



**Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
SARCOIDOSI / RH0011**

*(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)
vedi www.malattierare.toscana.it)*

1. Definizione

La Sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica multisistemica caratterizzata dall'accumulo nelle sedi interessate di linfociti T helper CD4+ e macrofagi in stato di attivazione che portano alla formazione di granulomi epitelioidi non necrotizzanti. Può colpire ogni organo, il polmone è interessato in oltre il 90% dei casi, altri organi e apparati frequentemente coinvolti sono i linfonodi, la cute, l'occhio, il cuore, il sistema nervoso, il fegato e la milza. La sarcoidosi può insorgere in tutte le età, anche se colpisce con maggiore frequenza giovani adulti. L'incidenza e la prevalenza della malattia sono molto variabili condizionate dalla posizione geografica e da fattori etnici oltre che dal genere e dall'età. Infatti, la prevalenza più bassa è riportata in alcuni Paesi Asiatici con 1 caso /100.000 ab per anno, e la più alta fra gli Afro Americani con 18-71 casi /100.000/ anno, mentre nel Nord Europa risultano 11-24 casi /100.000 ab/anno.

L'eziologia è tuttora sconosciuta, anche se recentemente sono stati identificati all'interno dei granulomi dei potenziali antigeni di origine batterica (fra cui il *Propionibacterium acnes*, recentemente rinominato come *Cutibacterium acnes*, e la *Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase* o mKatG). Secondo l'ipotesi più probabile la sarcoidosi è una malattia multifattoriale in cui varianti genetiche predispongono ad una alterata risposta immunitaria che si manifesta a seguito del contatto con stimoli antigenici di varia natura, di origine ambientale nonché anche di tipo self. Dall'interazione fra il genotipo dell'ospite e l'ambiente si originano i vari fenotipi della malattia, che è pertanto caratterizzata da una notevole eterogeneità clinica. Si ritiene che la formazione del granuloma sia favorita dalla lunga persistenza dell'antigene nella sede della lesione, a causa della sua scarsa solubilità e degradabilità. L'antigene fagocitato dai macrofagi alveolari viene processato ed esposto sulla superficie cellulare in associazione con gli antigeni del MHC di classe II. I linfociti T, attraverso i TCR, riconoscono l'antigene determinando un incremento della popolazione dei linfociti T helper (Th), grazie alla proliferazione in situ mediata dall'IL-2 e al reclutamento di cellule dal sangue periferico indotto da numerosi mediatori fra cui la IL1. Una grande quantità di citochine viene liberata dai macrofagi attivati e linfociti (fra cui IL-1, IL-2, IL-6, IL12, TNF- α , INF- γ etc.) portando allo sviluppo dei granulomi. La cascata delle citochine, che accompagna la formazione del granuloma, amplifica le reazioni immuno-infiammatorie a livello tissutale. I fattori specifici che determinano nella sarcoidosi la progressione dell'infiammazione granulomatosa verso lo sviluppo di fibrosi oppure verso la risoluzione sono ancora in gran parte sconosciuti ed oggetto di studio. Vi è evidenza da studi recenti che vi sia a livello tissutale una disregolazione di differenti subsets di cellule Th, che determina una esagerata risposta infiammatoria delle cellule Th1 e Th17.1 associata ad un difetto delle cellule Treg che producono le citochine immunoregolatriche IL10 e TGF- β .

La sarcoidosi è in genere una malattia a decorso benigno, in cui si può verificare la remissione spontanea in una discreta percentuale di casi, solitamente entro i primi anni dall'esordio. Tuttavia, la sua evoluzione clinica è imprevedibile perché non sono disponibili markers con valore prognostico ed in circa 1/3 dei casi la malattia progredisce verso la fibrosi polmonare. Una percentuale minore di pazienti può presentare quadri severi anche con localizzazioni a carico del sistema nervoso e cardiovascolare. Pertanto, la ricerca è orientata alla caratterizzazione dei vari fenotipi dei pazienti ed alla identificazione di biomarcatori prognostici al fine di individuare precocemente i soggetti a rischio di cronicità da sottoporre ad un monitoraggio più lungo nel tempo.

La gestione corretta della malattia richiede un approccio multidisciplinare con una équipe di specialisti esperti, in genere coordinata dallo pneumologo, dato il maggior impegno del polmone da parte della malattia,



al fine di inquadrare le varie manifestazioni extra-polmonari che possono comportare un danno funzionale. Appare perciò opportuno indirizzare i pazienti ai Centri di riferimento che sono attualmente presenti presso le aziende ospedaliere universitarie dove sono previsti adeguati percorsi diagnostico-terapeutici.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

Il quadro clinico della sarcoidosi all'esordio è molto eterogeneo e differisce in base all'organo colpito, all'estensione del suo coinvolgimento e all'attività del processo granulomatoso. Sintomi sistemici aspecifici quali febbre, affaticamento, malessere, dolori diffusi, sudorazione notturna e perdita di peso si ritrovano in circa un terzo dei pazienti e possono alterare la qualità della vita in modo rilevante. Tali sintomi sono più evidenti e frequenti nelle forme acute. In caso di interessamento polmonare la sarcoidosi si può manifestare all'esordio anche (o soltanto) con una sintomatologia respiratoria quale tosse secca, dispnea, dolori toracici. In una quota tra il 7 ed il 22% dei casi la presentazione iniziale della malattia è extrapolmonare ed i sintomi sono legati all'organo interessato (cute, occhio, cuore, apparato muscolare, sistema nervoso centrale o periferico, etc.). L'esordio può essere acuto o cronico. Un tipico esempio di esordio acuto è la Sindrome di Löfgren caratterizzata in particolare da febbre, linfadenopatie ilari bilaterali, eritema nodoso e dolori articolari, specialmente alle caviglie. La malattia può decorrere del tutto asintomatica ed essere rilevata occasionalmente, ad esempio a seguito di un esame radiologico effettuato per altra causa, oppure può manifestarsi in modo strisciante e progressivo con malessere, fatica cronica, dolori migranti, tosse secca persistente, dispnea da sforzo, manifestazioni cutanee

Il medico di medicina generale o lo specialista del territorio che valutano inizialmente un paziente in cui sospettano la sarcoidosi devono quindi considerare la eterogeneità della malattia e la sua natura multisistemica che necessita di una competenza specifica, per richiedere gli esami appropriati, e di un approccio multidisciplinare con la collaborazione di specialisti esperti; pertanto possono sia richiedere inizialmente alcuni esami fra cui in particolare la Radiografia del torace, data l'alta frequenza dell'interessamento polmonare, oppure indirizzare il paziente quanto prima al Centro ospedaliero universitario più vicino per una visita, al fine di non ritardare la diagnosi. L'accesso può essere fatto o attraverso il Centro Unico Prenotazioni o in "urgenza" tramite accesso diretto ai servizi ambulatoriali o di Day Service per le malattie rare polmonari, salvo cambiamenti organizzativi. È anche attivo il Call Center delle Malattie Rare che può indicare al Medico o al paziente il Centro più vicino a lui.

