

Rezumatul lucrării "Dinamica valorilor angiotensin-convertazei la pacienții cu sarcoidoză"

Doctorand Dr. Aurora Casandra Cîlt

Partea generală

Sarcoidoza, inițial descrisă ca o boală cutanată de Hutchinson în 1857, a continuat să uimească lumea medicală prin manifestările sale polimorfe, descrise de diverși medici de-a lungul timpului. Ea a continuat să suscite interesul cercetătorilor, fiindcă nu se știe încă ce o produce și mai ales nu se știe ce face ca în anumite cazuri să evolueze spre rezoluție spontană sau spre cronicizare.

În încercarea de a stabili un limbaj comun pentru întreaga lume medicală, Consensul ATS/ERS/WASOG din 1999 a dat sarcoidozei următoarea definiție:

“Sarcoidoza este o boala sistemică de cauză (cauze) necunoscute. Ea afectează de obicei adulți tineri sau de vîrstă medie, prezentîndu-se frecvent cu limfadenopatie hilară bilaterală, infiltrare pulmonară și leziuni oculare și cutanate. Ficatul, splina, ganglionii limfatici, glandele salivare, inima și sistemul nervos central, mușchii, oasele și alte organe pot fi de asemenea afectate. Diagnosticul este stabilit pe baza modificărilor clinico-radiologice, susținute de evidențierea granulomului epitelioid necazeificat. Trebuie excluse granulomele de alte cauze și reacțiile sarcoide locale. Anomaliile imunologice observate sînt depresia reacțiilor cutanate de hipersensibilitate întîrziată și creșterea răspunsului imun celular de tip T helper 1 în zonele afectate. Pot fi găsite și complexe immune circulante, cu semne de hiperactivitate a limfocitelor B. Evoluția și prognosticul se pot corela cu modul de debut și cu extensia bolii. Debutul acut cu eritem nodos sau limfadenopatie hilara marchează de obicei o evoluție autolimitată, în timp ce un debut insidios, mai ales la cei cu leziuni multiple extrapulmonare poate fi urmat evoluția lent- progresivă spre fibroză la nivelul plămînilor sau în alte organe.”

Sarcoidoza apare oriunde în lume și afectează atît femeile, cît și bărbații de toate rasele. Apare mai ales la adulții sub 40 de ani, cu numărul maxim de cazuri între 20 și 29 de ani. În țările scandinave și în Japonia există un al doilea vîrf de incidență la femeile peste 50 de ani. Incidența bolii este ușor mai mare la femei față de bărbați (6,3 /100000/an la femei vs 5,9 /100000/an în SUA).

Apariția sarcoidozei este condiționată de mai mulți factori și manifestările ei par a fi rezultatul unui puzzle format din factori genetici, factori infecțioși și de mediu care interacționează între ei și modulează răspunsul imun al organismului.

Răspunsul imun care duce la apariția modificărilor caracteristice sarcoidozei este declanșat de agresiunea inițială din partea unui antigen/ a unor antigene. Persistența răspunsului imun în sarcoidoză se datorează fie persistenței antigenului care este fie greu solubil, fie greu degradabil, sau/și defectării mecanismelor de înlăturare a celulelor inflamatorii și a substanțelor produse de acestea (proliferarea în exces sau inhibiția apoptozei).

Aceste modificări duc la apariția unei succesiuni de evenimente: a) alveolita produsă de agresiunea inițială; b) formarea granulomului sarcoid; c) rezoluția granulomului sau constituirea fibrozei.

Studiul modificărilor imunologice din sarcoidoză sugerează că tipul de răspuns imun Th1 sau Th2 influențează evoluția granulomului sarcoid. În etapa inițială schimbarea tipului de răspuns imun din Th1 în Th2 elimină mai eficient antigenul și duce la rezoluție, în timp ce în etapa tardivă răspunsul de tip Th2 activează calea profibrogenă, ca mijloc de reparare și remodelare tisulară.

Leziunea caracteristică este granulomul sarcoid, un granulom epitelioid necazeificat format din celule epitelioid, celule gigante și limfocite.

Tabloul clinic al sarcoidozei poate fi foarte variabil în funcție de etnie, de vechimea bolii, de localizarea și de extensia leziunilor, precum și de activitatea procesului granulomatos. Pacienții pot fi asimptomatici sau simptomatici, cu simptome generale sau specifice afectării unui anumit organ, cu debut acut sau insidios.

Pe baza modificărilor radiologice toracice s-a formulat clasificarea radiologică a sarcoidozei în 5 stadii (*stadiile Scadding*): a) *stadiul 0* – radiografie pulmonară normală; b) *stadiul I* – adenopatii hilare/ mediastinale bilaterale, fără afectare parenchimotoasă; c) *stadiul II* – adenopatii hilare/ mediastinale bilaterale, cu infiltrație pulmonară; c) *stadiul III* – infiltrație pulmonară, fără adenopatii hilare; d) *stadiul IV* – fibroza pulmonară.

Diagnosticul sarcoidozei se face prin evidențierea granulomului epitelioid necazeificat la un pacient cu tablou clinico-radiologic sugestiv.

Sarcoidoza este o boală în care 2/3 din cazuri prezintă remisie spontană și doar 10 – 30 % au o evoluție cronică progresivă. Absența remisiei spontane în primii doi ani marchează de obicei o evoluție cronică a bolii.

Tratamentul cuprinde mai multe grupe de medicamente, din care cea mai folosită este cea a corticosteroizilor sistemici, urmată de citostatice, agenți anti-TNF, etc. Pacienții aflați în stadiul IV cu afectare funcțională severă sînt candidați la transplant pulmonar.

În 1975 Lieberman a observat că în sîngele pacienților cu sarcoidoză există niveluri crescute de angiotensin-convertază. Studiile ulterioare au confirmat că ACS este crescută la pacienții cu sarcoidoză, fiind produsă de granuloamele sarcoide.

În alte studii s-a observat că valoarea ACS reflectă activitatea bolii și concordă cu alte criterii de activitate (clinic, funcțional, imagistic) și că este utilă pentru monitorizarea pacienților, cu sau fără tratament. Persistența valorilor ACS crescute se asociază cu un prognostic mai prost.

În 1990 s-a descoperit că gena care codifică sinteza angiotensin-convertaza suferă un polimorfism de tip deleție (D)- inserție (I) ce duce la apariția a trei combinații: homozigoți I (II), heterozigoți (DI) și homozigoți D (DD). Polimorfismul genic determină 47 % din variația totală a angiotensin-convertazei. Distribuția celor trei genotipuri a fost asemănătoare în populația generală și la pacienții cu sarcoidoză. Genotipul ACS poate crește valoarea diagnostică a ACS și are semnificație prognostică.

Contribuții personale

Introducere

S-a acreditat ideea că monitorizarea valorilor ACS la pacienții cu sarcoidoză în cursul evoluției poate furniza date importante cu privire la activitatea bolii și la prognosticul acesteia.

Studiul de față își propune să evalueze valoarea predictivă a determinării ACS în cursul evoluției sarcoidozei pentru aprecierea activității și prognosticului bolii.

Elementul de noutate îl constituie urmărirea prospectivă a pacienților nou diagnosticați cu sarcoidoză pe baza unui protocol de monitorizare la intervale de timp bine precizate.

Scopuri

- descrierea caracteristicilor pacienților incluși în studiu
- stabilirea relației dintre valoarea ACS și alți markeri ai activității bolii
- verificarea rolului ACS în monitorizarea pacienților

Obiective

- descrierea caracteristicilor demografice, clinice, radiologice și ale valorilor ACS
- evaluarea frecvențelor manifestărilor clinice, radiologice și ale anomaliilor funcționale
- analiza asocierilor dintre ACS și alți markeri de activitate ai bolii

- descrierea evoluției pacienților în perioada de urmărire
- căutarea corelațiilor dintre dinamica valorilor ACS și evoluția clinică, radiologică și funcțională
- identificarea dinamicii valorilor ACS corespunzătoare unui anumit prognostic
- identificarea relației dintre dinamica ACS și recidive
- elaborarea de recomandări pentru dozarea ACS la momentul diagnosticului și în perioada de urmărire

Metode

Ipoteza cercetării: valoarea ACS variază în funcție de evoluția bolii (clinică, radiologică, funcțională).

Protocolul de studiu

Studiul de față este un studiu prospectiv, deschis.

Pacienții au fost recrutați în perioada ianuarie 2002 - decembrie 2006, dintre cei internați în Institutul „Marius Nasta”.

Monitorizarea pacienților s-a făcut în perioada ianuarie 2002 – decembrie 2006. Vizitele de studiu au fost programate la următoarele intervale: la 3 luni în primul an, la 6 luni în al doilea an, anual după al doilea an și în afara acestor intervale dacă situația a impus-o (agravări sau recidive). Datorită numărului mare de date am considerat util ca la sfârșitul cercetării să iau în considerare datele care au semnificație în evoluția pacienților: momentul diagnosticului și momentul evaluării (remisie, agravare, recidivă), indiferent de momentul în care s-a făcut aceasta.

