



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Coinvolgimento delle vie aeree nella
sarcoidosi polmonare: prevalenza ed
evoluzione clinica**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Martina Bonifazi

Tesi di Laurea di

Federica Agosti

A.A. 2021/2022

SOMMARIO

SOMMARIO	2
CAPITOLO 1	4
INTRODUZIONE	4
1. PID	4
1.1.1 Definizione.....	4
1.1.2 Epidemiologia	5
1.1.3 Clinica	6
1.1.4 Diagnosi	7
1.1.5 HRTC	9
1.1.6 Classificazione	12
1.2 SARCOIDOSI POLMONARE	15
1.2.1 Introduzione e definizione.....	15
1.2.2 Epidemiologia	16
1.2.3 Patogenesi	19
1.2.4 Clinica	21
1.2.5 Imaging	23
1.2.6 Prove di funzionalità respiratoria (PFR)	29
1.2.7 Diagnosi	31
1.2.8 Complicanze.....	33
1.2.9 Terapia	34
1.3 LE VIE AEREE	36
1.4 PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA (PFR)	38
CAPITOLO 2	43
SCOPO DELLO STUDIO	43
2.1 SCOPO DELLO STUDIO	43
CAPITOLO 3	44

MATERIALI E METODI	44
3.1 DISEGNO DELLO STUDIO	44
3.2 ENDPOINTS	44
3.3 POPOLAZIONE IN STUDIO	44
3.4 PROCEDURE	45
3.5 VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINTS	46
CAPITOLO 4	49
RISULTATI	49
4.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI IN STUDIO	49
4.2 VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES	51
4.2.1 Valutazione dell'outcome primario.....	51
4.2.2 Valutazione dell'outcome secondario	52
CAPITOLO 4	58
DISCUSSIONE	58
4.1 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	58
4.2 LIMITI DELLO STUDIO.....	62
CAPITOLO 5	63
BIBLIOGRAFIA	63

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1. PID

1.1.1 Definizione

Le pneumopatie infiltrative diffuse (PID), conosciute anche con l'acronimo anglosassone ILD (interstitial lung disease), rappresentano un insieme ampio ed eterogeneo di patologie polmonari benigne che sono accomunate dall'interessamento patologico del lobulo polmonare secondario, determinato dalla presenza di infiammazione, fino allo sviluppo di fibrosi. Le patologie che rientrano nel gruppo delle PID presentano delle caratteristiche proprie sufficientemente specifiche da poter essere considerate come entità patologiche distinte l'una dall'altra, ma come gruppo si differenziano dalle altre patologie che interessano il parenchima polmonare per anamnesi, clinica, pattern radiologici, esami di laboratorio e reperti anatomopatologici.^{1,2}

Il lobulo polmonare secondario è l'unità anatomofunzionale elementare del parenchima polmonare e riproduce il polmone in miniatura; rappresenta inoltre la porzione di parenchima più piccola visibile macroscopicamente.³ È una struttura poliedrica con diametro alla base di 15-20 mm ed è per questo la porzione di parenchima polmonare più piccola distinguibile dalla HRTC. Il lobulo polmonare secondario è delimitato da tessuto connettivo, distinguibile in setti intralobulari e setti interlobulari. Nei setti intralobulari decorrono l'arteria lobulare, i vasi linfatici e il bronchiolo lobulare, il quale, all'interno del lobulo stesso si ramifica dando da tre a cinque bronchioli terminali, ciascuno dei quali da origine ad un acino. Ogni bronchiolo terminale si ramifica ulteriormente dando due bronchioli respiratori che terminano nei dotti alveolari, questi ultimi danno origine alla parte più distale delle vie respiratorie, i sacchi alveolari, condotti dilatati a fondo cieco. È proprio lungo il decorso dei bronchioli respiratori che iniziano gli scambi gassosi con il sangue, per la presenza degli alveoli, estroflessioni emisferiche delimitate dalla barriera alveolo-capillare e deputate proprio a questa funzione. Nei setti interlobulari, invece, decorrono le diramazioni delle vene polmonari e altri vasi linfatici.⁴ (Figura 1)

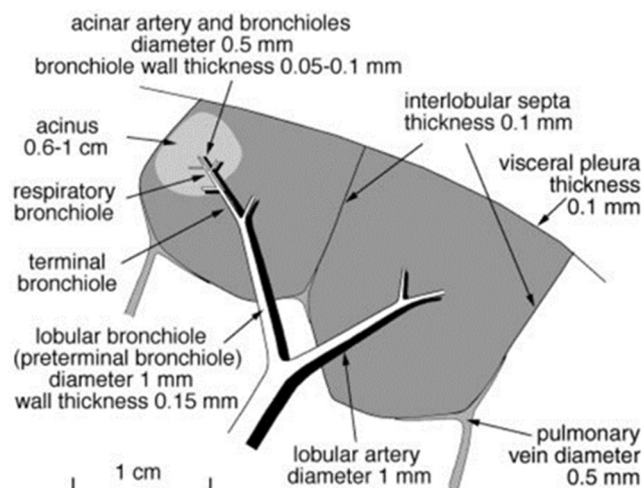


Figura 1 Anatomia e dimensione del lobulo polmonare secondario e dell'acino polmonare. La figura illustra due lobuli polmonari secondari e riporta le dimensioni approssimative dei componenti descritti.³

1.1.2 Epidemiologia

I dati epidemiologici attualmente disponibili rilevano una grande varietà nella prevalenza e nell'incidenza delle PID in base a fattori quali l'età, il genere, l'abitudine tabagica, l'etnia e l'area geografica presa in esame, questo in parte può essere dovuto a reali differenze genetiche o particolarità demografiche delle popolazioni prese in esame, ma può essere anche la conseguenza delle importanti limitazioni all'esecuzione di studi epidemiologici sulle PID.⁵ L'interpretazione di questi dati non è di facile esecuzione, perché, se da una parte gli studi condotti sulle PID sono relativamente pochi, dall'altra questi non presentano una omogeneità in termini di definizione, criteri diagnostici e classificazioni impiegati nello studio di queste patologie. Tale uniformità manca anche a livello globale per via della diversa possibilità di accesso all'assistenza sanitaria e a metodiche strumentali avanzate, come l'HRTC, diventata fondamentale per la diagnosi dell'IPF, per esempio, e questo rende difficile non solo la diagnosi, ma anche il follow up di tali pazienti.²

Quello che si può affermare è che le PID sono delle patologie rare, ma che hanno un impatto importante sulla qualità di vita del paziente e anche sulla mortalità, tanto che secondo il "Global Burden of Disease" dal 1990 al 2013 c'è stato un incremento dell'86% di anni perduti a causa delle PID, collocando quest'ultime al quarantesimo posto di tale classifica. Per fare un esempio, la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) che costituisce il prototipo delle PID fibrosanti, ha un'incidenza di 14,6 ogni 100.000 abitanti/anno e una

prevalenza di 58,7 ogni 100.000 persone, in USA. Questo, secondo molti studiosi, suggerisce che in aree densamente abitate, come Brasile, Russia, India, Cina ci sono all'incirca 2 milioni di persone con IPF, ma va ricordato che in altre aree geografiche, come il Sud America, l'incidenza misurata è di 0,4-1,2 ogni 100.000 abitanti/anno e questo probabilmente è dovuto proprio alla ridotta accessibilità a metodiche strumentali come l'HRTC, la spirometria, ma anche alla mancanza di team multidisciplinari, necessari per la diagnosi e l'impostazione del corretto iter terapeutico, che porta almeno in parte a sottostimare la diffusione delle PID.^{6,7}

1.1.3 Clinica

Le PID sono clinicamente caratterizzate dall'insorgenza di sintomi non specifici e questo è spesso causa di diagnosi tardiva o addirittura errata, per questo risulta fondamentale l'integrazione con l'anamnesi e gli esami strumentali adeguati. I sintomi più comuni tra i pazienti affetti da una PID sono la dispnea ingravescente, che si manifesta dapprima durante uno sforzo e poi anche a riposo, la tosse secca e stizzosa, la tendenza alla tachipnea, l'astenia e la ridotta tolleranza allo sforzo fisico, che impatta sulla qualità di vita del paziente. Negli stadi più avanzati possono comparire cianosi e segni di ipossigenazione severa cronica come il clubbing, dovuti ad una riduzione degli scambi gassosi attraverso la membrana alveolo capillare che risulta inspessita. All'esame obiettivo si possono riscontrare, qualora presenti, dei reperti non specifici delle PID e quindi anche in questo caso di difficile interpretazione. All'ispezione si può apprezzare una riduzione dell'ampiezza delle escursioni toraciche e alla percussione una ipofonesi plessica, presente in situazioni più avanzate. All'auscultazione, nel 60-79% dei pazienti con una diagnosi di pneumopatia infiltrativa diffusa si possono apprezzare dei crepiti bibasali "velcro-like", che rappresentano invece il reperto più caratteristico. Nel caso in cui ci sia anche una ostruzione delle vie aeree, è possibile auscultare reperti suggestivi di questa condizione, come i sibili. Infine, è importante ricordare che in corso di PID non è insolito riscontrare segni e sintomi extrapolmonari suggestivi di patologia sistemica, come nel caso di PID associate a malattie del connettivo o nelle granulomatosi, come la sarcoidosi. In alcuni casi la malattia risulta inizialmente asintomatica, tanto che la diagnosi è incidentale e avviene a seguito dell'esecuzione di un TC o di un RX del torace effettuata per altri scopi.^{2,8}

1.1.4 Diagnosi

Il giusto approccio alla diagnosi di una PID non può prescindere da una corretta e attenta integrazione di anamnesi, storia clinica, esami strumentali, esami di laboratorio e spesso anche di esami bioptici, perché come precedentemente detto non esistono elementi patognomonici delle PID. La diagnosi differenziale tra le varie entità nosologiche che compongono l'insieme delle PID è ancora più difficile anche per la presenza di condizioni di overlap tra una patologia e l'altra, ma è necessario per quanto possibile giungere ad una diagnosi specifica, poiché questa influenza la terapia e la prognosi.⁹ Gli esami strumentali rappresentano un elemento imprescindibile nella diagnosi delle PID, soprattutto dopo l'introduzione dell'HRTC, che permette oggi in molti casi di fare diagnosi senza la necessità di avere una conferma bioptica.¹⁰ Gli esami radiografici hanno avuto un ruolo importante nel passato, perché grazie a questi sono state descritte per la prima volta delle alterazioni compatibili con la presenza di una pneumopatia infiltrativa diffusa, ma il concetto moderno di PID è strettamente legato allo studio delle lesioni tramite HRTC.^{8,11}

L'inquadramento diagnostico si avvale anche delle prove di funzionalità respiratoria che permettono di rilevare la presenza di un deficit ventilatorio di tipo restrittivo, ovvero una riduzione della capacità polmonare totale (TLC), della capacità vitale (VC) e del volume residuo (RV). Generalmente questo si associa ad un rapporto FEV1/FVC normale, ma non è raro trovarlo ridotto, segno della presenza di una ostruzione delle vie aeree. Spesso si rileva anche una riduzione della DLCO per via dell'ispessimento dell'interstizio tipico delle PID.¹² L'emogasanalisi per la valutazione dell'ossigenazione rappresenta un esame di routine e può rilevare una ipossiemia, inizialmente associata a normocapnia/ipocapnia, ma che nelle fasi avanzate evolve in ipercapnia. Nelle fasi iniziali della malattia però spesso non viene rilevata un'alterazione dell'ossigenazione a riposo, ma solo sotto sforzo, è quindi opportuno eseguire dei test da sforzo per rilevare un'eventuale desaturazione e valutare la tolleranza all'esercizio fisico, un test molto utilizzato è il six minutes walking test (6MWT). L'iter diagnostico dovrebbe inoltre comprendere un ecocardiogramma, che permette di identificare la frequente associazione tra PID e ipertensione polmonare, la quale rientra tra le cause di alterazione della funzione polmonare. Nel sospetto di una PID è inoltre fondamentale eseguire in tutti i casi alcuni esami sierologici come emocromo

completo con formula, azotemia, creatininemia, elettroliti sierici, funzionalità epatica e dipstick delle urine, a questi vanno aggiunti altri esami mirati sulla base del sospetto clinico.¹¹ Bisogna inoltre ricordare che in molti la patologia polmonare si manifesta nel contesto di una patologia di tipo sistemico quindi nell'inquadramento diagnostico bisogna comprendere esami che permettano la valutazione di una manifestazione extrapolmonare di malattia. Il lavaggio broncoalveolare (BAL) negli anni ha perso molta della sua importanza e attualmente trova un'utilità come integrazione di esami HRTC suggestivi di una PID con un pattern non tipico e ha ancora un significato nell'esclusione di patologie infettive o neoplastiche. La sua applicazione ha comunque dei limiti e un BAL normale non permette di escludere la presenza di alterazioni microscopiche del parenchima polmonare.¹³

Infine, la biopsia permette una caratterizzazione istologica della patologia e va considerata sempre in caso di sospetto di PID, con una clinica non classica e un pattern HRTC non caratteristico di IPF, non ascrivibile come UIP. La prima tecnica ad essere stata introdotta fu la biopsia transbronchiale (TBB), molto utile nello studio della sarcoidosi, ma negli anni sono emersi alcuni limiti nell'approccio ad altre PID.⁹ Recentemente, l'introduzione della criobiopsia transbronchiale nella pratica clinica anche se più rischiosa della TBB, ha dato dei risultati interessanti tanto da sostituire in alcuni casi anche la biopsia polmonare chirurgica.¹⁴ Negli ultimi anni nell'iter diagnostico delle PID, come in molti altri ambiti, è stato introdotto il concetto di team multidisciplinare. Questo veniva riportato già dalle linee guida ATS/ERS del 2002, come fondamentale nello studio delle PID non classificabili¹, ed è stato poi ripreso nelle linee guida del 2013, nelle quali si illustra come l'esecuzione e l'interpretazione della biopsia dovrebbe essere discussa in un team multidisciplinare per evitare anche di eseguire manovre invasive qualora non fossero necessarie.⁹ Il team multidisciplinare dovrebbe comprendere pneumologi, internisti, radiologi, anatomopatologi, occasionalmente reumatologi e chirurghi toracici. L'idea di discutere i casi in un team multidisciplinare è stata confermata da diversi studi come la scelta vincente nell'ambito della diagnosi e della gestione delle pneumopatie infiltrative diffuse poiché si associa ad una maggior accuratezza nella diagnosi e ad un miglioramento della prognosi.¹⁵

1.1.5 HRTC

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) ha assunto un ruolo fondamentale nello studio delle PID, sia nella diagnosi differenziale che nella valutazione della severità e della prognosi, viene utilizzata anche nel follow up strumentale di questi pazienti perché permette di monitorare la progressione della malattia. L'HRTC ha rivoluzionato anche l'approccio alla biopsia, viene infatti utilizzata come guida per l'esecuzione di quest'ultima, ma allo stesso modo è fondamentale nella scelta di eseguire o meno questa procedura invasiva, che viene riservata soprattutto ai casi dubbi alla HRTC.¹⁶ Secondo numerosi studi l'HRTC ha una sensibilità molto maggiore della radiografia del torace, in particolare si stima che la prima abbia una sensibilità del 94% a fronte di un 80% della seconda, motivo per cui l'esecuzione di una TC ad alta risoluzione trova un importante impiego nel sospetto di PID in caso di RX del torace normale.¹¹

L'HRTC è una tecnica di tomografia computerizzata a strato sottile (<2mm) che permette una ricostruzione del parenchima polmonare ad elevata risoluzione.¹⁰ Le più piccole strutture riconoscibili alla scansione HRTC sono dell'ordine di 200-300 μ e questo permette di visualizzare il lobulo polmonare secondario e quindi di poter studiare le lesioni che lo caratterizzano nel contesto di una PID, in particolare permette lo studio dell'interstizio polmonare, che normalmente viene suddiviso in:

- Compartimento assiale: porzione che avvolge le strutture vascolari e bronchiali, dall'ilo alla periferia.
- Compartimento periferico (o subpleurico): porzione che si estende dalla pleura viscerale fino in profondità, a formare i setti interlobulari.
- Compartimento settale: formato da sottili fibre connettivali interposte fra gli alveoli, che fanno da "ponte" di connessione fra il compartimento assiale e periferico.

La tecnica classica di uno studio HRTC impiega: circa 120KV in base al paziente, mA non inferiori a 200, algoritmo ad alta frequenza spaziale (bone), matrice 512x512, FVO di ricostruzione ampio per lo studio comparativo e piccolo per singoli polmoni, i valori di finestra adeguati sono livello -500/-700 UH, ampiezza = 1500/1800 UH). La procedura

di esecuzione di una scansione è rapida e deve essere effettuata a paziente supino, in inspirazione profonda. Una inspirazione incompleta può aumentare l'attenuazione del parenchima polmonare, portando potenzialmente ad una errata interpretazione dei pattern caratteristici delle pneumopatie infiltrative diffuse. Dopo aver effettuato le scansioni standard, sulla base di queste può essere utile effettuare delle scansioni aggiuntive, ovvero a paziente prono e in espirazione. Le PID danno delle alterazioni soprattutto in sede posteriore, quindi se nella scansione a paziente supino si rileva un'iperdensità in sede declive, soprattutto se preceduta da un RX del torace normale, non è possibile sapere se è dovuta a una interstiziopatia o ad un fenomeno gravitazionale, da stasi. Effettuando una scansione a paziente prono, se l'iperdensità scompare si può escludere che sia dovuta ad un processo patologico. La scansione in espirazione forzata è invece utile nell'identificare aree di intrappolamento aereo.¹⁰

Le lesioni elementari visibili alla HRCT sono distinguibili in:

- Lesioni lineari o reticolari: queste si presentano come opacità lineari sottili che formano un reticolo, dovute all'accumulo di liquidi, cellule, fibrosi dell'interstizio polmonare a vari livelli, determinandone un inspessimento;
- lesioni nodulari: queste possono essere espressione sia di una patologia interstiziale che degli spazi aerei;
- lesioni identificabili come un aumento della densità parenchimale: in queste rientrano l'aspetto a vetro smerigliato e le consolidazioni parenchimali;
- lesioni identificabili come una riduzione della densità parenchimale: in queste rientrano le lesioni cistiche, le aree di distruzione parenchimale, l'aumento del contenuto aereo e la riduzione della componente vascolare parenchimale.

