

# Percorsi diagnostici nella sarcoidosi\*

Marc A. Judson, MD, FCCP, Bruce W. Thompson, PhD;  
David L. Rabin, MD, MPH; Joanne Steimel, RN, BSN;  
Genell L. Knatterud, Ph D; Daniel T. Lackland, Dr PH; Cecile Rose, MD, MPH;  
Cynthia S. Rand, Ph D; Robert P. Baughman, MD, FCCP;  
Alvin S. Teirstein, MD, FCCP; per il gruppo di ricerca ACCESS†

**Scopo:** Esaminare il tempo intercorrente tra la prima visita medica e la diagnosi di sarcoidosi.

**Ipotesi:** Il tempo necessario alla diagnosi di sarcoidosi dipende dai sintomi iniziali, dallo stato socio-economico, dal ricorso a uno specialista, dalla razza, dalla severità dell'interessamento polmonare.

**Metodi:** I pazienti furono reclutati dal "Case Control Etiology of Sarcoidosis Study" (ACCESS) e avevano una diagnosi di sarcoidosi confermata istologicamente. I soggetti furono invitati a ricordare la data di inizio dei sintomi di sarcoidosi, la loro prima visita medica, il numero di visite mediche e gli specialisti consultati.

**Risultati:** Furono arruolati 189 pz. La diagnosi di sarcoidosi fu posta alla prima visita medica solo nel 15.3% dei casi. La presenza di sintomi polmonari fu associata con un periodo di tempo maggiore prima della diagnosi ( $> 6$  mesi vs  $< 6$  mesi,  $p = 0.02$ ), e la presenza di sintomi cutanei con un più breve lasso di tempo ( $< 6$  mesi vs  $> 6$  mesi,  $p = 0.02$ ) prima della diagnosi. I pz con sintomi polmonari contavano più visite mediche (media  $\pm$  SEM) prima della diagnosi rispetto a quelli senza sintomi polmonari ( $4.84 \pm 0.38$  visite vs  $3.15 \pm 0.24$  visite,  $p = 0.0002$ ). Il FEV<sub>1</sub> basale medio era maggiore in quei soggetti la cui diagnosi si raggiungeva  $\leq 6$  mesi dalla prima visita medica che in quelli la cui diagnosi fu posta in tempo  $> 6$  mesi ( $87.3 \pm 1.52\%$  predetto vs  $81.2 \pm 2.5\%$  predetto,  $p = 0.04$ ). Ci fu un significativo ritardo nella diagnosi ( $> 6$  mesi vs  $\leq 6$  mesi) nei soggetti con un più alto stadio nella scala di Scadding (stadio 4 vs stadio 2, o stadio 3 vs stadio 0 o 1,  $p = 0.04$ ).

**Conclusioni:** La diagnosi di sarcoidosi è spesso ritardata e questo sembra sia dovuto più alle modalità di presentazione della malattia che a fattori legati alle caratteristiche del paziente e del medico. La presenza di sintomi polmonari o un più avanzato stadio radiografico è associata con un tempo più lungo prima della diagnosi. La presenza di sintomi cutanei è associata con un minor ritardo nella diagnosi. È probabile che il ritardo nella diagnosi di sarcoidosi polmonare sia collegato al fatto che i sintomi polmonari e il coinvolgimento polmonare non sono specifici e spesso sono considerati manifestazioni di altre patologie polmonari.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:40-46)

**Parole chiave:** diagnosi; polmonare; sarcoidosi; cute

**Abbreviazioni:** ACCESS = Case Control Etiology of Sarcoidosis Study

La sarcoidosi è una patologia granulomatosa multisistemica ad origine sconosciuta<sup>1</sup>. La diagnosi di sarcoidosi generalmente richiede conferma istolo-

gica di infiammazione granulomatosa, l'esclusione di cause note di tale infiammazione, e l'evidenza clinica di coinvolgimento di più organi<sup>1</sup>. Occasionalmente una diagnosi presuntiva<sup>1</sup> può essere posta sulla scorta di un insieme caratteristico di conclu-

\*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Judson) and Department of Biometry and Epidemiology (Dr. Lackland), Medical University of South Carolina, Charleston, SC; Clinical Trials and Surveys Corporation (Drs. Thompson e Knatterud), Baltimore, MD; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Steimel e Rand), Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, MD; Division of Occupational Medicine Division (Dr. Rose), National Jewish Medical and Research Center and University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO; Department of Internal Medicine (Dr. Baughman), Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Teirstein), Mount Sinai Medical Center, New York, NY.

†I partecipanti sono elencati in Appendice.

