

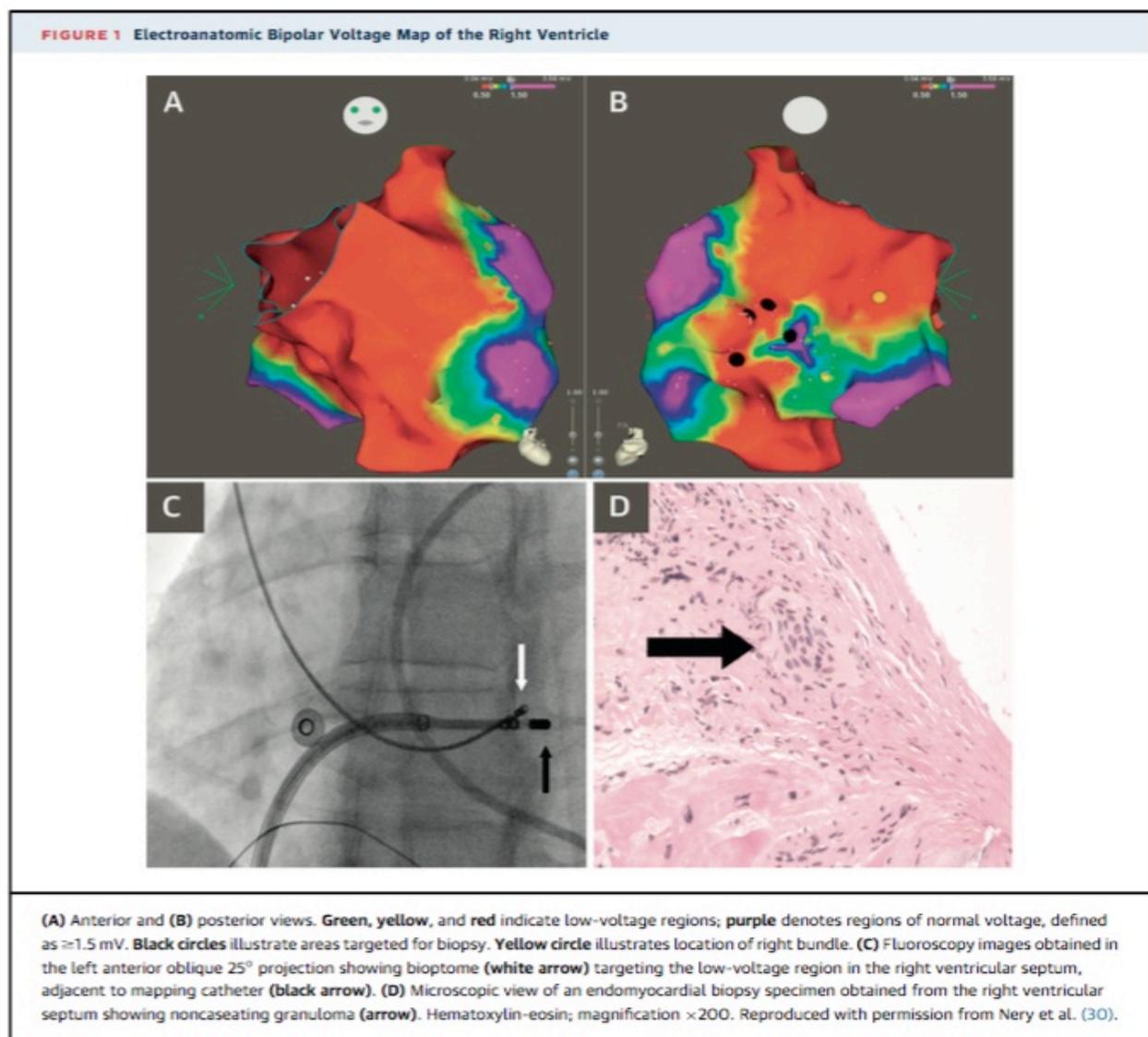
# SARCOIDOSI CARDIACA

## (11 ottobre 2016)

In circa il 5% dei pazienti con sarcoidosi si ha un coinvolgimento cardiaco clinicamente manifesto. Le tre manifestazioni cliniche principali della sarcoidosi cardiaca (SaC) sono: anomalie della conduzione, aritmie ventricolari e scompenso cardiaco. Si stima che dal 20 al 25% dei pazienti con sarcoidosi polmonare/sistemica abbiano un coinvolgimento cardiaco asintomatico (patologia clinicamente silente). Nel 2014 sono state pubblicate le prime linee-guida internazionali per la diagnosi e il trattamento della SaC. Nei pazienti con SaC clinicamente manifesta, il grado di disfunzione ventricolare sembra costituire il più importante predittore di prognosi. I lavori pubblicati finora non sono concordi nel descrivere la prognosi dei pazienti con SaC clinicamente silente. Nonostante i dati a nostra disposizione siano limitati, per il trattamento della SaC clinicamente manifesta è stata evocata la terapia immunosoppressiva (primariamente con corticosteroidi). Nei pazienti con la patologia clinicamente manifesta, viene spesso raccomandato il trattamento con dispositivi cardiaci impiantabili, primariamente defibrillatore.

