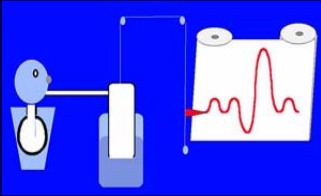
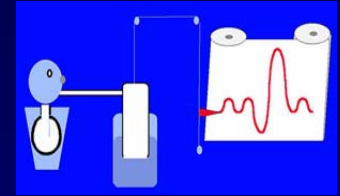


Malattie dell'Apparato Respiratorio

4° anno, 1° semestre [aa 2006 - 2007]



Prof. Plinio Carta



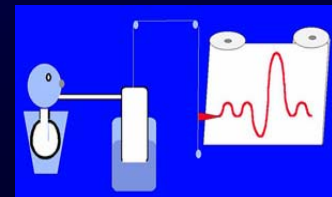
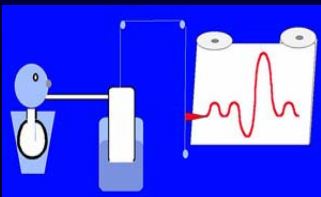
**Servizio di Medicina Preventiva dei Lavoratori
e di Fisiopatologia Respiratoria**

Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Medicina del Lavoro

Università degli Studi di Cagliari – Policlinico (Blocco G)

070 51096313 (mattina) 070 6754090 (sera)

e-mail : cartapl@pacs.unica.it



Interstiziopatie granulomatose

- *Classificazioni delle principali granulomatosi polmonari.*

Infettive

- Tubercolosi
- Istoplasmosi
- Aspergillosi invasiva (raramente granulomatosa)

Vasculiti

- Granulomatosi necrotizzante
- Granulomatosi di Wegener
- Granulomatosi di Churg-Strauss

Immunologiche/allergiche

- Sarcoidosi
- Alveolite allergica estrinseca (polmonite da ipersensibilità)

Da inalazione di sostanze inorganiche

- Berillio (Berilliosi – malattia cronica da berillio)
- Silice (Silicosi)
- Titanio
- Alluminio

Miscellanea

- Talcosi (da abuso di sostanze tossiche per via endovenosa)
- Polmonite lipoidea (granulomatosi da corpo estraneo)
- Istiocitosi X

Sarcoidosi

Reticoloendoteliosi benigna; Malattia di Besnier-Boeck-Schaumann

- Granulomatosi cronica multisistemica a prevalente interessamento polmonare (linfonodi ilari, paratracheali, parenchima) ad eziologia sconosciuta.
- Malattia spesso asintomatica (screening radiologico) o polisintomatica (multisistemicità)
 - Cute, Linfonodi, Lacrimali, Parotidi, Rene, [90% Polmone]
- Eziopatogenesi immunitaria cellulo-mediata da antigeni sconosciuti
- Ipotesi: infettiva (micobatteri atipici, virus, miceti)
irritativa (polveri, composti chimici, etc)

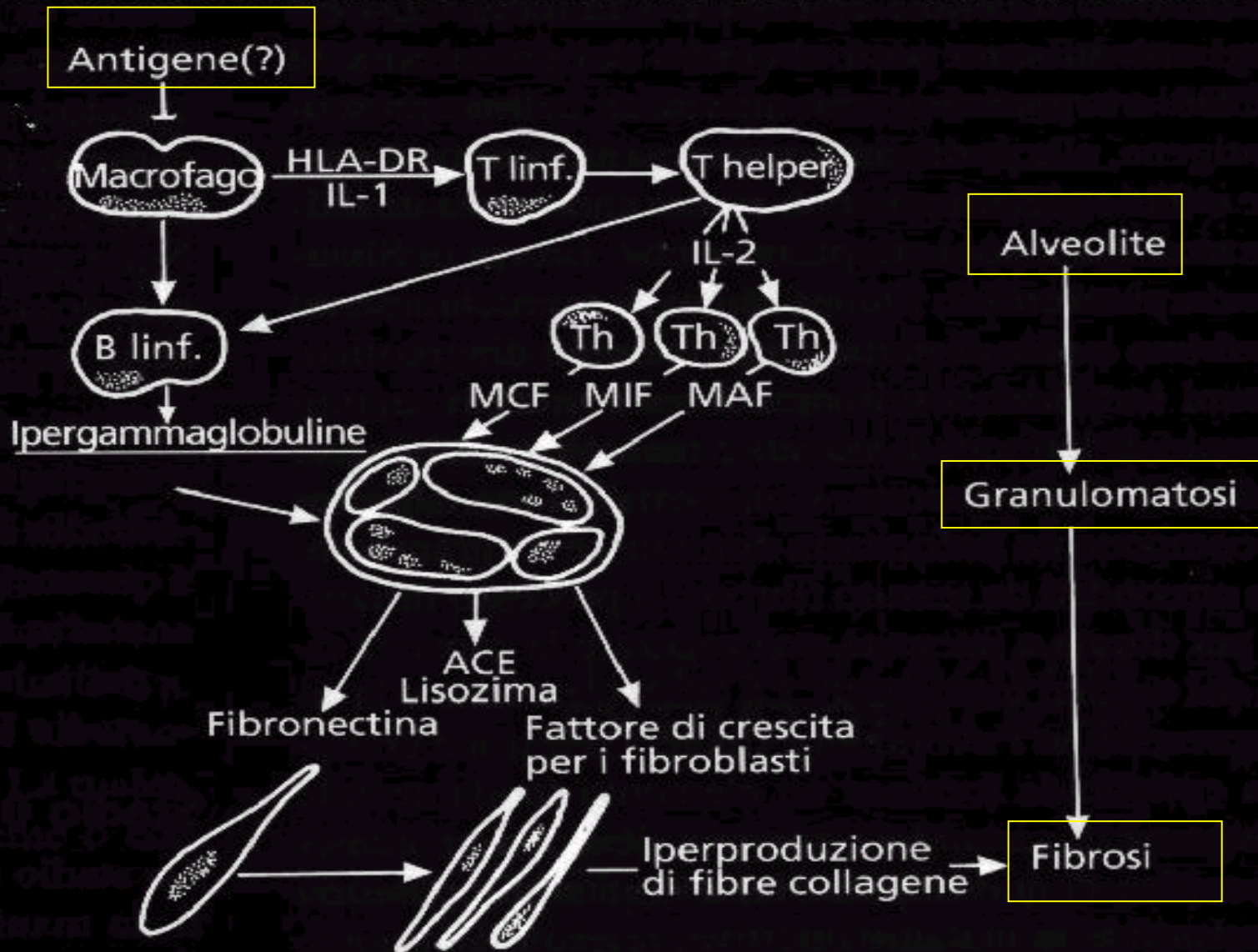
Epidemiologia

- Distribuzione ubiquitaria
- Maschi / Femmine: (1:1)
- Età: 20-40 aa; altro picco >50 nelle femmine
- Familiarità

- Prevalenza:
 - ≥ 50 / 100.000 ab (Scandinavia. Afro-americani U.S.A.)
 - ≤ 10 / 100.000 ab (Spagna, Italia, Portogallo)

Disordine immunitario complesso in cui fattori ambientali interagiscono con fattori genetici (HLA) nel provocare la malattia e nel modificare le manifestazioni cliniche (fenotipo)

Schema patogenesi sarcoidosi



Meccanismi immunologici cellulo-mediati nella formazione del granuloma sarcoideo

Esaltata attività T-linfocitaria nelle sedi interessate

Ridotta attività T-linfociti circolanti (attività immunologica cellulo-mediata)

