

# Afectarea endobronșică în sarcoidoză

Ruxandra Ulmeanu<sup>1</sup>, A. Răjnovanu<sup>2</sup>, Eugenia Halić<sup>3</sup>, D. Popa<sup>4</sup>, Anca Macri<sup>5</sup>, Fl. Mihăilăan<sup>5</sup>

1. Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” București; Facultatea de Medicină Universitatea Oradea - Catedra de Pneumoftiziologie;
2. U.M.F. “Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca - Disciplina Medicina Muncii
3. Dispensarul de Pneumoftiziologie - Spitalul „Maria Burghela” Bufta, jud Ilfov;
4. Facultatea de Medicină Universitatea Oradea - Catedra de Pneumoftiziologie;
5. Institutul de Pneumologie „Marius Nasta” București; U.M.F “Carol Davila” București - Catedra de Pneumoftiziologie.

## REZUMAT

Primul caz de sarcoidoză endobronșică a fost descris de Benedict și Castleman în 1941. Apele endoscopice în sarcoidoză pot evidenția: eritem, edem, ectazii capilare în „rețea”, granulații, denivelări ale mucoasei, macro- sau micronoduli; stenoze bronșice și traheale; distorsiuni, tracțiuni (inclusiv la nivelul căilor aeriene mari și mijlocii), uneori bronșiectazii secundare acestor modificări. Medicii trebuie să fie conștienți de posibilitatea afectării căilor aeriene mari în sarcoidoză, această situație, deși rară, putând reprezenta o problemă dificilă de diagnostic, mai ales în cazul sindromului Tusigen și wheezing-ului persistente și inexplicabile. Cu cât boala parenchimatosa progresaază, cu atât mai mult crește frecvența afectării căilor aeriene.

**Cuvinte-cheie:** bronhoscopie, căi aeriene, sarcoidoză

## ABSTRACT

### Endobronchial changes in sarcoidosis

The first case of endobronchial sarcoidosis was described by Benedict and Castleman in 1941. The endoscopic aspects in sarcoidosis can reveal: erythema, edema, network of capillary ectases, granularity, irregular mucosa thickening, macro and micro nodules in mucosa, bronchial and tracheal stenosis, distortions, tractions (including at the large and medium airways), sometimes bronchial ectases secondary to these modifications. The doctors must be aware of the possibility of affecting the great airways in sarcoidosis, such situation, although rare, could make for a difficult diagnosis, especially in the case of the tusigen syndrome or persistent and unexplained wheezing. The more the parenchymal disease progresses, the greater is the frequency of the airways being affected.

**Keywords:** bronchoscopy, airways, sarcoidosis

Sarcoidoza este o boală sistemică a cărei etiologie este încă o mare necunoscută. În apariția bolii sunt incriminați diverși factori ambientali. Sarcoidoza apare frecvent la persoanele cu predispoziție genetică, în literatura de specialitate descriindu-se așa-numita “constituție sarcoidă”<sup>1</sup>.

Sarcoidoza apare în principal la adulții tineri sau de vârstă mijlocie<sup>1</sup>.

Suspiciunea diagnostică este dată frecvent de modificările radiologice la nivelul toracelui; mult mai rar se suspectează pe baza modificărilor sugestive apărute la nivelul pielii sau ochilor<sup>1</sup>.

Diagnosticul este confirmat histopatologic prin prezența granulomului epitelioid necazeificat. Aspectul de granulom epitelioid necazeificat trebuie diferențiat de granulomele de alte cauze sau de reacțiile sarcoide<sup>1</sup>.

Modificările radiologice (figura 1) pot fi înalt sugestive pentru sarcoidoză (adenopatie bilaterală simetrică, contur policiclic, asociată sau nu cu simptome) sau pot avea aspecte atipice (leziuni miliare, leziuni unilaterale sau opacități nodulare).

Tabloul clinic este asimptomatic în 32-68% din cazuri; apariția simptomelor poate fi cu debut acut (caz în care remisia poate fi spontană în primii doi ani de la diagnostic) sau insidoasă<sup>1</sup>.