### Introduzione

La sarcoidosi è una patologia granulomatosa multisistemica di eziologia incerta. Le evidenze finora disponibili suggeriscono che essa è causata da una risposta immunologica a un trigger antigenico non identificato, in individui geneticamente suscettibili (1). I granulomi non caseosi costituiscono la caratteristica istopatologica diagnostica della sarcoidosi (**Figura 1**)



In oltre il 90% dei pazienti sono colpiti i polmoni, ma questa patologia può coinvolgere anche cuore, fegato, milza, cute, occhi, ghiandola parotide e altri organi e tessuti. La maggior parte dei casi di sarcoidosi (70%) riguarda pazienti di età compresa fra 25 e 60 anni di età (2,3), mentre si tratta di una patologia rara nelle fasce di età < 15 o >70 anni (4). La sarcoidosi è una patologia diffusa in tutto il mondo, con una prevalenza compresa fra 4,7 e 64 casi su 100.000; i tassi più elevati della malattia si osservano nei nordeuropei e negli afroamericani, soprattutto fra le donne (2,3).

**L'aggregazione familiare dei casi indica una forte connotazione genetica nella sarcoidosi** (5). Gli studi di correlazione genetica suggeriscono che i geni i quali influiscono sulla presentazione clinica della sarcoidosi sono con ogni probabilità differenti rispetto ai geni i quali modulano la suscettibilità alla patologia (6). Sono state descritte associazioni con HLA DQB\*0601 (7) e con l'allele TNFA2 del fattore di necrosi tumorale (8) in paziente giapponesi con sarcoidosi cardiaca (SaC). Resta ancora molto da chiarire circa le interazioni genetica/ambiente nella sarcoidosi in generale e in relazione al fenotipo della patologia (per es., predilezione di un dato organo).

Un **coinvolgimento cardiaco clinicamente manifesto si verifica in circa il 5% dei pazienti con sarcoidosi**. Inoltre, molti pazienti con sarcoidosi polmonare/sistemica presentano un coinvolgimento cardiaco asintomatico (malattia clinicamente silente). Tale dato è emerso per la prima volta da studi autoptici, che hanno stimato la prevalenza di un coinvolgimento cardiaco nella misura del 25% di tutti i pazienti con sarcoidosi (9,10). Questi rilievi autoptici sono in linea con quanto emerso da studi eseguiti utilizzando la tecnologia della risonanza magnetica cardiovascolare (RMC) con impregnazione tardiva di gadolinio (*late gadolinium enhanced* [LGE]) (**Tabella 1**).

Location (Ref. #)	Year	N	% With CS	Test	FU (Months)	Cardiac Events
France (74)	2002	31	54.9	CMR	3	0%
France (72)	2003	50	14.0	CMR	10	0%
Holland (73)	2005	82	3.7	Mostly CMR	19	0%
United States (24)	2008	62	38.7	PET or CMR	24	0%
Japan (25)	2014	61	13.0	CMR	50	0%
Germany (28)	2016	188	15.4	CMR	No FU	
United States (42)*	2011	152	19.0	CMR	No FU	
United States (27)	2009	81	25.9	CMR	21	4 of 21 cardiac deaths in LGE <sup>+</sup> group (26%)
Germany (43)	2013	155	25.5	CMR	31	11 of 39 in LGE <sup>+</sup> group (28.2%) had primary endpoint†
United States (44)*	2016	205	20.0	CMR	36	Rate of death/VT per year was >20× higher than LGE (4.9% vs. 0.2%; p < 0.01)

\*Likely significant overlap in cohorts. †Primary endpoints were 3 deaths, 4 aborted sudden deaths, and 4 appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachycardia.  
 CMR = magnetic resonance imaging; FU = follow-up; LGE = late gadolinium enhancement; PET = positron emission tomography; VT = ventricular tachycardia.