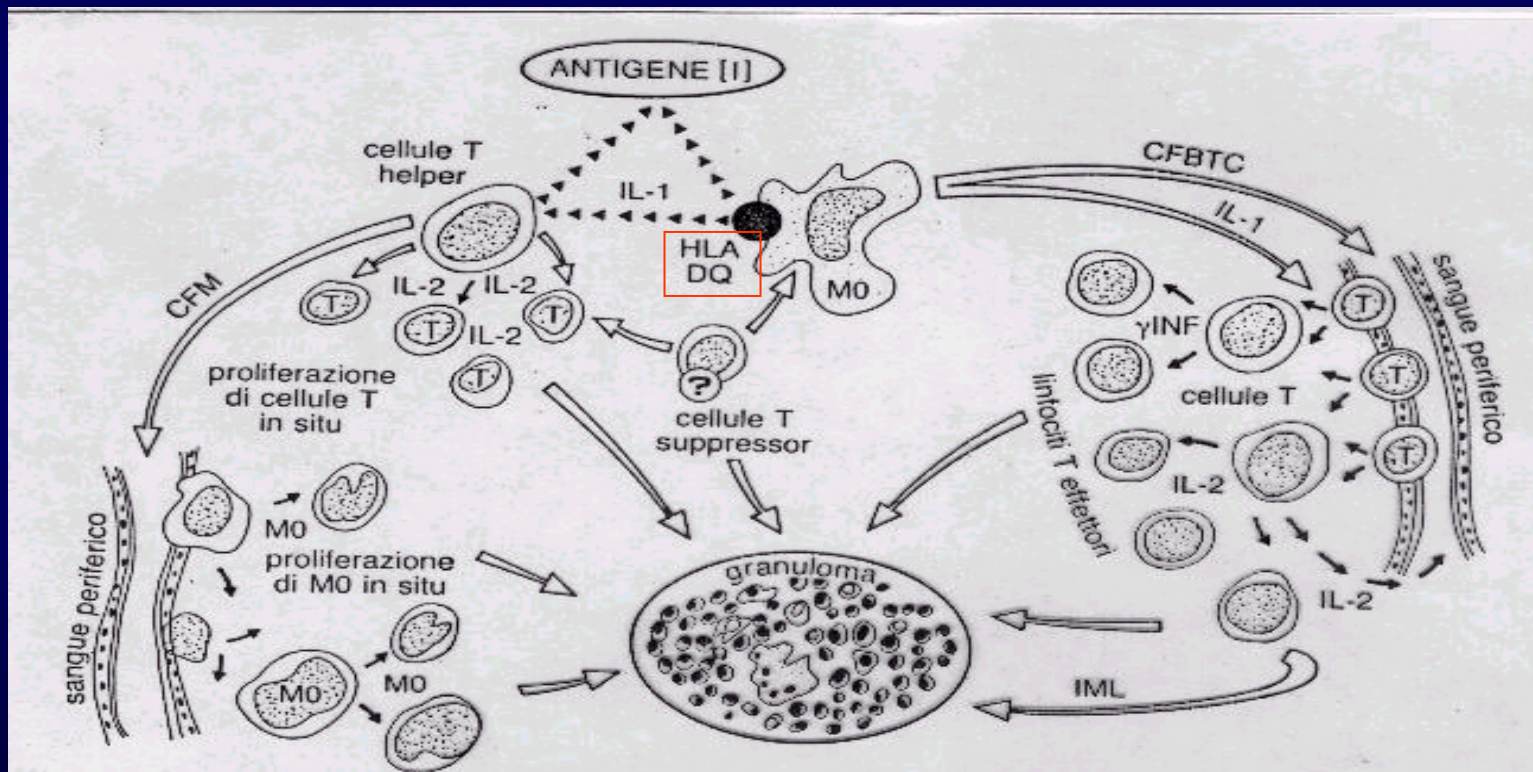
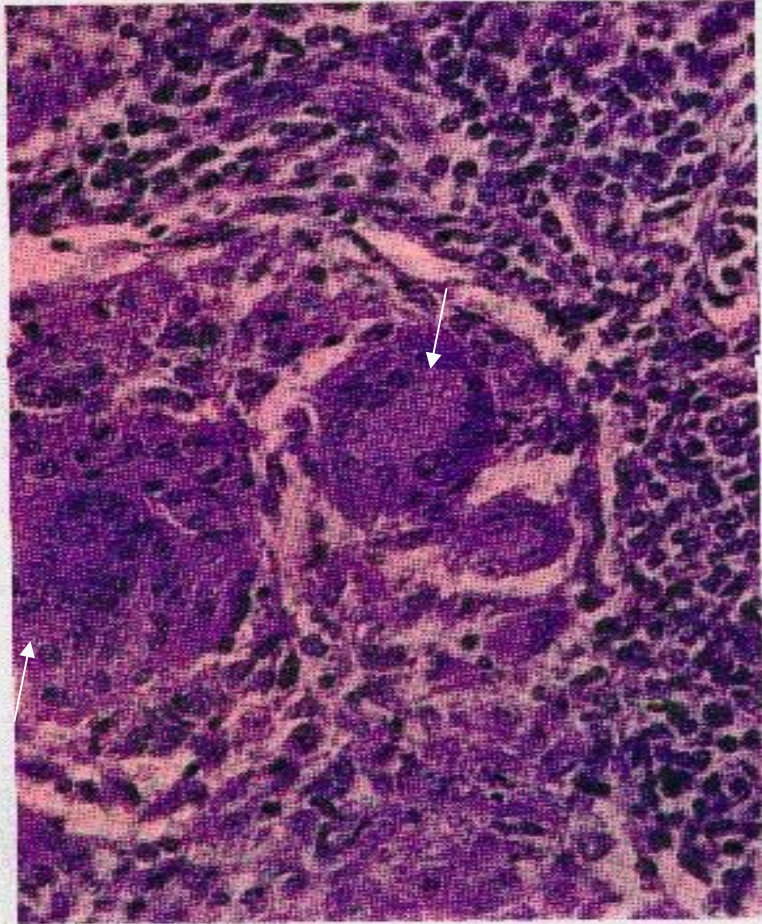
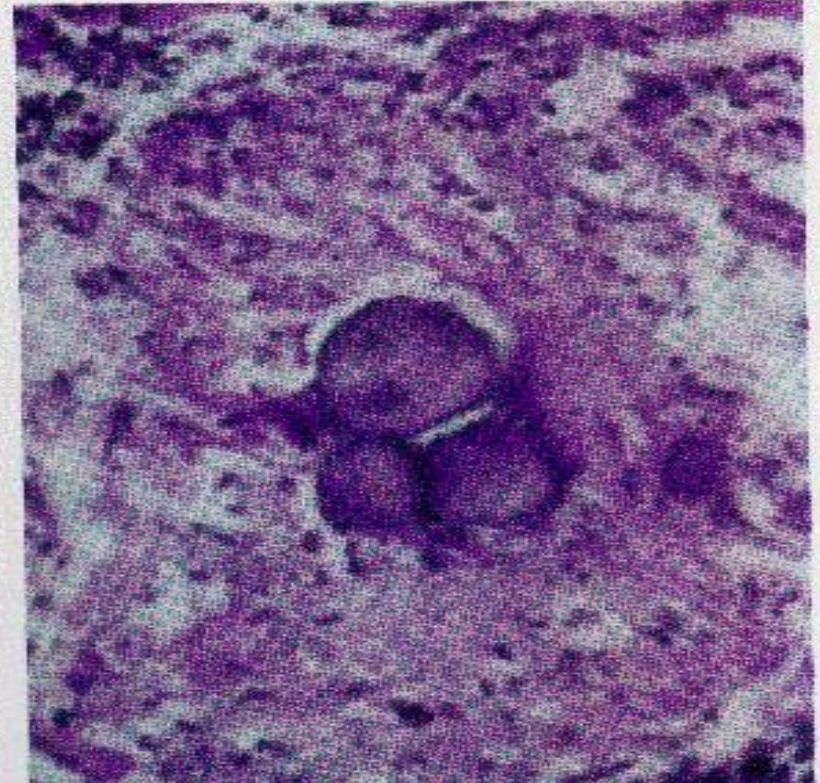


Fig. 239 - Meccanismi che portano alla formazione del granuloma sarcoideo. IL-1: interleukina 1; IL-2: interleukina 2; MO: monociti e macrofagi; γ INF: gamma interferone; HLA-DQ: antigeni della classe II del sistema maggiore di istocompatibilità; CFM: fattore chemotattico per i monociti; IML: inibitore della chemotassi monocitaria; CFBTC: fattore chemotattico per le cellule T.