Debutul acut se poate manifesta prin sindromul Löfgren (eritem nodos, febră, poliartalgii, adenopatie hilară), sindromul Heerford (uveoparotidită, febră și paralizie de nerv facial) sau sindromul Miculitz Sjögren (boala mucoaselor uscate)<sup>1</sup>.

Pentru diagnostic, în unele cazuri nu este necesară biopsia (poate fi omisă sau amânată). Sindromul Löfgren se poate diagnostica pe baza adenopatiei hilare bilaterale asimptomatice, apărute la persoane tinere.

Obținerea confirmării histopatologice se realizează prin biopsierea leziunilor accesibile<sup>1</sup>.

Bronhoscopia are un rol decisiv în diagnosticul și deciziile terapeutice din sarcoidoza de căi aeriene. Tot bronhoscopia poate exclude afecțiunile care mimează sarcoidoza<sup>2,3</sup>.

Prin intermediul acestei investigații se pot efectua mai multe manevre care ajută la diagnosticul pozitiv al sarcoidozei:

- biopsii de mucoasă bronșică;
- puncții ganglionare transbronșice (noduli limfatici);
- biopsie pulmonară transbronșică;
- lavaj bronșioalveolar<sup>4</sup>.

Primul caz de sarcoidoză endobronșică a fost descris de Benedict și Castleman în 1941<sup>4</sup>.

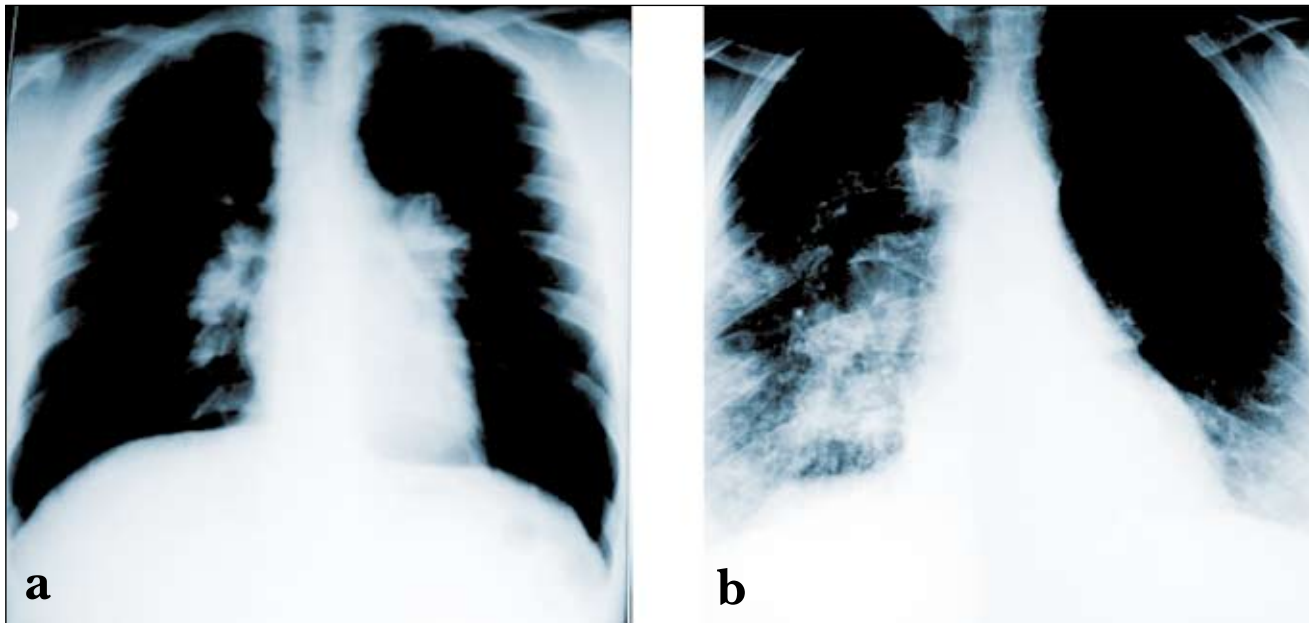
Apele endoscopice în sarcoidoză pot evidenția: eritem, edem, ectazii capilare în „rețea”, granulații, denivelări ale mucoasei, macro- sau micronoduli; stenoze bronșice și traheale; distorsiuni, tracțiuni (inclusiv la nivelul căilor aeriene mari și mijlocii), uneori bronșiectazii secundare acestor modificări.