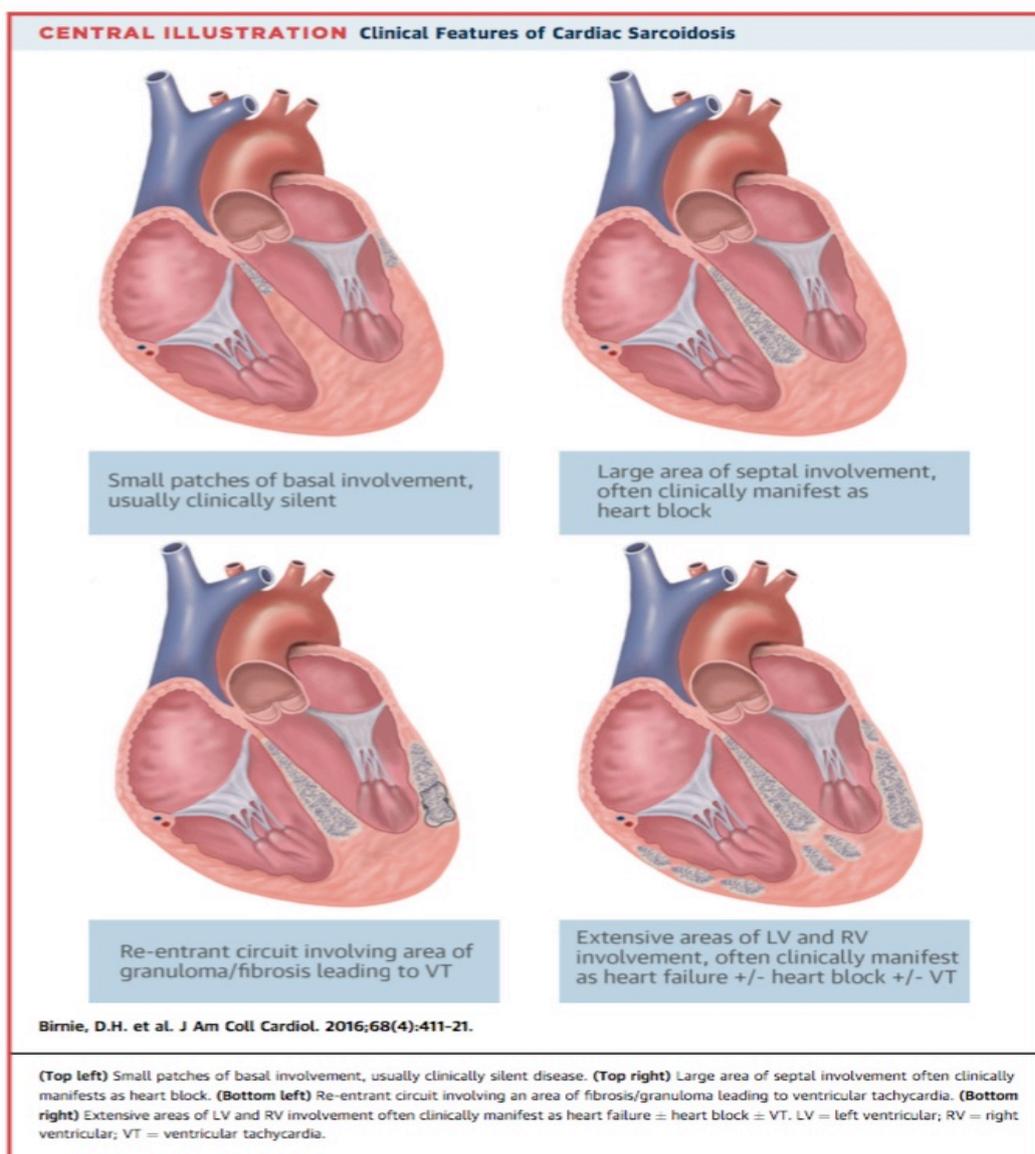
Studi recenti indicano un aumento della prevalenza della SaC. Tuttavia, il dato sembra dovuto a un miglioramento delle metodiche di diagnostica per immagini e/o a valutazioni più approfondite, piuttosto che a un reale incremento della frequenza di tale patologia. In Finlandia, il tasso di diagnosi di SaC è aumentato di oltre 20 volte dal 1988 al 2012 (11). Negli Stati Uniti, l'incidenza di pazienti sottoposti al trapianto cardiaco in cui l'eziologia della cardiomiopatia era la SaC è aumentata dallo 0,1% (da 1994 a 1997) allo 0,5% (da 2010 a 2014) (12).

Esiste sempre maggiore consapevolezza del fatto che la SaC possa costituire la prima manifestazione della sarcoidosi in ogni organo. Fra il 16 e il 35% dei pazienti che si presentano con un blocco atrioventricolare (BAV) completo (età < 60 anni) (13,14) o una tachicardia ventricolare

(TV) di eziologia ignota (15,16) ha una SaC non diagnosticata in precedenza come eziologia sottostante. Inoltre, la SaC come causa sottostante di uno scompenso cardiaco passa spesso misconosciuta; per esempio, biopsie del ventricolo sinistro (VS) eseguite contestualmente all'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra hanno individuato una SaC non diagnosticata in precedenza in 6 pazienti su 177 (3,4%) (17). Roberts et al. (18) hanno esaminato cuori espantati e 10 soggetti su 346 (3%) avevano una SaC non diagnosticata. Inoltre, la SaC può presentarsi con caratteristiche cliniche simili a quelle della cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (VD) (19).

### Manifestazioni cliniche

Le caratteristiche cliniche della SaC dipendono da sede, entità e attività della malattia. Le principali manifestazioni cliniche di questa patologia sono: anomalie della conduzione; aritmie ventricolari, fino alla morte improvvisa; scompenso cardiaco. Si tratta di pazienti che di solito sono fortemente sintomatici e il cui complesso sintomatologico dipende dalle modalità di presentazione della patologia. Inoltre, i sintomi cardiaci dominano solitamente su quelli extracardiaci, dal momento che i pazienti solitamente hanno solo un coinvolgimento polmonare di basso grado e nessun coinvolgimento di altri organi (14,15,20,21). Difatti, la maggior parte dei pazienti con una SaC clinicamente manifesta presenta una malattia extracardiaca minima e fino a un terzo di questi individui presenta una SaC isolata (14,15,20). I pazienti con una SaC clinicamente silente possono presentare un dolore toracico aspecifico, dispnea e astenia, che sono solitamente dovuti a una patologia extracardiaca. Le manifestazioni della SaC sono riportate nell'**Illustrazione centrale**.



## Diagnosi

### Imaging del torace

La radiografia del torace viene eseguita al momento della presentazione clinica iniziale della sarcoidosi extracardiaca ed è anormale in una percentuale di pazienti compresa fra l'85 e il 95% (22). La TC ad alta risoluzione è più accurata rispetto alla radiografia del torace come guida alla diagnosi di sarcoidosi. Per esempio, Chung et al. (23) hanno studiato 44 pazienti con uveite con sarcoidosi documentata alla biopsia; la radiografia del torace era anormale in 22 (50%) casi e la TC ad alta risoluzione era anormale in 42 (95%) casi. Non abbiamo a disposizione dati di tal genere in pazienti con una probabile SaC. Di conseguenza, al momento non è chiaro se una TC ad alta risoluzione negativa sia sufficiente per escludere la SaC come potenziale spiegazione per determinate presentazioni cardiache.

### Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma (ECG) di solito è anormale nei pazienti con la malattia clinicamente manifesta. Le **anomalie includono diversi gradi di blocco di conduzione**, come per esempio un blocco di branca isolato e un blocco fascicolare. Il blocco di branca destro è decisamente più comune di quello sinistro in tutte le coorti di pazienti con SaC (24-29). Inoltre, possono aversi una frammentazione del complesso QRS, anomalie di ST-T, onde Q patologiche (pattern da pseudoinfarto) e (raramente) onde epsilon (30). Per contro, l'ECG è anormale solo in una percentuale di pazienti compresa fra il 3,2 e l'8,6% dei pazienti con SaC clinicamente silente (**Tabella 2**) (24,25,27,28).

	Any Abnormality	Complete RBBB	Partial RBBB	Complete LBBB	Partial LBBB	Fascicular Block	Q Waves
US (24)	4/62 (6.5%)	2	0	1	0	1	NR
Japan (25)	2/61 (3.2%)	2	0	0	0	0	0
Germany (28)	10/188 (5.3%)	3	3	0	1	NR	3
US (27)	7/81 (8.6%)	2	0	1	0	NR	3

LBBB = left bundle branch block; RBBB = right bundle branch block; NR = not reported.

### Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma è spesso anormale nella patologia clinicamente evidente, ma solitamente è normale nella SaC clinicamente silente (24). Le anomalie sono variabili e solitamente aspecifiche, sebbene un assottigliamento della parete ventricolare, soprattutto basale, possa costituire una caratteristica della SaC (31). Meno frequentemente, può aversi un aumento dello spessore delle pareti miocardiche, che simula una ipertrofia del VS, oppure mima una cardiomiopatia ipertrofica (32). Altre anomalie comprendono una disfunzione diastolica e sistolica del VS e/o del VD, isolate anomalie della cinetica regionale, un ispessimento del setto basale e aneurismi (33,34). Le anomalie della cinetica regionale hanno solitamente una distribuzione non coronarica. Innovative metodiche ecocardiografiche, come per esempio la valutazione dello stiramento, sono promettenti per la diagnosi precoce della SaC (35).