Lo specialista del Centro ospedaliero universitario, esperto di sarcoidosi, valuterà il percorso diagnostico più adeguato per il paziente utilizzando il Day Service Ambulatoriale (nella maggior parte dei casi) o il ricovero ordinario (quando sono richiesti esami invasivi o se il paziente è molto compromesso). Per il ricovero ordinario è prevista una lista di attesa nella quale il paziente viene iscritto al momento della prima visita. L'ordine di chiamata è cronologico, salvo urgenze cliniche motivate.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

Il percorso diagnostico per la sarcoidosi inizia dal sospetto posto dal Medico di Medicina Generale o dallo Pneumologo territoriale o da altro Specialista, ai quali si è riferito il paziente e prosegue presso il Centro ospedaliero universitario. In relazione ai sintomi di esordio, il percorso può essere costituito da varie tappe. Una raccolta dettagliata della storia clinica è il primo passo per una corretta impostazione del percorso diagnostico. L'anamnesi deve inoltre comprendere sia informazioni su eventuali consanguinei affetti dalla malattia (sono infatti possibili forme familiari) sia su esposizione professionale e non professionale a polveri di natura organica (ad esempio muffe) ed inorganica (quali il berillio che può dare una malattia, la berilliosi, del tutto simile alla sarcoidosi), fumi, sostanze chimiche, l'attitudine al fumo di sigaretta (anche se la sarcoidosi non è una patologia fumo correlata) etc. La valutazione accurata dei dati clinici e di laboratorio è



necessaria per guidare la diagnosi differenziale con le principali interstiziopatie secondarie ad esposizione lavorativa o ambientale

Il clinico che valuta un paziente con sospetta sarcoidosi deve considerare la natura multisistemica della malattia che richiede in genere un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento di altri specialisti esperti, se necessario.

L'impiego della **radiografia standard del torace** permette di valutare il coinvolgimento del polmone e dei linfonodi ilari, presente in una elevata percentuale di pazienti. La classificazione di Scadding distingue l'interessamento polmonare in quattro stadi sulla base della radiografia: stadio 0 quando la radiografia risulta negativa, questo può verificarsi in caso di solo interessamento extratoracico o di guarigione delle lesioni polmonari/linfonodali o di presenza di alterazioni parenchimali o linfonodali evidenziabili solo alla TC e non alla RX del torace, Stadio I in caso di interessamento limitato ai linfonodi ilomediastinici, Stadio II con linfonodi ilomediastinici ed interessamento parenchimale, Stadio III con il solo interessamento parenchimale e Stadio IV con presenza di evidente fibrosi polmonare.

La **TC del torace ad alta risoluzione (HRCT)** meglio della radiografia consente uno studio particolareggiato delle localizzazioni polmonari. Attraverso l'esame HRCT si può notare che molti quadri radiologici classificati alla radiografia del torace come stadio 0 o I di Scadding in realtà presentano alterazioni parenchimali, ancorché minime, compatibili con la malattia. Pertanto, la HRCT è utile ai fini diagnostici per una migliore caratterizzazione del coinvolgimento polmonare anche nei pazienti con radiografia negativa e sospetta sarcoidosi, e nel follow up per il monitoraggio della malattia e la valutazione della risposta alla terapia, tuttavia va effettuata ad intervalli non troppo ravvicinati, considerando il rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti. Tra le alterazioni caratteristiche della malattia evidenziabili alla HRCT vi sono: i noduli (generalmente piccoli e bilaterali, a margini regolari distribuiti lungo le pareti bronchiali, le scissure o in sede subpleurica), le adenopatie ilo-lobari e mediastiniche, le pseudoplacche, le opacità rotondeggianti risultanti dalla confluenza di lesioni nodulari, gli addensamenti parenchimali bilaterali e simmetrici (con aspetto di tralci opachi che si irradiano dagli ili polmonari) che danno una caratteristica immagine ad ali di farfalla e le aree di air trapping (nelle forme con importante coinvolgimento parenchimale). La presenza di un quadro radiologico tipico alla HRCT interpretato da un radiologo esperto può dare un contributo fondamentale alla diagnosi di sarcoidosi, nell'ambito di un quadro clinico funzionale e di laboratorio compatibile. Per uno studio più accurato dei linfonodi ilomediastinici, ad esempio per la diagnosi differenziale con patologie ematologiche, quali i linfomi, può essere utile anche la **TC del torace con mezzo di contrasto**.

La tomografia ad emissione di positroni, che impiega come radiofarmaco il fluorodeossiglucosio, (**FDG-PET**) costituisce una metodica utile per la valutazione dell'attività della malattia a livello sistemico e permette il rilievo anche di localizzazioni non note, risulta più sensibile della scintigrafia con Gallio 67, utilizzata in precedenza e che pertanto ha sostituito. Può essere impiegata anche nel follow-up, ma con moderazione, considerando l'esposizione a radiazioni ionizzanti che comporta.

La **fibrobroncoscopia** trova indicazione nella diagnostica della sarcoidosi perché consente di effettuare prelievi biotipici: **biopsie bronchiali (BB)**, **transbronchiali (TBB e TBNA)** ed il **lavaggio broncoalveolare (BAL)**. È inoltre possibile migliorare la resa diagnostica della TBNA con l'impiego dell'**EBUS-TBNA** (Endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration) che mediante una sonda ad ultrasuoni consente di effettuare biopsie dei linfonodi ilomediastinici con maggior precisione, tantoché oggi la mediastinoscopia ha una scarsa indicazione nella diagnostica della sarcoidosi. Possono essere utilizzate anche criosonde per migliorare la resa diagnostica delle biopsie transbronchiali (**criobiopsie**), eventualmente indicate nelle forme con interessamento interstiziale polmonare. Anche il BAL fornisce informazioni utili per la diagnosi, con minori invasività e rischi di complicanze, ed aiuta ad escludere altre cause con l'esame del pattern citologico, la valutazione delle sottopolazioni linfocitarie, l'esame microbiologico completo (incluso esame colturale per micobatteri). La maggior parte dei pazienti con sarcoidosi mostra un quadro di linfocitosi nel BAL, specie al momento dell'esordio, con percentuale di linfociti nel BAL maggiore del 15%, anche se questa alterazione non è patognomonica di questa malattia. Il rapporto CD4/CD8 risulta frequentemente aumentato, tanto che il rilievo di linfocitosi associata ad un rapporto CD4/CD8 > 3,5 nel BAL è considerato un valido supporto alla diagnosi di sarcoidosi, in caso di un quadro clinico e radiologico compatibile, valutato alla HRCT da un radiologo esperto, ed escluse le altre patologie che vanno in diagnosi



differenziale. È da sottolineare l'importanza di un laboratorio con specifica competenza per interpretare il BAL che affianchi il Centro ospedaliero universitario.

Il rilievo di granulomi epitelioidi senza necrosi caseosa nelle biopsie consente una diagnosi di certezza di sarcoidosi, una volta escluse le patologie con un quadro clinico radiologico ed istologico simile. Le **biopsie possono essere bronchiali, polmonari (effettuate per via transbronchiale o mediante videotoracoscopia assistita, VATS, o toracotomia minima) linfonodali, cutanee, muscolari etc.** in relazione alla localizzazione di più facile accesso per il prelievo biotico.

Altri esami raccomandati al fine di una corretta valutazione del paziente, sia in fase iniziale che nel follow-up, includono: le **prove di funzionalità respiratoria** comprensive della spirometria, pletismografia e della diffusione alveolocapillare del CO (DLCO). In genere, ed in particolare nella casistica italiana, l'impegno funzionale respiratorio è modesto, a parte una minoranza dei casi, con deficit di tipo restrittivo, misto o ostruttivo specie in caso di localizzazioni endobronchiali o compressione bronchiale ab-estrinseco. Si effettuano inoltre **emogasanalisi e test del cammino (6MWT)**.

