

# Sarcoidosi: una malattia enigmatica dai molteplici aspetti

La sarcoidosi è un'affezione granulomatosa sistemica che si manifesta prevalentemente a carico del polmone ma che può interessare anche tutti gli altri organi. L'eziologia è sconosciuta ("immune dysregulation") e gioca un ruolo importante la predisposizione genetica. Il quadro clinico è difficile da cogliere, variabile da un soggetto all'altro; pertanto è importante che ci sia una stretta collaborazione tra il medico di famiglia e gli specialisti

a cura di: **Pasquale De Luca**<sup>1</sup>

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**<sup>2</sup>, **Laura Bergantino**<sup>3</sup>, **Vittoria Costa**<sup>3</sup>, **Alessandra De Serio**<sup>3</sup>, **Stefano Notarangelo**<sup>3</sup>, **Anna Rita Tusino**<sup>3</sup>, **Simone Sorangelo**<sup>4</sup>, **Angelo Benvenuto**<sup>1</sup>, **Paride Morlino**<sup>3</sup>

## CASO CLINICO

Paziente di 44 anni, si ricovera per starnutazione, rinorrea e lacrimazione oculare. Vaccinato con tre dosi SARS-CoV-2. Riferisce esposizione a polveri sottili, polveri di farina, cenere e fumi prodotti dalla combustione di legna, ha lavorato come muratore e come fornaio (professione attuale). Ex forte fumatore da circa 8 mesi, uso occasionale di cannabis e di sostanze stupefacenti (cocaina). Assume un bicchiere di birra/die. La HRCT torace (*figura 1*) eseguita in regime di ricovero, documentava diffuso ispessimento dell'interstizio con micronoduli centrolobulari e risparmio delle regioni periferiche

mantellari e submantellari, a formare un'alterazione a vetro smerigliato. FBS: aspirazione di scarse secrezioni mucose; dopo toilette, evidenza di lumi bronchiali esplorabili pervi, di calibro regolare, rivestiti da mucosa sottile; eseguito BAL selettivo del lobo medio per studio delle sottopopolazioni linfocitarie e citospin: macrofagi 25.0% (v.n. 86-94), linfociti 60.0% (v.n. 4-10), neutrofili 14% (v.n. fino a 2), eosinofili 1%, CD4/CD8: 2.4; inviati campioni per esame colturale e germi comuni (positività per *Klebsiella pneumoniae*, trattata con beneficio con betalattamici e aminoglicosidi) e cito-oncologico (negativo). Ecocardiogramma: nei limiti della norma. Curva flusso-volume: nei limiti della norma. DLCO: apnea non mantenuta. Test del cammino: desaturazione ossiemoglobinica significativa al 2° min. (da 95% a 88%). Agli esami ematochimici si segnalava: FR 48.9 UI/ml (v.n. 0-20), IgE 74.1 (v.n. 0-150), VES 23, PCR 13.9, TPA 124.2 (nella norma gli altri markers neoplastici), pannello immunologico negativo. Dimesso con diagno-

si di "Insufficienza respiratoria da sforzo, polmonite da ipersensibilità e sovrainfezione da *Klebsiella pneumoniae*", consigliata terapia steroidea e diuretica. Successivo riscontro endoscopico ambulatoriale di malattia da reflusso gastroesofageo e infezione da *Helicobacter pylori*, per cui ha praticato terapia con inibitori di pompa protonica e antibiotici. Dopo valutazione ambulatoriale, il paziente è stato nuovamente ricoverato per persistenza di dispnea da sforzo e tosse scarsamente produttiva. Durante il ricovero, in cui è risultato positivo ai Prick Test per *Aspergillus fumigatus* e *Dermatophagoides pteronyssinus*, ha ripetuto FBS: a destra, a livello dei rami sub-segmentari del segmento anteriore del lobare superiore, si eseguono biopsie transbronchiali alla cieca e si inviano campioni per esame istologico (frammenti di parenchima polmonare caratterizzati dalla presenza di multipli focolai di flogosi cronica granulomatosa epitelioidica gigantocellulare non necrotizzante, talora confluenti); procedura endoscopica compli-

