

САРКОИДОЗА – ОЧАКВАНА ДИАГНОЗА ИЛИ ИЗНЕНАДА?

Дарина Иванова, Боян Балев

*Клиника по образна диагностика,
УМБАЛ „Света Марина”, Медицински
университет - Варна*

РЕЗЮМЕ

Саркоидозата е мултисистемно възпалително заболяване с неясна етиология. Негова основна характеристика е формирането на неказеифициращи епителоидоклетъчни грануломи в засегнатите органи.

Заболяването има системен характер, но в 90% от случаите са ангажирани интраторакалните органи. Въпреки че рентгенографията на гръдната клетка традиционно е първият метод на изследване, КТ и особено HRCT са много по-чувствителни при откриването на интраторакалните лимфни възли (ЛВ), както и на дискретните промени в белодробния паренхим.

Моделите на пулмонално засягане при саркоидоза са разнообразни. За поставяне на ранна диагноза и намаляване на свързаните с болестта усложнения и смъртност, както и за точната медицинска експертиза, е необходимо добро познаване както на типичните, така и на атипичните клиничко-рентгенологични белези.

Целта на настоящото изложение е да анализира и демонстрира типичните и атипични КТ прояви на саркоидозата при 20 пациенти с хистологично доказана диагноза, като ги подкрепи и с кратък обзор на наличната по въпроса литература.

Ключови думи: саркоидоза, образна диагностика, HRCT находки

ВЪВЕДЕНИЕ

Саркоидозата е имунно медирано, мултисистемно грануломатозно заболяване с неясна етиология и много различна клинична проява. Отличителна хистологична характеристика е наличието на неказеифициращи епителоидоклетъчни грануломи във всички засегнати органи. Рентгенологичната изява е много пъстра, като най-често е налице двустранна хилусна лимфаденопатия, последвана по честота от интерстициални белодробни промени с предимно перибронховаскуларно и перилимфатично разпространение. Най-честите клинични симптоми са респираторните (кашлица,

SARCOIDOSIS – POSSIBLE DIAGNOSIS OR UTTER SURPRISE?

Darina Ivanova, Boyan Balev

*Department of imaging diagnostics, St. Marina
University hospital, Medical University of Varna*

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystemic inflammatory disorder with unknown etiology. Its main characteristic is the formation of noncaseous epithelioid cell granulomas in the affected organs.

It is a systemic disease, but thoracic involvement is present in over 90% of cases. Although chest radiography is often the first method of choice in patients with pulmonary involvement, computed tomography (CT) and high resolution CT (HRCT) in particular are more sensitive for the detection of thoracic adenopathy and subtle changes in lung parenchyma.

Pulmonary sarcoidosis may manifest with various radiologic patterns. To achieve a timely diagnosis and help reduce associated morbidity and mortality, it is essential to recognize both the typical and the atypical clinico-radiological manifestations of the disease.

The aim of this presentation is to analyze and demonstrate both the typical and atypical CT changes found in 20 patients with histologically proven sarcoidosis. The presented data will also be supported by a brief review of literature.

Keywords: sarcoidosis, imaging, HRCT findings,

INTRODUCTION

Sarcoidosis is an immune-mediated multisystemic granulomatous disease. The etiology is still unclear and the clinical presentation is very variable. Formation of noncaseous epithelioid cell granulomas in the affected organs is the histological hallmark of the disease. The imaging findings are diverse – bilateral hilar lymphadenopathy being the most common of them, followed by pulmonary interstitial changes with peribronchovascular and perilymphatic distribution. The most common clinical symptoms are from the respiratory system (cough, dyspnea, bronchial hyperreactivity), accompanied by fatigue, weight loss and night sweats. However, half of all patients are asymptomatic (1, 3, 8, 9). The course of the disease is also variable with almost 2/3 of the patients being stable or in remission. About 20% progress to terminal pulmonary fibrosis and only