Deși nu este patognomonic, aspectul endoscopic înalt sugestiv pentru sarcoidoză cu implicare bronșică este acela al macro- sau micronodulilor cu aspect “de ceară”, alb-gălbui (figura 2); determinările endoscopice „nodulare ceroase” se întâlnesc însă extrem de rar la nivelul traheei sau bronhiilor principale<sup>4,5</sup>.

Afectarea căilor aeriene mari în sarcoidoză (trahee, bronhii principale) este mai puțin frecventă<sup>1,2,3</sup> (figura 3).

Implicarea mucoaselor la nivelul cavității bucale, nazal sau faringian poate duce la disfonie, disfagie, pareze de corzi vocale, obstrucții de căi aeriene superioare<sup>4,6,7,8,9,10</sup>.

**Figura 1. Modificări radiologice în sarcoidoză: a. aspect tipic (adenopatie hilară bilaterală simetrică); b. aspect atipic de sarcoidoză (opacități nodulare, unilaterale)**



**Figura 2. Sarcoidoza traheală - micronoduli ceroși alb-gălbui\***



**Figura 3. Sarcoidoză endobronșică cu stenoza în fantă a bronhiei primitive drepte\***



Medicii trebuie să fie conștienți de posibilitatea afectării căilor aeriene mari în sarcoidoză, această situație, deși rară, putând reprezenta o problemă dificilă de diagnostic, mai ales în cazul sindromului Tusigen și wheezing-ului persistente și inexplicabile<sup>4</sup>. Cu cât boala parenchimatooasă progresează, cu atât mai mult crește frecvența afectării căilor aeriene<sup>11,12,13</sup>. Afectarea căilor aeriene mari în sarcoidoză se asociază cu simptome respiratorii, morbiditate și mortalitate crescute<sup>4,5,14,15</sup>.

Sarcoidoza - Stadiul I prezintă adesea la examenul endoscopic un aspect normal. Pot fi prezente procese compresive extrinseci, vascularizație crescută a mucoasei (rețea de ectazii capilare), noduli milimetrici la nivelul mucoasei bronșice, hipertrofie neregulată a mucoasei, plăci submucoase gălbui (figurile 4, 5 și 6)<sup>5,16,17</sup>.

Sarcoidoza - Stadiul II-III prezintă atrofii de mucoasă sau ulceratii, care vor conduce la apariția modificărilor ireversibile

de statică bronșică cu tracțiuni, cudurii, devieri de statică bronșică, stenoze cicatriceale sau distorsiuni ale căilor aeriene (figurile 7, 8 și 9)<sup>5,16,17</sup>. În suspiciunea de sarcoidoză, biopsia bronșică este indicată chiar și în condițiile în care mucoasa are un aspect normal din punct de vedere endoscopic macroscopic; aspectul normal al mucoasei bronșice nu exclude prezența granuloamelor<sup>18,19</sup>. Randamentul diagnostic al biopsiei bronșice în aceste situații este mai mare (35-45%) dacă fragmentele tisulare sunt prelevate de la nivelul pînțenilor (lobari, intersegmentari)<sup>4,17,20,21</sup> (figura 10).