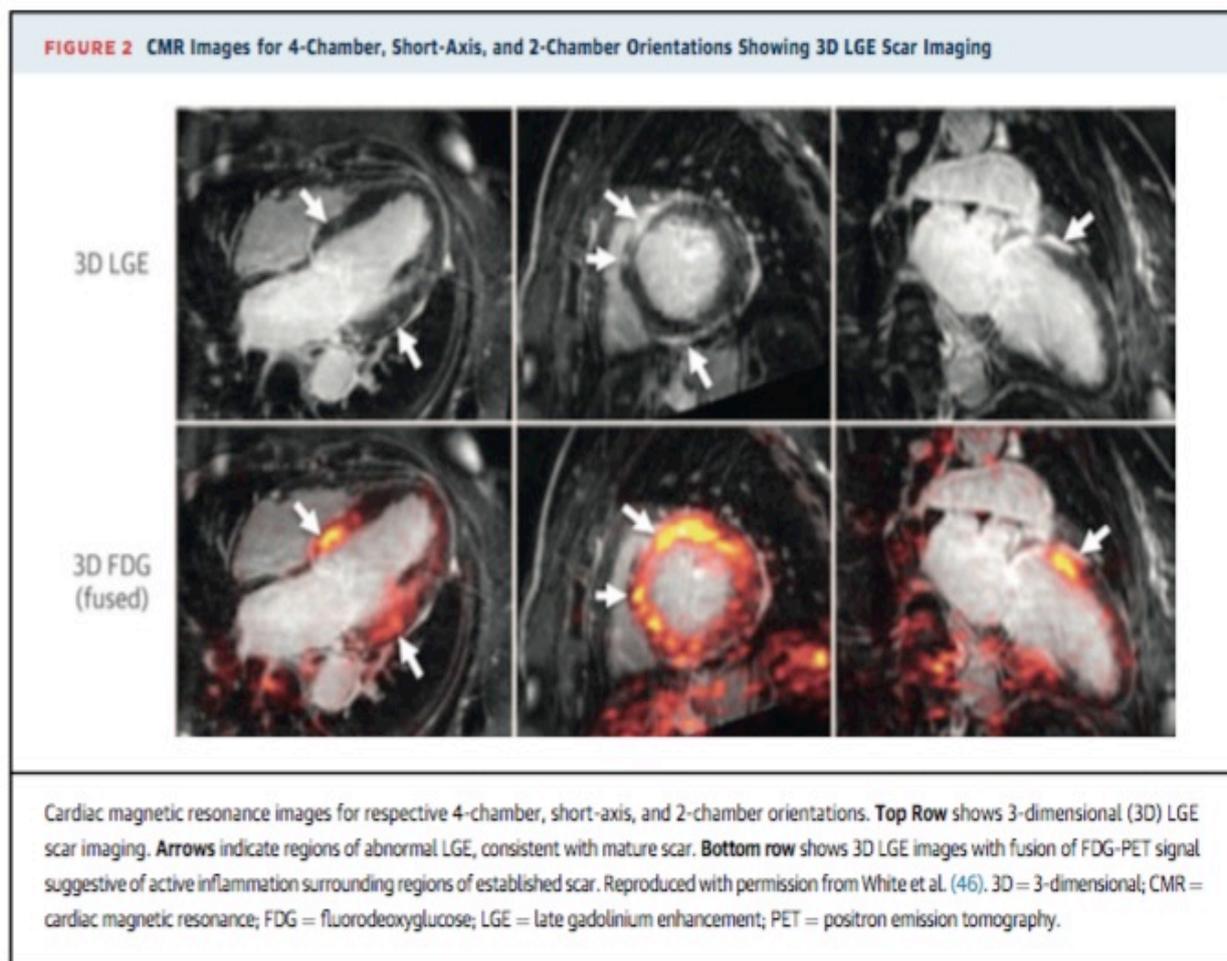
### Biomarcatori

I livelli di **enzima di conversione dell'angiotensina sono elevati nel 50% dei pazienti con la sarcoidosi**; tuttavia, i livelli sierici di di enzima di conversione dell'angiotensina non sono sensibili e specifici per la diagnosi e il trattamento della sarcoidosi (36). Di conseguenza, diversi studi si sono focalizzati sulla ricerca di nuovi biomarcatori per la valutazione dell'attività di questa patologia. I livelli di neopterin e, soprattutto, di recettore solubile per l'interleuchina 2 si sono dimostrati significativamente elevati nella malattia attiva (37). Kandolin et al. (38) hanno riportato elevati livelli di troponina ad alta sensibilità in 62 pazienti con SaC di nuova comparsa. La

troponina era elevata al momento della presentazione clinica in 33 pazienti e si normalizzava dopo 4 settimane di steroidi nel 67% dei casi (38). Sebbene siano promettenti, nessuno di questi biomarcatori è pronto per l'uso clinico.

### Imaging di RMC

Non esiste un pattern specifico di LGE alla RMC che sia diagnostico di SaC, sebbene si tratti solitamente di un interessamento a chiazze e multifocale, in cui viene risparmiato il confine dell'endocardio (39,40). L'LGE si osserva più frequentemente a livello dei segmenti basali, soprattutto del setto e della parete laterale e di solito negli strati mesocardico ed epicardico del miocardio (**Figura 2**) (27,41,42). Si può tuttavia avere un coinvolgimento transmurale e in alcuni casi può essere coinvolta anche la parete libera del VD (27).



La RMC viene sempre più utilizzata per la valutazione della SaC clinicamente silente, per la sua capacità di identificare aree limitate di danno miocardico, anche in soggetti con una preservata funzione sistolica del VSx (**Tabella 1**) (24,25,27,28,42-44). L'imaging in T2 della RMC può consentire l'individuazione di aree di infiammazione attiva, ma presenta alcune problematiche tecniche (45). E' stata sviluppata una tecnologia in grado di realizzare immagini di fusione di tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography* [PET]) e di RMC, che consentono la visualizzazione concomitante dei due stadi della patologia (cioè infiammazione e fibrosi/cicatrice) (**Figura 2**) (46).

### Imaging PET con fluorodesossiglucosio

Il fluorodesossiglucosio (FDG) è un analogo del glucosio utile per la differenziazione fra tessuto normale e lesioni infiammatorie attive, in cui i macrofagi proinfiammatori attivati presentano un più elevato tasso di attività metabolica e utilizzo di glucosio (47). Sebbene non ci siano singoli dati clinici che siano patognomonici per la diagnosi, pattern di captazione del FDG focali o focale-sudiffusi suggeriscono una SaC attiva (48,49). E' stato suggerito che la PET possa essere utile come marcatore dell'attività della patologia al fine di guidare la terapia della SaC. La PET con il FDG va eseguita presso centri di comprovata esperienza nei protocolli di imaging per la SaC (50). La

soppressione della fisiologica captazione del FDG nel muscolo cardiaco costituisce un fattore chiave per l'ottimizzazione dell'accuratezza diagnostica (51). Sono stati utilizzati diversi protocolli di preparazione e di imaging. Nel 2014, la Japanese Society of Nuclear Medicine ha pubblicato linee-guida di consenso (51) e sono in corso di stesura le linee-guida nordamericane.

### Biopsia endomiocardica

Nei pazienti con sarcoidosi extracardiaca, si procede in prima istanza alla biopsia linfonodale o polmonare, per il maggior potere diagnostico e il minor rischio procedurale. Nei casi in cui la biopsia extracardiaca sia negativa, può essere necessaria la biopsia endomiocardica a conferma della diagnosi. tuttavia, la biopsia endomiocardica ha una ridotta sensibilità, a causa della natura focale della patologia e rileva granulomi non caseosi in < 25% dei pazienti con SaC (52). Al fine di incrementarne la sensibilità, le attuali linee-guida di consenso raccomandano di eseguire procedure di biopsia endomiocardica guidate dal mappaggio elettroanatomico (**Figura 1**) (30,53) oppure da modalità di imaging quali PET o RMC (20) (50,54). Tali tecniche hanno aumentato il tasso di biopsie positive fino al 50% (20,53).

### Linee-guida di consenso per la diagnosi di SaC

Nel 2014, sono state pubblicate le prime linee-guida internazionali per la diagnosi di SaC, redatte da esperti del campo individuati dalla Heart Rhythm Society in collaborazione con diverse altre società scientifiche (**Tabella 3**) (50). Prima di questo documento, le uniche linee-guida per la diagnosi di SaC pubblicate erano i criteri del Japanese Ministry of Health and Welfare (55) e la serie di criteri diagnostici del National Institutes of Health's a Case Control Etiology of Sarcoidosis Study (56).

