

Karakteristike sarkoidoznih granuloma u u transbronhijalnim biopsijama pluća

Zdravko Kosjerina¹, Vesna Kosjerina Oštrić²

¹Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Centar za patologiju

²Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Opšta pulmologija

Apstrakt

Sarkoidoza je multisistemsko oboljenje nepoznate etiologije, koja najčešće zahvata pluća, a karakteriše se pojavom nenkrotizirajućih limfocitnoepiteloidno ćelijskih granuloma. Materijal za ispitivanje predstavljaju transbronhijalne biopsije pluća uzete od 34 pacijenta obolelih od sarkoidoze, - 22 (64.7%) žene i 12 (35.3%) muškaraca, prosečne starosti 43.2 godine. U radu su određivane histološke karakteristike 102 sarkoidozna granulomalokalizovana u strukturama pluća. Količina, sastav i distribucija ćelijskih i vezivnih elemenata u granulomima je određivana kvantitativnom metodom stereometrije pri čemu je korišćena numerička gustina kao stereološka varijabla.

Sarkoidozni granulom, prosečne veličine 356x254 mikrona je najčešće lokalizovan perivaskularno (47% granuloma). U centralnom delu granuloma masu nađene epiteloidne ćelije, džinovske ćelije, makrofagi, limfociti i plazma ćelije sa prosečnom numeričkom gustom od 111751 mm⁻³. Najbrojniji sulimfociti, zatim epiteloidne ćelije kojih ima 3 putamanjenegolimfocita. Džinovske ćelije, uglavnom tupa Langhans su prisutne u 62% granuloma. Prosečna numerička gustina svih ćelija u perifernom delu granuloma je 241346 mm⁻³. U perifernom delu granuloma preovlađuju limfociti koji čine 91.5% od svih ćelijskih elemenata. Fibrinoidna nekroza se nalazi u 2% granuloma, a acidorezistentnibacilini su nađeni. Prosečna numerička gustina svih ćelija u centralnom delu sarkoidoznog granuloma je 111751mm⁻³. Ovde dominiraju limfociti i epiteloidne ćelije.

Prosečna numerička gustina svih ćelija u perifernomdelu granuloma je 241346 mm⁻³ sa dominacijom limfociti kojih ima 91.5%. Fibrinoidna nekroza je prisutna u 2% granuloma.

Ključne reči: sarkoidoza, granulom, patologija

Characteristics of the sarcoidal granuloma in transbronchial lung biopsy

Zdravko Kosjerina¹, Vesna Kosjerina Ostric²

¹Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Center for Pathology

²Institute for Lung Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Department of General Pulmonology

Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology, which most commonly affects lungs and is characterized by the presence of non necrotizing lymphocyte-epitheloid granulomas. We used the material obtained by transbronchial biopsies of 34 patients having sarcoidosis, 22 (64,7%) women and 12 (35,3%) men, with the mean age of 43,2 years. In this paper, histological characteristics of 102 sarcoid granulomas were established. The quantity, composition and localization of cellular and fibrous elements were determined by quantitative analysis of stereometry, using the numerological density as a stereological variable.

The sarcoid granuloma, with the average size of 356x254x microns is most commonly localized in the perivascular region (47% of granulomas). In the central part of the granulomas epitheloid cell, giant cells, macrophages, lymphocytes and plasma cells were found with thw average density of 111751mm⁻³. The lymphocytes were the most common cell type, followed by three times fewer number of epitheloid cells. The giant cells, most commonly of Langhans cell type, were present in 62% of granulomas. The average numerical density of all types of cells in the peripheral part of granulomas was 241346mm⁻³. In the periphery of the granuloma the most dominant cell population were lymphocytes, which represented 91,5% of all cellular elements. Fibrinoid necrosis was found in 2% of all granulomas. Acidoresistent bacilli were not found. The average density of all cell types in the central part of granulomas was 111751mm⁻³, with lymphocytes and epitheloid cells being the most common cells.

The average numerical density of all cell types in the peripheral part of the granulomas was 241346mm⁻³, with the domination of lymphocytes with 91,5%. Fibrinoid necrosis was present in 2% of granulomas.

