



Sarcoidosi da manuale?

Giorgia Sala, Silvia Di Stasi, Lidia Pasturenzi, Laura Saracino

*Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Sarcoidosi da manuale?

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa multi sistemica ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla presenza di granulomi epitelioidi non necrotizzanti a livello degli organi colpiti. È il risultato di una reazione immunitaria esagerata a uno o più antigeni di natura non determinata in soggetti geneticamente predisposti. Nel 50% dei casi, tra cui il nostro, la malattia costituisce un reperto occasionale. L'interessamento mediastinopolmonare è il più frequente (90%) senza o in associazione con localizzazioni extrapolmonari. Il fenotipo clinico può essere estremamente diverso in termini di presentazione, coinvolgimento d'organo, durata e severità. Gli autori descrivono un quadro di sarcoidosi con caratteristiche tipiche di manifestazione toracica ma con localizzazione cutanea piuttosto inusuale.

A textbook case of sarcoidosis?

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown etiology characterized by the presence of non-necrotizing epithelioid granulomas in the organs affected. It's the result of an exaggerated immune reaction to one or more antigens of not determined nature in genetically predisposed individuals. In 50% of cases, including ours, the disease is an occasional finding. The mediastinum-lung involvement is the most common (90%) without or in combination with extrapulmonary localizations. The clinical phenotype can be very different in terms of presentation, organ involvement, duration and severity. The authors describe a framework of sarcoidosis with typical features of thoracic manifestation but with unusual skin location.

Introduzione

La sarcoidosi è una malattia multisistemica ad eziologia ignota; tuttavia vi sono indicazioni epidemiologiche a favore di fattori scatenanti quali l'esposizione ambientale a sostanze irritanti o agenti trasmissibili come HPV8, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium paratuberculosis*, *Propionibacterium acnes* e *Borrelia burgdorferi*. Queste noxae patogene, in soggetti predisposti geneticamente (HLA A1, B8; DR3 e DR5), determinano l'accumulo di monociti/macrofagi e T linfociti CD4+ che producono numerosi mediatori e citochine favorenti la formazione e il mantenimento del granuloma (IFN, TNF- α , IL 12, IL 18).

La sarcoidosi colpisce entrambi i sessi di tutte le età e gruppi razziali, adulti di giovane e/o di mezza età, con una discreta prevalenza nei non fumatori, può rimanere asintomatica e può essere diagnosticata casualmente con una radiografia del torace, oppure può presentarsi con vari gradi di coinvolgimento dei diversi organi e anche con localizzazione d'organo unica. I sintomi più frequenti sono quelli respiratori presenti in un terzo/metà dei casi con interessamento toracico: tosse secca cronica e più raramente dispnea da sforzo, la dispnea cronica è solitamente associata a malattia polmonare fibrotica.

I sintomi sistemici (presenti nel 30% dei casi) comprendono astenia, affaticamento, febbre, poliartralgie e calo ponderale. Le localizzazioni extratoraciche interessano soprattutto i linfonodi periferici (laterocervicali, sottomandibolari, epitrocleari ed inguinali), occhi e pelle. Possono però essere coinvolti anche fegato e milza, linfonodi (oltre a quelli mediastinici anche laterocervicali, sottomandibolari, epitrocleari e inguinali), ghiandole salivari, cuore (disturbi della conduzione), sistema nervoso (in particolare il nervo faciale e l'ottavo nervo cranico), apparato scheletrico e muscolare (con artalgie fugaci e mialgie importanti), rene (direttamente con nefrite granulomatosa interstiziale o indirettamente ipercalcemia e ipercalciuria). Per quanto riguarda la localizzazione cutanea, la manifestazione più frequente è l'eritema nodoso, che colpisce la superficie anteriore delle estremità inferiori e si manifesta con noduli rossi dolorosi, che diventano gradatamente più scuri prima di assumere la pigmentazione dei lividi. L'eritema nodoso si risolve in poche settimane o mesi. Le tipiche lesioni cutanee nei caucasici sono placche marroni, non dolorose, non pruriginose. Inoltre su vecchie cicatrici possono comparire lesioni granulomateuse. Nella popolazione caucasica (donne giovani), in un terzo dei casi, si riscontra esordio acuto con linfadenopatia ilare bilaterale, eritema nodoso agli arti inferiori, artrite alle caviglie e febbre (Sindrome di Löfgren), mentre nelle donne in età avanzata caratteristica è la forma con lesioni indurite sfiguranti localizzate alle guance e al naso (lupus pernio).

