrška

obolelom i članovima njegove porodice, po individualizovanom principu za svakog pacijenta ponasob. Za pogorašanje kašlja i dispneje preporučuje se primena kortikosteroida i talidomida, kao i primena opioida za pažljivim nadziranjem neželjenih dejstava. U svetu se takav vid nege primenjuje u hospisima za pacijente vezane za postelju, a kod onih koji to nisu u njihovom kućnom okruženju uz svakodnevne posete lekara i tehničara iz ambulatno organizovanje palijativne nege [28].

Zaključak

I pored svih preporuka medicine XXI veka, zasnovane na dokazima, zbrinjavanje pacijenata u terminalnoj fazi plućnih fibroza u Srbiji počiva na raspoloživim mogućnostima i odgovornom kliničkom radu lekara intenzivnih respiratornih jedinica, izloženih komplikovanim stručnim i etičkim dilemama. Raspoložemo mogućnostima da primenjujemo konvencionalnu terapiju kortikosteroidima kao monote-

rapiju ili u kombinaciji sa azatioprimom ili ciklofosfamidom, uz kupuranje njihovih neželjenih dejstava i tretman komorbiditeta (antikoagulantna terapija npr.) Primenjuju se antibiotici, više kao profilaksa za intrahospitalne infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata koji se često hospitalizuju, kakvi jesu pacijenti s plućnim fibrozama, nego kao kauzalna terapija. Primenjuje se kontrolisana dugotrajna oksigenoterapija uz monitoring gasnim analizama. Primenjuje se kod manjeg broja pacijenata, gde za to postoje uslovi, kako tehnički tako i kadrovski, neinvazivna ventilacija po CPAP (kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima) modelu, znatno ređe mehanička ventilacija koja uzrokuje suviše veliki intrahospitalni mortalitet. Nažalost, naša zdravstvena zakonska regulativa ima propisane uslove za transplantaciju pluća samo kod cistične fibroze, i to u centrima izvan naše zemlje, jer se ta operacija ne izvodi u Srbiji. Često se lečenje, čak i na odeljenjima intenzivne nege, kod ovih pacijenata svodi na palijativnu negu.

Literatura

1. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. *Thorax*. 2008;63(Suppl 5):1-58.
2. Harari S, Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev*. 2010;116:97-108.
3. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:277-84.
4. Barclay L. ATS issues idiopathic pulmonary fibrosis treatment guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford W.Z, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6.
6. Kizer JR, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Association between pulmonary fibrosis and coronary artery disease. *Arch Intern Med*. 2004;164:551-6.
7. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1257-61.
8. Ristić L, Rancić M, Pejčić T. Plućni tromboembolizam kod pacijenata sa hroničnom hipoksemijom. *Med Pregl*. 2010;63(7-8):492-6.
9. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012;39:125-32.
10. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis clinical research network investigators: acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-43.
11. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update: a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:745-55.
12. Ristic L, Rancic M, Stankovic I, Pejicic T, Radovic M. Comorbidity in the patients with severe COPD treated in intensive respiratory care unit. *Eur Respir J*. 2005;26(Suppl 49):285s
13. Ristić L, Rancić M, Radović M. Tuberculosis in the 21st century: challenges, endeavours and recommendations to doctors. *Med Pregl*. 2010;63(11-12):811-5.
14. Kim DS, Park JH, Park BK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006;27:143-50.
15. Churg A, Muller NL, Silva CI, et al. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:277-84.
16. Egan JJ. Follow-up and non pharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Respir Rev*. 2011;120:114-7.
17. Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004;11:117-22.
18. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433-9.
19. Ristic LM, Stankovic IJ, Pejicic TA, Rancic MH. The importance of interpretation radiological and pulmonary perfusion scintigraphy findings for the diagnosis of pulmonary thromboembolism /PTE/ in chronic hypoxemic patients. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl 45):219s.
20. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231-7.
21. Ristic ML, Rancic MH, Radovic MA, Pejicic TA, Stankovic IJ. Are there any significant differences in the bacterial carrier of acute exacerbation of severe and very severe chronic hypoxemia according to the degree of pulmonary functional impairment? *Eur Respir J* 2006;28(Suppl 50):32s.
22. Ristić L, Mitković M, Stanković I, Radović M, Golubović S. Analiza komponenti percepcije bolesti kod pacijenata bolnički lečenih od HOBP i tuberkuloze: kako možemo pomoći više i bolje. *Scr Med* 2009;40(1):135-40.

