

Sarcoidosi: chi, quando e come trattare?

Martina Bonifazi

Il presente contributo è incentrato sul trattamento della sarcoidosi, affascinante quanto complessa patologia granulomatosa sistemica, che vede il torace come sede preferenziale di interessamento, risultando coinvolto nel 90% dei soggetti affetti. Ci focalizzeremo, pertanto, sulla forma con prevalente coinvolgimento polmonare, con l'obiettivo di descrivere il giusto contesto clinico e *timing* per intraprendere il trattamento, la tipologia dei farmaci disponibili, in monoterapia o in combinazione tra loro, e la durata della terapia in relazione all'evoluzione della patologia.

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica a eziologia sconosciuta che si caratterizza per un'estrema eterogeneità in termini di manifestazioni cliniche, in quanto ogni organo può essere potenzialmente coinvolto. Tale eterogeneità riconosce anche un ulteriore livello, ovvero intra-organo, poiché, anche all'interno del singolo organo, l'interessamento di malattia può essere qualitativamente e quantitativamente differente.

A livello polmonare, infatti, la sarcoidosi può coinvolgere il distretto linfatico, quello vascolare, il parenchima e le vie aeree.

Altri organi non raramente coinvolti dalla sarcoidosi includono articolazioni, cute, cuore, il sistema nervoso, reni, fegato e sistema emopoietico. Possono coesistere sintomi costituzionali come febbre, affaticamento e sudorazione notturna.

In presenza di un coinvolgimento parenchimale di patologia, prove di funzionalità respiratoria e tomografia computerizzata del torace con studio ad alta risoluzione (HRCT) rappresentano due strumenti essenziali per la caratterizzazione del *pattern* e della severità di tali alterazioni. È fondamentale, inoltre, una precisa raccolta anamnestica mirata a definire la presenza, l'entità dei sintomi respiratori, e il relativo impatto sulla qualità della vita, in quanto questo aspetto è uno degli elementi cruciali per porre indicazione o meno all'inizio della terapia. Altro criterio importante, ma più difficile da caratterizzare, è la probabilità che queste alterazioni progrediscano nel tempo, anche in relazione all'attività di malattia, e il ruolo del-

la tomografia a emissione di positroni (PET) in questo contesto è in fase di studio, seppur non esistano al momento evidenze tali da raccomandarne un utilizzo routinario nella pratica clinica.

Generalmente, la sarcoidosi presenta un decorso tendenzialmente benigno, in cui si può verificare la remissione spontanea in una significativa percentuale di casi, solitamente entro il primo anno dall'esordio. Tuttavia, in una significativa minoranza di casi, la patologia polmonare si presenta già all'esordio con un coinvolgimento d'organo tale da condizionare sia sintomi respiratori che alterazioni funzionali e, pertanto, in questi soggetti si rende necessario intraprendere un trattamento. Data l'eterogeneità della tipologia d'interessamento d'organo (micro-nodulia, consolidazioni, reticolazioni, alterazioni fibrosanti, etc.), è importante orientare la scelta terapeutica in base alla probabilità di risposta/regressione, e, in ogni caso, una corretta gestione della malattia richiede un approccio multidisciplinare con una *équipe* di specialisti esperti, al fine di inquadrare anche le varie manifestazioni extrapolmonari che possono comportare sequele e che quindi richiedono un trattamento.

Sintetizzando, le indicazioni al trattamento includono la presenza di sintomi tali da avere un significativo impatto sulla qualità di vita, l'interessamento polmonare con progressivo peggioramento della funzionalità respiratoria e tendenza all'evoluzione fibrosante, le localizzazioni extrapolmonari a carico di organi vitali con compromissione funzionale. In particolare, segnaliamo il coinvolgimento cardiaco, neurologico, oculare, muscolare, osseo, le alterazioni del metabolismo del calcio (ipercalcemia o ipercalciuria) con calcolosi renale ricorrente o insufficienza renale, le lesioni cutanee sfiguranti, la trombocitopenia grave con diatesi emorragica.

