

Linfoadenopatie ascellari monolaterali da granulomi di tipo sarcoidosico: malattia granulomatosa idiopatica o sarcoidosi? Caso clinico

L. IZZO, P. DI CELLO, P. MELONI, M. CAPUTO, P. IZZO, U. COSTI, G. DE TOMA,
L. BASSO, A. BOLOGNESE, D. PIETRASANTA

RIASSUNTO: Linfoadenopatie ascellari monolaterali da granulomi di tipo sarcoidosico: malattia granulomatosa idiopatica o sarcoidosi? Caso clinico.

L. IZZO, P. DI CELLO, P. MELONI, M. CAPUTO, P. IZZO, U. COSTI, G. DE TOMA, L. BASSO, A. BOLOGNESE, D. PIETRASANTA

La presenza di granulomi di tipo sarcoidosico nei linfonodi periferici, in assenza di altre alterazioni cliniche e/o radiologiche suggestive, non è di per sé sufficiente a porre diagnosi di sarcoidosi. Per definizione, infatti, la sarcoidosi è una malattia sistemica e per una diagnosi certa è pertanto necessario dimostrare il coinvolgimento di due o più organi che però può rendersi evidente a distanza di anni dall'esordio della malattia, ponendo così il medico di fronte a un difficile quesito diagnostico.

In assenza di altre localizzazioni di malattia, viene posta diagnosi di "malattia granulomatosa idiopatica" dei linfonodi periferici. I pazienti vanno comunque sottoposti ad un accurato follow-up a lungo termine per evidenziare eventuali variazioni del quadro clinico-strumentale, che rendano certa la diagnosi.

Prendendo spunto da un caso di malattia granulomatosa idiopatica a localizzazione ascellare monolaterale, gli Autori effettuano una revisione della letteratura sulla sarcoidosi e sulla presentazione extrapulmonare della malattia, evidenziando come questa vada tenuta presente nella diagnostica differenziale delle linfoadenopatie.

SUMMARY: Monolateral adenopathy of the axilla due to sarcoid-type granulomata: idiopathic granulomatous disease or sarcoidosis? A case report.

L. IZZO, P. DI CELLO, P. MELONI, M. CAPUTO, P. IZZO, U. COSTI, G. DE TOMA, L. BASSO, A. BOLOGNESE, D. PIETRASANTA

The presence of sarcoid-type granulomata in peripheral lymph nodes, with no evidence of other typical lesions, doesn't allow to diagnose sarcoidosis. In fact, sarcoidosis is a systemic disease and two or more organs must be affected to reach a definitive diagnosis. However this involvement could happen even several years later, thus making a correct diagnosis really difficult.

In the absence of other organ involvement, an "idiopathic granulomatous disease" of peripheral lymph nodes is identified. Patients must anyway undergo a careful, long-term follow-up in order to detect clinical or radiologic variations that may confirm a diagnosis of sarcoidosis.

After presenting a case-report of monolateral adenopathy of the axilla as an idiopathic granulomatous disease, the Authors review the international literature about sarcoidosis and its extra-pulmonary presentation, underlining the importance of considering sarcoidosis among possible diagnosis when peripheral adenopathies occur.

KEY WORDS: Sarcoidosi - Ascella - Linfonodi.
Sarcoidosis - Axilla - Lymph nodes.

Introduzione

Sebbene colpisca prevalentemente i polmoni ed i linfonodi ilari, la sarcoidosi può virtualmente interessare qualsiasi organo o apparato. Tale coinvolgimento può presentarsi in associazione alle lesioni polmonari ed ilari, patognomoniche della malattia, ovvero rappresentarne la localizzazione d'esordio; in tal caso, i linfo-

nodi periferici costituiscono la sede di presentazione extra-polmonare più frequente.

La presenza di granulomi di tipo sarcoidosico nei linfonodi periferici, in assenza di altre alterazioni cliniche e/o radiologiche suggestive di sarcoidosi, pone il medico di fronte ad un difficile quesito diagnostico: sarcoidosi o malattia granulomatosa idiopatica?

Caso clinico

A.J., sesso femminile, 61 anni, brasiliana. In anamnesi non riferite patologie di rilievo. A seguito di ecografia mammaria e mam-

mografia, eseguite per controllo routinario, si evidenziavano "a livello del cavo ascellare sinistro, diverse grossolane formazioni ovalari ipoecogene disomogenee, a margini regolari, di verosimile origine linfonodale". Una radiografia del torace, eseguita contestualmente, non mostrava linfoadenopatie mediastiniche né alterazioni pleuro-parenchimali degne di nota. Pertanto, nel sospetto di un'origine neoplastica della linfoadenopatia, la paziente veniva ricoverata presso il nostro Reparto per eseguire gli accertamenti del caso compresa una biopsia escissionale dei linfonodi ascellari.