23. Currow DC. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):680-90.

24. Mitković M, Ristić L, Žikić O, Milošević V, Grbeša G. Percepcija bolesti u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. *Med Pregl*. 2010;63(3-4):179-82.

25. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):107-112.

26. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:1475-82.

27. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:784-93.

28. Leach RM. Palliative care in non-malignant end-stage respiratory disease. In: *Oxford textbook of palliative medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 1231-56.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu¹
Klinički centar Srbije, Beograd
Klinika za plućne bolesti i TBC²
Centar za radiologiju³

UDK 616.24-073.7-055.2
DOI: 10.2298/MPNS13S1113N

INTERSTICIJUMSKE BOLESTI PLUĆA KOD ŽENA

INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN WOMEN

Ljudmila NAGORNI OBRADOVIĆ^{1,2}, Ruža STEVIĆ^{1,3}, Jelica VIDENOVIĆ IVANOV²,
Violeta MIHAILOVIĆ VUČINIĆ^{1,2}, Dragica PEŠUT^{1,2} i Mihailo I. STJEPANOVIĆ²

Sažetak

Uvod. Intersticijske bolesti pluća obuhvataju heterogenu grupu oboljenja koja mogu da pogode muškarce i žene, ali neka od njih su češća kod žena. Stoga je veoma važno za lekara da uzme u obzir ženski pol kao specifični faktor rizika za neka od ovih oboljenja. **Diskusija i pregled literature.** Intersticijske bolesti pluća kod žena uključuju: 1. oboljenja specifična za ženski pol kao što je limfangioleiomiomatoza, 2. oboljenja koja su učestalija kod žena zbog postojećeg oboljenja (karcinom dojke i sistemske vaskularne bolesti: sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, progresivna sistemska skleroza, dermatomiozitis i polimiozitis, Sjogrenov sindrom), 3. idiopatske plućne bolesti dominantno zastupljene kod žena kao što je idiopatska eozinofilna pneumonija i 4. intersticijske bolesti pluća dominantno kod žena iz nepoznatih razloga. Sva ova oboljenja imaju širok spektar manifestacija u toraksu. Radiografija pluća je osnovni metod za detekciju promena, ali je kompjuterizovana tomografija korisnija za procenu njihove ekstenzivnosti u parenhimu, respiratornim putevima i pleuri. **Zaključak.** Šarolikost manifestacija intersticijske bolesti kod žena onemogućava njihov detaljan prikaz. Stoga su ova patološka stanja u radu prikazana ukratko i uopšteno.

KLjučne reči: Intersticijska bolest pluća; Žensko; Faktori rizika; Radiografija; Kompjuterizovana tomografija; Kolagena oboljenja; Vaskularna oboljenja

Uvod

Intersticijske bolesti pluća (IBP) karakterišu difuzne lezije različitog intenziteta i distribucije u intersticijumu pluća, zidu i lumenu distalnih vazdušnih puteva (uključujući alveole, alveolarne duktuse, bronhiole) i krvne sudove (uključujući kapilare i limfne sudove). Ova oboljenja predstavljaju heterogenu grupu bolesti sa različitim tipovima difuznih patoloških procesa koji se ispoljavaju u vidu infiltracije koja oštećuje arhitektoniku pluća ili inflamacije sa destrukcijom tkiva pluća kao po-

Izrada ovog rada podržana je sredstvima sa projekata broj 175046 i 175081, 2011–2014, koje finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Summary

Introduction. Interstitial lung diseases include a heterogeneous group of disorders that may affect men and women, but some of them are more frequent in females. Therefore, it is very important to take into account the female gender as a specific risk factor for some of these diseases. **Discussion and Review of Literature.** Interstitial lung diseases in women include the following: 1. diseases specific for female gender such as lymphangioleiomyomatosis, 2. disorders predominant in women due to the underlying disease (breast cancer and collagen vascular diseases: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, progressive systemic sclerosis, dermatomyositis and polymyositis, Sjogren syndrome), 3. idiopathic lung diseases predominant in women such as idiopathic eosinophilic pneumonia, 4. interstitial lung diseases predominant in women for unknown reason. All of these diseases have a wide spectrum of thoracic manifestations. Chest x-ray is a basic method for the detection, but computerized tomography is more useful for the assessment of the extensivity of parenchymal, airway and pleural manifestations of these diseases. **Conclusion.** A great variety of manifestations of interstitial lung diseases in women makes their detailed review impossible. Therefore, this article gives a short and overall review of these conditions.