Recrutarea pacienților

Criteriile de includere

- diagnosticul de sarcoidoză confirmat histopatologic sau stabilit pe baza unor elemente clinice și paraclinice sugestive
- date de identificare și clinice disponibile
- efectuarea radiografiei pulmonare, a testelor funcționale la momentul diagnosticului
- dozarea ACS la momentul diagnosticului
- consimțământul pacientului de a participa la studiu și permisiunea de a folosi datele
- acordul medicului curant

Criterii de excludere

- argumente insuficiente pentru susținerea diagnosticului
- absența uneia din investigațiile inițiale esențiale (radiografie, ACS sau teste funcționale)
- refuzul pacientului de a participa la studiu
- refuzul medicului curant de a-și da acordul

Date înregistrate la momentul diagnosticului

Anamneza și examenul clinic; au fost consemnate:

- datele antropometrice: vîrsta, sex
- antecedentele patologice
- antecedentele familiale de sarcoidoză
- datele clinice:
 - a) simptome respiratorii: tuse, dispnee
 - b) semne generale: febră, astenie, scădere ponderală
 - c) simptome și semne extrarrespiratorii: artralгии, adenopatii, semne de afectare oculară, cardiacă, neurologică
 - d) tipul de debut: asimptomatic (descoperire întâmplătoare), acut sau debut insidios
 - e) confirmarea bioptică
 - f) atitudinea terapeutică

Radiografia toracică a fost clasificată conform stadializării Scadding în stadii de la 0 la 4: *stadiul 0* – imagine toracică normală (sarcoidoză extratoracică); *stadiul I* – adenopatii hilare/mediastinale bilaterale, fără afectare parenchimatoasă; *stadiul II* – adenopatii hilare/mediastinale bilaterale, cu infiltrație pulmonară; *stadiul III* – infiltrație pulmonară, fără adenopatii hilare; *stadiul IV* – fibroză pulmonară.

Testele funcționale respiratorii

La toți pacienții s-a efectuat spirometrie și au fost măsurate capacitatea vitală (CV), debitele ventilatorii (VEMS și MEF50) și raportul dintre debitele ventilatorii și capacitatea vitală (VEMS/CV). Din motive tehnice capacitatea pulmonară totală (CPT), volumul rezidual (VR) și factorul de transfer prin membrana alveolo-capilară au fost măsurate numai la anumiți pacienți. Valorile de referință folosite au fost cele recomandate de European Respiratory Society.

Dozarea angiotensin-convertazei serice (ACS)

Dozarea ACS s-a făcut prin metoda spectrofotometrică folosind drept substrat hipuril-histidil-leucina, ai cărei radicali aminați C-terminali reproduc secvența terminală a angiotensinei I. Valorile normale pentru populația României sînt de 15- 28 u/ml. Au fost considerate crescute valorile peste 28 u/ml.

Monitorizarea pacienților s-a făcut la intervalele precizate (la 3 luni în primul an, la 6 luni în al doilea an, anual după al doilea an și în afara acestor intervale dacă situația a impus-o în caz de agravări sau recidive). Vizitele de studiu au inclus: anamneza și examenul clinic, dozarea ACS, radiografia pulmonară, testele funcționale respiratorii. Datele au fost consemnate în fișa pacientului cu sarcoidoză și în fișierul electronic, iar radiografiile pulmonare și buletinele investigațiilor (ACS, teste funcționale) au fost păstrate în dosarele pacienților.

La fiecare vizită pacienții au fost evaluați ca ameliorare/ agravare/staționar. Clasificarea drept ameliorare sau agravare a simptomelor și a modificărilor radiologice s-a făcut pe baza aprecierii subiective a medicului; în cazul radiografiei evoluția a fost clasificată ca normalizare, ameliorare (scăderea dimensiunilor adenopatiilor hilare sau scăderea gradului de infiltrație a parenchimului) sau agravare (creșterea adenopatiilor sau a infiltrării sau trecerea într-un stadiu radiologic mai avansat). Ameliorarea / agravarea funcției respiratorii au fost definite pe criterii *obiective*, prin creșterea / scăderea parametrilor funcționali între vizite cu $\geq 10\%$ față de valoarea anterioară (limită stabilită prin convenție).

Definirea categoriilor de evaluare a evoluției pacienților: a) *remisiune completă*: dispariția simptomelor, a modificărilor radiologice și funcționale; b) *remisiune parțială*: ameliorarea simptomelor, a modificărilor radiologice și funcționale sau dispariția completă a unor modificări, cu persistența cel puțin a uneia; c) *staționară*: absența modificării parametrilor studiați; d) *agravarea* a cel puțin două elemente de monitorizare în primii 2 ani de evoluție; e) *recidivă* – reapariția/ agravarea simptomelor sau a modificărilor radiologice sau funcționale la un pacient evaluat anterior ca remisiune sau staționar; f) *pierdut din vedere* - pacienți care nu s-au mai prezentat la nici o vizită în primul an de la diagnostic.

Datele au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului SPSS 10.0.

S-a făcut *analiza statistică descriptivă* a datelor; diferența dintre grupuri a fost analizată folosind testul χ^2 (Chi pătrat) pentru variabilele discrete (catorgoriale), testul Mann-Whitney (U) pentru două eșantioane independente (neîmperecheate), testul Kruskal-Wallis (H) pentru mai multe eșantioane independente, testul Wilcoxon pentru două eșantioane dependente. *Corelațiile (gradul de asociere)* între variabilele neparametrice continue au fost analizate folosind testul Spearman. Diferențele au fost considerate *semnificative statistic* pentru valoarea $p < 0,05$.

Rezultate

Caracteristicile pacienților la momentul diagnosticului

Au fost incluși în studiu 109 pacienți din 150 internați, cu următoarele caracteristici:

Sex: eșantionul studiat a fost format din 68 (62,4 %) de femei și 41 (37,6 %) de bărbați.

Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 12 și 72 de ani, cu o medie de $37,3 \pm 10,77$ ani și o mediană de 36 de ani. Distribuția vârstei a fost bimodală (grafic nr. 2). Primul vîrf de frecvență s-a înregistrat între 25-35 de ani (44 de pacienți, 40,37 %) iar al doilea între 40-45 de ani (17 pacienți, 15,6 %) și foarte puțini pacienți au avut sub 25 de ani (9 pacienți, 8,26 %); un număr relativ mare de pacienți au avut peste 45 de ani (28 pacienți, 25,69 %).

La femei vârsta a fost cuprinsă între 12 și 58 de ani, cu o medie de $38,31 \pm 9,91$ ani și o mediană de 36,50 ani. Distribuția a fost bimodală (grafic nr. 3), cu două vîrfuri între 30-40 ani (mod 36), respectiv 40-50 ani.

La bărbați vârsta a fost cuprinsă între 13 și 72 de ani, cu o medie de $35,17 \pm 12,07$ ani și o mediană de 32 ani. Distribuția a fost unimodală (grafic nr. 4), cu un mod de 26 de ani.

Debutul a fost asimptomatic la 10 pacienți (9,2 %), pacienții fiind descoperiți prin modificările radiologice de pe radiografia pulmonară de rutină și simptomatic la 99 de pacienți (90,8 %), din care 37 (33,9 %) au avut debut acut și 62 (56,9 %) debut insidios.

Latența diagnosticului, definită ca timpul scurs de la apariția simptomelor pînă la diagnostic a fost în medie de $8 \pm 0,5$ luni, cu un minimum de 2 săptămîni și un maximum de 120 de luni, deoarece manifestările sînt nespecifice și uneori modificările radiologice sînt confundate cu tuberculoza. La asimptomatici latența de diagnostic nu a putut fi precizată.

Manifestările clinice sînt sintetizate în următorul tabel:

Manifestări clinice	Nr. de pacienți (%)
Respiratorii	
Dispnee	47 (43.1 %)
Tuse	52 (47.7 %)
Generale	
Febră	27 (24,8 %)
Astenie	42 (38,5 %)
Scădere ponderală	11 (10,1%)
Cutanate	25 (23 %)
Eritem nodos	21 (19,3 %)
Eritem nodos și sarcoide cutanate	2 (1,8 %)
Sarcoide cutanate	2 (1,8 %)
Articulare	21 (19,3 %)
Ocular	3 (2,8 %)
Cardiac	1 (0,9 %)
Neurologic	3 (2,8 %)
Adenopatii	9 (8,3 %)

Tabel nr. 2 Manifestările clinice

Sindromul Lofgren a fost prezent la 23 (21 %) de pacienți.

Stadiul radiologic

Distribuția pacienților în funcție de stadiul radiologic a fost următoarea: a) stadiul 0: 1 pacient (0,9 %) cu radiografie pulmonară normală; b) stadiul I : 45 de pacienți (41,3 %); c) stadiul II: 54 de pacienți (49,5 %); d) stadiul III: 19 pacienți (17,4 %).

Explorarea funcțională respiratorie

Spirometria simplă s-a efectuat la toți pacienții. Măsurarea volumelor și a factorului de transfer gazos s-a făcut la 93 de pacienți (85,3 %).

Valorile parametrilor funcționali sînt rezumate în tabelul următor:

Parametrul	Medie	Deviație standard	Minim	Maxim	Mediană
CV	93,06	16,60	29	134,5	93,15
VR	86,15	31,8	13,6	168	81,35
CPT	89,77	15,83	40,30	121	89,2
VEMS	93,12	17,67	27	138	94,8
VEMS/CV	82,34	7,61	56,4	97,5	83,36
MEF50	81,32	26,82	18	157	76,65
MEF50/CV	102,38	33,28	23,68	196,9	104
TLCO	81,67	16,49	49,8	140	80,65
KCO	86,27	21,10	34,2	152,40	80,8

Tabel nr. 3 Valorile parametrilor funcționali
Distribuția parametrilor ventilatori

Valorile CV au fost normale la 89 (82,41 %) din pacienți, iar 19 pacienți au avut o scădere a CV : 13 (12,04 %) au avut CV între 65 -79,9 %, 5 (4,63%) între 50 -64,9 % și 1 (0,92 %) sub 50 %.