Perché la diagnosi sia confermata è necessario che ai dati clinici (tosse secca e dispnea, depressione delle reazioni di ipersensibilità cutanea ritardata, iperespressione della reazione immunomediata a cellule T helper 1 nelle sedi colpite), sierologici (ACE sierico elevato, ipergammaglobulinemia policlonale), radiologici (definizione di quattro stadi radiologici con RX torace: 0 o nessuna lesione, I o Adenopatia ilare bilaterale (AIB), II o AIB con infiltrati polmonari, III o Infiltrati polmonari senza AIB, IV o Infiltrati polmonari e aspetti di fibrosi con riduzione di volume, stiramento verso gli apici polmonari, eventuali lesioni cistiche ai lobi superiori; valutazione alla TCHR del torace delle lesioni polmonari elementari nelle loro caratteristiche e nella loro distribuzione anatomica), funzionali (profilo tipicamente restrittivo con alterazione del transfert del CO, parametro più sensibile e precocemente alterato nella progressione di malattia; un difetto ventilatorio ostruttivo può essere dovuto a distorsione delle vie aeree prossimali, compressione delle vie aeree prossimali da parte di adenopatie, malattia distale delle piccole vie aeree; vi può inoltre essere un'ostruzione reversibile da iperattività bronchiale), si associ l'evidenza istologica della presenza di granulomi costituiti centralmente da cellule epitelioidi, alcune fuse a formare cellule giganti tipo Langhans, circondate da una corona di linfociti che, con l'evoluzione della lesione, vengono sostituiti da tessuto fibroso ialino fino alla tardiva formazione di lesioni cistiche. La localizzazione dei granulomi è solitamente perilinfatica, elemento utile nella distinzione da altre patologie granulomateuse polmonari, e prevalente ai campi medio-superiori.

Per la diagnosi, in caso di interessamento polmonare e/o mediastinico le biopsie endobronchiali costituiscono l'approccio diagnostico di scelta, le biopsie trans bronchiali con una sensibilità che va dal 40 al 90%, in rapporto al numero di prelievi, accompagnandosi al rischio di pneumotorace hanno un ridotto utilizzo, le biopsie linfonodali mediastiniche sono spesso realizzate per via transcarenale, in alcuni casi eco guidate per via endoscopica, con una resa diagnostica dal 60 al 90% permettendo di evitare mediastinoscopia o mediastinotomia anteriore. L'aggressione delle lesioni più facilmente raggiungibili, per esempio su cute o linfonodi periferici è sempre consigliabile: in tutti i casi in cui si evidenziano granulomi bisogna ricercare batteri e funghi con colorazioni speciali, la presenza di cellule neoplastiche, e, se l'aspetto istopatologico non è

indicativo di malattia, bisogna prendere in considerazione plurimi criteri (clinici e radiologici).

Il decorso e la prognosi sono variabili e correlano con la modalità d'esordio e l'estensione della malattia. Vi sono molti casi asintomatici con possibilità di guarigione spontanea per cui non è necessaria terapia. Il trattamento di riferimento è costituito principalmente dai corticosteroidi che permettono la regressione delle lesioni granulomatose bloccando la produzione di IL 2, IFN e TNF- α ; per ridurre il dosaggio degli steroidi in pazienti che presentano gravi controindicazioni al loro utilizzo, vengono utilizzati farmaci immunosoppressori come il metotrexate e l'azatioprina. Nelle forme cutanee e nell'iperalcemia viene impiegata con successo l'idrossiclorochina. L'anti TNF- α così come la Talidomide, sembrano essere molto efficaci anche nelle forme refrattarie ai trattamenti precedenti. Nella sarcoidosi polmonare avanzata associata ad insufficienza respiratoria severa risulta vi è indicazione al trapianto d'organo, gravato però dall'alto rischio di recidiva della patologia sul nuovo organo trapiantato.

Caso clinico

Si descrive un caso di riscontro occasionale di sarcoidosi avvenuto in seguito all'esecuzione di un controllo radiologico toracico preoperatorio per intervento chirurgico di colecistectomia laparoscopica in paziente affetto da colelitiasi scleroatrofica. La sintomatologia riferita dal paziente comprendeva epigastralgia post-prandiale e tosse stizzosa persistente. Le comorbidità comprendevano paraparesi, presente dal 1991 per frattura mielica da schiacciamento di D6-D7 e ipertrofia prostatica benigna; per tale patologia, da un anno era stato sospeso il trattamento con alfa-litico e consigliato il posizionamento di catetere a permanenza. L'Rx torace eseguito a fine giugno u.s. evidenziava vi era una marcata accentuazione del disegno bronco-vasale con aspetto reticolo nodulare (Figura 1).