Sulla base della morfologia anatomopatologica e della distribuzione delle lesioni nello studio delle PID si possono distinguere dei pattern TC:

- pattern reticolare: caratterizzato da lesioni lineari che formano un reticolo;

- pattern nodulare: per la presenza di noduli o micronoduli (<3mm) in varie aree. Possiamo distinguere inoltre una distribuzione perilinfatica, una distribuzione centrolobulare e una distribuzione miliariforme;
- pattern alveolare: dovuto all'accumulo di materiale negli alveoli che appariranno iperdensi. Se è ancora visibile la trama polmonare per via dell'accumulo di materiale modesto, questo quadro si definisce a vetro smerigliato o "ground glass", se invece l'accumulo di materiale è elevato si parlerà di consolidazione polmonare.
- Pattern tree in bud (o ad albero in fiore): si mostra come delle opacità periferiche ramificate che terminano in opacità nodulari. È la conseguenza dell'accumulo di materiale a livello dei bronchioli terminali e degli alveoli;
- Pattern cistico: in questo caso alla scansione TC si possono osservare delle aree di iperdiafania dovute alla presenza di aria e all'assenza di parenchima. Queste alterazioni possono essere dovute alla presenza di bronchiectasie, bronchiolectasie da trazione, enfisema polmonare dovuto a rottura dei setti e conseguente iperinsufflazione. In questa classe rientra un pattern particolare che è l'honeycombing o a nido d'ape, cisti del diametro di 3-10 mm, ma con delle eccezioni fino ai 2,5 cm, con pareti inspessite, raggruppate tipicamente in regione subpleurica. Questo è presente nelle fasi avanzate della fibrosi polmonare.¹⁷



Figura 2 Immagine HRCT che mostra un quadro di fibrosi polmonare avanzata caratterizzata dalla presenza di honeycombing¹⁷

Lo studio delle lesioni delle pneumopatie infiltrative diffuse tramite HRTC ha permesso inoltre di identificare un pattern che prende il nome di UIP (usual interstitial pneumonia) fondamentale per la diagnosi di IPF, che rappresenta il prototipo delle pneumopatie fibrosanti. Alle immagini HRTC si vede un pattern reticolare con la presenza di honeycombing a distribuzione basale, periferica e subpleurica associati spesso a bronchiectasie da trazione, l'architettura del parenchima polmonare è distorta e sono spesso presenti aree focali a vetro smerigliato.^{1,17}

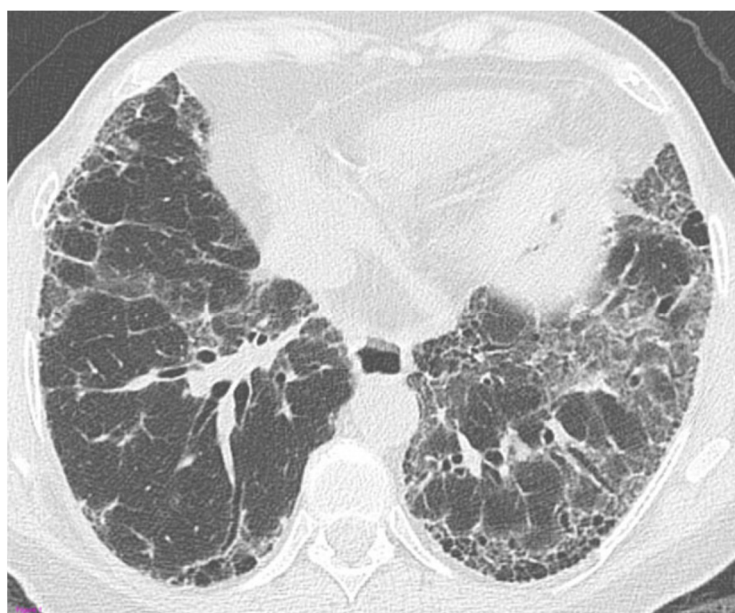


Figura 3 Questa immagine HRTC mostra il pattern UIP, honeycombing in sede basale e subpleurica (più evidente nel polmone di sinistra), bronchiectasie da trazione, opacità reticolari e aree di ground glass¹⁶

1.1.6 Classificazione

Come detto in precedenza, nonostante i punti in comune, le pneumopatie infiltrative diffuse sono un insieme di patologie con caratteristiche proprie e questo si ripercuote anche nella gestione della patologia, quindi nella terapia da somministrare e nell'evoluzione del quadro clinico. È quindi intuibile come la diagnosi differenziale tra le varie entità nosologiche sia quanto mai auspicabile. Negli anni è stata elaborata una classificazione delle PID che, con il tempo, ha subito delle modificazioni.

Nelle linee guida elaborate dall'American Thoracic Society/European Respiratory Society del 2002¹ le PID veniva divise in base all'eziologia, come riportato di seguito.

PID ad eziologia nota:

- da farmaci (ad es. chemioterapici, amiodarone);
- da radiazioni;
- da malattie del connettivo (ad es. sclerosi sistemica, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, dermatomiosite, polimiosite);
- da esposizione ad agenti ambientali;
- da esposizione occupazionale (pneumoconiosi);
- da scompenso cardiaco;
- da neoplasie;
- da disordini linfoproliferativi;
- da infezioni;
- da embolia settica.

PID ad eziologia sconosciuta, ovvero le polmoniti interstiziali idiopatiche (IIP):

- IPF (fibrosi polmonare idiopatica);
- IIP non IPF:
 - DIP (polmonite interstiziale desquamativa);
 - AIP (polmonite interstiziale acuta);
 - NSIP (polmonite interstiziale non specifica);
 - LIP (polmonite interstiziale linfocitica);
 - RB-ILD (bronchiolite respiratoria associata a pneumopatia infiltrativa diffusa);
 - COP (polmonite organizzativa criptogenetica).

PID granulomatose:

- Sarcoidosi;
- Polmonite da ipersensibilità.

Altre PID:

- LAM (Linfoangiomiomatosi);
- Istiocitosi X/istiocitosi a cellule di Langerhans;
- Polmonite eosinofila;
- Proteinosi alveolare.

Nelle linee guida dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society pubblicate nel 2013⁹ è riportata una revisione della suddivisione delle forme idiopatiche di PID (IIP), che assume la seguente forma:

- IIP maggiori, ulteriormente suddivise in 3 gruppi:
 - Forme croniche fibrosanti:
 - IPF
 - NSIP
 - Forme fumo correlate:
 - DIP
 - RB-ILD
 - Forme acute/subacute:
 - COP
 - AIP
- IIP rare:

- LIP
 - PPF (fibroelastosi pleuroparenchimale)
- IIP non classificabili

Le IIP vengono definite inclassificabili quando i dati clinici, radiologici e patologici sono insufficienti per fare diagnosi certa oppure quando questi sono molto discordanti. Il motivo di ciò può essere dovuto a varie situazioni, come la somministrazione di una terapia che ha alterato le caratteristiche radiologiche e istologiche, l'identificazione di una nuova entità o variante atipica non ancora classificata dalle linee guida o la presenza di pattern multipli, sia all'HRCT sia all'istologico, che si possono riscontrare nei pazienti con IIP.⁹

Questa classificazione, anche se è quella comunemente adottata, ha dei limiti che possono portare a diagnosi errate. La mancanza di biomarker o parametri specifici, in assenza di una adeguata anamnesi che non identifica la presenza di una possibile causa, può portare a classificare una PID come idiopatica in maniera errata. Il secondo limite è il rischio di confondere la definizione istopatologica con quella clinica, come nel caso della NSIP o AIP, COP, LIP. Infine, va ricordato come per la diagnosi di IPF sia fondamentale il riscontro del pattern UIP, ma che questo può essere presente anche nel contesto di altre PID. I patologi tendono a fare una classificazione sulla base del pattern istologico, mentre i clinici sulla base di quello anamnestico, clinico e radiologico.

1.2 SARCOIDOSI POLMONARE

1.2.1 Introduzione e definizione

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria multisistemica caratterizzata dalla formazione di granulomi non caseosi. Tale malattia è attualmente ad eziologia sconosciuta, ma è ritenuta da molti la conseguenza di una alterata risposta immunitaria dell'ospite ad un antigene.^{18,19}

La sarcoidosi è caratterizzata da una estrema eterogeneità sia in termini di presentazione clinica, che di evoluzione, che di prognosi. Ogni organo, infatti, può essere coinvolto e anche all'interno dello stesso organo l'interessamento può essere qualitativamente e quantitativamente differente. Questo rende difficile la diagnosi di malattia, soprattutto nei casi di asintomaticità, e di conseguenza anche la stima dell'incidenza e della prevalenza della sarcoidosi.²⁰ Il polmone è l'organo-bersaglio più frequentemente coinvolto, tanto che le lesioni polmonari sono presenti tra l'85% e il 95% dei casi, di questi la metà presenta lesioni extrapolmonari associate, mentre un coinvolgimento extrapolmonare isolato è presente solo tra un 5% e un 15% dei casi.²¹

La sarcoidosi polmonare rientra nella classificazione delle pneumopatie infiltrative diffuse, nel gruppo delle granulomatosi.¹

1.2.2 Epidemiologia

Tutti gli studi epidemiologici condotti sui pazienti affetti da sarcoidosi concordano nel considerare di rilevante importanza l'influenza dell'etnia e della posizione geografica sulla stima della prevalenza e dell'incidenza di tale patologia. A livello globale si rileva una differenza sostanziale tra aree geografiche differenti, in particolare l'incidenza e la prevalenza risultano maggiori nelle regioni del nord Europa e negli afroamericani, mentre l'incidenza più bassa è stata rilevata in Asia, pur dovendo tenere a mente la mancanza di dati provenienti da molte nazioni, questa differenza sembra essere confermata da tutti gli studi finora condotti.^{22,23} In particolare, l'incidenza annuale della sarcoidosi è stata stimata approssimativamente a 10 casi per 100000 persone di etnia caucasica.²⁴, ma uno studio condotto in America ha rilevato una grande differenza tra le varie etnie, in particolare tra gli afroamericani la prevalenza era dello 0,14% e l'incidenza di 17,8 casi su 100000 persone/anno, tra i caucasici la prevalenza era dello 0,05% e l'incidenza di 8,1 casi su 100000 persone/anno, ma il tasso più basso si riscontrava tra gli ispanici e gli asiatici, con una prevalenza dello 0,02% e un'incidenza tra i 3 e i 4 casi per 100000 persone/anno.²⁵ Questa differenza tra etnie è probabilmente dovuta a fattori genetici, ma non vanno sottovalutati alcuni aspetti sociali importanti. In America le persone di etnia afroamericana vivono in un contesto sociale con un'elevata esposizione ambientale e occupazionale ad antigeni inalanti che possono rappresentare dei fattori di rischio per la sarcoidosi ed inoltre presentano un minor accesso all'assistenza sanitaria, con

conseguente ritardo o mancata diagnosi.²² Il rischio di insorgenza della sarcoidosi durante la vita è di circa quattro volte superiore negli individui afroamericani, i quali presentano anche una prognosi peggiore e un più frequente coinvolgimento extrapolmonare.^{26,27} Numerosi studi, condotti in nazioni molto diverse, confermano una differenza dei dati epidemiologici anche all'interno della stessa nazione in cui alcune regioni presentano una prevalenza e un'incidenza molto più elevate rispetto ad altre.²⁸⁻³⁰ I motivi di questa differenza tra regioni vanno ricercati nelle differenze demografiche, ma anche in quelle ambientali. In uno studio condotto in Svezia si rileva come nelle regioni meridionali che presentavano una incidenza di malattia più bassa, sono localizzate le città più grandi e popolate ed in cui convivono molte etnie diverse, rispetto alle regioni settentrionali. In quest'ultime prevale una genetica in comune e quindi di conseguenza un'eventuale predisposizione. Anche l'esposizione ambientale e occupazionale può cambiare tra le varie regioni e può rappresentare un diverso fattore di rischio per l'insorgenza della sarcoidosi.²⁹ Infine il diverso accesso alle cure tra regioni della stessa nazione porta ad avere una sottostima della diagnosi di malattia o una diagnosi tardiva in quelle in cui l'assistenza sanitaria è più scarsa, il che rappresenta un limite nella stima reale dell'epidemiologia.

L'incidenza della sarcoidosi sembra avere anche una tendenza stagionale, in particolare l'incidenza aggiustata per età e per sesso sembra essere inferiore in autunno. L'ipotesi è che la diversa esposizione a trigger ambientali e alla luce solare abbia un impatto sull'insorgenza di questa malattia, questa differenza può essere altresì dovuta al fatto che in inverno e in primavera vengono eseguiti più frequentemente test diagnostici per altri motivi, come per esempio le infezioni, più frequenti in questo periodo.³¹ Oltre ad etnia e area geografica, anche età e sesso sembrano influenzare l'epidemiologia della sarcoidosi, anche se il loro ruolo è ancora controverso. Secondo alcuni studi sembra esserci una maggior incidenza nel sesso femminile rispetto al maschile e risulta anche una differenza di 10 anni al momento della diagnosi tra maschi e femmine, quest'ultime di solito presentano l'insorgenza di malattia ad una età più avanzata.^{22,23} Secondo recenti studi, negli ultimi anni c'è stato anche uno shift in avanti del picco di incidenza, che risulta essere nelle donne nel range 50-69 anni e nei maschi nel range 40-59.²⁴ Le ipotesi che sono state fatte sulle motivazioni di queste differenze riguardano una diversa esposizione a trigger ambientali, ma soprattutto il diverso setting ormonale, in particolare si pensa che

gli estrogeni abbiano un effetto protettivo sul rischio di sarcoidosi. In questo contesto sono però ancora troppo pochi gli studi condotti.^{22,32}

L'eterogeneità della sarcoidosi fa sì che si possano identificare vari fenotipi di malattia e anche questi sono influenzati da etnia, sesso ed età. Secondo uno studio condotto su un campione molto ampio, l'interessamento polmonare è del 97%, nell'87% si aveva linfoadenopatie mediastiniche, mentre nel 50% si poteva rilevare la presenza di interessamento parenchimale, ma solo nel 43% questi pazienti erano sintomatici.²⁴ La sarcoidosi nei pazienti di etnia afroamericana è più frequentemente sintomatica, con spesso anche un interessamento extrapolmonare (più comunemente a carico di cute, midollo osseo e occhi) rispetto ai caucasici e anche la prognosi è peggiore per via dell'interessamento multiorgano e un maggior rischio di ospedalizzazione.²⁷ Per quanto riguarda il sesso, le donne sembrano avere un maggior coinvolgimento dell'apparato muscoloscheletrico, ma gli studi sono ancora troppo pochi.²³

Anche l'età ha un impatto sul fenotipo, secondo uno studio giapponese, infatti, nei pazienti più giovani c'è un maggior interessamento dei linfonodi extratoracici, delle ghiandole salivari e del fegato, mentre nei pazienti con più di 45 anni è più frequente un coinvolgimento degli organi non linfatici, come muscoli, occhi, cuore e rene. Inoltre, sempre da questo studio, emerge come ad una età più avanzata si associano più frequentemente degli stadi più avanzati di malattia.³³

Nella maggior parte dei casi la sarcoidosi è una patologia caratterizzata da un decorso benigno, ma in una minoranza di pazienti ha un impatto importante sulla qualità della vita e sulla morte. Il tasso di mortalità nei pazienti con sarcoidosi non differisce rispetto a quello della popolazione generale (standardized mortality ratio: 0.90; 95% CI, 0.74–1.08) e questo è un dato interessante soprattutto perché, invece, i pazienti con sarcoidosi risultano più frequentemente affetti da comorbidità, infezioni e patologie cardiovascolari rispetto alla popolazione generale.²⁴ Anche riguardo la mortalità si rileva una differenza importante tra le etnie, in particolare uno studio condotto negli Stati Uniti, che coinvolgeva un campione molto ampio e proveniente da tutto il paese, ha stimato come la mortalità a 12 anni aggiustata per l'età sia 12 volte superiore nei pazienti afroamericani rispetto a quelli di etnia caucasica e la causa di morte più comune è l'insufficienza respiratoria. Inoltre, tra i pazienti afroamericani la complicanza più frequente è l'ipertensione

polmonare, mentre nei caucasici la fibrosi polmonare.^{27,34} Negli studi condotti sulla mortalità si è rilevato un aumento del tasso di mortalità nei caucasici negli ultimi anni, ma non in quelli di etnia afroamericana, questo però potrebbe essere dovuto semplicemente ad un tempo di esposizione più lungo, in quanto i pazienti affetti da sarcoidosi hanno un'età tipicamente maggiore tra i caucasici.²³ Infine il tasso di mortalità risulta essere maggiore nelle donne rispetto agli uomini (3,3 vs 2,3).²⁷

1.2.3 Patogenesi

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa, di cui non si conosce completamente il meccanismo immunitario alla base. Quello che si pensa è che sia scatenato da uno stimolo antigenico, che funge da trigger, con conseguente attivazione dei linfociti T helper 1 ad opera del complesso di istocompatibilità maggiore (MHC), questo determina un rilascio di citochine e chemochine che richiamano cellule immunitarie con conseguente formazione del granuloma. L'immunopatogenesi della sarcoidosi è complessa, ma l'aggregazione familiare e le differenze tra etnie suggeriscono che l'interazione tra un soggetto con una predisposizione genetica e un trigger ambientale, sia alla base della sarcoidosi.³⁵ Tale relazione risulta comunque difficile da comprendere e sono sicuramente necessari ulteriori studi. Inoltre, la genetica non sembra avere un ruolo solo nell'insorgenza di malattia, ma anche nel fenotipo clinico. Studi genetici e studi di associazione genome-wide (GAWs) sembrano confermare questa ipotesi e grazie a questi sono stati identificati numerosi geni HLA connessi al rischio di sarcoidosi, al fenotipo clinico e alla prognosi, ma sono stati individuati anche geni non-HLA, soprattutto quelli coinvolti nella risposta immunitaria.³⁶

Un altro aspetto importante da indagare, ma di cui non abbiamo ancora abbastanza dati a disposizione riguarda la patogenesi della fibrosi che interessa dal 10% al 20% dei pazienti con sarcoidosi polmonare,³⁷ questa sembra essere dovuta ad una infiammazione cronica, sebbene quest'ultima si ritrovi anche in pazienti con sarcoidosi senza fibrosi, e ad una overespressione di geni coinvolti nella risposta immunitaria. In questi pazienti inoltre persistono i granulomi, che sono anche il nido da cui inizia il processo fibrotico che andrà ad interessare il parenchima polmonare.^{38,39}

Nonostante i molti dubbi ancora presenti riguardo l'eziologia e la patogenesi della sarcoidosi, sono stati identificati alcuni fattori che sembrano essere associati ad un maggior rischio di malattia.