Valorile CPT au fost normale la 78 (76,47 %) din pacienți, iar 19 pacienți au avut o scădere a CV : 17(16,67 %) au avut CPT între 65 -79,9 %, 6 (5,58 %) între 50- 64,9 % și 1 (0,92 %) sub 50 %.

Valorile VEMS au fost normale la 48 de pacienți (45,28 %), iar 19 pacienți au avut o scădere a VEMS : 31(29,24 %) au avut VEMS între 65 -79,9 %, 17(16,04 %) între 50- 64,9 % și 10 (9,44 %)sub 50 %.

Debitele ventilatorii

Din totalul pacienților 19 pacienți(17,43 %) au avut obstrucție bronșică: 8 (7,34 %) au avut obstrucție patentă (VEMS/CV < 0,7) și 11 obstrucție distală (10,1 %)

Valorile TLCO au fost normale la 48 (45,28 %) din pacienți, iar 45 pacienți au avut o scădere a VEMS : 48(51,61 %) au avut TLCO între 65 -79,9 %, 31(33,33 %) între 50- 64,9 % și 1(1,08 %) sub 50 %.

Valorile CV, CPT au corelat semnificativ cu VR, VEMS și MEF50 și nu au corelat cu ceilalți parametri funcționali. TLCO nu a corelat semnificativ cu nici unul din ceilalți parametri funcționali.

Disfuncțiile ventilatorii

Valorile au fost normale la 65 (59,63 %) de pacienți, iar la restul anomaliile funcționale au fost următoarele: 24 (22,02 %) pacienți au avut disfuncție ventilatorie restrictivă, 4 (3,67 %) disfuncție ventilatorie obstructivă, 5 (4,59 %) disfuncție ventilatorie mixtă și 11 (10,09 %) sindrom obstructiv distal.

Măsurarea volumelor și a factorului de transfer gazos s-a făcut la 93 (85,32 %) din pacienți. Din aceștia 48 (51,61 %) au avut valori normale și 45 valori scăzute: 31 (33,33 %) cu scăderea ușoară a factorului de transfer, 13 (13,98 %) cu scădere moderată și 1 (1,08 %) cu scădere severă a factorului de transfer gazos; 29 (31,18 %) din pacienții cu factor de transfer scăzut aveau valori spirometrice normale, difuziunea prin membrana alveolo-capilară fiind afectată izolat.

Relația dintre disfuncția ventilatorie și stadiul radiologic

Au existat diferențe statistic semnificative între stadiile radiologice în ce privește funcția ventilatorie ($P = 0,001$), dar nu în ceea ce privește afectarea difuziunii ($P = 0,431$).

Valorile CPT și VEMS au diferit semnificativ în funcție de stadiul radiologic ($P = 0,044$, respectiv $P = 0,004$); ceilalți parametri funcționali nu au variat semnificativ în funcție de stadiul radiologic ($P > 0,05$).

Corelații între valorile parametrilor funcționali și stadiul radiologic

S-au găsit corelații semnificative statistic între stadiile radiologice și valorile CV, VEMS și MEF50; nu s-au găsit corelații cu ceilalți parametri funcționali.

Valorile angiotensin-convertazei serice

Media valorilor angiotensin-convertazei a fost de $37,3 \pm 15,14$ u/ml, cu o valoare minimă de 11,4 și o maximă de 84 u/ml, o mediană de 35,6 u/ml și un mod de 26 u/ml. Intervalul între percentilele 50 și 75 se înscrie în zona de valori crescute ale ACS (percentila 50 = 35,6 u/ml, respectiv percentila 75 = 44,75 u/ml).

Valorile ACS au fost crescute (peste 28 de u/ml) la 79 (72,48 %) din pacienți și normale la 30 (27,52 %) din pacienți.

Valorile ACS în funcție de sex

ACS a fost crescută la 49 din cele 68 de femei, respectiv la 30 din cei 41 de bărbați, diferența nefiind semnificativă statistic ($p > 0,05$). Media valorilor ACS la femei a fost de $38,58 \pm 16,02$ u/ml, iar la bărbați de $36,30 \pm 13,62$ u/ml, diferența nefiind semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Valorile ACS în funcție de debut

ACS a fost peste 28 u/ml la 2 din cei 10 pacienți asimptomatici, la 21 din cei 37 cu debut acut și la 50 din cei 62 cu debut insidios. Media valorilor ACS a fost de $40,45 \pm 14,06$ u/ml la asimptomatici, $31,74 \pm 14,05$ u/ml la cei cu debut acut și de $40,85 \pm 15,08$ u/ml. Proporția valorilor ACS crescute și media valorilor ACS au fost semnificativ mai mici la pacienții cu debut acut față de cei cu debut insidios ($P < 0,05$). Nu au existat diferențe semnificative statistic între asimptomatici și simptomatici.

Valorile ACS în funcție de simptome

Proporția valorilor ACS crescute a fost semnificativ mai mare la pacienții cu scădere ponderală ($P < 0,05$). În cazul celorlalte simptome nu s-a înregistrat un număr mai mare de pacienți cu ACS crescută la pacienții cu simptomul respectiv față de cei fără simptomul respectiv.

Valorile ACS în funcție de stadiul radiologic

Valorile ACS au fost crescute la singurul pacient cu stadiul 0 radiologic, la 29 din cei 45 de pacienți cu stadiul I, la 42 din cei 54 de pacienți cu stadiul II și la 7 din cei 9 pacienți cu stadiul III. Nu au existat diferențe semnificative statistic între stadiile radiologice în ce privește proporția valorilor ACS crescute. Media valorilor ACS a fost de $32,3 \pm 11,12$ u/ml în stadiul I, $40,56 \pm 16,25$ u/ml în stadiul II și de $44,26 \pm 17,10$ u/ml în stadiul III, diferența

dintre stadii fiind statistic semnificativă ($p < 0,05$). Pacienții cu stadiul I radiologic au avut valori semnificativ mai scăzute ale ACS atât față de pacienții cu stadiul II ($P = 0,09$), cât și față de cei cu stadiul III ($P = 0,034$); nu a existat diferență statistic semnificativă între stadiile II și III ($P = 0,409$).

Valorile ACS în funcție de explorarea funcțională

Grupul pacienților cu valori ACS crescute a avut valori ale CV și CPT semnificativ mai scăzute față de grupul pacienților cu valori ACS normale (CV $91,28 \pm 17,28$ vs $97 \pm 13,9$ % din prezis, $P = 0,027$; CPT $87,76 \pm 15,38$ vs $95,06 \pm 16,07$ % din prezis, $P = 0,046$) ; nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri pentru ceilalți parametri ventilatori ($P > 0,05$).

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ce privește proporția de valori ACS crescute la pacienții cu valori normale, atât spirometric cât și ale transferului gazos, față de cei cu anomalii ale acestor parametri ($P > 0,05$).

Funcția pulmonară și valoarea ACS

Media valorilor ACS a fost de $36,94 \pm 16$ u/ml la pacienții cu funcție ventilatorie normală, $39,24 \pm 12,60$ u/ml la cei cu disfuncție ventilatorie restrictivă, $46 \pm 12,93$ u/ml la cei cu disfuncție ventilatorie obstructivă, $38,44 \pm 16,8$ u/ml la cei cu sindrom obstructiv distal și $32,4 \pm 14,83$ u/ml. Diferențele dintre valorile ACS în funcție de rezultatul testelor funcționale nu au fost statistic semnificative ($P > 0,05$).

La pacienții la care s-a măsurat factorul de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară, media valorilor ACS la pacienții cu valori normale a fost de $39,58 \pm 17,17$ u/ml, iar la cei cu factorul de transfer scăzut de $35,58 \pm 12,2$ u/ml, diferența nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$).

Corelații ACS- parametrii funcționali

Valorile ACS au corelat semnificativ cu VEMS (coef. de corelație = $-0,208$, $P = 0,03$), fără corelații cu ceilalți parametri funcționali ($P > 0,05$).

Valorile ACS în funcție de rezultatul lavajului bronhiolo-alveolar

Valorile ACS au fost crescute la 4 din 4 pacienți cu LBA nespecific, la 27 din pacienții cu limfocitoză și la 14 din 17 pacienții cu limfocitoză și raport CD4/CD8 $> 3,5$. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între aceste 3 categorii de pacienți ($P > 0,05$).

Media valorilor ACS a fost de $35,86 \pm 19,74$ u/ml pacienții cu lavaj nespecific, $40,92 \pm 15,20$ u/ml la cei cu limfocitoză și $42,38 \pm 13,75$ u/ml la cei cu limfocitoză și raport CD4/CD8 $> 3,5$, diferențele nefiind statistic semnificative ($P < 0,05$).

Valorile ACS în funcție de tratamentul inițial

Valorile ACS au fost crescute la 21 din cei 30 de pacienți fără tratament sau cu tratament AINS, la 56 din cei 76 de pacienți tratați cu corticosteroizi și la 2 din cei 3 pacienți netratați cu corticosteroizi. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între aceste 2 categorii de pacienți ($P > 0,05$).

Evoluția pacienților în perioada de urmărire

Din cei 109 pacienți incluși în studiu, 76 (69,7 %) au avut cel puțin o vizită ulterioară diagnosticului. Vizitele de studiu au inclus: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară, dozarea ACS, spirometrie și/sau măsurarea factorului de transfer gazos. Perioada de urmărire a fost de minimum 3 luni și de maximum 60 de luni, o medie de $28,79 \pm 16,27$ luni și o mediană de 24 de luni.

