

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**FORME CLINICO-RADIOLOGICE ATIPICE
DE SARCOIDOZĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN

Student-doctorand:

RALUCA GUTEANU

2019

CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	7
Lista cu abrevieri și simboluri.....	10
Introducere.....	12
I. Partea generală.....	15
1. Sarcoidoza.....	15
1.1. Definiție.....	15
1.2 Epidemiologie și etiologie.....	15
1.3 Imunopatogenie.....	19
1.4 Morfopatologie.....	22
1.5 Tablou clinic.....	23
1.6 Imagistica toracică.....	27
1.7 Criterii de diagnostic.....	30
2. Tratatamentul sarcoidozei.....	32
2.1. Tratatamentul corticosteroid.....	32
2.2 Alternativele tratamentului corticosteroid.....	36
2.3 Indicațiile transplantului pulmonar.....	41
2.4 Urmărirea pacienților cu sarcoidoză.....	43
3. Sarcoidoza atipică.....	44
3.1 Forme clinico-radiologice atipice în sarcoidoză.....	44
3.2 Diagnosticul diferențial.....	48
3.3 Tratatamentul sarcoidozei atipice.....	49
3.4 Asocierea formelor pulmonare și extrapulmonare de sarcoidoză atipică.....	51
II. Contribuții personale.....	54
4. Obiectivele generale.....	54
5. Metodologia generală a cercetării.....	56
6. Rezultate și discuții.....	63
6.1 Caracteristicile pacienților.....	63
6.2 Tipuri de tablou clinic.....	68
6.3 Investigații paraclinice.....	72
6.4 Imagistica pacienților.....	79

6.5 Diagnosticul chirurgical, stadializarea radiologică și tratamentul..	86
7. Analiza efectului corticoterapiei orale asupra parametrilor funcționali la pacienții incluși în studiu.....	92
8. Cazuri reprezentative de sarcoidoză atipică.....	116
9. Concluzii și contribuții personale.....	147
Definiția formelor atipice de sarcoidoză.....	150
Considerații finale.....	151
Bibliografie.....	152
Anexe.....	166

I. PARTEA GENERALĂ

1. SARCOIDOZA

1.1 DEFINIȚIA SARCOIDOZEI

Sarcoidoza se definește ca o afecțiune caracterizată prin formarea în țesuturile organelor afectate de tuberculi alcătuiți din conglomerarea unor celule epiteliale, fără cazeificare, deși necroza fibrinoidă poate fi prezentă în centrul acestor granuloame, dar într-un număr foarte mic, evoluând fie spre rezoluție, fie către transformarea în țesuturi fibroase hialine (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIA ȘI ETIOLOGIA SARCOIDOZEI

Sarcoidoza afectează populația generală de toate vârstele, cu cea mai frecventă incidență la adulții tineri, până în 40 de ani (3). S-au constatat diferențe semnificative rasiale și de gen în ceea ce privește severitatea bolii, incidența și prevalența.

Etiologia sarcoidozei se menține incertă, fiind incriminate mai multe ipoteze:

1. *Ipoteza implicării factorilor genetici*
2. *Ipoteza implicării factorilor infecțioși*
3. *Ipoteza implicării factorilor de mediu*

1.3 IMUNOPATOGENIA SARCOIDOZEI

Imunopatogenia sarcoidozei este incomplet elucidată, cu toate că în ultimele decenii s-au înregistrat progrese în acest sens. Se presupune că granuloamele joacă un rol important în patogenizarea sarcoidozei. În condiții normale granuloamele sunt produse pentru a avea un rol de barieră în fața agenților patogeni, protejând țesuturile înconjurătoare împotriva unei reacții inflamatorii.

1.4 MORFOPATOLOGIA SARCOIDOZEI

Diagnosticul sarcoidozei nu depinde doar de prezentarea clinico-radiologică, ci și de identificarea granuloamelor epitelioides non-necrotizante, care reprezintă leziunea caracteristică a bolii, cu ajutorul unei biopsii tisulare, și de excluderea altor boli posibile, în special cele de etiologie infecțioasă. Granuloamele conțin în centrul lor celule epiteliale, celule gigantice și celule T CD4+, iar la periferie conțin limfocite T CD8+ și limfocite B.

1.5 TABLOUL CLINIC AL SARCOIDOZEI

Există două forme de debut ale sarcoidozei: *debutul acut* care se manifestă cel mai adesea sub forma sindromului Löfgren (adenopatii hilare, febră, eritem nodos, dureri articulare) și care asociază simptome generale (fatigabilitate, astenie fizică, scădere ponderală, transpirații nocturne), cu remisiune spontană în aproximativ 2 ani de la debut, și *debutul insidios* care se manifestă prin simptome legate de organul afectat (2).

- *Tabloul clinic al sarcoidozei pulmonare*
- *Ganglionii limfatici periferici*
- *Leziunile cutanate în sarcoidoză*
- *Manifestări neurologice în sarcoidoză sau neuro-sarcoidoză*
- *Manifestări cardiovasculare în sarcoidoză*
- *Manifestări oftalmologice în sarcoidoză*
- *Manifestări renale în sarcoidoză*
- *Manifestări articulare, musculare și osoase în sarcoidoză*
- *Alte manifestări ale sarcoidozei*

1.6 IMAGISTICA TORACICĂ ÎN SARCOIDOZĂ

- ***Radiografia toracică postero-anterioară***

Chiar dacă au apărut noi metode imagistice, radiografia toracică își menține rolul important în depistarea și precizarea stadiului și în mare parte a prognosticului sarcoidozei.

- ***Examenul Computer Tomograf toracic***

Examinarea prin Computer Tomograf (CT) se folosește pentru a depista leziuni ce nu sunt vizibile pe radiografia toracică standard.

- ***Examenul Computer Tomograf cu Emisie de Pozitroni (PET-CT)***

Implicarea capului și a gâtului în sarcoidoză este de obicei identificată prin limfadenopatia latero-cervicală, observată la aproximativ o treime din pacienți (81).

1.7 CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN SARCOIDOZĂ

Abordarea diagnostică a sarcoidozei este o procedură complexă. Nu există un singur test pentru a pune diagnosticul de certitudine pentru această boală. Diagnosticul se bazează pe prezentarea clinică, imaginea radiologică compatibilă, dovezi histologice ale granuloamelor non-cazeificante și pe diagnosticul diferențial cu alte boli care pot produce o simptomatologie similară, sarcoidoză fiind un diagnostic de excludere.

2. TRATAMENTUL SARCOIDOZEI

2.1 TRATAMENTUL CORTICOSTEROID

Glucocorticoizii sunt medicamente foarte potente și eficiente în prevenirea și suprimarea inflamației cauzate de afecțiuni mecanice, stimuli chimici, infecțioși și imunologici. Această abordare terapeutică a fost descrisă ca un algoritm în 6 trepte:

1. Doza inițială sau tratamentul de atac, cu o durată de timp de 2-6 săptămâni;
2. Scăderea dozei de corticosteroid până la doze de întreținere (3-6 luni);
3. Doza de întreținere, cu o durată de timp de 6-12 luni;
4. Oprirea tratamentului, în 6 săptămâni până la 3 luni;
5. Monitorizarea după întreruperea tratamentului;
6. Tratamentul recăderii, dacă este necesar.

2.2 ALTERNATIVELE TRATAMENTULUI CORTICOSTEROID

2.2.1 Citostatice

Metotrexatul este una dintre cele mai frecvent utilizate terapii alternative corticosteroizilor în sarcoidoză, datorită eficacității crescute, a costului scăzut și, la dozele utilizate pentru tratarea sarcoidozei, un risc relativ scăzut de efecte secundare comparativ cu alți agenți citotoxici. Medicamentul poate fi administrat pe cale orală sau subcutanată.

Azatioprina este un analog purinic metabolizat intracelular în 6-mercaptopurină, cu mecanism de acțiune prin supresia limfocitului T, scăderea sintezei ADN, scăderea numărului limfocitelor T și B, sintezei anticorpilor și numărului limfocitelor NK (113).

Clorambucilul este un agent alchilant ce inhibă replicarea celulară și funcția celulelor, acționează prin scăderea numărului de monocite și prin scăderea recrutării macrofagelor în vederea formării granulomului.

Ciclofosfamida este de obicei rezervată bolii severe care nu este controlată de Metotrexat sau Azatioprină, datorită toxicității sale.

Ciclosporina A este un imunosupresor cu mecanism de acțiune prin inhibarea eliberării de IL-2 și a factorului chemotactic monocitar, iar in vitro inhibă limfocitele T helper 1. Unele studii i-au dovedit eficacitatea doar în neurosarcoidoză (111).

2.2.2 Antimalaricele de sinteză

Hidroxiclorochina este cel mai probabil să fie eficientă la pacienții cu afectare dermatologică, manifestări articulare și hipercalcemie.

2.2.3 Inhibitori de TNF- α

Talidomida este un agent cunoscut pentru suprimarea eliberării TNF- α (fără a da imunosupresie) de către macrofagele alveolare, monocite și limfocitele T, inhibă secreția de IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , stimulează sinteza de IL-4, IL-5 (115, 116, 117).

Pentoxifilina suprimă eliberarea citokinelor prin macrofagele alveolare. Această suprimare a eliberării prin macrofagele alveolare pare să fie mai eficace împotriva TNF- α decât împotriva altor citokine în sarcoidoza activă (120).

2.2.4 Anticorpi monoclonali anti TNF- α

Infliximab a fost aprobat pentru mai multe boli inflamatorii, inclusiv artrita reumatoidă și boala Crohn.

Adalimumab administrat subcutanat a fost aprobat pentru tratamentul poliartritei reumatoide și pentru alte forme de artrită.

2.3 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI PULMONAR

Transplantul pulmonar este indicat în cazul pacienților diagnosticați cu sarcoidoză în stadiul IV radiologic (fibroză pulmonară), având în mare parte aceleași criterii de recomandare ca și fibroza pulmonară idiopatică, respectiv dispneea de gradul III/IV, eșecul tratamentului medicamentos (122).

2.4 URMĂRIREA PACIENȚILOR CU SARCOIDOZĂ

Având în vedere riscul foarte mare de recădere, este necesară o monitorizare foarte atentă a pacienților aflați sub corticoterapie, fiind necesară reevaluarea la 1-3 luni după inițierea tratamentului cortizonic, conform consensului ERS/ATS/WASOG (2).

