

## Un nuovo strumento per valutare la gravità della sarcoidosi\*

Yasmine S. Wasfi, MD, PhD; Cecile S. Rose, MD, MPH; James R. Murphy, PhD;  
Lori J. Silveira, MS; Jan C. Grutters, MD, PhD; Yoshikazu Inoue, MD, PhD;  
Marc A. Judson, MD, FCCP; Lisa A. Maier, MD, MSPH, FCCP

**Obiettivi dello studio:** La sarcoidosi è una malattia granulomatosa che interessa principalmente il polmone, ma con frequente coinvolgimento extrapolmonare. Non esistono sistemi di punteggio completi per valutare la gravità della sarcoidosi. Il nostro scopo era di sviluppare e validare un sistema di punteggio per la gravità della sarcoidosi oggettivo e completo.

**Disegno:** Tre esperti in sarcoidosi hanno revisionato i dati clinici di 104 pazienti con diagnosi di sarcoidosi confermata biotticamente. Ogni esperto ha quantificato in modo indipendente la gravità della malattia utilizzando una scala analogica visuale. È stata valutata la concordanza tra valutatori. È stata eseguita un'analisi multivariata ed i parametri con valori di  $p \leq 0,25$  sono stati utilizzati per un'analisi di regressione multivariabile. È stato ottenuto un modello che comprendeva parametri con valori di  $p \leq 0,15$  per predire la gravità dei punteggi. Questo modello è stato successivamente convalidato da una commissione indipendente di tre ulteriori esperti a livello internazionale.

**Collocazione:** Granuloma clinic al National Jewish Medical and Research Center.

**Pazienti:** 104 pazienti con diagnosi di sarcoidosi confermata biotticamente.

**Metodi e risultati:** La valutazione appaiata della concordanza tra valutatori ha fornito un alto grado di correlazione sia con il coefficiente di Spearman da 0,86 a 0,89 che con il coefficiente di correlazione intraclasse di 0,87. L'analisi univariata ha mostrato che l'abitudine tabagica, la terapia immunosoppressiva, la percentuale sul valore teorico della capacità di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO), il FEV<sub>1</sub>, la FVC e la capacità polmonare totale, il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, la durata della malattia, le sedi coinvolte e la razza afro-americana erano associati con un punteggio di gravità medio. Il modello multivariabile comprendeva l'interessamento cardiaco e neurologico, la terapia con agenti immunosoppressori non corticosteroidei, la percentuale sul valore teorico della DLCO, il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, la razza afro-americana, la percentuale sul valore teorico della FVC e l'interessamento cutaneo. Questo modello è stato convalidato utilizzando ulteriori punteggi tra revisori con coefficiente di Spearman di 0,76 e coefficiente di correlazione intraclasse di 0,74.

**Conclusioni:** Abbiamo ricavato un sistema di punteggio di gravità della malattia oggettivo che comprende parametri demografici, dati di funzionalità polmonare ed interessamento di vari organi per ottenere una valutazione della sarcoidosi completa. Questo strumento preliminare è potenzialmente applicabile nella valutazione della gravità della sarcoidosi.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 2:38-49)

**Parole chiave:** granuloma; indici dello stato di salute; malattie polmonari interstiziali; sarcoidosi polmonare

**Abbreviazioni:** ACCESS = studio eziologico caso-controllo della sarcoidosi; CPI = indice fisiologico composito; CRP = clinico, radiologico e fisiologico; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; HRCT = TC ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; TLC = capacità polmonare totale; VAS = scala analogica visuale

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa sistemica di causa ignota che colpisce principalmente il polmone. La diversità fenotipica rappresenta una sfida nello studio e nella gestione clinica di que-

sta malattia.<sup>1</sup> Virtualmente, la sarcoidosi può provocare lesioni infiammatorie granulomatose in qualsiasi organo, ostacolando, così, la valutazione di gravità della malattia. Inoltre, apparentemente, un interes-

samento infiammatorio di minore entità di alcuni organi come il cuore può avere conseguenze devastanti, mentre una maggiore estensione dell'infiammazione in altre sedi come la cute, di solito non è fatale. Gli esistenti sistemi di punteggio di gravità della sarcoidosi e di altre malattie interstiziali del polmone hanno un'applicabilità limitata nella valutazione di gravità della sarcoidosi, in quanto non comprendono le sedi di interessamento extrapolmonare e/o non sono stati convalidati in popolazioni di adulti affetti da sarcoidosi.

La maggior parte dei sistemi di punteggio di gravità della sarcoidosi si basano sugli stadi radiografici di Scadding, come dimostra la Tabella 1.<sup>2</sup> Il sistema di stadiazione di Scadding si associa al decorso della malattia, in modo che la probabilità di remissione spontanea si riduce con l'aumentare dello stadio di Scadding.<sup>2-7</sup> Inoltre, sono state osservate alterazioni della funzionalità polmonare soltanto nel 20% dei pazienti in stadio I, rispetto al 40-70% dei pazienti in stadio II, III o IV.<sup>2,8,9</sup> Muers e coll.<sup>10</sup> hanno disegnato una valutazione della gravità radiologica più dettagliata con un punteggio che comprendeva le seguenti 4 categorie di alterazioni, ciascuna divisa in estensione ed entità: aspetti reticolonodulari, opacità, lesioni confluenti e fibrosi. È stata trovata una correlazione significativa tra il punteggio di aspetti reticolonodulari e fibrosi e la dispnea, i parametri spirometrici e la capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO), nel senso che un punteggio maggiore si correla a maggior dispnea e peggiore funzionalità polmonare. Un difetto di

**Tabella 1—Distribuzione dei casi di sarcoidosi in base ai dati demografici, all'abitudine tabagica, allo stadio di Scadding e alla terapia**

Variabili	Valori
Età,* anni	49.0 (8.34)
Sesso†	
Femmina	63 (65)
Maschio	37 (39)
Razza†	
Afro-americana	15 (16)
Bianca	80 (83)
Altre	5 (5)
Etnia†	
Ispanica	5 (5)
Non ispanica	95 (99)
Fumatore†	
Sempre	32 (33)
Mai	68 (71)
Stadio di Scadding†	
0 (normale)	18 (19)
1 (solamente ilare e/o adenopatia mediastinica)	20 (21)
2 (linfoadenopatia e infiltrati polmonari)	35 (36)
3 (infiltrati polmonari senza linfoadenopatia)	17 (18)
4 (alterazioni fibrotiche)†	10 (10)
Terapia (corrente o entro 30 giorni di arruolamento nello studio)	
Corticosteroidi	59 (61)
Metotrexate	25 (26)
Ciclofosfamide	2 (2)
Ciclosporina	0 (0)
Azatioprina	5 (5)
Clorambucil	0 (0)
Pentossifillina	0 (0)
Talidomide	0 (0)

\*Valori espressi come media (DS).

†Valori espressi come % (N.).

\*Dalla Pulmonary, Allergy and Critical Care Division (Dr. Wasfi), Department of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA; the Division of Environmental and Occupational Health Sciences (Drs. Rose and Maier, and Ms. Silveira), Department of Medicine, and the Division of Biostatistics (Dr. Murphy), National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO; Heart Lung Center Utrecht (Dr. Grutters), Department of Pulmonology, St. Antonius Hospital, Utrecht, the Netherlands; the Department of Diffuse Lung Diseases and Respiratory Failure (Dr. Inoue), Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, Osaka, Japan; and the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Judson), Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Questo studio è stato finanziato con borsa di studio da Parker B. Francis Fellowship e National Institutes of Health M01 RR00051. Nessuno degli autori è coinvolto in organizzazioni con interessi finanziari diretti relativi all'argomento trattato dall'articolo. Manoscritto ricevuto il 27 luglio 2005; revisione accettata il 4 novembre 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Lisa A. Maier, MD, MSPH, FCCP, National Jewish Medical and Research Center, 1400 Jackson St, Room G-216, Denver, CO 80206; e-mail: [maierl@njc.org](mailto:maierl@njc.org)

(CHEST 2006; 129:1234-1245)

questo sistema è che necessita di due lettori con accettabili livelli di affidabilità tra osservatori, il che potrebbe limitare la sua utilità. Sia il punteggio radiologico di Scadding che quello di Muers hanno un uso limitato nella valutazione della gravità della sarcoidosi per le disparità che potrebbero esserci tra l'aspetto radiologico e la compromissione funzionale e per il fatto che si basano soltanto sull'interessamento polmonare.