Key words: Lung Diseases, Interstitial; Female; Risk Factors; Radiography; Tomography, X-Ray Computed; Collagen Diseases; Vascular Diseases

sledicom. Iako postoje brojni uzroci ovih oboljenja, kod 65% IBP nije poznat uzrok bolesti. U **Tabeli 1** prikazana je etiologija IBP [1].

Diskusija i pregled literature

Intersticijske bolesti pluća javljaju se i kod muškaraca i kod žena ali u radu biće opisane one bolesti od kojih obolevaju osobe ženskog pola: 1. limfangioleiomiomatoza (*lymphangioleiomyomatosis* – LAM), 2. bolesti sa jasnom predominacijom kod žena a rezultat su osnovnog oboljenja (karcinom dojke ili sistemske bolesti vezivnog tkiva) i 3. idiopatske IBP koje dominiraju kod žena (kao što je idiopatska eozinofilna pneumonija).

Skraćenice

| | |
|------|---|
| IBP | – intersticijske bolesti pluća |
| LAM | – limfangioleiomiomatoza |
| HRCT | – kompjuterizovana tomografija sa visokom rezolucijom |
| SLE | – sistemski eritemski lupus |
| CT | – kompjuterizovana tomografija |

Limfangioleiomiomatoza

Plućna LAM je bolest nepoznatog porekla, nemaligne abnormalne proliferacije mišićnih ćelija sa peribronhijalnom, perivaskularnom i perilimfatičnom distribucijom, koja dovodi do cistične lezije i finalne destrukcije arhitektonike pluća [2]. Bolest se najčešće javlja kod žena 30–40 godina života (reproduktivni period) a retki su slučajevi posle menopauze. Glavni početni respiratorni simptomi su dispneja, kašalj, ređe bol u grudima [3]. Opstrukcija disajnih puteva dovodi do zarobljavanja vazduha u alveolama, a posledica je postepeno stvaranje bula. Prskanjem bula kao komplikacija nastaje pneumotoraks u 30–50% slučajeva. Opstrukcija malih krvnih sudova dovodi do njihove dilatacije i prska-

nja što se manifestuje hemoptizijama. Radiografski se vide retikulonodularna zasenčenja koja su izraženija u donjim delovima pluća, sa težnjom da se generalizuju. U daljoj progresiji bolesti, pluća dobijaju sačast izgled usled prisustva većeg broja manjih bula. Pleuralni izliv, jedna od mogućih komplikacija bolesti, koji nastaje zbog opstrukcije limfnih sudova i limfne staze. Najpouzdaniju sliku o bolestima intersticijske pluća pruža kompjuterizovana tomografija (CT) visoke rezolucije (HRCT – *high resolution computerized tomography*). U odmaklim stadijumima bolesti HRCT je takođe značajan jer pomaže u određivanju obimnosti plućne destrukcije [4]. Na CT-u abdomena moguće je registrovati nalaz renalnog angiomiolipoma ili uterinog leiomioma [1].

Najčešći patološki nalaz na spirometriji je opstrukcija. Smanjen kapacitet difuzije i faktor transfere ugljen-monoksida su u korelaciji sa obimnosti cistične destrukcije pluća. Za sada još uvek nema jedinstvene preporuke u lečenju LAM. Zbog pretpostavke o uticaju polnih hormona na nastanak ove bolesti, primenjuje se medroksiprogesteron ili se smanjuje prisustvo hormona u krvi ooforektomijom. Primena kortikosteroidne terapije nije po-