Supporto fornito dal National Heart, Lung and Blood Institute con grant n° NO1-HR-56068

Manoscritto ricevuto il 28 novembre 2001; revisione accettata l'8 luglio 2002

Corrispondenza: Marc A. Judson, MD, FCCP, Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, 96 Jonathan Lucas St. Charleston, SC 29425; e-mail: judsonma@MUSC.edu

(CHEST 2002; 122:406-412)

sioni cliniche, rendendo superflua la diagnosi istologica. La diagnosi di sarcoidosi è spesso ritardata rispetto all'inizio dei sintomi. Le ragioni di questo ritardo sono molteplici. In primo luogo, la patologia ha spesso decorso subclinico o autolimitantesi, o i sintomi sono sfumati<sup>2</sup>. Studi su radiografie di screening del torace hanno indicato che una ampia proporzione di casi di sarcoidosi polmonare non furono diagnosticati perché i pazienti erano asintomatici<sup>3</sup>. In secondo luogo la malattia può interessare qualsiasi organo o apparato, cosicché i casi sono indirizzati a un'ampia gamma di specialisti, alcuni dei quali possono non considerare la sarcoidosi nella diagnosi differenziale. I sintomi della sarcoidosi, inoltre, non sono specifici e spesso indirizzano verso altre patologie polmonari. Ragioni socio-economiche o ostacoli all'accesso alle cure mediche possono, infine, influenzare i tempi della diagnosi. Progettammo questo studio per esaminare l'iter diagnostico della sarcoidosi dall'inizio dei sintomi e la prima visita medica alla data della biopsia e per determinare i fattori responsabili del ritardo. Abbiamo ipotizzato che l'intervallo di tempo tra (1) l'inizio dei sintomi e la data della biopsia e (2) il primo contatto con il medico per questi sintomi e la data della biopsia dipendessero da quanto segue: la specificità dei sintomi, il coinvolgimento degli organi da parte della sarcoidosi, le condizioni socio-economiche, il ritardo nel rivolgersi a uno specialista, ostacoli all'accesso alle cure mediche, o severità del coinvolgimento polmonare. Altre variabili esaminate furono l'età, la razza, la residenza urbana vs rurale, la condizione nei confronti dell'assicurazione sulla salute.

## MATERIALI E METODI

Tutti i pazienti reclutati erano stati arruolati nel "Case Control Etiology of Sarcoidosis Study" (ACCESS) condotto dal "National Heart, Lung and Blood Institute". L'ACCESS era uno studio caso controllo multicentrico che esaminava l'eziologia della sarcoidosi, come è stato descritto in dettaglio altrove<sup>4</sup>. Otto dei dieci centri dell'ACCESS hanno partecipato a questo studio (v. Appendice). Tutti i soggetti reclutati dovevano avere un esame istologico che dimostrasse la presenza di granulomi non caseosi nei 6 mesi dell'arruolamento. Escludemmo tutte le cause note di infiammazione granulomatosa, come da criteri di reclutamento nello studio ACCESS, mediante la dimostrazione di assenza di micobatteri e funghi all'esame istologico e l'assenza di materiale particolato all'osservazione a luce polarizzata. Come da criteri di reclutamento nello studio ACCESS, tutti i soggetti avevano raccolto dati concernenti le loro caratteristiche demografiche, lo stato socio-economico, la funzione polmonare, esami radiografici del torace, e l'estensione del coinvolgimento extrapulmonare da parte della sarcoidosi<sup>5</sup>. Le radiografie del torace furono classificate in base alla stadiazione di Scadding: 0, reperti radiografici di normalità; I, adenopatia ilare bilaterale con parenchima polmonare normale; II, adenopatia ilare con infiltrati polmonari; III, infiltrati polmonari senza adenopatia ilare; IV, fibrosi polmonare/alterazioni polmonari fibrotiche. Chiedemmo ai

pazienti di identificare il momento di esordio dei loro primi sintomi di sarcoidosi, la data della loro prima visita medica per tali sintomi, il numero delle visite mediche, il numero e la specializzazione dei medici consultati per i sintomi correlati alla sarcoidosi prima della diagnosi istologica. Per le domande che richiedevano al paziente di fornire tempi o date, abbiamo classificato le risposte in una delle seguenti categorie correlate alla data della diagnosi istologica di sarcoidosi: entro 3 mesi, da tre a < 6 mesi, da 6 a < 12 mesi, da 12 mesi a < 2 anni, o > 2 anni. Abbiamo classificato i sanitari (includendo anche i "non medici" come gli osteopati) secondo le seguenti categorie: medico del Dipartimento di Emergenza, medico di famiglia, internista, specialista, chirurgo, altri. I sintomi di presentazione della sarcoidosi furono distinti dall'investigatore principale o dal coordinatore dello studio come correlati o non correlati alla sarcoidosi. Classificammo questi sintomi nelle seguenti categorie: sintomi respiratori, assenza di sintomi (alterazioni radiografiche toraciche in pz asintomatico), dermatologici (presenza di una lesione cutanea), oculari, sistemici (febbre, calo ponderale, sudorazione notturna), altri sintomi. Tutte le variabili indipendenti dello studio erano variabili categoriche. Le variabili dipendenti furono analizzate usando le tavole per l'analisi della contingenza per l'outcome delle variabili categoriche. I valori di p per questa analisi furono calcolati dal  $\chi^2$  statistico. L'outcome per le variabili continue fu analizzato usando il *t* test di Student, i valori di p furono calcolati statisticamente con appropriati gradi di libertà. Lo studio ebbe una potenza sufficiente ad individuare le covariabili che fossero responsabili per un 20% di più bassa incidenza nell'individuazione da sei mesi (70% vs 50%) e un aumento del 17.5% (70% vs 87.5%), assumendo sia che il paziente con tale caratteristica comprendesse il 50% della popolazione in studio sia  $\alpha = 0.05$ .