Key words: sarcoidosis, granuloma pathology

Uvod

Sarkoidoza je multisistemska oboljenje nepoznate etiologije, koja najčešće zahvata pluća, a karakteriše se pojavom nenkrotizirajućih limfocitno-epiteloidno ćelijskih granuloma¹.

Granulomi se sastoje od limfocita i fokalne nakupine epiteloidnih ćelija koje vode poreklo od makrofaga^{2,3}. Centralni deo granuloma se sastoji od makrofaga, modifikovanih makrofaga, epiteloidnih i džinovskih ćelija, sa razbacanim, pretežno CD4+ limfocitima između njih⁴. U perifernom delu granuloma se nalaze limfociti, fibroblasti, oskudni makrofagi i fibrociti. CD4+ limfociti dominiraju u unutrašnjem sloju periferije granuloma, a CD8+ T limfociti u spoljnom sloju⁵. B limfociti su veoma retki u granulomu⁶. Kazeozna nekroza je odsutna, ali fibrinoidna nekroza može biti prisutna u centralnom delu granuloma⁷.

Cilj rada je analiza sastava, količine i rasporeda ćelijskih elemenata u sarkoidoznim granulomima, veličine granuloma, kao i lokalizacije granuloma u alveolarnom tkivu pluća.

Materijal i metode

Materijal za ispitivanje predstavljaju transbronhijalne biopsije pluća uzete od 34 pacijenta obolelih od sarkoidoze, 22 (64.7%) žene i 12 (35.3%) muškaraca, prosečne starosti 43.2 godine.

Isečki uzeti za histološko ispitivanje su fiksirani u 10%-nom neutralnom formalinu i ukalupljeni u parafin. Histološki rezovi su bojeni metodom HE.

Morfološka ispitivanja su rađena na svetlosnom mikroskopu tipa Olympus. Svi parametri su analizirani pod povećanjem od 400 puta, a analizirana su redosledom sva vidna polja u preparatu.

Količina, sastav i distribucija ćelijskih i vezivnih elemenata u granulomima, je određivana kvantitativnom metodom stereometrije⁸. Metodom stereometrije se iz dvodimenzionalnih preseka nekog tela kvantitativno procenjuje njegova trodimenzionalna unutrašnja građa⁹. Kao instrument za stereološko merenje je korišćen mnogonamenski testni sistem M42 po Weibel-u. Merenje prečnika čestica (ćelija, granuloma) i međusobne udaljenosti dve strukture je vršeno okularnim mikrometrom. U radu je korišćena numerička gustina kao stereometrijska metoda. Numerička gustina je relativna stereološka varijabla koja pokazuje koliko ima čestica u jedinici prostora. Dimenzija numeričke gustine je mm⁻³. Numerička gustina čestica se izračunava po formuli:

$N_v = NA / (GO + D)$, gde je NA numerička arealna gustina čestica, GO - dubinska oštrina, a D prosečan prečnik čestica.

Rezultati

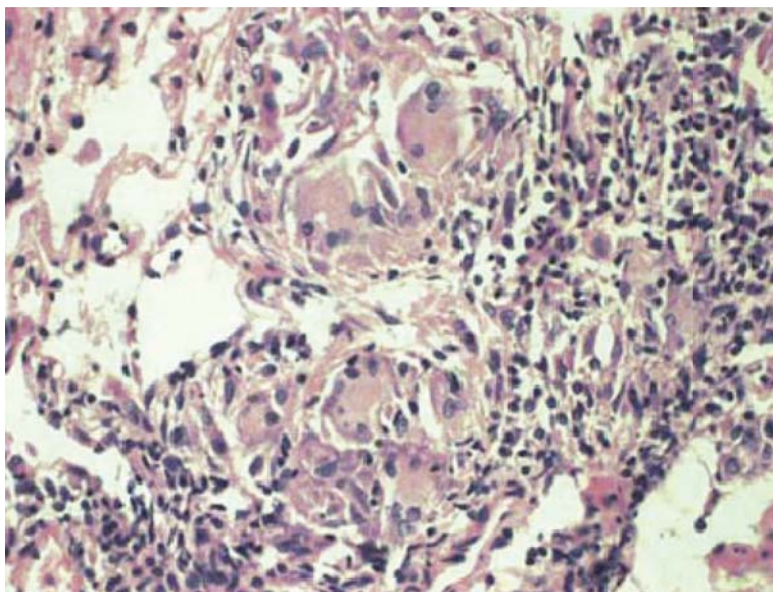
U 34 pregledane biopsije pluća nađena su ukupno 102 granuloma (od 1 do 11 po biopsiji). Prosečan broj granuloma po biopsiji je 3. Većina granuloma su pojedinačni (82/102), dok je samo 7 slivenih. U okviru 7 slivenih granuloma nađeno je ukupno 20 pojedinačnih.

