



Un uomo di 45 anni con disfagia grave e infiltrati polmonari*

Yasmine S. Wasfi, MD, PhD; Mitchell L. Margolis, MD

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 2:77-80*)

Un uomo afro-americano di 35 anni si presentò all'osservazione con tosse e lieve dispnea sotto sforzo. Era noto che la sorella era affetta da sarcoidosi. L'esame obiettivo rivelò un uomo magro con lieve alterazione delle dita a bacchetta di tamburo. La Rx (Figura 1) e la TC (Figura 2) del torace mostravano infiltrati nodulari bilaterali e alveolari, linfadenopatie mediastiniche ed ilari, alterazioni fibrobollose ai lobi superiori suggestive di sarcoidosi. Fu fatta diagnosi presuntiva di sarcoidosi; ulteriori esami rilevarono la presenza di anergia cutanea, livelli sierici di enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) di 108 UI (livelli normali tra 8 e 52 UI), uveite cronica e marcata restrizione ai test di funzionalità respiratoria. Nessuna terapia fu intrapresa a quell'epoca.

All'età di 45 anni il paziente si presentò con una disfagia grave da oltre un anno, che inficiava l'alimentazione. Lamentava la sensazione di ingresso di cibo



FIGURA 1. La Rx del torace mostra infiltrati interstiziali diffusi alveolari e nodulari con zone di iperdiafania compatibili con lesioni bollose.

*Dalla Pulmonary, Allergy, and Critical Care Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania, and Philadelphia Veterans' Affairs Medical Center, Philadelphia, PA.

Questo lavoro è stato eseguito al Philadelphia Veterans' Affairs Medical Center.

Questo lavoro è stato supportato dalla borsa di studio di Parker B. Francis

Dal 17 aprile 2006, Dr. Wasfi è impegnato a tempo pieno nei laboratori di ricerca della Merck.

Nessuno degli autori faceva parte di un'organizzazione con un interesse finanziario diretto all'argomento di questo articolo.

Manoscritto ricevuto l'11 aprile 2006; revisione accettata il 22 giugno 2006.

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

Corrispondenza: Mitchell L. Margolis, MD, Pulmonary Section, Philadelphia Veterans' Affairs Medical Center, University and Woodland Ave, Philadelphia, PA 19104; e-mail: Mitchell.Margolis@med.va.gov

(*CHEST 2006; 131:1256-1259*)

nelle vie aeree superiori e occasionali rigurgiti associati a lieve raucedine.

Il faringoesofagogramma mostrava una contrazione cricofaringea prematura, ristagno di bario nei seni piriformi, dilatazione dell'esofago prossimale e un restringimento da moderato a grave dell'esofago mediotoracico (Figura 3). La manometria esofagea evidenziava un disordine motorio grave con peristalsi virtuale. L'endoscopia superiore mostrava una compressione estrinseca moderata dell'esofago superiore senza evidenti anomalie a carico della parete esofagea. L'aspirazione per via endoscopica eco-guidata del linfonodo posteriore paraesofageo nella sede della compressione rivelava materiale granulomatoso non caseoso.

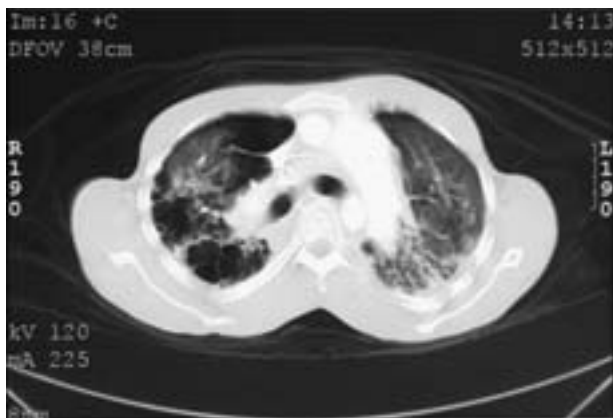


FIGURA 2. La TC toracica conferma la presenza di bolle, alterazioni diffuse a “vetro smerigliato”, alterazioni nodulari interstiziali e pinzettature pleuriche.