Due studi precedenti hanno ideato sistemi di punteggio specificamente per seguire la gravità della sarcoidosi nel tempo. Gedalia e coll.<sup>11</sup> hanno sviluppato un punteggio globale di gravità della malattia per valutare l'efficacia del metotrexate come agente risparmiatore di steroidi in bambini con sarcoidosi. Gli autori hanno assegnato un punto per ognuna delle nove sedi interessate e/o per i sintomi. La British Thoracic Society<sup>12</sup> ha sviluppato un punteggio relativo di gravità della sarcoidosi che si concentrava esclusivamente sul polmone per lo studio della terapia corticosteroidica a lungo termine. Questo sistema assegnava punti di + 1, -1 o 0, rispettivamente, per

indicare il miglioramento, il peggioramento o la stabilità nelle categorie di funzionalità polmonare, dispnea ed evidenza radiologica di fibrosi. In entrambi questi studi i punteggi erano utili nel discriminare i vari gruppi di trattamento. Tuttavia, nessun punteggio forniva una valutazione di gravità della malattia multiorgano in una popolazione di adulti con sarcoidosi.

Il nostro scopo era di ideare e convalidare un sistema di punteggio di gravità della sarcoidosi completo che includesse parametri clinici oggettivi prontamente disponibili in un singolo punto temporale, prendendo in considerazione l'estensione dell'interessamento extrapolmonare, le caratteristiche demografiche dei pazienti, la durata della malattia ed il trattamento. Abbiamo voluto creare uno strumento che è semplice da utilizzare con limitate notizie cliniche e che non si basa su aspetti soggettivi, come i sintomi riferiti dal paziente. Abbiamo utilizzato l'opinione di un gruppo di esperti, espressa come scala analogica visuale della gravità globale della sarcoidosi come nostro "gold standard." Successivamente, sono stati presi in considerazione i parametri clinici nel modello che sarebbe predittivo del punteggio. Il punteggio è stato successivamente convalidato da una commissione di esperti a livello internazionale. Il modello multivariabile fornisce un potenziale strumento di ricerca per valutare la gravità globale della sarcoidosi in un singolo punto temporale, utilizzando dati clinici oggettivi.

## MATERIALI E METODI

### *Popolazione in studio*

Sono stati reclutati 104 pazienti con sarcoidosi dalla Granuloma clinic al National Jewish Medical and Research Center da gennaio 2002 ad agosto 2004. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri diagnostici per la sarcoidosi stabiliti dalla commissione di consenso dell'American Thoracic Society.<sup>2</sup> Tutti i soggetti erano adulti di un'età compresa tra i 18 e i 70 anni e hanno dato il loro consenso informato. Il consenso ed il protocollo erano stati approvati dal National Jewish Medical and Research Center Institutional Review Board.

### *Valutazione clinica*

I partecipanti nello studio hanno completato una versione modificata del questionario dell'American Thoracic Society che comprende informazioni sull'abitudine tabagica, il sesso, la razza e l'etnia, l'età e l'assunzione di farmaci.<sup>13</sup> Le informazioni sull'uso di farmaci comprendeva il trattamento con prednisone, sia attuale che in passato, e l'attuale assunzione di agenti immunosoppressori non steroidei compresi il metotrexate, la ciclofosfamide, la ciclosporina, l'azatioprina, il clorambucil, la pentossifilina e la talidomide. Le cartelle cliniche sono state riesaminate per estrarre indicatori clinici di gravità della malattia, compresi i parametri di funzionalità respiratoria (cioè FEV<sub>1</sub>, FVC, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, DLCO e capacità polmonare totale [TLC] espressi

sia come valore assoluto che come percentuale del valore teorico) e la valutazione di 15 sedi di probabile interessamento attraverso uno studio eziologico caso-controllo della sarcoidosi (ACCESS) come strumento di valutazione.<sup>14</sup> Questo strumento stabilisce i criteri per il coinvolgimento definitivo, probabile o possibile di ciascuno dei seguenti organi o apparati: polmoni, sistema nervoso (SNC o periferico), linfonodi extratoracici, rene, cuore, cute, occhio, fegato, midollo osseo, milza, osteoarticolare, ORL, parotidi e ghiandole salivari, muscoli e metabolismo del calcio. Si prendeva in considerazione il coinvolgimento di queste sedi quando questi criteri mostravano un interessamento certo o probabile. Durante la revisione dei dati è stata registrata anche la data della biopsia, la quale è stata utilizzata per definire la data della diagnosi e calcolare la durata della malattia in anni. La durata della malattia era definita come la differenza tra la data della biopsia e la data di arruolamento nello studio.

Per ogni soggetto è stata ottenuta una radiografia del torace entro un anno dall'arruolamento, visionata da due pneumologi che hanno stadiato la malattia utilizzando il sistema di stadiazione di Scadding.<sup>2</sup> In caso di discrepanza, un terzo esaminatore stabiliva lo stadio radiologico.

### *Valutazione della gravità della sarcoidosi da parte del gruppo di esperti*

Il gruppo iniziale era composto da 3 esperti del National Jewish Medical and Research Center (L.M., C.R., Y.W.) che si sono incontrati per riesaminare i casi e dare un punteggio. La storia clinica di ogni soggetto è stata riassunta in base ad una breve revisione della cartella clinica, nella maggior parte dei casi riferita dal medico curante. I riassunti comprendevano informazioni sulle manifestazioni della malattia, la sede della biopsia, i tentativi terapeutici (cioè agenti terapeutici, dose e durata), risposta al trattamento, decorso clinico generale e abitudine tabagica, ma non razza o etnia. Ogni membro del gruppo aveva a disposizione i dati funzionali, i dati sugli organi coinvolti e la stadiazione radiologica di Scadding. Successivamente ogni esperto ha valutato indipendentemente la gravità della malattia attraverso una scala analogica visuale (VAS) con un range da 0 a 10. Questa scala era una linea orizzontale della lunghezza di 5 pollici con un'estremità che segnava lo 0, definito come un soggetto asintomatico con riscontro occasionale di malattia e che non necessita di terapia e l'altra estremità che segnava il 10, definito come presenza di compromissione di organo grave e/o terminale con pericolo di vita, per esempio che richiede trapianto. La distanza (in pollici) dal punto 0 al punto che segnalava l'esperto misurata e moltiplicata per 2 rappresentava il valore di gravità della malattia data dall'esperto.

Per valutare la validità del modello di gravità della malattia stabilito dal punteggio dato dal gruppo di esperti, una commissione di 3 specialisti in sarcoidosi indipendenti ed esterni (J.G., Y.I. e M.J.) ha riesaminato le stesse informazioni cliniche che erano state presentate anche al gruppo di esperti iniziali. Specificatamente, sono state registrate e trascritte le riunioni durante le quali il gruppo iniziale ha riesaminato i casi. Le informazioni trascritte comprendevano la storia clinica come precedentemente descritta sotto forma di paragrafo. Queste informazioni sono state fornite al secondo gruppo di esperti insieme ai dati funzionali, le sedi coinvolte e la stadiazione radiologica. Successivamente, gli esperti hanno dato un punteggio ai soggetti in modo indipendente attraverso una VAS, come il gruppo iniziale.