## RISULTATI

Furono arruolati nello studio 189 soggetti. I dati demografici dei partecipanti sono riportati nella Tabella 1. La popolazione dello studio era approssimativamente per il 60% femminile, di cui due terzi

**Tabella 1—Dati demografici\***

Variabile	Dati
Sesso	
Maschile	81 (42.9)
Femminile	108 (57.1)
Razza	
Bianca	124 (65.6)
Nera	61 (32.3)
Età, anni	
<40	91 (48.1)
≥40	98 (51.8)
Residenza rurale †	26 (13.8)
Residenza non rurale	163 (86.2)
Assicurazione pubblica o privata	176 (93.1)
Nessuna assicurazione	13 (6.99)
Reddito familiare totale, \$ ‡	40288 ± 1108
Pazienti di razza bianca	43927 ± 1189§
Pazienti di razza nera	32658 ± 2098

\*N° (%) o media ± SEM.

†nei tre anni dalla diagnosi di sarcoidosi

‡troncato: ≥ \$ 57500 considerato come \$ 57500

§p = 0.0001 vs razza nera

di razza bianca (quattro soggetti dello studio non erano né di razza bianca né di razza nera e furono esclusi da tutte le analisi concernenti la razza). All'incirca lo stesso numero dei soggetti avevano un'età al di sotto e al di sopra dei 40 anni. Meno del 15% della popolazione dello studio viveva in una residenza rurale nei tre mesi precedenti la diagnosi di sarcoidosi. Il 93% dei soggetti aveva una qualche assicurazione sulla salute pubblica o privata. I partecipanti erano relativamente benestanti con un reddito stimato medio annuo di almeno \$ 40.288. Il reddito familiare annuo era più elevato nei soggetti di razza bianca che in quelli di razza nera (\$ 43.927 vs \$ 32.658,  $p = 0.0001$ ).

La Tabella 2 elenca i sintomi iniziali di sarcoidosi dei soggetti in studio. Un po' più della metà dei soggetti presentava sintomi respiratori e circa la metà di questi aveva solo sintomi respiratori. Quasi il 13% aveva sintomi cutanei come presentazione iniziale di sarcoidosi. Solo 12 soggetti (6.3%) presentavano sintomi sistemici (febbre, malessere, sudorazione notturna) perciò questo sottogruppo non fu analizzato. Circa il 16% aveva sintomi iniziali diversi da quelli menzionati precedentemente (oculari, muscoloscheletrici, addominali).

Il numero di visite mediche richiesto per porre diagnosi di sarcoidosi è mostrato nella Tabella 3. La diagnosi fu posta alla prima visita medica in solo il 15.3% dei casi. Un po' meno della metà dei casi richiese quattro o più visite mediche e più del 20% dei casi richiese sei o più visite mediche prima che la diagnosi fosse confermata.

La Tabella 4 mostra la distribuzione cumulativa per il tempo precedente la diagnosi di sarcoidosi seguendo (1) lo sviluppo del primo sintomo di sarcoidosi e (2) la prima visita medica per un sintomo nella popolazione in studio. Circa la metà dei soggetti ebbe una diagnosi di sarcoidosi più di 3 mesi dopo l'inizio dei sintomi o una iniziale visita medica per un sintomo di sarcoidosi. La sarcoidosi rimase indagnosticata in più di ¼ dei soggetti entro sei mesi dal sintomo iniziale e circa nel 10% entro i due anni dal sintomo iniziale. La ragione per cui nella maggior parte dei casi una diagnosi fu posta più rapidamente piuttosto dopo la prima visita medica che dopo l'inizio dei sintomi consiste nel fatto che i pazienti si pre-

**Tabella 2—Presentazione dei sintomi**

Sintomi	n° (%)
Polmonari	98 (51.9)
Solo polmonari	49 (25.9)
Cutanei	24 (12.7)
Sistemici	12 (6.3)
Altri	30 (15.9)