I corticosteroidi costituiscono i farmaci di prima scelta, seppure le evidenze in merito all'efficacia siano basate su studi clinici spesso osservazionali retrospettivi (non su *trial* controllati) datati e condotti su casistiche limitate o eterogenee. Si utilizza solitamente una dose di attacco di 20-40 mg/die (0,5 mg/kg di peso corporeo) di prednisone o equivalenti, con un progressivo *tapering* a partire dal terzo mese fino a raggiungere nell'arco di sei mesi un dosaggio di mantenimento in grado di conservare nel tempo i vantaggi ottenuti con la terapia. Questa dose corrisponde alla quantità minima di farmaco tollerata ed efficace, solitamente non si superano dosaggi di 5-15 mg/die, e può essere anche utilizzata la somministrazione a giorni alterni. Dosaggi più elevati sono impiegati in caso di interessamento cardiaco e neurologico severo^{1,2}.

È consigliato proseguire il trattamento per almeno 12 mesi prima di considerare la sospensione in relazione alla risposta clinica e, dato il rischio di insorgenza dei noti effetti collaterali di una terapia steroidea protratta, è opportuno effettuare visite di controllo regolari controllando il peso del paziente, l'andamento dei principali parametri ematochimici, in particolare la glicemia e il profilo lipidico, e lo stato di mineralizzazione ossea. Quest'ultimo aspetto è di difficile gestione nel paziente con sarcoidosi, poiché è noto che in corso di tale patologia si possono verificare disturbi del metabolismo del calcio (ipercalcemia e/o ipercalciuria) e, pertanto, il profilo rischio-beneficio di supplementi di vitamina D va valutato caso per caso.

Dato il frequente riscontro di un prevalente *deficit* ventilatorio ostruttivo, sono stati condotti anche alcuni studi sull'impiego degli steroidi per via inalatoria in questo *setting*, ma non vi sono evidenze definitive in merito.

In caso di scarsa risposta alla terapia steroidea a un dosaggio di mantenimento accet-

chimerico contro le cellule B CD20+, è stato sperimentato in piccole casistiche, ma non è possibile trarre ancora conclusioni definitive.

Infine, per lo specifico sottogruppo delle forme polmonari fibrosanti progressive nonostante terapia standard, alla luce dei risultati incoraggianti dello studio INBUILD, in futuro sarà possibile combinare il nintadenib, inibitore del recettore delle tirosin chinasi, approvato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica. I pazienti con sarcoidosi, inclusi in un gruppo denominato *other fibrosing* ILDs rappresentavano, insieme alle forme occupazionali, circa il 12% della popolazione in studio³. Anche il pirfenidone, altro farmaco antifibrotico approvato per la fibrosi polmonare idiopatica, è attualmente in corso di studio in questo setting.

In conclusione, negli ultimi anni, abbiamo assistito a numerosi progressi in termini di approccio terapeutico nel contesto della

sarcoidosi. Tuttavia, la maggior parte degli studi è incentrata su casistiche limitate, eterogenee tra loro e in assenza di gruppo di controllo. Molte sono, ancora, le questioni da dirimere, tra le quali la definizione di fattori di rischio per sviluppare una significativa forma fibrosante evolutiva con conseguente appropriato *timing* di *follow-up*, e l'identificazione delle più efficaci terapie di combinazione, ma sicuramente molti degli studi in corso ci aiuteranno a districarci in questo scenario affascinante e in continua evoluzione.

Bibliografia

- 1) GERKE AK. *Treatment of sarcoidosis: a multidisciplinary approach*. Front Immunol 2020;11:545413.
- 2) MELANI AS, SIMONA A, ARMATI M, ET AL. *A comprehensive review of sarcoidosis diagnosis and monitoring for the pulmonologist*. Pulm Ther 2021;7:309-24.
- 3) FLAHERTY KR, WELLS AU, COTTIN V, ET AL.; INBUILD Trial Investigators. *Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases*. N Engl J Med 2019;381:1718-27.



**UN TEAM PREZIOSO
PER IL SUCCESSO DI QUALITÀ'**

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ gestyweb@sintexservizi.it

gestYweb

La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in
piena trasparenza dei processi di investimento