L'obesità ($BMI \geq 30$ kg/m²) rappresenta una condizione molto spesso associata a sarcoidosi, tanto che gli studi condotti allo scopo di interpretare il suo ruolo come fattore di rischio, hanno evidenziato la possibilità che questa sia anche una conseguenza della malattia, soprattutto in virtù dell'ampio utilizzo di corticosteroidi come terapia. Numerosi studi condotti in diverse nazioni e su campioni di etnie diverse confermano un'associazione tra obesità e un aumento dell'incidenza di sarcoidosi.⁴⁰⁻⁴³ Il contributo dell'obesità all'aumento dell'incidenza di sarcoidosi sembra essere legato allo stato proinfiammatorio cronico che la caratterizza e alle complicanze immunologiche ad essa associate.⁴⁴ Il limite di questi studi consiste soprattutto nel fatto che i pazienti arruolati sono donne e nel fatto che l'obesità viene valutata solo tramite il BMI che non tiene conto, per esempio, della diversa distribuzione del grasso corporeo. Tanto che uno studio condotto in USA su un ampio numero di veterani non ha dimostrato nessuna associazione tra BMI e incidenza di sarcoidosi. Il ruolo dell'obesità rappresenta quindi ancora un argomento di studio importante.⁴⁵

L'abitudine tabagica è un elemento sempre molto studiato nel contesto delle patologie polmonari, ma gli studi condotti su pazienti con sarcoidosi non rilevano un'associazione tra fumo e rischio di sarcoidosi, anzi, uno studio condotto ad Olmsted County, Minnesota ha dimostrato un rischio più basso di sviluppare sarcoidosi nei fumatori, rispetto ai non fumatori o agli ex fumatori.⁴⁰

Tra i fattori di rischio principali della sarcoidosi c'è l'esposizione ambientale e occupazionale ad antigeni inalanti, tra cui polvere di silice e altre polveri inorganiche e agenti inalanti e infatti, i lavoratori più a rischio sembrano essere quelli del settore edilizio, agricolo, minerario, metallurgico, ma anche soccorritori in zone dove sono presenti macerie.⁴⁶ Dopo l'attentato alle torri gemelle dell'11 settembre 2001, sono stati condotti numerosi studi su tutti i soggetti coinvolti in prima persona nelle operazioni di soccorso al World Trade Center, soprattutto sui vigili del fuoco. Tali studi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di sarcoidosi dopo l'11 settembre, soprattutto tra le persone che avevano avuto un'esposizione prolungata ai detriti del World Trade

Center.⁴⁷⁻⁴⁹ L'esposizione occupazionale alla polvere di silice è stata molto indagata, soprattutto per la sua diffusione. Gli studi condotti su soggetti esposti alla polvere di silice in ambito lavorativo, come per esempio nel settore edilizio⁵⁰, in quello agricolo⁵¹, in quello minerario⁴⁶, ma anche in quello metallurgico^{52,53} hanno dimostrato un aumento del rischio di sviluppare sarcoidosi nei soggetti esposti rispetto ai non esposti e un'associazione positiva con il tempo di esposizione.⁵⁴ L'esposizione ambientale e occupazionale è un aspetto fondamentale da indagare nella fase dell'anamnesi, poiché gli studi finora condotti sembrano dimostrare che la sarcoidosi rientra tra le patologie occupazionali.⁵⁵

Negli anni è stata molto indagata anche la relazione tra sarcoidosi ed infezioni, che sembra essere molto stretta. Nonostante ciò non è ancora possibile affermare che le infezioni rappresentino un trigger allo sviluppo della sarcoidosi o se la sarcoidosi determini solo un aumentato rischio infettivo.²²

Infine il contesto socioeconomico sembra avere un impatto, non solo sul rischio di sarcoidosi, ma anche sulla prognosi. Vivere in condizioni di svantaggio socioeconomico aumenta il rischio di sviluppare una forma più aggressiva di malattia e peggiora la prognosi, questo è probabilmente da attribuire ad una maggior esposizione ad inalanti ambientali, ad un più basso livello di educazione e un ridotto accesso all'assistenza sanitaria.^{22,56}

Inoltre, recenti ricerche hanno posto l'attenzione sullo studio delle modificazioni epigenetiche che rappresentano degli importanti meccanismi regolatori dell'espressione di alcuni geni coinvolti nelle patologie polmonare, queste infatti sono influenzate dall'esposizione ad agenti ambientali e dalle varianti genetiche, ed è emerso che queste regolano la risposta immunitaria che è alla base del processo di formazione dei granulomi, ma regolano anche il processo fibrotico. La comprensione di questi meccanismi è importante anche per il progresso nello sviluppo di terapie antifibrotiche sempre più efficaci, per questo sono necessari ulteriori studi.⁵⁷

1.2.4 Clinica

La sarcoidosi si manifesta clinicamente in maniera molto eterogenea e questo è in parte dovuto ad un differente coinvolgimento dei vari organi e all'interno dello stesso organo.

Inoltre, una percentuale non trascurabile di pazienti risulta del tutto asintomatica, tanto che la diagnosi avviene durante l'esecuzione di esami diagnostici eseguiti per altri motivi.⁵⁸ Il coinvolgimento polmonare, che è presente nel 90% dei casi, si può manifestare con sintomi aspecifici ed eterogenei, che dipendono dalle strutture interessate dalla malattia. In questo caso, infatti, possono essere interessati il distretto linfatico, quello vascolare, il parenchima polmonare e le vie aeree. I sintomi più comuni sono la dispnea, la tosse non produttiva, i sibili e meno frequentemente il dolore toracico e l'emottisi.⁵⁹ I sintomi respiratori sono presenti all'esordio nel 30-53% dei pazienti.¹⁹ All'esame obiettivo si possono riscontrare crepitii bibasali, segno aspecifico di fibrosi polmonare, ma solo in un 2% dei pazienti che presentano fibrosi, che sono comunque una minoranza. La presenza di clubbing è invece ancora più rara, tanto che dovrebbe far pensare ad una diagnosi differente.²¹ A questi sintomi respiratori si possono associare sintomi sistemici anch'essi aspecifici, come astenia, presente nel 50-70% dei pazienti affetti da sarcoidosi, perdita di peso e febbre, generalmente descrivibile come una febbre di basso grado.¹⁹ Nella maggioranza dei casi l'esordio della malattia è insidioso e subdolo, poiché questi sintomi risultano piuttosto sfumati, portando ad una diagnosi molto tempo dopo l'inizio della sintomatologia. In altri casi invece, la sarcoidosi si presenta in acuto, con sintomi più eclatanti come nel caso della Sindrome di Löfgren, in cui il paziente presenta eritema nodoso e artralgie, entrambi tipicamente agli arti inferiori, linfadenopatie ilari bilaterali, iperpiressia (39-40°), e si riscontra spesso anche una uveite anteriore. Questi pazienti hanno però una prognosi migliore e con una remissione completa nei primi 2 anni della malattia. La sindrome di Löfgren interessa tipicamente soggetti giovani e di sesso femminile, in cui risulta essere più frequente l'eritema nodoso, mentre negli uomini c'è un maggior coinvolgimento articolare.⁶⁰⁻⁶² Una forma acuta rara è invece descritta dalla sindrome di Heerfordt-Waldenström, caratterizzata da ipertrofia della ghiandola parotide, paralisi del nervo facciale, uveite anteriore e iperpiressia.⁶³

Il quadro clinico è molto eterogeneo e dipende dalla distribuzione di malattia. Nella maggior parte dei casi ha un coinvolgimento toracico, associato, nella metà di questi, ad un interessamento extratoracico, solo il 5-15% dei pazienti ha un esclusivo interessamento extratoracico.²¹

Le manifestazioni extratoraciche possono includere:

- Uveite
- Iridociclite
- Lesioni cutanee
- Aritmie e morte cardiaca improvvisa
- Lesioni ossee
- Xerostomia
- Sintomi neurologici

Le più comuni sono a carico di occhi, cute e linfonodi periferici, ma come già detto in precedenza ogni organo e tessuto può essere potenzialmente coinvolto.^{19,20,64}

1.2.5 Imaging

L'utilizzo di tecniche di imaging ha apportato grandi progressi nello studio della sarcoidosi polmonare, prima con l'introduzione della radiografia del torace e successivamente con l'applicazione della tomografia computerizzata ad alta risoluzione. Questi esami strumentali hanno permesso di capire l'esistenza di diversi fenotipi di sarcoidosi polmonare caratterizzati dal diverso coinvolgimento del sistema linfatico, di quello vascolare, del parenchima polmonare e delle vie aeree.^{20,59}

Di seguito verranno descritte nel dettaglio le alterazioni visibili all'imaging a carico del distretto linfonodale toracico, parenchimale polmonare e delle vie aeree. Come verrà sottolineato nel paragrafo riguardante l'iter diagnostico, i reperti riscontrabili all'imaging non sempre correlano con la sintomatologia o con risultati ottenuti alle prove funzionali respiratorie.

La radiografia del torace è stata una pietra miliare nello studio della sarcoidosi, anche perché si stima che l'85% dei pazienti affetti da tale malattia presenti delle alterazioni visibili alla rx del torace. Proprio sulla base delle immagini radiografiche, nel 1961 Scadding elabora una stadiazione della sarcoidosi polmonare allo scopo di fornire un

elemento utile a stimare la prognosi del paziente. Questa stadiazione, che viene utilizzata ancora oggi, proprio con il nome di stadiazione di Scadding, comprende 4 stadi di malattia, riassunti nella tabella sottostante, a cui si aggiunge lo stadio 0 che viene assegnato in caso di rx del torace normale.^{19,65}

STADIO	ALTERAZIONI RADIOGRAFICHE	FREQUENZA	RISOLUZIONE
0	Rx torace normale	5-15%	
1	Linfoadenopatie ilari	25-65%	60-90%
2	Linfoadenopatie ilari e infiltrati parenchimali	20-40%	40-70%
3	Infiltrati parenchimali	10-15%	10-20%
4	Fibrosi polmonare	50%	0%

Tabella 1 Stadiazione di Scadding⁶⁵

Nonostante la radiografia del torace e la stadiazione di Scadding siano ancora oggi ampiamente utilizzate nell'iter diagnostico della sarcoidosi per la facile disponibilità, il costo ridotto e la bassa dose di radiazioni utilizzata,⁶⁷ è importante ricordare quelli che sono i limiti di tale metodica, ovvero la grande variabilità interosservatori, la scarsa associazione con una ridotta funzione polmonare e una ridotta sensibilità nell'individuare un interessamento parenchimale di malattia.^{67,68}

In questo contesto si colloca l'HRTC che ha dimostrato di avere una maggiore sensibilità nell'individuare ulteriori alterazioni suggestive di sarcoidosi, in particolare a livello del parenchima polmonare. Sulla base di queste immagini, si è inoltre cercato di elaborare dei nuovi score che andassero a sostituire la stadiazione di Scadding. Nonostante ciò, quest'ultima rimane la più utilizzata.⁶⁸

La figura 4 illustra le radiografie del torace di paziente affetti da sarcoidosi a veri stadi.

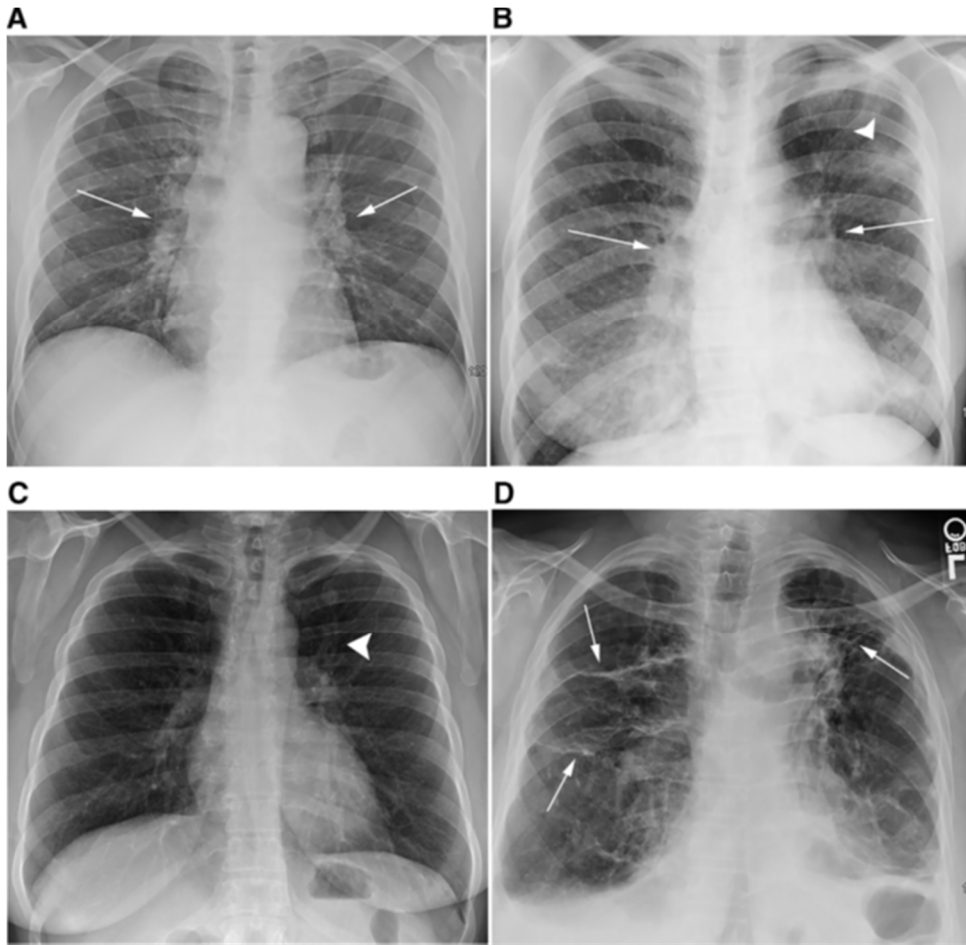


Figura 4 Radiografie del torace di pazienti affetti da sarcoidosi. Sono illustrati i 4 stadi identificati dalla stadiazione di Scadding. (A) stadio 1- linfadenopatie ilari bilaterali (freccie bianche) (B) stadio 2 - linfadenopatie ilari bilaterali (freccie bianche) e infiltrati parenchimali (testa di freccia bianca) (C) stadio 3 - infiltrati parenchimali (testa di freccia bianca) (D) stadio 4 – fibrosi polmonare (freccie bianche)⁶⁶

Linfadenopatie

Le linfadenopatie toraciche rappresentano una caratteristica molto comune nei pazienti con sarcoidosi e posso facilmente essere indagate con una HRTC. In particolare, le linfadenopatie sono più frequentemente bilaterali parailari, con una lieve predominanza del lato destro. Si possono riscontrare comunemente anche linfadenopatie mediastiniche, paratracheali destre, sottocarenali e aortopolmonari. Sono invece meno frequenti le linfadenopatie unilaterali, isolate, mediastiniche anteriori e posteriori e paracardiache.⁶⁸ La bilateralità è un elemento molto importante, infatti solo il 3-5% dei pazienti con linfadenopatie manifestavano una localizzazione unilaterale. Uno studio condotto in Turchia ha dimostrato che la presenza di linfadenopatie bilaterali, di

diametro inferiore ai 27,5 mm e di aspetto omogeneo con densità superiore ai 48 HU, rilevabili alla HRTC, sono fortemente associate alla diagnosi di sarcoidosi.⁶⁹ Il riscontro di calcificazioni linfonodali non è comune al momento della diagnosi, si riscontrano in circa il 20% dei casi e sono suggestive di malattia di lungo corso, inoltre sono distinguibili da calcificazioni di altra natura in quanto sono focali, sfumate e tendono ad essere bilaterali. Raramente, le linfoadenopatie in corso di sarcoidosi possono provocare un effetto massa sulle strutture adiacenti, come bronchi, arteria e vena polmonare, vena cava superiore, esofago, nervo laringeo ricorrente sinistro e dotto toracico.^{66,70}

Parenchima polmonare

L'altro elemento che è possibile indagare con l'HRTC è il coinvolgimento del parenchima polmonare, molto comune in questi pazienti e caratterizzato da varie lesioni, alcune delle quali indicative di reversibilità della malattia, altre invece, come la fibrosi polmonare, irreversibili. All'HRTC è comune riscontrare un pattern micronodulare, definito così dalla presenza di noduli di piccole dimensioni (2-4 mm), a margini ben definiti e localizzati bilateralmente. Questi micronoduli, che rappresentano delle lesioni reversibili, hanno una distribuzione perilinfatica, ovvero lungo i fasci broncovascolari, nei setti interlobulari, nelle fessure lobari e nelle regioni subpleuriche, con una predilezione dei lobi polmonari superiori e medi.^{66,68}

Altre lesioni reversibili, ma meno comuni sono: pattern reticolare, isolate aree a vetro smerigliato senza micronoduli (presenti nel 18%-83% dei casi), oligoemia a mosaico, cavitazioni isolate rare, inspessimento pleurico e micetoma. In alcuni casi i micronoduli possono confluire e presentarsi come un nodulo più grande (>5mm) o una massa a contorni irregolari o un'area di consolidazione polmonare, all'interno della quale può essere presente anche il broncogramma aereo. Un altro segno, meno comune, ma tipico di sarcoidosi è il "galaxy sign" ovvero la presenza di un nodulo più grande costellato da noduli più piccoli, meno comune l'"halo sign", un'area centrale iperdensa circondata da un'area a vetro smerigliato, o il "reversed halo sign" o segno dell'atollo, con un'area centrale a vetro smerigliato circondata da un anello di densità aumentata.^{19,66,68,71}

Per quanto riguarda i reperti HRTC indicativi di fibrosi irreversibile o di malattia cronica, i più comuni sono opacità reticolari predominanti nei lobi polmonari superiore e medio,

distorsione della normale architettura parenchimale polmonare, bronchiectasie da trazione, perdita di volume polmonare, soprattutto del lobo superiore, calcificazioni linfonodali e lesioni cistiche. Meno comuni sono invece aree di parenchima con aspetto a “honeycombing” e opacità reticolari predominanti nei lobi inferiori.^{19,66,68,71}

La figura 5 offre delle immagini esplicative di quanto appena descritto.