### *Analisi statistica*

La statistica descrittiva è stata utilizzata per i parametri demografici e clinici e per la scala analogica visuale. Abbiamo utiliz-

zato 3 metodi per la valutazione appaiata della concordanza tra valutatori tra il primo gruppo di esperti. Prima, è stata calcolata la differenza tra i valori della scala analogica visuale per ogni coppia di esperti; è stato utilizzato il *t* test di Student per valutare se la differenza media per ogni coppia di esperti era diversa da 0. Successivamente, è stata calcolata la correlazione di Spearman per ogni coppia di esperti. Infine, è stato calcolato il coefficiente di correlazione intraclassa per tutti e tre gli esperti per valutare la concordanza finale fra loro. Questa statistica è la misura di affidabilità ed equivale alla media della correlazione tra tutte le combinazioni testate. Questi confronti appaiati sono stati utilizzati anche per il secondo gruppo di esperti.

L'analisi statistica che era stata effettuata per trasformare il punteggio altamente coerente, ma soggettivo, del primo gruppo in un modello di gravità utilizzando parametri clinici oggettivi è stata completata in due stadi. Prima è stata utilizzata un'analisi univariata per confrontare i parametri clinici e il punteggio di gravità medio del primo gruppo di esperti. Per le variabili continue a distribuzione gaussiana (cioè percentuale del valore teorico di TLC, DLCO, FEV<sub>1</sub>, FVC ed età) è stata effettuata la correlazione di Pearson. Per le variabili continue a distribuzione non gaussiana (cioè rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC e durata della malattia) è stata effettuata la correlazione di Spearman. Per variabili dicotomiche (cioè sesso, abitudine tabagica [sempre/mai], attuale uso di steroidi [sì/no], uso di immunosoppressori non steroidei nell'ultimo mese [sì/no], sedi interessate [presenti/assenti] ed etnia [ispanica/non ispanica]) è stato eseguito un test *t* di Student. Per le variabili categoriche (cioè stadio radiologico di Scadding e razza) è stata effettuata un'analisi della varianza ad una via. A causa della loro modesta estensione, queste due variabili sono state analizzate come dicotomiche; quest'analisi è riportata nei risultati.

Successivamente è stata eseguita una regressione multipla lineare (SAS, versione 8,1, SAS Institute, Cary, NC) per produrre il modello di punteggio di gravità della malattia. Il punteggio medio del primo gruppo era la variabile dipendente, mentre i parametri dell'analisi univariata con valore di  $p \leq 0,25$  erano le variabili indipendenti. Inoltre, la categoria dell'organo coinvolto veniva esclusa se l'organo risultava affetto in meno del 10% dei pazienti, tranne se c'era una ragione clinica impellente per includere l'organo. Le variabili a distribuzione non gaussiana erano trasformate in logaritmi prima di essere incluse nel modello di regressione. È stata considerata l'eventualità di multiple collinearità. È vero che questi parametri sono correlati con coefficienti di correlazione di 0,85 (FEV<sub>1</sub> e FVC), 0,61 (FEV<sub>1</sub> e rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC) e 0,18 (FVC e rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC). Tra queste, la coppia che desta problemi di collinearità multiple è FEV<sub>1</sub> e FVC. Tuttavia, nel contesto della sarcoidosi, che potrebbe presentarsi con un quadro disfunzionale sia restrittivo che ostruttivo, ciascuno di questi parametri potrebbe contribuire indipendentemente nella caratterizzazione complessiva della funzionalità polmonare. Inoltre, la nostra aspettativa era che se più di una variabile esprimeva lo stesso aspetto della varianza della gravità della malattia, una di queste doveva essere esclusa. Pertanto, abbiamo preso in considerazione nella regressione tutte queste tre variabili. Abbiamo inoltre, considerato nei modelli finali una valutazione dei fattori di inflazione della varianza da valutare per la possibilità di collinearità multiple. Come regola generale, variabili con fattore di inflazione della varianza  $> 10$  possono essere collineari con, e di conseguenza sostituite da, una combinazione lineare di altre variabili indipendenti. Per rimanere nel modello finale, le variabili dovevano avere un valore di  $p \leq 0,15$ .

Il passo finale dell'analisi era la convalida dei punteggi derivati dall'ultimo modello, confrontandoli con i punteggi del secondo gruppo di esperti. Questo è stato fatto utilizzando gli stessi metodi descritti sopra per la valutazione della concordanza appaiata nel gruppo iniziale. In modo particolare, è stata calcolata la differenza tra i punteggi predetti del modello ed i pun-

**Tabella 2—Interessamento dei vari organi in casi di sarcoidosi\***

Organo	% (N.)
Interessamento polmonare	99 (103)
Interessamento extrapolmonare	70 (73)
Cute	40 (42)
Sistema endocrino	21 (22)
Linfonodi extratoracici	14 (15)
Sistema nervoso	13 (13)
Occhi	9 (9)
Fegato	9 (9)
Milza	9 (9)
Midollo osseo	7 (7)
Cuore	6 (6)
ORL	6 (6)
Parotide/ghiandole salivari	5 (5)
Muscoli	3 (3)
Ossa/articolazioni	3 (3)
Rene	2 (2)

\*Basato sullo strumento di valutazione ACCESS.<sup>14</sup>

teggi di ciascuno degli esperti del secondo gruppo; è stato utilizzato il test *t* di Student per valutare se la differenza media tra il punteggio del modello e il punteggio di ogni esperto era diversa da 0. Inoltre, è stato calcolato il coefficiente di correlazione di Spearman per i punteggi del modello e per il punteggio di ognuno degli esperti. Infine, è stato calcolato il coefficiente di correlazione intraclassa.

## RISULTATI

### *Caratteristiche della popolazione in studio*

La popolazione in studio era costituita da 39 maschi e 65 femmine. Le caratteristiche demografiche del gruppo sono presentate nella Tabella 1. Da segnalare che la distribuzione razziale dei pazienti affetti da sarcoidosi in questa popolazione rappresenta la distribuzione locale del Colorado. Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riportate nelle Tabelle 1 e 2 e riflettono un ampio range di stadiazione radiografica di Scadding e di coinvolgimento tissutale. Tutti i pazienti tranne uno avevano coinvolgimento polmonare con una serie di alterazioni polmonari funzionali. Circa la metà dei soggetti aveva un valore di FEV<sub>1</sub> ridotto e il 41% avevano una FVC ridotta. La maggioranza dei soggetti (88%) avevano una TLC normale, mentre il 60% avevano una capacità di diffusione ridotta. La durata della malattia andava da un anno a più di 22 anni. La distribuzione era deviata verso la minor durata, con un tempo medio di 5,3 anni e una mediana di 4 anni. Al momento dell'arruolamento il 59% dei pazienti assumeva prednisone ed il 31% assumeva immunosoppressori non steroidei, inclusi il metotrexare, la ciclofosfamide e l'azatioprina come riportato nella Tabella 1. Non abbiamo utilizzato agenti anti-tumor necrosis factor al momento dell'inizio dello studio,

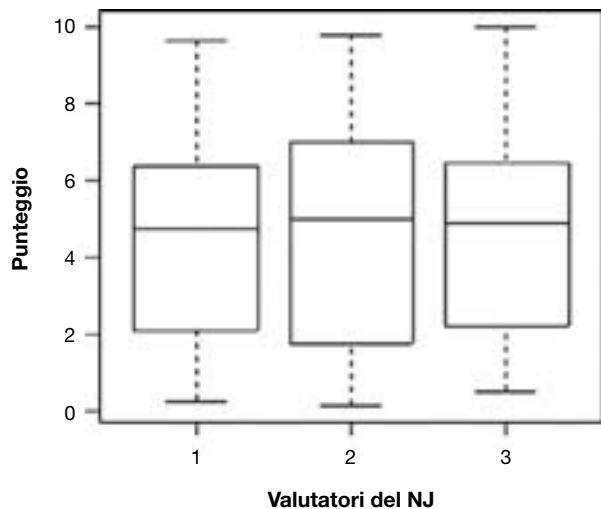


FIGURA 1. Distribuzione dei valori VAS dei revisori del primo gruppo. NJ = National Jewish Medical and Research Center.