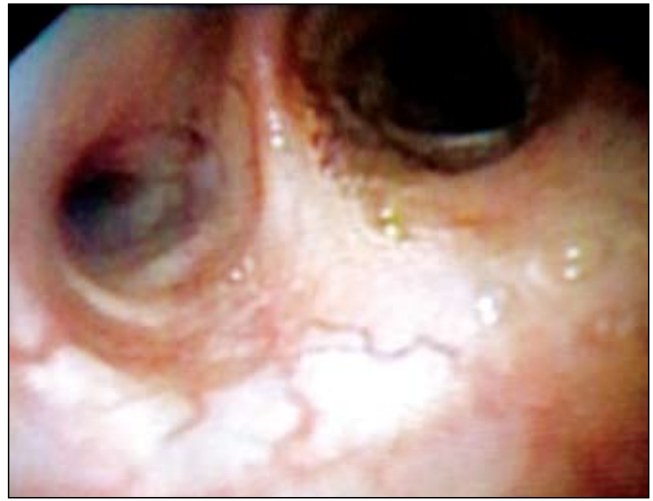
Sarcoidoza căilor aeriene distale (bronhii lobare, segmentare, subsegmentare, distale, bronhiole) poate avea următoarele modificări: edem al mucoasei, granuloame endobronșice, stenoze, compresii extrinseci, distorsiuni, bronșiectazii, capilare dilatate și friabile<sup>16</sup> (figura 11).

\* arhiva personală Ruxandra Ulmeanu

**Figura 4. Adenopatie în sarcoidoză: compresie extrinsecă posterior și distal la nivelul traheei (confirmată prin puncție transbronșică a ganglionului limfatic)\***



**Figura 7. Sarcoidoză stadiul II: micronoduli și ulceratii la nivelul pintenilor intersubsegmentari ai lobarei superioare stânga\***



**Figura 5. Sarcoidoză: compresie extrinsecă la nivelul pintenului bronhiei lobare medii; granulații ale mucoasei\***



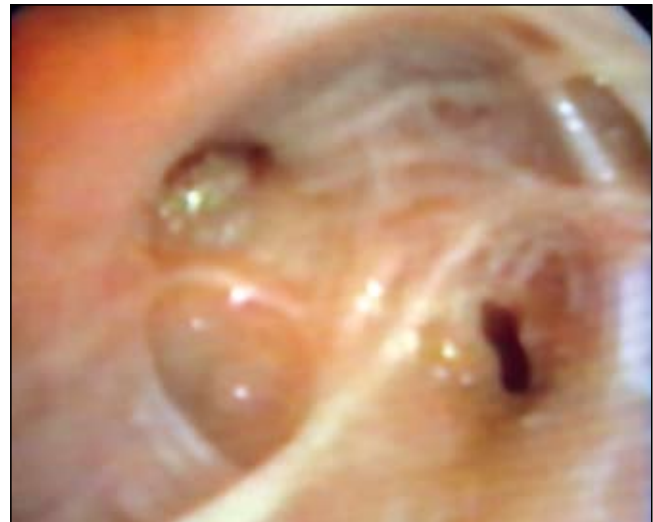
**Figura 8. Sarcoidoză stadiul II-III: edem, eritem și stenoza unei bronhii segmentare\***