În funcție de stadiile radiologice ale sarcoidozei, se recomandă monitorizarea la 3 luni a pacienților diagnosticați cu sarcoidoză stadiul I și, respectiv, monitorizare la 3-6 luni pentru stadiile II, III și IV. În cazul în care după primele 3 luni de tratament pacienții nu prezintă răspuns la corticoterapie, se consideră că acești pacienți sunt refractari la tratamentul cu corticosteroizi și se va începe evaluarea cauzelor de eșec terapeutic, cum ar fi dozele inadecvate ale tratamentului, complianța scăzută, rezistența la corticosteroizi, leziuni fibrotice pulmonare ireversibile (2, 41, 40).

Se recomandă la 3-6 luni monitorizare imagistică și clinică, cu asocierea examenului oftalmologic, electrocardiogramă, ACS, hemoleucogramă, calcemie, probe funcționale respiratorii cu difuziune de transfer prin membrana alveolo-capilară, test de mers 6 minute (144).

Dacă radiografia pulmonară este normală la 3 ani de monitorizare a pacientului diagnosticat cu sarcoidoză, se poate înceta monitorizarea (2, 40).

3. SARCOIDOZA ATIPICĂ

3.1 FORME CLINICO-RADIOLOGICE ATIPICE DE SARCOIDOZĂ

Sarcoidoza este o afecțiune incomplet cunoscută, chiar în contextul simptomatologiei, care poate îmbrăca diverse forme clinico-radiologice și poate mima diverse patologii.

- *Limfadenopatia asimetrică sau unilaterală*

Limfadenopatia hilară asociată sarcoidozei este de obicei bilaterală și simetrică. Acest model de distribuție este o caracteristică importantă de diagnosticare a sarcoidozei; un model simetric este neobișnuit pentru alte alternative majore de diagnostic, cum ar fi limfomul, tuberculoza și boala metastatică (156, 157, 158, 159).

- *Necroza și imaginile cavitare în sarcoidoză*

Deși granuloamele necrotizante sunt caracteristice sarcoidozelor, necroza sau imaginile cavitare apar la mai puțin de 1% dintre pacienți; se consideră că necroza se datorează fie necrozei ischemice în zone conglomerate de granuloame sarcoide, fie extruziune a țesutului fibrotic hialin ischemic.

- *Opacități cu diametru crescut*

Opacitățile mari se referă la prezența zonelor de atenuare ridicate, variind în diametru de la 1 la 4 cm. Opacități mari pot fi observate pe radiografii toracice și examene CT la 15% dintre pacienții cu sarcoidoză.

- *Opacități de tip “geam mat”*

Pacienții cu sarcoidoză prezintă deseori zone neuniforme de opacități în “geam mat” pe imaginile CT de înaltă rezoluție, care sunt suprapuse pe fundalul nodulilor interstițiali sau fibrozei.

- *Anomalii ale căilor respiratorii*

Afectarea căilor respiratorii este frecventă în sarcoidoză. Anomaliile constau în principal din îngroșarea nodulară a peretelui bronșic sau din leziunile endobronșice mici.

- *Implicarea pleurală*

Aproximativ 1% dintre pacienții cu sarcoidoză dezvoltă anomalii pleurale asociate cu sarcoidoza (5). Pneumotoraxul spontan este o complicație rară care apare la 2 - 5% dintre pacienții cu sarcoidoză cu evoluție de lungă durată, în special la cei cu fibroză pulmonară.

3.2 DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SARCOIDOZEI

- *Patologii infecțioase (2)*
- *Patologii neinfecțioase (2)*

3.3 TRATAMENTUL SARCOIDOZEI ATIPICE

Principiile de tratament nu diferă în sarcoidoză, fie ea tipică sau atipică din punct de vedere clinico-radiologic, importante fiind momentul inițierii terapiei medicamentoase și indicația de tratament.

Medicul care decide dacă și cum să trateze sarcoidoza trebuie să aibă în vedere rata ridicată a rezoluției spontane în unele cazuri de sarcoidoză, prevalența ridicată a implicării asimptomatice a organelor și complicațiile majore ale utilizării corticosteroidului pe termen lung (168, 169).

Există un consens internațional potrivit căruia orice alt tip de implicare a organelor ar trebui tratat numai dacă este simptomatic și numai dacă există riscul unei leziuni permanente a organului implicat (168, 170, 2, 171).

Tratamentul este indicat numai dacă funcția pulmonară și capacitatea de difuziune prin membrana alveolo-capilară sunt considerabil restrânse, ceea ce duce la diminuarea rezervei fizice.

În cazul în care sarcoidoza progresează în ciuda terapiei combinate imunosupresoare și se constată progresia bolii prin creșterea activității inflamatorii, un consens internațional susține că tratamentul cu anticorpi anti-TNF- α cu Infliximab sau Adalimumab trebuie luat în considerare (168, 169, 179).

3.4 ASOCIEREA FORMELOR PULMONARE ȘI EXTRAPULMONARE DE SARCOIDOZĂ ATIPICĂ

Formele pulmonare se pot asocia în multe dintre cazuri cu formele extrapulmonare de sarcoidoză, sau le putem găsi izolate. Sarcoidoza extrapulmonară poate fi componenta majoră a bolii și uneori poate pune în pericol viața. Pacienții cu sarcoidoză cu afectare extrapulmonară prezintă accentuarea simptomatologiei generale (fatigabilitate, transpirații etc.), valorile serice ale ACS sunt mai mari și modificările pulmonare la examinarea CT a toracelui sunt mai importante și mai accentuate decât cele din sarcoidoza pulmonară izolată, motiv pentru care clinicienii ar trebui să acorde mai multă atenție pacienților diagnosticați cu sarcoidoză.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

4. OBIECTIVELE GENERALE

Sarcoidoza este o boală granulomatoasă non-cazeificantă, cu o varietate de forme clinice și paraclinice, tipice și atipice, ce poate fi considerată o “Fata Morgana” a patologiei interstițiale pulmonare.

Această patologie reprezintă o cazuistică destul de rară în practica medicilor pneumologi, fie că este vorba de cazurile tipice sau cele atipice, cu forme clinice înșelătoare, reprezentând o provocare diagnostică chiar și pentru pneumologii cu experiență, și cu atât mai mult pentru medicii din centrele mici sau pentru cei din alte specialități medicale.

Evaluarea pacientului cu suspiciune de sarcoidoză trebuie să se efectueze într-un centru pneumologic de referință sau universitar, care să dispună de toate metodele paraclinice necesare obținerii diagnosticului de certitudine (Computer Tomograf, bronhoscopie, explorări funcționale complexe, etc.), chirurgie toracică dacă este nevoie, adresabilitatea în alte centre de pneumologie fiind mai mică.

Datorită posibilității debutului și evoluției atipice ale sarcoidozei, clinicienii se pot orienta greșit către diagnostice mai des întâlnite în practica medicală curentă (tuberculoză, limfom etc), cu atât mai mult dacă pacientul are și alte tare asociate.

Uneori decizia diagnostică este dificilă, impune adresarea pacientului către un serviciu de chirurgie toracică în vederea prelevării de țesut pentru obținerea unui diagnostic histopatologic prin cel mai rapid, accesibil și minim-invaziv mod posibil (biopsia ganglionilor periferici, biopsie cutanată, mediastinoscopie cu biopsie ganglionară mediastinală), mergând până la biopsie pulmonară sau rezecție atipică pulmonară (dacă se vizează o anumită leziune).

Țesutul pulmonar excizat va fi prelucrat de către departamentul de anatomie patologică. Și aici se impune existența de medici anatomo-patologi experimentați în evaluarea leziunilor pulmonare, în special a bolilor granulomatoase.

Un rol important îl are și imagistica medicală, ce poate fi cheia în depistarea formelor atipice de sarcoidoză, clinica fiind deseori vagă, sarcoidoza putând împrumuta o imagistică frapant asemănătoare cu cea din alte patologii.

Devine astfel evidentă necesitatea diagnosticării corecte a formelor de sarcoidoză atipică, nu atât pentru decizia terapeutică sau monitorizarea bolii, care nu se deosebește de sarcoidoza tipică, ci pentru faptul că stabilirea unui diagnostic greșit poate impune pacientului o altă conduită terapeutică (de exemplu inițierea tratamentului tuberculostatic dacă este suspionată tuberculoza pulmonară), poate întârzia un diagnostic corect, modificând într-o oarecare măsură și prognosticul pacientului.

Experiența anatomo-patologului, a pneumologului, a radiologului, datele clinice asupra cazului, impresia generală, macroscopică, a chirurgului la momentul examinării și prelevării țesutului biologic, toate reprezintă un cumul de factori ce duc la stabilirea diagnosticului de certitudine.

O piedică ce poate fi întâlnită este administrarea tratamentului corticosteroid, anevoios, cu aderență slabă a pacienților la schemă datorită multitudinii de reacții adverse.

Pacienții necesită urmărire atentă datorită riscului de recădere, impune existența unei echipe de investigare și de urmărire, accesibilitatea la Computer Tomograf, bronhoscopie, serviciu de chirurgie toracică și de anatomie-patologică.

Prin urmare, obiectivele acestui studiu sunt reprezentate de:

- Depistarea pacienților cu suspiciune de sarcoidoză în vederea selectării formelor atipice;
- Descrierea caracteristicilor pacienților cu sarcoidoză atipică investigată;
- Detalierea atipiilor clinice a bolnavilor de sarcoidoză;
- Detalierea formelor radiologice atipice decelate;
- Descrierea formelor atipice extrapulmonare asociate, acolo unde este cazul;
- Urmărirea tratamentului și monitorizarea evoluției pe perioada studiului;
- Descrierea recidivelor, unde este cazul;
- Stabilirea unor recomandări în vederea investigațiilor mai amănunțite și pentru monitorizarea pacienților cu sarcoidoză.

5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Studiul s-a desfășurat în cadrul Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, în perioada noiembrie 2014 – iunie 2018, având un caracter observațional, retrospectiv și parțial prospectiv. Au fost incluși în acest studiu toți pacienții consecutivi admiși în Clinica Pneumologie IV a Institutului Național de Pneumologie „Marius Nasta” din București și diagnosticați cu sarcoidoză.

