

**CASO CLINICO**

Paziente di sesso femminile, 62 anni si presenta riferendo la seguente sintomatologia: dispnea da sforzo moderato da 8 mesi circa e una importante poliartrite periferica da 3 mesi.

Inoltre, a distanza di qualche mese, la paziente sviluppa un rash cutaneo diffuso (*che possiamo apprezzare nell'immagine*).



Il rash cutaneo si caratterizza per lesioni polimorfiche, eritematose, di colore rossastro con sfumature violacee, lesioni piane e in alcuni punti rilevate agli altri, al tronco e al volto.

Potrebbe trattarsi di un eritema nodoso, nonostante il volto non è una localizzazione molto frequente per l'eritema nodoso.

**ESAMI DEL SANGUE**

Hb 11 mg/dl

GR 2.9 mln

Calcemia 10.9

VES 65 (<43)

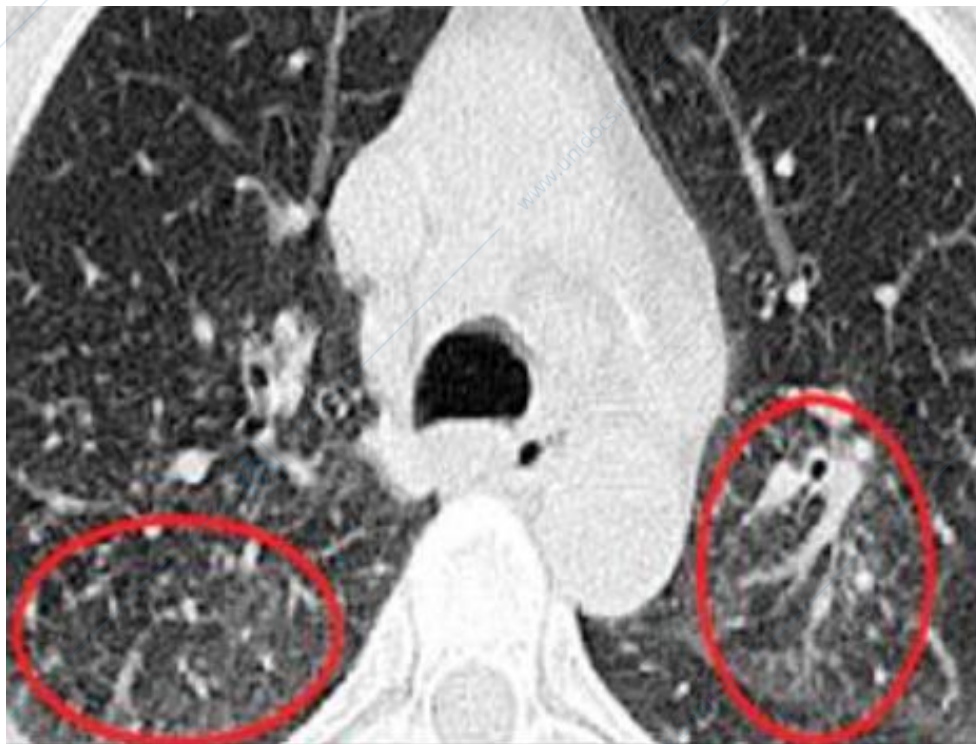
PCR 15 (<5)

La paziente ha una anemia normocitica normocromica e una calcemia leggermente alta. Per valutare il tipo di anemia, andiamo a guardare l'aptoglobina, una proteina che possiede la proprietà di combinarsi con l'emoglobina extraglobulare per formare un complesso aptoglobina-emoglobina Ap-Hb, il quale è rapidamente captato ed eliminato dalle cellule del SRE. L'aptoglobina risulta essere normale e ci porta così ad

escludere una anemia emolitica (La liberazione eccessiva di Hb nel plasma, in seguito ad una crisi emolitica, porta dunque alla rapida consumazione dell'aptoglobina plasmatica, e la clearance dei complessi Ap-Hb ad opera del SRE che conduce in qualche ora ad una condizione di anaptoglobinemia, ovvero una scomparsa dell'aptoglobina).