Alla valutazione anamnestica non venivano evidenziati altri segni o sintomi di rilievo. All'esame obiettivo si apprezzava una tumefazione di consistenza duro-elastica, ipomobile, non dolente né dolorabile, a livello del cavo ascellare sinistro. Gli esami ematici mostravano come unica alterazione di rilievo una modica linfoenia. Nei giorni precedenti l'intervento venivano inoltre eseguite Rx torace, negativa, e TC toracica ed addominale, che come unico reperto significativo dimostrava nell'ascella "numerose linfoadenopatie, almeno 8-9, a morfologia rotondeggiante-ovoidale, apparentemente ben clivate tra loro, di densità solida omogenea, vascolarizzate, di dimensioni comprese tra 2 e 4,5 cm circa, estese fino al limite della regione sottoclaveare".

La paziente veniva quindi sottoposta a linfoadenectomia ascellare sinistra di I, II e III livello. L'esame istologico sul pezzo operatorio permetteva di porre diagnosi di "linfoadenite granulomatosa gigantocellulare di tipo sarcoidosico".

Dopo l'intervento, la paziente è stata sottoposta ad un accurato follow-up che dura tutt'ora. A distanza di 14 mesi non si sono verificate nuove manifestazioni di malattia ed all'esame radiologico del torace non sono comparse alterazioni suggestive di sarcoidosi.

Discussione

La sarcoidosi è una malattia granulomatosa cronica sistemica ad eziologia ignota, caratterizzata dalla formazione negli organi colpiti di granulomi non caseosi (1). Per porre diagnosi di sarcoidosi sono solitamente richiesti tre requisiti fondamentali: la dimostrazione istologica delle lesioni granulomatose, l'esclusione di una causa conosciuta per tali lesioni e l'evidenza clinica/istologica del coinvolgimento di due o più organi (1, 2).

Sebbene possa manifestarsi in individui di entrambi i sessi e di tutte le età, la malattia colpisce prevalentemente le donne tra i 20 ed i 40 anni (2-4). Può assumere un decorso acuto, ma nella maggior parte dei casi ha andamento cronico ad evoluzione benigna, non di rado con remissione spontanea (1, 2, 5). Le modalità di presentazione sono estremamente variabili, potendo spaziare dalle anomalie radiologiche incidentali in pazienti altrimenti asintomatici a quadri di insufficienza multi-organo progressiva in una minoranza dei casi (1, 2, 6, 7). Il bersaglio principale della malattia è rappresentato dai polmoni e dai linfonodi ilari, coinvolti in circa il 90% dei pazienti (6), ma molto comuni sono anche le localizzazioni linfonodali, oculari (uveiti), cutanee (lupus pernio, eritema nodoso) (8, 9). L'impatto clinico, com'è facilmente intuibile, è direttamente correlato alla localizzazione, all'estensione della lesione granulomatosa e alla compromissione funzionale degli organi vitali. Non di rado la malattia

viene scoperta casualmente, grazie ad una radiografia del torace eseguito per altri motivi (2, 4, 5). Un certo numero di pazienti presenta comunque sintomi sistemici, quali astenia, anoressia, perdita di peso, febbre; frequenti sono anche dispnea, tosse e toracodinia. Sintomi, questi, abbastanza aspecifici, il che spiega come spesso vengano trascurati dagli stessi pazienti o dai medici di base (2). Modalità di presentazione suggestive di sarcoidosi sono la sindrome di Löfgren (eritema nodoso, poliartralgie, linfoadenopatia ilare bilaterale) e la sindrome di Heerfordt-Waldenström (febbre, tumefazione delle parotidi, uveite anteriore e paralisi del nervo facciale) (1).

Nella maggior parte dei pazienti, la sarcoidosi ha un debutto polmonare, con sintomi respiratori o segni radiologici; trattandosi di una malattia sistemica, però, può virtualmente colpire qualsiasi organo o apparato, e in una certa percentuale di casi può esordire con manifestazioni extrapolmonari (8-13). Questa percentuale varia nelle diverse casistiche tra il 7 e il 36%, anche in base alla popolazione esaminata ed al tipo di studio effettuato (8, 9, 11, 12, 14). Infatti, in un centro di riferimento per la sarcoidosi è sicuramente più facile imbattersi in forme a presentazione extra-polmonare, più difficili da diagnosticare e spesso più severe delle forme classiche; analogamente, in un reparto di dermatologia od oculistica l'incidenza di sarcoidosi organo-specifica sarà sicuramente maggiore di quella riscontrata in reparti di medicina interna, e così via (9).

Gli organi più frequentemente sede di presentazione extra-polmonare sono indubbiamente i linfonodi periferici e la cute (8, 9, 14, 15). Modalità di presentazione meno frequenti sono la calcolosi renale, le uveiti, le lesioni neurologiche od epatiche (8, 9, 12, 14). La linfoadenopatia, in particolare, si riscontra generalmente a carico dei linfonodi retronucali o latero-cervicali; meno comunemente può colpire i linfonodi ascellari o inguinali, o manifestarsi contemporaneamente in sedi multiple (15). Il coinvolgimento linfonodale è in genere asintomatico, e non di rado il paziente ne comunica la presenza a distanza di mesi o anni, durante una visita medica effettuata per l'insorgere di altri disturbi (problemi respiratori, coliche renali).