Din cei 76 de pacienți 61 au primit tratament cortizonic și 15 pacienți au fost urmăriți fără tratament cortizonic, dar cu tratament AINS, corticoizi inhalatori sau nu au primit nici un fel de tratament. Evoluția lor a fost următoarea: a) *remisiune completă* la 28 de pacienți, din care 21 tratați cu prednison și 7 fără prednison; b) *remisiune parțială* la 37 de pacienți, din care 33 tratați cu prednison și 4 fără prednison; c) *staționară* la 8 pacienți, 6 fiind tratați cu Prednison și 2 fără prednison; d) *agravări* la 3 pacienți, din care 1 tratat cu Prednison și 2

tratați fără prednison. Evoluția nu a variat semnificativ în funcție de tipul de tratament ($P > 0,05$).

La grupul tratat cu prednison nu au existat diferențe de evoluție între pacienții cu valori ACS normale și cei cu valori crescute ($P > 0,05$).

La grupul fără prednison nu au existat diferențe de evoluție între pacienții cu valori ACS normale și cei cu valori crescute ($P > 0,05$).

Dinamica valorilor ACS în funcție de evoluție

Modificarea valorilor ACS între momentul diagnosticului și momentul evaluării a fost semnificativă statistic ($P < 0,05$) pentru întreg lotul studiat.

Remisie completă (28 de pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $41,62 \pm 17,89$ u/ml și de $25,01 \pm 8,9$ u/ml, scăderea fiind semnificativă statistic ($P < 0,05$); la momentul diagnosticului 21 din 28 de pacienți aveau valori ACS crescute și doar 13 din 28 în momentul remisiei.

Remisie parțială (37 de pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $40,44 \pm 15,24$ u/ml și de $26,05 \pm 7,03$ u/ml, scăderea fiind semnificativă statistic ($P < 0,05$); la momentul diagnosticului 29 din 37 de pacienți aveau valori ACS crescute și doar 12 din 37 în momentul remisiei.

Staționari (8 pacienți) - media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $32,81 \pm 10,14$ u/ml și de $24,89 \pm 7,95$ u/ml, scăderea nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$); la momentul diagnosticului 6 din 8 pacienți aveau valori ACS crescute și 3 din 8 în momentul evaluării.

Agravare (3 pacienți) - media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $46,1 \pm 14,35$ u/ml și de $43,83 \pm 5,16$ u/ml, modificarea nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$); la momentul diagnosticului 3 din 3 pacienți aveau valori ACS crescute și 3 din 3 în momentul agravării.

Am observat că valorile ACS la pacienții care s-au agravat au fost mai mari la momentul diagnosticului și s-au menținut ridicate, însă diferența față de celelalte grupuri nu a atins semnificația statistică ($P > 0,05$), datorită numărului mic de pacienți aflați în această situație. Diferența dintre mediile ACS înregistrate la pacienți în funcție de cele 4 tipuri de evoluție nu au fost statistic semnificative la momentul diagnosticului ($P = 0,051$), dar au existat diferențe semnificative între mediile ACS la momentul evaluării ($P = 0,048$); pacienții cu agravări au avut valori ale ACS semnificativ mai crescute față de pacienții care nu au avut agravări ($P = 0,02$).

Nu au existat diferențe statistic semnificative între valorile ACS la momentul diagnosticului și la momentul evaluării între grupul tratat cu prednison și cel netratat cu prednison ($P > 0,05$).

Evoluția pacienților cu tratament cortizonic sistemic

Scăderea valorilor ACS între momentul diagnosticului și momentul evaluării a fost semnificativă statistic ($P < 0,05$) pentru întreg grupul pacienților care au primit tratament cortizonic. Nu au existat diferențe statistic semnificative între valorile ACS în funcție de tipurile de evoluție, nici la momentul diagnosticului ($P = 0,188$), nici la momentul evaluării ($P = 0,409$).

Remisie completă (21 de pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $44,73 \pm 19,03$ u/ml și de $26,47 \pm 9,44$ u/ml, scăderea fiind semnificativă statistic ($P < 0,05$); la momentul diagnosticului 16 din 21 de pacienți aveau valori ACS crescute și doar 9 din 21 în momentul remisiei.

Remisie parțială (33 de pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $40,13 \pm 15,77$ u/ml și de $24,89 \pm 6,24$ u/ml, scăderea fiind semnificativă statistic ($P < 0,05$); la momentul diagnosticului 25 din 33 de pacienți aveau valori ACS crescute și doar 10 din 33 în momentul remisiei.

Staționari (6 pacienți) - media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $29,67 \pm 8,51$ u/ml și de $26,2 \pm 8,94$ u/ml, scăderea nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$); la momentul diagnosticului 4 din 6 pacienți aveau valori ACS crescute și 3 din 6 în momentul evaluării.

Agravare (1 pacient) - valoarea ACS la momentul diagnosticului a fost de 62,6 u/ml și de 41,8 u/ml la momentul evaluării, scăderea nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$).

Evoluția ACS la pacienții cu remisie completă tratați cu prednison

S-au luat în considerare valorile ACS la momentul diagnosticului la momentul evaluării ca remisiune completă și la 6 luni de la producerea remisiunii. Valorile ACS au scăzut între momentul diagnosticului și momentul evaluării ca remisie completă ($44,73 \pm 19,03$ u/ml vs $26,47 \pm 9,44$ u/ml, $P = 0,0000$) și au rămas staționare după întreruperea tratamentului cu prednison ($26,27 \pm 10,58$, $P > 0,05$).

Evoluția ACS la pacienții cu remisie parțială tratați cu prednison

S-au luat în considerare valorile ACS la momentul diagnosticului la momentul evaluării ca remisiune parțială și la 6 luni de la producerea remisiunii. Valorile ACS au scăzut între momentul diagnosticului și momentul evaluării ca remisie parțială ($40,13 \pm 15,77$ u/ml vs $24,89 \pm 6,24$ u/ml, $P = ,0000$) și au rămas staționare după întreruperea tratamentului cu prednison ($26,46 \pm 8,25$ u/ml, $P > 0,05$).

Evoluția ACS la pacienții staționari tratați cu prednison

Valorile ACS la acești pacienți au fost practic staționare între momentul diagnosticului, momentul evaluării ca staționari ($29,67 \pm 8,51$ u/ml și de $26,2 \pm 8,94$ u/ml, $P > 0,05$) și dozarea ulterioară evaluării ($24,02 \pm 8,51$ u/ml). De remarcat totuși că la acești pacienți valorile ACS s-au situat în zona valorilor normale.

Evoluția ACS la pacienții cu agravare tratați cu prednison

Un singur pacient cu tratament cortizonic a suferit o agravare- valoarea ACS la momentul diagnosticului a fost de 62,6 u/ml și de 41,8 u/ml (valoare mult peste valoarea normală) la momentul evaluării, scăderea nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$), iar la 6 luni de la agravare, după creșterea dozei de prednison a scăzut la 22,7 u/ml. Stadiul radiologic II a fost staționar până în momentul agravării. Inițial pacientul prezenta un sindrom obstructiv distal, iar în momentul agravării funcția ventilatorie era normală (ameliorarea VEMS, MEF50 și MEF50/CV), însă cu agravare clinică (aparitia dispneei și a tusei la un pacient care avea inițial numai sarcoide cutanate). Ulterior pacientul a avut remisie completă clinică, radiologică și funcțională la 12 luni de la instituirea corticoterapiei.

Recidive în grupul tratat cu prednison

S-au înregistrat recidive la 8 din cei 61 de pacienți tratați cu prednison. Durata tratamentului cu prednison a fost de $21,62 \pm 11,95$ luni, iar recidivele au apărut la $10,12 \pm 8,80$ luni de la întreruperea corticoterapiei.

Recidivele au apărut la 2 pacienți cu remisiune completă, 5 cu remisiune parțială și la 1 pacient cu evoluție staționară. Agravarea clinică a apărut la toți cei 8 pacienți, cu simptome asemănătoare celor de debut la 7 pacienți și numai cu manifestări cutanate (sarcoide cutanate), la o pacientă care debutase cu simptome respiratorii. De asemenea, cei 7 pacienți prezentau agravare radiologică, iar pacienta cu manifestări cutanate avea radiografie pulmonară normală.

La acești pacienți ACS nu s-a modificat semnificativ între momentul diagnosticului ($39,48 \pm 20,67$ u/ml), momentul evaluării ($28,62 \pm 8,51$ u/ml) și momentul recidivei ($36,42 \pm 12,56$ u/ml) ($P > 0,05$).

Evoluția funcțională: agravarea restricției la 2 pacienți, scăderea debitelor ventilatorii la 3 pacienți și a difuziunii la 1 pacient.

După instituirea celui de-al doilea tratament cortizonic 2 pacienți au evoluat cu remisie completă, 4 cu remisie parțială și 1 a rămas staționar, necesitând corticoterapie permanentă.

Diferențe între pacienții cu recidive și cei fără recidive

Nu s-au găsit diferențe semnificative între pacienții cu recidive și cei fără recidive în ce privește distribuția după vîrstă, sex, valoarea ACS la momentul diagnosticului și în momentul evaluării după tratament, valorile parametrilor funcționali și stadiul radiologic la momentul diagnosticului; de asemenea nu s-au înregistrat diferențe semnificative în ceea ce privește evoluția după tratament.

De remarcat totuși că 7 din 8 recidive s-au înregistrat la femei.

Din cei 8 pacienți, 2 au suferit o a doua recidivă: un pacient tratat pentru prima recidivă timp de 34 de luni a suferit o a doua recidivă la 4 luni de la întreruperea corticoterapiei și a necesitat corticoterapie permanentă; agravarea a fost clinică, radiologică și funcțională. O altă pacientă, a fost tratată 24 de luni pentru prima recidivă și a făcut o a doua recidivă la 12 luni de la întreruperea tratamentului, necesitînd de asemenea corticoterapie de lungă durată.