**Figura 6. Sarcoidoză: rețea de ectazii capilare ("retinalizarea" mucoasei)\***



**Figura 9. Sarcoidoză stadiul III: cuduri și stenoze ale bronhiilor segmentare; atrofie de mucoasă\***

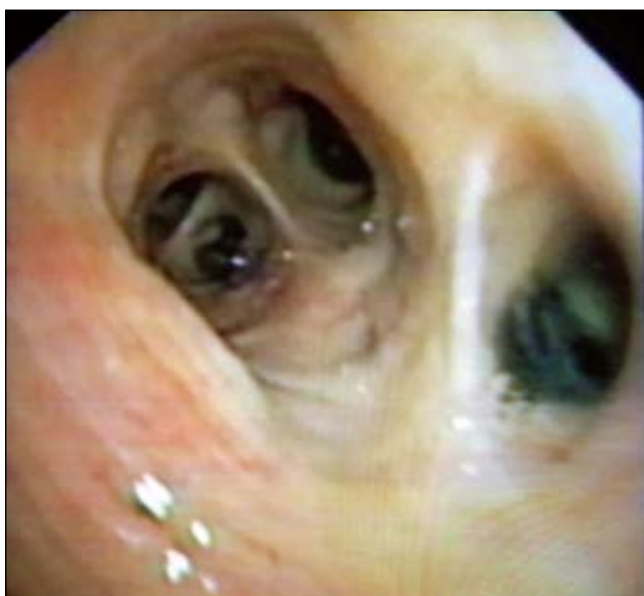


\* arhiva personală Ruxandra Ulmeanu

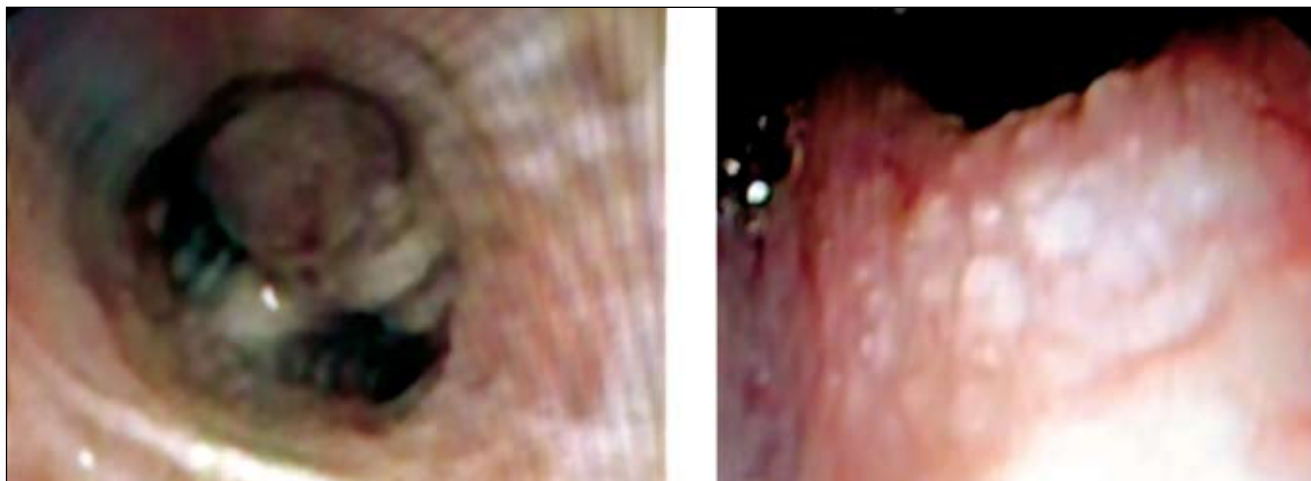
**Figura 10. Mucoasă cu aspect normal endoscopic macroscopic - biopsie pintene intersegmentar: granulom epitelioid necazeificat\***



**Figura 11. Sarcoidoză: distorsiuni, bronșiectazii (subsegmentare de ordinul II-III lob inferior drept)\*<sup>22</sup>**



**Figura 12. Sarcoidoză confirmată histologic prin biopsie bronșică cu aspect pseudotumoral: a. apical inferior drept - formațiune tumorală burjonantă endoluminală; b. lobara superioară dreaptă - infiltrație de mucoasă, compresie și burjoni milimetrice\***



Anomaliile mucoasei în sarcoidoză cu implicare endobronșică pot fi difuze sau localizate. Aceste modificări sunt însă nespecifice, putând fi găsite și în alte afecțiuni <sup>4,23,24</sup>.