<sup>1</sup> S.C. Medicina Interna, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale di S. Severo FG

<sup>2</sup> S.C. Cardiologia-UTIC, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale di S. Severo FG

<sup>3</sup> S.C. Malattie Apparato Respiratorio, Dipartimento Internistico Multidisciplinare, Ospedale di S. Severo FG

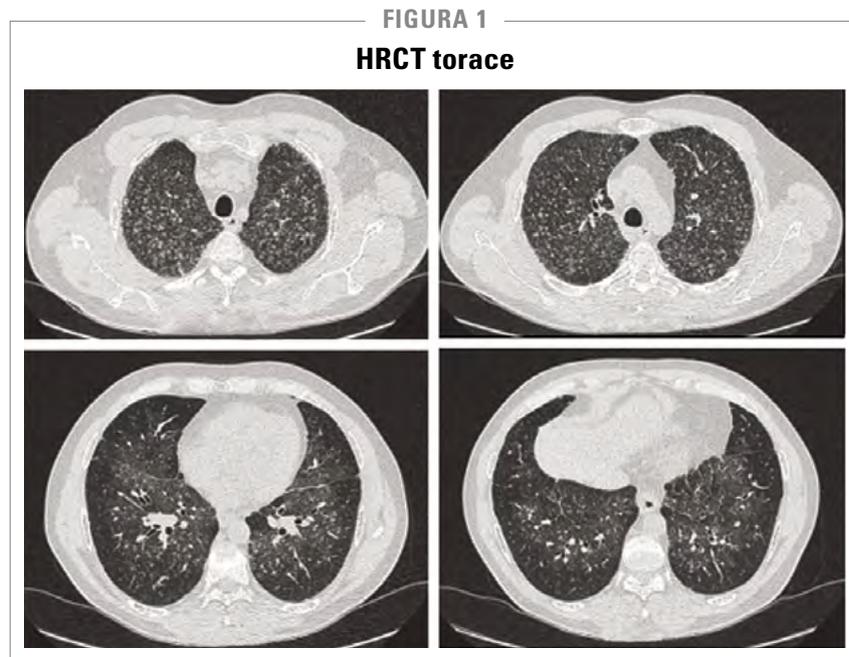
<sup>4</sup> Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Foggia

cata da pneumotorace, monitorato clinico-radiologicamente fino alla risoluzione pressoché completa. Il paziente è stato quindi dimesso con diagnosi di "Sarcoidosi polmonare. Pneumotorace destro. Insufficienza respiratoria latente". Consigliata terapia domiciliare con corticosteroide e follow-up clinico-strumentale ambulatoriale.