**Tabella 3—Numero di visite mediche prima della diagnosi**

Variabili	%
Visite, n°	
1	15.3
2	22.6
3	17.4
4	12.6
5	11.0
6	6.4
7	3.1
8	4.8
9	2.5
10-14	4.3
15-23	1.0
Visite cumulative, n°	
≤ 1	15.3
≤ 2	37.9
≤ 3	55.3
≤ 4	67.9
≤ 5	78.9
≤ 6	85.3
≤ 7	88.4
≤ 8	93.2
≤ 9	94.7
≤ 10-14	97.0
≤ 15-23	100.0

sentavano al medico asintomatici (reperi di iniziale interessamento alla radiografia del torace).

La presenza di sintomi polmonari fu associata con un più lungo lasso di tempo (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) dalla prima visita fino alla diagnosi di sarcoidosi rispetto all'assenza di sintomi polmonari (Tabella 5;  $p = 0.02$ ). La presenza di sintomi cutanei fu associata con un più breve lasso di tempo (≤ 6 mesi vs > 6 mesi) prima della diagnosi rispetto all'assenza di sintomi cutanei (Tabella 5,  $p = 0.02$ ). Fattori che, invece, non ebbero influenza sul tempo intercorso tra la prima visita medica e la diagnosi di sarcoidosi, comprendevano la presenza di sintomi sistemici, presenza di altri sintomi, il fatto che fosse stato consultato un medico di medicina generale o uno specialista, il sesso e la razza del paziente, l'assicurazione sulla salute, il reddito familiare annuo, la residenza rurale o urbana.

**Tabella 4—Tempo trascorso prima della diagnosi**

Tempo, mesi	%
Dall'inizio dei sintomi	
< 3	50.3
< 6	68.8
< 12	81.5
< 24	89.4
Dalla prima visita medica	
< 3	44.8
< 6	75.7
< 12	89.0
< 24	91.7

**Tabella 5—Fattori che influenzano il tempo intercorrente tra la prima visita medica e la diagnosi\***

Fattori	≤ 6 mesi	> 6 mesi	p†
Presenza di sintomi polmonari	64 (68.8)	29 (31.2)	0.02
Assenza di sintomi polmonari	72 (83.7)	14 (16.2)	
Presenza di sintomi cutanei	21 (95.5)	1 (4.5)	0.02
Assenza di sintomi cutanei	115 (73.2)	42 (26.8)	

\*Dati presentati come n° (%).

†Test  $\chi^2$  (p < 0.05 significativo).

Delle variabili sopra menzionate solo la presenza di sintomi polmonari ebbe influenza sul prolungamento del tempo tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi di sarcoidosi. Furono necessari più di 6 mesi per porre diagnosi di sarcoidosi nel 38% dei pazienti con sintomi polmonari e nel 24% dei pazienti senza sintomi polmonari (p = 0.04).

Nei soggetti con sintomi polmonari furono necessarie in media 1.7 visite mediche in più ( $4.84 \pm 0.38$  visite vs  $3.15 \pm 0.24$  visite, media  $\pm$  SEM; p = 0.0002), prima della diagnosi di sarcoidosi, rispetto ai soggetti senza sintomi polmonari. La presenza di sintomi cutanei, sistemici o altri sintomi, non ebbe un'influenza statisticamente significativa sul numero delle visite richieste per giungere alla diagnosi di sarcoidosi.

I pazienti nei quali la diagnosi fu posta dopo sei mesi dalla prima visita medica avevano un FEV<sub>1</sub> percentuale predetto lievemente inferiore di quelli nei quali si arrivò alla diagnosi prima di sei mesi ( $81.2 \pm 2.5$  vs  $87.3 \pm 1.5$ , p = 0.04). Risultati simili si ottennero confrontando il FEV<sub>1</sub> percentuale predetto tra pazienti nei quali i sintomi cominciarono più di sei mesi prima della diagnosi e pazienti che iniziarono a essere sintomatici durante i sei mesi della diagnosi ( $81.7 \pm 2.2$  vs  $87.9 \pm 1.5$ , p = 0.02). Non furono osservate differenze per l'FVC o il grado di dispnea o i livelli medi di reddito familiare annuo.

La Tabella 6 dimostra la relazione esistente tra il tempo di diagnosi dall'inizio dei sintomi e il tempo di diagnosi dalla prima visita medica con la stadiazione di Scadding. Si osservò un significativo ritardo nella

diagnosi (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) dall'inizio dei sintomi nei soggetti in stadio più avanzato (stadio IV vs stadio II, o stadio III vs stadio 0 o I, p = 0.003). Analogamente si osservò un significativo ritardo nella diagnosi dalla prima visita medica (più di 6 mesi vs meno di sei mesi) nei pazienti con un più alto stadio di Scadding (stadio IV vs stadio II, o stadio III vs stadio 0 o I, p = 0.04).