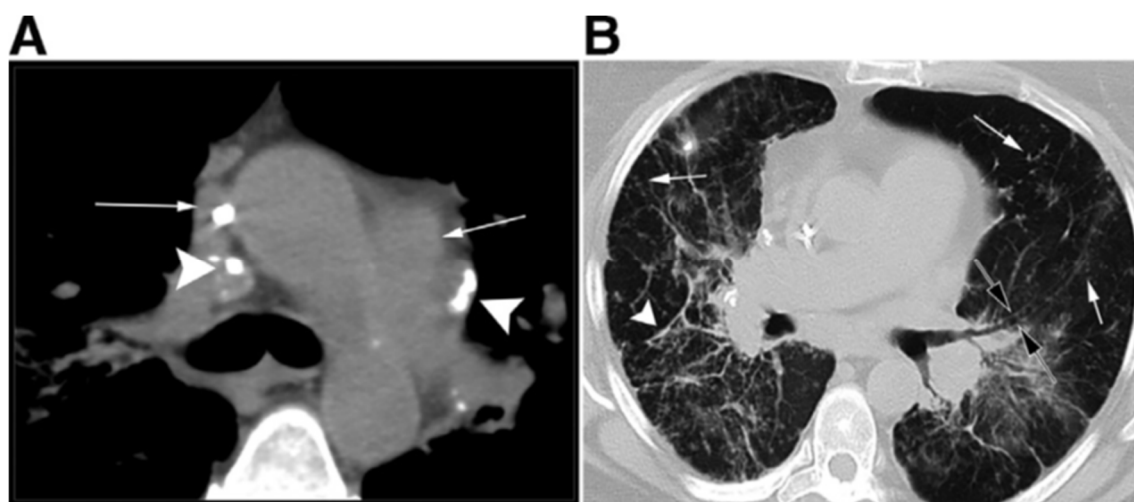


Figura 5 Donna di 49 anni con dolore toracico. (A) Sezione coronale TC senza mezzo di contrasto che mostra linfadenopatie mediastiniche simmetriche (freccie bianche) con calcificazioni (punta di freccia bianca) e (B) opacità reticolari (punte di freccia bianche), estese bronchiectasie da trazione (freccie nere) e noduli perilinfatici (freccie bianche) nel parenchima polmonare. Questi reperti sono suggestivi di sarcoidosi polmonare.⁶⁶

Vie aeree

Infine, in corso di sarcoidosi, si può riscontrare anche un coinvolgimento delle vie aeree, che sebbene sia meno conosciuto, non è assolutamente infrequente, infatti negli ultimi anni è stato molto studiato. I fenomeni che determinano un coinvolgimento delle vie aeree si possono distinguere in tre tipologie: diretti, indiretti e funzionali.⁷²

L'interessamento diretto delle vie aeree è causato da alterazioni anatomiche primitive che comprendono processi patologici intrinseci alle vie aeree stesse. Ogni tratto delle vie aeree, dal naso ai bronchioli terminali può essere interessato da queste alterazioni, sebbene sia coinvolto più frequentemente l'albero tracheobronchiale inferiore.⁷² Il tratto respiratorio superiore comprendente la rinofaringe, la faringe, la laringe e la trachea non è comunemente interessato dalla sarcoidosi (circa il 5% dei casi), ma questo dato potrebbe essere sottostimato per via della clinica piuttosto aspecifica che ne consegue.^{73,74} Il primum movens di questo coinvolgimento è l'infiammazione, che si manifesta con edema ed eritema della mucosa e con la formazione di granulomi endoluminali. Tali alterazioni

sono visibili grazie all'utilizzo di esami endoscopici e/o istologici, inoltre una mucosa di aspetto normale comunque non esclude la presenza di granulomi, che possono essere riscontrati istologicamente. Endoscopicamente, nelle fasi più avanzate, la mucosa appare granulomatosa, fragile e con aspetto ad acciottolato, quest'ultimo più frequente nei bronchi lobari e segmentali. (Figura 6) La presenza di noduli sarcoidei giallastri o arrossati è suggestiva di sarcoidosi, ma sono più frequenti nelle vie aeree del tratto superiore. La formazione di granulomi endoluminali, soprattutto se confluenti con conseguente formazione di una massa endoluminale può causare una stenosi del lume (una stenosi bronchiale è visibile nel 14% dei pazienti con sarcoidosi), atelettasia a valle dell'ostruzione e distorsione dell'architettura parenchimale. Tra le alterazioni anatomiche primitive rientra anche la bronchiolite, spesso presente nel contesto di una bronchiolite obliterante-polmonite in organizzazione (BOOP) o come conseguenza di una flogosi peribronchiolare, questa può manifestarsi già delle fasi precoci di malattia. All'HRTC i segni suggestivi di interessamento delle vie aeree sono un ispessimento della parete bronchiale e bronchiolare, una dilatazione bronchiolare, una stenosi luminale, e un pattern a mosaico, indicativo di intrappolamento aereo, maggiormente visibile nelle scansioni HRTC in espirazione.^{72,75,76}

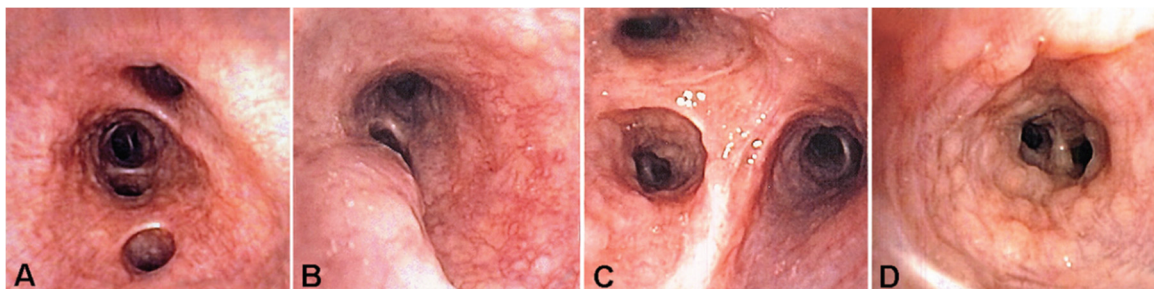


Figura 6 Immagini broncoscopiche di alterazioni endobronchiali in corso di sarcoidosi (A)eritema e edema della mucosa e aspetto granulomatoso del bronco intermedio; (B)aumentata vascolarizzazione capillare della mucosa, noduli multipli e eritema;(C)alterazioni simili visibili nella mucosa del lume del bronco segmentale del lobo polmonare superiore destro; (D)tipici noduli mucosi, di 3-4mm di diametro, in un bronco segmentale.⁷²

I fenomeni indiretti che causano interessamento delle vie aeree consistono in alterazioni anatomiche secondarie, ovvero processi patologici che coinvolgono altre strutture, ma che provocano indirettamente un danno alle vie aeree, come il processo fibrotico del parenchima polmonare che porta alla formazione di bronchiectasie da trazione e distorsione dell'architettura parenchimale oppure le linfadenopatie che possono causare una compressione ab extrinseco delle vie aeree. Le bronchiectasie da trazione, visibili alle scansioni HRTC, si riscontrano nel 40% dei pazienti con evidenza di fibrosi polmonare.⁷²

Infine, oltre a quelle già descritte, si possono riscontrare anche delle alterazioni funzionali delle vie aeree, anche in assenza di correlato anatomico, come l'iperresponsività bronchiale, che si stima interessi circa il 20% dei pazienti con diagnosi di sarcoidosi.^{72,77}

Un'altra tecnica di imaging utilizzata nello studio di questa patologia è la PET/TC (tomografia ad emissione di positroni/tomografia computerizzata) con FDG (fluorodesossiglucosio 18F). Questa permette di identificare le localizzazioni di malattia e dà un dato utile nel valutare il grado di attività. Questa tecnica può essere utilizzata anche come guida per la biopsia per la sua elevata sensibilità nell'individuare lesioni attive. Inoltre, la sua capacità di valutare l'attività di malattia la rende una tecnica utile nel monitoraggio della risposta al trattamento. La PET/TC con FDG ha un ruolo fondamentale soprattutto nella sarcoidosi cardiaca.^{78,79}

1.2.6 Prove di funzionalità respiratoria (PFR)

La funzione polmonare dei pazienti affetti da sarcoidosi è potenzialmente influenzata da tutte le alterazioni descritte precedentemente ed è quindi anch'essa caratterizzata da un'ampia eterogeneità. Inoltre, bisogna considerare che, in presenza di un importante coinvolgimento polmonare, visibile all'imaging, non sempre si riscontra un'alterata funzione polmonare. Questa correlazione è po' più forte tra HRTC e PFR rispetto alla radiografia, ma secondo gli attuali studi non è da considerarsi comunque certa.⁷⁰

Le prove di funzionalità respiratoria, comprensive di misurazione della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), sono fondamentali nella valutazione della severità di malattia al momento della diagnosi e durante il follow up.⁷²

La sarcoidosi è considerata una patologia polmonare che causa un deficit ventilatorio restrittivo, infatti il riscontro più frequente alla spirometria è una riduzione dei volumi polmonari, in particolare una ridotta capacità vitale forzata (FVC).^{19,80} Negli ultimi anni però questo aspetto è stato oggetto di numerosi studi che hanno messo in discussione la predominanza del pattern restrittivo puro nei pazienti con sarcoidosi.^{72,81} Si parla di deficit funzionale ostruttivo in caso di riduzione del rapporto FEV1/FVC% (FEV1: Forced Expiratory Volume in the 1st second), conosciuto anche con il nome di indice di Tiffeneau. La prevalenza di questo deficit risulta molto variabile, compresa tra il 4% e il 75%, e questo dipende da diversi fattori, tra cui le caratteristiche del campione preso in

esame, ma anche i criteri adottati per valutare la presenza o meno dell'ostruzione (differenza nel cut off considerato). In particolare si è dimostrato che la presenza di un pattern ostruttivo è più frequente nei pazienti di etnia afroamericana, rispetto a quella caucasica e asiatica (Sharma et al, 63% in pazienti di etnia afroamericana⁸²) e, sebbene possa essere presente a tutti gli stadi di malattia, è risultato più frequente negli stadi più avanzati, in cui la fibrosi causa una distorsione delle vie aeree con conseguente ostruzione al flusso aereo.⁸⁰

Inoltre l'ostruzione rilevata in corso di sarcoidosi non risponde o risponde solo parzialmente ai test di broncodilatazione, cosa che indica la presenza di una ostruzione fissa delle vie aeree.

La riduzione del rapporto FEV1/FVC%, utilizzato nel valutare l'ostruzione delle vie aeree, stima prevalentemente l'ostruzione delle vie aeree centrali, non permettendo di studiare l'interessamento delle vie aeree periferiche che sembrano essere coinvolte già nelle fasi precoci di malattia. La spirometria permette di valutare il flusso espiratorio forzato fra il 25 e il 75% della FVC (FEF25-75%) che è stato spesso utilizzato, quando ridotto, per indicare una disfunzione delle piccole vie aeree, a questo era spesso associato un aumento del rapporto RV/TLC (residual volume/total lung capacity) indicativo di iperinflazione.^{72,75} Il FEF25-75% ha però dei limiti importanti, come la scarsa riproducibilità, la bassa correlazione con alterazioni strutturali e la stretta interdipendenza con FVC, a causa di ciò non può essere utilizzato come metodo per valutare il coinvolgimento delle piccole vie aeree. Attualmente questo metodo è stato sostituito dalla oscillometria, una tecnica che si basa sulla misurazione della resistenza delle vie aeree, questa tecnica è inoltre più sensibile alla valutazione della presenza del fenomeno dell'iperresponsività.⁸³ Tale metodica ha inoltre il vantaggio di richiedere una bassa collaborazione medico paziente, quindi è molto utile in ambito geriatrico e pediatrico.⁸⁴

La DLCO è il parametro più sensibile nell'identificazione delle alterazioni funzionali polmonari anche nelle fasi iniziali di malattia e rispetto ai parametri spirometrici è quello che meglio correla con un coinvolgimento parenchimale, visibile dalle immagini HRTC.⁸⁵ Inoltre, nel caso in cui si rilevi una riduzione della DLCO contestualmente a volumi polmonare normali (FVC normale), in assenza di enfisema, andrebbe sospettata la presenza di ipertensione polmonare.¹⁹ L'ipertensione polmonare è una complicanza

della sarcoidosi e si riscontra in circa il 5% dei pazienti e si associa ad un aumento della mortalità.⁸⁶

1.2.7 Diagnosi

Secondo le linee guida 2020⁵⁸, la diagnosi di sarcoidosi si basa su tre criteri fondamentali:

1. una presentazione clinica di malattia compatibile con quella della sarcoidosi;
2. il riscontro di granulomi non necrotizzanti in almeno un organo o tessuto;
3. l'esclusione di altre possibili cause di malattia granulomatosa.

Il limite di questi criteri diagnostici è il fatto che non esistono regole oggettive per valutare se siano rispettati o meno; infatti, la diagnosi di sarcoidosi non è mai completamente certa.⁵⁸

L'eterogeneità che caratterizza questa patologia, già ampiamente descritta, influenza anche l'iter diagnostico che deve essere impostato sulla base del singolo caso clinico. A dimostrazione di ciò il riscontro di una presentazione clinico-radiologica fortemente suggestiva di sarcoidosi, in assenza di cause alternative, permettono di fare diagnosi di malattia e non c'è indicazione ad eseguire una biopsia. Tra queste situazioni rientrano la sindrome di Löfgren, quella di Heerfordt, il lupus pernio e la presenza di linfadenopatie ilari e mediastiniche bilaterali in pazienti senza sintomi costituzionali (febbre, sudorazione notturna, perdita di peso) che entrano in diagnosi differenziale con le malattie linfoproliferative.^{58,87}

Per presentazione clinica suggestiva di sarcoidosi, si intende l'insieme delle caratteristiche cliniche, radiologiche e funzionali del paziente, che sono state ampiamente descritte nei paragrafi precedenti.⁵⁸ Oltre a queste è utile eseguire degli esami di laboratorio, del sangue e delle urine. In particolare è comune riscontrare un aumento degli indici di flogosi, ipercalcemia (7%-18% dei casi) e ipercalciuria, normali valori di Vit D, perché la sarcoidosi influenza il metabolismo osseo⁸⁸, e un aumento del valore di sACE (Angiotensin converting enzyme sierico), prodotto dai macrofagi alveolari. Il suo ruolo è controverso, ma diversi studi dimostrano una correlazione con il grado di attività della malattia e l'interessamento extratoracico, attribuendogli un valore diagnostico e

prognostico.^{89,90} A questi andrebbero aggiunti un emocromo completo con formula, creatinina sierica e azotemia, fosfatasi alcalina sierica e transaminasi.⁵⁸

Il secondo criterio consiste nel riscontro istopatologico di lesioni compatibili con la sarcoidosi, ovvero granulomi non necrotizzati. Quest'ultimi sono aggregati di cellule immunitarie, tra cui si riconoscono linfociti, macrofagi, cellule epiteliodi, cellule giganti multinucleate, mastociti e fibroblasti, queste si organizzano in maniera concentrica a formare un nodulo compatto e ben definito. I granulomi attivi presentano un core centrale formato da fagociti mononucleati a vari stadi di attivazione e differenziazione, circondato da numerosi linfociti T CD4+, con un piccolo numero di linfociti T CD8+ e linfociti B. Nei granulomi con una ridotta attività invece sono più frequenti linfociti T CD8+, linfociti B e linfociti T regolatori. Una buona organizzazione di queste cellule attorno ad un core e l'assenza di necrosi sono gli aspetti più caratteristici di questi granulomi, in assenza delle quali dovremmo pensare ad un'altra patologia granulomatosa.³⁵

La biopsia può essere fatta su ogni tipo di lesione, preferendo quelle più superficiali, come le lesioni cutanee, quando presenti. Nel caso in cui sia necessario eseguire una biopsia in corso di sarcoidosi polmonare esistono numerose tecniche da poter utilizzare grazie al grande sviluppo che questo settore ha subito negli ultimi anni. Queste includono tecniche definite tradizionali, come la biopsia polmonare transbronchiale, la biopsia endobronchiale e la TBNA (trans bronchial fine needle aspiration) e tecniche più recenti, introdotte nelle ultime decadi come la EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound transbronchial needle), la EUS-NA (endoscopic ultrasound needle aspiration) e la criobiopsia transbrochiale. Le prime due sono tecniche endoscopiche che differiscono per la posizione della sonda, la prima nelle vie aeree e la seconda nell'esofago.^{58,87}

Un ulteriore esame diagnostico da effettuare, grazie all'utilizzo del broncoscopio, è il lavaggio broncoalveolare. Questa tecnica permette di studiare la componente cellulare presente nel comparto bronchiale e alveolare e nella sarcoidosi rileva in particolare la presenza di una linfocitosi con una predominanza di linfociti CD4+. Un rapporto CD4+/CD8+ >3,5 è indicativo di sarcoidosi, questo deve essere comunque interpretato sulla base dell'intero quadro di malattia, perché è caratterizzato da una certa variabilità.^{91,92}