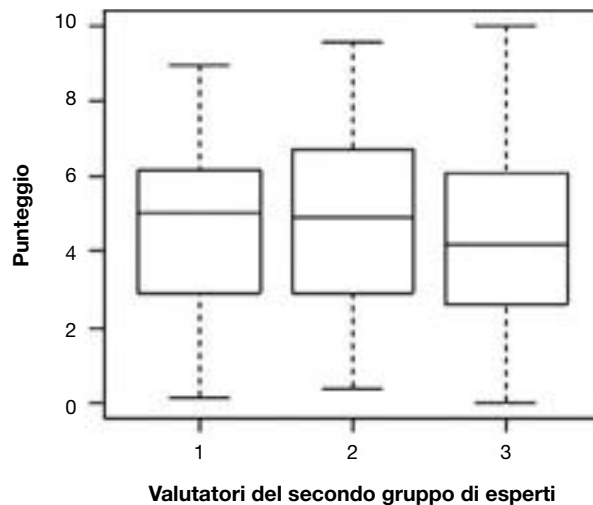


FIGURA 3. Distribuzione dei valori VAS dei revisori del secondo gruppo.

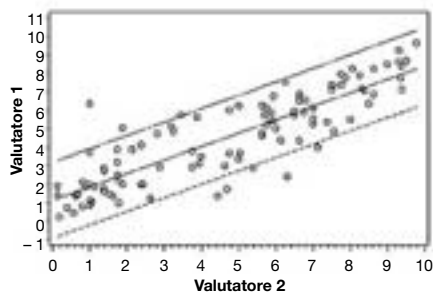
pertanto, questi agenti non erano compresi nel nostro questionario.

#### Descrizione dei dati dei valutatori

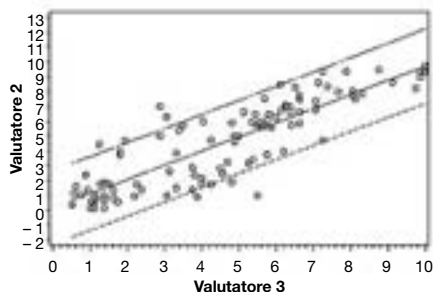
La distribuzione dei punteggi dei primi tre esperti è mostrata nella Figura 1. Per confrontare questi punteggi sono stati eseguiti tre test statistici. Innanzitutto, è stata valutata la distribuzione della differenza appaiata tra gli esperti. Le differenze avevano

una distribuzione normale con una media non significativamente diversa da 0. La differenza era di 1 punto ( $\pm 1$ ) nel 58-65% dei soggetti e di 2 punti ( $\pm 2$ ) nell'80-89% dei soggetti. Inoltre, la valutazione appaiata della concordanza tra valutatori ha fornito alti valori di correlazione, con un range da 0,86 a 0,89, come mostra la Figura 2. Infine, il coefficiente di correlazione intraclassa tra gli esperti del primo gruppo era altrettanto alto (0,87).

a) Valutatore 1 rispetto a valutatore 2



b) Valutatore 2 rispetto a valutatore 3



c) Valutatore 1 rispetto a valutatore 3

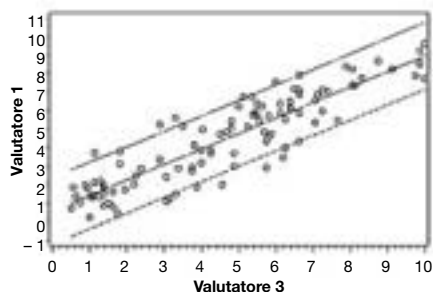


FIGURA 2. Correlazioni appaiate dei punteggi del primo gruppo di esperti con intervalli di confidenza del 90% per gli esperti 1 e 2 (in alto a sinistra, a), gli esperti 2 e 3 (in alto a destra, b) e gli esperti 1 e 3 (in basso, c). Si veda la Figura 1 per le abbreviazioni.

La Figura 3 mostra la distribuzione dei punteggi del secondo gruppo di esperti. Per confrontare questi punteggi sono stati utilizzati gli stessi test statistici descritti prima. Le differenze appaiate tra gli esperti avevano una distribuzione normale, ma per 2 delle coppie la media era significativamente diversa da 0 (valori 0,37 e 0,6). La differenza era di 1 punto ( $\pm 1$ ) nel 38-54% dei soggetti e di 2 punti ( $\pm 2$ ) nel 78-81% dei soggetti. La valutazione appaiata della concordanza tra valutatori ha fornito alti valori di correlazione, con coefficiente di correlazione di Spearman  $\rho$  da 0,73 a 0,80. Infine, il coefficiente di correlazione intraclasse tra gli esperti del secondo gruppo era altrettanto alto (0,75).

### Derivazione del punteggio di gravità della sarcoidosi

**Analisi univariata:** l'analisi univariata è stata effettuata per confrontare i parametri clinici con il punteggio medio del gruppo iniziale attraverso il test *t* di Student o l'analisi della varianza per variabili categoriche indipendenti o il coefficiente di correlazione per variabili indipendenti continue. Tutte le variabili considerate e i valori di *p* delle loro correlazioni con il punteggio medio del gruppo iniziale sono rappresentati nella Tabella 3. Abbiamo trovato associazioni significative con modeste correlazioni tra il punteggio medio del gruppo iniziale e la % sul valore teorico di TLC, DLCO, FEV<sub>1</sub>, FVC, rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC, razza, abitudine tabagica, durata della malattia, terapia corticosteroidica in atto, pregressa o attuale terapia con immunosoppressori non steroidei ed interessamento cardiaco, neurologico e cutaneo. Tutte queste variabili sono state prese inizialmente in considerazione per l'analisi multivariabile.

**Analisi multivariabile:** per produrre il modello multivariabile illustrato nella Tabella 4 è stata utilizzata l'analisi di regressione. Questi risultati possono essere espressi anche con la formula:

$$\begin{aligned} \text{Punteggio di gravità} &= 11,47 + 3,51 (C) + 2,27 (N) \\ &+ 1,41 (IS) - 0,0033 (DLCO \%) \\ &- 0,047 (FEV_1/FVC) + 1,23 (AA) \\ &- 0,027 (FVC \% \text{ del teorico}) + 0,52 (cute) \end{aligned}$$

dove C = 1 se c'è interessamento cardiaco e 0 se non c'è, N = 1 se c'è interessamento neurologico e 0 se non c'è, IS = 1 in caso di trattamento con immunosoppressori non steroidei, 0 in assenza di tale trattamento, AA = 1 in caso di soggetto afro-americano, 0

**Tabella 3—Risultati dell'analisi univariata che confronta il punteggio medio del gruppo iniziale e i parametri clinici**