Tabela 1. Etiologija difuznih infiltrativnih bolesti pluća**Table 1.** Etiology of diffuse infiltrative lung diseases

| Etiologija/Etiology | |
|---|---|
| Infekcije/Infections | |
| Bakterije/Bacteria | Mycobacteria, Mucoplasma, Clamydia, Coxiella burneti, Nocardia asteroides <i>Mycobacteria, Mycoplasma, Chlamydia, Coxiella burneti, Nocardia asteroides</i> |
| Virusi/Viruses | Citomegalovirus, respiratorni sincicijalni virus/ <i>Cytomegalovirus, Respiratory syncytial virus</i> |
| Influenca/Influenza | |
| Paraziti/Parasites | Toxoplasma gondi, Strongyloides stercoralis, Scistosoma, Nematodes <i>Toxoplasma gondi, Strongyloides stercoralis, Schistosoma, Nematodes</i> |
| Gljive/Fungi | <i>Pneumocystis carinii, Histoplasma carulatum, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis</i> |
| Inflamatorne i fibrozne IBP*/Inflammatory and fibrosing interstitial lung diseases | |
| Poznatog uzroka <i>Of determined cause</i> | Pneumokonioze, indukovane lekovima, inhalacija toksičnih agenasa, ekstrinzični alergijski alveolitis/ <i>Pneumoconiosis, drug induced, inhaled toxic agents, extrinsic allergic alveolitis</i> |
| Nepoznatog uzroka <i>Of unknown cause</i> | Bolesti vezivnog tkiva, sarkoidoza <i>Connective tissue disorders, Sarcoidosis</i> |
| Idiopatske intersticijske pneumonije <i>Idiopathic interstitial pneumonias</i> | Idiopatska plućna fibroza, nespecifična intersticijska pneumonija, respiratorni bronhitis sa intersticijskim promenama u plućima, deskvamativna intersticijska pneumonija <i>Idiopathic pulmonary fibrosis, Nonspecific interstitial pneumonia, Respiratory bronchiolitis obliterans with interstitial lung disease, Desquamative interstitial pneumonia</i> |
| Mikrovaskularni sindrom/ <i>Microvascular syndromes</i> | Poremećaj plućne venske drenaže ARDS, alveolarni hemoragijski sindrom <i>Impaired pulmonary venous drainage, Acute respiratory distress syndrome, Alveolar haemorrhagic syndrome</i> |
| Karcinomi i limfoproliferativne bolesti/Cancers and lymphoproliferative diseases | |
| Primarne <i>Primary</i> | Bronhoalveolarni karcinom, primarni plućni limfom, Kapošijev sarkom <i>Bronchioloalveolar carcinoma, Primary lung lymphoma, Kaposi sarcoma</i> |
| Sekundarne <i>Secondary</i> | Limfangitis karcinomatosa, plućne manifestacije hematoloških oboljenja <i>Lymphangitis carcinomatosa, Pulmonary manifestations of hematological disorders</i> |
| Ostalo <i>Other</i> | Limfangioleiomiomatoza, idiopatska eozinofilna pneumonija, plućna histocitoza, alveolarna lipoproteinoza/ <i>Lymphangioleiomyomatosis, Idiopathic eosinophilic pneumonia, Pulmonary histiocytosis, Alveolar lipoproteinosis</i> |



Slika 1. CT grudnog koša prikazuje zadebljao intersticijum u desnom gornjem režnju kod bolesnice sa karcinomom dojke

Fig. 1. Chest CT shows thickened interstitium in the right upper lobe in a female patient with breast cancer

kazala efikasnost. Vreme preživljavanja obolelih od LAM je najčešće 10 godina od postavljene dijagnoze [2].

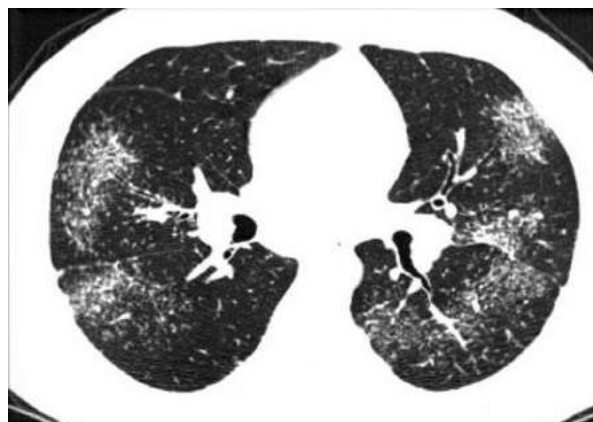
Intersticijska bolest pluća udružena sa karcinomom dojke