Per approfondimento veniva eseguita una TC torace mdc che mostrava linfonodi centimetrici laterocervicali bilaterali, nodulo ipodenso tiroideo superiore dx, tessuto neoformato avvolgente le diramazioni ilari di dx, multiple aree di addensamento parenchimale con aspetto nodulariforme e linfoadenomegalie ilomediastiniche e ilari. Dosaggio ACE sierico: 21.3 U/L (range 8.3-21.4), EF sieroproteica: gammaglobuline 23.4% policlonali, calcemia e calciuria nella norma. La TC total body con mdc rilevava reperti di normalità a livello encefalico, mentre a livello addominale mostrava un iperplasia nodulare del surrene sx, un nodulo di 1 cm al III segmento epatico (compatibile con una lesione benigna), un angioma della milza e multipli linfonodi ingranditi in sede addomino-pelvica.

La TC torace eseguita sia con metodica HR che con mdc mostrava micro- e macronoduli in sede iloparietale bilateralmente in corrispondenza del connettivo peribroncovascolare (Figura 2), coalescenti in agglomerati consolidativi a livello dei segmenti posteriori dei lobi superiori. Si associano noduli con aspetto galaxy sign (Figura 3) e multipli macronoduli parenchimali bilaterali, in particolare nei lobi medio superiori, e multipli noduli sulle interfacce pleuriche e sulle scissure (Figura 4), multiple linfoadenomegalie ilomediastiniche bilaterali (Figura 5), della loggia di Baretty e sottocarenale (Figura 6); linfonodi sovraclaveari e ascellari. La PET total body confermava la presenza di estese adenopatie ipermetaboliche in regione sopra diaframmatica, meno evidenti in sede sottodiaframmatica associate alla presenza di modularità multiple, confluenti, suggestive per patologia sarcoidotica.

Si eseguiva FBS per esecuzione, di biopsie endobronchiali a livello degli speroni, di TBNA sottocarenale e paratracheale dx risultate non diagnostiche. Negativi l'esame diretto e colturale su broncoaspirato per flora aspecifica, micobatteri e miceti. Negativa la ricerca di cellule neoplastiche. Il citogramma su BAL mostrava cellularità notevolmente incrementata (cell/ml: 473,000), aumento percentuale dei linfociti (24%), rari eosinofili (2%) e rapporto CD4/CD8 superiore alla norma (2.9). Purtroppo le biopsie degli speroni carenali risultavano ancora negative per sarcoidosi.

Dal punto di vista funzionale, si evidenziava una sindrome disventilatoria ostruttiva di lieve entità (FEV1 3.01 (-5% del teorico), FVC 4.85 (+22), FEV1/VC 62% (-19%)), con DLCO nella norma; significativo il miglioramento dei parametri dinamici dopo la somministrazione di broncodilatatore.

L'esame ecocardiografico non mostrava reperti compatibili con localizzazione di malattia.

Il paziente riferiva persistenza da qualche anno comparsa di alcune piccole lesioni di aspetto eritematoso-desquamante, pruriginose, all'avambraccio sinistro e al cuoio capelluto che erano state considerate dal medico curante espressione di dermatite seborroica. Veniva richiesto consulto ai Colleghi dermatologi che ritenevano il quadro clinico più suggestivo per una forma eritematosa cronica o psoriasiforme che per una localizzazione di sarcoidosi cutanea, eseguite comunque biopsie cutanee con punch in anestesia locale. Contemporaneamente a causa della persistente negatività delle biopsie transbronchiali (ripetute), si affidava il paziente al chirurgo toracico per esecuzione di biopsia del tessuto linfoadiposo prescalenico secondo Daniels. Le biopsie cutanee, deponavano per quadro di dermatite nodulare granulomatosa compatibile con localizzazione cutanea della patologia. Successivamente anche l'esame istologico su biopsia linfonodale confermava la nostra diagnosi con presenza di granulomi sarcoidi non necrotizzanti, non confluenti, in due dei tre linfonodi prelevati. La patologia toracica veniva classificata al II (Tabella 1) con diffusione extratoracica (linfadenopatie sovraclavari, addominali, iliache ed inguinali). Il paziente iniziava trattamento corticosteroidico con prednisone a dosaggio immunosoppressivo per un mese con successiva graduale lenta riduzione.