## DISCUSSIONE

Questo studio conferma che c'è comunemente un ritardo tra l'inizio dei sintomi di sarcoidosi e la eventuale diagnosi. C'è, inoltre, spesso un ritardo tra la prima visita medica e la diagnosi di sarcoidosi. In questo studio circa la metà dei pazienti ricevette una diagnosi tre mesi dopo l'inizio dei sintomi e più di un quarto dopo sei mesi dall'esordio dei sintomi. La diagnosi di sarcoidosi fu posta alla prima visita medica solo nel 15.3% dei casi e in poco meno di un quarto dei casi occorsero quattro o più visite mediche per giungere alla diagnosi di sarcoidosi.

Fattori noti influenzarono il tempo necessario alla diagnosi di sarcoidosi. La presenza di sintomi polmonari fu associata con un prolungato tempo di diagnosi (> 6 mesi vs ≤ 6 mesi) sia dall'inizio dei sintomi sia dalla data della prima visita medica. Una possibile spiegazione di queste conclusioni è che i sintomi polmonari di sarcoidosi come tosse, respiro sibilante, dolore toracico, dispnea, sono aspecifici e possono essere erroneamente attribuiti ad altre patologie polmonari come la bronchite o l'asma o altre patologie polmonari più comuni per le quali una terapia empirica può essere tentata prima di altri accertamenti diagnostici. La prima visita medica di un pz con sintomatologia respiratoria può non indicare immediatamente l'esecuzione di una radiografia del torace la quale potrebbe suggerire la sarcoidosi come ipotesi diagnostica poiché generalmente si osserva un'adenopatia ilare e/o infiltrati interstiziali. Benchè noi riteniamo che questa sia una convincente spiegazione alle nostre osservazioni, rimane la supposizione che noi non abbiamo

**Tabella 6—Relazione fra stadiazione di Scadding e tempo intercorso prima della diagnosi\***

Stadio di Scadding	Tempo di diagnosi dalla prima visita medica, mesi		p†	Tempo di diagnosi dall'inizio dei sintomi, mesi		p†
	< 6	> 6		< 6	> 6	
0 o I	74 (80)	19 (20)	0.04	76 (78)	21 (22)	0.03
II o III	57 (76)	18 (24)		50 (62)	31 (38)	
IV	5 (45)	6 (55)		4 (36)	7 (64)	

\*Dati presentati come n° (%)

†test  $\chi^2$  (p < 0.05 significativo)

dati riguardanti la scelta del tempo di esecuzione della radiografia toracica nei nostri pazienti. Il fatto che alcuni pazienti con patologia polmonare presentino una radiografia toracica normale potrebbe rendere erronei i nostri risultati e di conseguenza le nostre conclusioni che la presenza di sintomi espiratori sia associata a un ritardo nella diagnosi perché molti di quei pazienti svilupparono sintomi respiratori dopo la loro prima visita medica.

La presenza di sintomi cutanei (generalmente una lesione cutanea) fu associata con un ridotto tempo di diagnosi ( $\leq 6$  mesi vs  $> 6$  mesi) dalla prima visita medica. Questo avviene certamente perché le lesioni cutanee sono immediatamente evidenti e generalmente sono sottoposte ad esame biotico se non rispondono a misure terapeutiche conservative.

Nel diciannovesimo secolo la sarcoidosi era considerata una patologia unicamente cutanea per l'interessamento polmonare aspecifico e poiché limitati mezzi tecnologici rendevano difficoltoso evidenziare l'interessamento viscerale. Analogamente, oggi, un medico, durante una visita ambulatoriale, si basa su dati anamnestici e sull'esame obiettivo. Sebbene siano a disposizione del medico sofisticati mezzi tecnologici, questi stessi sono costosi e il loro utilizzo è indicato solo in presenza di una ragionevole possibilità di offrire un qualche beneficio al paziente. Benchè non sia necessario eseguire una radiografia toracica in tutti i pazienti con sintomatologia respiratoria, una radiografia dovrebbe essere comunque presa in considerazione quando questa sintomatologia persista o non sia responsiva alla terapia iniziale. Il fatto che pazienti con sintomatologia respiratoria necessitino in media di  $4.84 \pm 0.38$  visite prima della diagnosi di sarcoidosi (numero anche maggiore delle visite richieste nei pazienti asintomatici per tale patologia) suggerisce che ci possa essere stato un inopportuno ritardo nell'eseguire una radiografia toracica in molti di questi pazienti.