Plućni karcinomatozni limfangitis (lymphangitis carcinomatosa)

Karcinom dojke je vodeći maligni proces kod žena i kod 6–8% razvije se karcinomatozni limfangitis [5]. Najčešći simptom je uporan suv kašalj i dispneja. Radiografija pluća pokazuje nehomogene senke usled nepravilnih zadebljanja interlobularnih pregrada. Prisustvo mikronodularnih senki je moguće. Pleuralni izliv je prisutan kod 1/3 obolelih žena i znak je uznapredovale bolesti. HRCT je značajna u postavljanju dijagnoze jer pokazuje zadebljanje intersticijuma ali bez njegove deformacije za razliku od idiopatske plućne fibroze [4,6] (**Slika 1**). U bronhoalveolarnom lavatu mogu se naći maligne ćelije, a biopsija pluća potvrdiće prisustvo malignih ćelija unutar submukozne limfatičke regije. Terapija plućnog karcinomatoznog limfangitisa podrazumeva lečenje osnovne bolesti a blagovremeno lečenje karcinoma dojke poboljšava dužinu preživljavanja obolelih.

Radijacijom uzrokovana bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je jedna od mogućih komplikacija radijacione terapije grudnog koša i njegovih organa. Dešava se kod zračne terapije koja se primenjuje u lečenju karcinoma dojke, malignih limfoma i karcinoma pluća [7]. U akutnoj fazi, 1 do 3 meseca posle zračne terapije, javlja se postiradijacioni pneumonitis. Radiografski se uočavaju retikulonodularne senke u lokalizaciji zračnog polja. Kasnija faza postiradijacione fibroze otkriva se najčešće 6 do 12 meseci posle zračenja. Na CT-u se u početnoj fazi nalazi konsolidacija



Slika 2. CT pluća pokazuje obostrano retikularne promene sa mlečnim staklom kod bolesnice sa sistemskom sklerozom

Fig. 2. CT of the lungs revealed reticular and ground glass abnormalities bilateral in a female patient with systemic sclerosis

koja poštuje granice zračnog polja sa vidljivim bronhogramom. U kasnijoj fazi se vide fibrozne promene ograničene na zračno polje.

Intersticijske bolesti pluća u sistemskim bolestima vezivnog tkiva

Sistemska skleroza

Progresivna sistemska skleroza ili skleroderma je bolest nepoznatnog uzroka kod koje se dešava vaskularna obliteracija u različitim organima, a pluća su zahvaćena u 40% difuznog oblika bolesti odnosno u 60% ograničenog oblika bolesti (CREST sindrom) [8]. Oboljenje je učestalije kod žena nego kod muškaraca. Intersticijska bolest pluća i plućna hipertenzija su najčešće pojave kod skleroderme. Dispneja je dominantan simptom. Na radiografiji pluća se konstatuju mrljaste promene u bazalnim delovima pluća, a zatim se u odmaklim fazama bolesti vide retikularne promene sa cistama. Na HRCT se najčešće vide promene tipične za nespecifičnu intersticijsku pneumoniju [9,10] (**Slika 2**). Čak i kod normalne radiografije pluća moguća je insuficijencija ventilacije restriktivnog tipa, a kako bolest progredira javlja se i hronična respiratorna insuficijencija. U terapiji se primenjuju kortikosteroidi i ciklofosfamid.

Sistemska eritemski lupus

Sistemska eritemski lupus (SLE) nastaje zbog taloženja imunokompleksa na bazalne membrane alveola i kapilara, a pluća su zahvaćena u ovoj bolesti kod 70% obolelih [12]. Bolest dominira kod žena. Kod SLE su moguće sledeće plućne manifestacije: akutni plućni pneumonitis, difuzna alveolarna hemoragija, hronična intersticijska pneumonija, pleuritis. Na radiografijama se često uočavaju obostrano opsežna polja konsolidacije (**Slika 3**). Na CT-u se nalaze znaci