Rivalutato dopo tre mesi di terapia si assisteva alla completa risoluzione della sintomatologia tussigena con stazionarietà del quadro tomografico e funzionale. Alla rivalutazione dermatologica veniva individuata una nuova lesione al sopracciglio sinistro, per cui si poneva il sospetto di recidiva della malattia, si decideva di monitorarla nel tempo prima di eseguire un eventuale biopsia. La risposta del paziente alla terapia, almeno per il periodo di follow-up finora trascorso, appare in linea con i risultati degli studi finora condotti.

Discussione

Il caso descritto è un classico esempio che documenta una presentazione tipica di sarcoidosi toracica ed extratoracica, sia, per quanto concerne la sintomatologia all'esordio, sia in merito ai riscontri strumentali. Inusuali sono invece la sede e le caratteristiche delle lesioni cutanee del nostro paziente; generalmente la malattia si localizzano agli arti inferiori con lesioni di tipo nodulare e successiva evoluzione in placche non pruriginose, mentre, nel nostro caso, esse si presentano come lesioni nummulari, eritematose, desquamanti e pruriginose all'avambraccio sinistro, ponendosi in diagnosi differenziale con un eritema cronico o una forma di psoriasi. Curioso e insolito per questo tipo di patologia a prevalente manifestazione polmonare è stata la conferma del sospetto diagnostico anticipata attraverso le biopsie cutanee in presenza di biopsie endobronchiali e transbronchiali ripetutamente negative: ogni dubbio è stato dissipato dall'evidenza istopatologica tipica della malattia su biopsia linfonodale in fossa prescalenica.

Tabelle e figure



Figura 1. Marcata accentuazione del disegno bronco vasale con aspetto reticolo nodulare.

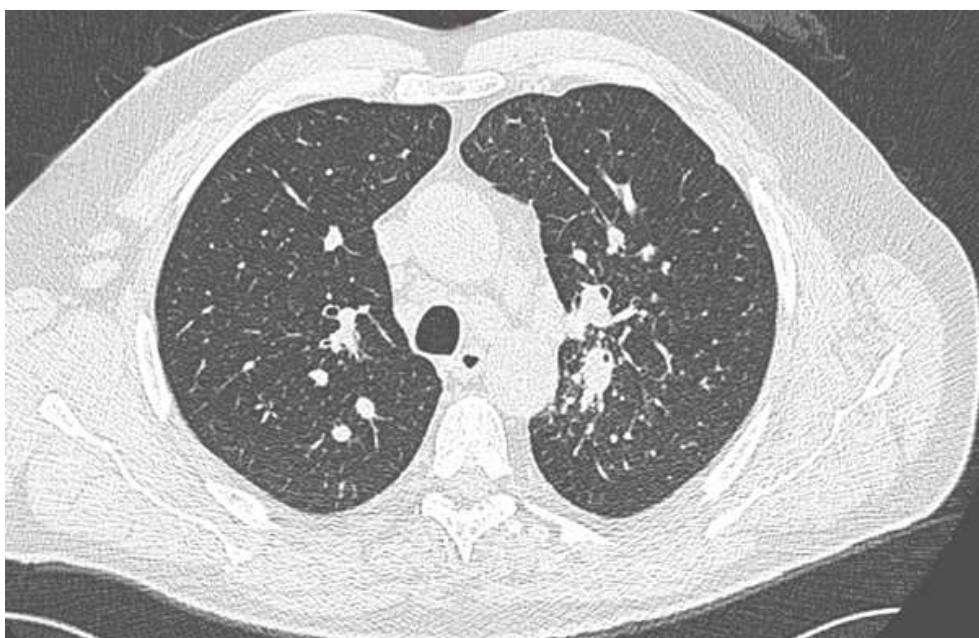


Figura 2. Micro e macro noduli ilo-periilari bilaterali.