Gli **esami su sangue venoso periferico ed urine** da effettuare sono: gli indici di flogosi, in particolare la PCR, che risulta spesso elevata in fase acuta, la funzionalità epatica e renale (le cui alterazioni non sono frequenti), l'emocromo (per rilevare l'eventuale presenza di leucopenia e/o linfopenia), lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie nel sangue periferico per valutare l'eventuale riduzione del normale rapporto CD4+/CD8+, dovuto al richiamo dei CD4+ nella sede di lesione (in opposizione a quanto si rileva nel BAL), il metabolismo fosfocalcico con valutazione anche sulle urine delle 24H (per rilevare eventuale ipercalcemia e/o ipercalciuria), il dosaggio della vitamina D, degli enzimi muscolari (CPK, aldolasi e mioglobina) e delle immunoglobuline (vedi oltre). L'analisi dei **biomarkers della sarcoidosi** nel siero è utilizzata come ausilio per il percorso diagnostico. In realtà non esiste un unico biomarcatore da impiegare nella pratica clinica poiché tutti i bioindicatori analizzati hanno al momento limitato valore diagnostico e sensibilità e specificità talora non adeguate. Pertanto, lo specialista esperto impiega in genere un pannello di biomarcatori, utili soprattutto per valutare l'attività di malattia e per il follow-up dei pazienti. Fra i biomarcatori vi sono: l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), il lisozima, il recettore solubile dell'IL2 e la chitotriosidasi. Quest'ultima proteina è stata studiata per la prima volta nella Sarcoidosi dagli estensori di questo PDTA presso il Centro di Riferimento Regionale della Sarcoidosi ed altre Interstiziopatie polmonari di Siena, successivamente utilizzata anche da altri gruppi, come un marker sensibile di attività della malattia, anche di aiuto per meglio valutare nel follow-up la risposta alla terapia.

L'**esame oftalmologico** va effettuato di routine, in quanto è necessario non solo in caso di sintomatologia oculare, ma anche per escludere eventuale interessamento subclinico da parte della sarcoidosi (vedi oltre).

È inoltre raccomandata, anche in pazienti asintomatici, l'esecuzione di **ECG e di ecocardiodoppler** come esami di primo livello per valutare l'eventuale interessamento cardiaco o la presenza di ipertensione polmonare, che può complicare le forme croniche, in particolare in presenza di fibrosi polmonare diffusa, ma non esclusivamente, e costituisce un'indicazione al trapianto di polmone. L'indagine di secondo livello necessaria per la valutazione dei pazienti con sospetto interessamento cardiaco è rappresentata dalla **Risonanza magnetica cardiaca (RMC)** con gadolinio. L'**ecografia dell'addome** fa parte degli esami da effettuare nel percorso diagnostico per valutare eventuali epato-splenomegalia, interessamento linfonodale, renale etc. anche l'**ecografia del collo** trova indicazione per valutare linfonodi e ghiandole salivari, oltre che la tiroide, nell'ambito dell'accertamento di comorbidità, dato che spesso può mostrare alterazioni. Altre indagini e visite specialistiche si rendono necessarie in base al quadro clinico del paziente e vanno decise caso per caso. Di seguito si descrivono le principali localizzazioni extratoraciche e gli accertamenti consigliati (vedi oltre).

LOCALIZZAZIONI EXTRAPOLMONARI:

Interessamento cutaneo

Nel 20-25% dei pazienti la sarcoidosi si associa a manifestazioni cutanee di vario tipo. Le due presentazioni più note rispettivamente della forma acuta e cronica sono l'eritema nodoso ed il lupus pernio, anche se quest'ultimo è oggi molto raro. L'eritema nodoso è una alterazione cutanea che si manifesta soprattutto nelle donne, con noduli di consistenza dura e di colore rosso-violaceo



circondati da un alone di eritema, localizzati prevalentemente sulla superficie estensoria degli arti inferiori, dolenti spontaneamente o alla palpazione. È spesso associato a febbre, sudorazione profusa, dolori articolari, frequentemente localizzati alle caviglie, che risultano frequentemente eritematose e tumefatte. L'eritema nodoso non va sottoposto a biopsia perché si tratta di una pannicolite non granulomatosa che può verificarsi in varie condizioni patologiche, fra cui la tubercolosi, anche se la sarcoidosi è oggi considerata la causa più frequente. Il secondo è caratterizzato da un ispessimento cutaneo di colore bluastro-violaceo, rilevato e localizzato a livello di naso, guance, labbra, orecchie. La diagnosi definitiva di sarcoidosi cutanea è basata sul riscontro alla biopsia di granulomi epitelioidi non caseosi, ma non trova sempre indicazione se la diagnosi della malattia è già nota. Altre lesioni croniche cutanee sono costituite da placche o noduli localizzati prevalentemente al tronco ed arti (osservare sempre le ginocchia ed i gomiti dei pazienti) od al volto, inoltre si può verificare lo sviluppo di granulomi su vecchie cicatrici (cheloidi) o su tatuaggi.

Interessamento oculare

Nell'ambito dell'interessamento oculare l'uveite è la presentazione clinica più comune e può essere anteriore o posteriore. L'uveite anteriore si suddivide in iridociclite acuta o iridociclite cronica, in base all'esordio, decorso clinico e durata. La forma acuta si manifesta con dolore, fotofobia, lacrimazione ed iperemia congiuntivale, talora è associata alla Sindrome di Lofgren (eritema nodoso e linfadenopatia ilare bilaterale) o alla sindrome di Heerfordt (vedi oltre). Il dolore ha un esordio improvviso ed è più frequente nelle donne. L'iridociclite cronica ha invece esordio insidioso e compare in pazienti più anziani rispetto alla forma acuta. Il decorso può protrarsi per anni. Mentre nella iridociclite acuta le sequele sono rare, nella cronica si possono avere opacità del cristallino, glaucoma, cataratta e cecità. L'uveite posteriore può determinare papilledema, emorragia retinica, coroidoretinite, può associarsi all'uveite anteriore. I noduli della coroide hanno un aspetto caratteristico (denominato coroidoretinite a gocce di cera o "en tache de bougie"). Questa localizzazione in genere è asintomatica. Nei pazienti con sarcoidosi è inoltre possibile osservare la presenza di piccoli noduli a livello congiuntivale generalmente bilaterali, che possono anche essere sottoposti a biopsia, tuttavia non è comunemente effettuata, data la sede. Quando è colpita la ghiandola lacrimale, che può presentarsi con tumefazione evidente, si può sviluppare una cheratocongiuntivite secca. L'oculista dovrà sempre eseguire esame del fundus oculi e richiedere altri accertamenti in base al quadro clinico (Fluorangiografia, Tomografia Ottica Computerizzata (OCT), Schirmer test, TC encefalo etc.)

Interessamento parotideo

La sarcoidosi ha una predilezione per le ghiandole salivari, infatti può interessare le parotidi, che appaiono tumefatte in genere bilateralmente, determinando una sindrome sicca. Può avere un decorso acuto, frequentemente a risoluzione spontanea, o cronico persistente. Questa localizzazione, in genere clinicamente evidente, va in diagnosi differenziale con la sindrome di Sjogren. L'aumento di volume bilaterale delle parotidi associato a febbre, paralisi facciale ed uveite anteriore caratterizza la Sindrome di Heerfordt. In genere è sufficiente un'ecografia del collo per rilevare l'interessamento parotideo, altre indagini sono da decidere secondo il quadro clinico.

Interessamento linfonodale

Le linfadenopatie ilomediastiniche sono le più frequenti; tutte le stazioni linfonodali possono essere interessate dalla malattia. Nel 5-30% dei pazienti sono rilevabili linfadenopatie periferiche nella regione cervicale, ascellare, epitrocleare ed inguinale, anche i linfonodi prescalenici sono



frequentemente interessati, specialmente in passato sono stati spesso utilizzati come sede per la biopsia nel sospetto di sarcoidosi. I linfonodi coinvolti in genere non sono dolenti e sono modicamente ingranditi. È necessario escludere altre patologie come i Linfomi e malattie infettive tra cui la Leishmaniosi, la Toxoplasmosi ed anche la tubercolosi. L'indagine ecografica permette di valutare la presenza di linfadenopatie a livello addominale e periferico e di seguirne l'evoluzione, utilizzando la TC con mezzo di contrasto per i linfonodi ilomediastinici e negli altri casi che necessitano di approfondimento. Sono spesso sede di prelievo bioptico.