Slika 3. Radiografija pluća i srca u PA položaju. Obostrano u plućima prisutna mrljasta, nepravilna zasneneženja kod bolesnice sa sistemskim eritemskim lupusom
Fig. 3. Posteroanterior Chest x-ray. Patchy, irregular opacities are present in both lungs in a female patient with systemic lupus erythematosus

konsolidacije ili promene intenziteta mlečnog stakla. Nije redak nalaz pleuralnog izliva, dok fibroza nije česta kod ovog oboljenja [9,10]. Akutni pneumonitis se javlja kod 1–4% oboljelih sa SLE [13]. Tok bolesti može da bude fudrojantan s letalnim ishodom. Terapija se sprovodi imunosupresivnim lekovima. Difuzna alveolarna hemoragija javlja se kod 2% bolesnika sa SLE. Ima akutnu pojavu često udruženu sa nefritisom. Danas se u lečenju ove bolesti primenjuje pored imunosupresivne terapije i plazmafereza.

Poliomiozitis i dermatomiozitis

Poliomiozitis (idiopatska inflamatorna miopatija) i dermatomiozitis karakteriše hronična inflamacija mišićnih struktura (poliomyozitis) ili kože (dermatomiozitis); pripadaju grupi autoimunih oboljenja. Plućne manifestacije su prisutne kod manje od 33% oboljelih, najčešće u uzrastu od 50 godina [8]. Na radiografijama se najčešće vide retikularna zasneneženja u bazalnim delovima pluća. Na HRCT su evidentna zadebljala interlobularna septa, promene po tipu mlečnog stakla, mrljaste konsolidacije i zadebljanje peribronhovaskularnog tkiva. Ovakav nalaz odgovara fibrozi pluća [9–11] (**Slika 4**).

Sjogrenov sindrom

Sjogrenov sindrom se manifestuje suvoćom očiju i drugih regija mukoze. Karakteristična su prisutnost Ro(SS-A) i La(SS-B) autoantitela. Sjogrenov sindrom može biti primarni ili sekundarni, udruženo sa drugim bolestima vezivnog tkiva. Bolest je prisutnija kod žena (u 90% slučajeva). Plućne manifestacije su u obliku fibrozirajućeg alveolitisa, IBP, limfocitne infiltracije u submukoznim bronhijalnim žlezdama i plućnom parenhimu i očavaju se kod 10–30% pacijenata. Na CT-u je karakterističan nalaz retikulonodularnih promena obostrano bazalno [9,10]. Sjogrenov sindrom može da ima evoluciju ka limfoproliferativnim oboljenjima. IBP se češće javlja kod primar-



Slika 4. CT grudnog koša pokazuje izraženu fibrozu kod bolesnice sa polimiozitisom
Fig. 4. Chest CT shows advanced fibrosis in a female patient with polymyositis

nog oblika bolesti [1]. Dijagnoza se potvrđuje patohistološkim nalazom limfocitne i plazmocitne infiltracije u egzokrinim žlezdama.

Mešovite bolesti vezivnog tkiva

Overlap sindrom ili preklapajući sindrom podrazumeva postojanje više oblika sistemskih bolesti vezivnog tkiva. Odnos zastupljenosti bolesti kod ženskog pola u odnosu na muški je 9 : 1. Razlog učestalog obolevanja ženska još nije objašnjen. Pluća su često zahvaćena u toku ove pojave a čest je oblik oboljenja bez simptoma.

Idiopatska hronična eozinofilna pneumonija

Ovo je oboljenje nepoznatog uzroka, koje se dva puta češće javlja kod žena nego kod muškaraca [14,15]. Astma može da prethodi pojavi idiopatske hronične eozinofilne pneumonije. Klinička slika nije karakteristična. Spirometrijski nalaz ukazuje na restrikciju ili opstrukciju. Faktor transfera za ugljenmonoksid je snižen kod jedne polovine bolesnika. Radiografija pluća pokazuje često bilateralne infiltrate dominantno u gornjim delovima, migratornog su karaktera. Na CT-u se nalaze nepravilni nodulusi i ciste difuzno, ali najizraženije u donjim plućnim poljima [9,10,16]. Plućna biopsija potvrđuje postojanje eozinofilnih leukocita i limfocita u alveolama i intersticijumu [1]. Bolest se leči kortikosteroidnim medikamentima, odgovor na terapiju je brz ali su mogući recidivi bolesti. Preporučuje se inicijalno lečenje kortikosteroidima u trajanju od najmanje 6 meseci.