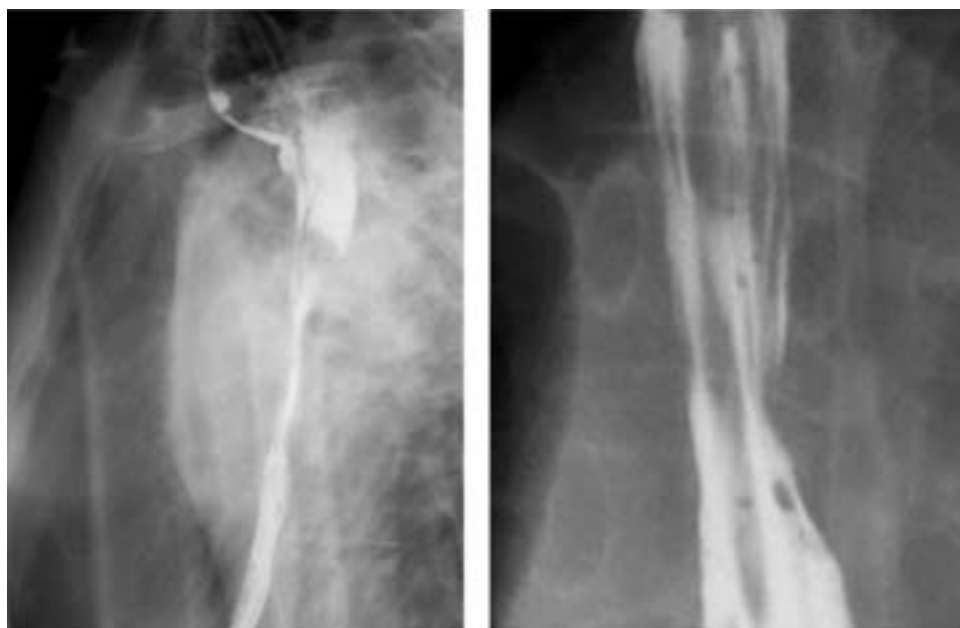


FIGURA 3. La proiezione laterale (*sinistra*) dopo ingestione di bario mostra marcato restringimento del lume esofageo. La proiezione frontale (*destra*) mostra essenzialmente un calibro esofageo normale, suggerendo che il restringimento nella proiezione laterale è dovuto a compressione estrinseca da adenopatia sarcoidea.

*Qual è la causa della disfagia di questo paziente?
 Quale terapia dovrebbe essere istituita?*

Risposte: La compressione esofagea da parte dei linfonodi ingranditi e la disfunzione neuromuscolare esofagea, entrambe dovute a sarcoidosi. La terapia di prima linea è costituita da corticosteroidi per via sistemica.

DISCUSSIONE

Il coinvolgimento dell'intestino nella sarcoidosi è raro. Tuttavia casi clinici documentano un'ampia varietà di presentazioni cliniche di sarcoidosi a livello esofageo, gastrico, del piccolo e grande intestino che sono state discusse in precedenza. Un problema potenzialmente confondente è il ritrovamento nell'aspirato, ottenuto dai linfonodi, di materiale granulomatoso non caseoso, in caso di patologia neoplastica gastrointestinale. Dunque, nella valutazione di una massa gastrointestinale o di altre anomalie endoscopiche, i linfonodi non caseifici non bastano per fare diagnosi di sarcoidosi. È necessario un esame diretto del tessuto delle lesioni gastrointestinali.