Interessamento osteoarticolare

Il coinvolgimento osseo è riportato con una frequenza tra l'1 ed il 13% (dato probabilmente sottostimato poiché questa localizzazione è spesso asintomatica, può essere rilevata dalla PET). Le lesioni ossee più frequenti, pur nella rarità, interessano le falangi delle mani e dei piedi (osteite di Jungling), le coste, le vertebre, la teca cranica, lo sterno etc. L'impegno articolare si manifesta con tumefazione ed artralgie (frequente all'esordio quello alle caviglie). Le artralgie si manifestano nel 25-39% dei pazienti con sarcoidosi in particolare in caso di Sindrome di Lofgren, mentre le artriti franche sono rare e colpiscono soprattutto le grandi articolazioni. Possono avere carattere migrante ed in genere sono transitorie, ma talvolta assumono un decorso cronico e possono provocare deformità. Si può rilevare anche se raramente, la sacroileite. La sarcoidosi ossea si manifesta radiologicamente con tre tipi di lesioni: di tipo infiltrativo con rimodellamento, di tipo distruttivo e di tipo litico, un esempio di queste sono le cisti ossee localizzate alle falangi ben evidenziabili anche alla radiografia delle mani o piedi. Si rilevano con la radiografia, la PET, la TC, la RMN e la scintigrafia ossea, la scelta dell'esame è condizionata dalla sede e dal quadro clinico. Talvolta a seconda della morfologia e della sede queste lesioni devono essere distinte dalle neoplasie primitive o secondarie e può essere indicata la biopsia.

Interessamento neurologico e muscolare

La neurosarcoidosi può interessare sia il sistema nervoso centrale che periferico. Si manifesta in meno del 10% dei pazienti, probabilmente sottostimata, e la localizzazione centrale con interessamento meningeo è la più frequente. Si tratta di una localizzazione di difficile diagnosi, da differenziare rispetto ad altre patologie neurologiche quali la sclerosi multipla. Le lesioni a carico del sistema nervoso centrale sono le più evidenti clinicamente. In caso di interessamento pituitario con la presenza di diabete insipido si deve fare la diagnosi differenziale con la istiocitosi a cellule di Langerhans. I test diagnostici utilizzati in caso di lesioni cerebrali e coinvolgimento delle leptomeningi includono la RMN con Gadolinio e l'esame del liquido cerebrospinale. Un'altra possibile localizzazione è quella a carico dei nervi cranici, con manifestazioni cliniche caratteristiche, anche se non specifiche di malattia, quali la ptosi palpebrale o della rima labiale (paralisi di Bell). Un sintomo difficilmente indagabile è la fatica cronica che spesso compromette in modo importante la qualità della vita (in particolare di pazienti di genere femminile e di età media), questa si può accertare mediante questionari specifici, in quanto difficilmente dimostrabile con test specifici. In base alla sintomatologia associata (fra cui parestesie, bruciori sotto la pianta dei piedi, alterata sensibilità etc.) va sospettata una neuropatia delle piccole fibre che può essere accertata con biopsia specifica (punch biopsy) che va poi interpretata da un patologo esperto.

La sarcoidosi muscolare si può manifestare come polimiosite acuta, che può determinare un notevole handicap funzionale, o come miopatia cronica spesso associata a fatica cronica. Talora sono presenti sporadici noduli muscolari apprezzabili alla palpazione. Va eseguito il dosaggio degli enzimi muscolari e a seguire la elettromiografia. Nel sospetto di interessamento muscolare o dei nervi periferici può essere utile la biopsia, scegliendo la sede da biopsiare in relazione ai sintomi o



agli esami elettrofisiologici o all'imaging, da effettuarsi presso Centri ospedaliero-universitari. La negatività della biopsia non sempre consente di escludere la sarcoidosi in assenza di diagnosi alternative, data la difficoltà di scegliere la sede idonea per il prelievo biotico che consenta di reperire i granulomi, in caso può essere utile la PET, in quanto può localizzare le lesioni.

Interessamento cardiaco

La sarcoidosi cardiaca è clinicamente evidente nel 2-10% dei pazienti, sebbene l'interessamento cardiaco in forma occulta sia ben più frequente, come dimostrato da studi autoptici o recenti dati ottenuti con la RMN con gadolinio che la rilevano in circa il 28-30% dei casi. Le manifestazioni cliniche includono disturbi del ritmo, anomalie di conduzione o cardiomiopatie. La localizzazione cardiaca condiziona la prognosi dei pazienti pertanto deve essere oggetto di attenzione. La terapia precoce (prevalentemente con steroidi) sembra evitare il danno cardiaco irreversibile migliorando la prognosi. Il gold standard per la diagnosi certa di sarcoidosi cardiaca sarebbe la biopsia endomiocardica, raramente praticata per la sua invasività, tuttavia le tecniche di imaging, come la RMN cardiaca con Gadolinio o la FDG PET, effettuata specificatamente per il cuore, stanno fornendo dati significativi permettendo un approccio non invasivo e se ne raccomanda l'impiego in tutti i casi che presentino una sintomatologia cardiaca anche se l'ECG e l'ecocardiopleter risultassero negativi.

Interessamento epatico e splenico

Il riscontro di epatomegalia, rilevabile anche all'esame ecografico dell'addome, è frequente nei pazienti con sarcoidosi così come di splenomegalia, mentre è più rara la alterazione della funzionalità epatica agli esami di laboratorio. In un recente studio epidemiologico è stato riportato come la localizzazione epatica prevalga nei pazienti di sesso maschile associata a splenomegalia. Queste localizzazioni sono in genere asintomatiche, possono essere valutate ecograficamente oppure, per uno studio più approfondito, con la TC o con la RMN, con mezzo di contrasto, che permettono una migliore caratterizzazione delle lesioni, in genere nodulari. Raramente la splenomegalia è così rilevante da richiedere l'asportazione dell'organo, nel sospetto di altra patologia, con successiva diagnosi istologica di sarcoidosi. Può determinare trombocitopenia.

Interessamento ORL

L'interessamento ORL, ed in particolare nasale e dei seni paranasali, è raro e difficile da diagnosticare. I sintomi di questa localizzazione sono solitamente aspecifici includendo congestione nasale, cefalea ed infezioni secondarie delle alte vie respiratorie. Talora le localizzazioni ORL possono associarsi al Lupus pernicio, complicarsi con naso a sella ed altre deformità nasali. La sarcoidosi delle alte vie respiratorie può andare in diagnosi differenziale con localizzazioni ORL di vasculiti sistemiche, come la granulomatosi con poliangioite. La diagnosi definitiva di localizzazione da sarcoidosi richiede l'evidenza biotica di flogosi granulomatosa e l'esclusione di altre cause infiammatorie o infettive di malattia.

Alterazione del metabolismo del calcio.