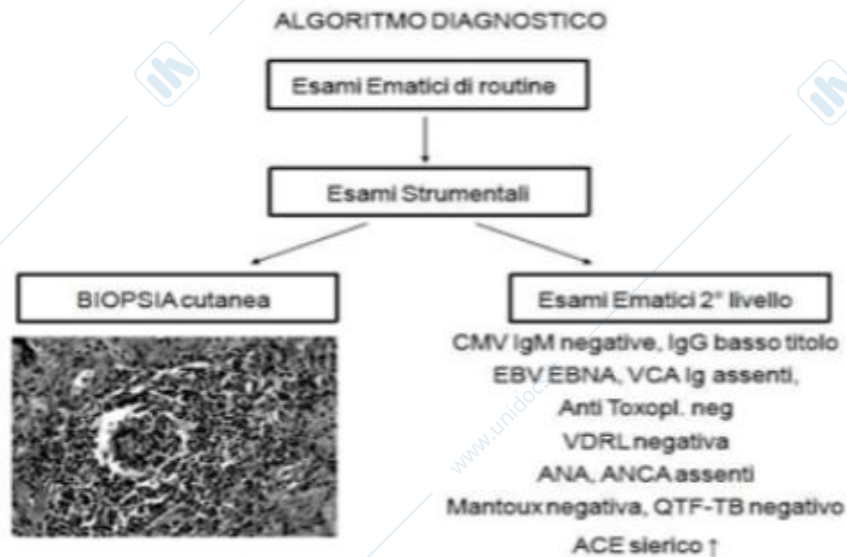
Riassumiamo la condizione della paziente: Poliartrite, rash, ipercalcemia, anemia da malattia cronica.

La funzione renale, inoltre, è buona.



- Eseguiamo una TC torace ad alta risonanza che evidenzia la presenza di micronoduli parenchimali subpleurici, aree a vetro smerigliato più evidente in sede ilo-parailare bilaterale (aspetto importante poiché di solito le aree a vetro smerigliato si riscontrano in sede basale, la bilateralità è da non sottovalutare poiché è difficile riscontrare questa bilateralità nelle fibrosi polmonari interstiziali)
- La TC mostra ancora multipli linfonodi con diametro pari a 12mm in sede latero-cervicale, sovraclaveale, mediastino antero-superiore, paratracheale superiore di 18mm, inferiore bilaterale, sottocarenale di 16mm, a livello aorto-polmonare, angolo cardio-frenico di 17 mm e in sede ilare bilateralmente, dunque c'è una linfadenopatia molto importante.

Con la biopsia avremmo la possibilità di fare diagnosi differenziale con tumore polmonare (che potrebbe anche darci una manifestazione cutanea). Ricordiamo che anche per la diagnosi di sarcoidosi è quasi sempre fondamentale la biopsia.



Prima di procedere alla biopsia di un nodulo polmonare è preferibile biopsizzare i noduli cutanei, gli esami ematici di secondo livello effettuati sono:

- CMV IgM negative, IgG basso titolo, EBV EBNA, VCA Ig assenti, anti Toxoplasma negativo, VDRL negativo;
- ANA e ANCA assenti;
- Mantoux e Quantiferon negativi;
- ACE sierico è elevato.

La sarcoidosi dal punto di vista istopatologico porta alla formazione di granulomi non caseosi con macrofagi e cellule multinucleate che producono molta vitamina D (—> ipercalcemia e ipercalciuria) ma producono anche un sacco di ACE, che produce angiotensina.

Tuttavia nella sarcoidosi l'ACEmia non è sempre elevata, quindi se è elevata conferma la diagnosi, se è normale non possiamo escludere la sarcoidosi ma si procede con altri esami diagnostici.

Quali sono le vasculiti che possono essere responsabili di granulomatosi polmonari? La granulomatosi di Wegener (che ormai si chiama granulomatosi con poliangerite) e la

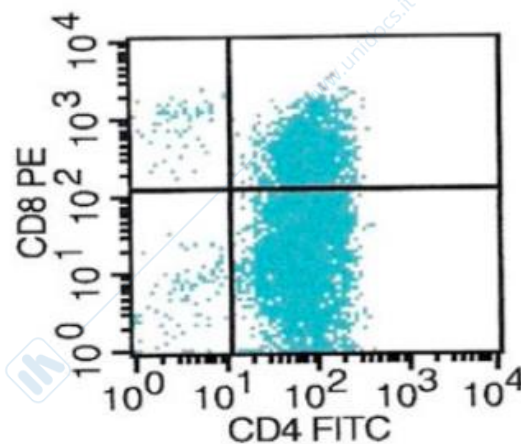
Churg Strauss (che ormai si chiama Granulomatosi eosinofila con poliangioite).