Evoluția pacienților fără tratament cortizonic sistemic

Modificarea valorilor ACS între momentul diagnosticului și momentul evaluării a fost semnificativă statistic ($P < 0,05$) pentru întreg grupul pacienților care nu au primit tratament cortizonic.

Remisie completă (7 pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $34,7 \pm 13,36$ u/ml și de $22,97 \pm 6,93$ u/ml la momentul remisiei u/ml, scăderea fiind semnificativă statistic ($P < 0,05$) ; la momentul diagnosticului 5 din 7 pacienți aveau valori ACS crescute și doar 3 din 7 în momentul remisiei.

Remisie parțială (4 pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $38,8 \pm 7,18$ u/ml și de $36,8 \pm 12,58$ u/ml, diferența nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$); la momentul diagnosticului 4 din 4 de pacienți aveau valori ACS crescute și 3 din 4 în momentul remisiei.

Staționari (2 pacienți) – media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $43,45 \pm 9,26$ u/ml și de $20,95 \pm 1,34$ u/ml la momentul evaluării, scăderea nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$); toți pacienții aveau valori ACS crescute la momentul diagnosticului și nici unul la momentul evaluării ca staționari.

Agravare (2 pacienți) - media valorilor ACS la momentul diagnosticului a fost de $37,85 \pm 1,9$ u/ml și de $44,85 \pm 6,86$ u/ml, diferența nefiind semnificativă statistic ($P > 0,05$); pacienții cu agravări aveau valori ACS crescute atât la momentul diagnosticului cît și în momentul agravării. Totuși valorile ACS la pacienții cu agravări au fost semnificativ mai mari decît la pacienții cu remisie complete $P = 0,043$. Numărul mic de pacienți din acest grup limitează semnificația statistică a acestor observații.

Evoluția ACS la pacienții cu remisie completă fără prednison

Media valorilor ACS a scăzut între momentul diagnosticului și momentul evaluării ca remisie ($34,7 \pm 13,36$ u/ml vs. $22,97 \pm 6,93$ u/ml , $P < 0,05$), iar ulterior acestea au fost relativ staționare ($20,96 \pm 8,73$ u/ml, $P > 0,05$).

Evoluția ACS la pacienții cu remisie parțială fără prednison

Valorile ACS la acești pacienți nu au scăzut semnificativ între momentul diagnosticului și momentul evaluării ($38,8 \pm 7,18$ u/ml vs $36,8 \pm 12,58$ u/ml, $P > 0,05$) și au rămas staționar crescute după aceea ($30,75 \pm 11,63$, $P > 0,05$).

Evoluția ACS la pacienții cu staționari fără prednison

Valoarea ACS a scăzut nesemnificativ dintre momentul diagnosticului și momentul evaluării ($43,45 \pm 9,26$ u/ml vs $20,95 \pm 1,34$ u/ml, $P > 0,05$) ca staționar, iar ulterior valoarea ACS a rămas staționară ($30,45 \pm 8,98$ u/ml). Observăm că media valorilor ACS a rămas în zona valorilor ACS crescute (peste 28 u/ml).

Evoluția ACS la pacienții cu agravare fără prednison

Valorile ACS au crescut nesemnificativ între momentul diagnosticului ($37,85 \pm 1,9$ u/ml vs $44,85 \pm 6,86$ u/ml, $P > 0,05$) și momentul agravării și s-au menținut mari și după aceea ($30,48 \pm 8,98$ u/ml, $P > 0,05$).

Evoluția ACS la pacienții fără prednison cu agravare

Prima pacientă a avut debut clinic cu sindrom Lofgren, asimptomatică respirator, ACS inițial de 39,2 u/ml, stadiul II radiologic, funcție ventilatorie normală cu scăderea ușoară a TLCO. Agravarea s-a produs la 6 luni de la luarea în evidență, cu apariția dispneei, creșterea ACS la 49,7 u/ml și agravarea radiologică (creșterea gradului de infiltrare parenchimotoasă), scăderea TLCO. După instituirea tratamentului cu prednison în doză de 40 mg/zi, pacienta a evoluat spre remisie parțială, cu dispariția completă a simptomelor, ameliorarea radiologică, cu scăderea infiltrării, dar persistența modificărilor radiologice de stadiu II. Valoarea ACS a scăzut la 28,10 u/ml, iar funcția ventilatorie s-a menținut normală și TLCO a rămas staționar, cu o scădere ușoară față de valorile normale.

Ulterior valorile ACS au avut anumite variații, ușor peste valorile normale, însă în final au scăzut s-au menținut în zona valorilor normale. Corticoterapia s-a putut întrerupe după 24 de luni și nu s-au mai înregistrat agravări sau recidive.

A doua pacientă cu agravare s-a prezentat inițial cu simptome respiratorii (dispnee), astenie și adenopatie latero-cervicală; modificarea radiologică a fost de stadiu II, iar funcția ventilatorie și valoarea TLCO au fost normale, valoarea ACS inițială fiind de 36,50 u/ml. Agravarea s-a produs la 12 luni de la luarea în evidență: agravare clinică, radiologică (creșterea infiltrării parenchimotoase), creșterea valorii ACS la 40 u/ml; funcția ventilatorie și valoarea TLCO s-au menținut la valori normale. S-a instituit corticoterapie, care a continuat timp de 6 luni, cu remisie parțială: persistența unor simptome minime, a adenopatiilor radiologice și o valoare a ACS de 29,50 u/ml. Ulterior pacienta a mai prezentat două recidive, pentru care a primit corticoterapie cu prednison timp de 6, respectiv 24 de luni, prima la 15 luni, iar a doua la 12 luni de la întreruperea corticoterapiei. Evoluția a fost spre remisie parțială: persistă astenia; ca și reacțiile adverse la prednison (creșterea în greutate, depresie), adenopatiile hilare, iar funcția ventilatorie și valoarea TLCO se mențin în limite normale.

Pacienții cu recidive

În grupul fără tratament cortizonic s-au înregistrat două recidive, la 27, respectiv la 36 de luni de la luarea în evidență. Ambii pacienți fuseseră simptomatici, cu stadiul I radiologic și evaluați ca remisiune parțială. Valorile ACS la ambii pacienți s-au menținut la valori crescute în perioada de urmărire. În momentul recidivei ambii pacienți prezentau agravare clinică și radiologică; funcțional s-a constatat scăderea debitelor ventilatorii la unul din pacienți, respectiv scăderea difuziunii la celălalt.

Nu au existat diferențe semnificative între pacienții cu recidive și cei fără recidive în ce privește distribuția după vârstă, sex, valoarea ACS la momentul diagnosticului și în momentul evaluării după tratament, și stadiul radiologic la momentul diagnosticului.

Pacienții cu recidive au prezentat mai frecvent astenie fizică ($P = 0,038$) și au avut valori semnificativ mai mici ale CV și CPT ($P = 0,042$, respectiv $P = 0,041$).

Pacienții cu sindrom Löfgren

Din 76 de pacienți urmăriți pe termen lung 18 (23,7 %) au avut sindrom Löfgren. Din cei 18, 4 au fost urmăriți fără tratament și 14 au primit tratament cu prednison. Nu au existat diferențe semnificative în ce privește distribuția pe vârste și pe sexe, valorile ACS la momentul diagnosticului, distribuția pe stadii radiologice și parametrii funcționali între pacienții cu sindrom Löfgren și cei fără sindrom Löfgren ($P > 0,05$). Nu s-au găsit diferențe semnificative între pacienții cu Löfgren tratați cu prednison și cei tratați cu prednison, cu excepția evoluției.

Evoluția pacienților cu sindrom Löfgren netratați a fost următoarea: 2 pacienți cu remisie completă, 1 pacient staționar, 1 pacient cu agravare. Din cei 14 pacienți cu sindrom Löfgren tratați cu prednison 4 au avut remisie completă și 10 remisie parțială; nu au fost agravări și nici evoluții staționare. Diferența a fost statistic semnificativă ($P = 0,016$), pacienți tratați cu prednison evoluând mai frecvent cu remisie, dar numărul mic de pacienți limitează această semnificație.

În grupul cu tratament cortizonic nu s-au înregistrat diferențe semnificative între pacienții cu sindrom Löfgren și cei fără sindrom Löfgren ($P > 0,05$) pentru nici un parametru, inclusiv pentru ACS.

Valoarea ACS a fost crescută la 15 din 18 pacienți la momentul diagnosticului și la 3 din 18 pacienți în momentul evaluării. Scăderea valorilor ACS între momentul diagnosticului ($40,29 \pm 15,80$ u/ml) și momentul evaluării ($26,25 \pm 8,82$ u/ml) a fost statistic semnificativă, atât la pacienții tratați cu prednison, cât și la cei netratați.

Recidivele la pacienții cu sindrom Löfgren

S-au înregistrat recidive la 3 din cei 14 pacienți cu sindrom Löfgren care au primit corticoterapie.

De remarcat că un număr relativ mare de pacienți cu sindrom Löfgren au primit corticoterapie (14 din 18), deși astfel de pacienți evoluează de regulă spre remisie spontană. De asemenea, astfel de pacienți prezintă rar recidive, de obicei tardiv. În acest caz recidiva a apărut precoce.

Totuși, pacienții cu sindrom Löfgren care au primit corticoterapie nu au avut mai multe recidive decât pacienții fără sindrom Löfgren care au primit corticoterapie (3 din 14, respectiv 5 din 47) ($P > 0,05$).