Quadro istologico della sarcoidosi



Cellule giganti polinucleate del granuloma sarcoideo



Cellule epitelioidi con inclusioni citoplasmatiche (corpi di Schaumann - Corpi asteroidi) invecchiamento del granuloma
Cellule con scarsa attività di fagocitosi ed elevata attività enzimatica con precipitazioni di sali di CA^{++}

Quadro istologico della sarcoidosi

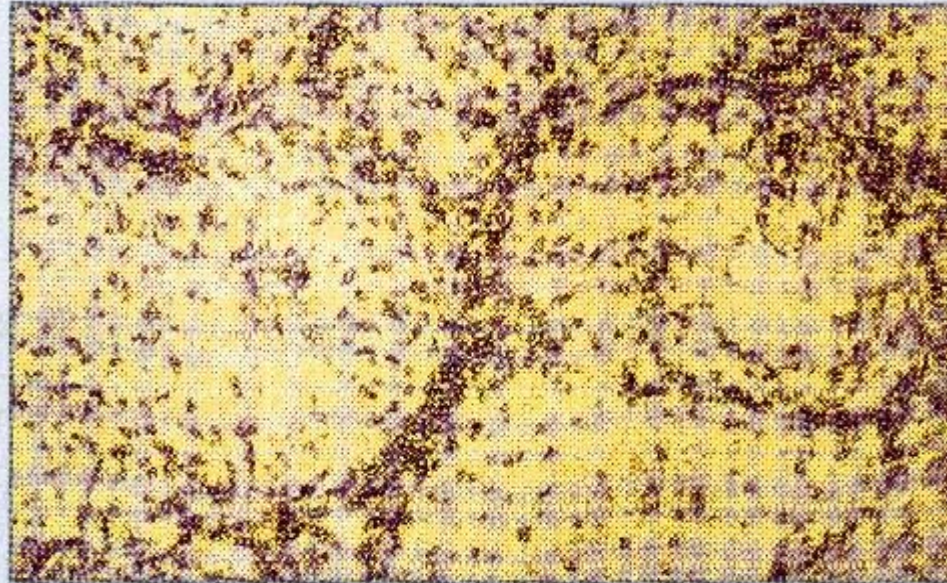


Fig. 16.2 - *La reazione immunoistochimica con anticorpo monoclonale anti-CD3 dimostra come la maggior parte dei linfociti presenti attorno ai granulomi epitelioidi sia di natura T. Un numero significativo di linfociti T è anche dimostrabile all'interno dei granulomi. Immunofosfatasi alcalina su sezioni criostatiche. (Per gentile concessione di M. Chilosi e F. Menestrina, Università di Verona).*

Frequenza di interessamento dei vari organi nella sarcoidosi

- Parenchima polmonare 90%
- Linfonodi (mediastino, latero-cervicali, inguinali) 80%
- Occhio (uveite, cheratocongiuntiviti, irido-ciclite) 30%
- Fegato e milza (epato-splenomegalia, ittero colostatico) 20-25%
- Cute (eritema nodoso, lupus pernio, cheloidi) 20%
- Vie aeree superiori 20%
- Articolazioni 8-10%
- Ghiandole (lacrimali, parotidi, salivari) 6-8 %
- Sistema nervoso (mieline, meningi) 5%

- Scheletro 3-4%
- Cuore (setto interventricolare: disturbi conduzione) 3%
- Sistema muscolare 1%
- Rene [deposizione Ca^{++} → nefrocalcinosi (ipercalciuria)] 1%

Tabella CXV - *Priorità nella ricerca del granuloma sarcoideo.*

Sarcoidosi toracica	Sarcoidosi extratoracica
Biopsie transbronchiali	Biopsia tessuto coinvolto (linfonodo, cute ecc.)
Biopsia congiuntivale	Biopsie transbronchiali
Mediastinoscopia con biopsia linfonodale	Biopsia congiuntivale
Biopsia epatica	Biopsia epatica
Biopsia polmonare	

Frequenza di riscontro di biopsie positive per sarcoidosi nelle sedi di coinvolgimento

- Linfonodi mediastinici 95%
- Fegato 80%
- Linfonodi periferici 76%
- Congiuntiva 75%
- Mucosa bronchiale (alterata) 75%
- Ghiandole 70%
- Muscoli 43%
- Cute 15%

Caratterizzazione clinica e completamento diagnostico della sarcoidosi

Clinica	Laboratorio	Indagini strumentali
Tosse, Dispnea Astenia, Febbre Linfonodi palpabili Eritema nodoso Uveite Artralgie Asintomatico (50%)	Tyne test negativo Test di Kveim Ipercalcemia Aumento ACE	Funzione respiratoria Deficit restrittivo, TICO, PaO ₂ ↓ Biopsia linfonodi palpabili BAL Scintigrafia Ga ⁶⁷ Biopsia polmonare

Elementi di diagnosi della sarcoidosi

Sangue : Ipergamma policlonale, Rapporto **CD4/CD8 ↓**, ACE e lisozima ↓
Test cutanei di ipersensibilità ritardata negativi, Test di Kveim +

BAL : Cellularità ↑↑ Linfo↑↑ T-linfo↑↑↑ **CD4↑↑↑** **CD8↓** **CD4/CD8↑↑↑**
Macrofagi %↓ Neutrofili assenti IgG ↑ IL1 e IL2 ↑

Tessuto polmonare : Alveolite linfocitica
Granulomi epitelioidi non caseosi
CD4/CD8 ↑
CD4 centrali, CD8 marginali
ACE nel granuloma
Fibrosi interstiziale (collagene di tipo I)