Il tempo trascorso prima della diagnosi di sarcoidosi (sia dall'inizio dei sintomi che dalla prima visita medica) non fu influenzato dal sesso, dalla razza, dal reddito familiare annuo, dalla presenza di assicurazione sulla salute, dal tipo di medico consultato, dalla residenza urbana o rurale. Sebbene, in questo studio, la condizione socio-economica non parrebbe aver avuto effetti nel determinare il tempo precedente la diagnosi, la nostra popolazione in studio non era, comunque, indigente (il reddito familiare era in media almeno di \$40.288) e il 93% aveva una qualche assicurazione sulla salute, pubblica o privata. È, perciò, possibile che in questo studio siano stati commessi degli errori nel determinare un effetto dovuto alla condizione socio-economica sul ritardo nella diagnosi di sarcoidosi perché non era stato arruolato un numero sufficiente di soggetti con disagiate condi-

zioni socio-economiche. Sebbene una visita per sintomi riconducibili alla sarcoidosi eseguita da un medico "non specialista" non abbia correlazione con la celerità della diagnosi, è possibile che il tempo di diagnosi sia influenzato dal fatto che le visite siano praticate da più medici. Tuttavia, il nostro sottogruppo di medici appartenenti a diverse specialità era troppo limitato perché potesse effettuare tale analisi.

Sebbene questo studio dimostri che ostacoli all'accesso a cure mediche non influiscono sulla rapidità della diagnosi, la limitatezza stessa dello studio compromette la veridicità di questa conclusione. Furono molto pochi i soggetti che dichiararono di non possedere un'assicurazione sulla salute o di non avere possibilità di accesso all'assistenza medica. Inoltre, non abbiamo raccolto informazioni sul tipo di assicurazione sulla salute, che avrebbero potuto influire sulla rapidità della diagnosi ponendo restrizioni all'utilizzo dei test diagnostici.

Un'altra potenziale limitazione di questo studio è che ci potrebbero essere stati degli errori nel reclutamento dei pazienti e la popolazione in studio potrebbe non essere rappresentativa dei pazienti affetti da sarcoidosi negli Stati Uniti. I soggetti in studio erano un sottogruppo dei soggetti dello studio ACCESS e i loro dati demografici non differivano da quelli dei soggetti arruolati nello stesso studio ACCESS<sup>8</sup>, i quali a loro volta erano tendenzialmente di età più avanzata ed appartenevano alla razza bianca in maggior misura rispetto agli altri pazienti affetti da sarcoidosi negli Stati Uniti<sup>9</sup>. È possibile, sebbene improbabile, che errori nel reclutamento in termini di età e razza possano ritardare la diagnosi perché la sarcoidosi non è facilmente considerata come ipotesi diagnostica nei pazienti anziani e di razza bianca. Questi errori non dovrebbero influenzare le nostre conclusioni riguardo al ritardo nella diagnosi di segni e sintomi relativi all'apparato respiratorio.

È anche possibile che i sintomi si sviluppino nei soggetti prima della formazione della lesione granulomatosa, ritardando perciò la diagnosi. Nella nostra esperienza clinica questa è un'evenienza veramente rara.

Il FEV<sub>1</sub> dei pazienti la cui diagnosi di sarcoidosi fu posta  $> 6$  mesi, dall'inizio dei sintomi o dalla prima visita medica, aveva valori inferiori rispetto a quello dei pazienti nei quali la diagnosi era stata raggiunta nell'arco di sei mesi, dall'inizio dei sintomi o dalla prima visita medica. Curiosamente, l'FVC non era significativamente diversa tra questi due gruppi di pazienti. Questo suggerisce che la sarcoidosi spesso non sia considerata nella diagnosi differenziale quando la patologia si presenti con una sindrome ostruttiva. La sindrome ostruttiva è relativamente comune nella sarcoidosi<sup>10</sup>, ma i sintomi in questi pazienti possono essere inizialmente attribuiti ad asma,

bronchite o altre patologie ostruttive, specialmente se non si esegue una radiografia toracica. Questi risultati suggeriscono anche che un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi permette un peggioramento dei parametri di funzionalità respiratoria in assenza di terapia.