Zaključak

Mnoge intersticijske bolesti pluća javljaju se kod oba pola ali postoje oblici koji su češći kod žena kao što je na primer u slučaju limfangioleiomiomatose ili na primer bolesti koje se javljaju kod karci-

noma dojke. Ova pojava je značajna za lekare u kliničkoj praksi koji treba da obrate pažnju na činjenicu

da je ženski pol jedan od faktora rizika za nastanak pojedinih oblika intersticijskih bolesti pluća.

Literatura

1. Frogner R, Cottin V, Cordier JF. Women and interstitial lung diseases. *Eur Respir Mon* 2003;25(8):167-89.
2. Johnson SR, Tattersfield AE. Lymphangioleiomyomatosis: pathology, clinical features, diagnosis and management. *Eur Respir Mon* 2000;55:1052-7.
3. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:527-33.
4. Kazerooni EA. High-Resolution CT of the lungs. *AJR* 2001;177:501-19.
5. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: breast cancer-epidemiology, risk factor, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.
6. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:7-13.
7. Chestnutt MC, Prendergast TJ. Interstitial lung disease. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis and treatment*. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill; 2002. p. 275-9.
8. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340-50.
9. Mayberry JP, Primack SL, Muller N. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics* 2000;20:1623-35.
10. Kim EA, Lee KS, Takeshi J, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic finding. *Radiographics* 2002;22:151-65.
11. Pejčić T, Stanković I, Rancić M, Ristić L. Bronchoalveolar lavage and pulmonary sarcoidosis. *Med Pregl*. 2005;58 (Suppl 1):11-5.
12. McCarthy M. The "gender gap" in autoimmune disease. *Lancet* 2000;356:1088.
13. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000;55:159-66.
14. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, Lauque D, Leclerc P, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J* 2003;22:8-13.
15. Marchand E, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:11.
16. Stjepanović M, Savić M, Roksandić M, Škodrić-Trifunović V, Dudvarski-Ilić A, Vučinić V, et al. Cigarette smoking-induced acute eosinophilic pneumonia. *Healthmed* 2012;6(5):1836-9.

Rad je primljen 28. II 2013.

Recenziran 9. III 2013.

Prihvaćen za štampu 14. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:(Suppl 1):113-117.

UPUTSTVO AUTORIMA

Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica. Sadržje mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica. Sadržje rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana. Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navode najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice. Sadržje naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadržje sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica. Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica. Obrađuju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekarima koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neuobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica. Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obrađuju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*).

Priprema rukopisa

Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana. Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 250 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. Sažetak treba da ima sledeću strukturu:

– originalni naučni radovi: uvod (sa ciljem rada), materijal i metode, rezultati i zaključak;

– prikaz slučaja: uvod, prikaz slučaja i zaključak;

– pregled rada: uvod, odgovarajući podnaslovi koji odgovaraju onima u tekstu rada i zaključak.

U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da bude prevod sažetka na srpskom jeziku, da ima istu strukturu i da sadrži do 250 reči, bez upotrebe skraćenica.

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine:

Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova

numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i *domaćoj* literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CDROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se na kraju teksta rukopisa, kao posebni dokumenti na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o sa Glasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Slanje rukopisa

Prijem rukopisa vrši se u elektronskoj formi na stranici: aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/. Da biste prijavili rad morate se prethodno registrovati. Ako ste već registrovani korisnik, možete odmah da se prijavite i započnete proces prijave priloga u pet koraka.

8. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 250 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It should be structured into the paragraphs as follows:

– original and professional papers should have the introduction (with the objective of the paper), material and methods, results and conclusion

– case reports should have the introduction, case report and conclusion

– review papers should have the introduction, subtitles corresponding to those in the paper and conclusion. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The summary in Serbian language. The summary in Serbian should be the translation of the summary in English, it should be structured in the same way as the English summary, containing up to 250 words, without any abbreviations.

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C). and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility

and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by et 'al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted at the end of the manuscript, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Manuscript submission

The manuscripts can be submitted on the web-page: aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/. The authors have to register with the journal prior to submitting their manuscript, or, if already registered, they can simply log in and begin the 5 step process.

8. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net