Citologia del lavaggio broncoalveolare

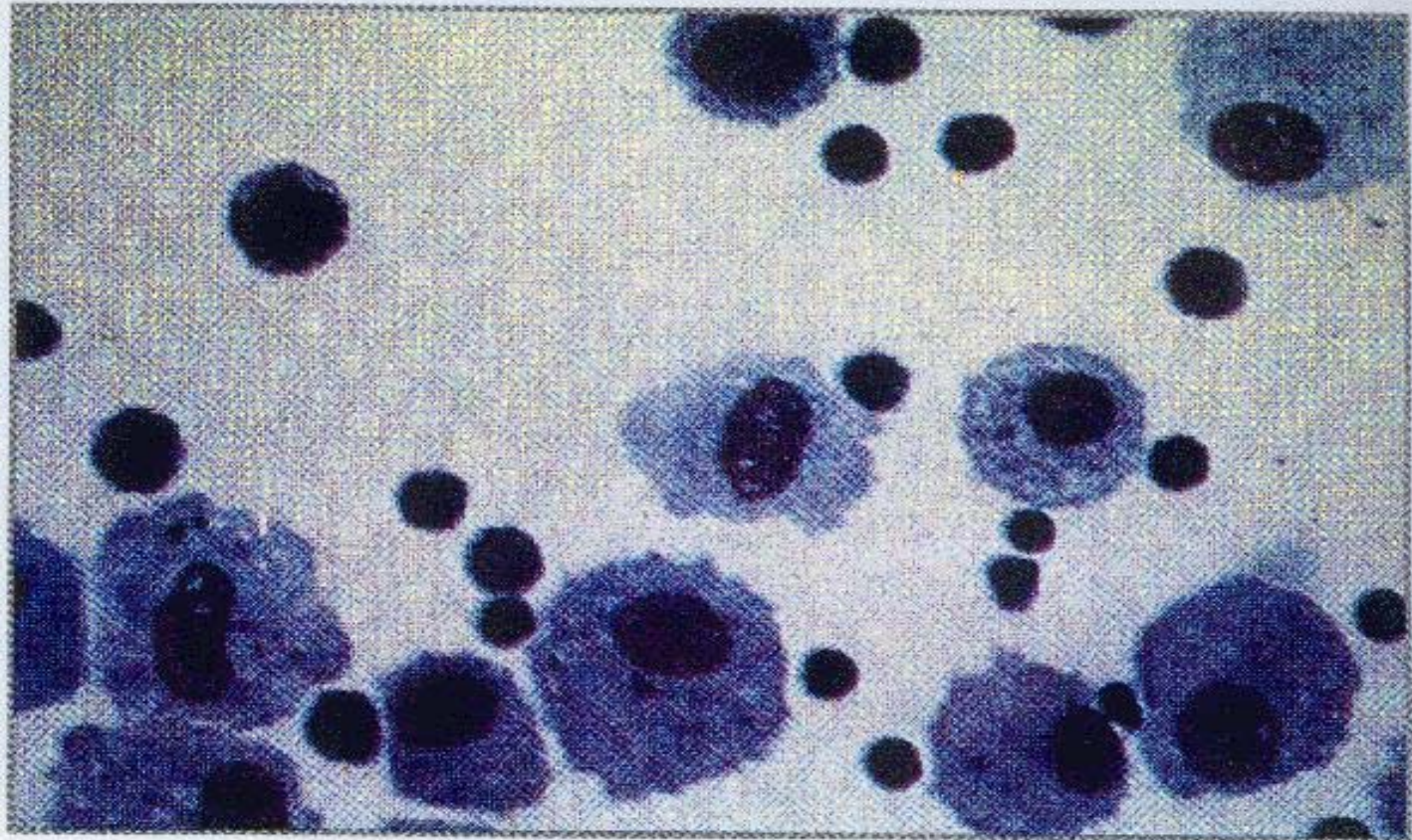


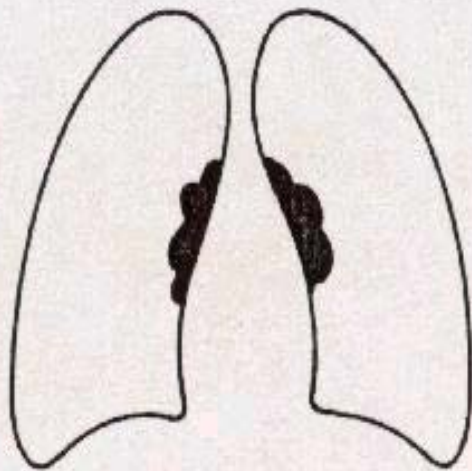
Fig. 16.7 - Tipico quadro del BAL in corso di sarcoidosi: presenza di macrofagi alveolari e linfociti.

Prevalenza del fenotipo dei linfociti nelle interstiziopatie polmonari

BAL e Tessuto polmonare

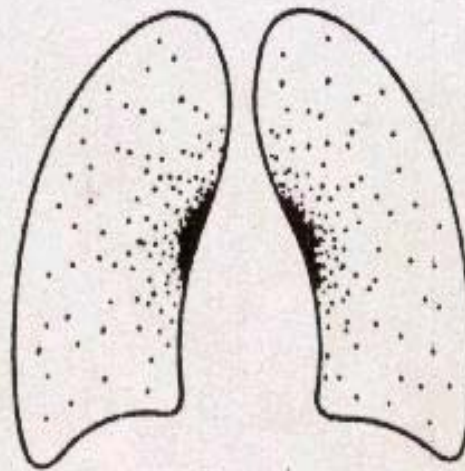
- **Linfociti T-CD4 (helper-correlati):**
Sarcoidosi, Tubercolosi, Berilliosi
- **Linfociti T-CD8 (citotossico/soppressore-correlati):**
AAE, AIDS, Silicosi, Asbestosi, Istiocitosi X,
Polmonite interstiziale in corso di Collagenopatie

Stadi radiologici della Sarcoidosi



1° stadio

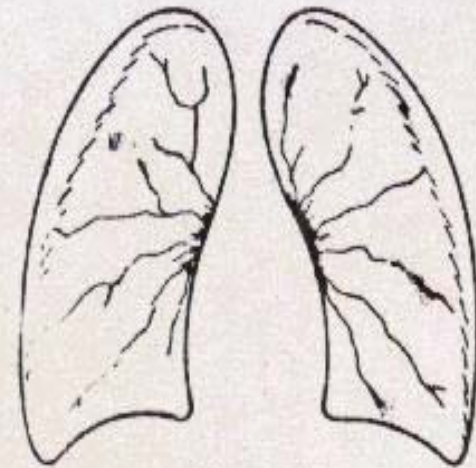
adenopatie bilaterali ilari
(paratracheali) senza
lesioni parenchimali



2° stadio

adenopatie ilari con
nodulia disseminata
a distribuzione
broncocentrica

(assenza di fibrosi)

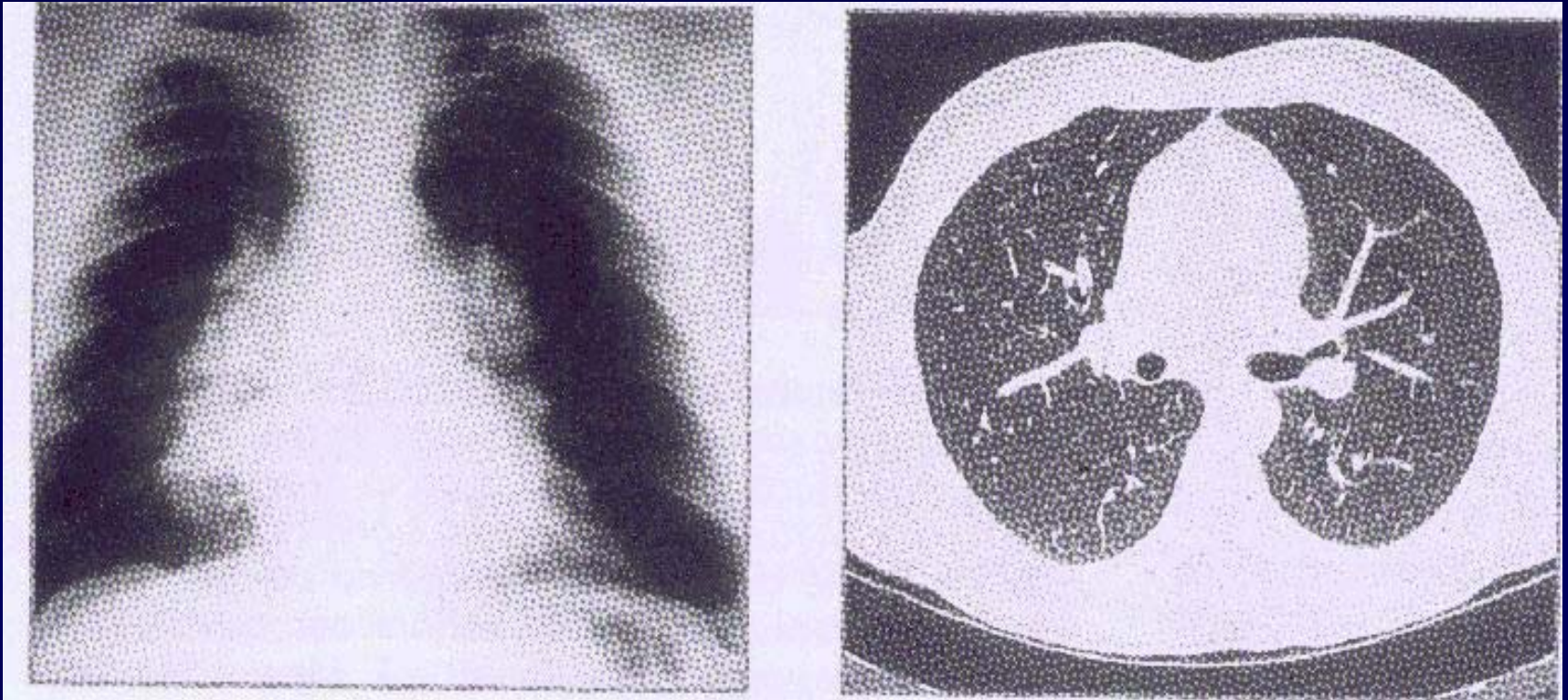


3° stadio

diffusa nodulia e
strie fibrotiche a
trazione mediastinica

Sarcoidosi stadio 1

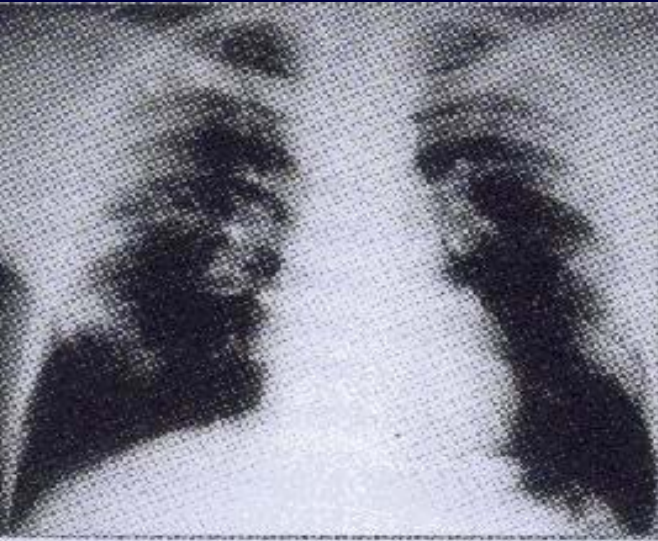
adenopatie bilaterali ilari (paratracheali) senza lesioni parenchimali