Diagnosticul diferențial al anomaliilor endobronșice <sup>4,5,25,26</sup> din sarcoidoză cuprinde o arie largă de afecțiuni respiratorii sau sistemice cu implicare de căi aeriene:

- tuberculoza bronșică și sechelele post-tuberculoză bronșică;
- granulomatoza Wegener;
- xantogranulomatoza juvenilă;
- granulomatoza și fibroza mediastinală;
- traheobronșita granulomatoasă asociată bolii Crohn;
- histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza;
- mycobacterioze, sifilis, actinomicoza;
- boala Castleman;
- neoplasm bronhopulmonar, tumori mediastinale cu invazie de căi aeriene mari;
- carcinoid difuz atipic, alte tumori benigne sau cu potențial malign redus;
- limfoame;
- amiloidoza traheobronșică focală și nodulară;
- papilomatoza;
- granuloame mucoase nespecifice;
- inflamație de mucoasă indusă de radiații.

Tratamentul sarcoidozei endobronșice ține cont de prezența simptomelor: dacă simptomele de căi aeriene lipsesc, pacientul se ține sub observație. Tratamentul sarcoidozei endobronșice presupune administrarea corticosteroizilor inhalatori și sistemici, corticoizilor de depozit și ai agenților imunosupresori, dar și iradiere locală, rezecție chirurgicală a granuloamelor tisulare și chiar traheostomie <sup>27,28,33,34</sup>. Administrarea steroizilor nu au efect dovedit asupra stenozelor de căi aeriene <sup>4,29,30</sup>.

Tratamentul bronhoscopic este extrem de rar utilizat în cazurile de sarcoidoză; se recurge la dilatație mecanică, laser, electrorezecții și stentarea căilor aeriene <sup>5,31,32</sup>. Complicațiile, recidivele, apariția țesutului de granulație sunt frecvente <sup>4,30,33,34</sup>.

### Concluzii

Simptomele de căi aeriene sunt indicatori importanți ai afectării căilor aeriene din sarcoidoză <sup>4</sup>. Biopsia leziunilor

\* arhiva personală Ruxandra Ulmeanu

endobronșice confirmă diagnosticul într-o proporție de până la 70%<sup>4,35</sup>. Cele mai frecvente modificări endobronșice sunt<sup>4,24, 36,37</sup>:

- edemul sau hiperemia mucoasei bronșice;
- rețeaua de ectazii capilare ("retinalizarea" mucoasei);
- macro- și micronoduli galbeni ceroși;
- distorsiuni ale anatomiei bronșice, compresii extrinseci la nivelul pintenilor lobarelor;
- îngustarea bronșică.

Granuloamele non-cazeoase mucoase sau submucoase apar până la 50% dintre pacienții cu mucoasă bronșică aparent normală<sup>17,38</sup>.

Obstrucția lumenului bronșic datorată granuloamelor sarcoidice poate mima obstrucția prin mase tumorale maligne.