Dinamica valorilor ACS și evoluția radiologică

Nu au existat diferențe statistic semnificative între valorile ACS înregistrate la momentul diagnosticului și nici la momentul evaluării între pacienții cu diverse tipuri de evoluție ($P > 0,05$).

Valorile ACS au scăzut semnificativ statistic între momentul diagnosticului și momentul evaluării la pacienții cu normalizarea radiografiei ($44,17 \pm 18,20$ u/ml vs $25,52 \pm 8,94$ u/ml, $P = 0,000$) și la cei cu ameliorare radiologică ($39,87 \pm 14,26$ u/ml vs $24,88 \pm 6,43$ u/ml, $P = 0,000$). La pacienții cu evoluție radiologică staționară și cu agravare radiologică valorile ACS nu s-au modificat semnificativ între momentul diagnosticului și momentul evaluării ($36,8 \pm 20,79$ u/ml vs $26,33 \pm 8,26$ u/ml, $P = 0,248$; respectiv $41,20 \pm 6,36$ u/ml vs $28,00 \pm 12,30$ u/ml, $P = 0,314$).

Evoluția radiologică la pacienții fără tratament cortizonic

Nu au existat diferențe statistic semnificative între valorile ACS înregistrate la momentul diagnosticului și nici la momentul evaluării între pacienții cu diverse tipuri de evoluție ($P > 0,05$).

Valorile ACS au scăzut semnificativ statistic între momentul diagnosticului și momentul evaluării la pacienții cu normalizarea radiografiei ($34,70 \pm 13,36$ u/ml vs $22,97 \pm 6,86$ u/ml, $P = 0,043$). La pacienții cu ameliorare radiologică ($37,21 \pm 10,14$ u/ml vs $29,32 \pm 11,79$ u/ml, $P = 0,249$), cu și cu agravare radiologică valorile ACS nu s-au modificat semnificativ între momentul diagnosticului și momentul evaluării ($37,85 \pm 1,91$ u/ml vs $44,85 \pm 6,86$ u/ml, $P = 0,180$).

Modificările parametrilor funcționali în evoluție

Grupul cu tratament cortizonic

Modificările parametrilor funcționali la pacienții cu tratament cortizonic sînt cuprinse în tabelul nr. 28:

Evoluția funcțională	ΔCV	ΔCPT	$\Delta VEMS$	$\Delta TLCO$
Ameliorare	10	11	15	11
Staționar	44	30	38	26
Agravare	6	13	6	8
Media $\pm$ DS	3,49 $\pm$ 17,65	-0,58 $\pm$ 16,85	5,60 $\pm$ 16,47	4,33 $\pm$ 15,40
Min				
Max				

Tabel nr. 28 Evoluția funcțională la pacienții cu tratament cortizonic

Evoluția CV și a CPT a fost concordantă cu evoluția VEMS și TLCO, corelațiile au fost semnificative și pozitive.

Grupul urmărit fără tratament cortizonic

Modificările parametrilor funcționali la pacienții fără tratament cortizonic sînt cuprinse în tabelul nr.

Evoluția funcțională	ΔCV	ΔCPT	$\Delta VEMS$	$\Delta TLCO$
Ameliorare	3	1	6	4
Staționar	12	10	9	8
Agravare	-	3	-	1
Media $\pm$ DS	4,44 $\pm$ 13,97	-3,48 $\pm$ 13,94	5,39 $\pm$ 10,29	- 0,94 $\pm$ 17,73
Min				
Max				

Tabel nr. 29 Evoluția funcțională la pacienții fără tratament cortizonic

La grupul urmărit fără tratament cortizonic doar variațiile VEMS și TLCO au fost concordante, iar corelația a fost semnificativă și pozitivă (tabel nr.)

Corelații între variațiile parametrilor funcționali și valorile inițiale

La grupul cu tratament cortizonic variația CV și a CPT a corelat semnificativ cu valorile inițiale ale CV, respectiv ale CPT, iar corelațiile au fost negative (valorile mari s-au modificat cel mai puțin). La grupul urmărit fără tratament nu au existat corelații între valorile inițiale ale parametrilor funcționali și variația acestora pînă la momentul evaluării.

ACS și evoluția funcțională

Grupul cu tratament cortizonic

Nu au existat corelații semnificative între variația ACS și variațiile principalilor parametri funcționali (CV, CPT, VEMS, TLCO).

Grupul fără tratament cortizonic

S-a găsit o corelație semnificativă și pozitivă între variația ACS și variația VEMS.

Valoarea inițială a ACS și evoluția funcțională

Valorile inițiale ale ACS nu au fost semnificativ diferite în funcție de categoriile de evoluție (agravare, staționar sau ameliorare) atît la pacienții cu tratament cortizonic, cît și la cei urmăriți fără tratament.

Discuții

Eșantionul studiat a cuprins predominant femei, cea ce concordă cu datele publicate în literatură (1). Media de vîrstă a fost de $37 \pm 10,8$ ani mai ridicată decît cea semnalată în literatură (1), cu excepția a două studii recente (4, 205). Se observă de asemenea o distribuție bimodală, cu un prim vîrf de incidență la 25-35 de ani (40 de pacienți, 40,37 %) și un al doilea vîrf la 40-45 de ani (17 pacienți, 15,6 %); al doilea vîrf de incidență fiind mai mic decît primul, date similare, dar ușor diferite față de cele din literatură (14). Este posibil ca aceste rezultate să se datoreze faptului că eșantionul a fost selecționat.

La bărbați distribuția pe vîrste a fost unimodală, cu un vîrf de incidență între 25-35 ani, în timp ce la femei distribuția a fost bimodală, cu un vîrf la 30-40 de ani, urmat de un alt vîrf între 40-50 de ani. Putem observa astfel că cel de-al doilea vîrf se datorează mai ales femeilor, date ce corespund celor din literatură (14); totuși acest cel de-al doilea vîrf apare de obicei după 50 de ani (14).

Pacienții au fost predominant simptomatici (90,8 %), cu debut mai ales insidios (56,9 %), latența de diagnostic fiind de $8 \pm 0,5$ luni. De remarcat proporția mare de pacienți simptomatici comparativ cu datele din literatură (20,72,73,74,75,76, 101,205) și latența mare de diagnostic față de datele publicate în literatură (101,205), probabil datorită debutului insidios cu semne și simptome nespecifice. Cînd sarcoidoza se descoperă prin examene radiologice pe eșantioane mari de populație, procentul celor asimptomatici descoperiți înîmplător este mult mai mare.

Cele mai frecvente manifestări au fost cele respiratorii (dispnee 43,1 %, tuse 47,7 %), manifestările generale (astenie 38,5 %; febră 24,8 % scădere ponderală 10,1 %); cutanate (23 %) și articulare (19,3 %); manifestările oculare și cardiace au fost rare (2,8 %, respectiv 0,9 %), probabil datorită numărului mic de cazuri. Aceste date corespund în mare măsură datelor existente în literatură (1,20,35).

Formele radiologice predominante la momentul diagnosticului au fost stadiile I și II (41,3 %, respectiv 49,5 %), în timp ce stadiile 0 și III au fost rar înîlnite (0,9 %, respectiv 1,9 %); de remarcat totuși numărul mic de pacienți cu stadii 0 și III față de datele din alte studii (1,18,79,90).

Testele funcționale au arătat valori normale ale debitelor și volumelor la 59,63 % din pacienți. La pacienții cu anomalii funcționale ventilatorii, cele mai frecvente au fost disfuncția ventilatorie restrictivă (22,02 %), și sindromul obstructiv distal (10,09%), urmate de disfuncția ventilatorie mixtă (4,59 %) și de disfuncția ventilatorie obstructivă (3,67 %). Disfuncția ventilatorie restrictivă a predominat, conform datelor prezente în literatură (36,41); deși obstrucția bronșică (patentă și distală) a fost frecventă, nu a fost cea mai înîlnită anomalie funcțională, așa cum sugerează anumite studii (37,42,43,40,45). S-au găsit corelații pozitive și semnificative între CV, CPT și VEMS și MEF50; nu s-au găsit corelații între parametrii ventilatori și TLCO, datele fiind diferite de cele găsite într-un studiu recent (205).

Difuziunea prin membrana alveolo-capilară (TLCO) a fost normală la 51,6 %, la restul de 48,4 % difuziunea a fost scăzută ușor la 33,3 %, moderat la 13,98 % și sever la 1,08 %; 31,8 % aveau difuziunea scăzută izolat, avînd valori spirometrice normale.Într-un studiu recent (205) 50 % din pacienți aveau factorul de transfer scăzut, iar scăderea severă a fost mult mai frecventă (14,4 %).

În ceea ce privește relația dintre stadiul radiologic și testele funcționale, am găsit o diferență semnificativă în afectarea funcțională funcție de stadiu ($P = 0,001$), stadiile II și III prezentînd mai frecvent scăderea debitelor și a volumelor, fapt ce corespunde datelor publicate în literatură (36,205); difuziunea a fost afectată similar în toate stadiile radiologice. Dintre parametrii funcționali, cei care au diferit semnificativ între stadii au fost CPT și VEMS ($P = 0,044$); valorile CPT și VEMS au fost mai mari în stadiile I și II. Spre deosebire

de aceste date, Ioniță (205) găsește valori mai mici ale debitelor și debit-volumelor în stadiile II și III.

S-au găsit corelații semnificative statistic între stadiul radiologic și valorile CV, VEMS și MEF50, sugerând evoluția paralelă a acestor parametri. Un alt studiu (205) nu a găsit astfel de corelații.