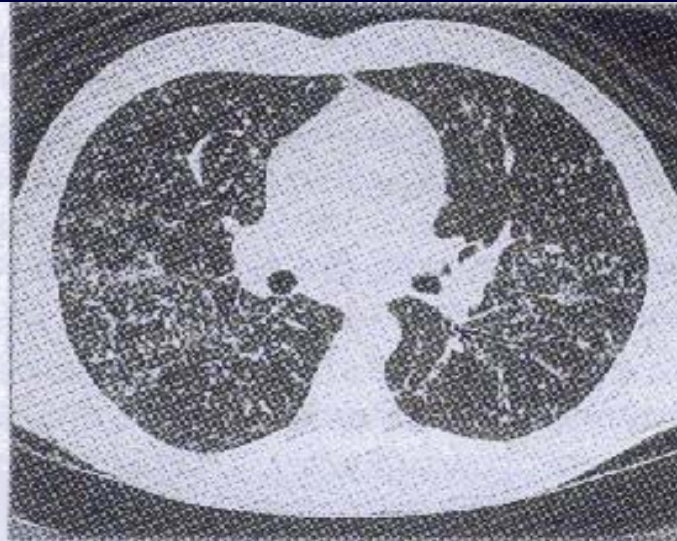
Quadro presente nel 50% dei casi all'esordio della malattia (asintomatico/paucisintomatico)

Diagnosi differenziale: TBC primaria, linfomi, micosi, carcinoma bronchiale

Sarcoidosi stadio 2 e 3



A

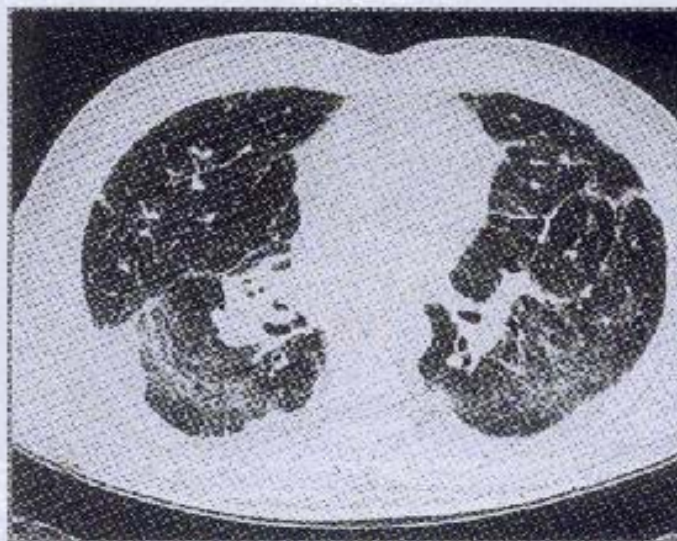
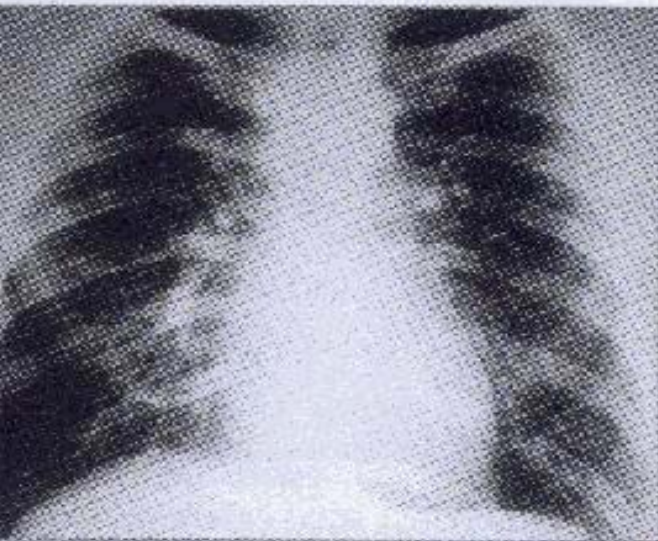


B

stadio 2

adenopatie ilari con nodula disseminata a distribuzione broncocentrica

(assenza di fibrosi)



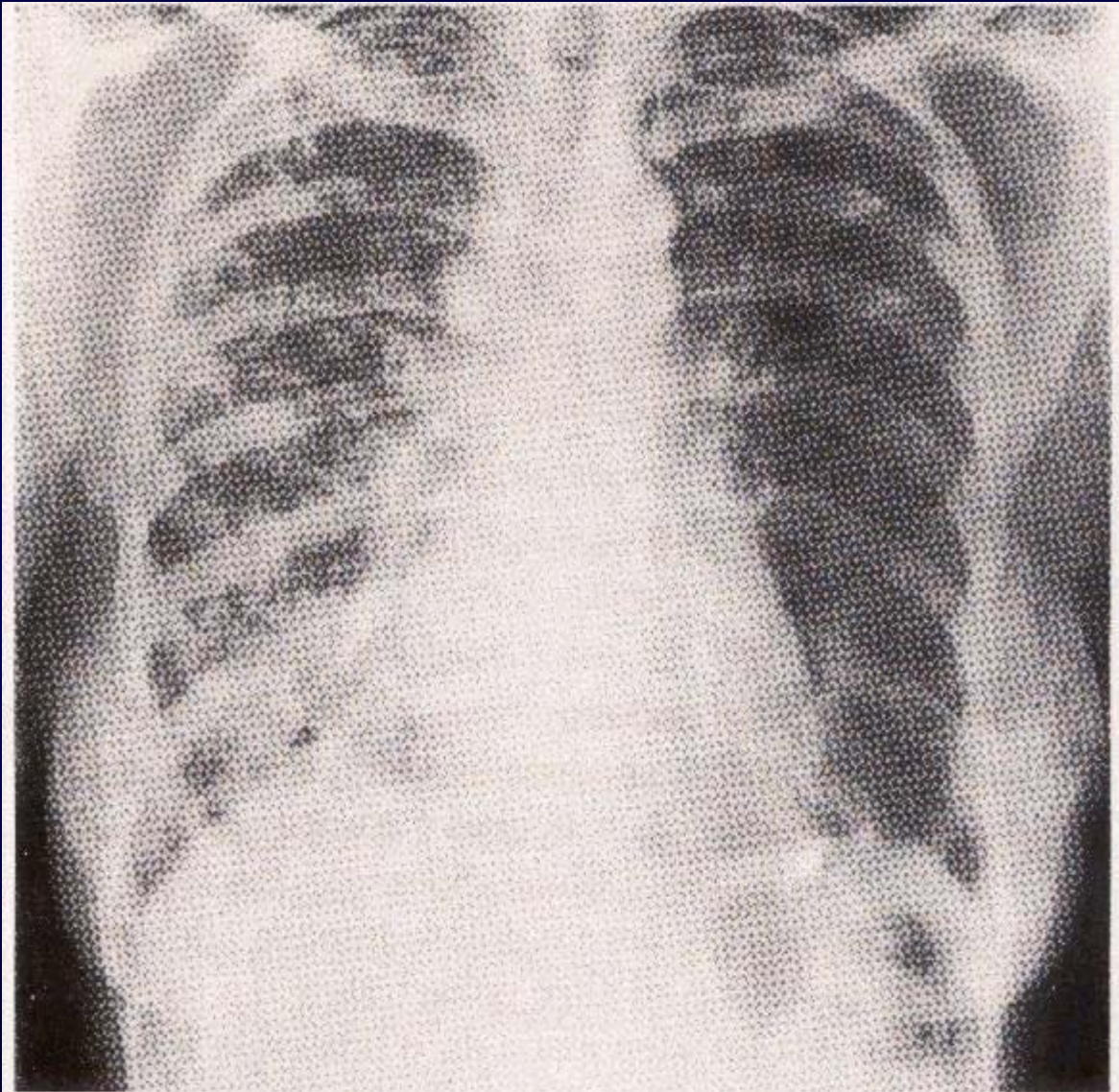
stadio 3

diffusa nodula e strie fibrotiche a trazione mediastinica



fibrosi diffusa:
Stadio 4
(polmone ad alveare)