Studiul s-a desfășurat în două faze:

1. caracterizarea descriptivă transversală;
2. urmărirea pacienților din cele două loturi (cu sarcoidoză tipică și atipică) care au primit sau nu tratament corticosteroid oral.

Numărul total de pacienți diagnosticați cu sarcoidoză incluși în studiu a fost de 65, aceștia fiind investigați atât clinico-biologic și radio-imagistic, cât și prin metode chirurgicale minim-invazive (mediastinoscopie, biopsie pulmonară), în vederea stabilirii diagnosticului, conduitei terapeutice și postterapeutice.

Pe lotul de pacienți evaluați s-au desfășurat mai multe subetape de studiu:

- Studiul datelor clinice;
- Studiul datelor imagistice;
- Studiul datelor anatomo-patologice;

Analiza statistică

Datele obținute au fost preluate, analizate și prezentate cu ajutorul IBM SPSS Statistics 20, Microsoft Office Excel 2013 și Microsoft Office Word 2013. Variabilele cantitative au fost testate pentru distribuție folosind testul Shapiro-Wilk și au fost exprimate sub formă de medii cu deviații standard.

Variabilele cantitative perechi au fost testate folosind testul Wilcoxon Signed Ranks Test (pentru variabilele cu distribuție non-parametrică) sau Paired Samples T-Test (pentru variabilele cu distribuție parametrică), iar variabilele cantitative independente au fost testate folosind testul Mann-Whitney U (pentru variabilele cu distribuție non-parametrică) sau Student T-Test (pentru variabilele cu distribuție parametrică).

Corelațiile existente în studiu au fost demonstrate folosind coeficienții de corelație Spearman's rho (pentru variabilele non-parametrice) sau Pearson (pentru variabilele parametrice).

6. REZULTATE ȘI DISCUȚII

6.1 CARACTERISTICILE PACIENȚILOR

În studiu au fost incluși 65 de pacienți caucazieni cu *proveniență* doar de pe teritoriul României, dintre care 34 de bărbați și 31 de femei (fig. 6.1), cu un raport B:F=1,1:1, conform datelor existente în literatură.

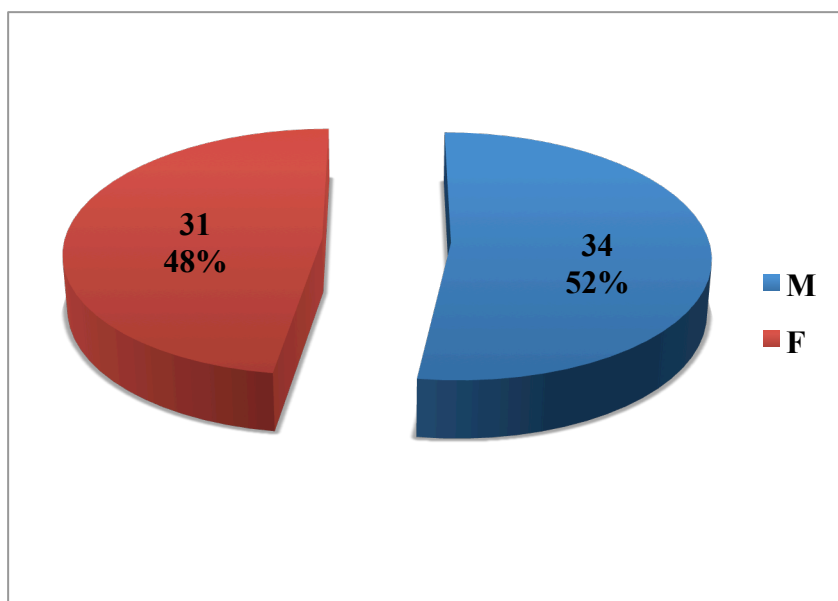


Fig. 6.1. Prevalența pe grupă de sexe.

Legat de *tabagismul cronic*, 36 dintre pacienți sunt nefumători, restul de 29 fiind fumători (fig. 6.3).

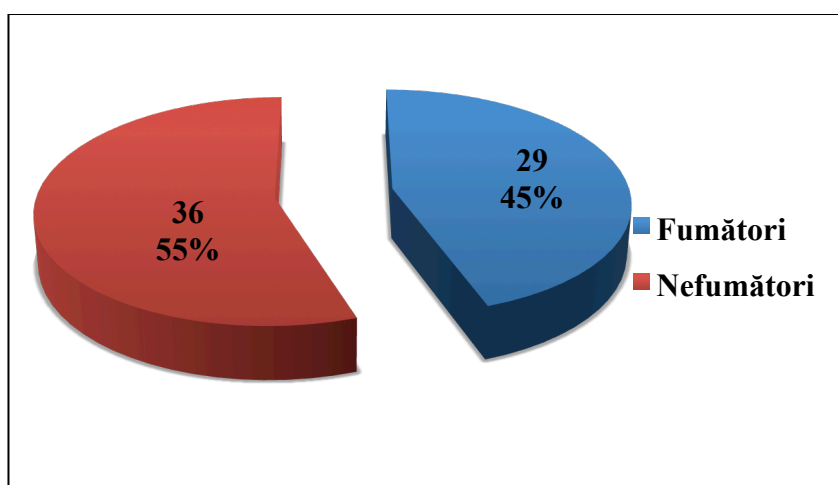


Fig. 6.3. Repartiția legată de tabagism a pacienților incluși în studiu.

6.2 TIPURI DE TABLOU CLINIC

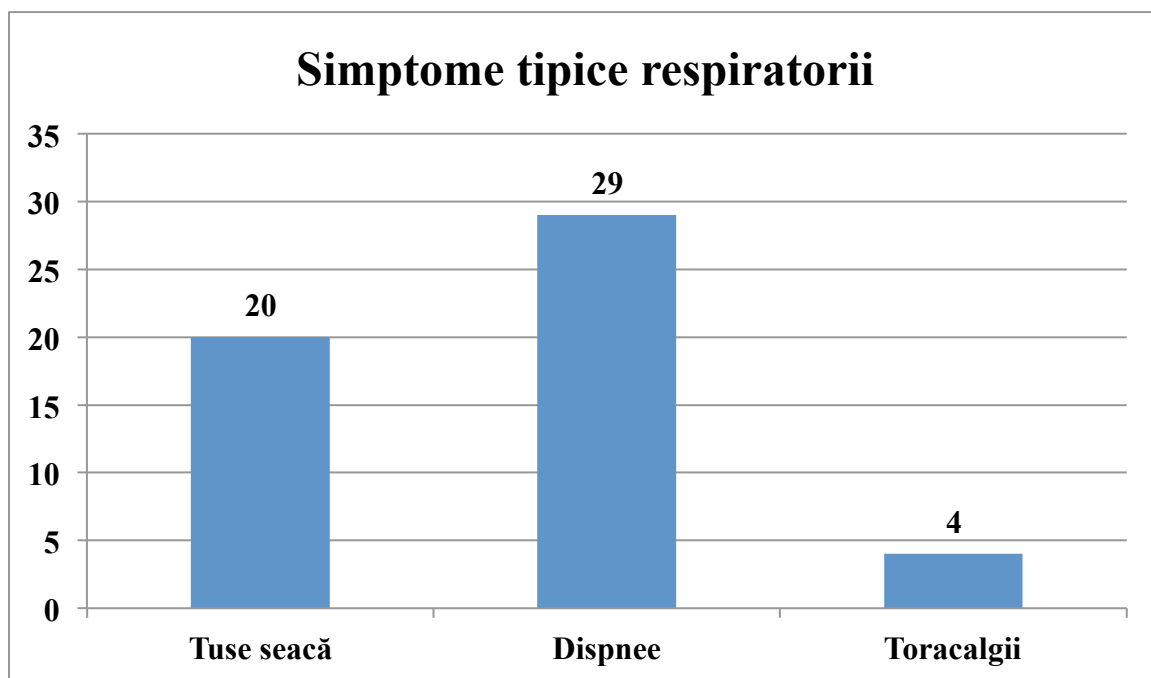


Fig. 6.11. Simptome respiratorii tipice sarcoidozei pulmonare.

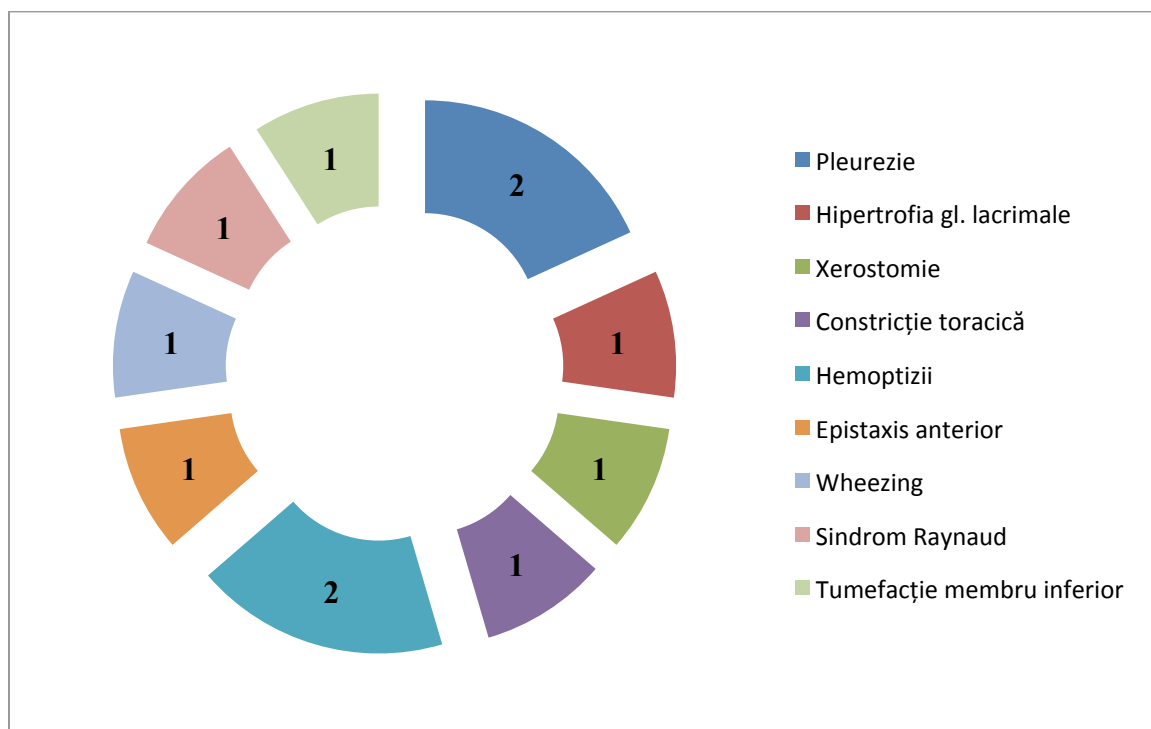


Fig. 6.13. Manifestări atipice decelate la momentul diagnosticului.