### Bibliografie

1. Hunninghake G.W., 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; 16:149-173.
2. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S., Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2153-2165.
3. Yamamoto M., Sharma O.P., Hosoda Y., Special report: the 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9:33-34.
4. Polychronopoulos V.S., Udaya B.S. Prakash, Airway Involvement in Sarcoidosis, *Chest* 2009;136;1371-1380.
5. Florin Dumitru Mihăltan, Oana Deleanu, Ruxandra Ulmeanu, cap: Determinari traheobronșice in bolile pulmonare rare in "Actualitati in endoscopia toracica diagnostica si terapeutica", sub redactia Ruxandra Ulmeanu, F.D. Mihăltan, Ioan Cordos, Dan Ioan Ulmeanu, 2009, Ed. Universitara Carol Davila, Bucuresti 2009, ISBN 978-973-708-405-7.
6. Devine K.D., Sarcoidosis and sarcoidosis of the larynx. *Laryngoscope* 1965; 75:533-569.
7. Gerencer R.Z., Keohane J.D. Jr, Russell L., Laryngeal sarcoidosis with airway obstruction. *J Otolaryngol* 1998; 27:90-93.
8. Hughes P., McGavin C., Recurrent laryngeal palsy and mediastinal lymphadenopathy. *Respir Med* 1995; 89:584-585.
9. Gallivan G.J., Landis J.N., Sarcoidosis of the larynx: preserving and restoring airway and professional voice. *J Voice*. 1993; 7(1):81-94.
10. Benjamin B., Dalton C., Crosson G., Laryngoscope diagnosis of laryngeal sarcoid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995; 104:529-531.
11. Neel H.B., McDonald T.J., Laryngeal sarcoidosis, report of 13 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1982;91:359-362.
12. Brian W., Fouty, Marvin Pomeranz, Thomas P. Thigpen, Richard J. Martin, Dilatation of Bronchial Stenoses Due to Sarcoidosis Using a Flexible Fiberoptic Bronchoscope *Chest* 1994;106;677-680.
13. Gene R. Pesola, Mostafa Kurdi, Margaret Olibrice, Endobronchial Sarcoidosis and Hyperreactive Airways Disease *Chest* 2002;121;2081.
14. Viskum K., Vestbo J., Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6:349-353.
15. Lavergne F., Clerici C., Sadoun D. et al., Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest* 1999; 116:1194-1199.
16. Florin Dumitru Mihăltan, Oana Deleanu, Ruxandra Ulmeanu, Determinări traheobronșice rare în boli cu implicare pulmonară - „Actualități în endoscopia toracică diagnostică și terapeutică”, Editura Universitara „Carol Davila” Bucuresti 2009, ISBN 978-973-708-405-7.
17. Ruxandra Ulmeanu, cap. Investigatii utile in pneumologie – Bronhoscopie, pag. 39-48 în Algoritm de diagnostic în pneumologie sub redacția F. Mihaltan, 216 pagini, ISBN 978-973-9467-76-6, Editura Curtea Veche, 2007.
18. Armstrong J.R., Radke J.R., Kvale P.A. et al., Endoscopic findings in sarcoidosis: characteristics and correlations with radiographic staging and bronchial mucosal biopsy yield. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90:339-343.
19. Stjernberg N., Bjornstad-Petersen H., Truedson H., Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1980; 208:397-399.
20. Vlassis S., Polychronopoulos and Udaya B. S. Prakash Airway Involvement in Sarcoidosis n *Chest* 2009;136;1371-1380.
21. Hyun Jin Park, Jung Im Jung, Myung Hee Chung, Sun Wha Song, Hyo Lim Kim, Jun Hyun Baik, Dae Hee Han, Ki Jun Kim, Kyo-Young Lee, Typical and Atypical

Ocluzia se poate manifesta prin tuse, wheezing și dispnee; nodulii mucoasei se pot ulcera și pot determina sângerare<sup>17,39</sup>. Sarcoidoza bronșică poate mima o masă malignă obstructivă<sup>4,22,40</sup> (figura 12).

Nu există teste specifice pentru diagnosticul sarcoidozei; diversele teste susțin diagnosticul. Sarcoidoza rămâne un diagnostic de excludere. Cu puține excepții, este obligatoriu ca diagnosticul de sarcoidoză să se bazeze pe rezultatul biptic.

În anul 1994, profesorul Ovidiu Bercea contura astfel paradoxurile, incertitudinile și evoluțiile spectaculoase, uneori surprinzătoare, ale acestei afecțiuni: "Sarcoidoza, a cărei etiologie rămâne un mister la mai mult de 100 de ani de la prima ei descriere, rămâne un subiect atractiv de cercetare pentru pneumologi și nu numai".

Manifestations of Intrathoracic Sarcoidosis *Korean J Radiol* 2009;10:623-631.