Pošto je granulom najčešće elipsoidnog oblika, merene su oba prečnika „elipse“. Dužina dužeg prečnika granuloma se kreće od 137 do 856 mikrona, prosečna dužina ovog prečnika je 356 mikrona. Dužina kraćeg prečnika granuloma je u rasponu od 95 do 444 mikrona, prosečna dužina je 254 mikrona. Širina perifernog dela granuloma je u rasponu od 19 do 95 mikrona. Prosečna širina periferije je 27 mikrona.

U alveolarnom tkivu pluća granulomi su imali sledeće lokalizacije:

- (a) perivaskularno 48 (47.05%) granuloma;
- (b) u intervalveolarnim septama 36 (35.29%) granuloma (Slika 1.);
- (c) peribronhiolarno 9 (8.82%) granuloma;
- (d) peribronhijalno 6 (5.88%) granuloma;
- (e) istovremeno u lumenu alveola i u intervalveolarnim septama 2 (1.96%) granuloma.

Jedan (0.98%) granulom je „izbačen“ van alveolarnog tkiva pluća, pa mu se lokalizacija ne može odrediti sa sigurnošću.



Slika 1. Sarkoidozni granulom lokalizovan u interalveolarnim septama

Granica granuloma prema periferiji je jasna kod 75 (73.52%) granuloma, relativno jasna kod 20 (19.60%) i nejasna kod 7 (6.86%) granuloma.

Epiteloidne ćelije su nađene isključivo u centru, i to kod svih pregledanih granuloma.

Pored epiteloidnih ćelija u centru granuloma su nađene i džinovske ćelije, i to kod 63 (61.76%) granuloma, dok 39 (38.23%) granuloma ne sadrže džinovske ćelije.

Prosečna dužina dužeg prečnika džinovskih ćelija je 70 mikrona, a kraćeg prečnika 47 mikrona. Od 63 granuloma koji sadrže džinovske ćelije u svom sastavu, 52 (82.53%) granuloma imaju džinovske ćelije tipa Langhans, 3 (7.93%) granuloma sadrže džinovske ćelije tipa „oko stranog tela”, a 6 (9.52%) granuloma imaju istovremeno džinovske ćelije tipa Langhans i „oko stranog tela”. U citoplazmi džinovskih ćelija je nađeno konhoidalno telo 4 puta i jedanput krupna vakuola.

Limfociti su nađeni kako u centru, tako i na periferiji svih pregledanih granuloma.

Plazma ćelije su nađene u centru 6 (5.88%) pregledanih granuloma i na periferiji 9 (8.82%) granuloma.

Makrofagi su prisutni u centru svih granuloma, a na periferiji su nađeni kod 100 (98.03%) granuloma.

Fibroblasti su prisutni isključivo u perifernom delu kod 99 (97.05%) granuloma.

Fibroцити su prisutni na periferiji svih pregledanih granuloma, a u centralnom delu granuloma nisu nađeni.

Neutrofilni i eozinofilni granulociti su nađeni na periferiji jednog (0.98%) granuloma. U centralnom delu granuloma nisu prisutni.