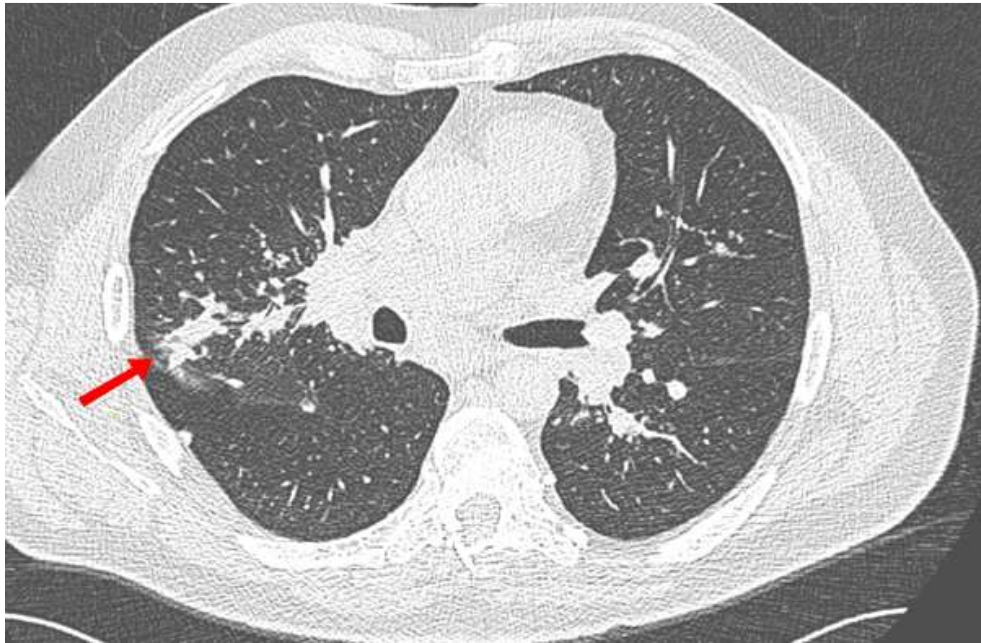


Figura 3. Noduli parenchimali con aspetto di galaxy sign.

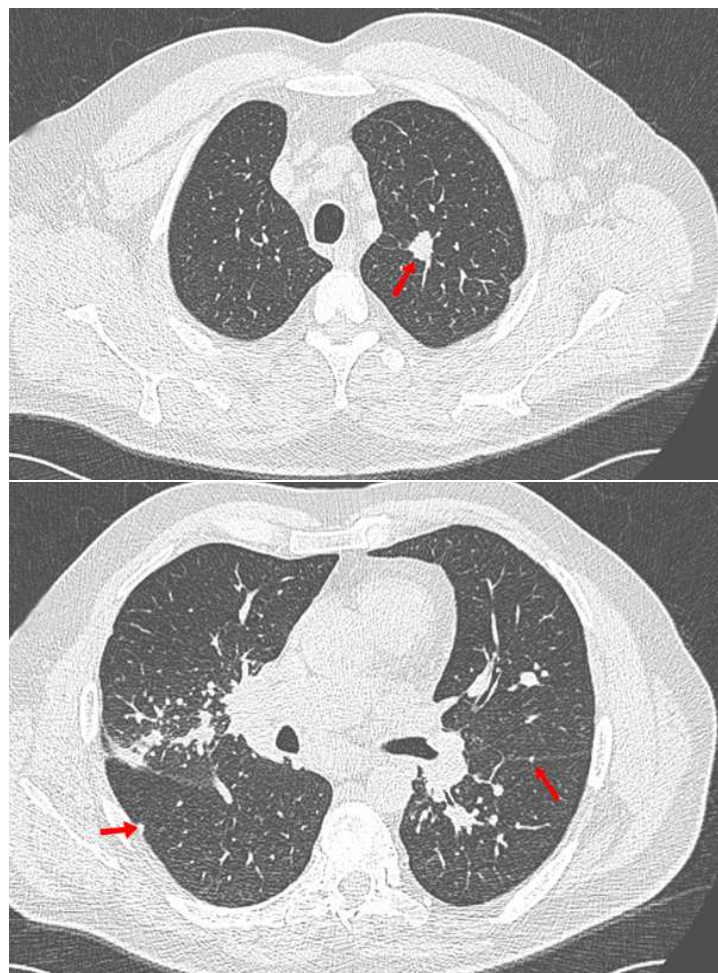


Figura 4. Macro nodulo del segmento apico-dorsale del LSS e noduli pleurici e scissurali.