Valorile ACS au avut o medie de $37,3 \pm 15,14$ u/ml, deci peste valorile normale iar 72,48 % din pacienți au avut valori ale ACS peste 28 u/ml. Această proporție este similară celor obținute în studii anterioare (149,151,161,164) și mai mare decât în alte studii mai vechi (148, 160,162,164,165,166,167) și decât cele din studiile publicate recent (168, 205) . Proporția mare de pacienți cu ACS crescut se datorează în mare măsură faptului că toți pacienții au fost cazuri noi, preluate de la momentul diagnosticului, înainte de instituirea tratamentului cortizonic, spre deosebire de numeroase alte studii în care grupurile erau extrem de heterogene (pacienți nou diagnosticați, alții deja tratați, pacienți cu recidive și pacienți aflați în remisie) (148,149,160,162,164,165,166,167).

Valorile ACS au fost similare la bărbați și la femei, la asimptomatici și la simptomatici ($P > 0,05$). S-a observat însă că pacienții simptomatici cu debut insidios au avut mai frecvent valori ACS crescute (50 din 62 vs 21 din 37) și valori mai mari ale ACS ($40,85 \pm 15,08$ u/ml vs $31,74 \pm 14,05$ u/ml) decât pacienții cu debut acut ($P < 0,05$). Aceste date susțin ipoteza anumitor autori că producția crescută de ACS din granuloamele sarcoide este apanajul sarcoidozei care evoluează de mai mult timp (160,165, 173). Spre deosebire de aceste date în alt studiu (205) s-au găsit niveluri mai mari la bărbați față de femei, la fumători față de nefumători, dar și date similare celor găsite în studiul de față: valori ACS mai crescute la cei cu debut insidios față de cei cu debut acut (205). Într-un alt studiu (149) valorile ACS au fost de asemenea similare la simptomatici și asimptomatici. Pacienții cu scădere ponderală au avut valori ACS semnificativ mai crescute decât pacienții fără scădere ponderală ($P < 0,05$); în literatură nu există date care să confirme sau să infirme aceste rezultate.

ACS și stadiul radiologic

Am găsit diferențe semnificative statistic între valorile ACS din diversele stadii radiologice: pacienții aflați în stadiul I radiologic au avut valori semnificativ mai scăzute ($32,3 \pm 11,12$ u/ml) față de cei din stadiile II și III ($40,56 \pm 16,25$ u/ml, respectiv $44,26 \pm 17,10$ u/ml; $P = 0,011$); nu au existat diferențe semnificative între stadiile II și III. Datele obținute concordă cu cele din studiile publicate în literatură (149, 155,163,164,172); într-un singur studiu (149) valorile ACS au fost similare în toate stadiile radiologice.

ACS și funcția pulmonară

Pacienții cu valori ACS crescute au avut valori ale CV și CPT semnificativ mai scăzute ($P < 0,05$) față de pacienții cu ACS normal: $91,28 \pm 17,28$ % vs $97 \pm 13,9$ % pentru CV ($P = 0,027$) , respectiv $87,76 \pm 15,38$ % vs $95,06 \pm 16,07$ % ($P = 0,046$); alte studii au găsit date similare (149,205). Un studiu (149) a găsit că pacienții cu valori ACS crescute au difuziune mai scăzută decât cei cu ACS normal.

În schimb valoarea ACS inițială nu a diferențiat pacienții cu afectare funcțională de cei cu funcție pulmonară normală, nici pacienții cu diverse tipuri de anomalii funcționale ($P > 0,05$).

În ceea ce privește corelația dintre valoarea ACS și valorile parametrilor funcționali am găsit o corelație negativă și semnificativă (coef. de corelație= - 0,208; $P = 0,03$) între ACS și valoarea VEMS, indicând că ACS crescut corelează cu valori mai scăzute ale VEMS; un alt studiu (205) nu a găsit corelații semnificative între valoarea ACS și valorile parametrilor funcționali.

ACS și lavajul bronhiolo-alveolar

Pacienții cu limfocitoză și cei cu limfocitoză și CD4/CD8 crescut au avut ACS mai mare decât cei cu LBA nespecific, fără a atinge însă pragul semnificației statistice ($40,92 \pm 15,20$,

respectiv $42,38 \pm 13,75$ vs $35,86 \pm 19,74$ u/ml ; $P > 0,05$). Semnificația acestor rezultate este însă limitată de numărul relativ mic de pacienți care au avut lavaj bronhiolo-alveolar (66 din 109; 60,5 %). Pe de altă parte aceste rezultate susțin ipoteza altor autori că limfocitoza și ACS crescut reflectă fațete diferite ale inflamației din sarcoidoză (alveolita, respectiv granulomul) (184,185).

ACS și tratamentul inițial

Valorile ACS au fost similare la pacienții cu și fără tratament cortizonic ulterior ($39,59 \pm 16,25$ u/ml vs $33,26 \pm 10,24$ u/ml, $P > 0,05$). Din păcate valoarea acestui rezultat este limitată de faptul că nu au existat criterii unitare de instituire a tratamentului cortizonic, deci nu putem spune cu certitudine că pacienți care au primit tratament cortizonic aveau boală mai severă decât cei care nu au primit tratament.

Evoluția pacienților în perioada de urmărire

Din totalul celor 109 pacienți incluși în studiu, 76 (69,7 %) au putut fi urmăriți conform protocolului de studiu, pe o perioadă medie de $28,79 \pm 16,27$ luni.

Din cei 76 de pacienți, la 61(80 %) s-a instituit tratament cortizonic, iar 15 (20 %) au fost urmăriți fără tratament.

Modul de evoluție al pacienților a fost următorul: remisiune completă la 28 (36,8 %) de pacienți (21 cu prednison, 7 fără), remisiune parțială la 37 (48,7%) de pacienți (33 cu prednison, 4 fără), staționar la 8 (10,5 %) pacienți (6 cu prednison, 2 fără), agravare la 3 (4 %) pacienți (1 cu prednison, 2 fără).

Observăm că proporția totală a remisiilor a fost de 85,2 % , 10,5 % au rămas staționari și 4 % s-au agravat. Nu a existat diferență semnificativă de evoluție între grupul tratat și cel netratat ($P > 0,05$), adică remisia nu a fost mai frecventă în grupul tratat față de cel netratat. În alt studiu (205) remisia a fost mai frecventă la grupul fără tratament.

Valorile ACS inițiale nu au putut diferenția tipul de evoluție nici în grupul tratat, nici în cel netratat ($P > 0,05$), deci pacienții cu valori ACS normale au avut o evoluție similară celor cu valori ACS crescute. Datele din literatură sînt controversate: unele studii nu găsesc nici o corelație între valoarea inițială a ACS și evoluția bolii (184,185, 187), în timp ce în alt studiu (188) valorile ACS > 50 nmol/l s-au asociat cu o evoluție nefavorabilă (188); un alt studiu (189) a confirmat ipoteza că valorile ACS crescute inițial sînt factor de prognostic nefavorabil. Alt autor sugerează că creșterea ACS la momentul diagnosticului este proporțională cu durata tratamentului și numărul recidivelor (190), în timp ce un altul afirmă că creșterea ACS pretratament prezic ameliorarea TLCO după tratament (191).

În ceea ce privește dinamica valorilor ACS, am observat că valoarea ACS a variat semnificativ ($P < 0,05$) în timp atît la grupul tratat, cît și la grupul netratat, modificările fiind concordante cu modul de evoluție, date similare fiind publicate în literatura de specialitate (174, 175). Un studiu anterior (149) a arătat că ACS a scăzut mai frecvent la remisiunile din grupul tratat, iar scăderea ACS la acești pacienți a fost durabilă.

În studiul de față, la pacienții tratați care au evoluat cu remisie completă și parțială, valoarea ACS a scăzut semnificativ între momentul diagnosticului și momentul evaluării: de la $44,73 \pm 19,03$ u/ml la $26,47 \pm 9,44$ u/ml, respectiv de la $40,13 \pm 15,77$ u/ml la $24,89 \pm 6,24$ u/ml. Cu alte cuvinte, evoluția favorabilă a fost însoțită de scăderea valorilor ACS aproape de valoarea normală. Date similare au fost găsite și de alți autori (149,165,176,177). În schimb, valorile ACS au fost relativ staționare la pacienții la care evoluția a fost staționară ($29,67 \pm 8,5$ u/ml vs $26,2 \pm 8,94$ u/ml), cu valori foarte aproape de cele normale, iar la singurul pacient cu agravare valoarea ACS a scăzut de la 62 la 41,8 u/ml, valoare mult peste valorile normale. Și alți autori au constatat că menținerea ACS la valori crescute se asociază cu un prognostic nefavorabil (177,187,188,189).

Pe termen lung (la 6 luni de la momentul evaluării) valorile ACS au rămas staționare la cei cu remisie completă ($26,07 \pm 10,58$ u/ml), la cei cu remisie parțială ($26,46 \pm 8,25$ u/ml) și la

pacienții staționari ($24,02 \pm 8,51$). Și alți autori au observat că la pacienții remisie valorile ACS sînt normale la 12 luni de la întreruperea tratamentului (165).

La pacienții fără tratament valoarea ACS a scăzut la pacienții cu remisie completă de la $34,7 \pm 13,36$ u/ml la $22,97 \pm 6,93$ u/ml și a rămas staționară la pacienții cu remisie parțială și la cei staționari. Pacienții cu agravări au avut valori crescute ale ACS în cursul perioadei de urmărire. Am observat de asemenea că valorile inițiale ale ACS au fost semnificativ mai crescute la pacienții cu agravări decît la pacienții remisie completă ($37,85 \pm 1,90$ u/ml vs $34,7 \pm 13,36$ u/ml, $P = 0,043$). Date similare au fost găsite și de alți autori (149,165,176,177). Pe termen lung valorile ACS s-au menținut normale la pacienții cu remisie completă ($20,96 \pm 8,73$ u/ml) și staționare, dar în zona valorilor peste 28 u/ml la pacienții cu remisie parțială ($30,75 \pm 11,63$ u/ml) și la cei staționari ($30,45 \pm 8,98$ u/ml).