Frequente è il riscontro di alterazioni del metabolismo fosfocalcico come l'ipercalcemia ed ipercalcemia che si ritiene sia determinata dall'incremento dell'assorbimento intestinale del calcio e dal riassorbimento di calcio dall'osso per aumentata produzione di 1 alpha-idrossilasi da parte dei macrofagi attivati presenti a livello alveolare e/o nei granulomi. Questo comporta un aumento della sintesi della vitamina D3 nella forma attiva (calcitriolo) sganciato dal controllo fisiologico e può provocare nella sarcoidosi ipercalcemia ed ipercalcemia con conseguente calcolosi renale,



osteoporosi e nefrocalcinosi. Il dosaggio della Vit. D nel sangue, che non misura il calcitriolo attivo, ma il precursore, risulta spesso diminuito nei pazienti con sarcoidosi. In relazione al valore di questo parametro, ai risultati del metabolismo fosfocalcio e della MOC viene stabilito dal Centro, avvalendosi di specialisti esperti, se somministrare al paziente un supplemento di Vit. D associata o meno a terapia protettiva per l'osso, anche considerati i fattori di rischio (terapia steroidea, età etc.). Si tratta di un argomento ancora controverso su cui si attendono le indicazioni dal documento della Task Force della European Respiratory Society sulla terapia della Sarcoidosi, di cui fa parte anche uno degli estensori del PDTA (Prof.ssa Rottoli).

Interessamento renale

Oltre alla calcinosi renale ed alla nefrocalcinosi sopradette, è possibile, anche se raramente, la formazione di granulomi sia a livello corticale che midollare; questa localizzazione è in genere asintomatica, ma può comportare danno della funzionalità renale. È consigliabile effettuare ecoaddome completo ad intervalli regolari in base al quadro clinico del paziente, ricorrendo alla TC addome con mezzo di contrasto solo quando necessario

Alterazione dei parametri ematochimici ed urinari.

Relativamente ai vari parametri da valutare su sangue e urine è stato già trattato nei paragrafi precedenti, pertanto si rammenta che si possono rilevare anemia, leucopenia persistente (conseguente al sequestro di linfociti nel granuloma o interessamento del MO) e trombocitopenia (possibile complicanza dell'ipersplenismo), alterazione della funzionalità epatica e/o renale, aumento enzimi muscolari, aumento della calcemia e calciuria valutata su urine 24H (in relazione all'interessamento della malattia, vedi sopra), per il dosaggio della Vit. D vedi paragrafo su metabolismo del calcio. Nelle forme acute sono alterate le proteine di fase acuta, quali la PCR. Si può inoltre rilevare aumento delle immunoglobuline in genere di tipo policlonale.

Biomarcatori

Negli anni sono stati identificati vari biomarcatori di malattia, come già riferito, ma ad oggi nessuno di questi è considerato avere un valore strettamente diagnostico, rilevarne l'aumento può essere di aiuto nell'inquadramento clinico iniziale del paziente e nella valutazione durante il follow up, in quanto il loro valore in genere diminuisce in risposta alla terapia o in base all'andamento clinico, ma se ne consiglia l'impiego solo nei Centri ospedaliero-universitari per un loro impiego appropriato. Fra questi vi sono ACE, lisozima, IL2r e chitotriosidasi. Quest'ultima, di più recente introduzione, dagli studi eseguiti anche nel Centro di Siena risulta avere la maggiore specificità e sensibilità rispetto a quelli sinora utilizzati.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La sarcoidosi si manifesta in soggetti geneticamente predisposti in risposta all'esposizione ad antigeni ancora poco conosciuti, vi sono infatti anche forme familiari. Pertanto, si ritiene che la suscettibilità genetica sia importante come fattore di rischio a contrarre la malattia e a condizionarne le manifestazioni cliniche. La sarcoidosi è stata associata a diversi loci del gene HLA e a varianti di altri geni. Sono in corso studi per individuare i genotipi corrispondenti ai vari fenotipi della malattia allo scopo di identificare precocemente i pazienti a rischio di progressione e danno d'organo e quindi di finalizzare meglio le diverse strategie terapeutiche e di follow up. Al momento non ci sono indicazioni per l'impiego clinico delle indagini genetiche. Gli studi di biologia molecolare sono utilizzati per una migliore comprensione della patogenesi della malattia e per individuare nuovi biomarker diagnostici e prognostici.



CONSIDERAZIONI FINALI SUL PERCORSO DIAGNOSTICO

In conclusione, è oggi particolarmente sentita la necessità di caratterizzare i diversi fenotipi clinici della sarcoidosi, con un corretto inquadramento clinico del paziente ed una valutazione accurata dell'interessamento multisistemico e della compromissione funzionale degli organi ed apparati coinvolti.

In relazione ai Centri ospedaliero universitari Toscani la visita specialistica iniziale del PDTA dovrebbe essere effettuata da uno Specialista Pneumologo, data la maggiore frequenza dell'interessamento polmonare, appartenente ad uno dei tre Centri che organizza il percorso diagnostico del paziente.

In sintesi, per i pazienti afferenti ai Centri ospedaliero universitari della Regione Toscana sono previste le prestazioni di seguito riportate, quando ritenute necessarie in base al quadro clinico. Esse devono essere effettuate in tempi brevi e con specialisti esperti in base all'elenco delle visite specialistiche)

- ⤴ Visita pneumologica
- ⤴ Esami ematochimici, esame urine e biomarcatori di malattia nel sangue
- ⤴ Rx del torace
- ⤴ TC torace ad alta risoluzione (HRCT) o TC torace con mdc, se necessario, in relazione al quadro clinico/radiologico
- ⤴ Prove di funzionalità respiratoria inclusa DLCO
- ⤴ Emogasanalisi e test del cammino in 6 minuti
- ⤴ Fibrobroncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL) e biopsie (vedi sopra) sec indicazione.
- ⤴ Eventuali biopsie chirurgiche scelte in base alle localizzazioni del paziente (linfonodi periferici o mediastinici, polmone, cute o altro tessuto) con valutazione da parte di un patologo esperto.
- ⤴ FDG-PET-TC (in caso di sospetta sarcoidosi cardiaca l'esame va effettuato con richiesta specifica), se ritenuta necessaria
- ⤴ Visita cardiologica con elettrocardiogramma ed ecocolordoppler cardiaco
- ⤴ Ecoaddome (e/o Tc addome con mdc se necessaria a completamento)
- ⤴ Ecocollo per linfonodi, ghiandole salivari e tiroide (in base alla clinica)
- ⤴ Metabolismo fosfocalcio, dosaggio Vit. D e MOC
- ⤴ Visita oculistica con esame del fundus oculi
- ⤴ RM cardiaca con gadolinio, se vi è il sospetto di localizzazione cardiaca

Le visite sottoelencate sono richieste in base al quadro clinico del singolo paziente:

- ⤴ Visita neurologica
- ⤴ Visita reumatologica
- ⤴ Visita dermatologica
- ⤴ Visita psichiatrica
- ⤴ Visita medicina del lavoro
- ⤴ Altre visite sono programmate in base a necessità specifiche del singolo paziente oppure per comorbidità quali: visita chirurgia toracica per eventuali biopsie chirurgiche, visita diabetologica, visita endocrinologica, visita malattie infettive, visita gastroenterologica etc.



- ⤴ In relazione al quadro clinico del paziente gli esami andranno completati con ulteriori indagini richieste dai vari specialisti, come già descritto (ad es. in caso di sospetta neurosarcoidosi saranno effettuate RM o TC encefalo con mezzo di contrasto in base alla indicazione, in caso di sospetto interessamento muscolare saranno dosati enzimi muscolari nel sangue ed eseguita EMG etc.)
- ⤴ I pazienti vengono inoltre sottoposti periodicamente alla compilazione di questionari per valutare la qualità della vita (QoL).