Sarcoidosi esofagea

Sono state riportate manifestazioni della sarcoidosi esofagea che includono disturbi della motilità, masse, lesioni tipo Barret e stenosi. I pazienti presentano clinicamente disfagia, con una serie di anomalie anatomiche e funzionali sottostanti. Queste ultime includono restringimento della giunzione paraesofagea, compressione da parte di linfonodi ingranditi, anomalie della motilità dovute al coinvolgimento nervoso e alla stenosi come conseguenza evolutiva dell'infiammazione granulomatosa della mucosa esofagea.

Nonostante il legame fisiopatologico tra acalasia e sarcoidosi sia poco chiaro, in parecchi casi tali alterazioni sono concomitanti. Il trattamento della sarcoidosi esofagea è simile a quello richiesto in caso di coinvolgimento di altre sedi, con una prima linea terapeutica che consiste nell'utilizzo di corticosteroidi per via sistemica. Nella maggior parte dei casi questa terapia ha successo. Invece, in pochi casi selezionati sono eseguiti interventi chirurgici come miotomia o resezioni di stenosi.

Sarcoidosi gastrica

Lo stomaco è la sede maggiormente colpita in caso di interessamento del tratto digerente, con una prevalenza stimata intorno al 10%, mentre la malattia gastrointestinale sintomatica è stimata in meno dell'1% dei pazienti con sarcoidosi. I pazienti si possono presentare con pirosi gastrica, nausea, vomito, perdita di peso e talvolta con emorragia. Gli esami radiologici ed endoscopici hanno dimostrato un'ampia varietà di manifestazioni cliniche quali gastrite,

alterazioni nodulari della mucosa, ulcere, aspetto di linitis plastica e polipi. Una diagnosi definitiva richiede sempre la biopsia gastrica nei pazienti con sarcoidosi misconosciuta. Per la riduzione dei sintomi è utile il trattamento con steroidi ed immunosoppressori. L'intervento chirurgico è stato richiesto per alcune successive complicanze quali l'ostruzione gastrica, nel caso di sospetta malignità e nell'emorragia. Un'altra entità, la gastrite idiopatica granulomatosa o gastroenterite, si distingue dalla sarcoidosi per l'assenza del coinvolgimento del polmone o di altri organi. Questa distinzione potrebbe essere senza una reale differenza. Ad esempio in un caso in cui la biopsia conferma la diagnosi di sarcoidosi gastrica, con normale Rx e TC del torace, sono stati riscontrati una linfocitosi nel BAL e granulomi non caseifici alla biopsia transbronchiale.

Così, anche in un individuo senza evidenze radiografiche di sarcoidosi polmonare, la malattia era chiaramente presente nei polmoni. Un altro caso che suggerisce che queste entità sono in realtà la stessa patologia è quello di una donna che presentava all'esame autoptico alterazioni infiammatorie granulomatose solo a livello gastrico, malgrado l'evidenza bioptica dieci anni prima di sarcoidosi polmonare.

Sarcoidosi intestinale

Le presentazioni cliniche della sarcoidosi intestinale non sono specifiche e possono includere diarrea, dolore addominale, perdita di peso o enteropatia protido-disperdente. L'infiammazione locale o la compressione ab estrinseco potrebbero anche causare ostruzione intestinale. Quasi tutti questi casi riportati rispondono al trattamento con i corticosteroidi. Sono stati riportati rari casi di emorragia secondari ad intervento chirurgico, poliposi del colon e appendicite.

Una delle sfide future sulla sarcoidosi intestinale è la potenziale difficoltà di una chiara diagnosi differenziale rispetto ad altre malattie quali il morbo di Crohn, la celiachia e la malattia di Whipple, che possono manifestare caratteristiche istologiche e/o cliniche simili. Un altro problema diagnostico riguarda la tubercolosi intestinale che potrebbe essere distinta dalla sarcoidosi per il riscontro bioptico di granulomi caseifici con positività alla colorazione acida o all'esame colturale nell'80% dei casi.