Numerička gustina svih ćelija u centralnom delu granuloma se kreće od 43897 mm⁻³ do 197986 mm⁻³, srednja vrednost je 111751 mm⁻³ (Tabela 1.):

	Srednja vrednost	%	min	max
Epiteloidne ćelije	23792	21,29	9346	41886
Džinovske ćelije	226	0,20	0	870
Makrofagi	13401	11.99	6033	23591
Limfociti	74321	66.51	28518	131436
Plazma ćelije	11	0.01	0	203
U k u p n o	111751	100.00	43897	197986

Tabela 1. Ćelijski elementi u centralnom delu granuloma - numerička gustina (izražena u mm⁻³)

Numerička gustina svih ćelija na periferiji granuloma se kreće od 62792 do 617810 mm⁻³, srednja vrednost je 241346 (Tabela 2.):

	Srednja vrednost	%	min	max
Makrofagi	5251	2.17	0	13110
Limfociti	220767	91.47	60830	528600
Plazma ćelije	774	0.32	0	24500
Fibroblasti	5043	2.09	0	24180
Fibrociti	9511	3.94	1962	27420
U k u p n o	241346	99.99	62792	617810

Tabela 2. Ćelijski elementi na periferiji granuloma - numerička gustina (izražena u mm⁻³)

Pored ćelijskih elemenata u granulomima je nađena fina retikulinska mrežica između pojedinih ćelija. Vezivo, odnosno kolagena vlakna, su nađena na periferiji 5 (4.90%) granuloma.

U centralnom delu 2 (1.96%) granuloma je nađeno područje fibrinoidne nekroze. Prosečna veličina ovog područja je 79x50 mikrona. Acidorezistentni bacili nisu nađeni u histološkim rezovima.

Sve biopsije su pregledane na polarizacionom mikroskopu. Nađeni su retki perivaskularno lokalizovani kristali koji prelamaju svetlost (verovatno silicijum), izmešani sa malo antrakotičnog pigmenta u 2 (5.88%) biopsije.

Diskusija

U našem materijalu većina granuloma su pojedinačni (82/102), dok je samo 7 slivenih. Rott¹⁰ analizira 117 biopsija sarkoidoze i u uzorcima nalazi od 2 do 5 granuloma koji mogu da budu pojedinačni ili udruženi u veće grupe, tj. konfluentni. Rosen¹¹ navodi da se konfluentni granulomi nalaze u više od 27% otvorenih plućnih biopsija sarkoidoze. Williams¹² navodi da se granulomi kod sarkoidoze mogu spajati i stvarati hijalinizovane mase vezivnog tkiva. Komparacijom ovih sa našim nalazima konstatuje se da su citirani autori imali nešto veći procenat slivenih granuloma.

U našem materijalu prosečan granulom je imao veličinu 356x254 mikrona. Ferluga¹³ analizira plućne biopsije 4 sarkoidozna bolesnika i jedanput nalazi pojedinačne, veoma retke submilijarne granulome, a u dve biopsije veće veoma brojne granulome, ne navodeći konkretnu veličinu. Thomas¹⁴ navodi da su kod sarkoidoze pojedinačni granulomi mikroskopske veličine, a mogu da se spajaju u mase veličine 3-4 cm u prečniku. Rott¹⁰ analizira 117 TBB pluća i obično nalazi u plućnom tkivu intersticijalne submilijarne ili milijarne nekazeozne epiteločnoćelijske granulome. Rosen¹¹ navodi da sarkoidozni granulomi mogu biti mali, diskretni i uniformne veličine, ili pak konfluentni sa formiranjem nodularnih masa. Kitaichi¹⁵ analizira 27 biopsija sarkoidoze i nalazi granulome veličine do 300 mikrona. Veličina sarkoidoznog granuloma koju navodi Kitaichi je veoma bliska našem nalazu, dok nalazi Thomasa daleko prevazilaze naše rezultate.

Granulomi su najčešće lokalizovani perivaskularno (47%), a zatim u interalveolarnim septama (35%). Carrington¹⁶ analizira 49 biopsija sarkoidoze i nalazi granulome u sledećim lokalizacijama: peribronhiolarno (3,7 stepeni), bronhiolarno (3,4 stepena), periarterijalno (2,9 stepeni) i perivenski (3,1 stepen), upotrebljavajući skalu od 0 do 10, gde je 0 - normalan nalaz, a 10 - najintenzivnija promena. Studdy¹⁷ navodi da se granulomi kod sarkoidoze najčešće nalaze peribronhijalno, subpleuralno, perivaskularno i u interlobularnom vezivnom tkivu. Thomas¹⁴ navodi da se sarkoidozni granulomi primarno nalaze u interalveolarnim septama, a retko unutar lumena alveola. Pored ovoga, granulomi su vezani za limfne sudove u peribronhiolarnom i intersticijalnom vezivnom tkivu i duž interlobularnih septa. U 1/3 slučajeva granulomi su perivaskularno lokalizovani. Williams¹² navodi da se sarkoidozni granulomi nalaze u intersticijumu, u septama, oko bronha i krvnih sudova.