Sarcoidosi polmonare (stadio 3)



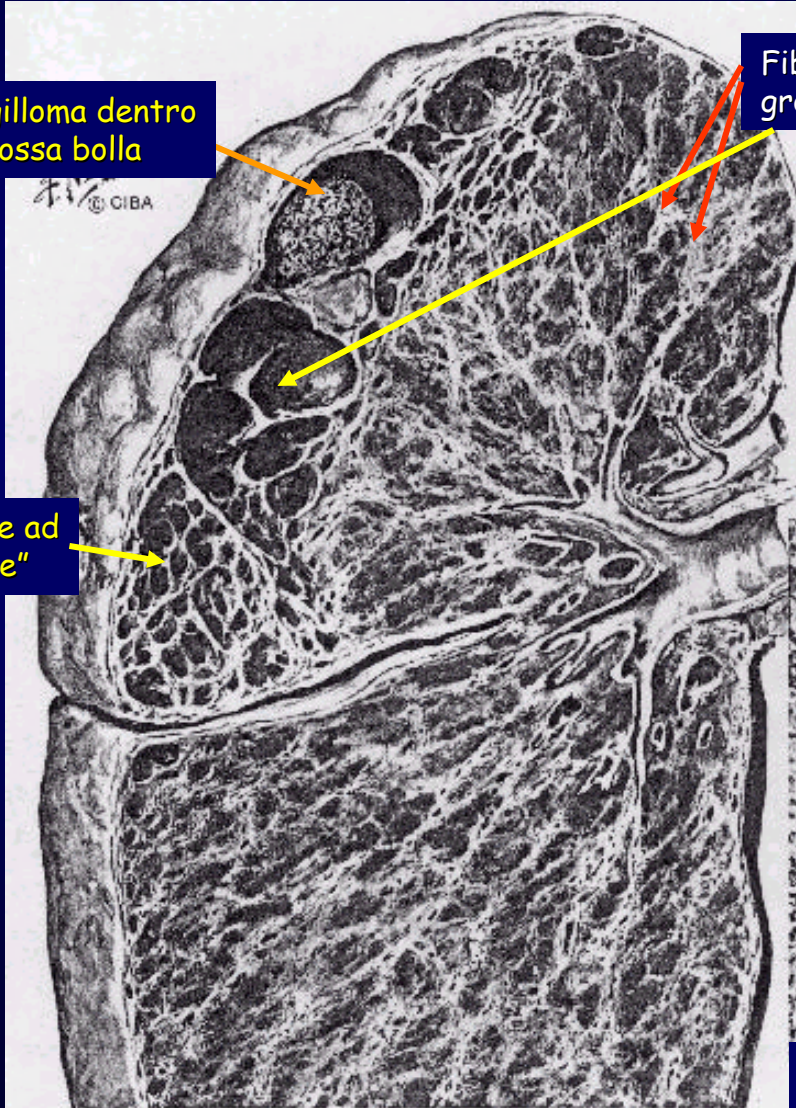
Sarcoidosi polmonare in fase avanzata (stadio IV)

[fibrosi diffusa con aspetti ad "alveare"]

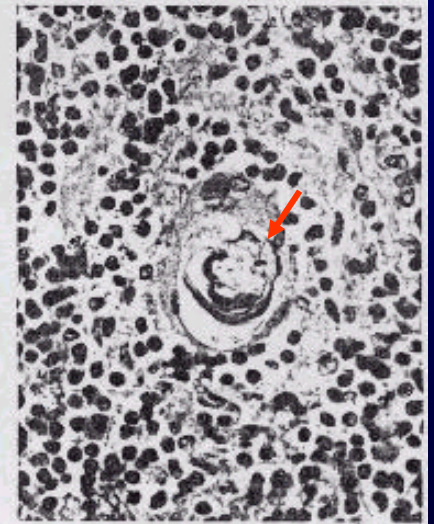
Aspergilloma dentro una grossa bolla

Fibrosi centrale e grosse bolle periferiche

Polmone ad "alveare"

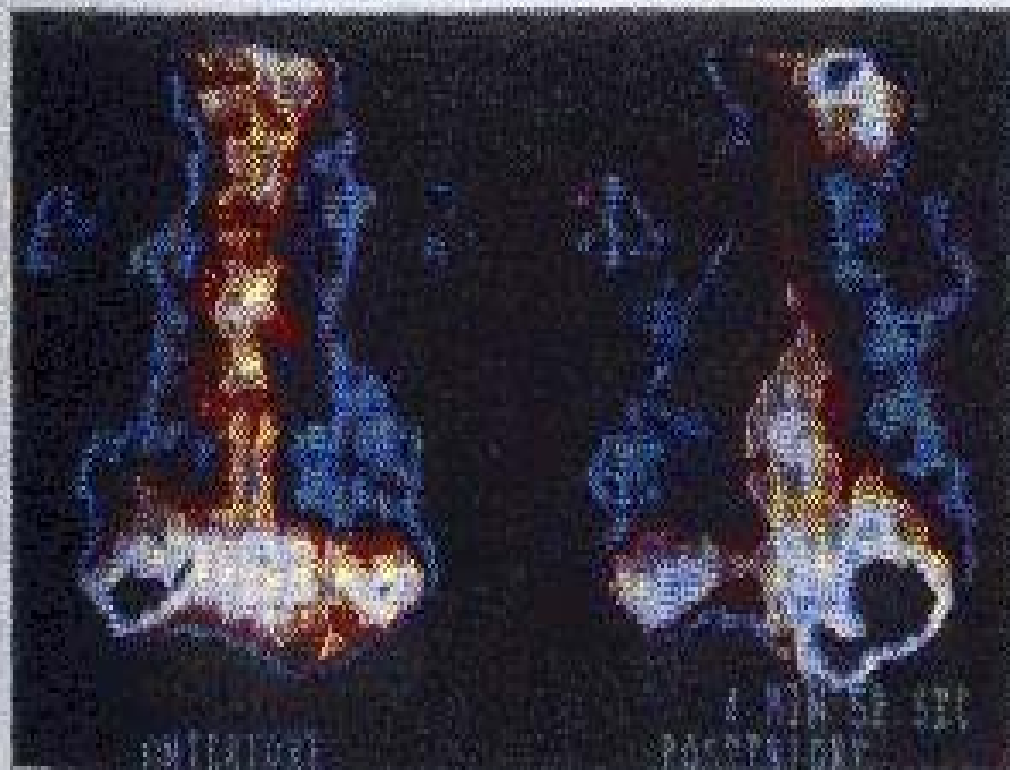


Granulomi epiteliodi con occasionali cellule giganti



Corpo di Schauman calcificato in una cellula gigante (linfonodo)

Scintigrafia polmonare con Ga^{67} nella sarcoidosi [valutazione attività della malattia]