<b>TABLE 3 Expert Consensus Recommendations on Criteria for Diagnosis of CS</b>
<b>There Are 2 Pathways to a Diagnosis of CS</b>
<p><b>1. Histological diagnosis from myocardial tissue</b></p> <p>CS is diagnosed in the presence of noncaseating granuloma on histological examination of myocardial tissue with no alternative cause identified (including negative organismal stains, if applicable).</p>
<p><b>2. Clinical diagnosis from invasive and noninvasive studies</b></p> <p>It is probable that there is CS if:</p> <p>a) There is a histological diagnosis of extracardiac sarcoidosis AND</p> <p>b) 1 or more of following is present:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Steroid ± immunosuppressant-responsive cardiomyopathy or heart block</li> <li>2. Unexplained LVEF &lt;40%</li> <li>3. Unexplained sustained (spontaneous or induced) ventricular tachycardia</li> <li>4. Mobitz type II second- or third-degree heart block</li> <li>5. Patchy uptake on dedicated cardiac FDG-PET (in a pattern consistent with CS)</li> <li>6. LGE on CMR (in a pattern consistent with CS)</li> <li>7. Positive gallium uptake (in a pattern consistent with CS)</li> </ol> <p>AND</p> <p>c) Other causes for the cardiac manifestation(s) have been reasonably excluded</p>
<p>Modified with permission from Birnie et al. (50).</p> <p>CMR = cardiac magnetic resonance; CS = cardiac sarcoidosis; FDG-PET = fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; LGE = late gadolinium enhancement; LVEF = left ventricular ejection fraction.</p>

### Screening per la SaC

Esistono dati scarsi che mettano a confronto la sensibilità e la specificità dei diversi test di screening disponibili per l'individuazione di un coinvolgimento cardiaco nei pazienti con una sarcoidosi extracardiaca. Mehta et al. (24) hanno studiato 62 pazienti con sarcoidosi extracardiaca,

sottoponendoli a una dettagliata anamnesi cardiologica, ECG, Holter cardiaco ed ecocardiogramma e hanno documentato che la presenza di uno o più sintomi cardiaci (palpitazioni significative, sincope o presincope) e/o test diagnostici cardiaci alterati, avevano una sensibilità del 100% e una specificità dell'87% per la diagnosi di SaC (24). Saranno necessari studi di maggiori dimensioni per definire sensibilità e specificità (e rapporto costo-efficacia) dei diversi test/strategie di screening mirati a rilevare un coinvolgimento cardiaco clinicamente silente. Inoltre, non abbiamo dati circa l'opportunità di eseguire nuovi screening periodici nei pazienti con un iniziale studio cardiaco negativo (50).

## Trattamento medico

### Immunosoppressione

Molti pazienti con sarcoidosi polmonare vanno incontro a una remissione spontanea senza trattamento. Solitamente, l'indicazione alla terapia della sarcoidosi polmonare è costituita da una combinazione di sintomi, deterioramento della funzione respiratoria e progressive modificazioni del quadro radiografico del torace. In genere, si raccomanda il trattamento della sarcoidosi cardiaca, oculare, neurologica o renale o dell'ipercalcemia. Nonostante oltre 50 anni di utilizzo, non ci sono prove di un beneficio di sopravvivenza per il trattamento con corticosteroidi (57).

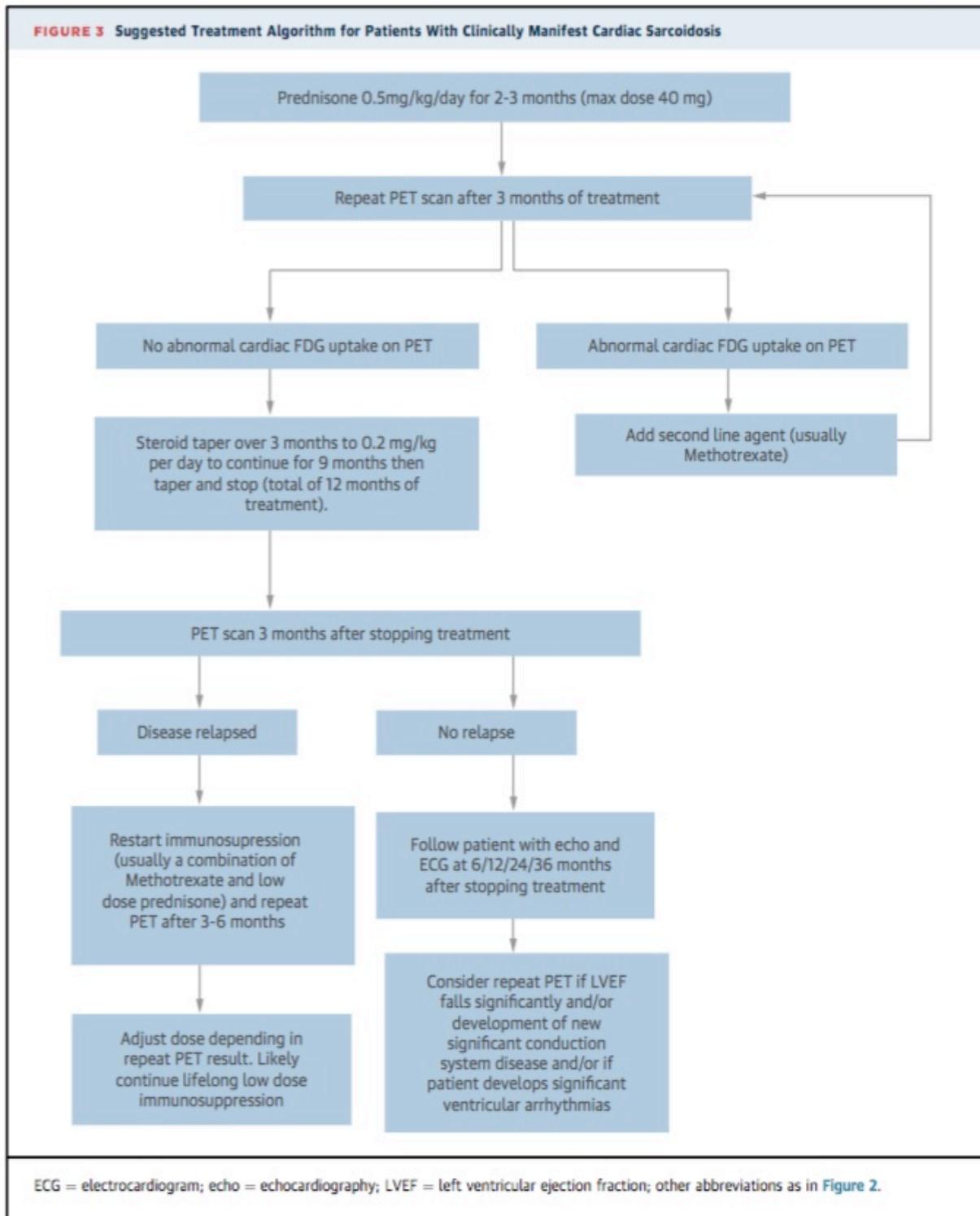
Sadek et al. (58) hanno pubblicato una rassegna sistematica sul ruolo dei corticosteroidi nel trattamento della SaC. Solo dieci lavori hanno soddisfatto i criteri di inclusione; nessuno di essi era un trial randomizzato e tutti erano di qualità da scarsa e media. I dati di migliore qualità erano correlati con il blocco AV; la qualità dei dati era talmente limitata da impedire conclusioni chiare per ogni altro evento considerato (58). Nonostante la scarsità di dati, la maggior parte degli esperti raccomanda il trattamento della SaC con terapia corticosteroidica. Non è noto se vadano trattati tutti i pazienti con SaC, oppure solo quelli che presentano l'evidenza clinica della malattia.