Presso i tre Centri ospedaliero universitari è istituito un Gruppo Multidisciplinare che si riunisce a cadenza settimanale/quindicinale, secondo necessità, per la discussione dei casi complessi e di cui costituiscono parte essenziale gli pneumologi, i radiologi, i patologi, tutti esperti della malattia, inoltre vi partecipano eventuali altri specialisti coinvolti in base ai casi clinici da discutere. Il ruolo diagnosi e certificazione per esenzione viene attribuito ai tre Centri sottoelencati, in grado di coordinare il percorso diagnostico del paziente.



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

La terapia della sarcoidosi è condizionata dalla mancata conoscenza dell'agente etiologico e dalla mancanza di marcatori con sicuro valore prognostico in relazione alla eterogeneità della presentazione clinica della malattia.

I **corticosteroidi** costituiscono ancora oggi i farmaci di prima scelta, anche se negli ultimi anni sono stati condotti alcuni studi volti alla ricerca di nuove molecole atte a modificare la storia naturale della malattia piuttosto che a curare i sintomi, tuttavia con risultati ancora parziali. Le varie strategie terapeutiche attuali si basano su studi clinici, spesso retrospettivi o datati, condotti su casistiche limitate o eterogenee e non su trials controllati condotti secondo GCP in grandi coorti di pazienti classificati secondo il fenotipo. Alcuni trials clinici randomizzati (RCT) sono stati condotti per i **farmaci biologici ad attività anti TNF α** (vedi oltre). Pertanto, il trattamento della malattia non ha subito particolari modificazioni, a parte la possibilità di utilizzare gli anti TNF α in casi selezionati, refrattari alla terapia convenzionale, anche se il loro uso in Italia è ancora da considerarsi off-label. Il Consensus internazionale ATS/ERS sulla sarcoidosi risale al 1999, prima degli studi clinici con anti-TNF α , sono in corso i lavori della Task Force – European Respiratory Society (ERS) sulla terapia che dovrebbe produrre il documento finale entro il 2019 e quindi dare nuove indicazioni terapeutiche.

Data la variabilità della presentazione all'esordio e del decorso clinico della sarcoidosi sono previste diverse opzioni terapeutiche, anche se non è facilmente prevedibile quale sarà l'andamento clinico del singolo paziente, sono infatti possibili molteplici evoluzioni: remissione spontanea o indotta dalla terapia, con o senza ricadute, oppure andamento cronico, con stabilizzazione della malattia con o senza danno d'organo, con o senza dipendenza dalla terapia, oppure andamento progressivo della malattia con interessamento di più organi, danno funzionale irreversibile, dipendenza dalla terapia o refrattarietà al trattamento.

Stabilire i criteri per definire l'indicazione al trattamento e il timing del trattamento rappresenta un aspetto cruciale per impostare correttamente la terapia (cioè definire correttamente quali pazienti devono essere trattati, quando iniziare il trattamento e per quanto proseguirlo nel tempo). Infatti non tutti i pazienti con sarcoidosi devono essere trattati farmacologicamente, ad esempio i pazienti con malattia polmonare acuta al primo stadio radiologico (sindrome di Lofgren) non necessitano in genere di terapia all'esordio, data la buona prognosi di questa forma e gli effetti collaterali di una terapia a lungo termine con steroidi, tuttavia devono essere tenuti sotto stretto controllo al fine di iniziare la terapia in caso di danno funzionale (ad esempio rilevato dalle prove di funzionalità respiratoria o persistenza di una sintomatologia di rilievo. Anche per i pazienti asintomatici senza danno funzionale è consigliabile attendere prima di iniziare il trattamento, effettuando controlli ravvicinati per periodi di 3-6 mesi. Se per alcuni pazienti non è necessaria la terapia, per altri si utilizzano gli steroidi da soli o in combinazione con farmaci citotossici, quali il methotrexate, che può essere impiegato anche in monoterapia, o l'azatioprina o con farmaci antimalarici-antireumatici quali l'idrossiclorochina, utilizzata anche nel trattamento di alcune patologie autoimmuni. Oggi, come già riferito, è inoltre possibile l'uso di molecole ad attività anti-TNF α in pazienti selezionati non responsivi alla terapia convenzionale (come terza scelta e da impiegare nei centri ospedaliero universitari previa autorizzazione e piano terapeutico essendo il loro uso nella sarcoidosi ancora off-label).

Le **indicazioni al trattamento** includono: la presenza di sintomi severi ed invalidanti, l'interessamento polmonare con progressiva riduzione della funzionalità respiratoria, le localizzazioni extrapolmonari a carico di organi vitali con compromissione funzionale; fra queste devono essere considerati con particolare attenzione il coinvolgimento cardiaco, neurologico, oculare, muscolare, osseo, le alterazioni del metabolismo del calcio (ipercalcemia o ipercalcemia) con calcolosi renale ricorrente o insufficienza renale, le lesioni cutanee sfiguranti, la trombocitopenia grave con diatesi emorragica.

Lo schema di terapia di prima scelta si basa sull'impiego dei corticosteroidi con una dose di attacco di 20-40 mg/die (generalmente 0,5 mg/kg di peso corporeo) di prednisone o equivalenti; alla distanza di 4-8 settimane si effettua un primo controllo e se viene rilevato un soddisfacente miglioramento si inizia a



scalare lentamente fino a raggiungere nell'arco di sei mesi un dosaggio di mantenimento in grado di conservare nel tempo i vantaggi ottenuti con la terapia. Questa dose corrisponde alla quantità minima di farmaco tollerata ed efficace, solitamente non si superano dosaggi di 5-15 mg/die, in questa fase può essere anche utilizzata la somministrazione a giorni alterni. Dosaggi più elevati sono impiegati in caso di interessamento cardiaco e neurologico severo.

È consigliato proseguire il trattamento per circa 12 mesi prima di fare un bilancio in base al quadro clinico iniziale. In caso di ripresa della malattia, la terapia steroidea può essere reintrodotta in monoterapia o in associazione con un farmaco immunosoppressore al fine di mantenere bassi i dosaggi dello steroide e minimizzarne gli effetti collaterali.

È necessario un attento monitoraggio del paziente, non solo per valutare la risposta alla terapia, ma anche per valutare la comparsa di effetti collaterali a seguito di un trattamento a lungo termine con steroidi, fra questi l'iperglicemia, l'ipercorticismo, l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi, l'acne, l'irsutismo, l'aumento ponderale, il reflusso gastro-esofageo, il glaucoma e la cataratta (questi ultimi due potrebbero dipendere anche dalla malattia). Secondo alcuni studi, in alcune condizioni di malattia con scarsa compromissione funzionale gli effetti collaterali della terapia steroidea sono maggiori del beneficio clinico. Pertanto, è opportuno effettuare visite di controllo regolari controllando il peso del paziente e l'andamento dei principali parametri ematochimici, fra cui in particolare la glicemia, il profilo lipidico e l'emocromo (vedi anche paragrafo follow-up) modificando la terapia se necessario. Comunque, pur con i limiti degli studi disponibili, gli steroidi, così come gli immunosoppressori, risultano in grado di migliorare il quadro clinico/radiologico, di ridurre sensibilmente i sintomi, ma non di evitare le ricadute o modificare la storia naturale della malattia. Il ricorso alla terapia topica con corticosteroidi o raramente con altri immunosoppressori non è molto utilizzato, trova indicazione soprattutto per alcune localizzazioni cutanee e oculari non gravi, ad esempio per l'uveite anteriore. Vi sono inoltre alcuni studi sull'impiego degli steroidi per via inalatoria nella sarcoidosi polmonare, ma i risultati non sono stati sempre concordanti e andrebbero ulteriormente verificati con studi clinici in doppio cieco randomizzati.

La possibilità della remissione spontanea della malattia rende difficile valutare correttamente i risultati degli studi sinora condotti.