Variabili	Gradi di libertà	Coefficiente di correlazione	Media (DS)	Valore di <i>p</i> †
<b>Variabili continue</b>				
Età‡	102	-0,07		0,48
Durata della malattia§	102	0,32		0,0010
TLC % del teorico‡	102	-0,34		0,0005
DLCO % del teorico‡	102	-0,59		< 0,0001
FEV <sub>1</sub> % del teorico‡	102	-0,43		< 0,0001
FVC % del teorico‡	102	-0,44		< 0,0001
Rapporto FEV <sub>1</sub> /FVC§	102	-0,12		0,22
<b>Variabili dicotomiche</b>				
Sesso	102			0,35
Maschio			4,9 (2,7)	
Femmina			4,4 (2,5)	
Razza	102			< 0,0001
Afro-americana			6,9 (1,3)	
Non afro-americana			4,2 (2,5)	
Etnia	102			0,93
Ispanica			4,7 (3,0)	
Non ispanica			4,6 (2,5)	
Abitudine tabagica	102			0,029
Sempre			5,4 (2,6)	
Mai			4,2 (2,4)	
Terapia corticosteroidica in atto	102			< 0,0001
Sì			5,4 (2,5)	
No			3,5 (2,1)	
Terapia immunosoppressiva non corticosteroidica	102			< 0,0001
Sì			6,3 (2,1)	
No			3,9 (2,3)	
Stadio di Scadding della radiografia del torace 2-4	102			0,81
0 o 1			4,6 (2,3)	
0 o 1			4,7 (2,9)	
Interessamento cardiaco	102			0,0001
Sì			8,4 (1,0)	
No			4,4 (2,4)	
Interessamento neurologico	102			0,0013
Sì			6,7 (2,2)	
No			4,3 (2,5)	
Interessamento cutaneo	102			0,060
Sì			5,2 (2,3)	
No			4,2 (2,6)	
Interessamento linfonodale extratoracico	102			0,37
Sì			5,2 (2,3)	
No			4,5 (2,6)	
Interessamento del sistema endocrino	102			0,67
Sì			4,8 (2,4)	
No			4,6 (2,6)	

†Associazione con il punteggio medio.

‡Coefficiente di Pearson.

§Coefficiente di Spearman.

se di altra razza e cute = 1 se c'è coinvolgimento cutaneo, 0 se non c'è.

I parametri statisticamente più significativi nel determinare il modello finale erano l'interessamento

**Tabella 4—Modello multivariato per il punteggio di gravità della sarcoidosi**

Variabile	Valore grezzo stimato	ES	Limiti di confidenza al 95%	Valore di p	Stime standardizzate
<b>Con TLC e DLCO % del predetto</b>					
Intercetta	11,47	1,22	9,1, 13,9	< 0,0001	0
Cardiaco	3,51	0,66	2,2, 4,8	< 0,0001	0,32
Neurologico	2,27	0,48	1,3, 3,2	< 0,0001	0,30
Immunosoppressione (non corticosteroidea)	1,41	0,34	0,74, 2,1	< 0,0001	0,26
DLCO % del predetto	- 0,033	0,011	- 0,05, - 0,01	0,0025	- 0,27
Rapporto FEV <sub>1</sub> /FVC	- 0,047	0,015	- 0,08, - 0,02	0,0029	- 0,19
Razza afro-americana	1,23	0,49	0,27, 2,2	0,013	0,18
FVC % del predetto	- 0,027	0,012	- 0,05, - 0,003	0,029	- 0,18
Cute	0,52	0,32	- 0,11, 1,1	0,11	0,10
<b>Escludendo TLC e DLCO % del predetto</b>					
Intercetta	11,46	1,27	8,9, 14,0	< 0,0001	0
Cardiaco	3,90	0,67	2,6, 5,2	< 0,0001	0,36
Neurologico	2,56	0,49	1,6, 3,5	< 0,0001	0,33
Immunosoppressione (non corticosteroidea)	1,56	0,35	0,87, 2,2	< 0,0001	0,28
FVC % del predetto	- 0,051	0,0098	- 0,07, - 0,03	< 0,0001	- 0,34
Razza afro-americana	1,75	0,48	0,8, 2,7	0,0004	0,25
Rapporto FEV <sub>1</sub> /FVC	- 0,054	0,016	- 0,09, - 0,02	0,0011	- 0,22

cardiaco e neurologico e l'uso di immunosoppressori non steroidei nei 30 giorni precedenti la partecipazione allo studio. Questi parametri insieme alla DLCO % del teorico avevano le più ampie stime del parametro standardizzato e, pertanto, l'impatto maggiore nel modello finale. Da segnalare che l'analisi delle variabili finali in questo modello ha evidenziato fattori di inflazione della varianza < 10, il che indica l'assenza di collinearità tra le variabili finali.

Dal momento che spesso non sono disponibili i dati sui test di funzionalità polmonare completa, mentre, di solito, i dati spirometrici lo sono, abbiamo stabilito anche una versione di punteggio dagli stessi dati escludendo dall'analisi di regressione sia la TLC che la DLCO. Questa versione modificata è illustrata nella Tabella 4. Questi risultati possono essere espressi anche con la seguente formula:

$$\begin{aligned} \text{punteggio di gravità} &= 11,46 + 3,9 (C) + 2,56 (N) \\ &+ 1,56 (IS) - 0,051 (FVC \% \text{ del teorico}) \\ &+ 1,75 (AA) - 0,054 (FEV_1/FVC) \end{aligned}$$

con i parametri C, N, IS e AA definiti come sopra.

Questa seconda formula, a parte i parametri di funzionalità polmonare esclusi, differisce dalla prima per l'assenza dell'interessamento cutaneo, che nel secondo caso non era statisticamente significativo. I parametri maggiormente significativi in questo modello erano, come nel primo caso, l'interessamento cardiaco e neurologico, la terapia immunosoppressiva, ma anche la FVC. Le variabili con le più ampie stime del parametro standardizzato erano

l'interessamento cardiaco, il valore % sul teorico della FVC e l'interessamento neurologico. In questo modello finale la valutazione dei fattori di inflazione della varianza non hanno evidenziato collinearità tra le variabili.

#### *Validazione del punteggio di gravità della malattia*

Il primo modello nella Tabella 4 è stato utilizzato per calcolare i punteggi di gravità per ciascuno dei soggetti studiati. I punteggi calcolati sono stati successivamente confrontati con i punteggi ottenuti dal gruppo di validazione composto da revisori esterni utilizzando gli stessi tre metodi analitici usati per confrontare i punteggi dei revisori nel gruppo iniziale. Per prima cosa, è stata valutata la distribuzione delle differenze appaiate tra i punteggi predetti e i punteggi di ciascun revisore. Le differenze sono risultate tutte normalmente distribuite. La media delle differenze non è risultata statisticamente differente da 0 per due dei tre revisori, con il terzo revisore che ha riportato una differenza di 0,37. Le differenze erano comprese entro 1 punto ( $\pm 1$ ) dal 45% al 55% dei soggetti ed entro 2 punti ( $\pm 2$ ) dal 70% al 84% dei soggetti. In secondo luogo, l'analisi della concordanza appaiata (Spearman  $\rho$ ) tra i punteggi predetti e i punteggi dei revisori ha mostrato un alto grado di correlazione, compreso tra 0,66 e 0,76. Infine, il coefficiente di correlazione intraclasse è risultato di 0,74. Queste analisi sono state ripetute per la versione modificata del punteggio (Tabella 4), ottenuto solamente con i dati funzionali della spirometria. I risultati sono stati simili, con una normale distribuzione di tutte le differenze tra i punteggi predetti e quelli dei revisori, con medie non statisti-

camente differenti da 0 eccetto per il terzo revisore, che anche in questo caso ha ottenuto una differenza media di 0,37. Le differenze sono risultate comprese entro 1 punto ( $\pm 1$ ) dal 43% al 53% dei soggetti ed entro 2 punti ( $\pm 2$ ) dal 73% al 81% dei soggetti. Le valutazioni con l'analisi della concordanza appaiata (Spearman  $\rho$ ) tra i punteggi predetti e i punteggi dei revisori hanno prodotto risultati simili, con valori tra 0,66 e 0,76. Infine, il coefficiente di correlazione intraclasse è risultato di 0,73, validando anche questa versione modificata del punteggio.