задух, бронхиална хиперреактивност) заедно с обща отпадналост, загуба на тегло, нощни изпотявания. Около 50% от пациентите, обаче са асимптомни при поставяне на диагнозата (1, 3, 8, 9). Протичането на болестта също е много вариабилно. Почти 2/3 от пациентите остават стабилни или минават в ремисия. Около 20% прогресират до необратима белодробна фиброза и само около 5% умират от сракоидоза (1, 3). Прогнозата е силно зависима от стадия при диагностициране на заболяването, като се влошава с нарастване на стадия. По-неблагоприятна прогноза имат пациентите с късно начало (след 40 г.), тези от негроидната раса, както и такива с наличие на хиперкалциемия, спленомегалия и костно засягане (3, 10). С благоприятна прогноза са свързани ранният стадий и синдромът на Льофгрен (билатерална хилусна лимфаденопатия, температура, еритема нодозум, полиартрит) (1, 3, 8).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направи се ретроспективен анализ на КТ изследвания, проведени при 20 пациента с хистологично потвърдена диагноза саркоидоза, за периода м. януари 2009 – м. януари 2013 г. 9 (45%) от всички пациенти са мъже и 11 (55%) са жени. Средната възраст при провеждането на инициалното КТ изследване е 53.1 г., като най-младият пациент е на 25 г., а най-възрастният на 63 г. Общо проведените за този период КТ изследвания са 55 – средно по 2.75 изследвания на пациент. От тях 31 (56.4%) са проведени по HRCT протокол, 23 (41.8%) са по стандартен протокол за изследване на гръдна клетка (с дебелина на среза 5 мм) и в 1 (1.8%) случай са използвани образи от проведено ПЕТ/КТ изследване.

Проследяваните промени са изложени в табл.1 като се отчита наличието им при всеки пациент, без да се взема под внимание в кое точно от неговите изследвания се появяват.

РЕЗУЛТАТИ

Най-често срещаните интрапаренхимни промени при изследваните пациенти са микронодули с преилимфатично и перибронховаскуларно разпределение, като се откриват в 80% от изследванията (фиг. 1). В най-голям процент от случаите микронодулерните промени се установяват в дясно средно белодробно поле - 20.25%, следвани от горно дясно и средно ляво белодробно поле с по около 19%, горно ляво белодробно поле с 16.45% и двете долни

5% die of sarcoidosis (1, 3). The final prognosis is heavily dependent on the stage of the disease and worsens with the higher stages. Unfavorable prognosis have patients with late onset of the disease (after 40 yr), those from the negroid race and those having hyperpotassiemia, splenomegalia and bone involvement (3, 10). More favorable prognosis have patients in the early stages and those with Lofgren syndrome (bilateral hilar lymphadenopathy, fever, erythema nodosum and polyarthritis) (1, 3, 8).

MATERIALS AND METHODS

Retrospective analysis of the CT findings in 20 patients with histologically proven sarcoidosis was done. The CT examinations were performed between January 2009 and January 2013. 9 of all patients were male (45%) and 11 (55%) female. The median age at which the initial CT was performed was 53.1 yrs, the youngest patient being 25 yr old and the oldest 63yr. 55 CT examinations were performed for that period – on the average 2.75 per patient. Of those 31 (56.4%) were HRCT, 23 (41.8%) performed with the standard protocol (5mm slice) and in 1 patient (1.8%) – images from PET/CT were used.

The analyzed findings are listed in table 1.

RESULTS

The most common parenchymal changes amongst our patients were perilymphatic and peribronchovascular micronodules. Those were found in 80% of all examinations (Fig.1). Most commonly the micronodules were found in the right middle lung field – 20.25%, followed by upper right and middle left lung fields – each with about 19%, upper left lung field – 16.45% and both lower lung fields – with 12.66% each. 5 patients (25%) had parenchymal masses and areas of consolidation (Fig.2 and Fig.3). Some form of fibrotic changes was found in 75% of the cases. Its distribution was predominantly in the upper and middle lung fields.

The lymph nodes (LN) were grouped according to the IASLC Lymph node map. The analysis of the pattern of involvement of the LNs revealed that the most commonly involved LNs were from group 5 – 95% of the cases (Fig.4). 90% of all patients had groups 4R, 7 and 10R involved. The distribution of all LN groups are shown in Table 1.

Only one patient had pleural effusion. Subpleural reticular changes were present in 80% of the cases and subpleural nodules in 50%.