Valoarea rezultatelor de mai sus este limitată de faptul că grupul netratat conține un număr mic de pacienți. Totși aceste rezultate sprijină datele obținute în alte studii care sugerează că dinamica valorilor ACS este paralelă cu evoluția bolii (181,182).

Am considerat necesar să observăm care este dinamica valorilor ACS în funcție de evoluția radiologică și funcțională, deoarece radiografia și parametrii funcționali, alături de evoluția clinică sînt parametrii evaluați în timpul monitorizării (186).

ACS și evoluția radiologică

La pacienții cu tratament cortizonic valorile ACS inițiale nu au diferențiat modul de evoluție radiologică ($P > 0,05$).

La pacienții cu normalizare și cu ameliorare radiologică valorile ACS au scăzut semnificativ statistic pînă la valori normale (de la $44,17 \pm 18,2$ u/ml la $25,52 \pm 8,94$ u/ml, $P = 0,0000$, respectiv de la $39,87 \pm 14,26$ u/ml la $24,88 \pm 6,43$ u/ml, $P = 0,0000$). La pacienți cu aspect staționar și la cei cu agravare radiologică, valorile ACS s-au menținut la valori peste normal (de la $36,8 \pm 20,79$ u/ml la $26,33 \pm 8,62$ u/ml, $P = 0,248$, respectiv de la $41,2 \pm 6,36$ u/ml la $28,00 \pm 12,30$ u/ml, $P = 0,314$).

La pacienții fără tratament cortizonic valorile ACS inițiale nu au diferențiat tipul de evoluție radiologică ($P > 0,05$).

La pacienții fără tratament cortizonic cu normalizarea radiografiei valorile ACS au scăzut la valori normale ($34,7 \pm 13,36$ u/ml la $22,97 \pm 6,86$ u/ml, $P = 0,043$), în timp ce la pacienții cu ameliorare și la cei cu agravare radiologică (de la $37,21 \pm 10,14$ u/ml la $29,32 \pm 11,79$ u/ml, $P = 0,249$, respectiv de la $37,85 \pm 1,91$ u/ml la $44,85 \pm 6,86$ u/ml, $P = 0,180$) valorile ACS s-au menținut crescute.

Potrivit studiilor publicate ameliorarea radiologică se însoțește de scăderea ACS (149,154,155, 164,178,180,181), în timp ce persistența leziunilor radiologice se asociază cu persistența ACS crescut (149,154,178), iar agravarea cu creșterea ACS (149,155,164).

ACS și evoluția funcțională

Grupul cu tratament cortizonic

Majoritatea pacienților a avut o evoluție funcțională staționară pentru CV, CPT, VEMS și TLCO, în timp ce foarte puțini s-au ameliorat sau s-au agravat, ceea ce concordă cu datele dintr-un studiu recent (Dia); corelațiile dintre acești parametrii au fost semnificative și pozitive, modificîndu-se în același sens; un alt studiu (205) găsește aceleași date.

Modificările CV și CPT au corelat semnificativ și pozitiv cu valorile inițiale ale CV, respectiv CPT, valorile mari modificîndu-se cel mai mult, spre deosebire de datele găsite în alt studiu (205), că parametrii CV, CPT, VEMS și TLCO au corelat negativ cu valorile inițiale (sic!).

Nu s-a găsit nici o corelație între variația ACS și variațiile parametrilor funcționali.

Grupul fără tratament cortizonic

Și în acest grup la majoritatea pacienților evoluția funcțională a fost staționară, așa cum s-a constatat și în alt studiu (205), găsindu-se o corelație semnificativă și pozitivă între VEMS și TLCO.

Nu s-a găsit nici o corelație între variațiile parametrilor funcționale și valorile lor inițiale. De asemenea nu s-a găsit nici o corelație între variația ACS și variațiile parametrilor funcționali. Datele din literatură sugerează că variația ACS corelează pozitiv cu modificarea CVF (181). Valorile ACS inițiale nu au diferențiat tipurile de evoluție funcțională în nici unul din cele două grupuri. Un studiu anterior (149) a găsit că scăderea ACS la valori normale corelează cu ameliorarea funcțională și că pacienții cu valori inițiale ale ACS > 40 u/ml aveau mai frecvent funcția pulmonară alterată la sfârșitul tratamentului.

Agravările

În grupul cu tratament cortizonic a existat o singură agravare, la care nivelul ACS s-a menținut crescut, radiografia a fost staționară, iar parametrii funcționali s-au ameliorat.

În grupul fără tratament cortizonic au existat 2 agravări, agravarea clinică fiind însoțită de agravarea radiologică, funcțională și de creșterea ACS. De remarcat că 2 din cei 3 pacienți cu agravare debutaseră cu sindrom Löfgren, asociat de obicei cu evoluția favorabilă. Totuși, numărul mic de pacienți nu ne permite să tragem concluzii definitive. Un alt studiu (205) găsește și ea Löfgren cu recidive, care nu au necesitat însă tratament cortizonic.

Recidivele

În grupul cu tratament cortizonic au existat 8 recidive, din care 7 la femei; au apărut la pacienți care au necesitat tratament îndelungat cu cortizon, la 10 luni de la întreruperea acestuia. Manifestările clinice au fost asemănătoare celor de la debut și au fost însoțite de creșterea ACS, de agravare radiologică și funcțională. În grupul fără tratament cortizonic recidivele au apărut la 2 pacienți, mai târziu decât la grupul cu tratament. De remarcat că ambii pacienți se aflaseră inițial în stadiul I, asociat de obicei cu remisie spontană; recidiva s-a asociat cu agravarea radiologică, funcțională și cu valori ACS crescute.

Pacienții cu recidive au avut mai frecvent astenie fizică și au avut valori ale CV și CPT mai mici.

Valorile inițiale ale ACS nu au prezis apariția recidivelor, în nici unul din grupuri, spre deosebire de datele găsite de alți autori (190).

Recidivele n-au fost mai frecvente la grupul tratat față de cel netratat, diferit față de datele din alte studii (87,205).

Sindromul Löfgren

În grupul urmărit pe termen lung 18 (23,7 %) din cei 76 de pacienți au avut sindrom Löfgren. Din cei 18, 4 au fost urmăriți fără tratament și 14 au primit tratament cu prednison. Datele inițiale, inclusiv valoarea ACS nu au diferențiat pacienții cu sindrom Löfgren de cei fără sindrom Löfgren.

Pacienții cu sindrom Löfgren tratați cu prednison au avut mai frecvent remisie, iar recidivele nu au fost mai frecvente la cei cu tratament față de cei fără tratament. Aceste date sînt diferite față de datele prezente în alte studii (87,205).

De remarcat că un număr mare de pacienți a primit prednison, deși sindromul Löfgren nu are indicație de corticoterapie.

Concluzii

- 1) La momentul diagnosticului valorile ACS crescute apar la un număr semnificativ de pacienți, fapt ce susține în continuare rolul de argument diagnostic al ACS, în corelație cu manifestările clinice și radiologice.
- 2) Valorile ACS sînt semnificativ mai crescute la pacienții simptomatici cu debut insidios față de cei cu debut acut, reflectînd probabil vechimea procesului inflamator (granuloame mature ce secretă ACS). Dintre pacienții simptomatici valorile ACS au fost mai crescute la pacienții cu scădere ponderală.

- 3) Valorile ACS variază în funcție de stadiul radiologic: pacienții din stadiile II și III au valori semnificativ mai crescute decât cei din stadiul I.
- 4) ACS se modifică semnificativ în cursul evoluției bolii, cu sau fără tratament.
- 5) Dinamica valorilor ACS concordă cu evoluția globală: scade la pacienții cu remisie, rămâne nemodificată la cei cu evoluție staționară sau agravare.
- 6) Dinamica valorilor ACS este concordantă cu evoluția radiologică: scăderea ACS însoțește normalizarea sau ameliorarea radiologică, în timp ce menținerea valorilor ACS crescute apare la cei staționari sau cu agravare radiologică.
- 7) Variația ACS corelează semnificativ și pozitiv cu variația VEMS la pacienții netratați.
- 8) Totuși valorile inițiale ale ACS nu prezic evoluția globală, radiologică sau funcțională.
- 9) În viitor determinarea polimorfismului genic al ACS poate crește acuratețea diagnostică a acestui test și furniza date cu valoare prognostică, în funcție de genotip.
- 10) Includerea tuturor pacienților cu sarcoidoză într-un protocol de investigare inițială și de urmărire care să includă markerii de activitate (clinică, radiologică, funcțională, ACS) și crearea unui registru național de sarcoidoză ne pot ajuta să înțelegem mai bine această boală cu manifestări atât de variabile, să împărtășim aceste date cu pneumologii din țară și cu medicii din alte specialități, cu scopul final de a ajuta mai eficient pacienții care suferă de această boală.
- 11) Sper ca lucrarea de față să constituie punctul de plecare a unei inițiative naționale de investigare și urmărire sistematică a pacienților cu sarcoidoză. Este necesară crearea unui registru național de sarcoidoză bazat pe o atitudine unitară în ce privește exigența stabilirii diagnosticului și a monitorizării tratamentului. Rezultatele studiului de față pot constitui elemente esențiale utile pentru elaborarea unui astfel de registru.