6.3 ALTE INVESTIGAȚII PARACLINICE

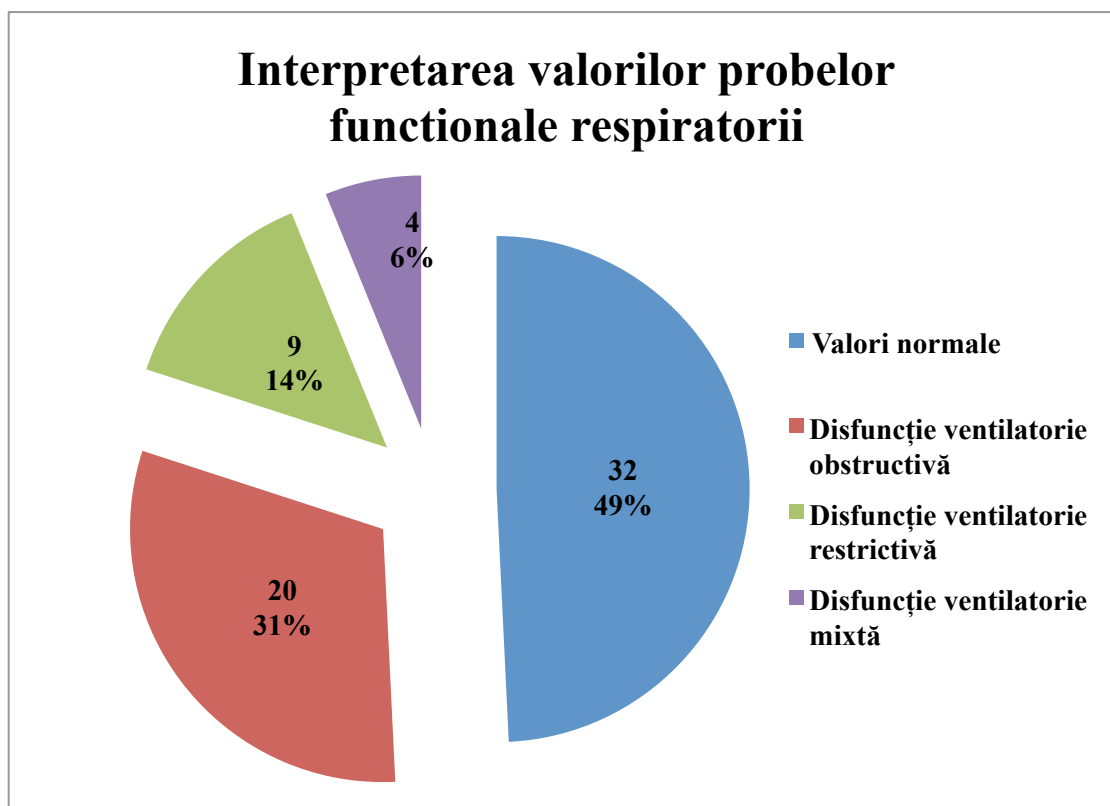


Fig. 6.18. Repartiția rezultatelor probelor respiratorii la pacienții incluși în studiu.

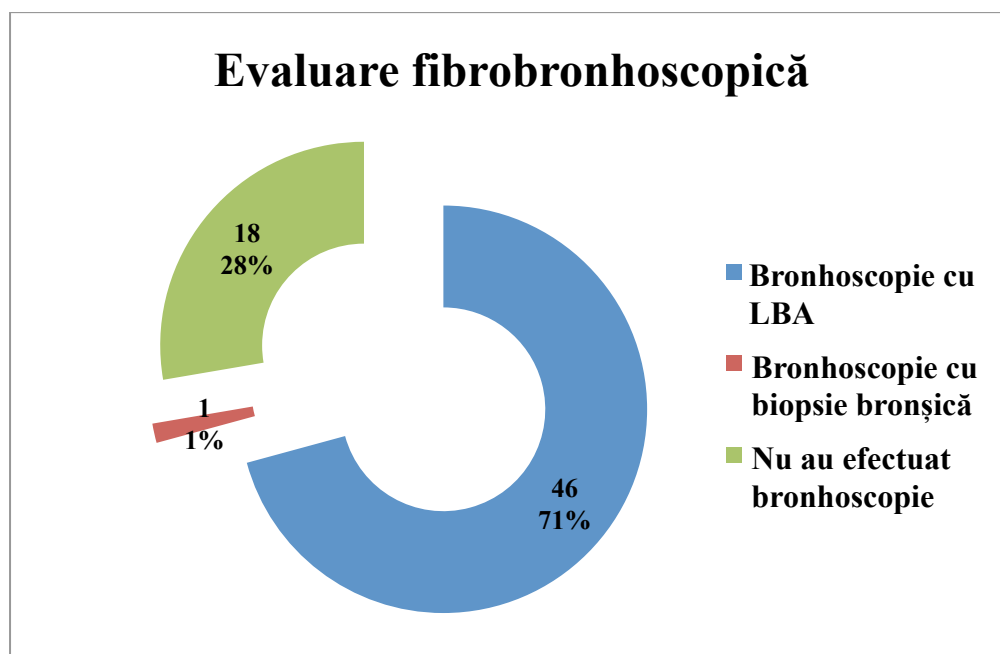


Fig. 6.23. Repartiția pacienților în funcție de evaluarea fibrobronhoscopică.

6.4 IMAGISTICA PACIENȚILOR

Cazurile atipice de sarcoidoză sunt aproximativ între 25% și 30% dintre cazurile de sarcoidoză care prezintă aspecte radiologice mai puțin frecvente, uneori specifice altor boli, ceea ce poate face dificilă diferențierea sarcoidozei de alte entități.

- *Adenopatia mediastino-hilară asimetrică sau unilaterală*

Adenopatia mediastino-hilară tipică asociată sarcoidozei este cea bilaterală și simetrică. Acest aspect este patognomonic și are importanță în diagnosticul sarcoidozei. Adenopatia mediastino-hilară asimetrică sau unilaterală este un exemplu de imagistică atipică pentru sarcoidoză, alte alternative majore de diagnostic fiind limfomul, tuberculoza sau neoplasmul.

- *Imaginile cavitare*

Imaginile cavitare apar prin necroza ischemică în zone de conglomerare a granuloamelor sarcoide și prin extruziunea țesutului fibrotic hialin ischemic. Imaginile cavitare sunt specifice tuberculozei sau aspergilozei invazive, de aceea susțin diagnosticul de sarcoidoză culturile negative pentru bacilul Koch și pentru fungi, iar leziunile radiologice similare, cum ar fi bulele și bronșiectaziile, ar trebui să fie excluse.

- *Opacități confluențe*

Opacitățile confluențe sunt zone de atenuare ridicate, rotund-ovalare, policiclice, imprecis delimitate, cu sau fără bronhogramă aerică și sunt situate în regiunea parahilară sau periferică a plămânilor. Aceste opacități rezultă din confluența unui număr mare de granuloame interstițiale. Aspectul imagistic CT al opacităților confluențe împreună cu nodulii situați la periferia lor poartă numele în semeiologia radiologică de "semnul galaxiei".

- *Opacități de tip "geam mat"*

La pacienții cu sarcoidoză se identifică frecvent pe imaginile CT de înaltă rezoluție zone intrapulmonare neuniforme de micro-opacități suprapuse pe fundalul nodulilor interstițiali sau fibrozei ce poartă denumirea de opacități în "geam mat" – "Ground-Glass Opacity – GGO" (engl.).

- *Afectarea pleurală*

Revărsatele pleurale apar în cazurile cu afectare pulmonară sau sistemică extensivă. Lichidul pleural caracteristic implicării sarcoidozei este sanghinolent, cu predominanță limfocitară.

Concluzionez astfel că, din punct de vedere al imagisticii toracice, se poate defini ca formă atipică radiologică de sarcoidoză orice caz care are o imagine radiografică sau computer-tomografică diferită de clasicul infiltrat pulmonar bilateral sau adenomegaliile hilare și mediastinale bilaterale.

De asemenea trebuie evidențiată afectarea pleurală, foarte rară în sarcoidoză, afectare care s-a regăsit la două dintre pacientele incluse în studiu și care a determinat catalogarea cazurilor ca forme atipice de sarcoidoză.

6.5 DIAGNOSTICUL CHIRURGICAL, STADIALIZAREA RADIOLOGICĂ ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR

Având în vedere debutul și evoluția atipică a pacienților, o parte dintre aceștia, mai exact 33 dintre pacienți, respectiv 50%, au necesitat diferite tipuri de intervenții chirurgicale în vederea stabilirii diagnosticului de certitudine de sarcoidoză.

Astfel, la 23 dintre pacienți s-a efectuat mediastinoscopie cervicală tip Carlens cu biopsie ganglionară mediastinală, la 7 dintre pacienți s-a efectuat biopsie pulmonară, 1 pacient a necesitat splenectomie, 1 pacient biopsie cutanată iar 1 pacient biopsie dintr-un ganglion laterocervical (fig. 6.33).