One patient had extrathoracic involvement (5%) with liver and spleen both involved. (Fig 5 and fig 6).

Таблица 1

Findings		Absolute number patients	%
1. Pleural effusion		1	5%
2. Pleural thickening		4	20%
3. Subpleural reticular changes		16	80%
4. Subpleural nodular changes		10	50%
5. Distribution of interstitial nodules	Upper right	15	75%
	Upper left	13	65%
	Middle right	16	80%
	Middle left	15	75%
	Lower right	10	50%
	Lower left	10	50%
	Perilymphatic	all	100%
	Centrilobular	0	0%
6. Parenchymal consolidations and masses		5	25%
7. Fibrosis	Subtle	9	45%
	Moderately prominent	8	40%
	Rough and prominent	0	0%
8. LN -groups	1	1	5%
	2R	12	60%
	2L	5	25%
	3a	5	25%
	3p	2	10%
	4R	18	90%
	4L	12	60%
	5	19	95%
	6	15	75%
	7	18	90%
	8	11	55%
	9	0	0%
	10R	18	90%
	10L	15	75%
	Internal mamary	3	15%
	Pericardial	1	5%
	Axillary	3	15%
Subdiaphragmatic	2	10%	
Calcifications	2	10%	
9. Extrathoracic involvement	Liver	1	5%
	Spleen	1	5%

белодробни полета с по 12.66%. При 5 от пациентите (25%) се установява наличие на паренхимни маси и зони на консолидации на паренхимата (фиг.2 и 3). При 75% от пациентите се открива някаква форма на фиброзни изменения, отново с предилекция към горно и средно белодробно поле.

Групирането на различните ЛВ е базирано на IASLC Lymph node map. Анализът на модела на ангажирането им показва, че най-често се засягат ЛВ от 5 група – в 95% от случаите (фиг. 4). В 90% от всички пациенти е налично засягане на 4R,7 и 10R групи. Процентното отношение между различните групи е представено в таблица 1.

Само при един от пациентите се открива плеврален излив. Субплеврални промени под формата на ретикули са налични при 80% от случаите, а като нодули - при 50%.

Един е пациентът с екстраторакално засягане (5%), като при него са ангажирани както слезката, така и черния дроб (фиг. 5 и 6).

ОБСЪЖДАНЕ

Саркоидозата е мултисистемно заболяване с неясна етиология, в чиято патогенеза стои имунно медирана реакция с участието на активирани алвеоларни макрофаги и Т лимфоцити. Честотата на заболяването е различна в различните географски райони като варира между 1 и 40 на 100 000 случая (1, 3). Най-често засяга възрастни между 20 и 40 години, с малко по-голяма честота на засягане на женския пол (М:Ж = 1:3) (1, 3, 8). Стадирането и определянето на прогнозата все още се основават на разработената от Силцбах (Siltzbach) преди повече от 40 години система. Последната е базирана на рентгеновите находки и има голяма прогностична стойност (1, 3-7, 11). Като заболяване се разделя на 5 стадия – от 0 до 4. Релативно най-голям е процентът на пациентите в 1-ви стадий при поставяне на диагнозата – около 50%, 25-30% са във втори стадий, 10-12% в 3-ти, 5-10% в 0-ев и около 5 % в 4-ти. Прогнозата се влошава с преминаването от 0-ев към 4-ти стадий (3, 5). Въпреки че КТ и HRCT играят важна роля в оценката на медиастиналната лимфаденопатия и промените в белодробния паренхим (особено съвсем дискретните такива) все още не съществува единна система за КТ стадиране и прогноза на заболяването.

Диагнозата саркоидоза се поставя при:

1. съвместимост на клиничната и рентгенологична картина,
2. наличие на неказеифициращи епителоидо-

DISCUSSION

Sarcoidosis is a multisystemic disease with unknown etiology. Its pathogenesis is based on immune-mediated reaction with the participation of activated alveolar macrophages and T lymphocyte. The incidence is variable in the different geographic areas, varying between 1 and 40 per 100 000 (1, 3). Most commonly it affects adults between 20 and 40 yrs, being a little more common in females (M/F = 1/3) (1, 3, 8).