Kitaichi¹⁵ analizira 27 biopsija sarkoidoze i nalazi granulome lokalizovane u vezivnom tkivu oko bronhiola i krvnih sudova, u interlobularnim septama i viscelarnoj pleuri (odnosno u regijama sa dosta limfnih sudova). Autor iz ovoga zaključuje da se uzročni agens sarkoidoze najverovatnije širi putem limfnih sudova. Basset¹⁸ navodi da se 75% sarkoidoznih granuloma nalazi peribronhovaskularno, subpleuralno i u interlobularnim septama. Samo je 25% granuloma lokalizovano u alveolarnom tkivu pluća. Lacronique¹⁹ analizira 30 biopsija sarkoidoze i u 75% slučajeva nalazi granulome u vezivnom tkivu pluća. Đurić²⁰ navodi da su sarkoidozni granulomi najčešće lokalizovani perivaskularno, peribronhijalno i subpleuralno. Ferluga¹³ analizira 4 biopsije sarkoidoze pluća i u jednom slučaju nalazi granulome pretežno uz krvne žile i bronhiole. Kod 2 slučaja granulomi su rasejani perivazalno, peribronhijalno, peribroniolarno, interalveolarno i interlobularno. U jednom slučaju granulomi su nađeni u intimi plućnih vena. Komparacijom ovih sa našim nalazima konstatuje se znatan stepen podudarnosti.

U našem materijalu granica granuloma prema periferiji je najčešće jasna (73.5% granuloma). Rosen¹¹ navodi da se često u lumenu alveola kod sarkoidoze nalaze slabo definisani granulomi. Rott¹⁰ analizira 117 transbronhijalnih biopsija plućne sarkoidoze i u uzorcima nalazi od 2 do 5 granuloma koji su međusobno jasno ograničeni. Williams²¹ granicu sarkoidoznog granuloma prema periferiji opisuje kao jasnu. U našem ranijem radu²² su analizirane 34 biopsije sarkoidoze, a granica granuloma prema periferiji je najčešće jasna (57%), što je u skladu sa nalazima citiranih autora i našim sadašnjim rezultatima.

Epiteloidne ćelije su nađene isključivo u centralnom delu svih pregledanih granuloma, sa prosečnom numeričkom gustinom od 23321 mm⁻³. Soler²³ analizira biopsiju sarkoidoznog bolesnika i nalazi zrele epiteloidne ćelije u centralnom delu granuloma koji on naziva folikulom. Po njemu epiteloidne ćelije su glavna komponenta sarkoidoznog granuloma. Carrington¹⁶ u 49 biopsija sarkoidoze nalazi epiteloidne ćelije kao dominantan element intenziteta 6,0 stepeni (0 - normalan nalaz, 10 - najintenzivnija promena). Posle epiteloidnih ćelija slede limfociti - 5,0 stepeni, pa džinovske ćelije - 4,8 stepeni. Studdy¹⁷ navodi da se granulomi sastoje od makrofaga, džinovskih ćelija i epiteloidnih ćelija čiji je prečnik od 20 do 40 mikrona. Ferluga¹³ navodi da su epiteloidne ćelije osnovni sastavni element sarkoidoznih granuloma. Elias²⁴ u centralnom delu granuloma nalazi veliki broj epiteloidnih ćelija. Epstein²⁵ navodi da epiteloidne ćelije u granulomima imaju sposobnost oslobađanja čitavog niza materija uključujući ACE. Basset¹⁸ navodi da su, bar numerički, epiteloidne ćelije glavna komponenta sarkoidoznih granuloma. Komparacijom ovih sa našim nalazima konstatuje se da postoji samo delimična sličnost. Naime, najveću površinu preseka granuloma zauzimaju epiteloidne ćelije i na taj način su dominantan sastavni element granuloma. Međutim, numerički epiteloidne ćelije su u centralnom delu granuloma statistički značajno manje brojne od limfocita ($p < 0,05$).