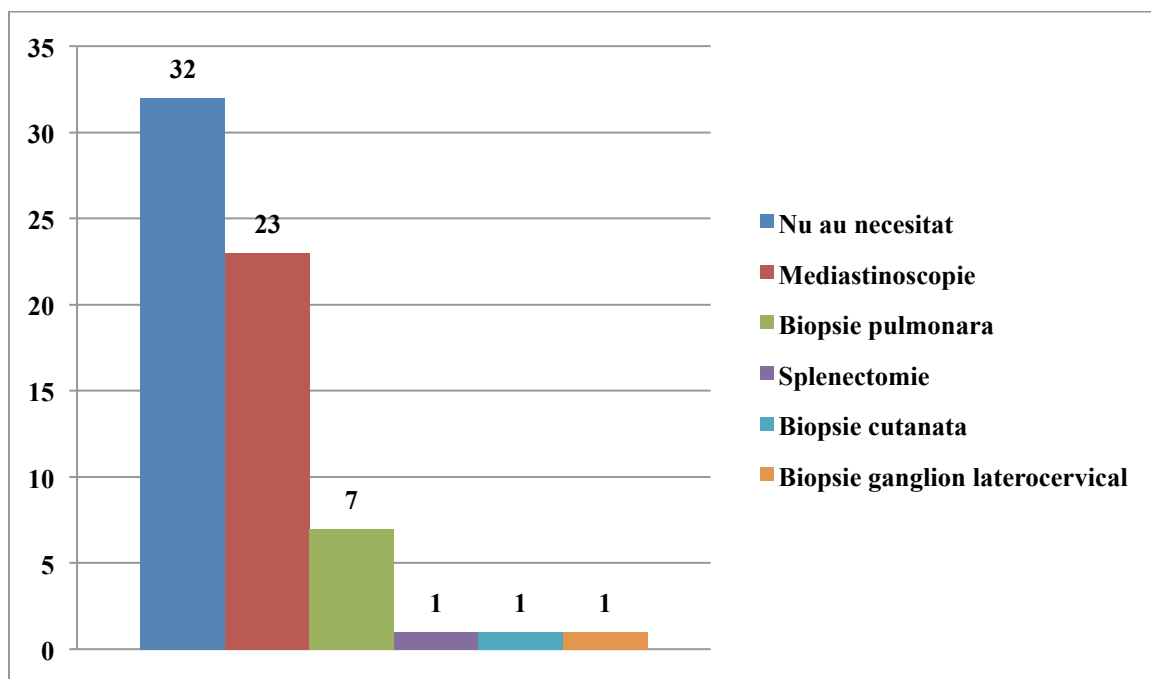


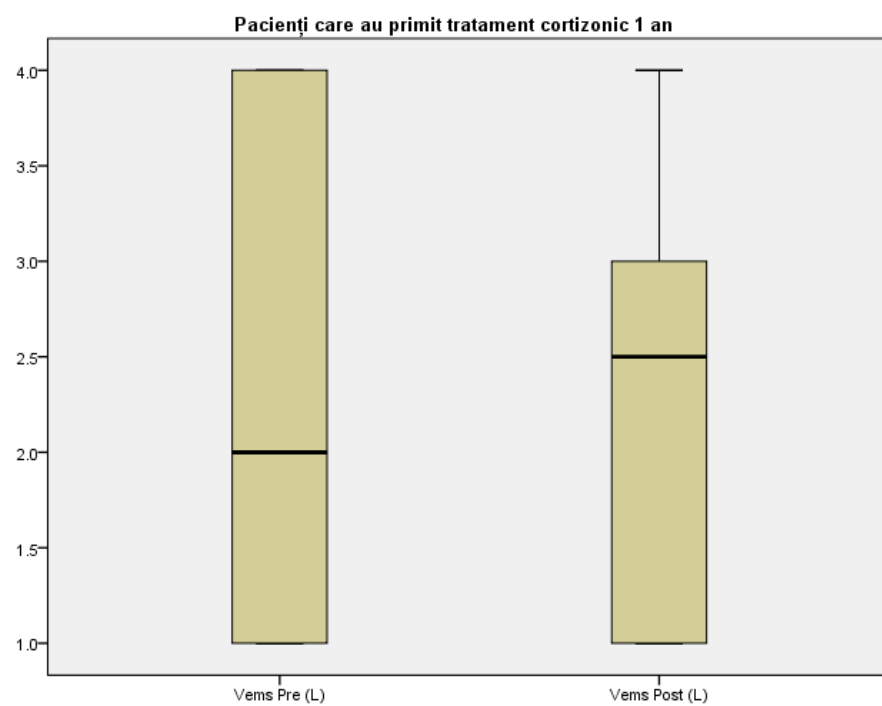
Fig. 6.33. Intervențiile chirurgicale efectuate în vederea stabilirii diagnosticului histopatologic de sarcoidoză.

7. ANALIZA EFECTULUI CORTICOTERAPEI ORALE ASUPRA PARAMETRIILOR FUNCȚIONALI LA PACIENȚII INCLUȘI ÎN STUDIU

**Tabel 7.1. Valoarea medie a VEMS (L) pre-tratament și post-tratament
la pacienții care au primit tratament cortizonic 1 an.**

Parametru	Medie $\pm$ SD	p*
VEMS Pre (L) (p=0.015)**	2.4 $\pm$ 1.188	0.564
VEMS Post (L) (p<0.001)**	2.16 $\pm$ 1.106	

*Wilcoxon Signed Ranks Test, **Shapiro-Wilk Test



**Figura 7.1. Valoarea medie a VEMS (L) pre-tratament și post-tratament
la pacienții care au primit tratament cortizonic 1 an.**

Datele din **Tabelul 7.1** și **Figura 7.1** reprezintă valoarea medie a VEMS (L) pre-tratament și post-tratament la cei 34 de pacienți care au primit tratament cortizonic 1 an. Parametrii au fost analizați folosind testul **Shapiro-Wilk** pentru a se observa distribuția acestora, rezultatele dovedind o distribuție non-parametrică (**p=0.015 – VEMS Pre (L)**, **p<0.001 – VEMS Post (L)**), astfel că în compararea acestora se vor folosi teste non-

parametrice. Testul **Wilcoxon Signed Ranks Test** a comparat valorile pre- și post-tratament ale VEMS (L), rezultatele arătând diferențe ne semnificative statistic ($p=0.564$), astfel că valorile absolute ale VEMS nu s-au modificat semnificativ la pacienții care au primit tratament cortizonic 1 an.

Tabel 7.2. Valoarea medie a VEMS (L) inițială și la controlul de 1 an la pacienții care nu au primit tratament cortizonic.

Parametru	Medie $\pm$ SD	p*
VEMS T ₀ (L)	3.36 $\pm$ 0.99	0.317
VEMS T ₁₂ (L)	3.21 $\pm$ 0.699	

*Wilcoxon Signed Ranks Test

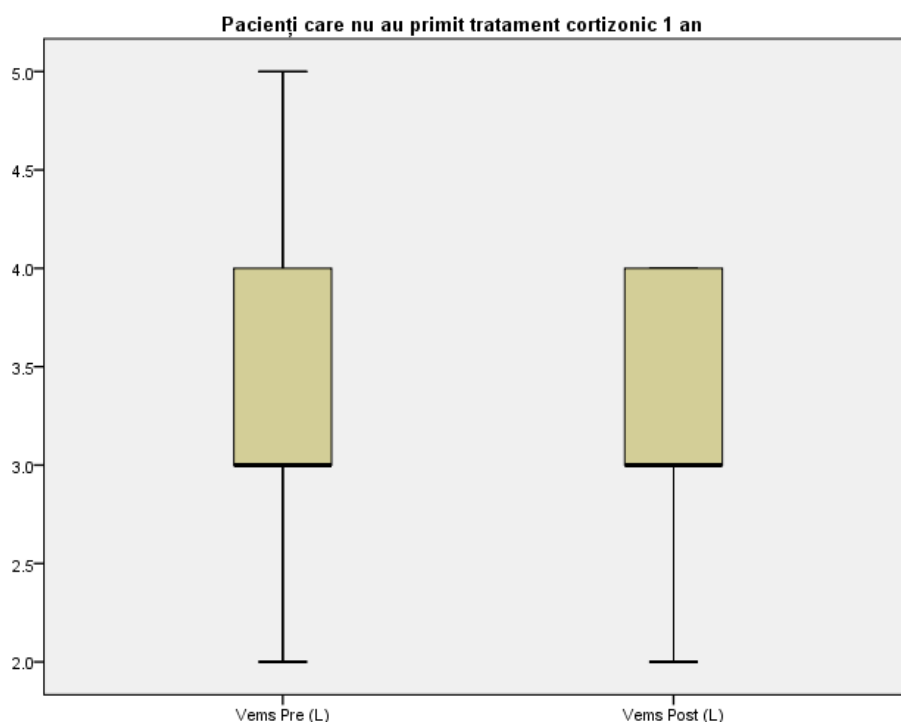


Figura 7.2. Valoarea medie a VEMS (L) inițială (T₀/Pre) și la controlul de 1 an (T₁₂/Post) la pacienții care nu au primit tratament cortizonic.

Datele din **Tabelul 7.2** și **Figura 7.2** reprezintă valoarea medie a VEMS (L) inițială și la controlul de 1 an la cei 31 de pacienți care nu au primit tratament cortizonic. Testul **Wilcoxon Signed Ranks Test** a comparat valorile inițială și la controlul de 1 an ale VEMS (L), rezultatele arătând diferențe ne semnificative statistic ($p=0.317$), astfel că valorile

absolute ale VEMS nu s-au modificat semnificativ între momentul diagnosticului și controlul de 1 an la pacienții care nu au primit tratament cortizonic.

Tabel 7.5. Valoarea medie a DLCO (mmol/min/kPa) pre-tratament și post-tratament la pacienții care au primit tratament cortizonic 1 an.