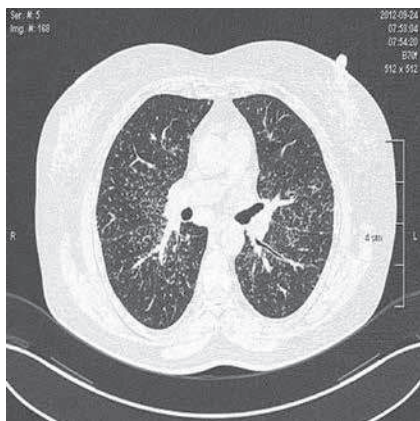
Staging and final prognosis are still based on the system developed more than 40 years ago by Siltzbach. The system is based on the radiographic changes and its prognostic value is high (1, 3-7, 11). The stages are 5 – from 0 to 4. About 50% of the patients are in stage 1 when diagnosed, 25-30% are in the stage 2, 10% in 3, 5-10% in stage 0 and 5% in stage 4. The prognosis worsens when going from stage 0 to stage 4 (3, 5). Despite the fact that CT and HRCT play an important role in the assessment of mediastinal lymph nodes and subtle parenchymal changes, there is still no unified CT staging and prognosis system.

Sarcoidosis is diagnosed when:

1. there are compatible clinical and imaging findings;
2. noncaseous epithelioid cell granulomas are present in histological specimens and
3. there is negative microbiology for other microorganisms causing granulomatous diseases. If histological verification is not possible, 1. and 3. are considered enough (1, 11).

The radiographic changes of intrathoracic sarcoidosis are variable and can broadly be divided into two groups – typical and atypical.

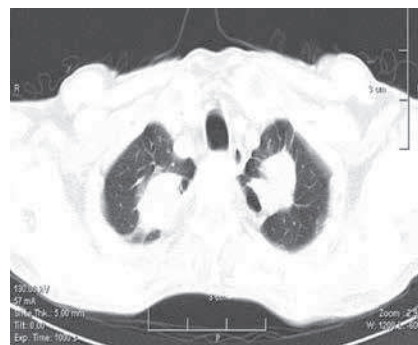
The typical sarcoid- involved LN are well defined, bilateral and symmetrical, located in the right hilum and right paratracheally. (3-4-7). Frequently affected are also the subcarinal LN and those in the aorto-pulmonary window. Isolated, unilateral hilar lymphadenopathy (usually right sided) is seen in less than 5 % of the patients, usually over the age of 50. Other atypical for sarcoidosis LN locations include internal mammary group, paravertebral and retrocrural LN (Fig.7). In all cases with atypical LN involved the differential diagnosis should be widened and diseases like lymphoma, TB and metastasis included. Calcifications in the affected LN are also seen, the longer the duration of the diseases the higher the possibility of calcifications (1, 3). The calcifications can be variable in appearance – punctiform, amorphous, popcorn type or egg shell type. All of them are indistinguishable from those in other diseases.



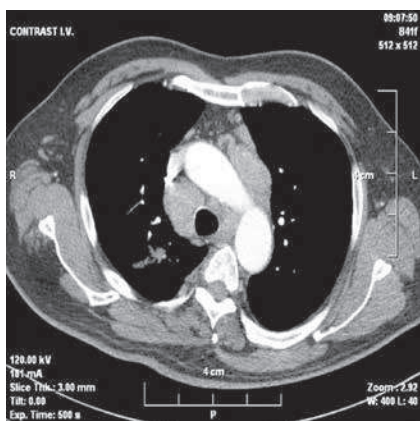
Фиг. 1



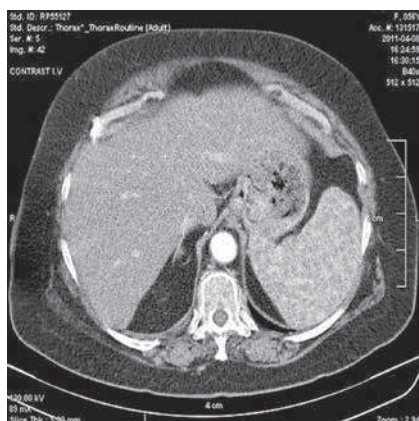
Фиг. 2



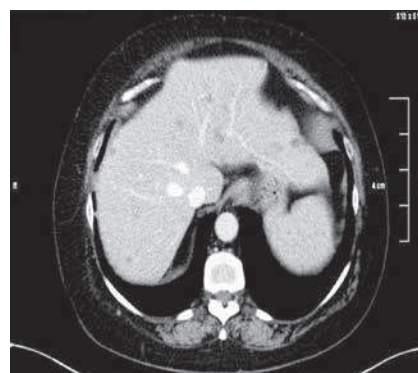
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