Come detto, la dimostrazione del coinvolgimento di più di un organo rappresenta una delle tre "conditiones sine quibus non" per porre diagnosi certa di sarcoidosi. Da ciò si intuisce come la presenza di granulomi di tipo sarcoidosico nei soli linfonodi periferici non sia, di per sé, sufficiente a porre diagnosi di sarcoidosi. Pazienti con simili quadri clinici vanno in realtà sottoposti ad un lungo ed accurato follow-up, che può confermare o meno una diagnosi di sarcoidosi anche dopo diversi anni. Tale follow-up prevede in genere radiografie seriate del torace e, in base al quadro clinico, esami TC, test di funzionalità polmonare, lavaggio bronco-alveo-

lare (BAL), scintigrafia total body con ^{67}Ga , esami ematici (emocromo, dosaggio dell'acetilcolinesterasi, assetto epatico,...). Questi esami andrebbero effettuati ad intervalli di 2-4 mesi, per un periodo di tempo che, in alcuni casi, può anche superare il decennio (15)!

Secondo Rizzato e Montemurro, i casi di linfadenopatia su base granulomatosa non associati al coinvolgimento di altri organi andrebbero, in realtà, classificati come "malattia granulomatosa idiopatica (MGI) dei linfonodi periferici" (15). Una diagnosi certa di sarcoidosi può invece essere formulata allorché alla prima manifestazione extra-polmonare di malattia fa seguito, dopo un intervallo di tempo indefinito, la comparsa di anomalie radiologiche suggestive e/o la dimostrazione di lesioni sarcoidosiche in altri organi o apparati.

Due sono le peculiarità del caso da noi presentato: l'età della paziente, nettamente superiore a quella media riconosciuta di insorgenza della malattia (3), e soprattutto la localizzazione; come si è detto, la presentazione extra-polmonare nei linfonodi periferici è relativamente comune (circa l'8-12% di tutti i casi di sarcoidosi) (9, 14, 15) ma si riscontra prevalentemente a carico dei linfonodi retronucali e latero-cervicali. Il riscontro isolato della malattia nei linfonodi ascellari, per di più monolateralmente, è un evento raramente riportato in letteratura.

La totale assenza, a distanza di oltre un anno dalla diagnosi, di altri segni o sintomi suggestivi, ivi incluse le manifestazioni radiologiche di malattia dei pol-

moni e dei linfonodi dell'ilo, impedisce di formulare diagnosi di sarcoidosi; pertanto, allo stato attuale e fino all'eventuale dimostrazione del coinvolgimento di altri organi, la nostra paziente rientra nel novero dei casi di MGI dei linfonodi periferici. La paziente continua ovviamente ad essere sottoposta ad un follow-up accurato, al fine di identificare eventuali nuove localizzazioni di malattia che portino ad una diagnosi definitiva di sarcoidosi.

Conclusioni

La presenza di granulomi di tipo sarcoidosico nei linfonodi periferici non prevede automaticamente la diagnosi di sarcoidosi: per formularla è infatti necessario che ad essere colpiti siano almeno due organi o tessuti differenti; in caso contrario, la patologia va classificata come "malattia granulomatosa idiopatica dei linfonodi periferici" fino alla comparsa di nuovi elementi. Dal momento, però, che queste variazioni possono verificarsi anche a distanza di decenni dall'esordio della malattia, i pazienti vanno sottoposti ad un lungo ed accurato follow-up.

Va inoltre sottolineato come, nel caso di una linfadenopatia periferica non altrimenti spiegabile, occorra considerare anche la sarcoidosi tra le possibili diagnosi differenziali, essendo così possibile una diagnosi precoce e, conseguentemente, un miglioramento della prognosi.

Bibliografia

1. Hunninghake GW, et al. Statement on sarcoidosis (the Joint Statement of the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:736-755.
2. Judson MA, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003;123:406-12.
3. Lenner R, et al. Sarcoidosis presenting in patients older than 50 years. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:143-47.
4. Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiol Rev* 1983; 5:124-156.
5. Newman L, et al. Sarcoidosis. *New Engl J Med* 1997;336:1226-34.
6. Giacomelli, L et al. Sarcoidosi linfoidale a localizzazione ascellare. *Minerva Chir* 1991;46:495-9.
7. Gottlieb JE, et al. Outcome in sarcoidosis. *Chest* 1997; 111:623-631.
8. Rizzato G. Extrapulmonary presentation of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:295-7.
9. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration* 2005; 72:3-6.
10. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration* 2004; 71:209-13.
11. Mangino D, Stover DE. Sarcoidosis presenting as metastatic bony disease. A case-report and review of the literature on vertebral body sarcoidosis. *Respiration* 2004; 71:292-94.
12. Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50:555-59.
13. Chappel A, et al. Sarcoidosis: a long-term follow-up study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:167-73.
14. Rizzato G, et al. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-years-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21:119-26.
15. Rizzato G, Montemurro L. The clinical spectrum of the sarcoid peripheral lymph node. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:71-80.