## DISCUSSIONE

### Sommario

La sarcoidosi è una patologia con una grande diversità fenotipica, caratterizzata dal coinvolgimento potenziale di numerosi organi, da diversi livelli di attività e da diversi gradi di insufficienza d'organo a lungo termine risultanti da periodi di infiammazione attiva e, potenzialmente, da fibrosi. Il nostro scopo in questo studio è stato quello di creare un metodo di ricerca che potesse incorporare questi numerosi aspetti della malattia in una singola misura di gravità derivata da informazioni cliniche disponibili allo stesso momento. Tale scala di gravità, se dimostrata valida e solida da un ampio gruppo di clinici esperti in sarcoidosi, potrebbe risultare utile in studi che esaminino la genetica o altri fattori di rischio per la gravità della malattia.

Usando una popolazione clinicamente varia di soggetti affetti da sarcoidosi, abbiamo per prima cosa dimostrato l'utilità dell'opinione degli esperti come misura "gold standard" per questa patologia, confermando livelli di concordanza molto elevati tra i punteggi assegnati da un gruppo iniziale di revisori. Quindi, questi punteggi soggettivi altamente coerenti sono stati usati per ricavare un modello multivariabile per un punteggio di gravità basato su dati clinici oggettivi. Tale modello è stato successivamente validato dal confronto tra i punteggi da esso predetti e i punteggi assegnati da un gruppo di validazione di esperti esterni che hanno rivisto indipendentemente gli stessi dati clinici valutati dal gruppo iniziale. Le componenti del modello multivariabile includevano la terapia attuale con agenti immunosoppressori non steroidei, sedi specifiche di coinvolgimento d'organo (per es. neurologico, cardiaco e cute), diversi parametri funzionali (per es. DLCO % del predetto, FVC % del predetto e il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC) e la razza afro-americana. Successivamente abbiamo utilizzato un secondo modello semplificato (escludendo dall'analisi DLCO % del predetto e TLC % del predetto), anch'esso validato dal confronto con i punteggi assegnati dal gruppo di

validazione. In modo interessante, questo modello è risultato simile al primo, comprendendo terapia immunosoppressiva non steroidea, il coinvolgimento cardiaco e neurologico, ma non quello cutaneo, due misure di funzionalità polmonare (FVC % del predetto e rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC) e la razza afro-americana.

### Uso del gruppo di esperti come "gold standard"

Una delle maggiori sfide era quella di definire un "gold standard" per la gravità della sarcoidosi. Analogamente, i ricercatori hanno precedentemente sviluppato punteggi di gravità per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF) includendo il sistema di punteggio clinico, radiologico e fisiologico (CRP)<sup>15,16</sup> e l'indice fisiologico composito (CPI).<sup>17</sup> Ciascuno di questi sistemi definiva un "gold standard" per la gravità, che comprendeva le caratteristiche fisiopatologiche, la sopravvivenza o l'estensione della malattia determinate con la TAC. Il sistema di punteggio CRP aggiornato e il CPI, quindi, determinavano le variabili cliniche, radiologiche e/o fisiologiche che meglio predicevano il risultato "gold standard". Questi risultati "gold standard", comunque, non sono applicabili allo stesso modo per la valutazione della sarcoidosi multisistemica per diverse ragioni. La sarcoidosi è fatale solo in una minoranza di pazienti, rendendo la sopravvivenza una misura inutilizzabile per la valutazione della gravità della malattia, dal momento che ci sarebbero troppi pochi *end point*. I pazienti affetti da sarcoidosi sono raramente diagnosticati con la toracosopia video-assistita o la biopsia polmonare a cielo aperto; anche se questo materiale fosse disponibile per la revisione, non esiste evidenza che confermi una correlazione tra l'estensione dell'infiammazione granulomatosa vista sui campioni di biopsia e il difetto funzionale. Allo stesso modo, l'estensione della malattia determinata con la TAC non si correla necessariamente con le alterazioni funzionali nella sarcoidosi. Infine, anche se la biopsia polmonare e le caratteristiche TAC fossero altamente correlate con la gravità della sarcoidosi, indicherebbero solamente le manifestazioni polmonari della malattia. Pertanto, era necessaria una misura di gravità nuova e più completa.

L'uso dell'opinione degli esperti per definire le componenti cliniche di un punteggio di gravità è ben stabilito. Infatti, il punteggio originale IPF CRP di Watters e coll.<sup>15</sup> era stato consigliato da un gruppo di esperti di IPF e successivamente correlato con un altro punteggio basato sull'opinione degli esperti sulle caratteristiche istopatologiche dell'IPF. Allo stesso modo, sistemi di punteggio basati sull'opinione degli esperti sono stati usati per la fibrosi cistica,<sup>18,19</sup> e sono stati successivamente validati utilizzando risultati come la sopravvivenza e la sensibilità

per i cambiamenti nel decorso clinico. Valutazioni di gravità della sarcoidosi sono state applicate principalmente in studi sull'efficacia terapeutica o le associazioni genetiche e hanno incluso una varietà di misure cliniche individuali primarie o secondarie per determinare lo stato di malattia. Queste determinazioni hanno incluso sintomi, aspetto radiografico, funzionalità polmonare, esami di laboratorio su sangue e BAL, misure della qualità di vita, cambiamenti terapeutici, risultati delle scansioni con gallio e una miscellanea come la gravità o l'estensione del coinvolgimento d'organo.<sup>20-31</sup> Altri approcci hanno definito la gravità basata sulla cronicità (malattia in risoluzione vs forma persistente), l'occorrenza di ricadute, o se la presentazione iniziale era data dalla sindrome di Lofgren, una forma di sarcoidosi acuta, che tipicamente si risolve spontaneamente.<sup>32-36</sup> Il nostro approccio integra variabili cliniche basate sull'evidenza con altre basate sull'esperienza che erano facilmente accessibili nella nostra popolazione di pazienti con sarcoidosi allo stesso momento, così come possibili fattori confondenti come l'abitudine tabagica, per creare il primo strumento completo e quantitativo per determinare la gravità della sarcoidosi. Da notare che l'informazione fornita alle giurie di esperti includeva tutto delle stesse categorie di variabili usate dagli autori del sistema originale IPF CRP, compresi lo stato clinico (livello di dispnea nel CRP), l'aspetto radiografico e i dati fisiologici, inclusi i risultati dei test da sforzo quando disponibili.

Un altro aspetto del nostro uso dell'opinione degli esperti che merita un breve commento è l'uso dell'analisi di regressione basata sui punteggi delle VAS al fine di derivare i nostri modelli finali. Mentre non abbiamo trovato un esempio nella letteratura pneumologica, studi in altre discipline hanno usato le VAS come strumento per determinare la gravità dei sintomi della malattia e quindi hanno eseguito l'analisi di regressione su questi dati per determinare le variabili predittive di questi punteggi. Per esempio, uno studio di pazienti con epatite C cronica ha valutato le variabili predittive della gravità percepita dal paziente chiedendo loro di indicare una valutazione della propria gravità di malattia su una VAS. Successivamente, gli autori hanno usato un'analisi di regressione per determinare quale di una serie di fattori demografici, clinici e fisiologici era in grado di predire tale gravità percepita.<sup>37</sup> Un approccio leggermente differente è stato usato in uno studio<sup>38</sup> in cui è stato chiesto ai pazienti di riportare il loro dolore su una VAS al momento della visita nel dipartimento di emergenza e ancora dopo una settimana. L'analisi di regressione è stata poi usata per determinare le variabili predittive di dolore persistente dopo una settimana, che era definito come un punteggio VAS > 3.<sup>38</sup> Sono state utilizzate anche valutazioni globali

dello stato di malattia da parte di clinici.<sup>39</sup> Pertanto, esistono numerosi precedenti nella letteratura per l'uso della VAS, come abbiamo fatto in questo studio.