► **Introduzione**

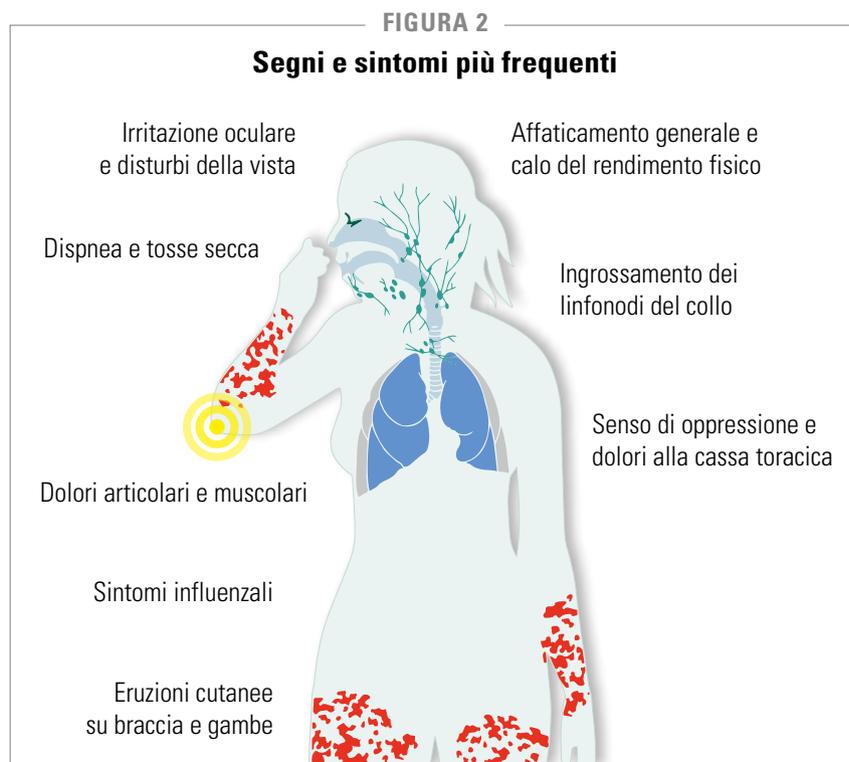
La sarcoidosi (Malattia di Besnier-Boech-Schaumann) è una malattia granulomatosa multisistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata dalla presenza di granulomi non caseosi. Il primo caso di sarcoidosi fu riportato nel 1877 da Jonathan Hutchinson al King's College Hospital di Londra (Regno Unito). Nel 1889, Ernest Besnier descrisse i segni distintivi cutanei della sarcoidosi cronica come lupus pernio. Successivamente, Caesar Boeck usò per la prima volta il termine sarcoide quando ipotizzò che queste lesioni fossero simili al sarcoma, ma benigne. Nel 1924, Jørgen Nilsen Schaumann confermò i risultati di Boeck, descrivendo la sarcoidosi come una malattia sistemica che coinvolge diversi organi, e la chiamò lymphogranulomatosis benigna (per differenziarla dal linfoma di Hodgkin o linfogranuloma maligno).

Si tratta dunque di una malattia infiammatoria multisistemica caratterizzata da manifestazioni cliniche aspecifiche che colpisce comunemente il sistema polmonare e altri organi tra cui gli occhi, la pelle, il fegato, la milza, i linfonodi, il cuore, il sistema nervoso (figura 2). La sarcoidosi non è influenzata dal sesso o dall'età, sebbene sia più comune negli adulti (<50 anni) di origine afroamericana o scandinava. La diagnosi può essere difficile a cau-



sa di sintomi aspecifici e può essere verificata solo dopo l'esame istopatologico. Vari fattori, tra cui infezione, predisposizione genetica

e fattori ambientali, sono coinvolti nella patogenesi della sarcoidosi. A causa della sua eziologia sconosciuta, la diagnosi e il rilevamento



precoci sono difficili; tuttavia, l'avvento di tecnologie avanzate, come la biopsia ecoguidata endobronchiale, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione, la risonanza magnetica e la tomografia a emissione di positroni, hanno migliorato la nostra capacità di diagnosticare in modo affidabile questa condizione e di prevederne accuratamente la prognosi.

### ► **Eziopatogenesi e aspetti clinico-strumentali**

L'eziologia della malattia è ancora sconosciuta ma alcuni studi hanno riportato che un antigene non identificato elaborato da macrofagi attivati istiga una risposta immunitaria regolata da cellule T e macrofagi. Queste cellule attivate scaricano vari mediatori, tra cui citochine, chemochine e specie reattive dell'ossigeno che possono essere coinvolte nella progressione della sarcoidosi. Molti studi suggeriscono che non solo gli antigeni sconosciuti sono responsabili di questa malattia, ma anche la suscettibilità genetica, i fattori ambientali e, in alcuni casi, questa malattia può essere il risultato dell'attivazione autoimmunitaria.

La sarcoidosi acuta o sindrome di Löfgren (5% dei casi) interessa soprattutto giovani donne ed è caratterizzata dalla triade tipica di artrite (a carico dell'articolazione tibiotarsica), eritema nodoso e adenopatia ilare, accompagnati da eventuale febbre, tosse ed aumento della VES. La sarcoidosi cronica (95% dei casi) ha un esordio spesso asintomatico ed è caratterizzata tipicamente dalla discrepanza tra reperti soggettivi relativamente scarsi (eventuale tosse e dispnea da sforzo) e reperti oggettivi marcati (radiografia del torace).