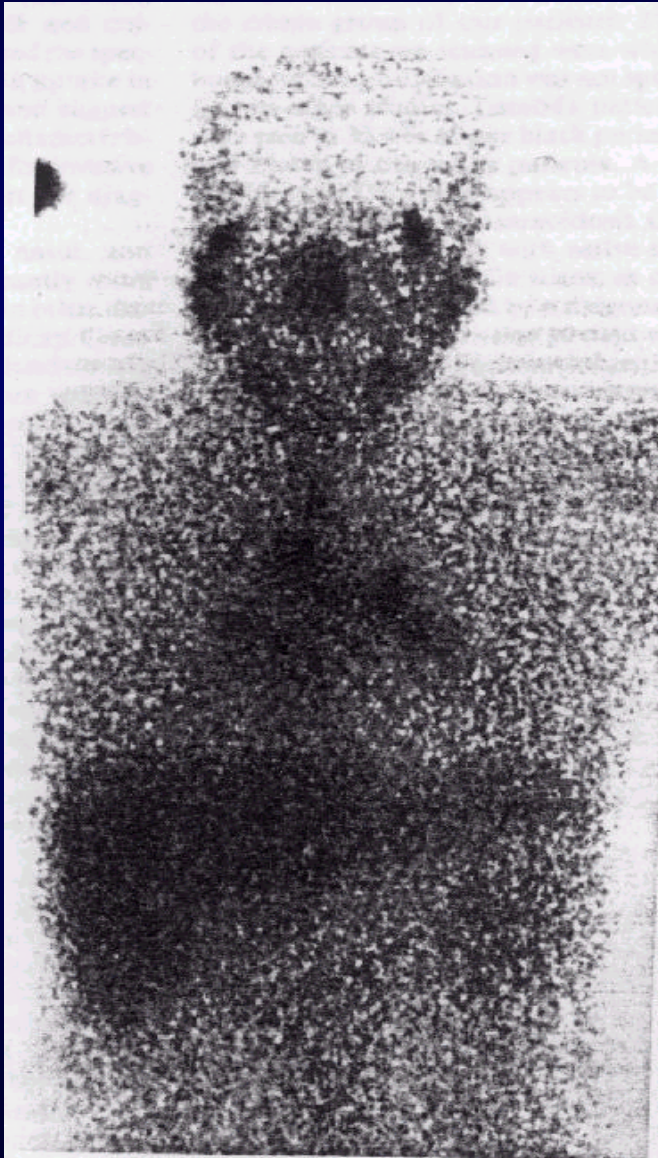


A

B

Fig. 16.5 - A. Scintigrafia polmonare con Ga^{67} : ipercaptazione mediastinica del tracciante radioattivo (sarcoidosi I stadio). B. ipercaptazione mediastinica e parenchimale del tracciante (sarcoidosi II stadio).

Scintigrafia total-body



Intensa ipercaptazione:

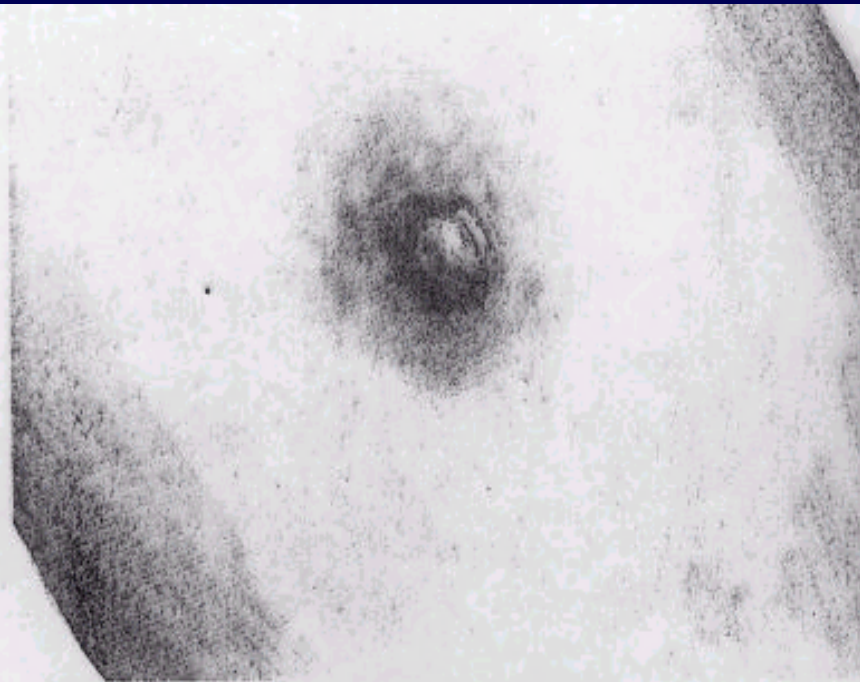
ghiandole lacrimali, parotidi e
sottomandibolari

linfonodi paratracheali a Dx e
linfonodi ilari bilateralmente

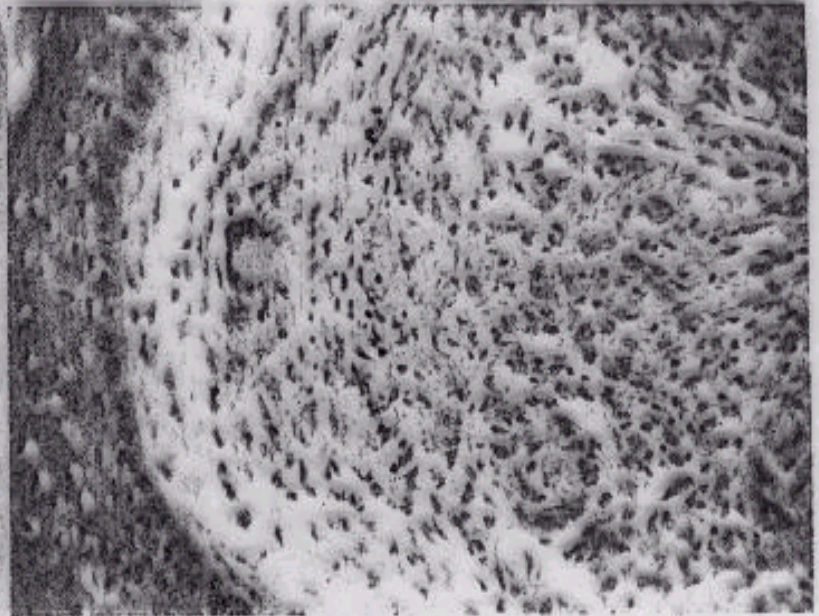
debole ipercaptazione polmonare

[organo di raffronto: fegato]

Mezzi diagnostici (test di Kveim - Istologia di prelievo bioptico)



test di Kveim positivo. Un'iniezione sottocutanea di una sospensione salina di milza o di linfonodi sarcoidotici umani causa la comparsa di un nodulo eritematoso in due-sei settimane.



la biopsia di un nodulo rivela un tipico granuloma sarcoidotico (denso infiltrato con macrofagi, cellule epitelioidi e occasionali cellule giganti polinucleate)

Sindromi extra-polmonari isolate o associate ad interessamento polmonare

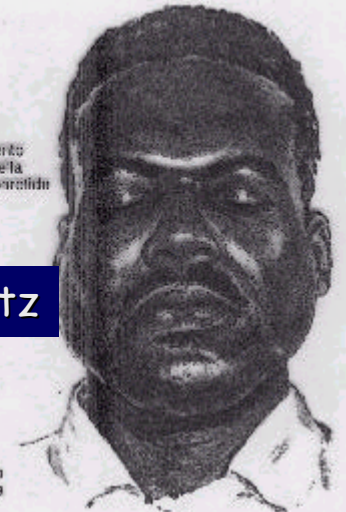
- Esordio acuto o insidioso e cronico
- Febbre (38°C), artralgie, eritema nodoso cutaneo, iridociclite acuta, adenopatia ilare [sindrome di Lofgren]
- Ipertrofia lacrimali e salivari [sindrome di Mikulitz]
- Uveite, parotite, paralisi facciale [sindrome di Heerfordt]
- Cheratocongiuntivite secca, interessamento parotideo e salivare [sindrome di Sjogren]