In caso di scarsa risposta alla terapia steroidea o frequenti ricadute o comparsa di effetti collaterali legati al trattamento, si passa ad una opzione terapeutica alternativa.

Il **methotrexate o metotressato** rappresenta il farmaco di seconda scelta maggiormente utilizzato nella sarcoidosi. La sua efficacia è documentata in particolare per le localizzazioni polmonari, cutanee sfiguranti, oculari, articolari e neurologiche con la dimostrazione di risposta clinica in circa i due terzi dei pazienti trattati. Viene usato in genere **al dosaggio di 10mg o 12,5 mg/1 volta/settimana con un range che va da 7.5 a 15 mg / settimana**. L'impiego di questo farmaco nella sarcoidosi è stato introdotto intorno agli anni '70, inizialmente secondo protocolli di durata di circa sei mesi per evitare il rischio di epatotossicità e leucopenia. Tuttavia, ormai da tempo viene utilizzato per lunghi periodi, anche perché il suo effetto terapeutico si realizza lentamente, sottoponendo il paziente ad attento monitoraggio effettuando controlli regolari e ravvicinati dell'emocromo e della funzionalità epatica per intervenire con la sospensione o la riduzione del dosaggio in caso di alterazioni. Gli effetti collaterali sono dose dipendenti e sono minimizzati dall'impiego dell'acido folico durante l'intervallo fra le somministrazioni.

Un altro farmaco citotossico utilizzato nel trattamento della sarcoidosi cronica è l'**azatioprina**, sebbene pochi studi ne documentino la reale efficacia in questa malattia. È stata impiegata con successo anche nel trattamento delle localizzazioni epatiche e neurologiche. La dose orale raccomandata di azatioprina è **2-3 mg/kg/die**. I principali effetti collaterali includono la leucopenia e la tossicità epatica e gastrointestinale. Secondo la letteratura questi effetti collaterali hanno richiesto la sospensione del farmaco in circa il 20% dei pazienti.

Poiché la sarcoidosi è una malattia granulomatosa cronica caratterizzata da reazioni immunoinfiammatorie complesse, le ricerche di nuovi approcci terapeutici hanno preso spunto dallo studio delle citochine coinvolte nella patogenesi della malattia. Tra queste, particolare interesse è stato rivolto verso il TNF α , una potente citochina proinfiammatoria prodotta principalmente dai monociti e dai macrofagi alveolari che risulta elevata specialmente nelle forme croniche. I **farmaci biologici** con azione specifica verso il TNF α che sono stati



studiati nella sarcoidosi sono: **l'infliximab**, l'etanercept e l'adalimumab, comunemente impiegati nella cura delle malattie infiammatorie croniche quali le connettiviti o la colite ulcerosa ed il morbo di Crohn.

Per valutare l'efficacia dell'infliximab è stato condotto uno studio clinico controllato randomizzato in pazienti con forme croniche ad interessamento polmonare refrattarie al trattamento convenzionale che ha dimostrato un miglioramento significativo dei parametri di funzionalità respiratoria anche se modesto. Sono inoltre disponibili dati pubblicati su riviste indicizzate relativi all'impiego di infliximab in casi di sarcoidosi con impegno extratoracico (neurologico, oculare, cutaneo) anche se non si tratta di trials clinici randomizzati. Ad oggi, in attesa del documento della Task Force sulla terapia della sarcoidosi, infliximab può essere utilizzato come terapia di terza scelta in pazienti selezionati presso i Centri ospedaliero universitari Regionali autorizzati, con malattia progressiva dimostrata, risultati non responsivi agli steroidi ed agli immunosoppressori, previo piano terapeutico. Vi sono inoltre dati interessanti sull'uso di Adalimumab che richiederebbero conferma in studi più numerosi e controllati. La terapia con anti-TNF α , pur consentendo la riduzione degli steroidi, comporta effetti collaterali, fra cui in particolare infezioni, anche gravi, e reazioni allergiche. Sono riportate ricadute della malattia anche dopo la loro interruzione.

L'etanercept non è risultato efficace così come accade nel Crohn, pertanto non va utilizzato. Anche altri farmaci ad attività anti-TNF α , come la talidomide o la pentossifillina, sono stati utilizzati nella sarcoidosi, tuttavia l'impiego su casistiche limitate non consente di poterne stabilire l'efficacia con certezza.

Altre molecole ad attività anti TNF α sono attualmente in valutazione con trials clinici controllati.

Per effettuare queste terapie più complesse è consigliabile rivolgersi ai Centri ospedaliero universitari dove sono disponibili anche protocolli terapeutici per particolari condizioni come la fatica cronica o l'ipertensione polmonare, complicanze di rilievo della malattia.

TERAPIA DELLE COMPLICANZE E COMORBIDITÀ

La diagnosi e la terapia delle complicanze e comorbidity devono essere stabilite in base alla valutazione attenta del quadro clinico del paziente ed al risultato della discussione multidisciplinare con gli specialisti esperti, facendo riferimento alle linee guida, se disponibili, o, in loro mancanza, ai documenti con le raccomandazioni degli esperti. Si elencano le comorbidity più frequenti:

- ▲ Ipertensione polmonare*
- ▲ Malattie cardiovascolari
- ▲ Diabete
- ▲ Obesità
- ▲ Osteoporosi
- ▲ OSAS
- ▲ Dislipidemie
- ▲ Reflusso gastroesofageo
- ▲ Complicanze oculari secondarie
- ▲ Sindrome ansioso depressiva

*L'ipertensione polmonare, che si può manifestare in una minoranza di pazienti, data la sua gravità, impatta in modo rilevante sulla sopravvivenza dei pazienti. Per lo screening iniziale sono necessari DLCO, ecocardioppler con valutazione della PAPs, in caso di sospetto concreto è opportuno eseguire ulteriori accertamenti per i quali si rimanda al percorso diagnostico della Ipertensione Arteriosa polmonare per la quale è stato preparato un PDTA specifico. La condotta terapeutica sarà decisa dagli esperti del Centro ospedaliero universitario dopo accurata valutazione del paziente. Entro il 2019, come già detto, dovrebbe essere disponibile il risultato della Task Force della ERS della terapia della Sarcoidosi che prevede anche indicazioni per il trattamento della Ipertensione Polmonare.

Altre Terapie non specifiche:

- Terapia sintomatica (ad es. per tosse secca insistente, dolori diffusi etc.)
- Ossigeno-terapia (OLT) per insufficienza respiratoria



I criteri per la prescrizione dell'ossigeno-terapia ad oggi non tengono conto delle specifiche differenze tra le patologie che possono condurre all'insufficienza respiratoria. L'unico criterio prescrittivo accettato è il riscontro di una condizione di ipossiemia severa a riposo ($pO_2 < 55$ mmHg o $SpO_2 < 88\%$ oppure $pO_2 < 60$ mmHg in caso di presenza anche di ipertensione polmonare).

Tali terapie possono essere erogate anche dai Centri con ruolo di controllo afferenti al presente percorso.

TERAPIE-CHIRURGICHE

Trapianto di polmone

Il **trapianto di polmone** rappresenta una valida terapia chirurgica per le forme avanzate di sarcoidosi polmonare con fibrosi diffusa, a cui può essere associata ipertensione polmonare, con aspettativa di vita inferiore ai due anni. I pazienti, che rientrano nei criteri di inclusione devono essere informati di questa possibilità ed inviati ad un Centro trapianti per la valutazione e successiva immissione in lista.

PIANO RIABILITATIVO

In relazione alle condizioni cliniche il paziente viene indirizzato ad un programma di riabilitazione personalizzato in base al tipo di coinvolgimento clinico, da parte di fisioterapisti esperti.