Le principali manifestazioni extra-

polmonari interessano la cute (noduli rosso-bluastri, talvolta piccole papule, eritema nodoso sotto forma di chiazze rosso-bluastre dolenti alla superficie estensoria delle gambe), gli occhi (iridociclite, uveite, depositi calcarei corneali e congiuntivali, interessamento delle ghiandole lacrimali), le parotidi (la sindrome di Heerfordt è caratterizzata dalla classica triade costituita da tumefazione parotidea, uveite e paralisi del facciale), le ossa (osteite cistoide multipla cioè trasformazione cistica delle falangi delle dita), il sistema nervoso (paralisi del facciale, diabete insipido, meningite granulomatosa) ed altri distretti (linfonodi, fegato, milza, miocardio, muscolatura scheletrica).

Il laboratorio evidenzia ipergammaglobulinemia con aumento delle IgG, ipercalcemia ed ipercalciuria (con rischio di nefrocalcinosi), eventuale aumento della VES, eventuali leucopenia e linfocitopenia, possibile eosinofilia, test alla tubercolina negativo, aumento dell'ACE e del s-IL-2R. Occorre anche escludere una genesi infettiva (diagnostica batteriologica, micologica e tubercolare).

Rx torace e HRCT (TC ad alta risoluzione), permettono di classificare la sarcoidosi in quattro stadi:

- 1° stadio caratterizzato da linfoadenopatia ilare bilaterale a contorno policiclico;
- 2° stadio che evidenzia linfoadenopatia ilare bilaterale con interessamento polmonare (aspetto reticolo-nodulare);
- 3° stadio che mostra interessamento polmonare senza linfoadenopatia;
- 4° stadio caratterizzato da fibrosi polmonare con compromissione irreversibile della funzione polmonare.

Importante è la dimostrazione istologica di granulomi a cellule epitelioidi, non caseosi: la biopsia transbronchiale dà una percentuale di risultati positivi superiore (95%) rispetto alle biopsie di altri organi, come fegato e linfonodi prescalenici (60-70%).

Al lavaggio broncoalveolare con citologia risulta un'alveolite linfocitaria con rapporto T helper/T suppressor a favore dei T helper (il rapporto CD4/CD8 normale è 2:1, nella sarcoidosi è generalmente > 5:1).

### ► **Discussione**

La diagnosi di sarcoidosi rappresenta sempre una sfida per i medici. A causa della sua natura multisistemica e dell'eziologia non identificata, la diagnosi di questa condizione può essere difficile ed è spesso ritardata; tuttavia, la diagnosi precoce è indispensabile per la gestione del paziente. La sarcoidosi viene solitamente diagnosticata quando i dati radiologici e clinici tipici sono rafforzati dalla conferma istologica di granulomi non necrotici. Diversi biomarcatori sono stati proposti per la diagnosi di sarcoidosi e il monitoraggio della sua progressione, ma nessuno è stato completamente accettato nella pratica. La difficoltà nell'identificare e valutare i biomarcatori per la sarcoidosi è legata alla sua dubbia eziologia, ai sintomi non specifici e ai molteplici fenotipi della malattia. I biomarcatori sierologici dovrebbero essere l'area di maggior attenzione per i ricercatori in quanto questi sono i meno invasivi e i più accessibili. Sebbene i rapporti più elevati dell'enzima di conversione dell'angiotensina sierica (SACE) e dei linfociti BAL siano ampiamente discussi, la loro utilità è limitata in quanto questi non so-