L'ultimo criterio è l'esclusione di altre malattie granulomatose, tra le quali sono incluse malattie infettive e non infettive. Le infezioni che si possono manifestare sotto forma di granulomi sono diverse, la tubercolosi e le infezioni da micobatteri atipici sono le più conosciute, ma altri batteri, virus, funghi e protozoi possono dare questo tipo di manifestazione. Tra le patologie non infettive rientrano alcune forme neoplastiche, malattie da esposizione occupazionale, come la polmonite da ipersensibilità e la berilliosi, forme autoimmuni, come le vasculiti e altre forme idiopatiche. Sebbene di solito le caratteristiche del granuloma siano molto suggestive di sarcoidosi, in alcuni casi la diagnosi differenziale è più difficile e deve essere valutato l'intero quadro clinico, ponendo particolare attenzione alla fase anamnestica. Gli esami colturali, tra cui quello del BAL, per esempio, rappresentano un valido aiuto per distinguere le forme infettive.⁵⁸

Per completare l'iter diagnostico della sarcoidosi polmonare è opportuno inoltre prescrivere ulteriori esami per indagare la localizzazione extratoracica, anche in assenza di sintomi. Tra questi ricordiamo uno screening oculare e un ECG, oltre agli esami di laboratorio riportati in precedenza.⁵⁸

1.2.8 Complicanze

L'insorgenza di complicanze interessa una minoranza dei pazienti affetti da sarcoidosi polmonare e tra queste le più comuni sono l'ipertensione polmonare e il micetoma.^{86,87}

L'ipertensione polmonare va sospettata in caso di intolleranza all'esercizio fisico e desaturazione durante l'esecuzione di test come il 6MWT (six minutes walking test), ma anche in caso di ridotta DLCO, non correlata con un esteso coinvolgimento parenchimale di malattia. Questa complicanza si associa ad una maggiore mortalità.^{86,87}

Il micetoma polmonare o aspergilloma è causato da una infezione cronica da *Aspergillus*. L'incidenza di questa complicanza nei pazienti con sarcoidosi avanzata non è certa, ma si stima che sia tra il 3% e il 12%. Si presenta come una massa visibile alla HRCT e può essere riscontrato anche in pazienti asintomatici, in cui il trattamento non è mandatorio. In generale non esistono ancora delle linee guida per il trattamento di tale complicanza.⁸⁷

1.2.9 Terapia

Il decorso clinico della sarcoidosi è solitamente benigno e la maggior parte dei pazienti va incontro a remissione completa nei primi anni dalla diagnosi. In circa il 5% dei casi però, questi pazienti possono sviluppare una forma cronica, con perdita della funzione dell'organo interessato o possono addirittura andare incontro a morte. Si stima che il decesso correlato a sarcoidosi sia maggiormente associato ad una sarcoidosi polmonare o cardiaca.⁸⁷

Il trattamento di questa patologia, quindi non è scontato e soprattutto non è sempre necessario e ha lo scopo da una parte di ridurre la mortalità e le complicanze associate a malattia, dall'altra di migliorare la qualità di vita, qualora sia presente una sintomatologia importante. In virtù di ciò risulta difficile una standardizzazione della terapia, ma è invece da favorire una cosiddetta "tailored therapy" da parte del medico. Oltre a questi aspetti, vanno considerati anche gli effetti collaterali della terapia stessa, che generalmente consiste nella somministrazione di una terapia steroidea, anche di lunga durata o eventualmente una terapia immunosoppressiva.^{87,93}

La scelta del trattamento e del monitoraggio della risposta dipende strettamente dal quadro clinico e dall'organo coinvolto, ma data la natura infiammatoria della patologia il trattamento consiste in una terapia antinfiammatoria e immunosoppressiva. In questo lavoro ci soffermeremo sulla terapia della sarcoidosi polmonare.⁹³ Come precedentemente accennato nella scelta del trattamento della sarcoidosi polmonare bisogna tener conto del rischio di progressione della malattia, che, secondo quanto riportato in letteratura, ha un'associazione positiva con una riduzione del FEV1, del FVC e della DLCO, misurati al momento della diagnosi, con una ipertensione polmonare e con una estesa fibrosi polmonare visibile all'imaging.⁵⁸

Nonostante il trattamento con glucocorticoidi rappresenti la terapia di scelta della sarcoidosi polmonare ormai da decenni, i dati forniti dalla letteratura lasciano ancora dei dubbi riguardo l'uso e l'efficacia di questa terapia. I quesiti riguardano soprattutto la selezione dei pazienti da trattare, il timing, la dose e la durata della terapia.⁷⁵

Secondo le linee guida sul trattamento della sarcoidosi, aggiornate al 2021, in pazienti mai sottoposti a terapia, che presentano un elevato rischio di disfunzione d'organo o di morte e in pazienti con una bassa qualità di vita dovuta alla presenza di una sintomatologia respiratoria importante va iniziata una terapia con glucocorticoidi (raccomandazione forte). Il dosaggio deve essere valutato dal medico in base al quadro clinico e generalmente consiste in una dose iniziale elevata di glucocorticoidi (prednisone/prednisolone 20 mg/die) che andrà ad essere ridotta in maniera graduale (5-10 mg/die), fino a raggiungere la dose efficace più bassa possibile, per ridurre gli effetti collaterali, soprattutto nel caso sia necessaria una terapia a lungo termine.⁹³

In pazienti già in terapia steroidea che non abbiano dimostrato un miglioramento della funzione polmonare o della qualità di vita o che abbiano sviluppato effetti avversi al trattamento steroideo, andrebbe aggiunto un farmaco immunosoppressivo. Il farmaco di scelta è il metotrexato (raccomandazione condizionale), un antimetabolita, alla dose immunosoppressiva (10-15 mg/settimana), farmaci di seconda scelta da prescrivere in caso di controindicazioni del metotrexato sono l'azatioprina, leflunomide, micofenolato mofetile e idrossiclorochina (nessuna raccomandazione, ma usati nella pratica clinica).⁹³

Qualora anche questa terapia fallisse, le linee guida raccomandano l'aggiunta di una terapia con anticorpi monoclonali, quello di prima scelta è l'infliximab (raccomandazione condizionale), alla dose di 3-5 mg/kg all'inizio, da ripetere dopo 2 settimane e poi ogni 4-6 settimane. Nella pratica clinica viene sostituito dall'adalimumab a volte e in alcuni casi sono stati usati come terapia anche il rituximab, i jak inibitori e l'RCI, ma questi non rientrano tra i farmaci raccomandati dalle linee guida.⁹³

Oltre alla terapia sistemica, nei pazienti con sarcoidosi polmonare che abbiano portato a sviluppare una compromissione funzionale di tipo ostruttivo, vengono somministrati a volte anche i corticosteroidi inalatori, generalmente in associazione con un broncodilatatore. Secondo quanto riportato da alcuni studi, questi farmaci sembrano essere utili nella terapia di mantenimento della sarcoidosi, avendo un'efficacia comparabile con una terapia steroidea a lungo termine. Inoltre sembra avere un ruolo nel trattamento di pazienti che presentano tosse, infiammazione endobronchiale e iperreattività delle vie aeree.^{72,75}

Infine, in casi molto particolari di sarcoidosi polmonare, negli anni sono stati effettuati altri due tipi di trattamento: la dilatazione broncoscopica, procedura interventistica utilizzata nei pazienti con broncostenosi e il trapianto di polmone. La prima risulta essere soprattutto una terapia palliativa che necessita di essere ripetuta. Il trapianto di polmone, talvolta nella forma associata a trapianto di cuore rappresenta al momento una terapia destinata solo in caso di sarcoidosi polmonare all'ultimo stadio.^{72,75}

Nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento della sarcoidosi polmonare si tiene conto dei seguenti aspetti:

- qualità della vita (valutata tramite diversi score);
- obiettività clinica;
- cambiamenti osservabili all'imaging (Rx, HRCT, PET/TC);
- PFR (FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO, SaO₂);
- 6MWT (six minute walking test);
- Presenza di eventi avversi.

Le PFR e il 6MWT, sebbene abbiano dei limiti, sono molto utilizzate a questo scopo per la loro facile esecuzione e il basso costo. In particolare, FVC è il parametro più utilizzato per valutare l'evoluzione clinica e la risposta al trattamento, sebbene, in caso di FEV1 molto ridotto al baseline, andrebbe considerato quest'ultimo.^{34,93}

1.3 LE VIE AEREE

Le vie aeree rappresentano delle strutture anatomiche attraverso le quali l'aria esterna viene immessa ed espulsa dai polmoni. Le vie aeree si distinguono in superiori (naso esterno, cavità nasali con seni paranasali e faringe) e inferiori (laringe, trachea, bronchi e porzione intrapolmonare dell'albero bronchiale). Queste sono dei condotti tenuti pervi per la maggior parte da uno scheletro osseo o cartilagineo, che si diramano in maniera sequenziale fino a raggiungere l'intero parenchima polmonare.⁴

Le vie aeree coinvolte nella patologia polmonare costituiscono l'albero bronchiale, che origina dalla diramazione dei bronchi principali, da cui partono i due bronchi intrapolmonari. La ramificazione da qui fino ai bronchiali terminali è definita monopodica, poi diventa dicotomica, ovvero ogni ramo si sdoppia in rami di calibro uguale. La struttura della parete cambia rispetto a quella dei bronchi, procedendo distalmente, e si riduce via via la componente cartilaginea, a favore di quella elastica e muscolare. Ogni bronchiolo terminale dà origine a due bronchioli respiratori, strutture non cartilaginee del diametro inferiore di 2 mm.⁴

Nella patologia polmonare, il coinvolgimento delle vie aeree causa un'ostruzione al flusso aereo, che può essere fissa o reversibile in base alla natura del processo patologico. Come descritto nello specifico per la sarcoidosi, il coinvolgimento delle vie aeree può essere dovuto a vari fenomeni intrinseci alle vie aeree, estrinseci o anche funzionali. L'asma è uno delle patologie polmonare più comuni ed è dovuto principalmente ad un fenomeno funzionale di iperreattività delle vie aeree, a cui poi si sommano altri elementi facenti parte della malattia. L'ostruzione al flusso aereo può essere valutata tramite l'utilizzo delle prove di funzionalità respiratoria, descritte dettagliatamente nel paragrafo successivo. Queste prove permettono di valutare soprattutto il coinvolgimento patologico delle vie aeree centrali,⁹⁴ mentre per le piccole vie risulta più appropriata un'altra tecnica, che prende il nome di oscillometria. Questa tecnica misura l'impedenza respiratoria tramite i valori di resistenza e reattanza, in particolare la resistenza alle basse frequenze (R5) indica la resistenza delle vie aeree totali e la resistenza alle alte frequenze (R20) indica la resistenza delle vie aeree centrali; la differenza R5-R20 è considerato un indice di resistenza periferica. Una sua alterazione indica una disfunzione delle vie aeree periferiche.⁸⁴

L'interessamento patologico delle vie aeree può essere studiato anche tramite tecniche di imaging, come la TC, l'HRTC che permette di studiare anche le piccole vie aeree, in maniera indiretta (come descritto nei paragrafi precedenti)⁹⁵ e le tecniche endoscopiche. L'introduzione del broncoscopio flessibile ha permesso di disporre di una tecnica per lo studio diretto delle vie aeree centrali, nonché l'esecuzione di numerosi esami diagnostici per lo studio di quest'ultime, come le biopsie.⁹⁶

1.4 PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA (PFR)

Le prove di funzionalità respiratoria riflettono le capacità fisiologiche del polmone (es. flusso aereo, volumi polmonari e scambi di gas) che possono essere alterata dalla presenza di molteplici patologie. Questi test vengono molto utilizzati nell'iter diagnostico di pazienti con sintomi respiratori, ma anche nel valutare la severità di malattia e nel follow up per stimare la risposta alla terapia. I risultati ottenuti da questi test vanno sempre interpretati sulla base del contesto clinico, quindi integrando anamnesi, clinica, immagini radiologiche e tutto ciò che compone l'iter diagnostico del paziente. Dalle misurazioni ottenute tramite i test di funzionalità respiratoria, infatti, si può valutare la presenza di un deficit funzionale di tipo restrittivo, di tipo ostruttivo ed eventuale alterazione degli scambi attraverso la barriera alveolocapillare, ma non distingue la causa alla base di tali alterazioni.⁹⁷

Le misurazioni ottenute tramite i test di funzionalità respiratoria, oltre ad essere strettamente influenzate dalle caratteristiche del paziente, dipendono anche dalla procedura di esecuzione del test e dalle caratteristiche dello strumento utilizzato. L'omogeneità e la facile interpretabilità del referto costituiscono un elemento tanto importante, quanto la correttezza dell'esecuzione tecnica.⁹⁸ Per tale motivo sono state elaborate delle linee guida per la standardizzazione dell'esecuzione della spirometria⁹⁴, per la valutazione dei volumi polmonari⁹⁹ e l'esecuzione dei test di diffusione alveolocapillare del CO.¹⁰⁰

La spirometria semplice è la misurazione dei volumi polmonari dinamici e dei flussi respiratori nel corso di un'inspirazione massimale fino alla Capacità Polmonare Totale (TLC), seguita da un'espiazione forzata continuata fino al completo svuotamento dei polmoni, con il raggiungimento del volume residuo (RV). Questa tecnica viene ampiamente utilizzata per lo studio della funzione polmonare per la sua facile esecuzione, il basso costo e l'assenza di invasività. Un limite di questa tecnica è rappresentato dalla necessaria collaborazione medico-paziente, difficile da ottenere in pazienti anziani e pediatrici, inoltre l'esperienza del tecnico che esegue l'esame influisce molto sulla procedura, soprattutto perché deve essere in grado di guidare il paziente nell'esecuzione dell'esame. Prima di iniziare l'esame è fondamentale inserire i dati anagrafici del paziente tra cui nome, cognome, data di nascita, sesso, etnia, peso (kg), altezza (cm), poiché in

base a questi dati lo strumento elaborerà i valori teorici corrispondenti alle caratteristiche del paziente. Oltre questi vanno fatte delle domande al paziente per valutare l'eventuale presenza di controindicazioni o fattori che possano influenzare i risultati della spirometria, come riassunti nelle linee guida del 2019.⁹⁴ L'esame viene eseguito in posizione seduta e viene applicato uno stringinaso in modo che il paziente possa respirare solo tramite la bocca. Le labbra devono aderire bene al boccaglio, evitando perdite di aria. A questo punto il paziente va istruito ad eseguire delle ispirazioni ed espirazioni massimali sotto la guida dell'operatore. I principali parametri misurabili di nostro interesse sono:

- FVC (Capacità vitale forzata): volume di aria complessiva espirata fino al raggiungimento del volume residuo;
- FEV1 (Forced Expiratory Volume in the 1st second): volume di aria espirata nel corso del primo secondo di un'espirazione massima forzata;
- FEV1/FVC: Indice di Tiffeneau;
- PEF: picco di flusso espiratorio, che indica la massima velocità raggiunta durante l'espirazione, che di solito si ottiene dopo 1/10 di secondo;
- FEF25-75 (Forced expiratory flow): parametro altamente dipendente dal FVC e dal grado di espirazione forzata. È un indice della resistenza delle vie aeree periferiche, ma gode di scarsa riproducibilità.

L'interpretazione di questi parametri non è facile, infatti negli anni sono state elaborate delle linee guida che però non sempre permettono un loro facile utilizzo nella pratica clinica. Innanzitutto l'interpretazione dei parametri sopra elencati si basa sul confronto con dei valori teorici sulla base dei dati anamnestici del paziente. I teorici vengono calcolati in automatico dallo strumento, tramite delle equazioni elaborate sulla base di numerosi studi effettuati nel corso degli anni in tutto il mondo.⁹⁸

La spirometria permette di diagnosticare una compromissione ventilatoria di tipo ostruttivo, e di sospettarne una di tipo restrittivo, qualora FVC sia ridotto a fronte di un indice di Tiffeneau normale, o misto. Il deficit funzionale ostruttivo viene diagnosticato quando il rapporto FEV1/FVC è minore del limite inferiore di confidenza (<5° percentile

di una popolazione considerata). Spesso nella pratica clinica viene considerato un $FEV_1/FVC < 70\%$ del teorico, anche se secondo le linee guida pubblicate dall'American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) nel 2021, non andrebbe considerato un valore fisso nell'interpretazione di tali risultati. Il grado di ostruzione dipende invece dal valore del FEV1, ma solo se l'ostruzione è l'unica alterazione presente; nel caso di una sindrome mista, questa andrebbe valutata al netto della componente restrittiva. Nell'interpretazione di questi valori vanno prese in considerazione anche le curve flusso-volume e volume-tempo, che presentano delle caratteristiche morfologiche tipiche nella sindrome ostruttiva e in quella restrittiva. In particolare la presenza di un plateau fisso nelle curve flusso volume in espirazione e inspirazione indica la presenza di una ostruzione fissa delle alte vie aeree che altera la curva e non rende valida l'interpretazione dell'ostruzione come precedentemente indicato. La presenza di una compromissione ostruttiva rilevata dalla spirometria indica in particolare il coinvolgimento delle vie aeree centrali in quanto quelle periferiche collaborano poco a questo valore.^{94,97,98}