Pored epiteloidnih ćelija u centralnom delu granuloma su nađene i džinovske ćelije, i to kod 63 (61.76%) granuloma sa prosečnom veličinom od 70x47 mikrona. Granulomi najčešće sadrže džinovske ćelije tipa Langhans (82.53%), zatim tipa „oko stranog tela” (7.93%), dok 6 (9.52%) granuloma imaju istovremeno džinovske ćelije tipa Langhans i „oko stranog tela”. Basset¹⁸ navodi da se u sarkoidoznim granulomima nalazi različit broj džinovskih ćelija, koje su često lokalizovane centralno. Williams²⁶ navodi da džinovske ćelije kod tuberkuloze i sarkoidoze imaju prečnik oko 150 mikrona, što je znatno više u odnosu na naše nalaze. Williams²⁷ navodi da se u sarkoidoznim granulomima često nalaze Langhans-ove džinovske ćelije i ponekad džinovske ćelije tipa „oko stranog tela”.

Carrington¹⁶ u 49 biopsija sarkoidoze nalazi džinovske ćelije u granulomima intenziteta 4,8 stepeni. Komparacijom ovih sa našim nalazima konstatuje se velika sličnost.

U citoplazmi džinovskih ćelija je nađeno konhoidalno telo 4 puta i jedanput krupna vakuola. Williams¹² navodi da se konhoidalna tela nalaze u 88% slučajeva sarkoidoze.

Carrington¹⁶ u 49 biopsija sarkoidoze nalazi konhoidalna tela intenziteta 0,5 stepeni, kristalna refraktilna tela intenziteta 0,6 stepeni i lipidne vakuole intenziteta 1,4 stepeni (0 - normalan nalaz, 10 - najintenzivnija primena). Komparacijom ovih sa našim nalazima konstatuje se da su inkluzije u citoplazmi džinovskih ćelija u našem materijalu zastupljene u skromnijem obimu.

Limfociti su nađeni kako u centralnom delu, tako i na periferiji svih pregledanih granuloma. Chilosi²⁸ analizira 5 biopsija sarkoidoze i nalazi limfocite kako u centralnom delu tako i na periferiji granuloma. Thomas¹⁴ nalazi limfocite na periferiji aktivnih granuloma, a u starijim granulomima se njihov broj smanjuje. Williams²⁷ navodi da se u centralnom delu granuloma između epiteloidnih ćelija nalaze limfociti i to pretežno T helperi, a na periferiji granuloma T supresorne ćelije. Ovi nalazi su u skladu sa našim rezultatima.

U našem materijalu plazma ćelije su nađene u centru 6 i na periferiji 9 granuloma.

Soler²³ analizira na elektronsko mikroskopskom nivou biopsiju pacijenta obolelog od sarkoidoze i u granulomima ne nalazi plazma ćelije. Thomas¹⁴ navodi da je u sarkoidoznim granulomima prisutan relativno veliki broj plazma ćelija, a Carrington¹⁶ analizira 49 biopsija sarkoidoze i u granulomima nalazi limfocite, džinovske ćelije, epiteloidne ćelije, lipidne pukotine, lipidne vakuole, kristalna retraktivna telašca, konhoidalna tela, nekrozu i fibrozu, a ne navodi prisustvo ili odsustvo plazma ćelija. Muller Hermelink²⁹ analizira 73 biopsije sarkoidoze i nalazi plazma ćelije na periferiji granuloma u ranoj fazi obolenja. Nalazi citiranih autora su u skladu sa našim nalazima: plazma ćelije su prisutne u nekim (ali ne svim) granulomima, kako u centru tako i na periferiji, iako na periferiji granuloma dominiraju.