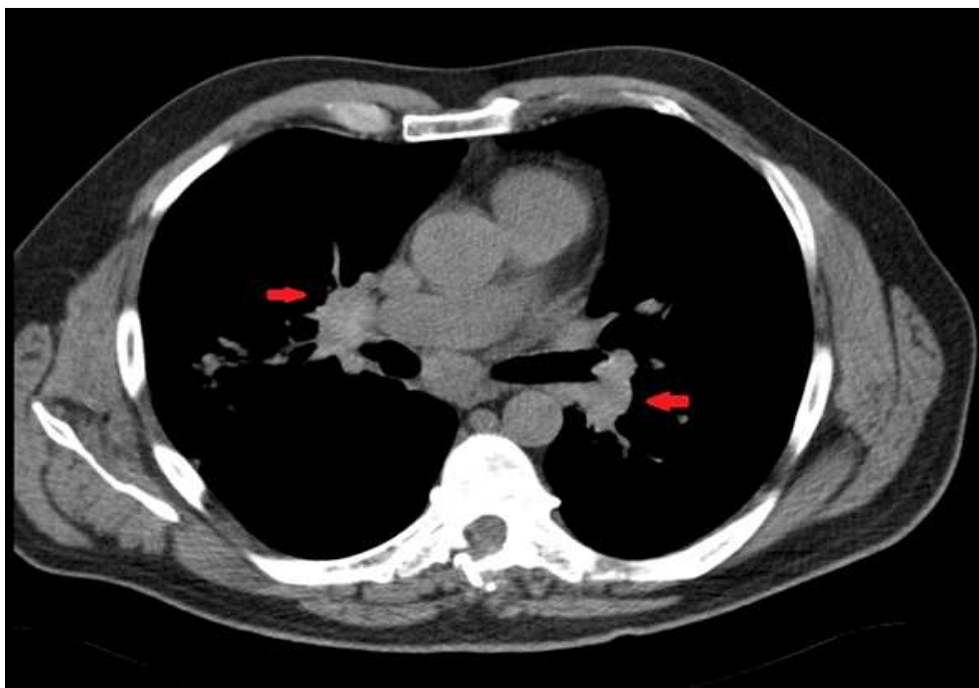


Figura 5. Linfadenomegalia ilare bilaterale.

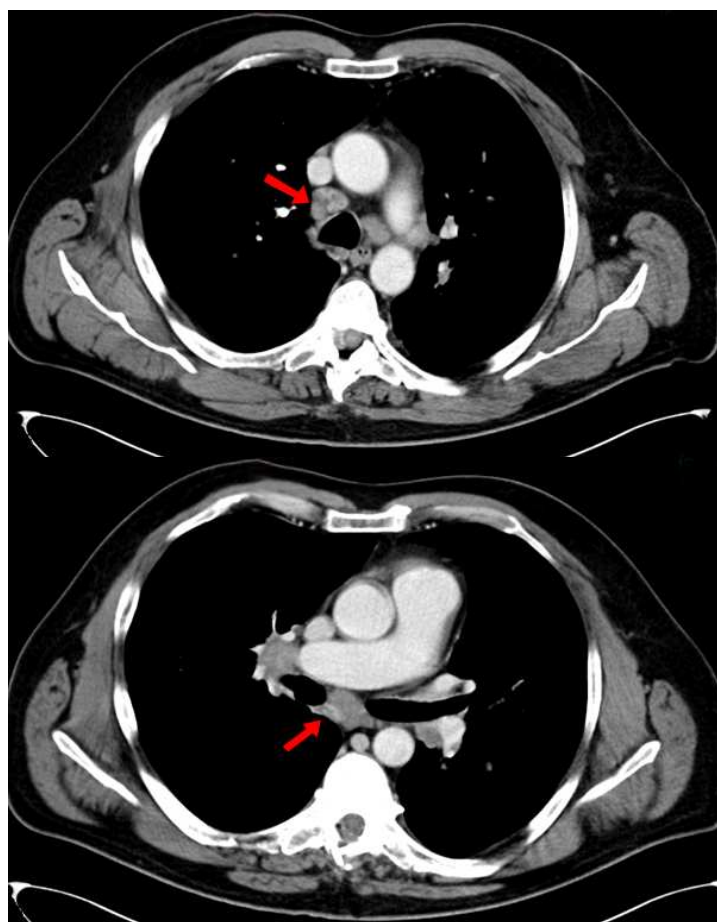


Figura 6. Linfadenomegalia nella loggia di Baretz e sottocarenale.

Bibliografia

1. Bonsignore G, Belia V. Malattie dell'Apparato Respiratorio. III edizione. *McGraw-Hill*, Milano, Italia, 2006.
2. Maffesanti M, Dalpiaz G, Cancellieri A et al. Pneumopatie Infiltrative Diffuse. *Springer*, Milano, Italia, 2012.
3. David W. Skin Pathology. *Elsevier*, London, England, 2010.
4. Nunes H, Soler P, Valeyre D et al. Pulmonary Sarcoidosis. Review article. *Allergy* 2005;60:565-582.