La **Tabella 4** sintetizza i contesti clinici in cui si può prendere in considerazione l'immunosoppressione. Le preferenze e le attese del paziente sono importanti nel processo decisionale relativo al quando e al come trattare.

Mobitz II or 3rd degree heart block and evidence of myocardial inflammation
Frequent ventricular ectopy or nonsustained ventricular arrhythmias and evidence of myocardial inflammation
Sustained ventricular arrhythmias and evidence of myocardial inflammation
Left ventricular dysfunction and evidence of myocardial inflammation

Non è noto quali siano le dosi ottimali di corticosteroidi e le modalità ottimali per valutare la risposta alla terapia. Uno studio ha dimostrato l'assenza di differenze significative della prognosi di pazienti trattati con prednisone >40 mg/die e di pazienti trattati con dosi di prednisone ≤30 mg/die (59). Di conseguenza, molti esperti suggeriscono una dose iniziale compresa fra 30 e 40 mg/die (36). La risposta al trattamento va valutata dopo un periodo di 1-3 mesi. Se c'è stata una risposta, il prednisone va ridotto a 5-15 mg/die, con una prosecuzione di questo trattamento per altri 9-12 mesi (36). I pazienti devono essere seguiti per almeno 3 anni dopo la sospensione del trattamento, al fine di valutare eventuali recidive (4). Solitamente si utilizza il metotrexato quale agente di seconda scelta nei casi refrattari e/o se si verificano effetti collaterali significativi da steroidi (60). Altre terapie utilizzate nella SaC comprendono l'azatioprina (61), la ciclofosfamida (62) e l'infliximab (63). La **Figura 3** riporta l'algoritmo di trattamento utilizzato presso la nostra istituzione.

**FIGURE 3** Suggested Treatment Algorithm for Patients With Clinically Manifest Cardiac Sarcoidosis



ECG = electrocardiogram; echo = echocardiography; LVEF = left ventricular ejection fraction; other abbreviations as in Figure 2.

### Scompenso cardiaco

L'effetto dei corticosteroidi sulla funzione del VS è stato descritto in diversi studi osservazionali di dimensioni limitate ed eseguiti presso un singolo centro. La sintesi dei dati (58) su un totale di 73 pazienti (60 trattati con steroidi e 13 no), suggerisce che la terapia corticosteroidica è associata con:

1. mantenimento della funzione del VS nei pazienti con una funzione normale al momento della diagnosi;
2. miglioramento della frazione di eiezione nei pazienti con una disfunzione del VS da lieve a moderata;
3. nessun miglioramento nei pazienti con una disfunzione del VS grave.

D'altra parte, uno studio su 102 pazienti ha documentato un miglioramento della funzione del VS dopo immunosoppressione in pazienti con frazione di eiezione < 35%, in assenza di variazioni nei pazienti con una disfunzione di entità superiore (11).

Molto ancora resta da chiarire sul ruolo dei corticosteroidi in termini di miglioramento/mantenimento della funzione del VS. Tuttavia, la maggior parte dei medici utilizza gli steroidi nei pazienti con disfunzione del VS ed evidenza di infiammazione miocardica in atto. I pazienti con SaC e disfunzione del VS devono essere gestiti con tutti i trattamenti e tutti i dispositivi impiantabili indicati per il trattamento dello scompenso cardiaco, compreso il trapianto cardiaco (64).

### **Anomalie della conduzione**

Un blocco AV avanzato può costituire la prima presentazione della sarcoidosi di ogni organo (13,14). Ai pazienti affetti da SaC che presentano un blocco cardiaco avanzato generalmente si applicano le linee-guida relative all'impianto dei dispositivi impiantabili. Un recente documento di consenso contiene due ulteriori raccomandazioni specifiche per la SaC (**Tabella 5**).