Parametru	Medie $\pm$ SD	p*
DLCO Pre (mmol/min/kPa) (p=0.115)**	6.85 $\pm$ 2.734	0.337
DLCO Post (mmol/min/kPa) (p=0.282)**	6.54 $\pm$ 2.665	

*Paired Samples Test, **Shapiro-Wilk Test

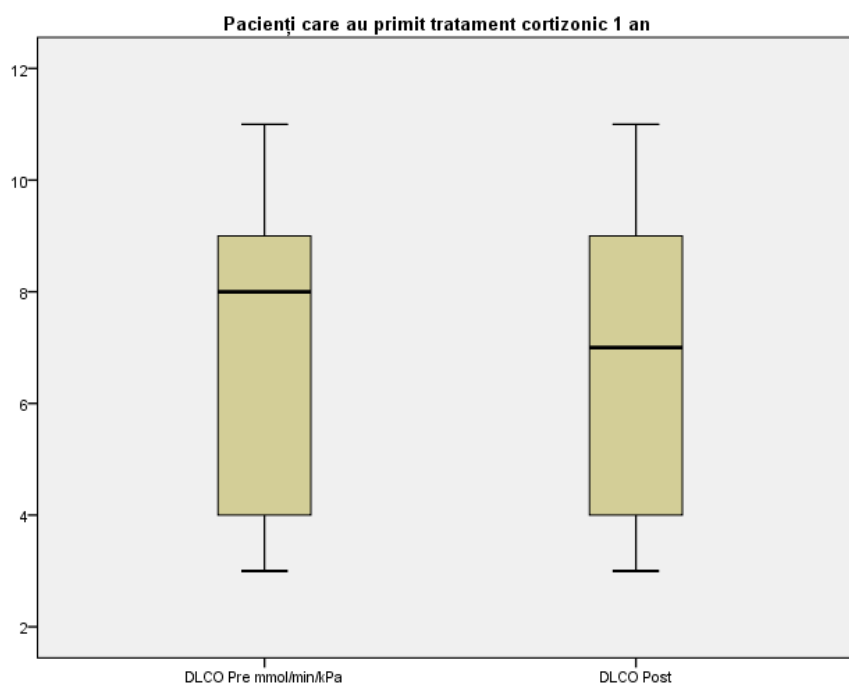


Figura 7.5. Valoarea medie a DLCO (mmol/min/kPa) pre-tratament și post-tratament la pacienții care au primit tratament cortizonic 1 an.

Datele din **Tabelul 7.5** și **Figura 7.5** reprezintă valoarea medie a DLCO (mmol/min/kPa) pre-tratament și post-tratament la cei 34 de pacienți care au primit tratament cortizonic 1 an. Parametrii au fost analizați folosind testul **Shapiro-Wilk** pentru a se observa distribuția acestora, rezultatele dovedind o distribuție parametrică (p=0.115 – **DLCO Pre (mmol/min/kPa)**, p=0.282 – **DLCO Post (mmol/min/kPa)**), astfel că în compararea acestora se vor folosi teste parametrice. Testul **Paired Samples Test** a comparat valorile pre- și post-tratament ale DLCO (mmol/min/kPa), rezultatele arătând

diferențe ne semnificative statistic ($p=0.337$), astfel că valorile absolute ale DLCO nu s-au modificat semnificativ la pacienții care au primit tratament cortizonic 1 an.

Tabel 7.6. Valoarea medie a DLCO (mmol/min/kPa) inițială și la controlul de 1 an la pacienții care nu au primit tratament cortizonic.

Parametru	Medie $\pm$ SD	p*
DLCO T ₀ (mmol/min/kPa)	7.86 $\pm$ 1.464	0.200
DLCO T ₁₂ (mmol/min/kPa)	8.29 $\pm$ 1.799	

*Paired Samples Test

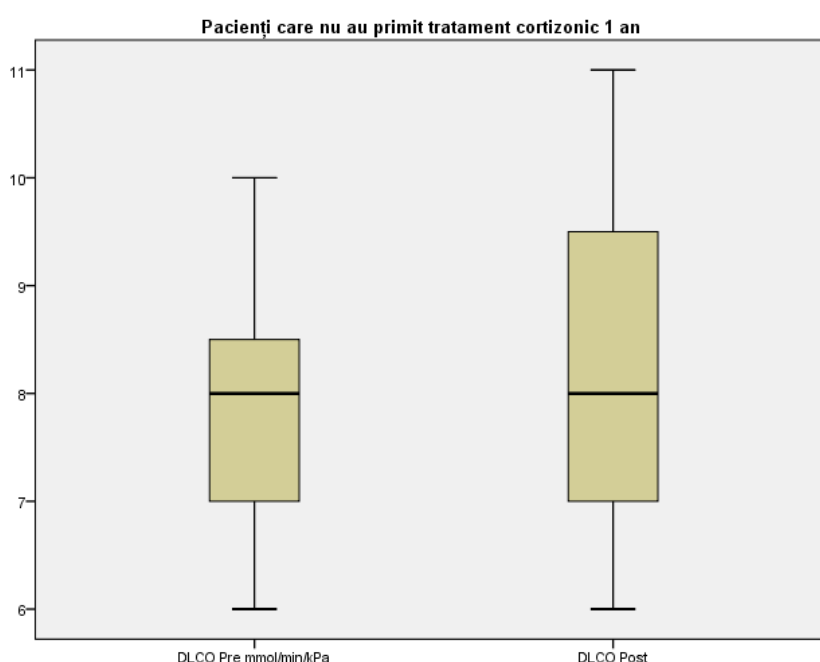


Figura 7.6. Valoarea medie a DLCO (mmol/min/kPa) inițială (T₀/Pre) și la controlul de 1 an (T₁₂/Post) la pacienții care nu au primit tratament cortizonic.

Datele din **Tabelul 7.6** și **Figura 7.6** reprezintă valoarea medie a DLCO (mmol/min/kPa) inițială și la controlul de 1 an la cei 31 de pacienți care nu au primit tratament cortizonic. Testul **Paired Samples Test** a comparat valorile inițială și la controlul de 1 an ale DLCO (mmol/min/kPa), rezultatele arătând diferențe ne semnificative statistic ($p=0.200$), astfel că valorile absolute ale DLCO nu s-au modificat semnificativ între momentul diagnosticului și cel al controlului de 1 an la pacienții care nu au primit tratament cortizonic.

8. CAZURI REPREZENTATIVE DE SARCOIDOZĂ ATIPICĂ

Caz clinic de sarcoidoză cu afectare multisistemică (pulmonară, splenică, ganglionară mediastinală și abdominală), cu debut atipic și afectare pleurală.

Se prezintă cazul unui pacient în vârstă de 43 de ani (D.N. 01.01.1972) fără antecedente personale patologice semnificative cunoscute, ce se adresează unui serviciu de Hematologie afirmând durere la nivelul hipocondrului stâng și apariția unei hiperemii faciale. Se efectuează examen CT toracic și abdominal ce decelează prezența unor opacități pulmonare micronodulare bilaterale, a unor adenopatii mediastinale și abdominale, cu splenomegalie importantă ce ridică suspiciunea unui limfom non-Hodgkin (fig.8.9 și 8.10).

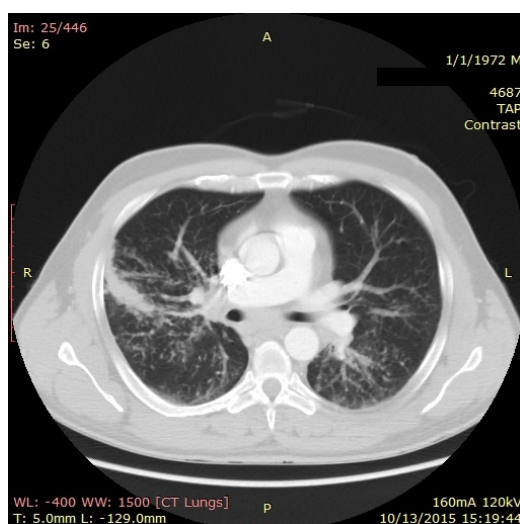


Fig. 8.9. Secțiune de CT toracic, fereastră de parenchim pulmonar: opacități pulmonare micronodulare bilaterale și adenopatii mediastinale.

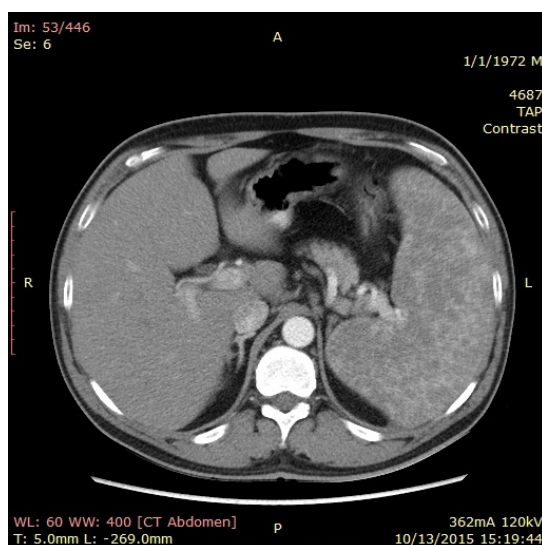


Fig. 8.10. Secțiune de CT abdominal: adenopatii abdominale și splenomegalie.

Se efectuează în Clinica de Hematologie biopsie osteo-medulară cu rezultatul de hiperplazie eritroblastică normoblastică, posibil de etiologie neoplazică. Splenomegalia importantă impune adresarea și transferul pacientului în Clinica de Chirurgie Generală a aceluiași Institut în vederea efectuării splenectomiei. Preoperator se efectuează consult pneumologic în alt centru decât Institutul nostru, consult ce exclude o infecție pulmonară activă cu *Mycobacterium tuberculosis* prin examen PCR din sputa pacientului.

Se intervine chirurgical și se practică splenectomie laparoscopică cu biopsie ganglionară din hilul splenic. Evoluția pacientului în prima zi post-operator este nefavorabilă, cu apariția febrei (39° C) și se decide efectuarea unui examen CT toraco-abdominal de control. Acesta indică prezența unor noi arii de condensare bilaterale cu revărsat pleural bilateral, în cantitate mai mare pe partea stângă (fig. 8.11 și 8.12).

Se decide drenajul pleural stâng prin minimă pleurotomie și inițierea tratamentului antibiotic cu spectru larg. Evoluția pacientului este favorabilă, cu remiterea febrei, scăderea treptată a drenajului pleural până la minim și suprimarea drenului toracic și remiterea elementelor pulmonare nou apărute cu substrat infecțios.