Abbiamo identificato una relazione esistente tra lo stadio radiologico di Scadding e il tempo di diagnosi. I pazienti con stadio radiologico 0 oppure I ricevevano una diagnosi nell'arco di sei mesi dall'inizio dei sintomi più facilmente rispetto ai soggetti in stadio radiologico II o III, mentre i soggetti in IV stadio radiologico avevano certamente minor possibilità di avere una diagnosi nell'arco di 6 mesi dall'inizio dei sintomi ( $p = 0.003$ ). La stessa relazione fu trovata tra stadio radiologico di Scadding e tempo di diagnosi dalla prima visita medica ( $p = 0.04$ ). Il nostro fondamento logico per separare gli stadi di Scadding a confronto fu di distinguere le radiografie toraciche senza infiltrati parenchimali (stadio 0 e I) da quelle con gli infiltrati parenchimali (stadio II e III). Abbiamo inoltre ritenuto che lo stadio radiologico IV, dimostrando fibrosi polmonare, dovrebbe essere classificato separatamente rispetto agli altri stadi radiologici che evidenziano infiltrati polmonari. Una spiegazione di queste evidenze è che i pazienti con stadio 0 o I hanno probabilmente minor sintomatologia polmonare<sup>11</sup> e giungono perciò all'osservazione del medico per le manifestazioni extrapolmonari della sarcoidosi come una lesione cutanea la quale può richiedere immediatamente un riscontro biptico. Un'altra spiegazione è che la sarcoidosi è peculiarmente considerata nella diagnosi di uno stadio radiologico I, mentre in presenza di infiltrati (stadio II, III, IV) possono essere ipotizzate altre patologie polmonari (eg, polmonite, altre patologie interstiziali). Questa evenienza è più probabile nei pazienti con stadio radiologico IV, nei quali la sarcoidosi può spesso non essere stata considerata perché questi pazienti generalmente hanno una sarcoidosi polmonare da molti anni<sup>12</sup>.

Questi risultati hanno molte importanti implicazioni. Un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi probabilmente sfocia in una spesa sanitaria significativamente ingiustificata. Visite mediche supplementari, test diagnostici non necessari e terapie inappropriate probabilmente furono utilizzati in molti pazienti prima di giungere alla diagnosi di sarcoidosi. I pazienti inoltre possono diventare frustrati, depressi o ansiosi se il medico non giunge alla diagnosi o non si occupa delle loro condizioni cliniche in modo opportuno.

È possibile anche che un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi possa influenzare l'outcome del paziente. Attualmente, ci sono pochi dati in letteratura a supporto di tale tesi. I pazienti affetti da sarcoidosi da un più lungo periodo di tempo hanno minor possibi-

lità di risoluzione della patologia<sup>13,14</sup>. Per quanto, è controverso se una terapia instaurata precocemente sia vantaggiosa nella sarcoidosi. È stato dimostrato che i corticosteroidi utilizzati come trattamento iniziale della sarcoidosi danno un miglioramento del quadro radiografico e spirometrico rispetto al placebo, a breve termine<sup>15,16</sup>. Per quanto, studi che esaminano il beneficio a lungo termine dei corticosteroidi ( $\geq 5$  anni dal termine della terapia) non hanno dimostrato beneficio<sup>15-17</sup> o un piccolo ma significativo beneficio solo in certi sottogruppi<sup>18,19</sup>. Uno studio<sup>9</sup> suggerisce che i corticosteroidi possono promuovere una ripresa di malattia nella sarcoidosi, benchè si tratti di uno studio retrospettivo e i gruppi dei pazienti trattati e non trattati siano disuguali.

In conclusione, questo studio suggerisce che un ritardo nella diagnosi di sarcoidosi si ha comunque. Quasi la metà dei nostri pazienti ebbero una diagnosi di sarcoidosi  $> 6$  mesi dopo la loro prima visita medica per un sintomo correlato alla sarcoidosi, e quasi la metà richiese più di quattro visite mediche prima della diagnosi. I pazienti con sintomi polmonari ebbero un maggior ritardo diagnostico rispetto a quelli senza sintomi polmonari. I pazienti nei quali la diagnosi di sarcoidosi fu posta dopo 6 mesi dall'inizio dei sintomi o dalla loro prima visita medica avevano valori di FEV<sub>1</sub> inferiori, ma non di FVC, rispetto a quelli nei quali si giunse alla diagnosi nell'ambito di sei mesi dall'inizio dei sintomi o dalla prima visita medica. Il ritardo nella diagnosi fu maggiore in quei pazienti con più elevato stadio radiologico di Scadding. Questi risultati suggeriscono che la sarcoidosi non è ipotizzata come diagnosi differenziale quando un pz presenta sintomatologia respiratoria, anche dopo ripetute richieste di intervento medico. L'ipotesi di sarcoidosi è in particolar modo trascurata nei pazienti con sindrome ostruttiva e in quelli che presentano infiltrati polmonari alla radiografia toracica.