La possibilità che il morbo di Crohn e la sarcoidosi rappresentino due manifestazioni di un solo disturbo è suggerita da numerosi casi di pazienti che hanno entrambe le malattie, o che erano affetti da una delle due, diagnosticata sulla base della presentazione clinica iniziale, per avere poi modificata la diagnosi sulla base dello sviluppo clinico collaterale. In aggiunta, uno studio suggerisce che l'incremento della permeabilità intestinale, analogamente a quello riscontrato nel morbo di Crohn, si verifica comunemente nei pazienti con sarcoidosi polmonare.

Anche la celiachia è stata assimilata clinicamente alla sarcoidosi. In uno studio che ha valutato un non selezionato gruppo di pazienti con sarcoidosi è stato evidenziato che approssimativamente il 40% presentava anticorpi anti-gliadina circolanti. Inoltre, in un sottogruppo con e senza anticorpi, i risultati delle biopsie avevano mostrato una risposta immunitaria cellulomediata nel piccolo intestino, come si verifica nella celiachia. Questo suggerisce che l'attivazione del sistema immunitario mucosale o gli anticorpi anti-gliadina possano giocare un ruolo nella patogenesi della sarcoidosi con un antigene scatenante.

Infine, alcune similitudini cliniche sono state osservate tra la sarcoidosi e la malattia di Whipple. In fase precoce i caratteri delle due malattie possono essere simili, inclusi sintomi aspecifici come febbre ed artralgie. Molti studi riportano che in pazienti con biopsie iniziali con riscontro di granulomi suggestivi di sarcoidosi fu successivamente fatta diagnosi di malattia di Whipple. In un caso clinico, l'iniziale presentazione polmonare fu necessaria per ipotizzare una reazione sarcoidea su una sottostante malattia di Whipple. Mentre sono state evidenziate similitudini immunologiche tra le due malattie (anergia cutanea, riduzione dei T linfociti circolanti), il significato fisiopatologico non è chiaro.

Il nostro paziente fu trattato con prednisone al dosaggio di 30 mg/die e gli fu posizionato un sondino gastrico per la nutrizione. La disfagia si risolse completamente. Tre mesi dopo aver iniziato il trattamento con prednisone, si alimentava normalmente e il sondino gastrico fu rimosso.

PERLE CLINICHE

1. Nei pazienti con sarcoidosi nota che presentano vari sintomi gastrointestinali, deve essere considerata la possibilità di interessamento del tratto digerente da parte della sarcoidosi.

2. La diagnosi differenziale in caso di infiammazione granulomatosa nel materiale drenato dai linfonodi del tratto GI dovrebbe prendere in considerazione la patologia neoplastica.

3. La granulomatosi gastrica idiopatica può rappresentare la sarcoidosi con prevalente sviluppo gastrico.

4. Le manifestazioni gastrointestinali della sarcoidosi solitamente rispondono bene al trattamento con corticosteroidi sistemici.

LETTURE SUGGERITE

- Farman J, Ramirez G, Rybak B, et al. Gastric sarcoidosis. *Abdom Imaging* 1997; 22:248–252
- Lukens FJ, Machicao VI, Woodward TA, et al. Esophageal sarcoidosis: an unusual diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:54–56
- McCormick PA, Feighery C, Dolan C, et al. Altered GI immune response in sarcoidosis. *Gut* 1988; 29:1628–1631
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1224–1234
- Palmer ED. Note on silent sarcoidosis of the gastric mucosa. *J Lab Clin Med* 1958; 52:231–234
- Rutherford RM, Brutsche MH, Kearns M, et al. Prevalence of celiac disease in patients with sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:911–915
- Sprague R, Harper P, McClain S, et al. Disseminated GI sarcoidosis: case report and review of the literature. *Gastroenterology* 1984; 87:421–425
- 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
- Wallaert B, Colombel JF, Adenis A, et al. Increased intestinal permeability in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1440–1445
- Zuckerman MJ, al-Samman M, Boman DA. Granulomatous gastroenteritis: case report with comparison to idiopathic isolated granulomatous gastritis. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1649–1654