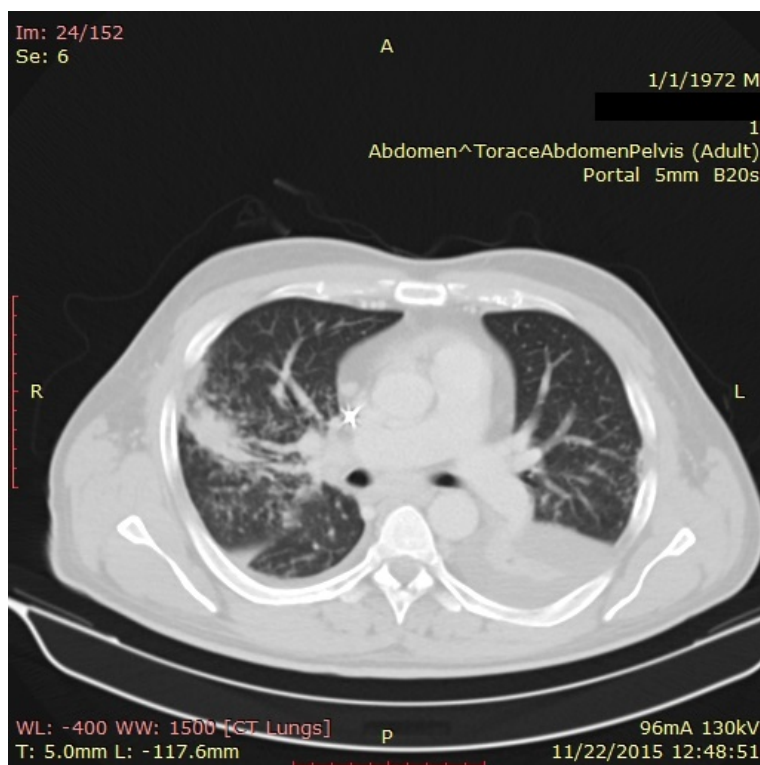


Fig. 8.11. Secțiune de CT toracic, fereastră de parenchim pulmonar: arii de condensare bilateral nou apărute cu revărsat pleural bilateral, în cantitate mai mare pe partea stângă și colapsul parenchimului pulmonar al lobului inferior stâng.

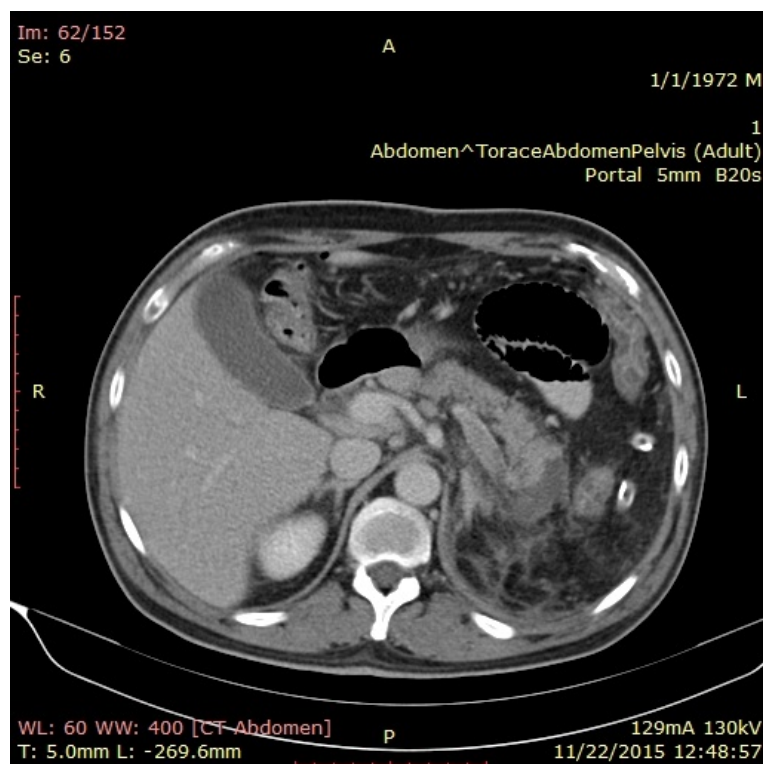


Fig. 8.12. Secțiune de CT abdominal: aspect normal postoperator al lojei splenice cu prezența unui dublu drenaj peritoneal.

Menționez ca pacientul a efectuat un examen CT toracic la circa 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală ce descrie remiterea ambelor revărsate pleurale, a condensărilor pulmonare bilaterale, evoluție favorabilă din punct de vedere chirurgical, neexistând colecții în loja splenică, dar cu persistența micronodulilor pulmonari și a adenopatiilor mediastinale și abdominale.

Rezultatul histopatologic al piesei de rezecție și a testelor imunohistochimice este de granulomatoză non-cazeificantă cu prezența CD68, CD4, CD8 și raport CD4/CD8 = 5,2, rezultat extrem de sugestiv pentru diagnosticul de sarcoidoză. Pentru excluderea cu certitudine a tuberculozei pulmonare se repetă examenul PCR din sputa pacientului cu rezultat repetat negativ pentru *Mycobacterium tuberculosis*.

Pacientul a fost îndrumat către Clinica noastră de Pneumologie la aproximativ 5 luni de la debutul simptomatologiei în vederea continuării investigațiilor specifice și inițierea tratamentului adecvat.

În Clinica noastră s-a efectuat examen fibrobronhoscopic cu lavaj bronhiolo-alveolar ce indică predominanța limfocitelor (49%), cu raport CD4/CD8 = 4,1 și cu o valoare serică a ACS de 67 U/ml. Testele funcționale respiratorii complexe au arătat o disfuncție ventilatorie restrictivă ușoară cu DLCO în limite normale iar la testul de mers de 6 minute nu s-a înregistrat o desaturare semnificativă.

Având în vedere afectarea multisistemică (pulmonară, splenică, ganglionară mediastinală și abdominală) s-a decis inițierea tratamentului cortico-steroid oral cu Medrol în doze de 32 mg/zi, cu scăderea progresivă a dozelor pe o perioadă de un an.

Monitorizarea terapeutică a pacientului s-a efectuat prin evaluări periodice clinice, paraclinice și imagistice. Examinările CT toraco-abdominale de control au arătat regresia semnificativă a opacităților pulmonare micronodulare și a dimensiunilor limfadenopatiilor mediastinale și abdominale la încheierea tratamentului (fig. 8.15 și 8.16). Pacientul a fost urmărit până în prezent, fără semne de recădere.

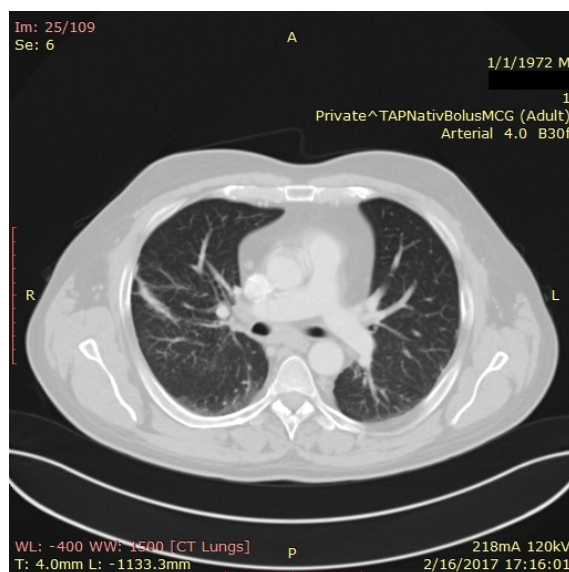


Fig. 8.15. Secțiune de CT toracic din februarie 2017, fereastră de parenchim pulmonar: rezoluția cvasi-completă a leziunilor pulmonare și normalizarea dimensiunilor ganglionare.

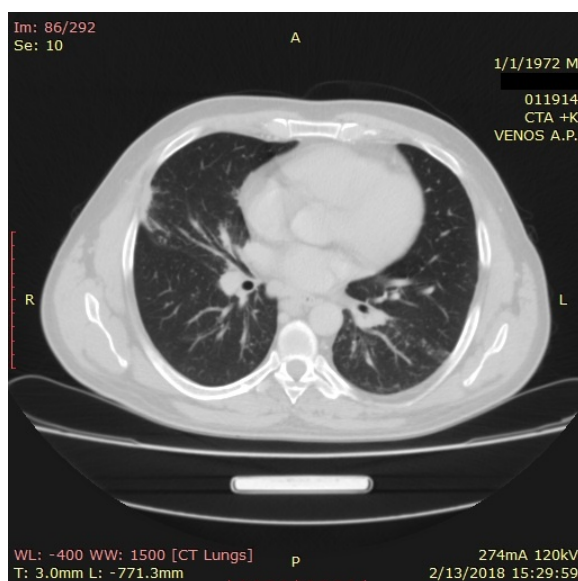


Fig. 8.16. Secțiune de CT toracic din februarie 2018, fereastră de parenchim pulmonar: rezoluția cvasi-completă a leziunilor pulmonare și normalizarea dimensiunilor ganglionare.

9. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Sarcoidoza se definește ca o afecțiune multisistemică caracterizată prin formarea de granuloame non-cazeificante, de cauza incertă, care afectează în mod obișnuit adulții tineri și se prezintă frecvent prin decelarea radiologică a unor adenopatii hilare bilaterale, infiltrate pulmonare, leziuni oculare și ale pielii.

Așa cum am mai punctat pe parcursul acestei teze, cazurile atipice de sarcoidoză sunte cele cu forme clinice înșelătoare, această patologie reprezentând o provocare diagnostică pentru pneumologi și cu atât mai mult pentru medicii din alte specialități medicale.

Trebuie reținut că sarcoidoza în sine este o boală rară, formele atipice de sarcoidoză fiind astfel cazuri și mai rare. Formele atipice de sarcoidoză au un tratament controversat și un diagnostic dificil de stabilit, ceea ce poate atrage întârzierea diagnosticului și a inițierii tratamentului corect.

Astfel, am făcut din formele atipice clinico-radiologice de sarcoidoză tema centrală a prezentei teze de doctorat. Pe parcursul anilor de studii doctorale am urmărit și documentat toate cazurile de sarcoidoză adresate Clinicii, din care am reținut doar cele de interes pentru studiul meu.

Obiectivul studiului este de a sublinia importanța stabilirii unui diagnostic de certitudine în formele atipice de sarcoidoză, deoarece această boală se poate confunda foarte ușor cu alte patologii benigne sau maligne. Este imperios necesară și stabilirea unui tratament ținut precum și urmărirea acestor pacienți pe o durată lungă de timp după încheierea tratamentului.

Acest studiu este singurul studiu din țară despre formele clinico-radiologice atipice de sarcoidoză. Au fost înrolați în studiu 65 de pacienți cu sarcoidoză care s-au prezentat în Institutul “Marius Nasta” pentru diagnostic sau evaluare, dintre care au fost încadrați cu forme atipice de sarcoidoză un număr de 17 pacienți.