22. Ruxandra Ulmeanu, 2006, teză de doctorat „Aportul bronhoscopiei și al tomografiei computerizate în diagnosticul cancerului pulmonar”.
23. Charles S. Coffey et al., Sarcoidosis Presenting as Bilateral TVF Paralysis *Journal of Voice*, Vol. 23, No. 5, 2009.
24. Lynch 3rd J.P., White E.S., Pulmonary sarcoidosis, *Eur Respir Mon*, 2005, 32, 105-129. Printed in UK - all rights reserved. Copyright ERS Journals Ltd 2005; European Respiratory Monograph; ISSN 1025-448x. ISBN 1-904097-22-7.
25. Miller A., Brown L.K., Teirstein A.S., Stenosis of main bronchi mimicking fixed upper airway obstruction in sarcoidosis. *Chest* 1985; 88:244-248.
26. Lewis M.L., Horak D.A., Airflow obstruction in sarcoidosis. *Chest* 1987; 92:582-584.
27. Chapman J.T., Mehta A.C., Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:402-407.
28. Benedict E.B., Castleman B., Sarcoidosis with bronchial involvement. *N Engl J Med* 224:186-189, 1941.
29. Murray M.E., Stokes T.C., Endobronchial sarcoidosis presenting as severe upper airways narrowing with normal chest radiograph. *Respir Med* 1991; 85:425-426.
30. Ruxandra Ulmeanu, Dan Ioan Ulmeanu, Radu Stoica, Iolanda Ion, Ioan Cordos, Codin Saon, Radu Posea, Genoveva Cadar, cap: Terapia endoscopică în stenozele de căi aeriene mari – indicații și limite, în „Actualități în endoscopia toracică diagnostică și terapeutică”, sub redacția Ruxandra Ulmeanu, Fl. D. Mihăltan, Ioan Cordos, Dan Ioan Ulmeanu, 2009, Ed. Universitara Carol Davila, Bucuresti 2009, ISBN 978-973-708-405-7.
31. Mayse M.L., Greenheck J., Friedman M. et al., Successful bronchoscopic balloon dilation of nonmalignant tracheobronchial obstruction without fluoroscopy. *Chest* 2004; 126:634-637.
32. William Lunn, Obstruction of central airways: evaluation and management”, in Michael J. Simoff, Daniel H. Serman, Armin Ernst, Thoracic Endoscopy – Advances in Interventional Pulmonology, 2007, 22: 323-329.
33. Davis C., Girzadas D.V. Jr., Laryngeal sarcoidosis causing acute upper airway obstruction. *Am J Emerg Med* 2008; 26:e111-e113.
34. Agrawal Y., Godin D.A., Belafsky P.C., Cytotoxic agents in the treatment of laryngeal sarcoidosis: a case report and review of the literature. *J Voice* 2006; 20:481-484.
35. Torrington K.G., Shorr A.F., Parker J.W., Endobronchial disease and racial differences in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1997; 111:619-622.
36. Arnaud Chambellan, Philippe Turbie, Hilario Nunes, Michel Brauner, Jean-Paul Batestti and Dominique Valeyre Endoluminal Stenosis of Proximal Bronchi in Sarcoidosis \* : Bronchoscopy, Function, and Evolution *Chest* 2005;127;472-481.
37. Robert Kieszko Paweł Krawczyk Marek Michnar Sylwia Chocholska Janusz Milanowski, The Yield of Endobronchial Biopsy in Pulmonary Sarcoidosis: Connection between Spirometric Impairment and Lymphocyte Subpopulations in Bronchoalveolar Lavage Fluid Clinical Investigations *Respiration* 2004;71:72-76.
38. Bjermer L., Thunell M., Rosenhall L. et al., Endobronchial biopsy positive sarcoidosis: relation to bronchoalveolar lavage and course of disease. *Respir Med* 1991; 85:229-234.
39. Yamada G., Aketa K., Takahashi H. et al., Endobronchial lesions of sarcoidosis. *Intern Med* 2005; 44:909-910.
40. Takahiro Nakajima, Kazuhiro Yasufuku, Katsushi Kurosu, Yuichi Takiguchi, Taiki Fujiwara, Masako Chiyo, Kiyoshi Shibuya, Kenzo Hiroshima, Yukio Nakatani, Ichiro Yoshino The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities, *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1796e1800.