Anche la biopsia cutanea può darci molte informazioni: ci aiuta a capire se c'è un granuloma e se ci sono le caratteristiche della sarcoidosi.

Ci sono altre peculiari manifestazioni cutanee della sarcoidosi: lesioni maculopapulari di circa 1 mm al volto, eritema nodoso, papule più importanti, lupus pernio.

Nel sospetto diagnostico di sarcoidosi un esame importante è il BAL del paziente, da cui si effettua PCR e tipizzazione linfocitaria (che va fatta sia su sangue periferico che su BAL).

Il granuloma sarcoidosico ha un grossa componente di CD4+, quindi un rapporto molto spostato verso questi ultimi, mentre in periferia è spostato verso i CD8+. Questa differenza tra i rapporti (periferico e BAL) è molto caratteristico di sarcoidosi.



Considerando che TBC è esclusa, gli ANCA sono negativi, la calcemia è elevata, il suggestivo quadro dei linfociti, possiamo indirizzarci verso una diagnosi di sarcoidosi.

## SARCOIDOSI

La Sarcoidosi è una patologia sistemica, che porta alla formazione di granulomi non caseosi. I polmoni sono molto colpiti ma, in realtà, anche tanti altri tessuti possono essere interessati.

La sarcoidosi presenta un decorso acuto o cronico con riacutizzazioni.

E' una patologia molto diffusa nel Nord Europa, tra gli afroamericani e presenta una concordanza gemellare e una concordanza anche tra coniugi (—> questo ci ribadisce l'importanza della componente ambientale).

Infatti nella patogenesi è possibile individuare un macrofago che fagocita un antigene e le cellule dendritiche che lo presentano a linfociti T-Helper1 CD4+ che producono numerose citochine tra cui IL2 e INF $\gamma$  e TNFa. Questa cascata citochinica recluta nuovi

linfociti, macrofagi e cellule epiteloidi e porta alla produzione di cellule gigante mononucleate che si localizzano al centro del granuloma (mentre in periferia è possibile riscontrare invece linfociti, fibroblasti e mastcellule).

Il granuloma può risolversi o cronicizzarsi e, in questo caso, il driver principale diventano i TH2 con la rispettiva produzione di IL-4 e IL-5 (tutt'ora non sappiamo perché in questo caso il rapporto si sbilancia verso i TH2).

Dopo l'11 settembre c'è stato un aumento di sarcoidosi e questo perché probabilmente il berillio e il Mycobacterium Tuberculosis sono coinvolti nella patogenesi della malattia.

## Impegno d'organo e manifestazioni cliniche:

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Polmone</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ alveolite, granulomi, fibrosi</li> </ul> </li> <li>■ <b>Linfonodi periferici</b></li> <li>■ <b>Fegato</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Granulomi, epatomegalia</li> </ul> </li> <li>■ <b>Milza</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Granulomi, splenomegalia</li> </ul> </li> <li>■ <b>Cute</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Eritema nodoso, lupus pernio, noduli</li> </ul> </li> <li>■ <b>Parotide</b></li> <li>■ <b>Occhio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Uveite, congiuntivite</li> </ul> </li> <li>■ <b>Cuore</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Granulomi, turbe di conduzione</li> </ul> </li> <li>■ <b>Rene</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Granulomi, ipercalciuria (nefrocalcinosi)</li> </ul> </li> <li>■ <b>SNC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Crisi epilettiche, paralisi dei nervi cranici</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>90%</b></p> <p><b>75%</b></p> <p><b>75%</b></p> <p><b>50-60%</b></p> <p><b>50%</b></p> <p><b>5-50%</b></p> <p><b>30%</b></p> <p><b>20%</b></p> <p><b>1%</b></p> <p><b>5%</b></p> |
|---|--|

Quali sono gli organi interessati?

Polmone, fegato, milza, spesso con colestasi ed enzimodispersione epatica.

Importante la parotide (5-50%) poiché può dare una manifestazione di "sindrome secca". Di fatti, la sarcoidosi era un importante criterio di esclusione per la diagnosi di Sjogren (insieme a HCV e HIV).