клетъчни грануломи в биопсичния материал и 3. негативен резултат от посявките за причиняващи грануломатозни заболявания микроорганизми, като при невъзможност за вземане на хистологичен материал 1. и 3. са достатъчни (1, 11).

Рентгеновата картина на интраторакалната саркоидоза е твърде вариабилна и затова най-общо промените могат да се разделят на две групи – типични и атипични.

Типичното засягане на интраторакалните ЛВ се представя с добре отграничени, двустранни, симетрично увеличени хилусни ЛВ, както и десни паратрахеални ЛВ (3, 4-7). Относително често е засягането на субкариналните ЛВ и тези разположени в Ао-пулмоналния прозорец. Изолираната едностранна хилусна лимфаденомегалия (обикновено десностранна) се среща в под 5% от пациентите, обикновено на възраст над 50г. Други атипични форми на ангажиране включват засягане на вътрешните

The typical parenchymal changes in sarcoidosis are nodules and micronodules. On HRCT those are well defined and round, measuring 2-4mm (2-10mm), usually bilateral and symmetrical in location, affecting predominantly the upper and middle lung fields. The micronodules are perilymphatic in distribution and are found peribronchovascularly, subpleurally and around the interlobar fissures (Fig 8), making them appear irregular. The micronodules can mimic lymphangitic carcinomatosis, hematogenous metastasis, miliary TB.

Other common and typical parenchymal changes are areas of consolidation bilaterally and predominantly perihilar. Those originated from multiple coalescing micronodules. Air bronchogram may or may not be present.

The micronodules can coalesce and form larger masses in 15-20 % of cases (3, 4-7). Those are usually not well defined and in their periphery tiny satellite nodules can be found – this is the so called galaxy sign (Fig 9). Another relatively new HRCT

мамари, параверетебралните и ретрокурални ЛВ (фиг. 7). Във всички случаи с атипично ангажиране на медиастналните и хилусни ЛВ се налага значително разширяване на диференциалната диагноза, вкл. на заболявания като лимфом, ТБ и метастази. Възможно е и калциране на засегнатите ЛВ, като колкото по-продължително е заболяването толкова по-голяма е вероятността да се открият калцификати (1, 3). Калцификатите могат да бъдат аморфни, точковидни, тип пуканка или яйчена черупка, като всички са неразличими от вкалцявания при други заболявания.

Типичните паренхимни промени при саркоидоза се представят с нодули. На HRCT последните са добре отграничени, с размер около 2-4мм (2-10мм), окръглени, обикновено с двустранно симетрично разпространение, със засягане предимно, но не задължително на горните и средни белодробни полета. Микронодулите са с перилимфатично разпространение като се откриват перибронховаскуларно и субплеврално и по интерлобарните септи (фиг. 8), като им придават лобулиран изглед. Този вид на нодулите могат да имитират карциноматозен лимфангит, хематогенни метастази, милиарни инфекции.

Други често срещани и типични паренхимни изменения са двустранните, перихилерни зони на консолидиран паренхим, образувани в следствие сливане на множество нодулерни лезии. Въздушна бронхограма може да е налична или да липсва.

В 15-25% от случаите микронодулите се сливат и оформят по-големи лезии. (3, 4-7), които обикновено са недобре отграничени и в периферията им се откриват малки сателитни нодули- т.нар. galaxy sign (фиг. 9). Един нов симптом, описан при HRCT на саркоидоза е т.нар sarcoid cluster sign (фиг. 10), който представлява множество микронодули разположени около лимфен съд. Понякога се оформят и големи, алвеоларни лезии с размери над 5мм (между 1 и 4 см), с неправилни и воалирани очертания, разположение парахилерно или в периферията. Тези изменения се означават като алвеоларна саркоидоза.