Ci si avvale dei fisioterapisti presenti nelle Aziende sedi dei Centri ospedaliero universitari (AOUS, AOUC, AOUP)

Il programma di riabilitazione può coinvolgere anche strutture esterne convenzionate con specifici protocolli concordati con il Centro di riferimento regionale Sarcoidosi e altre interstiziopatie polmonari dell'AOUS.

5. Aspetti assistenziali

Come già sopra indicato può essere consigliabile un **supporto psicologico o psichiatrico** in pazienti con disabilità e/o sindromi ansioso depressive, che sono presenti in percentuale aumentata rispetto alla popolazione sana della stessa età e genere. Anche il **supporto dell'assistente sociale** è indicato, laddove se ne accerti il bisogno, per le problematiche sociali, incluso l'ambito lavorativo, che questa malattia cronica può comportare.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Ci si avvale degli Psicologi, Psichiatri e Assistenti Sociali presenti nelle Aziende sedi dei Centri ospedaliero universitari (AOU Senese, AOU Careggi, AOU Pisana) o nelle sedi con ruolo di Controllo.

Cure palliative limitatamente ai casi molto gravi non più responsivi alla terapia, ci si avvale delle Strutture presenti nelle AOU dei tre Centri ospedaliero universitari o nelle sedi con ruolo di Controllo.

Transizione pediatrico/adulto:



La sarcoidosi pediatrica è estremamente rara, comunque il percorso diagnostico nel sospetto di sarcoidosi in ambito pediatrico prevede gli stessi esami dell'adulto, utilizzando con estrema prudenza TC e PET-TC, adattandoli al singolo caso ed all'età del paziente. Il percorso diagnostico terapeutico e di follow up può essere gestito dal Centro ospedaliero universitario dell'adulto, coinvolgendo la struttura pediatrica della stessa Azienda Ospedaliera, in relazione alle necessità del singolo caso. Siamo in attesa della delibera regionale (839 del 2019 e seguenti) in cui verranno date indicazioni su come effettuare le procedure di transizione

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

Il follow-up clinico per valutare la progressione o la regressione della malattia, nonché la risposta alla terapia è indispensabile ed è strettamente legato al fenotipo clinico del paziente. Lo specialista deve porre attenzione alle possibili ricadute della malattia e allo sviluppo di nuove manifestazioni per interessamento di nuovi distretti. La storia naturale della sarcoidosi è imprevedibile al momento della diagnosi, in quanto esistono differenti fenotipi a varia manifestazione clinica ed evoluzione, difficilmente individuabili, specie in fase iniziale. I pazienti devono effettuare una visita di controllo, una valutazione completa della funzionalità respiratoria etc. (vedi oltre), in generale in regime di Service o visita ambulatoriale con appuntamenti programmati di volta in volta. Importante è il ruolo dell'infermiere dedicato nello svolgimento di queste attività. In base al tipo di localizzazione e alla gravità del danno funzionale degli organi ed apparati coinvolti possono essere necessarie valutazioni da parte di vari specialisti che di caso in caso sono coinvolti nel programma di follow-up e che fanno parte della lista degli specialisti del percorso diagnostico

Gli esami previsti ad ogni controllo sono:

- ▲ Valutazione clinica pneumologica
- ▲ Esami ematici generali e markers di malattia
- ▲ Prove di funzionalità respiratoria inclusa DLCO
- ▲ Emogasanalisi e Test del cammino (6-minute walking test)

Con cadenza da stabilire in relazione all'andamento clinico ed alla attività di malattia (con intervallo in genere non inferiore a 12 mesi) si esegue HRCT del torace ed Ecocolordoppler cardiaco, ecografia addome, visite specialistiche ed esami per localizzazioni extratoraciche, in base al quadro clinico in particolare visita oculistica. In relazione alla esigenza di valutazione clinica del paziente può essere utilizzata in alternativa la PET-TC specie in fase di decisione terapeutica (con attenzione all'età del paziente ed evitando controlli ravvicinati nel tempo). La MOC total body si esegue in genere dopo almeno 24 mesi.

In relazione al quadro clinico del paziente gli esami andranno completati con indagini specifiche richieste dai vari specialisti (ad es. in caso di sospetta neurosarcoidosi saranno effettuate RM o TC encefalo con MC in base alla indicazione, in caso di sospetto interessamento muscolare saranno dosati enzimi muscolari nel sangue ed eseguita EMG etc.). Presso i tre Centri ospedaliero universitari è istituito un Gruppo Multidisciplinare che si riunisce a cadenza settimanale/quindicinale, secondo necessità, per la discussione dei casi complessi e di cui sono parte essenziale gli pneumologi, i radiologi, i patologi, tutti competenti sulla malattia, inoltre altri specialisti sono coinvolti in base ai casi clinici da discutere. I pazienti verranno sottoposti periodicamente alla compilazione di questionari per valutare la QOL .



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE nei CONTROLLI/MONITORAGGIO

I controlli sono effettuati presso i tre Centri ospedaliero universitari delle tre AOU sopraindicati che pertanto ricevono anche il ruolo Controllo. Presso i centri ospedaliero universitari aziendali sono operativi gli ambulatori dedicati ai pazienti con Sarcoidosi dove vengono svolti visite ed esami di follow up, spesso organizzati in Day Service, in relazione al quadro clinico del paziente. Importante il ruolo dell'infermiere dedicato che tra l'altro organizza e gestisce gli appuntamenti per il paziente in Day Service.

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Viene utilizzata una scheda per la raccolta dei dati anamnestici, della familiarità, esposizione lavorativa e non, sintomatologia, EO, risultati esami alla prima visita e al follow-up, localizzazioni di malattia, comorbidità, programma terapeutico, riabilitativo, risposta clinica ed eventuali effetti collaterali. È in fase di messa a punto un data base dedicato dove raccogliere tutti i dati *previo consenso informato del paziente*

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

- Gli **obiettivi generali** del percorso diagnostico-terapeutico della Sarcoidosi sono
- Offrire ai pazienti centri ospedaliero universitari regionali che garantiscano un alto grado di competenza secondo gli standard europei
- Uniformare a livello Regionale i percorsi assistenziali su questa patologia
- Favorire la comunicazione fra medici di medicina generale, specialisti, Centri ospedaliero universitari e paziente, informando del PDTA e della organizzazione del Centro
- Garantire tempi brevi di attesa per lo svolgimento degli accertamenti permettendo così una diagnosi precoce
- Garantire l'approccio multidisciplinare per la diagnosi
- Garantire un intervento terapeutico adeguato
- Garantire la presa in carico del paziente per il follow-up, mantenendo la facilità di accesso al Centro
- Migliorare la qualità della vita del paziente.

Indicatori

- Ogni Centro ospedaliero universitario deve:
- Dimostrare di aver preso in carico almeno 100 casi all'anno di Sarcoidosi seguiti secondo il PDTA, che devono risultare nel RTMR, raggiungimento 100%.
- Dimostrare di avere i requisiti richiesti per la gestione appropriata del PDTA, Raggiungimento 90%
- Documentare potere di attrazione del Centro, almeno 25% casi Fuori Regione, raggiungimento 90%
- Documentare di avere il gruppo multidisciplinare e di avere organizzato almeno 25 incontri per anno per le discussioni multidisciplinari. Raggiungimento 90%.
- Verificare tramite questionari la soddisfazione degli utenti, raggiungimento 80%.
- Dimostrare attività di aggiornamento professionale / formazione rivolto sia ai componenti del Centro che al territorio raggiungimento 80%.



7. Algoritmo