no specifici della sarcoidosi. Nella sarcoidosi, una decisione sull'intervento appropriato precede la decisione se trattare o meno il paziente. La decisione di trattare un paziente con sarcoidosi è basata sullo sviluppo di sintomi specifici e sulla progressione della malattia evidenziata dal peggioramento dello stato funzionale e dalle anomalie di imaging. Nell'iniziare la terapia, i corticosteroidi orali (prednisone) sono la prima linea di trattamento, essendosi dimostrati affidabili nel fornire sollievo sintomatico e invertire la disfunzione d'organo, ma i rischi correlati al loro uso sono sempre motivo di preoccupazione. Sono considerati trattamenti di seconda linea azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, leflunomide e idrossiclorochina, ma tutti questi farmaci si sono dimostrati meno efficaci degli steroidi. Il trattamento terapeutico basato sulla patogenesi è l'approccio più avanzato e mirato per il trattamento della sarcoidosi. Diverse citochine svolgono un ruolo fondamentale nell'immunopatogenesi della sarcoidosi. Gli anticorpi monoclonali anti-citochine sono un modo specifico per modulare le reti di citochine, influenzando così la progressione della malattia. Questi trattamenti diretti alle citochine si manifestano come terapie di terza linea. È noto che il TNF- $\alpha$  svolge un ruolo significativo nella formazione dei granulomi associati alla sarcoidosi. L'uso di anticorpi anti-TNF come infliximab o adalimumab ha mostrato alcuni benefici terapeutici, sebbene questi guadagni siano stati relativamente bassi. Altri studi che descrivono il coinvolgimento delle cellule Th17 e delle relative citochine nella patogenesi della sarcoidosi, hanno suggerito che

IL-23 e IL-1 $\beta$ , induttori della differenziazione Th17, sono utili bersagli per interventi terapeutici. Il trattamento con ustekinumab e canakinumab è stato valutato con risultati contrastanti. Ustekinumab non ha mostrato alcuna efficacia nella sarcoidosi polmonare e non si hanno ancora risultati certi per canakinumab. Infine, ci sono ancora relativamente poche linee guida per l'intervento clinico della sarcoidosi, ma la sorveglianza per 3-12 mesi è tipicamente approvata per determinare il decorso generale della malattia.

### ► Conclusioni

Nonostante le approfondite ricerche condotte negli ultimi decenni, gli agenti eziologici della sarcoidosi rimangono sconosciuti. Sono stati identificati numerosi potenziali agenti eziologici e l'ipotesi più recente suggerisce che l'interazione ospite-microbo e i fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi di questa malattia quando interagiscono con vari

fattori ambientali, il che si traduce nella presentazione clinica di questa malattia. Per la cura è importante una diagnosi tempestiva. Nuove strategie diagnostiche per la sarcoidosi, incluse le tecnologie HRCT, PET, TBNA ed EBUS, ne hanno rafforzato la prognosi. Maggiore attenzione dovrebbe essere concentrata sullo sviluppo di biomarcatori non invasivi. I corticosteroidi svolgono un ruolo importante nel trattamento della sarcoidosi, ma provocano molti effetti collaterali se usati per un lungo periodo. I trattamenti mirati e di seconda linea potrebbero essere alternative promettenti per il trattamento della sarcoidosi nel prossimo futuro. La medicina di precisione è la nuova speranza in questo campo e dovrebbe essere monitorata attentamente per i progressi verso interventi mirati. Per una migliore gestione della malattia, gli approcci poliedrici rimangono la migliore pratica per garantire un'assistenza competente ed efficace al paziente.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Akten HS, Kilic H, et al. Diagnostic yield of transbronchial biopsy in comparison to high resolution computerized tomography in sarcoidosis cases. *Asian Pac. J Cancer Prev* 2018;19:1029.
- Bennett D, Bargagli E, et al. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:981-991.
- Crouser ED, Maier LA, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020, 201.
- De Luca P. *Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica*. Società Editrice Universo (Roma). 2021, 121-122.
- De Luca P. *Medicina Clinica. Manuale pratico di Diagnostica e Terapia*. Enea Edizioni (Milano). 2016, 367-368.
- Grunewald J, Grutters JC, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:45.
- James WE, Judson MA. Therapeutic strategies for pulmonary sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:391-403.
- Pande A, Culver DA. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:285-298.
- Spagnolo P, Rossi G, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med* 2018;6:389-402.