

SARCOIDOSI E OSSO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria a eziologia ignota, che esordisce più frequentemente tra i 20 e i 40 anni, con un interessamento prevalentemente **polmonare**. È relativamente rara ma diffusa in tutto il mondo: in Europa ha incidenza di 5-40 casi ogni 100.000 abitanti/anno, con maggior prevalenza nei paesi scandinavi. Altri organi potenziale bersaglio della malattia sono **cute** (eritema nodoso), **occhio** (uveite), più raramente **osso** e **regione ipotalamo-ipofisaria**.

Effetti scheletrici della sarcoidosi

Possono essere diretti o indiretti. Gli **effetti scheletrici diretti** dipendono dalla possibile rara localizzazione ossea della malattia: sono **lesioni ossee infiltrative** che causano riassorbimento osseo, maggiormente localizzate a livello delle ossa delle mani, dei piedi e delle vertebre; solo la **biopsia ossea** permette una diagnosi certa, tuttavia l'**imaging** (TAC, RMN, PET, scintigrafia con gallio) e il dosaggio della **fosfatasi alcalina** (normale) sono elementi a favore.

Gli **effetti scheletrici indiretti** dipendono dall'**attivazione della 1- α -idrossilasi** nei macrofagi alveolari da parte di citochine infiammatorie (interferone- γ , TNF- α , IL-1, IL-2) con **umentata conversione della 25OH-D3 in 1,25OH-D3** (produzione di calcitriolo svincolata dai meccanismi di *feed-back* e indipendente dall'azione del PTH). Le conseguenze sono:

1. ipercalcemia (5-10% dei casi),
2. ipercalciuria (40-60% dei casi) con possibile nefrocalcinosi/nefrolitiasi (10% dei casi),
3. osteopenia/osteoporosi (40-55% dei casi).

La sarcoidosi è una delle poche condizioni patologiche in cui riveste un ruolo il dosaggio della 1,25OH-D3 in qualità di marcatore di malattia.

Nel caso della rara localizzazione granulomatosa a livello della regione ipotalamo-ipofisaria, il deficit acquisito di GH (GHD) e l'ipogonadismo ipogonadotropo possono essere fattori concomitanti di fragilità ossea (1,2).

Sarcoidosi e osteoporosi

La patologia osteoporotica presente nei pazienti con sarcoidosi può essere fondamentalmente di 2 tipi: osteopenia/osteoporosi (ad elevato *turn-over*) **indotta dalla malattia** (fattori stimolanti gli osteoclasti da parte dei macrofagi attivati, stimolazione diretta degli osteoclasti da parte del calcitriolo) e osteopenia/osteoporosi **da glucocorticoidi** (da ridotta neoformazione) che rappresentano uno dei maggiori presidi terapeutici (1,2). Studi clinici hanno dimostrato come i pazienti affetti da sarcoidosi abbiano un **umentato rischio fratturativo, indipendente dai valori di densità minerale ossea** (4).

Sarcoidosi e ipercalcemia

L'ipercalcemia presente nel 5-10% dei pazienti affetti da sarcoidosi è direttamente riconducibile agli **umentati valori di 1,25OHD3** e si associa a **valori di PTH normali/bassi**. Più raramente la malattia può associarsi a **iperparatiroidismo primitivo**, in altri casi è presente un'**umentata sintesi a livello granulomatoso di PTH-rp**, indotta dalle citochine infiammatorie, con conseguente aumentata attività 1-alfa-idrossilasica a livello granulomatoso (1,2).

Valutazione osteo-metabolica

La valutazione basale del paziente con sarcoidosi prevede:

1. **esami del metabolismo fosfo-calcico** (calcemia, calciuria, 25OHD3 e 1-25OHD3),
2. **densitometria lombare e femorale**,
3. eventuale **morfometria vertebrale**.