Studiul demografic a arătat repartitia pe sexe, pe grupe de vârstă, distribuția funcției de tabagism, de antecedentele personale patologice cardio-metabolice, neoplazice, infecto-contagioase, respiratorii etc. Extrem de important este că marea majoritate a pacienților au fost simptomatici, atât cu simptomatologie generală, nespecifică, cât și cu simptomatologie respiratorie (legată de organul afectat), dar și cu simptomatologie legată de extensia

extrapulmonară a sarcoidozei, precum și alte semne și simptome care nu au putut fi încadrate în cele de mai sus.

Un capitol cu totul special care susține originalitatea și contribuția personală la studiul formelor clinice și radiologice atipice de sarcoidoză conține prezentări deosebite de cazuri. Acestea sunt atent documentate, sunt cazuri urmărite de la momentul diagnosticului până la cea mai recentă evaluare din Clinică. Sunt cazuri cu imagistică bogată, atât de CT-toracic la diagnostic, la reevaluări, la recăderi sau complicații, cât și imagini de microscopie din piesele de rezecție chirurgicală sau fotografii ale unor semne clinice corporeale. Cazurile sunt detaliate, sunt prezentate cele mai relevante aspecte, sunt discutate variantele de diagnostic diferențial și de atitudine terapeutică.

Definiția formelor atipice de sarcoidoză

Formele atipice de sarcoidoză sunt definite ca manifestări clinice necaracteristice ale bolii sau ca aspecte radiologice sugestive pentru altă patologie, diagnosticul final de sarcoidoză fiind practic o surpriză pentru medic. Toate cazurile de sarcoidoză atipică impun diagnostic histopatologic pentru eliminarea oricărui dubiu. Atitudinea terapeutică este aceeași cu formele tipice, practic neexistând diferențe de evoluție sau prognostic. Dar necunoașterea diagnosticului cert în formele atipice poate orienta greșit pacientul.

Considerații finale

1. Frecvența formelor clinice și radiologice atipice de sarcoidoză conform definiției enunțate mai sus a fost de 26% (17 cazuri din 65); una din explicațiile posibile fiind aceea că studiul s-a efectuat într-un centru universitar în care au fost îndrumați pacienți cu forme neobișnuite de sarcoidoză.

2. 60% dintre pacienții cu sarcoidoză studiați au avut modificări ale funcției pulmonare.

3. Corticoterapia orală a fost inițiată conform protocolului și 34 de cazuri (52%) au avut indicație de tratament.

4. Corticoterapia orală nu a influențat semnificativ în sens favorabil parametrii funcționali studiați, ci a avut efect mai mult pe versantul clinic.

5. În niciunul dintre cele două loturi studiate de pacienți cu forme tipice sau atipice de sarcoidoză care au urmat tratament corticosteroid oral nu s-au înregistrat cazuri de recidivă.

6. Imagistica atipică conform definiției de lucru a fost întâlnită la un număr de 6 pacienți (35%) din cei 17 pacienți cu forme atipice de sarcoidoză.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;160:736-755.
2. A. Noor and K. S. Knox, "Immunopathogenesis of sarcoidosis," *Clinics in Dermatology*, vol. 25, no. 3, pp. 250–258, 2007.
3. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : Suppl: 32: 56s-68s.
4. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases* 1979;60(4):215e21.
5. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *The American Review of Respiratory Disease* 1973;107(4):609e14.
6. Zar HJ, Cole RP. Bullous emphysema occurring in pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1995;62:290–293.
7. Karden KA, Barthakur A. "Cavitary" lesions in sarcoidosis. *Chest* 1959;35:607–614.
8. João Abecasis, Mariana Castro, Regina Ribeiras, Victor Gil. Rare presentation of sarcoidosis: Multimodal imaging diagnosis of cardiac involvement. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(12):957.e1---957.e6.
9. Wing Lung Alvin So, Thomas G. Hardy, and PenelopeMcKelvie. Atypical Clinical Presentation of Isolated ExtraocularMuscle Sarcoid. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Ophthalmological Medicine Volume 2012.
10. M. Giovinale, C. Fonnesu, A. Soriano, C. Cerquaglia, V. Curigliano, E. Verrecchia, G. de Socio, G. Gasbarrini, R. Manna. Atypical sarcoidosis: case reports and review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13(Suppl 1): 37-44.
11. Besir Kesici, Ahmet Burak Toros, Levent Bayraktar, and Adem Dervisoglu. Sarcoidosis Incidentally Diagnosed: A Case Report. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Pulmonology Volume 2014.
12. Hamper UM, Fishman EK, Khouri NF, Johns CJ, Wang KP, Siegelman SS. Typical and atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:928- 936.

Lucrările științifice publicate

Articole publicate in extenso în reviste indexate în baze de date internaționale (BDI)

1. **Raluca Guteanu**, Ionela Belaconi, Alina Croitoru, Andrei Cristian Bobocea, Miron Alexandru Bogdan. *Pulmonary and splenic sarcoidosis with atypical onset*. Pneumologia 2018;67(1):28-31.

Rezumat:

Sarcoidoza este o afecțiune multisistemică ce poate mima alte patologii cu afectare multiorganică, ridică dificultăți de diagnostic diferențial și întârzie diagnosticului de certitudine. Sarcoidoza poate îmbrăca forme atipice clinice și radiologice, și se confundă cel mai adesea cu tuberculoza sau diverse neoplazii.

Autorii prezintă cazul unui bărbat de 46 ani, care a fost supus unei intervenții chirurgicale pentru suspiciunea de limfom, dar examenul histopatologic a pus diagnosticul de sarcoidoză.

Evoluția pacientului pe parcursul unui an de tratament cu metilprednisolon a fost favorabilă, cu regresia semnificativă a modificărilor interstițiale pulmonare și a adenopatiilor mediastinale și abdominale, ACS convertit la normal, staționar din punct de vedere funcțional respirator.

Particularitatea cazului o reprezintă debutul fără simptomatologie respiratorie, deși era prezentă afectarea interstițială pulmonară, mai mult necesitând splenectomie pentru confirmarea diagnosticului.

Cuvinte cheie: sarcoidoză atipică, limfom, splenectomie.

2. **Raluca Guteanu**, Andrei Cristian Bobocea, Mihai Dumitrescu, Bogdan Alexandru Miron. *The role of mediastinoscopy for diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathies*. J Clin Invest Surg. 2017;2(2):120-125.

Rezumat:

Mediastinoscopy is a diagnostic and/or therapeutic procedure through which it is realized visualization of the mediastinum contents, most times ending with a biopsy. Such

procedure is often used in lung cancer for staging of the lymph nodes, or for a diagnosing purpose in several affections related to mediastinum (lymphoma or sarcoidosis).

Morbidity is fairly low (0.2-0.5%), being encountered left recurrent laryngeal nerve injury, bleeding and pneumothorax.

Contraindications are represented by previous mediastinoscopy, oncologic treatments (chemotherapy/ radiotherapy, due to development of mediastinal adhesions and fibrosis), or severe limitations in hyperextension of the neck (cervical arthritis, cutaneous tracheostomy).

This paper presents the most important advantages and utility of mediastinoscopy, which proved during a long period of time to be safe, accurate and cost effective thoracic surgery technique. It minimizes the period of hospitalization and allows appropriate treatment to be immediately commenced upon diagnosis.

Although there are a number of known complications of mediastinoscopy, it remains the ultimate diagnostic investigation for paratracheal and retrovascular enlarged mediastinal lymphnodes in centers where endo-bronchial ultrasound is absent or video assisted thoracoscopic surgery is not possible.

Keywords: mediastinoscopy, isolated mediastinal lymphadenopathy.

3. **Raluca Guteanu**, Ionela Belaconi, Miron Alexandru Bogdan, Andrei Cristian Boboce. *Intrathoracic sarcoidosis: atypical radiological forms found in clinical practice*. Archives of the Balkan Medical Union 2017;52(3):323-327.

Rezumat:

Sarcoidosis is a multisystemic chronic inflammatory disease characterized by noncaseous epithelioid cell granulomas. Involvement of the lung and of bilateral hilar and mediastinal lymph nodes is most common. Atypical patterns include unilateral lymphadenopathy, that can be seen in unusual locations or may become calcified. The most frequent parenchymal pattern of sarcoidosis is a bilateral perilymphatic symmetric distribution of micronodular lesions. Miliary opacities or ill-defined irregular opacities, without air bronchograms, which develop cavitation, with satellite nodules are seen in other granulomatous diseases and neoplasms. Occasionally, parenchymal lesions coalesce, forming multiple well-defined macronodules mimicking a metastatic process.

Stenosis or compression of bronchi may result from endobronchial granulomas, resulting in obstruction and atelectasis. Pleural involvement is rare including pleural effusion, pneumothorax, pleural thickening or calcifications.

Thoracic sarcoidosis manifests with various patterns. Atypical manifestations of sarcoidosis may require an extensive differential diagnosis that encloses tuberculosis, silicosis, pneumoconiosis, malignancies, lymphoma, and any other causes of chronic pulmonary infiltrates.

Key words: sarcoidosis, atypical forms, mediastinal lymph nodes.

Lucrări publicate în volume de rezumate:

1. **Raluca Geamalinga**, Ionela Belaconi, Claudia Toma, Dragos Zaharia, Tudor Constantinescu, Alina Croitoru, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Miron Bogdan. *Sarcoidoza la o pacientă cu astm – caz clinic*. Prima Conferință de Pneumopatii Interstițiale Difuze, 2015.

2. **Raluca Geamalinga**, Ionela Belaconi, Claudia Toma, Mariana Preda, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Alina Croitoru, Miron Bogdan. *Delayed diagnosis of sarcoidosis in patient with astma-like symptoms*. CHEST 2014, Volume 145, Issue 3, p. 227A.

3. **Raluca Geamalinga**, Ionela Belaconi, Dragoș Zaharia, Tudor Constantinescu, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Claudia Toma, Miron Alexandru Bogdan. *Sarcoidoza - surpriză diagnostică, analiză cazuri clinice*. Conferința medicilor rezidenți pneumologi 2013.

4. **Raluca Geamalinga**, Dragoș Zaharia, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Miron Alexandru Bogdan. *Sarcoidoza: provocare diagnostică și terapeutică*. Congresul Național de Pneumologie 2010.