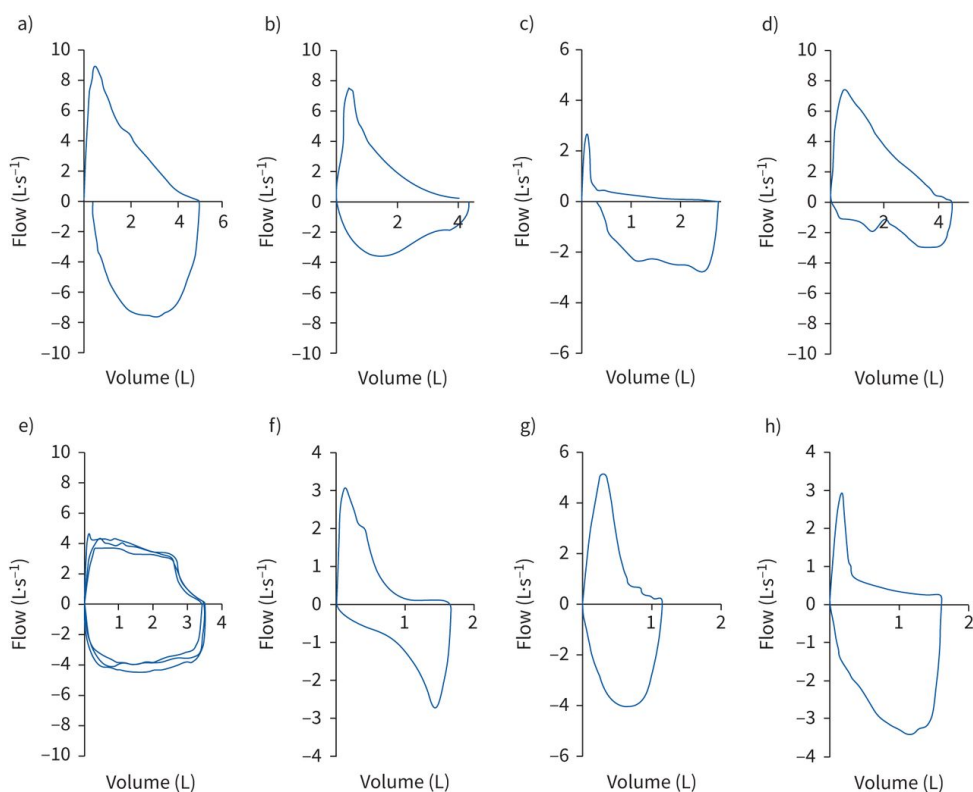


Figura 7 Esempi di curve flusso-volume. (a) normale, (b) ostruzione lieve-moderata, (c) ostruzione severa, (d) ostruzione extratoracica variabile, (e) ostruzione extratoracica fissa, (f) ostruzione unilaterale del bronco principale, (g) restrizione e (h) disordine misto.⁹⁷

Nel sospetto di una compromissione di tipo restrittivo è necessaria la misurazione dei volumi polmonari che può essere effettuata tramite due tecniche, quella pletismografica oppure quella della diluizione o il wash-out di un gas (He, N₂). Si parla di deficit funzionale restrittivo quando la TLC risulta ridotta oltre il limite inferiore di confidenza (TLC < 5° percentile). Il grado della compromissione, anche in questo caso, può essere stimato sulla base del FEV₁. Il pattern restrittivo presenta anche una riduzione del volume residuo (RV) e un normale rapporto RV/TLC. Nel caso in cui questi siano aumentati si dovrebbe sospettare la presenza del fenomeno dell'intrappolamento d'aria dovuto ad un'alterazione delle piccole vie aeree.^{97,101}

Nel caso in cui siano compresenti valori compatibili con una compromissione di tipo ostruttivo e restrittivo, si parla di deficit misto e andrebbe valutato il deficit predominante. In questo caso, l'interpretazione è ancora a discrezione del medico.^{97,98,101}

Infine, la funzione polmonare di scambio dei gas viene valutata tramite il test di diffusione alveolocapillare del CO. Gli scambi gassosi avvengono tra sangue e alveolo tramite la membrana alveolocapillare, secondo la legge di Fick, da cui si intuisce che questo fenomeno è influenzato dall'area totale della superficie alveolare, dallo spessore della membrana (aumentato nelle pneumopatie infiltrative diffuse), ma anche dalle caratteristiche del compartimento vascolare e dalla capacità dell'emoglobina di legare ossigeno. Un'alterazione nella funzione di scambio di gas viene dimostrata da una riduzione della DLCO < 5° percentile, meglio interpretata integrando i valori di K_{co} e VA.^{97,100} Nella pratica clinica, però questo valore viene spesso interpretato sulla base del cut off dell'80% del teorico e una riduzione della DLCO viene definita lieve se compresa tra il 60% e l'80%, moderata tra il 40% e il 60% o severa se inferiore al 40%.^{98,101}

I test finora descritti possono essere integrati con dei test aggiuntivi, in base al sospetto clinico. Il test di broncodilatazione farmacologica serve a valutare la reversibilità dell'ostruzione individuata tramite la spirometria. Il broncodilatatore generalmente utilizzato è il Salbutamolo alla dose di 400 mcg (SABA) e la misurazione va effettuata dopo 15 minuti dalla somministrazione, anche se non esiste un protocollo standardizzato. Si parla di reversibilità quando si ha un aumento maggiore del 10% del FEV₁% o del FVC% del predetto.⁹⁷ Il test di stimolazione bronchiale aspecifica con metacolina, molto meno utilizzato negli ultimi anni per via della pandemia COVID-19, è un test che consiste

nel somministrare metacolina a dosi sequenziali valutando l'alterazione del FEV1. Il test si interrompe e risulta positivo quando si ha una riduzione del 20% del FEV1 rispetto al basale. Questo test è utile nello stimare un'eventuale iperresponsività delle vie aeree, la cui severità viene valutata sulla base della dose di metacolina utilizzata.⁹⁸

CAPITOLO 2

SCOPO DELLO STUDIO

2.1 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo primario di questo lavoro è fornire una stima della prevalenza del coinvolgimento delle vie aeree valutata tramite spirometria in pazienti affetti da sarcoidosi polmonare.

L'obiettivo secondario è quello di valutare l'evoluzione di tale coinvolgimento tramite una seconda spirometria eseguita a distanza di 1 anno dalla precedente ed evidenziare l'effetto della terapia somministrata sull'eventuale variazione dei parametri funzionali presi in esame.

CAPITOLO 3

MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Questo è uno studio osservazionale cross-sectional per la valutazione della prevalenza del coinvolgimento delle vie aeree mediante spirometria eseguita in pazienti affetti da sarcoidosi. È uno studio monocentrico retrospettivo, in quanto è stato condotto presso gli ambulatori della SOD di Pneumologia della “Azienda ospedaliero universitaria delle Marche” e i dati dei pazienti sono stati esaminati a posteriori nel periodo compreso tra settembre 2022 e gennaio 2023.

3.2 ENDPOINTS

-PRIMARIO: valutare la prevalenza dell’interessamento delle vie aeree nei pazienti affetti da sarcoidosi mediante spirometria globale;

-SECONDARIO: valutare l’evoluzione del coinvolgimento delle vie aeree tramite una spirometria eseguita a distanza di 1 anno dalla precedente in pazienti in terapia o in follow up clinico strumentale.

3.3 POPOLAZIONE IN STUDIO

Nello studio sono stati arruolati tutti i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di sarcoidosi, nella SOD di Pneumologia di Ancona o in altra sede, successivamente afferenti agli ambulatori della SOD di Pneumologia della “Azienda ospedaliero universitaria delle Marche” tra il 26/08/11 e il 30/11/22 e di cui era disponibile almeno una spirometria.

Dal campione totale di pazienti arruolati, sono poi stati inclusi nella seconda parte dello studio quelli di cui era disponibile un follow up spirometrico ad 1 anno dalla precedente spirometria.

3.4 PROCEDURE

In un primo momento si è proceduto con l'individuazione di tutti i pazienti affetti da sarcoidosi afferenti agli ambulatori della SOD di Pneumologia della "Azienda ospedaliero universitaria delle Marche" e successivamente è stata effettuata la raccolta dei dati anamnestici, clinici, strumentali e funzionali dei pazienti selezionati. Sulla base delle informazioni radiologiche raccolte è stato assegnato uno stadio di malattia, qualora non fosse già esplicitamente riportato nel referto di visita. Tale assegnazione è stata effettuata prendendo come riferimento la classificazione di Scadding, riportata nella tabella 1 al paragrafo "1.2.5 Imaging".

Ad ogni paziente è stato assegnato un codice alfanumerico consecutivo per garantire l'anonimato e i dati sono stati inseriti in un database.

Le voci riportate nel database sono le seguenti:

- Codice alfanumerico;
- Sesso: M/F;
- Data di nascita;
- Età alla spirometria presa in esame;
- Etnia;
- BMI, calcolato prendendo in esame il peso e l'altezza riportati nel referto della spirometria presa in esame;
- Abitudine tabagica: Fumatore/Non fumatore/Ex fumatore/Non noto;
- Stadio di malattia: 0/1/2/3/4/non noto;
- Presenza di comorbidità;
- Presenza di comorbidità polmonari;

- Terapia in atto: steroidea/broncodilatativa/entrambe/nessuna;
- Valori della prima spirometria presa in esame: FEV1% del predetto, FVC% del predetto, FEV1/FVC% del predetto, FEF 25-75%, TLC%, RV/TLC%, DLCO. TLC% e RV/TLC% in alcuni casi sono stati presi con l'utilizzo del pletismografo.

La spirometria è stata effettuata con spirometro Vmax Encore system (CareFusion®).

Nella seconda fase dello studio sono stati esclusi i pazienti di cui non era disponibile una spirometria a 12 mesi dalla precedente. In un secondo database sono stati inseriti i pazienti rimanenti selezionati, mantenendo il codice alfanumerico assegnato precedentemente, riportando i seguenti parametri:

- Parametri funzionali valutati con la prima spirometria;
- Parametri funzionali valutati con una spirometria eseguita a distanza di 12 mesi dalla precedente;
- Terapia in atto al momento della seconda spirometria: steroidea/broncodilatativa/entrambe/nessuna/immunosoppressiva.

3.5 VALUTAZIONE DEGLI ENDPOINTS

La presenza di un coinvolgimento delle vie aeree alle prove di funzionalità respiratoria è stata definita come FEV1/FVC% < 70% del predetto, ovvero considerando l'Indice di Tiffeneau.

Per l'endpoint primario è stata valutata la prevalenza dei pazienti con coinvolgimento delle vie aeree, quindi $\frac{n_{pz \frac{FEV1}{FVC} \% < 70\% \text{ del predetto}}}{n_{pz \text{ esaminati}}} \%$

Inoltre, dopo aver diviso i pazienti in base allo stadio di malattia, sono stati identificati i pazienti con FEV1/FVC% del predetto < 70% ed è stata calcolata la prevalenza del deficit ostruttivo per ogni stadio.

Tra i pazienti ostruiti è stata inoltre valutata la severità dell'ostruzione delle vie aeree, secondo lo schema riportato in tabella 2, elaborato dall'ATS/ERS task force e riportato nelle linee guida sull'interpretazione delle prove di funzionalità respiratoria pubblicate nel 2005.⁹⁸

GRADO DI SEVERITÀ DEL DEFICIT VENTILATORIO OSTRUTTIVO	FEV1 % DEL PREDETTO
LIEVE	>70
MODERATO	60-69
MODERATO/SEVERO	50-59
SEVERO	35-49
MOLTO SEVERO	<35

Tabella 2 Grado di severità dell'ostruzione basato sul FORCED EXPIRATORY VOLUME IN ONE SECOND (FEV1) % del predetto

Per l'endpoint secondario sono stati confrontati i valori dei principali parametri funzionali (FEV1% del predetto, FVC% del predetto, FEV1/FVC% del predetto, FEF 25-75%, TLC%, RV/TLC%, DLCO) misurati con la spirometria eseguita al baseline (es.FEV1pred0) e dopo 12 mesi (es.FEV1pred1). È stato valutato il declino relativo di tali parametri con la formula a seguire.

$$\text{Es. per il FEV1: } \frac{FEV1pred1 - FEV1pred0}{FEV1pred0} \times 100$$

I dati così ottenuti sono stati divisi per popolazione campionaria totale, per la coorte dei pazienti con deficit ostruttivo (OSTR) e per la coorte dei pazienti senza deficit ostruttivo (N OSTR) secondo il cut-off considerato nella prima parte dello studio, ovvero FEV1/FVC% < 70%.

I valori medi così calcolati, sono stati confrontati tramite il test ANOVA ad una via, in modo tale da valutare se l'ostruzione possa essere considerata un fattore predittivo del declino relativo dei parametri funzionali considerati.

I pazienti sono stati poi suddivisi sulla base della terapia in atto al momento della seconda spirometria e anche in questo caso è stato calcolato il declino relativo medio rispetto al dato funzionale al baseline di ogni parametro funzionale considerato, per ogni gruppo. Questi valori sono poi stati confrontati con il test ANOVA ad 1 via per valutare l'eventuale correlazione tra terapia e declino relativo per ogni parametro funzionale.

È stata eseguita una successiva analisi dei dati al fine di indagare la presenza di una correlazione statisticamente significativa tra i dati funzionali al baseline, in particolare dei valori di FEV1 e FEV1/FVC% e i rispettivi declini relativi e la presenza di deficit ostruttivo alle PFR basali.

CAPITOLO 4

RISULTATI

4.1 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI IN STUDIO

TOTALE PAZIENTI	81 (100%)	
SESSO	Maschile	39 (48,1%)
	Femminile	42 (51,9%)
ETÀ (anni)	Media ± DS	57,6 ± 12,4
	Mediana	56
	Minima e massima	28 e 81
ABITUDINE TABAGICA	Fumatori	3 (3,7%)
	Non fumatori	15 (18,5%)
	Ex fumatori	19 (23,5%)
	Non nota	44 (54,3%)
ETNIA	Caucasica	74 (91,4%)
	Afroamericana	5 (6,2%)
	Asiatica	2 (2,4%)
BMI	Media ± DS	28,0 ± 5,5
STADIO	0	2 (2,5%)
	1	6 (7,4%)
	2	39 (48,1%)
	3	17 (21%)
	4	14 (17,3%)
	Non noto	3 (3,7%)
PAZIENTI CON COMORBIDITÀ	Totale	38 (46,9%)
	Polmonari (asma,bpco)	7 (8,6%)
TERAPIA	Steroidea	9 (11,1%)
	Broncodilatativa	1 (1,2%)
	Steroidea e broncodilatativa	2 (2,5%)
	Follow up clinico-strumentale	69 (85,2%)

Tabella 3 Caratteristiche anamnestiche, cliniche e strumentali dei pazienti in studio

I pazienti arruolati nello studio sono 81, di cui 42 (51,9%) femmine e 39 (48,1%) maschi e hanno un'età media di 57,6 anni.

I principali dati anamnestici, clinici e strumentali dei pazienti arruolati nello studio sono descritti nella tabella 3, precedentemente riportata.

I parametri funzionali misurati con le prove di funzionalità respiratoria sono espressi come valori medi \pm DS nella tabella 4.

Nella valutazione del FEF 25-75% sono stati esclusi dal calcolo 7 pazienti di cui non si conosceva il dato.

Nella valutazione del TLC% e del RV/TLC% sono stati esclusi 4 pazienti in quanto non noti e di 12 pazienti i parametri sono stati misurati con l'utilizzo del pletismografo.

Nella valutazione della DLCO% sono stati esclusi dal calcolo 5 pazienti, poiché non era disponibile.

PARAMETRI FUNZIONALI	N PAZIENTI	MEDIA \pmDS
FVC%	81	96,0 \pm 38,9
FEV1%	81	87,6 \pm 33,2
FEV1/FVC%	81	76,7 \pm 2,8
FEF 25-75%	74	66,7 \pm 29,7
TLC%	77	86,5 \pm 31,1
RV/TLC%	77	33,2 \pm 7,1
DLCO	76	75,1 \pm 19,1

Tabella 4 Prove di funzionalità respiratoria: valori medi \pm DS

4.2 VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES

4.2.1 Valutazione dell'outcome primario

L'outcome primario consiste nella valutazione della prevalenza del coinvolgimento delle vie aeree nel totale dei pazienti presi in esame, considerando il numero di pazienti che presentano FEV1/FVC%<70% sul totale.

I pazienti che rispettano tale cut off sono 18, quindi la prevalenza risulta essere del 22%. Prendendo in considerazione un cut off del 75% invece, la prevalenza risulta del 41%.

Dopo aver diviso i pazienti in base allo stadio di malattia, è stata calcolata la prevalenza dell'ostruzione delle vie aeree per ogni stadio. I risultati sono riportati nella tabella 5.

STADIO	0	1	2	3	4
TOTALE PAZIENTI	2	6	39	17	14
PAZIENTI OSTRUITI	0	1	8	3	5
PREVALENZA	0%	16,7%	20,5%	17,6	35,7

Tabella 5 La tabella riporta una divisione del campione in base allo stadio di malattia, il numero di pazienti ostruiti e la prevalenza dell'ostruzione in ogni stadio di malattia

Tutti i pazienti ostruiti sono stati poi divisi in base al grado di severità dell'ostruzione come da schema riportato nella tabella 1 presente nella sezione "Materiali e metodi". I risultati sono riportati nella tabella 6.

GRADO DI SEVERITÀ DELL'OSTRUZIONE	N PAZIENTI (%)
LIEVE	10 (56%)
MODERATO	1 (6%)
MODERATO/SEVERO	3 (17%)
SEVERO	2 (11%)
MOLTO SEVERO	2 (11%)

Tabella 6 Valutazione del grado di severità dell'ostruzione nei pazienti che presentano un coinvolgimento delle vie aeree secondo il cut off considerato

Inoltre dall'elaborazione dei dati a disposizione è emerso che la prevalenza dei pazienti con un FEF25-75% ridotto (prendendo come cut off FEF25-75%<50%) è del 33% sul

campione totale, ma considerando solo i 18 pazienti ostruiti, 17 presentavano un FEF25-75%<50% e 1 aveva un valore del 51%.

4.2.2 Valutazione dell'outcome secondario

Per la valutazione dell'outcome secondario, dagli 81 pazienti facenti parte del campione sono stati selezionati i pazienti di cui si aveva a disposizione una spirometria eseguita a distanza di 12 mesi rispetto al baseline. I pazienti inclusi in questa seconda fase dello studio sono 45. Di tutti e 45 era noto FVC% del predetto, FEV1% del predetto e FEV1/FVC% del predetto, mentre di 4 pazienti non era noto il parametro FEF 25-75%, motivo per cui sono stati esclusi dal calcolo di tale parametro. Allo stesso modo di 1 paziente non erano disponibili TLC%, RV/TLC% e DLCO, ed è quindi stato escluso dal calcolo di questo parametro.

Nella Tabella 7 Declino relativo dei parametri funzionali sul totale dei pazienti inclusi nella seconda fase dello studio, sono riportati il valore medio, DS, mediana, valore minimo e valore massimo del declino relativo di ogni parametro funzionale misurato alla spirometria a 12 mesi.