Granulomi possono esserci anche a livello cardiaco e del SNC.

Quattro stadi sono identificati nell'interessamento del polmone.

- Stadio 1: solo linfomi;
- Stadio 2: linfonodi e parenchima;
- Stadio 3: solo parenchima;
- Stadio 4: fibrosi.

Gli stadi non sono necessariamente uno l'evoluzione dell'altro ma possono restare cronici.

A livello cutaneo possiamo riscontrare eritema nodoso, maculopapule anche molto piccole, rash specifico.

Occhio: può dare congiuntivite e panuveite anteriore e posteriore.

Il lupus pernio (coinvolgimento anche del naso) è abbastanza specifico di sarcoidosi.



Lupus Pernio

A livello articolare possiamo riscontrare una artrite simmetrica e migrante (soprattutto alle caviglie) ma anche tendiniti e dattiliti.

Interessamento osseo: Osteolisi (soprattutto a livello delle falangi) e osteosclerosi.



Nel distretto muscolare: miopatia nodulare (enzimi muscolari normali ma granulomi nel muscolo → deficit focale); miopatia acuta cioè miosite con aumento di enzimi e interessamento dei muscoli prossimali; miopatia cronica senza innalzamento degli enzimi muscolari.

E' possibile distinguere tre forme cliniche di sarcoidosi:

1. Sarcoidosi ad esordio insidioso e subdolo, è la forma con localizzazione tipicamente polmonare con sintomi respiratori senza manifestazioni generalizzate
2. Sarcoidosi ad esordio acuto, che può risolversi spontaneamente, nelle due sue varianti:

- **Sindrome di Lofgren**, caratterizzata da linfadenopatia bilaterale, eritema nodoso e poliartralgie (ricorda il quadro della nostra paziente)
- **Sindrome di Heerfordt-Waldenstrom**, localizzata prevalentemente al cranio con coinvolgimento delle parotidi, uveite, paresi del facciale e febbre

3. Sarcoidosi ad esordio subacuto (20-40% dei casi) caratterizzata da manifestazioni sistemiche quali febbre, astenia, anoressia, calo ponderale in assenza di coinvolgimento articolare ma con coinvolgimento polmonare (tosse, dispnea e dolore retrosternale).

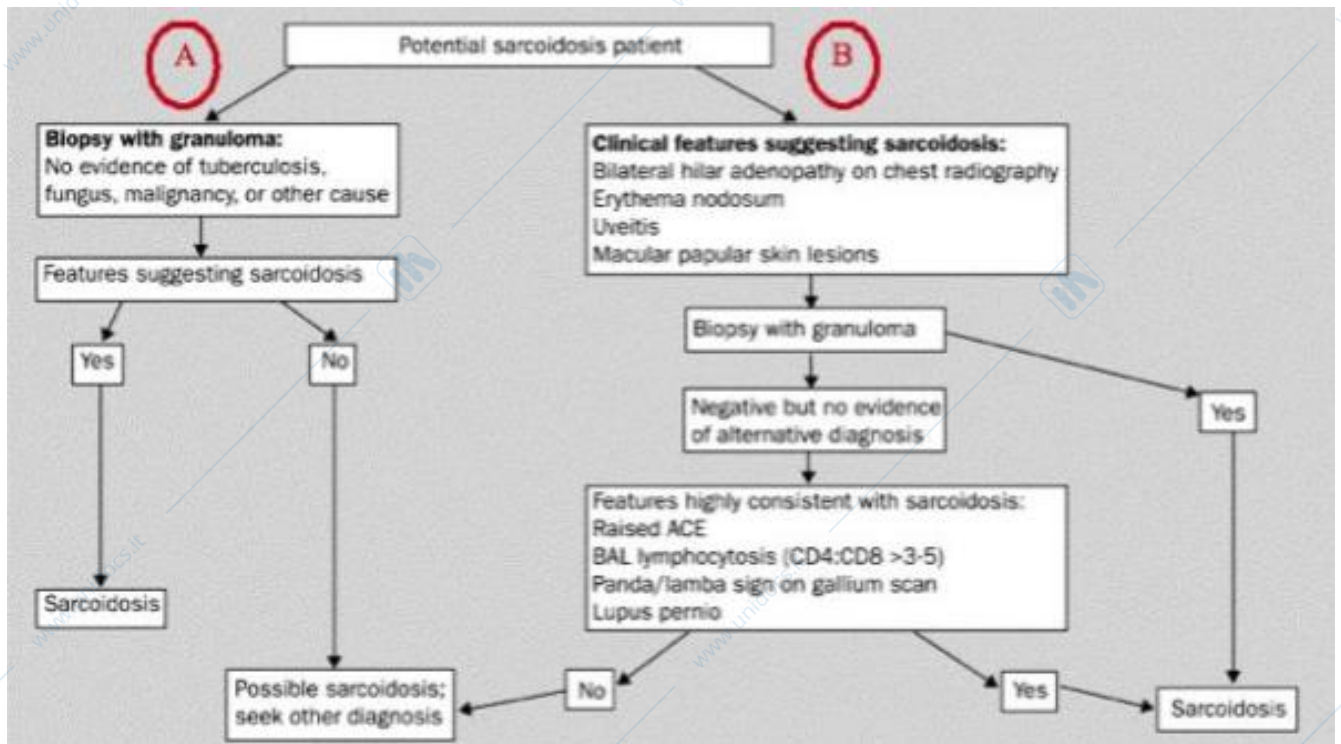
La scintigrafia polmonare con Gallio 67 è importante, in quanto questa sostanza riesce a localizzarsi nei macrofagi presenti nei granulomi polmonari ma anche a livello della parotide e dei linfonodi laterocervicali, delineando il tipico “segno del panda”.