Промени тип „матово стъкло“ се откриват при около 40% от случаите, като отново са резултат от сливане на множество микронодули и/или фиброзни промени.

Много рядко при пациенти със саркоидоза се открива солитарна нодулерна лезия, както и некроза и кавитиране (под 1%) (7).

sign described in patients with sarcoidosis is the sarcoid cluster sign (Fig 10). It represents multiple micronodules located around a tiny lymphatic vessel. The sarcoid cluster sign is most often seen in younger patients and in the periphery of the lung (12). Sometimes larger alveolar lesions measuring more than 5mm (between 1 and 4cm) with indistinct and irregular borders are formed, located around the hili or in the periphery of the lung. Those types of changes are termed alveolar sarcoidosis.

Ground glass opacities are found in 40% of cases again resulting from coalescing nodules and/or fibrotic changes.

Rarely patients with sarcoidosis present with solitary pulmonary nodule, necrotising and cavitating lesions (less than 1%) (7).

Fibrotic changes are rather frequent, especially in the end stage. They affect predominantly upper and middle lung fields with architectural distortion, septal lines, honeycombing and traction bronchiectasis. Bullous and emphysematous changes can also be found, sometimes even complicated by a mycetoma. Another even rarer complication is pneumothorax, which usually presents late in the course of the disease.

In some patients airway involvement is present. On HRCT it presents as areas of air trapping and mosaic attenuation.

Pleural involvement is rare and presents with pleural effusion, which is usually minimal and resorbs for 2-3 months (3, 7).

CONCLUSION

Sarcoidosis is a real diagnostic challenge due to the great variety of the clinical and radiological symptoms. The knowledge of all possible changes and the use of the proper modality to demonstrate them is crucial for the diagnosis. HRCT is the main method of choice for the detection of the subtle interstitial parenchymal changes and the assessment of mediastinal lymphadenopathy. To diagnose sarcoidosis the radiologist should break the stereotype that parenchymal nodules equal metastasis and LN are either lymphoma or metastasis. And this is a real victory.

Address for correspondence:

Darina Ivanova, MD

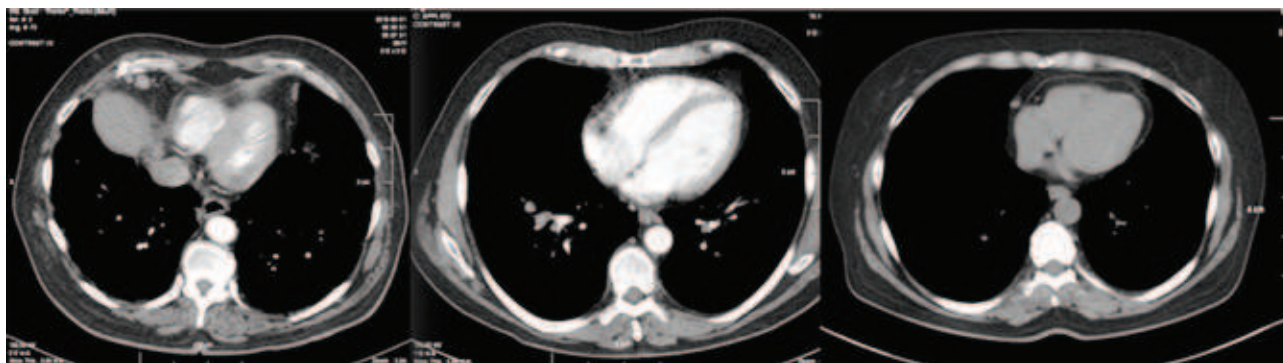
1 Hristo Smirnski Str

Varna 9000

St. Marina University hospital,

Department of diagnostic imaging.