PARAMETRI FUNZIONALI	N PAZIENTI	MEDIA %	DS	MEDIANA	MIN %	MAX %
Δ FVC%	45	2,05	15,54	2,40	-59,46	42,59
Δ FEV1%	45	3,26	16,69	1,85	-34,62	48,15
Δ FEV1/FVC%	45	2,71	13,43	0,00	-24,49	63,33
Δ FEF 25-75%	41	18,65	76,21	5,00	-50,00	442,86
Δ TLC%	44	1,22	12,40	1,11	-22,61	46,00
Δ RV/TLC%	44	-2,54	24,23	-6,50	-53,11	63,64
Δ DLCO	44	1,88	11,13	0,00	-14,42	39,68

Tabella 7 Declino relativo dei parametri funzionali sul totale dei pazienti inclusi nella seconda fase dello studio

La stessa procedura è stata effettuata per valutare il declino relativo dei parametri funzionali considerati dividendo i pazienti in due gruppi sulla base dei risultati

dell'outcome primario. I 45 pazienti sono stati divisi nel gruppo dei pazienti con Indice di Tiffeneau <70%, che sono 11 (24%), e in quello dei pazienti con Indice di Tiffeneau $\geq 70\%$, che sono 34 (76%).

Nella tabella 8 sono riportati media, DS, mediana, valore minimo e valore massimo del declino relativo di ogni parametro funzionale preso in esame distinguendo i due gruppi considerati. Di alcuni pazienti non erano disponibili i valori di tutti i parametri, motivo per cui sulla prima colonna della tabella è stato riportato il numero dei pazienti inclusi nel calcolo.

PARAMETRI FUNZIONALI		$\frac{FEV1}{FVC} \% < 70\%$	$\frac{FEV1}{FVC} \% \geq 70$
$\Delta FVC\%$ OSTR=11 N OSTR=34	MEDIA	-2,27	3,44
	DS	20,92	13,46
	MEDIANA	2,80	2,38
	MIN	-59,46	-27,59
	MAX	17,24	48,15
$\Delta FEV1\%$ OSTR=11 N OSTR=34	MEDIA	4,86	2,75
	DS	22,12	14,90
	MEDIANA	0,00	2,01
	MIN	-34,62	-29,03
	MAX	46,55	48,15
$\Delta FEV1/FVC\%$ OSTR=11 N OSTR=34	MEDIA	13,63	-0,81
	DS	20,51	7,77
	MEDIANA	10,77	-1,18
	MIN	-9,84	-24,49

	MAX	63,33	30,67
Δ FEF 25-75% OSTR=9 N OSTR=32	MEDIA	72,77	3,43
	DS	149,00	25,98
	MEDIANA	14,29	4,06
	MIN	-18,75	-50,00
	MAX	442,86	95,65
Δ TLC% OSTR=10 N OSTR=34	MEDIA	-0,79	1,81
	DS	10,96	12,88
	MEDIANA	1,90	1,07
	MIN	-22,61	-16,33
	MAX	12,05	46,00
Δ RV/TLC% OSTR=10 N OSTR=34	MEDIA	-12,24	0,32
	DS	21,61	24,50
	MEDIANA	-6,88	-6,50
	MIN	-53,11	-30,77
	MAX	15,00	63,64
Δ DLCO OSTR=10 N OSTR=34	MEDIA	-3,33	3,41
	DS	7,45	11,64
	MEDIANA	-3,90	3,20
	MIN	-13,56	-14,42
	MAX	9,43	39,68

Tabella 8 Declino relativo medio dei parametri funzionali considerati divisi nel gruppo dei pazienti ostruiti e non ostruiti

Conseguentemente è stato effettuato un confronto tra i valori medi del declino relativo di ogni parametro funzionale preso in esame valutato in entrambi i gruppi, in modo tale da vedere se la differenza rilevata tra i valori medi nei due gruppi fosse statisticamente significativa e cioè se la differenza rilevata fosse dovuta alla presenza del coinvolgimento delle vie aeree e non ad errori casuali. Per questa parte dello studio è stato utilizzato il test ANOVA a una via, considerando un $p < 0,05$ per valutare la significatività, e i risultati così ottenuti sono stati riportati nella tabella 9.

L'analisi della varianza (ANOVA) ha dato un risultato statisticamente significativo solo per quanto riguarda il declino relativo di FEV1/FVC% (Δ FEV1/FVC%) e di FEF 25-75% (Δ FEF 25-75%).

PARAMETRI FUNZIONALI	P-VALUE	SIGNIFICATIVITÀ
Δ FVC%	0,29406	NS
Δ FEV1%	0,72012	NS
Δ FEV1/FVC%	0,00121	< 0,05
Δ FEF 25-75%	0,01390	<0,05
Δ TLC%	0,56600	NS
Δ RV/TLC%	0,15198	NS
Δ DLCO	0,09230	NS

Tabella 9 Risultati test ANOVA a 1 via nel confronto tra pazienti ostruiti e non ostruiti

Infine, è stata considerata la variabile trattamento e si è proceduto dividendo i 45 pazienti inclusi nello studio in base alla terapia in atto al momento dell'esecuzione della seconda spirometria. Per fare questo si è deciso di dividere i pazienti in 4 gruppi, ovvero pazienti in terapia steroidea (prednisone, metilprednisolone), pazienti in terapia broncodilatativa (ICS/LABA, ICS/LABA/LAMA), pazienti in terapia steroidea e broncodilatativa e pazienti che non facevano terapia, ovvero in follow up clinico-strumentale. Inoltre, tra questi pazienti, 5 (11%) erano in terapia immunosoppressiva, di cui solo 1 in terapia

unicamente con metotrexato e infliximab, gli altri erano anche sottoposti ad un trattamento con steroidi. Nella tabella 10 sono riportati i dati raccolti.

TRATTAMENTO	N PAZIENTI (%)	OSTRUITI	NON OSTRUITI
1-TERAPIA STEROIDEA	23 (51%)	3	20
2-TERAPIA BRONCODILATATIVA	4 (9%)	4	0
3-TERAPIA STEROIDEA E BRONCODILATATIVA	6 (13%)	4	2
0-FOLLOW UP CLINICO-STRUMENTALE	11 (24%)	0	11

Tabella 10 Trattamenti somministrati ai pazienti

In ultima analisi si è voluto valutare come la terapia potesse aver influenzato il declino relativo dei parametri funzionali presi in esame, motivo per cui è stato utilizzato il test ANOVA a 1 via che ha dato un risultato statisticamente significativo solo per quanto riguarda il declino relativo di FEV1/FVC% (Δ FEV1/FVC%) e di FEF 25-75% (Δ FEF 25-75%). I risultati sono riportati nella tabella 11.

PARAMETRI FUNZIONALI	0	1	2	3	P-VALUE
Δ FVC%	6,32 \pm 12,76	1,24 \pm 13,99	8,51 \pm 9,43	-7,04 \pm 26,65	0,32207
Δ FEV1%	5,76 \pm 11,90	0,81 \pm 16,36	12,20 \pm 17,45	1,75 \pm 26,43	0,60955
Δ FEV1/FVC%	-2,34 \pm 8,17	0,61 \pm 8,01	3,21 \pm 15,47	19,71 \pm 24,57	0,00565
Δ FEF25-75%	8,65 \pm 15,76	1,10 \pm 29,61	1,98 \pm 25,25	126,01 \pm 190,01	0,00661
Δ TLC%	-2,95 \pm 7,41	0,61 \pm 13,49	-0,79 \pm 14,95	-5,55 \pm 10,53	0,23412
Δ RV/TLC%	-10,79 \pm 14,00	4,97 \pm 25,38	-17,60 \pm 26,08	-14,95 \pm 20,61	0,08138
Δ DLCO	-1,39 \pm 7,64	4,92 \pm 12,83	-2,79 \pm 8,47	-3,24 \pm 7,86	0,22459

Tabella 11 Valori medi \pm DS del declino relativo dei parametri funzionali considerati divisi in base alla terapia in atto alla seconda spirometria e p-value calcolato con test ANOVA a 1 via

Tra i pazienti del gruppo 0, ovvero quelli in follow up clinico strumentale, l'indice di Tiffeneau si mantiene $>70\%$, pur presentando in media una riduzione del rapporto FEV1/FVC%.

A questo punto ci si è soffermati sullo studio dei dati a disposizione riguardanti solo il gruppo dei pazienti con FEV1/FVC% $<70\%$ (n pazienti=11). Da questi è emerso che a distanza di 12 mesi, l'indice di Tiffeneau presenta un aumento in 7 pazienti (63,6%), rimane stabile in 1 (9,1%) e si riduce in 3 pazienti (27,3%). Tra i pazienti che subiscono un miglioramento del rapporto FEV1/FVC%, solo 3 risultano avere un aumento del FEV1 $>10\%$ (11,54%, 36,73%, 46,55%). Inoltre solo 3 pazienti del campione totale (27,3%) subiscono una normalizzazione del rapporto FEV1/FVC% (FEV1/FVC% $>70\%$).

Questi 11 pazienti sono stati poi divisi in 3 gruppi in base alla terapia somministrata al momento dell'esecuzione della seconda spirometria. Dall'elaborazione dei dati è emerso che gli unici 3 pazienti che presentavano una normalizzazione del rapporto FEV1/FVC% erano tutti in trattamento con la terapia steroidea e broncodilatativa, ma questo miglioramento è associato ad un aumento del FEV1 $>10\%$ solo in 1 caso. È inoltre emerso che solo tra i pazienti in terapia steroidea e broncodilatativa era presente un miglioramento dell'indice di Tiffeneau nella totalità dei casi, ma che appunto non era associato ad un concomitante aumento del FEV1.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE

4.1 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La sarcoidosi rientra nel grande gruppo delle pneumopatie infiltrative diffuse e, in quanto tale, viene storicamente considerata una patologia caratterizzata da una compromissione funzionale di tipo restrittivo. Negli ultimi anni però sta prendendo sempre più piede l'idea che il pattern restrittivo puro, non solo sia meno frequente di quanto affermato negli anni passati, ma che non sia nemmeno quello prevalente tra i pazienti con sarcoidosi. Questa supposizione non è di facile conferma per via delle numerose variabili che intervengono in questa stima. Recentemente la letteratura ha visto crescere il numero di studi volti a stimare la presenza di una compromissione di tipo ostruttivo e le sue caratteristiche tra i pazienti affetti da sarcoidosi.⁷² Il presente studio si colloca proprio in questo contesto, allo scopo di stimare la prevalenza di un deficit funzionale ostruttivo, indice di un coinvolgimento delle vie aeree, nei pazienti con sarcoidosi, valutato sulla base dei valori ottenuti tramite l'esecuzione di una spirometria.

Da una revisione della letteratura, la prevalenza del deficit funzionale ostruttivo rientra in un ampio range che va dal 4% al 75%. Questa grande variabilità dipende dalle caratteristiche del campione e dai criteri adottati per definire la presenza di un deficit ostruttivo.⁷² Nel presente studio è stata rilevata una prevalenza del 22%, che si colloca perfettamente nel range calcolato a livello globale. Nell'interpretare questo risultato, va tenuto conto del fatto che in questo lavoro, per identificare un deficit ostruttivo, è stato scelto un cut off del 70% del predetto, che rispetto a quelli utilizzati in altri studi risulta essere più stringente, associandosi quindi ad un valore di prevalenza minore. Anche in questo lavoro si è voluto dare una conferma di questo trend e infatti, calcolando la prevalenza dell'ostruzione, sulla base di un cut off più alto, ovvero del 75% del predetto, questa risulta del 41%, quindi maggiore rispetto alla precedente e rimane coerente con i risultati riportati in letteratura.⁷² La soggettività nella scelta dei criteri adottati, come già detto, non è l'unica variabile che influisce sulla stima della prevalenza, infatti da numerosi studi risulta che la prevalenza dell'ostruzione cambia anche in relazione all'etnia e allo

stadio di malattia. In particolare, tra i pazienti di etnia afroamericana affetti da sarcoidosi, la prevalenza risulta essere molto maggiore rispetto a quella che si riscontra tra i pazienti di etnia caucasica o asiatica, come dimostra lo studio condotto da Sharma et al. su pazienti neri residenti negli USA, in cui la prevalenza è risultata del 63%, maggiore rispetto a quella rilevata in altre popolazioni.⁸² Il campione arruolato nel presente studio è costituito per il 91,4% da pazienti di etnia caucasica, e quindi anche in questo caso possiamo dire che la prevalenza rilevata risulta coerente con altri studi simili. Nel presente studio è stata anche valutata la presenza di ostruzione e la sua prevalenza nei diversi stadi di malattia. Anche in questo caso i risultati ottenuti sono coerenti con quanto riportato in letteratura, confermando che il deficit funzionale ostruttivo può essere presente a tutti gli stadi di malattia, ma che la prevalenza aumenta negli stadi più avanzati.⁷² Nello stadio 4 risulta essere del 35,7%, questa è probabilmente la conseguenza dell'instaurarsi della fibrosi polmonare, in aggiunta alle alterazioni presenti anche in altri stadi. La valutazione della severità dell'ostruzione sulla base del FEV1 ha inoltre dimostrato una ostruzione lieve nel 56% dei casi, che risulta quindi essere la situazione più frequente. Questo risultato può essere però dovuto al fatto che solo un 17,3% dei pazienti arruolati nel campione presentava uno stadio 4 di malattia, ovvero uno stadio avanzato. Sarebbe opportuno un ulteriore studio, su un campione più ampio, per valutare l'eventuale associazione tra stadio di malattia e severità dell'ostruzione.

Sempre in questa prima fase dello studio è emerso un altro aspetto interessante, ovvero la prevalenza dei pazienti con un FEF25-75% ridotto è del 33%, quindi maggiore rispetto a quella valutata con il FEV1/FVC%<70% del predetto. Inoltre, quasi la totalità dei pazienti ostruiti presenta un FEF25-75% ridotto (<50%), l'unico a non rientrare in questo cut off, presenta un valore del 51%. Il FEF25-75% è un parametro che correla con il coinvolgimento delle vie aeree periferiche, che non intervengono invece, se non nel caso in cui siano ampiamente alterate (>75% della superficie totale), nell'elaborazione dell'indice di Tiffeneau. Da questi dati potremmo quindi ipotizzare che nei pazienti con una compromissione di tipo ostruttivo valutata sulla base di FEV1/FVC%<70% del predetto si riscontrino nella totalità dei casi una compromissione anche delle piccole vie aeree, ma che tale compromissione può essere presente anche da sola, senza dare un'alterazione dell'indice di Tiffeneau. Nell'interpretare questi dati, va tenuto conto che la tecnica spirometrica non sembra essere la metodica più adeguata nella valutazione di

una disfunzione delle piccole vie aeree, poiché gode di scarsa riproducibilità. Questi dati però possono rappresentare un punto di partenza per ulteriori studi sul coinvolgimento delle piccole vie aeree con l'utilizzo, per esempio, dell'oscillometria, una tecnica che sembra avere dei buoni risultati in questo contesto, ma di cui ancora non esiste una standardizzazione nell'interpretazione dei risultati ottenuti.⁸⁴

Il secondo aspetto oggetto di questo studio è stata l'evoluzione clinica del coinvolgimento delle vie aeree. In questo caso, calcolando il declino relativo medio secondo la formula riportata nel capitolo "MATERIALI E METODI", è stato rilevato un aumento medio del rapporto FEV1/FVC% del predetto pari al $2,71\% \pm 13,43$ a dimostrazione che in media risulta esserci un miglioramento dell'indice di Tiffeneau, considerando l'intero campione. Questo miglioramento è stato rilevato anche in tutti gli altri parametri, tranne che per il rapporto RV/TLC% che risulta essere in riduzione. Un elemento interessante è inoltre quello che è emerso dal confronto dei declini relativi medi nei pazienti ostruiti e non ostruiti. In questo caso è stato rilevato in media un deciso miglioramento del FEV1/FVC% del predetto ($13,63\% \pm 20,51$ vs $-0,81\% \pm 7,77$) e del FEF25-75% ($72,77\% \pm 149,00$ vs $3,43\% \pm 25,98$) nei pazienti ostruiti, rispetto ai non ostruiti. Anche il FEV1 risulta in miglioramento in entrambi i gruppi, sebbene tra i due non ci sia una differenza significativa. Questo risultato è coerente con il fatto che i pazienti del gruppo degli ostruiti avevano al baseline un FEV1/FVC% e un FEF25-75% minore rispetto ai non ostruiti e comunque ci permette di dimostrare un leggero miglioramento nel coinvolgimento delle vie aeree a 12 mesi dalla prima spirometria.

Un altro aspetto che è stato indagato riguarda il trattamento, per cui il declino relativo medio è stato calcolato anche in relazione alla terapia somministrata. È interessante vedere come anche in questo caso sia presente una differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda il Δ FEV1/FVC% e il Δ FEF25-75%, il miglioramento maggiore è stato rilevato nei pazienti in trattamento con terapia steroidea e terapia broncodilatativa, ma tale miglioramento è presente anche negli altri gruppi, ad esclusione dei pazienti in follow up clinico strumentale in cui invece il rapporto FEV1/FVC% del predetto subisce una lieve riduzione, mantenendosi comunque in tutti i pazienti superiore al 70% del predetto. Da quanto emerso potremmo quindi dire che la terapia sembra avere un ruolo nel miglioramento dell'indice di Tiffeneau, quindi del deficit ostruttivo, e del coinvolgimento

delle piccole vie aeree (FEF25-75%), ma per meglio interpretare questo dato, tale aspetto è stato approfondito tra i soli pazienti ostruiti, poiché la presenza di un basso FEV1/FVC% e FEF25-75% potrebbe creare un bias nell'interpretazione.