Sono considerati fattori di rischio fratturativo la malattia attiva, la terapia steroidea *long-term*, un basso valore di testosterone totale, l'abuso di alcol, la sedentarietà e la post-menopausa (1,2).



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

Terapia di ipercalcemia e ipercalcemia

Ipercalcemia: dipende dall'entità dei valori di calcemia (corretta per albumina):

- < 12 mg/dL: solo *follow-up*;
- compresa fra 12 e 14 mg/dL: terapia steroidea (prednisone 40 mg/die per 1 settimana, poi 20 mg/die per 1-2 settimane, poi mantenimento con 10 mg/die o a giorni alterni). La terapia steroidea può determinare o esacerbare l'ipercalcemia: è raccomandato il monitoraggio della calciuria e la terapia con tiazidico per valori di calciuria > 400 mg/24ore; in caso di recidiva in corso di terapia steroidea oppure in presenza di comorbidità come osteopenia e diabete mellito (controindicazioni allo steroide) si possono prendere in considerazione terapie di II livello (idrossiclorochina, ketoconazolo, metotrexate, azatioprina) e di III livello (anti-TNF).
- > 14 mg/dL: idratazione forzata ev.

Ipercalciuria: prevede:

1. abbondante idratazione > 2 L/die;
2. ridotto introito cibi ricchi in vitamina D (salmone, sardine, funghi, formaggio);
3. ridotta esposizione alla luce solare;
4. dieta normo-calcica (la dieta ipocalcica attraverso un aumentato assorbimento intestinale di ossalato determina iperossaluria e quindi maggiore predisposizione alla calcolosi renale).
5. In presenza di ipercalcemia e calcoli renali, in assenza di indicazione alla terapia steroidea, è indicata terapia con tiazidico e alcali del potassio e del magnesio (l'ipercalcemia isolata NON è indicazione allo steroide)(3).

Terapia dell'osteoporosi

Non esistono linee guida ufficiali ma solo raccomandazioni.

Nel caso di **osteoporosi indotta dalla malattia** (paziente non in terapia steroidea):

1. i **supplementi di calcio** sono **controindicati** per il rischio di ipercalcemia/ipercalcemia;
2. la **supplementazione con colecalciferolo** (a basso dosaggio: 400 IU/die) è ammessa da alcuni autori solo in **assenza di ipercalcemia/ipercalcemia** e solo in **presenza di un basso valore di 1,25OHD3** (in caso di basso valore di 25OHD3 e normale valore di 1,25OHD3 è sconsigliata la supplementazione);
3. terapia anti-riassorbitiva con **bisfosfonato** (alendronato, risedronato)(3).

Nel caso della **GIOP** (osteoporosi indotta da glucocorticoidi), la **supplementazione con calcio e colecalciferolo non è controindicata in assoluto**, in quanto in genere la somministrazione di calcio e vitamina D non determina ipercalcemia e ipercalcemia (5); la terapia con **bisfosfonato** segue le linee guida della GIOP (6).

Per i pazienti in cui la malattia ha già determinato una condizione di **insufficienza renale cronica** (eGFR < 60 mL/min/1.73m²) la terapia segue le linee guida sul trattamento del CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*) (7).

Se presenti **GHD e/o ipogonadismo**, valutare la **terapia ormonale sostitutiva**.

Bibliografia

1. Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med* [2010, 31: 474-84](#).
2. Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Ox)* [2000, 39: 707-13](#).
3. Sweiss NJ, Lower EE, Korsten P, et al. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep* [2011, 13: 265-72](#).
4. Heijckmann AC, Drent M, Dumitrescu B, et al. Progressive vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4-year follow-up study. *Osteoporos Int* [2008, 19: 839-47](#).
5. Adler RA, Funkhouser HL, Petkov VI, Berger MM. Glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with sarcoidosis. *Am J Med Sci* [2003, 325: 1-6](#).
6. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al; Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* [2012, 23: 2257-76](#).
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* [2009, 76 Suppl: S1-130](#).