“Segno del Panda”

Talvolta è possibile riscontrare anche una modesta eosinofilia.

Ripercorriamo insieme l’algoritmo da utilizzare con un paziente con sospetta sarcoidosi: eseguiamo una biopsia (se caratteristica di sarcoidosi possiamo subito far diagnosi) e se risulta negativa, facciamo BAL, calcemia, panda sign e valutiamo l’eventuale lupus pernio.



## PROGNOSI

- Stadio I adenopatia ilare bilaterale -> l'esordio è in genere acuto e nel 60-70% dei casi non bisogna nemmeno trattarli perché vanno incontro a remissione spontanea, in periferia c'è una condizione di immunodepressione poiché c'è un deficit di CD4, quindi dare il cortisone in questa fase acuta potrebbe peggiorare il quadro e portare ad un decorso cronico

- Stadio II adenopatia ilare con alterazioni parenchimali diffuse -> la terapia va fatta, la remissione si ottiene nel 50-60% dei casi

- Stadio III infiltrati parenchimali senza adenopatia ilare -> il decorso è cronico e progressivo, con remissione inferiore al 30%

Solo nel 10% ha una prognosi infausta Fattori prognostici negativi sono:

- Razza nera
- Insorgenza dopo i 40 anni
- Durata della sintomatologia superiore a 6 mesi
- Splenomegalia

- Coinvolgimento di tre o più organi
- Malattia polmonare in stadio III
- Assenza di eritema nodoso

### TERAPIA

Quando e come interveniamo con la terapia?

Lo Stadio 1 presenta un esordio acuto e una remissione nell'80% dei casi (non si tratta mai).

Lo Stadio 2 si tratta solo se è presente un coinvolgimento polmonare importante.

Lo Stadio 3 merita sempre il trattamento, così come le forme di sarcoidosi con coinvolgimento oculare, ipercalcemia maligna, neurosarcoidosi o coinvolgimento cardiaco.

I corticosteroidi sono i farmaci di prima scelta mentre l'idrossiclorochina si utilizza per la sarcoidosi cutanea

Non si dà l'Etanercept per una questione di cinetica del farmaco!

Nell'Etanercept, infatti, il TNFα circolante viene legato e slegato con un legame non stabile ma molto molto labile.

Quando un anticorpo lega stabilmente il TNFα transmembrana, è in grado di indurre una traduzione del segnale antinfiammatorio anche all'interno della cellula.

Per questa ragione essendo il granuloma pieno di cellule infiammatorie, puoi anche pulire il TNFα circolante ma il vero "core" che genera infiammazione si trova all'interno del granuloma.

Tutti gli anti-TNFα funzionano tranne l'Etanercept, poiché non ha abbastanza durata di legame, né per farlo fagocitare, né per attivare il complemento, né per attivare il transsignaling.