*Ha senso inserire nel contesto variabili di un modello multivariabile?*<sup>9</sup>

I nostri modelli estendono e divergono da ricerche precedenti sulla gravità della sarcoidosi. In un certo numero di studi riguardanti l'esito o la progressione della sarcoidosi, le misure di funzionalità respiratoria sono state associate con la gravità della malattia. Come nel nostro studio, Mana e coll.<sup>36</sup> hanno trovato che una FVC ridotta (< 80% del predetto) al momento della diagnosi è una delle numerose variabili predittive della persistenza di malattia per un tempo ≤ 5 anni di follow-up. Uno studio danese ha esaminato la mortalità in una coorte di 254 pazienti con sarcoidosi polmonare che erano stati seguiti per una media di 27 anni e hanno trovato che un'alterata funzionalità respiratoria al momento della diagnosi (per es., FEV<sub>1</sub> ≤ 50% del predetto; TLC ≤ 80% del predetto, o rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC ≤ 70%) aumentava significativamente il rischio di morte per sarcoidosi o per malattie correlate alla sarcoidosi. I nostri risultati enfatizzano anche l'importanza del DLCO % del predetto nel determinare la gravità della sarcoidosi, dato che era una componente altamente significativa del nostro modello multivariabile, oltre a FVC % del predetto e al rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC. Questo aspetto non è sorprendente, soprattutto se si considera il contributo del DLCO ai punteggi originali CRP e CPI per l'IPF. È anche interessante notare che tra le variabili spirometriche, delle due che erano maggiormente correlate, FEV<sub>1</sub> e FVC % del predetto, solo una è rimasta nel modello. Pertanto, come ci aspettavamo, l'analisi di regressione ha spiegato la similarità in quello che queste variabili misuravano rimuovendone una dal modello.

È interessante che la razza afro-americana sia risultata essere un elemento significativo per entrambi i modelli, anche se la razza non era stata inclusa nei dati forniti ai revisori durante la valutazione del punteggio. L'associazione della razza afro-americana con una forma più grave di malattia conferma di nuovo quello che è stato riportato in letteratura. Studi precedenti<sup>2,41,42</sup> hanno dimostrato che gli afro-americani hanno una percentuale maggiore di coinvolgimento extratoracico, particolarmente con caratteristiche associate con una prognosi grave come lupus pernioso, uveite cronica e malattia cistica ossea, insieme ad una malattia maggiormente cronicizzante e un'alta percentuale di ricadute.

È degno di nota il fatto che lo stadio di Scadding osservato sulle radiografie del torace non sia risultato significativamente associato con il punteggio

medio del gruppo iniziale nell'analisi univariata. Questo è di particolare interesse, dato che un certo numero di studi supportano la rilevanza prognostica dello stadio di Scadding, dimostrando una morbilità significativa in associazione agli stadi II, III e IV ma solo raramente importanti sequele della malattia nello stadio I. Altri hanno descritto<sup>40,43</sup> una relazione inversa tra lo stadio Scadding e la probabilità di remissione spontanea,<sup>2</sup> così come un eccesso di mortalità in pazienti con stadio di malattia più avanzato osservato sulla radiografia del torace. Comunque, altri studi<sup>36,41</sup> non hanno dimostrato che l'aspetto della radiografia del torace sia un significativo predittore della persistenza della malattia. È possibile che in questi studi altre variabili come la funzionalità polmonare possano essere stati altamente correlati all'aspetto radiografico, rendendo trascurabile il suo contributo indipendente al risultato d'interesse. Anche nella nostra analisi univariata lo stadio radiografico del torace può non essere risultato associato perché non è un indicatore sufficientemente sensibile delle alterazioni polmonari sottostanti per fornire una misura consistente di gravità. Se questo fosse vero, ci si potrebbe aspettare che la TAC del torace, particolarmente quella ad alta risoluzione, sia un indicatore migliore della gravità della malattia. Infatti uno studio di Drent e coll.<sup>44</sup> suggerisce proprio questo. Questi ricercatori<sup>44</sup> hanno usato il sistema di punteggio della TAC ad alta risoluzione (HRCT) per valutare la relazione tra le immagini TAC e la gravità della patologia, misurata dalla fisiologia polmonare, e hanno trovato che numerose misure di funzionalità polmonare e di valutazione dell'esercizio erano correlate significativamente con i punteggi HRCT ma non con lo stadio radiografico del torace. È possibile che l'inclusione degli aspetti HRCT come variabile nel nostro studio abbia alterato i modelli multivariabili; comunque, il nostro scopo era di creare un sistema di punteggio basato su variabili cliniche disponibili comunemente e le scansioni HRCT non vengono uniformemente eseguite nella valutazione clinica di pazienti con sarcoidosi.

### *Potenziati limitazioni*

A nostra conoscenza, questo studio è il primo ad incorporare l'intero spettro clinico della sarcoidosi in un singolo sistema di punteggio validato basato su variabili cliniche oggettive. Comunque, questo punteggio di gravità è preliminare e presenta alcuni limiti. Un potenziale limite del primo modello è che include alcuni dati (per es. DLCO) che potrebbero non essere prontamente disponibili per tutti i pazienti o i soggetti della ricerca. Abbiamo previsto questo possibile problema derivando e validando un secondo modello basato solo sui risultati spirometrici

che ha portato a risultati simili quando confrontato con il gruppo di validazione. I dati suggeriscono che il modello semplificato con la spirometria può essere usato con un effetto quasi tanto buono come quello del modello completo che include i dati dai test di funzionalità respiratoria completa.

Sebbene i punteggi del nostro gruppo di validazione si correlino fortemente con i punteggi di gravità del nostro modello derivato, i punteggi di uno dei revisori del nostro gruppo di validazione sono risultati statisticamente differenti dai punteggi predetti con il modello. Il nostro gruppo di validazione era internazionale, così questa differenza può riflettere differenze nella presentazione clinica della sarcoidosi nel mondo, o differenti modelli di valutazione dei clinici a livello internazionale. Per esempio, potrebbero esserci presentazioni cliniche specifiche o specifici risultati di esami non considerati nel nostro modello che sono considerati importanti nella valutazione di gravità da parte di clinici in altre parti del mondo. Infatti, la correlazione più alta tra i punteggi dei revisori del nostro gruppo di validazione e i punteggi predetti dal nostro modello è risultata con un revisore americano. Questo suggerisce che i modelli multivariati derivati in questo studio possono essere utilizzati al meglio per popolazioni di soggetti con sarcoidosi negli USA o da esaminatori degli USA e che una validazione ulteriore può essere necessaria in popolazioni europee e asiatiche affette da sarcoidosi per rinforzare ulteriormente l'applicazione globale di questo strumento.

Questo punteggio è stato disegnato per fornire una valutazione dei soggetti ad uno stesso momento e, pertanto, non è, finora, una misura provata di progressione della malattia nel tempo. La sarcoidosi è tipicamente una malattia che progredisce nel corso di mesi o anni. Non abbiamo esaminato la storia naturale o i cambiamenti longitudinali delle variabili cliniche. Abbiamo provato a tener conto dell'influenza del tempo sulla malattia includendo nell'analisi la durata della malattia.

Un potenziale fattore di confondimento nel punteggio iniziale è stato che tutti i revisori nel gruppo di esperti iniziale erano pneumologi e, pertanto, potenzialmente predisposti a dare alle alterazioni della funzionalità respiratoria un peso maggiore nei loro punteggi. Comunque, ciascuno di questi revisori ha anche un'ampia esperienza nel trattamento di pazienti con sarcoidosi, comprendendo perciò il contributo di altre sedi di coinvolgimento d'organo alla gravità della malattia.