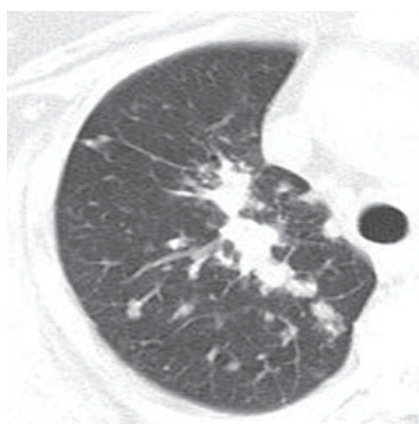
e-mail: dari.ivanova@gmail.com



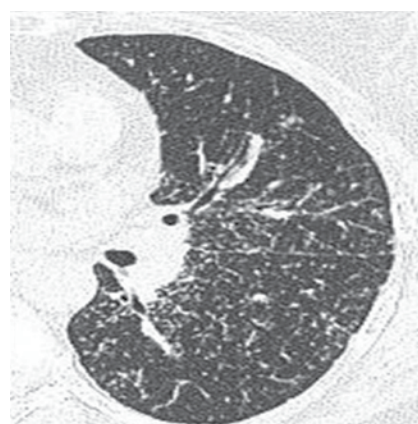
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

Фиброзните промени са чести в крайните стадии, като се засягат предимно горните и средни белодробни полета със загуба на обем, нарушена архитектура, септални уплътнения, зони на промени по типа на „пчелна пита“ както и тракционни бронхиектазии. Откриват се също и були и емфизематозни зони. В тях, като усложнение може да се оформи мицетом. Друго още по-рядко възникващо усложнение е пневмотораксът, който възниква късно в хода на болестта.

В някои от случаите е възможно засягане и на въздухоносните пътища, видно на HRCT като зони на air trapping и мозайчна атенуация.

В редки случаи е налично и засягане на плеврата с оформяне на плеврален излив (3, 7), който е минимален и се резорбира за около 2-3 месеца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоидозата представлява особено голямо диагностично предизвикателство поради голямото разнообразие на клиничните и образни характеристики. От изключителна важност е

познаването на всички възможни възникващи изменения. Образният симптомокомплекс на саркоидозата е изграден от типично съчетание на нетипични белези. Необходимо е и използването на подходящ метод за доказване на промените, като в настоящия момент HRCT се е доказал като водещ метод за оценка на фините интерстициални паренхимни промени, както и за оценка на придружаващата лимфаденопатия. Диагностицирането на саркоидозата е малка победа за рентгенолога, разчупил изградените рутинни стереотипи: нодулерни лезии=метастази, л.в.=лимфом/метс.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Дарина Иванова
Бул. „Христо Смирненски” 1
Варна 9000
УМБАЛ ”Света Марина”,
Клиника по образна диагностика
E-mail: dari.ivanova@gmail.com

REFERENCES

1. Wolfgang Dahnert, M.D, Radiology Review Manual 7th edition,.
2. Галина Кирова, Образна диагностика на заболяванията на гръдния кош 2005
3. Criado E., Sanchez M., Ramirez J et al., Pulmonary Sarcoidosis: Typical and Atypical Manifestations at High-Resolution CT with Pathologic Correlation, October 2010 RadioGraphics,30, 1567-1586.
4. Verschakelen J.A., Sarcoidosis: imaging features, Eur Respir Mon, 2005, 32, 265–283
5. Mafía J, Teirstein A.S, Mendelson D.S. et al., Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis, Thorax 1995;50:1264-1266
6. Abehsera M, Valeyre D, Grenier Ph. et al., Sarcoidosis with Pulmonary Fibrosis: CT Patterns and Correlation with Pulmonary Function
7. Park H.J., Jung J.I., Chung M.H. et al., Typical and Atypical Manifestations of Intrathoracic Sarcoidosis, Korean J Radiol 2009;10:623-631
8. van de Laap M., Schäfer V., Schett G., Eular On-line Course on Rheumatic Diseases – module n°10
9. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al., . Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1885–188
10. Neville E, Walker AN, James DG, . Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. Q J Med 1983;52(208):525–533.
11. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(2):736–755.
12. Herráez Ortega I1, Alonso Orcajo N, López González L, The "sarcoid cluster sign". A new sign in high resolution chest CT., Radiologia. 2009 Sep-Oct;51(5):495-9. doi: 10.1016/j.rx.2009.05.003. Epub 2009 Sep 10