Questi risultati implicano che la spesa sanitaria potrebbe essere ridotta se la diagnosi di sarcoidosi, e in particolare di sarcoidosi polmonare, fosse ipotizzata in uno stadio precoce. Sebbene inizialmente non sia sempre indicato sottoporre a radiografia toracica o ad altri test diagnostici un soggetto con sintomatologia respiratoria di recente insorgenza, una radiografia del torace dovrebbe essere eseguita se il pz non risponde alla terapia d'attacco o se l'evoluzione clinica della patologia sospettata è atipica. Una radiografia del torace dovrebbe essere eseguita precocemente anche nel valutare se un paziente, che presenta sintomatologia respiratoria, ha segni e sintomi extrapolmonari riconducibili alla sarcoidosi. Una volta ottenuta una radiografia toracica, questa dovrebbe essere esaminata attentamente ricercando la presenza di patologia interstiziale polmonare e adenopatia toracica; la sarcoidosi deve essere presa in considerazione

se sono presenti entrambi i reperti. Riteniamo che questi risultati indichino che la diagnosi di sarcoidosi sarebbe raggiunta più rapidamente se i medici includessero fin dall'inizio la sarcoidosi come possibile diagnosi e avessero familiarità con le manifestazioni clinico-radiologiche della patologia.

#### APPENDICE

I centri clinici ACCESS che parteciparono a questo studio sono i seguenti: Medical University of South Carolina, Charleston, SC; Georgetown University Medical Center, Washington, DC; Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, MD; National Jewish Medical and Research Center and University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO; University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH; Mount Sinai Medical Center, New York, NY; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA; and Clinical Trials and Surveys Corporation, Baltimore, MD (Clinical Coordinating Center).

Altri autori e centri clinici: Beth Israel Deaconess Medical Center (Steven E. Weinberger, MD; Patricia Finn, MD; e Allison Moran, RN); Georgetown University Medical Center (Henry Yeager, Jr, MD, e Susan Stein, MA); Case Western Reserve University-Henry Ford Health Sciences (Michael C. Iannui, MD; Benjamin Rybicki, PhD; Marcie Major, RN; Mary Maliarik, PhD; e John Popovich, Jr, MD); Johns Hopkins University School of Medicine (David R. Moller, MD, e Carol J. Johns, MD [deceduto]); Medical University of South Carolina (Susan D'Alessandro, RN, Nancy Heister, RN; Theresa Johnson, RN; Janardan Pandey, PhD; Steven Sahn, MD; and Charlie Strange, MD); Mount Sinai Medical Center (Louis DePalo, MD; Sheldon Brown, MD; Mervin Lesser, MD; Maria L. Padilla, MD; e Marilyn Marshall); National Jewish Medical and Research Center (Lee S. Newman, MD, and Juli Barnard, MA); University of Cincinnati Medical Center (Elyse E. Lower, MD, and Donna B. Winget); University of Iowa College of Medicine (Goefrey McLennan, MD, PhD; Gary Hunninghake, MD; Chuck Dayton, BSPharm; e Julia Stutzman), e University of Pennsylvania and MCP-Hahnemann University Medical Center (Milton D. Rossman, MD; Eddy A. Bresnitz, MD; Ronald Daniele, MD; Jackie Regovich, MPH; and William Sexauer, MD).

Autori del National Heart, Lung and Blood Institute: Robert Musson, PhD, Project Officer; Joanne Deshler, Contracts Specialist; Paul Sorlie, PhD; Epidemiologist; e Margaret Wu, PhD, Statistician.

Direttore dello studio: Reuben Cherniack, MD. Codirettore dello studio: Lee Newman, MD.

Altri autori del Clinical Coordinating Center (Clinical Trials and Surveys Corporation): Michael L. Terrin, MD; Kathleen Brown, PhD; Margaret Frederick, PhD; Frances LoPresti, MS; Patricia Wilkins, BS; Martha Canner, MS; e Judy Dotson.

Membri del Data Safety and Monitoring Board: William Martin, MD (Chair); Takamaru Ashikaga, PhD; David B. Coultas, MD; Gerald S. Davis, MD; Fred Gifford, PhD; James J. Schlessel-

man, PhD; Diane Stover, MD; e Robert Musson (segretario esecutivo). Reuben Cherniack, MD; Genell L. Knatterund, PhD; e Lee Newman, MD.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. Statement on sarcoidosis (the joint statement of the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736-755
- 2 Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1224-1234
- 3 Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983; 5:124-156
- 4 The ACCESS Research Group. Design of a case control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol* 1999; 52:1173-1186
- 5 Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis* 1999; 16:75-86
- 6 Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:755-785
- 7 James DG. Descriptive definition and historic aspects of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:663-679
- 8 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885-1889
- 9 Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. *Chest* 1997; 111:623-631
- 10 Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. *Chest* 1988; 94:343-346
- 11 Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after 5 years' observation. *BMJ* 1961; 2:1165-1172
- 12 Hillerdal G, Nou E, Osterman K, et al. Sarcoidosis, epidemiology and prognosis: a 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:29-32
- 13 Wurm K, Rosner R. Prognosis of chronic sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:732-735
- 14 Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61:219-225
- 15 Isreal HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:609-614
- 16 Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:215-221
- 17 Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, et al. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. *NY State J Med* 1987; 87:496-499
- 18 Pietinalho A, Tukiainen P, Haahntela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1999; 116:424-431
- 19 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51:238-247