Localizzazioni extrapolmonari della sarcoidosi Sindromi

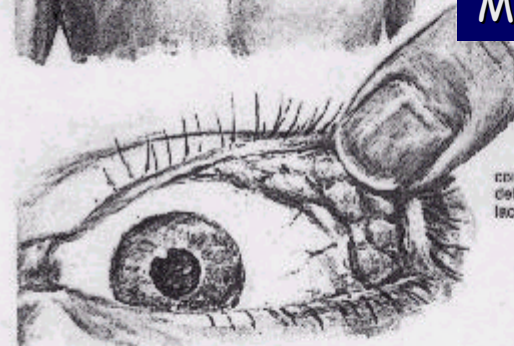
Lofgren



coinvolgimento
bilaterale della
ghiandola parotidea



Mikulitz



coinvolgimento
della ghiandola
lacrimale

paralisi
dovuta al
coinvolgimento
del nervo
facciale (VII)



Heerfordt



distruzione
ossa delle
falangi
terminali

Osteite di Tunling
rarefazione microcistica
delle falangi

Validità dei vari parametri nel monitoraggio della sarcoidosi

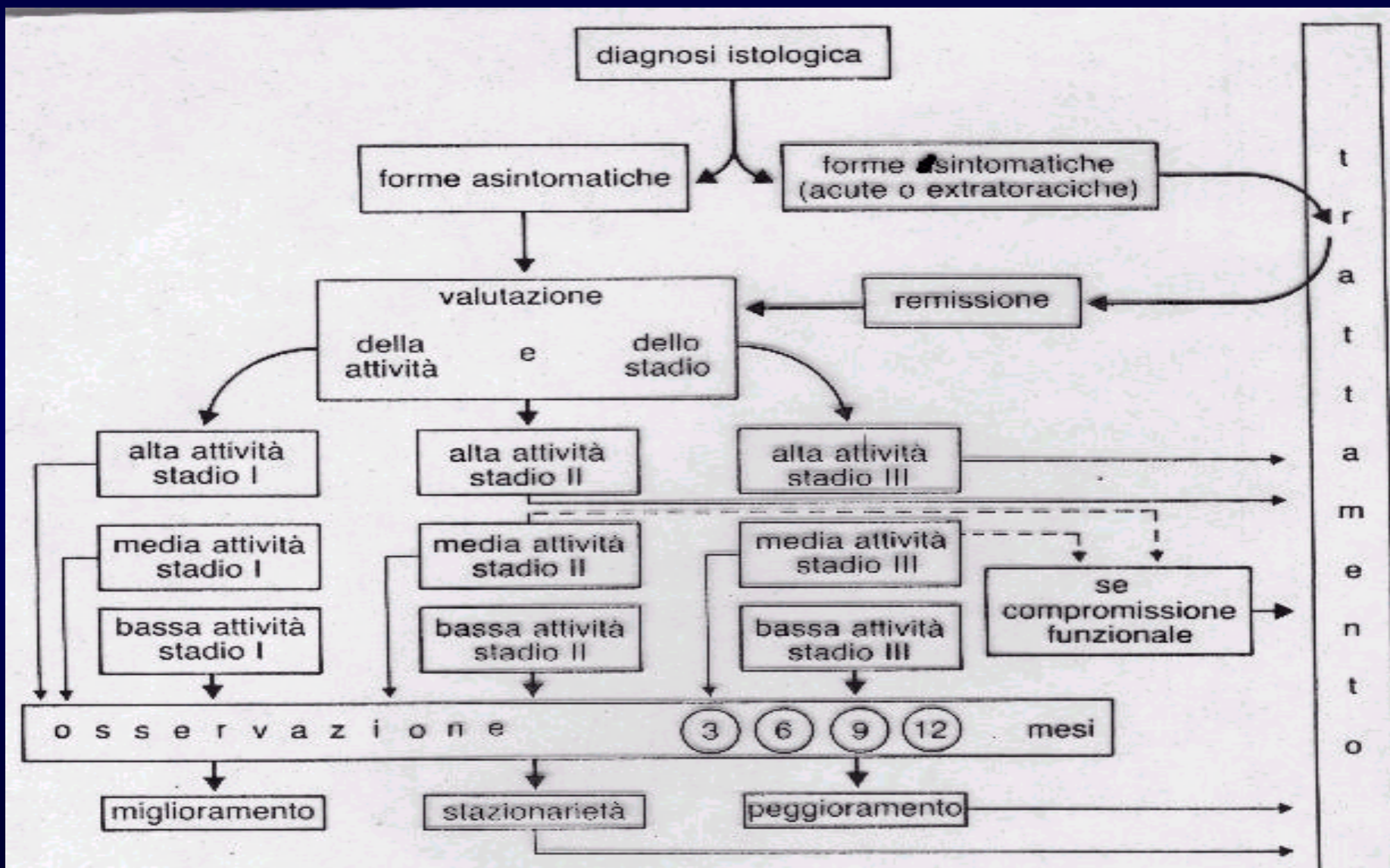
Tipo di indagine	stadio	attività alveolite	follow-up
Radiografia torace (TAC)	+	-	-
Funzione respiratoria	<u>+</u>	-	+ ^o
Dosaggio ACE	-	<u>+</u>	-
BAL	-	+	+
Scintigrafia Ga ⁶⁷	<u>+</u>	+	+

^o fase 2 e 3

Tabella CXVII - Criteri per definire l'intensità della alveolite.

Gradi di intensità della alveolite	BAL	⁶⁷ Gallio
Alta	+	+
Intermedia	±	±
Bassa	-	-

Flow-chart monitoraggio e terapia della sarcoidosi



Diagnosi differenziale di alcune granulomatosi polmonari (1)

	Sarcoidosi	TBC	AAE
Età	20-40	tutte	adulti lav.
Sesso (M:F)	1:1	1:1	2:1
<i>Sintomi</i>			
febbre	rara	frequente	frequente
perdita peso	rara	frequente	rara
eritema nodoso	frequente	raro	assente
broncospasmo	rara	raro	frequente
splenomegalia	rara	rara	rara
<i>Rx torace (TAC)</i>			
adenopatia ilare	bilaterale parailare	unilaterale apice	rara
fibrosi parenchimale	bilaterale	mono o bilaterale	diffusa
ulcerazione polmonare	rara	frequente	assente

Diagnosi differenziale in alcune granulomatosi polmonari (2)

	Sarcoidosi	TBC	AAE
<i>Interessamento altri organi</i>			
cute, occhi, parotide	frequente	raro	raro
pleura, peritoneo, pericardio	raro	frequente	raro
<i>Dati sierologici</i>			
test tuberculinico	negativo	positivo	negativo
test di Kveim-Siltzbach	positivo	negativo	negativo
ACE	elevato	basso	basso
ipergammaglobulinemia	isolata	associata	rara
ipercalcemia - ipercalciuria	frequente	rara	rara
<i>Risposta alla terapia</i>			
steroidi	positiva	negativa	positiva
antibiotica	negativa	positiva	negativa
immunodepressiva	incerta	negativa	negativa

Tabella CXXI - *Principali parametri utili per la diagnosi differenziale di alcune granulomatosi polmonari.*

	Istiocitosi X	Granulomatosi di Wegener	Sindrome di Churg-Strauss	Sarcoidosi
Prevalenza del sesso	M	M	F	F
Decade di incidenza	30	50	40-50	30-40
Presentazione	sintomi respiratori	sinusite rinorrea epistassi	bronchite, asma polmonite	casuale o lievi sintomi respiratori
Alterazioni Rx torace	+	++	+	+
Adenopatia ilare	-	-	-	+
Alterazioni renali	-	glomerulonefriti	-	nefrocalcinosi
Lesioni oculari	-	+	-	+
Sintomatologia riferibile ad allergia	-	±	-	-
Lesioni cutanee	-	+	+	+
Lesioni SNC	-	+	±	±
Lesioni cardiache	-	+	-	±
Es. di laboratorio		↑ VES ed iper-I-gA	cosinofilia ed iper-IgE	↑ ACE
Entità della granulomatosi	±	±	±	±
Vasculite	-	++	+	-
Fenomeni necrotici	+	++	+	-
Reperti tipici	corpi X nei macrofagi*	-	-	Kveim-test
Terapia	methotrexate e steroidi	ciclofosfamide	ciclofosfamide e steroidi	steroidi
Prognosi	infausta	infausta	infausta	generalmente buona

+ + rilevante; + presente; ± raro; - assente

* evidenziabili anche nelle cellule ottenute dal broncolavaggio