Broj makrofaga na periferiji granuloma je znatno manji od broja makrofaga u centralnom delu granuloma u svim navedenim kombinacijama i kod oba obolenja. Turner Warwick³⁰ navodi da se u centralnom delu sarkoidoznih granuloma nalaze makrofagi. U našem ranijem radu²² su analizirane 34 biopsije sarkoidoze u čijim granulomima su nađeni makrofagi. U centralnom delu granuloma su nađeni retki makrofagi u 28/67 granuloma, a malo makrofaga u jednom granulomu. Na periferiji granuloma su nađeni retki makrofagi 8/67 puta, a malo makrofaga 2/67 puta. Komparacijom citiranih nalaza sa našim aktuelnim nalazima konstatuje se da su u aktuelnom radu makrofagi prisutniji i brojniji u granulomima.

Fibroblasti su prisutni isključivo u perifernom delu kod 99 (97,05%) granuloma. Tamura³¹ analizira 10 biopsija sarkoidoze i nalazi proliferaciju fibroblasta u različitom stepenu u granulomima i oko granuloma. Muller Hermelink²⁹ nalazi fibroblaste na spoljašnjoj ivici granuloma i u samim granulomima kod sarkoidoze.

Fibroцити su prisutni na periferiji svih pregledanih granuloma, a u centralnom delu granuloma nisu nađeni. Rossouw³² analizira 7 biopsija sarkoidoze pluća i u 4 (57,11%) biopsije nalazi dobro izražen perigranulomski kolageni sloj, a u 3 (42,89%) biopsije ovog sloja veziva nema. U perigranulomskom vezivu nalazi brojne miofibroblaste koji najverovatnije nastaju transformacijom makrofaga i epiteloidnih ćelija što je u skladu sa našim nalazima.

U centralnom delu 2 (1,96%) granuloma smo našli područje fibrinoidne nekroze. Carrington¹⁶ analizira 49 biopsija sarkoidoze i u granulomima nalazi nekrozu intenziteta 0,6 stepeni. Polleti³³ u 52 biopsije sarkoidoze ne nalazi fibrinoidnu nekrozu. Citirani nalazi su u suštini u skladu sa našim nalazima.


Zaključci:

Prosečna veličina sarkoidoznog granuloma u alveolarnom tkivu pluća je 356x254 mikrona. Granulomi su najčešće lokalizovani perivaskularno (47% granuloma). Granica granuloma prema periferiji je najčešće jasna (74% granuloma). Epiteloidne ćelije su nađene isključivo u centralnom delu, i to kod svih pregledanih granuloma sa prosečnom numeričkom gustinom od 23792 mm⁻³. U centralnom delu granuloma su nađene i džinovske ćelije, i to kod 62% granuloma, a najučestalije su ćelije tipa Langhans. U centralnom delu granuloma ima 3 puta više limfocita nego epiteloidnih ćelija. U perifernom delu granuloma limfociti čine 91,5% od svih ćelijskih elemenata.

Literatura

1. Kosjerina Z, Zaric B, Vuckovic D, Lalosevi D, Djenadic G, Murer B. The sarcoid granuloma: 'epithelioid' or 'lymphocytic-epithelioid' granuloma?. Multidisciplinary Respiratory Medicine, 2012;7(11): 1-5.
2. Danila E, Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. Intern Med 2008;47:2121–2126.

3. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis -immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:3–14.
4. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* 2002;102:225–236.
5. Kita S, Tsuda T, Sugisaki K, Miyazaki E, Matsumoto T. Characterization of distribution of T lymphocyte subsets and activated T lymphocytes infiltrating into sarcoid lesions. *Intern Med* 1995;34:847–855.
6. Williams WJ. Granulomas in the diagnosis of sarcoidosis - state of art. In *Sarcoidosis and other granulomatous disorders: proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*, Milan, 6–11 September 1987. Edited by Grassi C, Rizzato G, Pozzi E. Amsterdam; New York: Excerpta Medica; 1988:661–673.
7. Hsu RM, Connors AF Jr, Tomashefski JF Jr. Histologic, microbiologic, and clinical correlates of the diagnosis of sarcoidosis by transbronchial biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:364–368.
8. Weibel ER. Design of the mammalian respiratory system, *Respir Physiol*, 1981;44: 39-59.
9. Kališnik M: Temelji stereologije, *Acta Stereologica*, 4:1-148, Ljubljana, 1985.
10. Rott T, Ferluga D, Šorli J, Fink I, Welle K. Histopatološka analiza biopsija u bolesnika s intratorakalnom sarkoidozom, *Pluć Bol Tuberk*, 1981;33:315-320.
11. Rosen Y. Sarcoidosis. in: Dail DH, Hammar SP: *Pulmonary pathology*, Springer Verlag, New York, 1988;417-439.
12. Williams WJ. The pathology of sarcoidosis. in: Lieberman J: *Sarcoidosis*, Grune Stratton Inc, 1985;65-83.
13. Ferluga D. Histomorfološki aspekti sarkoidoze različitih organa, *Pluć Bol Tuberk*, 1973;1-2: 40-54.
14. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of pathogenesis of sarcoidosis, *Am Rev Respir Dis*, 1987;135:747-760.
15. Kitaichi M. Pathogenesis of sarcoidosis from the view point of the comparative pulmonary pathology of granulomatous lung diseases, XII World congress on sarcoidosis, Kyoto, 1991;12-14.
16. Carrington CB. Structure and function in sarcoidosis, - *Ann NY Acad Sci*, 1976;278: 265-283.
17. Studdy PR. Sarcoidosis. in: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM: *Respiratory medicine*, Bailliere Tindal, London, 1990;1117-1145.
18. Basset F, Socer P, Hance A. Sarcoidosis - from granuloma formation to fibrosis, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*, ESPBV, 1988;235-246.
19. Lacronique J, Bernardin Jj, Soler R. Alveolitis and granulomas - sequential course in pulmonary sarcoidosis, IX International conference on sarcoidosis, Paris, Pergamon press, 1981;36-43.
20. Djurić B. Sarcoidosis, *Monografija*, Novi Sad, 1975.
21. Williams WJ. Immunology. in: Williams WJ: *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1985;174-191.
22. Kosjerina Z. Analiza i komparacija patološko histoloških promena kod idiopatskog fibrozirajućeg alveolitisa, egzogenog alergijskog bronhioloalveolitisa i sarkoidoze pluća, magistarski rad, Beograd, 1989.
23. Soler P, Basset F. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections, *Ann NY Acad Sci*, 1976;278:147-160.
24. Elias PM, Epstein WL. Ultrastructural observations on experimentally induced foreign-body and organized epithelioid-cell granulomas in man. *Am J Pathol*. 1968;52(6): 1207–1223.
25. Epstein WL, Fukuyama K: Dear epithelioid cell, tell us what you do, *Sarcoidosis*, 1989;6: 5-6.
26. Williams WJ. The fine structure of sarcoid and tuberculous granulomas, *Postgrad Med J*, 1970;46: 496-500.
27. Williams WJ. Granulomas in the diagnosis of sarcoidosis - State of art, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*, ESPBV, 1988;661-673.
28. Chioli M. Immunohistochemical analysis of sarcoid granulomas: evidence of proliferating lymphocytes and presence of cells with cytoplasmic interleukin 1, *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*, ESPBV, 1988;255-258.
29. Muler-Hermelink HK, Kamiyama R, Kaiserling E, Lennert K. Lymph node findings in sarcoidosis. Light mycroscopical, ultrastructural and enzyme histochemical results, VIII international conference on sarcoidosis, Cardiff, A O Publ, 1980;23-29.

-
- 
-
30. Warwick MT. The immunology of sarcoidosis. in: Warwick MT: Immunology of the lung, Edward Arnold p ltd, London, 1978;148-162.
 31. Tamura S, Kumazaki S, Mishima H, Uzawa T, Mori Y. Electron mycrosopic study on pulmonary sarcoidosis, XII World congress on sarcoidosis, Kyoto, 1991;80.
 32. Rossow DJ, Case CC, Joubert JRr. The ultrastructure of sarcoid granulomas in the lung, XII congress on sarcoidosis, Kyoto, 1991;119.
 33. Poletti V, Patelli M, Ferracini R, Spiga L. Granulomatous lung disorders: A tbb study, XI World congress on sarcoidosis, Milano, 1987;79.