Mentre uno scopo importante di questo studio è stato quello di incorporare le possibili numerose differenti sedi di coinvolgimento d'organo in un punteggio complessivo, molti organi erano coinvolti dalla malattia solo in un piccolo numero di soggetti. In

alcuni casi, questo ha significato che sedi di coinvolgimento con il valore di  $p$  richiesto nell'analisi univariata non sono stati inclusi nell'analisi multivariata, per effetto dell'instabilità introdotta nel modello dai piccoli numeri. Pertanto, abbiamo perso la possibilità di valutare il contributo di tali organi. Inoltre, dal momento che abbiamo definito il coinvolgimento d'organo in termini di presenza o assenza, come definito dal metodo ACCESS, non abbiamo potuto valutare l'importanza relativa di differenti tipi di coinvolgimento di una sede particolare. Per esempio, un paziente con coinvolgimento cardiaco risultante in insufficienza cardiaca sarebbe valutato clinicamente come affetto da malattia più grave che uno con un'alterazione di conduzione asintomatica, ma, per lo scopo della nostra analisi, questi individui sarebbero stati raggruppati insieme.

Infine, includendo nel modello la terapia, abbiamo precluso il suo utilizzo come strumento clinico per guidare le decisioni terapeutiche o per predire la prognosi. Il nostro scopo principale era quello di creare uno strumento utilizzabile per la ricerca sulla sarcoidosi. Un approccio simile, con valutazione della progressione della malattia nel tempo sarebbe ragionevole per ottenere un punteggio maggiormente applicabile a livello clinico.

### *Potenziali applicazioni*

Prima che questo strumento preliminare possa essere applicato più ampiamente, dovrà essere sottoposto ad ulteriore validazione. Il tema principale è l'applicabilità di questo strumento a popolazioni differenti. La nostra popolazione è stata reclutata da un centro di cure terziario e, perciò, consisteva verosimilmente in individui ammalati più gravemente. Inoltre, solo il 15% della nostra popolazione era afro-americana, mentre in popolazioni reclutate da altre zone negli Stati Uniti questa percentuale è verosimilmente molto più alta. Dal momento che questo gruppo è spesso distinto clinicamente con malattia più grave, la valutazione di questo modello in una popolazione più ampia di afro-americani sarà importante. Allo stesso modo, popolazioni europee e giapponesi affette da sarcoidosi si presentano in modo differente con vario coinvolgimento polmonare e di altri organi. Tali popolazioni, quindi, devono essere anch'esse valutate separatamente, con specifica considerazione e valutazione di quei fattori che quei clinici considerano più importanti in una valutazione globale della gravità. Future messe a punto di questo sistema dovrebbero specificamente studiare il tipo, la durata e la dose della terapia ed anche descrizioni più dettagliate del coinvolgimento d'organo, i parametri dello studio TAC e, cosa importante, i cambiamenti della malattia nel tempo. La disponibi-

lità di dati aggiuntivi riguardanti la progressione della malattia e la sopravvivenza forniranno anche la possibilità di validare i nostri modelli rispetto a questi aspetti.

Con questa validazione aggiuntiva, questo modello sarà applicabile in primo luogo in studi riguardanti i fattori che possono contribuire alla gravità della sarcoidosi. Per esempio, numerose varianti genetiche, a carico particolarmente del maggiore complesso di istocompatibilità, sono state associate con la sarcoidosi e con specifiche forme di sarcoidosi. L'aplotipo HLA-DRB1\*03/HLA-DQB1\*0201 è stato associato con forme più lievi di malattia, in particolare con la sindrome di Lofgren, mentre l'aplotipo HLA-DRB1\*15/HLA-DQB1\*0602 è stato associato con malattia più grave, definita dalla cronicità e da specifici riscontri clinici come uveite, stadio radiografico del torace e alterazioni della funzionalità respiratoria.<sup>45</sup> Con questa scala dovrebbe essere possibile definire meglio la gravità della malattia in relazione al genotipo.

**RINGRAZIAMENTI:** Gli autori ringraziano Bevin Luna, Juliana Barnard, Trudi Madigan, Deborah Corliss e Janice Herrell per il loro ruolo nell'arruolamento dei pazienti, Michele Cooper per l'assistenza tecnica, Lee Newman per la revisione del manoscritto, Mary Solida per la cura dei pazienti e i pazienti per la loro volontà di partecipare allo studio.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1224-1234
- 2 American Thoracic Society, European Respiratory Society, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736-755
- 3 Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after five years' observation. *BMJ* 1961; 5261:1165-1172
- 4 Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57:847-852
- 5 Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan Med Bull* 1982; 29:27-32
- 6 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
- 7 Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 52:525-533
- 8 Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, et al. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:256-265
- 9 Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:893-898

- 10 Muers MF, Middleton WG, Gibson GJ, et al. A simple radiographic scoring method for monitoring pulmonary sarcoidosis: relations between radiographic scores, dyspnoea grade and respiratory function in the British Thoracic Society Study of Long-Term Corticosteroid Treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:46–56
- 11 Gedalia A, Molina JF, Ellis GS Jr, et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr* 1997; 130:25–29
- 12 Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51:238–247
- 13 Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1–120
- 14 Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument; ACCESS Research Group—a case control etiologic study of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:75–86
- 15 Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:97–103
- 16 King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1171–1181
- 17 Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:962–969
- 18 Matouk E, Ghezzi RH, Gruber J, et al. Internal consistency reliability and predictive validity of a modified N. Huang clinical scoring system in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1997; 10:2004–2013
- 19 Matouk E, Ghezzi RH, Gruber J, et al. Construct and longitudinal validity of a modified Huang clinical scoring system in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1999; 13:552–559
- 20 Pietinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, et al. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:158–166
- 21 Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study; Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1999; 116:424–431
- 22 du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 13:1345–1350
- 23 Gupta SK. Treatment of sarcoidosis patients by steroid aerosol: a ten-year prospective study from Eastern India. *Sarcoidosis* 1989; 6:51–54
- 24 Spiteri MA, Newman SP, Clarke SW, et al. Inhaled corticosteroids can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1989; 2:218–224
- 25 Erkkila S, Froseth B, Hellstrom PE, et al. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1988; 5:106–110
- 26 Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:192–197
- 27 Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:60–66
- 28 Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155:846–851
- 29 Pia G, Pascalis L, Aresu G, et al. Evaluation of the efficacy and toxicity of the cyclosporine A-flucortolone-methotrexate combination in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996; 13:146–152
- 30 Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14:1117–1122
- 31 Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122:227–232
- 32 Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:696–702
- 33 Sharma SK, Balamurugan A, Pandey RM, et al. Human leukocyte antigen-DR alleles influence the clinical course of pulmonary sarcoidosis in Asian Indians. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:225–231
- 34 Seitzer U, Gerdes J, Muller-Quernheim J. Evidence for disease phenotype associated haplotypes (DR.TNF) in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:279–283
- 35 Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1601–1605
- 36 Mana J, Salazar A, Pujol R, et al. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996; 63:298–303
- 37 Constant A, Castera L, Quintard B, et al. Psychosocial factors associated with perceived disease severity in patients with chronic hepatitis C: relationship with information sources and attentional coping styles. *Psychosomatics* 2005; 46:25–33
- 38 Johnston CC, Gagnon AJ, Pepler CJ, et al. Pain in the emergency department with one-week follow-up of pain resolution. *Pain Res Manag* 2005; 10:67–70
- 39 Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM, et al. Family pain history predicts child health status in children with chronic rheumatic disease. *Pediatrics* 2001; 108:e47
- 40 Viskum K, Vestbo J. Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis with special reference to pulmonary function and radiological stage. *Eur Respir J* 1993; 6:349–353
- 41 Israel HL, Karlin P, Menduke H, et al. Factors affecting outcome of sarcoidosis: influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465:609–618
- 42 Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:204–211
- 43 Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1982. II. Course and prognosis. *Sarcoidosis* 1990; 7:113–118
- 44 Drent M, De Vries J, Lenters M, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol* 2003; 13:2462–2471
- 45 Grutters JC, Sato H, Welsh KI, et al. The importance of sarcoidosis genotype to lung phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:S59–62