Infine l'elaborazione dei dati esclusivamente dei pazienti ostruiti ci permette di osservare come la tendenza in questi pazienti sia quella di avere un miglioramento dell'indice di Tiffeneau (63,6%) e che il 27,3% presenta addirittura una normalizzazione di questo parametro. Inoltre, il miglioramento più spiccato si riscontra tra i pazienti in terapia steroidea e broncodilatativa. Questo campione di pazienti è troppo piccolo per ottenere dei risultati statisticamente significativi, però al momento possiamo ipotizzare che a distanza di 1 anno si ha un leggero miglioramento per quanto riguarda il coinvolgimento delle vie aeree, in particolare tra i pazienti sottoposti a terapia steroidea e broncodilatativa. Questo lascia supporre che i pazienti affetti da sarcoidosi con coinvolgimento delle vie aeree presentino un maggior vantaggio nell'associare una terapia sistemica, in particolare la terapia steroidea è la prima scelta, a una terapia locale, inalatoria, con ICS e broncodilatatori.

In conclusione, il coinvolgimento delle vie aeree risulta essere tutt'altro che infrequente, motivo per cui è opportuno condurre ulteriori studi in questo ambito, soprattutto perché sembra essere associato ad una prognosi peggiore. In particolare si ritengono opportuni studi che associno i risultati delle prove di funzionalità respiratoria, completi di test aggiuntivi di broncodilatazione, con esami radiologici ed endoscopici, in modo da meglio delineare il quadro clinico del paziente con coinvolgimento delle vie aeree, individuando anche quale sia la condizione che determina più frequentemente un deficit ostruttivo, tra alterazioni anatomiche primitive, secondarie o di tipo funzionale. Inoltre l'efficacia della terapia sul coinvolgimento delle vie aeree rimane non chiara, pur potendo ipotizzare che determini dei miglioramenti già a distanza di un anno. Ulteriori studi su questo aspetto, da condurre su un campione più ampio di malati, sarebbero utili per eventualmente considerare il coinvolgimento delle vie aeree, un fattore di scelta nell'impostare una terapia non solo sistemica, ma anche inalatoria. In questo senso, sarebbe interessante valutare se nei pazienti con pattern prevalentemente o esclusivamente ostruttivo, la sola terapia broncodilatativa può rappresentare un'alternativa terapeutica rispetto a quella a

base di glucocorticoidi sistemici, non solo come terapia di mantenimento, ma anche iniziale.

4.2 LIMITI DELLO STUDIO

Nell'interpretare i risultati ottenuti in questo studio è necessario considerare che, essendo uno studio monocentrico, il numero di pazienti reclutati nel campione risulta limitato, non permettendo in alcuni casi di ottenere dei dati statisticamente significativi. Inoltre, nel valutare l'efficacia della terapia, la mancanza di un gruppo di controllo non permette una interpretazione completa dei risultati.

CAPITOLO 5

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society, E. R. S. *American Thoracic Society American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. www.atsjournals.org (2002).
2. Wijsenbeek, M., Suzuki, A. & Maher, T. M. Interstitial lung diseases. *The Lancet* vol. 400 769–786 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01052-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01052-2) (2022).
3. Webb, W. R. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: Anatomy and the image - The 2004 Fleischner Lecture.
4. Anastasi Giuseppe et all. *Trattato di Anatomia Umana*. vol. 2 (2007).
5. Duchemann, B. *et al.* Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *European Respiratory Journal* **50**, (2017).
6. Rivera-Ortega, P. & Molina-Molina, M. Interstitial lung diseases in developing countries. *Annals of Global Health* vol. 85 Preprint at <https://doi.org/10.5334/aogh.2414> (2019).
7. Soriano, J. B. *et al.* Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med* **8**, 585–596 (2020).
8. Guler, S. A. & Corte, T. J. Interstitial Lung Disease in 2020: A History of Progress. *Clinics in Chest Medicine* vol. 42 229–239 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.001> (2021).
9. Travis, W. D. *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* **188**, 733–748 (2013).

10. Lynch, D. A., Sverzellati, N. & Travis, W. D. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* **6**, 138–153 (2018).
11. Wells, A. U. & Hirani, N. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* **63**, (2008).
12. Lama, V. N. & Martinez, F. J. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clinics in Chest Medicine* vol. 25 435–453 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.05.005> (2004).
13. Meyer, K. C. *et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 185 1004–1014 Preprint at <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST> (2012).
14. Troy, L. K., Grainge, C. & Corte, T. J. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* **8**, 171–181 (2020).
15. Walsh, S. L. F. *et al.* Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: An international case-cohort study. *European Respiratory Journal* **50**, (2017).
16. Sverzellati, N. Highlights of HRCT imaging in IPF. *Respir Res* **14**, (2013).
17. Hansell, D. M. *et al.* Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* vol. 246 697–722 Preprint at <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712> (2008).
18. Ramachandraiah, V., Aronow, W. & Chandy, D. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med* 149–158 (2017).
19. Sève, P. *et al.* Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cells10040766> (2021).
20. Bargagli, E. & Prasse, A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Internal and Emergency Medicine* vol. 13 325–331 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1778-6> (2018).
21. Valeyre, D. *et al.* Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Crit Care Med* **35**, 336–351 (2014).
22. Arkema, E. v. & Cozier, Y. C. Sarcoidosis epidemiology: Recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* vol. 26 527–534 Preprint at <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000715> (2020).

23. Arkema, E. v. & Cozier, Y. C. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* vol. 9 227–240 Preprint at <https://doi.org/10.1177/2040622318790197> (2018).
24. Ungprasert, P. *et al.* Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* **91**, 183–188 (2016).
25. Baughman, R. P. *et al.* Sarcoidosis in America: Analysis based on health care use. *Ann Am Thorac Soc* **13**, 1244–1252 (2016).
26. Rybicki, B. A., Major, M., Popovich, J., Maliank, M. J. & Lannuzzi, M. C. *Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. American Journal of Epidemiology Copyright O* vol. 145 <https://academic.oup.com/aje/article/145/3/234/182661> (1997).
27. Mirsaeidi, M., Machado, R. F., Schraufnagel, D., Sweiss, N. J. & Baughman, R. P. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest* **147**, 438–449 (2015).
28. Dumas, O., Abramovitz, L., Wiley, A. S., Cozier, Y. C. & Camargo, C. A. Epidemiology of sarcoidosis in a prospective cohort study of U.S. Women. *Ann Am Thorac Soc* **13**, 67–71 (2016).
29. Arkema, E. v., Grunewald, J., Kullberg, S., Eklund, A. & Askling, J. Sarcoidosis incidence and prevalence: A nationwide register-based assessment in Sweden. *European Respiratory Journal* **48**, 1690–1699 (2016).
30. Beghè, D. *et al.* Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors. *PLoS One* **12**, (2017).
31. Ungprasert, P., Crowson, C. S. & Matteson, E. L. Seasonal variation in incidence of sarcoidosis: A population-based study, 1976-2013. *Thorax* **71**, 1164–1166 (2016).
32. Dehara, M. *et al.* Reproductive and hormonal risk factors for sarcoidosis: a nested case–control study. *BMC Pulm Med* **22**, (2022).
33. Sawahata, M. *et al.* Age-related differences in chest radiographic staging of sarcoidosis in Japan. *European Respiratory Journal* vol. 43 1810–1812 Preprint at <https://doi.org/10.1183/09031936.00005414> (2014).
34. Bonifazi, M., Gasparini, S., Alfieri, V. & Renzoni, E. A. Pulmonary Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* **38**, 437–449 (2017).
35. Gerke, A. K. & Hunninghake, G. The Immunology of Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine* vol. 29 379–390 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.014> (2008).
36. Spagnolo, P. & Maier, L. A. Genetics in sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* vol. 27 423–429 Preprint at <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000798> (2021).

37. Comes, A., Sofia, C. & Richeldi, L. Novel insights in fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 478–484 (2022).
38. Lockstone, H. E. *et al.* Gene set analysis of lung samples provides insight into pathogenesis of progressive, fibrotic pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* **181**, 1367–1375 (2010).
39. Bonham, C. A., Streck, M. E. & Patterson, K. C. From granuloma to fibrosis: Sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* vol. 22 484–491 Preprint at <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000301> (2016).
40. Ungprasert, P., Crowson, C. S. & Matteson, E. L. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study. *Respir Med* **120**, 87–90 (2016).
41. Dumas, O. & Boggs, K. M. Prospective study of body mass index and risk of sarcoidosis in US women. *Eur Respir J* (2017) doi:10.1183/13993003.01397.
42. Cozier, Y. C. *et al.* Obesity and weight gain in relation to incidence of sarcoidosis in US black women: Data from the Black Women’s Health Study. *Chest* **147**, 1086–1093 (2015).
43. Harpsøe, M. C. *et al.* Body mass index and risk of autoimmune diseases: A study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* **43**, 843–855 (2014).
44. Kanneganti, T. D. & Dixit, V. D. Immunological complications of obesity. *Nature Immunology* vol. 13 707–712 Preprint at <https://doi.org/10.1038/ni.2343> (2012).
45. Cozier, Y. C., Govender, P. & Berman, J. S. Obesity and Sarcoidosis Risk: An Index Under Suspicion. *Chest* vol. 162 954–956 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.019> (2022).
46. Oliver, L. C., Sampara, P., Pearson, D., Martell, J. & Zarnke, A. M. Sarcoidosis in Northern Ontario hard-rock miners: A case series. *Am J Ind Med* **65**, 268–280 (2022).
47. Jordan, H. T. *et al.* Sarcoidosis diagnosed after september 11, 2001, among adults exposed to the world trade center disaster. *J Occup Environ Med* **53**, 966–974 (2011).
48. Izbicki, G. *et al.* World Trade Center ‘sarcoid-like’ granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest* **131**, 1414–1423 (2007).
49. Cleven, K. L. *et al.* Twenty-Year Reflection on the Impact of World Trade Center Exposure on Pulmonary Outcomes in Fire Department of the City of New York (FDNY) Rescue and Recovery Workers. *Lung* vol. 199 569–578 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00493-z> (2021).

50. Jonsson, E., Järholm, B. & Andersson, M. Silica dust and sarcoidosis in Swedish construction workers. *Occup Med (Chic Ill)* **69**, 482–486 (2019).
51. Rafnsson, V., Ingimarsson, O., Hjalmarsson, I. & Gunnarsdottir, H. Association between exposure to crystalline silica and risk of sarcoidosis. *Occup Environ Med* **55**, 657–660 (1998).
52. Üzmezoglu, B. & Şimşek, C. Sarcoidosis in iron-steel industry: mini case series. *SARCOIDOSIS VASCULITIS AND DIFFUSE LUNG DISEASES* 365–372 (2017).
53. Vihlborg, P., Bryngelsson, I. L., Andersson, L. & Graff, P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: A retrospective cohort study. *BMJ Open* **7**, (2017).
54. Graff, P., Larsson, J., Bryngelsson, I. L., Wiebert, P. & Vihlborg, P. Sarcoidosis and silica dust exposure among men in Sweden: A case-control study. *BMJ Open* **10**, (2020).
55. Oliver, L. C. & Zarnke, A. M. Sarcoidosis: An Occupational Disease? *Chest* vol. 160 1360–1367 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.003> (2021).
56. Goobie, G. C. *et al.* Neighbourhood disadvantage impacts on pulmonary function in patients with sarcoidosis. *ERJ Open Res* **8**, (2022).
57. Konigsberg, I. R., Maier, L. A. & Yang, I. v. Epigenetics and sarcoidosis. *European Respiratory Review* vol. 30 Preprint at <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2021> (2021).
58. Crouser, E. D. *et al.* Diagnosis and Detection of Sarcoidosis An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 201 E26–E51 Preprint at <https://doi.org/10.1164/RCCM.202002-0251ST> (2020).
59. Baughman, R. P., Lower, E. E. & Gibson, K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Medicale* vol. 41 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.03.019> (2012).
60. Grunewald, J. & Eklund, A. Löfgren’s syndrome: Human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* **179**, 307–312 (2009).
61. Grunewald, J. & Eklund, A. Sex-specific manifestations of Löfgren’s syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 40–44 (2007).
62. Brown, F., Modi, P. & Tanner, L. S. Lofgren Syndrome. (2022).
63. Mahajan, S. K. & Thakur, R. Heerfordt-Waldenström Syndrome. *J Assoc Physicians India* 76–77 (2020).
64. Tana, C. *et al.* Clinical features, histopathology and differential diagnosis of sarcoidosis. *Cells* **11**, (2022).

65. Scadding, J. G. & Director, F. R. C. P. *BRITISH MEDICAL JOURNAL LONDON SATURDAY NOVEMBER 4 1961 PROGNOSIS OF INTRATHORACIC SARCOIDOSIS IN ENGLAND A REVIEW OF 136 CASES AFTER FIVE YEARS' OBSERVATION.*
66. Jameson, A., Revels, J., Wang, L. L., Wang, D. T. & Wang, S. S. Sarcoidosis, the master mimicker. *Current Problems in Diagnostic Radiology* vol. 51 60–72 Preprint at <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.10.013> (2022).
67. Maier, L. A., Levy, A. & Hamzeh, N. Is it time to scrap Scadding and adopt computed tomography for initial evaluation of sarcoidosis? [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.12688/f1000research.11068.1> (2018).
68. Keijsers, R. G., Veltkamp, M. & Grutters, J. C. Chest Imaging. *Clinics in Chest Medicine* vol. 36 603–619 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.004> (2015).
69. Ayçiçek, O., Bülbül, Y., Öztuna, F., Özlu, T. & Akkaya, S. Diagnostic Value of Radiographic Characteristics of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes in Sarcoidosis. *Turk Thorac J* **23**, 284–289 (2022).
70. Nunes, H. *et al.* Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *European Respiratory Journal* vol. 40 750–765 Preprint at <https://doi.org/10.1183/09031936.00025212> (2012).
71. Calandriello, L. *et al.* Novelties in imaging of thoracic sarcoidosis. *Journal of Clinical Medicine* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm10112222> (2021).
72. Polychronopoulos, V. & Prakash, U. B. S. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest* 1371–1380 (2009).
73. Baughman, R. P., Lower, E. E. & Tami, T. Upper airway.4: Sarcoidosis of the upper respiratory tract (SURT). *Thorax* vol. 65 181–186 Preprint at <https://doi.org/10.1136/thx.2008.112896> (2010).
74. Panselinas, E., Halstead, L., Schlosser, R. J. & Judson, M. A. *Clinical Manifestations, Radiographic Findings, Treatment Options, and Outcome in Sarcoidosis Patients with Upper Respiratory Tract Involvement.* (2010).
75. Laohaburanakit, P. & Chan, A. *Obstructive Sarcoidosis.* *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* vol. 25 (2003).
76. Davies, C. W. H., Tasker, A. D., Padley, S. P. G., Davies, R. J. O. & Gleeson, F. v. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: Correlation with lung function. *Clin Radiol* **55**, 217–221 (2000).
77. Shorr, A. F., Torrington, K. G. & Hnatiuk, O. W. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest* **120**, 881–886 (2001).

78. Keijsers, R. G. M. & Grutters, J. C. In which patients with sarcoidosis is FDG PET/CT indicated? *Journal of Clinical Medicine* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm9030890> (2020).
79. Treglia, G. *et al.* The role of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: An updated evidence-based review. *Academic Radiology* vol. 21 675–684 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.01.008> (2014).
80. Patterson, K. C. & Streck, M. E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis clinical features and outcomes. *Annals of the American Thoracic Society* vol. 10 362–370 Preprint at <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201303-069FR> (2013).
81. Obi, O. N. & Baughman, R. P. Mixed Obstructive and Restrictive Ventilatory Defect in Sarcoidosis: A New Phenotype? *Chest* vol. 158 1816–1817 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.561> (2020).
82. Sharma, O. P. & Johnson, R. Airway obstruction in sarcoidosis: A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* **94**, 343–346 (1988).
83. Tanizawa, K. *et al.* Comprehensive evaluation of airway involvement in pulmonary sarcoidosis. *ERJ Open Research* vol. 3 Preprint at <https://doi.org/10.1183/23120541.00105-2016> (2017).
84. Bade, G. *et al.* Impulse Oscillometry as a measure of airway dysfunction in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* **38**, e2021037 (2021).
85. Boros, P. W. *et al.* Impaired lung compliance and DL, CO but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis. *European Respiratory Journal* **36**, 1315–1322 (2010).
86. Savale, L. *et al.* WASOG statement on the diagnosis and management of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* vol. 31 Preprint at <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2021> (2022).
87. Spagnolo, P. *et al.* Pulmonary sarcoidosis. *The Lancet Respiratory Medicine* vol. 6 389–402 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30064-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30064-X) (2018).
88. Gwadera, Ł., Białas, A. J., Iwański, M. A., Górski, P. & Piotrowski, W. J. Sarcoidosis and calcium homeostasis disturbances—Do we know where we stand? *Chronic Respiratory Disease* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.1177/1479973119878713> (2019).
89. Wang, W. *et al.* Diagnostic and Staging Value of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis. *Comput Math Methods Med* **2022**, (2022).
90. Hu, X. *et al.* Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Biomolecules* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3390/biom12101400> (2022).

91. Oda, K. *et al.* Relationship between the ratios of CD4/CD8 T-lymphocytes in the bronchoalveolar lavage fluid and lymph nodes in patients with sarcoidosis. *Respir Investig* **52**, 179–183 (2014).
92. Shen, Y. *et al.* Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage Fluid CD4/CD8 Ratio for Sarcoidosis: A Meta-analysis. *EBioMedicine* **8**, 302–308 (2016).
93. Baughman, R. P. *et al.* ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* **58**, (2021).
94. Graham, B. L. *et al.* Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 200 E70–E88 Preprint at <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST> (2019).
95. Berniker, A. v. & Henry, T. S. Imaging of Small Airways Diseases. *Radiologic Clinics of North America* vol. 54 1165–1181 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.05.009> (2016).
96. Miller, R. J., Casal, R. F., Lazarus, D. R., Ost, D. E. & Eapen, G. A. Flexible Bronchoscopy. *Clinics in Chest Medicine* vol. 39 1–16 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.09.002> (2018).
97. Stanojevic, S. *et al.* ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal* **60**, (2022).
98. Cerveri, I. & Beccaria, M. La refertazione dei test di funzionalità respiratoria: verso un linguaggio comune. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 7–14 (2014).
99. Wanger, J. *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *European Respiratory Journal* **26**, 511–522 (2005).
100. Graham, B. L. *et al.* 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal* **49**, (2017).
101. Pellegrino, R. *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* **26**, 948–968 (2005).