### **Aritmie ventricolari**

Il meccanismo più comune è costituito da aritmie da macrorientro intorno alle aree di cicatrice granulomatosa (65,66). Kumar et al. (65) hanno studiato 21 pazienti, rilevando TV inducibili multiple in tutti i pazienti, con un meccanismo di rientro su cicatrice in tutte le TV. Anche un'infiammazione attiva può giocare un ruolo nel favorire una TV monomorfa da rientro, sia inducendola con una ectopia ventricolare sia rallentando la conduzione nel tessuto patologico con la cicatrice granulomatosa.

Le procedure ablativo hanno scarso successo su queste aritmie e ciò riflette l'estensione delle aree cicatriziali e la presenza di multiple morfologie inducibili. Nello studio di Kumar et al. (65), la sopravvivenza libera da TV dopo procedure multiple era pari al 37% a 1 anno, ma nella maggioranza dei pazienti si raggiungeva il controllo delle TV con meno farmaci antiaritmici. In altri studi, il tasso di recidive era pari al 44% (66) e al 75% (67). Di conseguenza, si raccomanda in genere un approccio graduale e progressivo (**Tabella 5**) (50). Nonostante dati limitati, se c'è evidenza di una infiammazione attiva, il primo provvedimento suggerito è l'immunosoppressione con corticosteroidi. Spesso si inizia una terapia farmacologica antiaritmica in contemporanea e ci si riserva l'ablazione della TV ai casi in cui le aritmie non siano controllate con la strategia iniziale (50,66).

### **Stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa e casi in cui va considerato l'impianto di un defibrillatore**

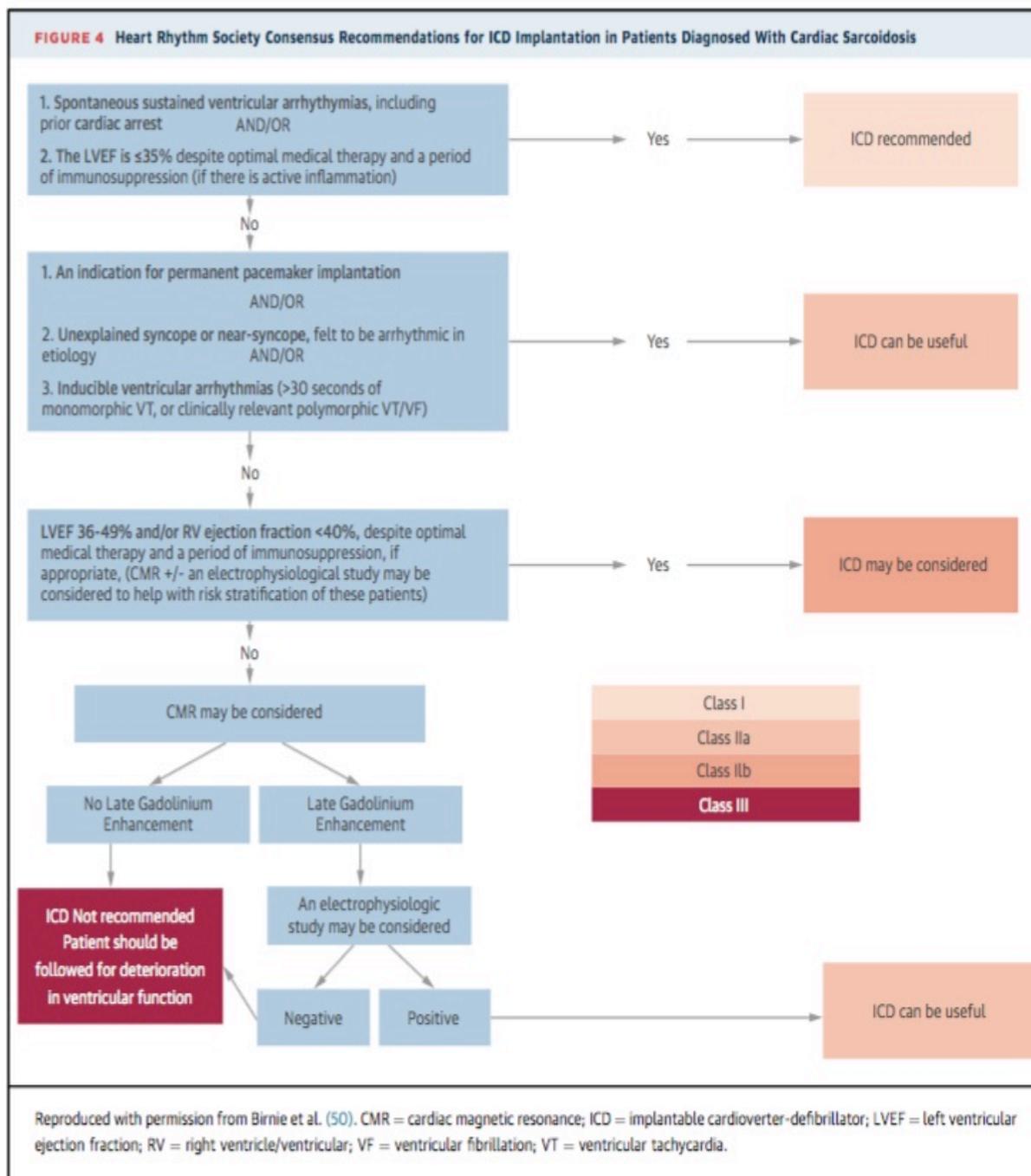
I pazienti con SaC sono a rischio di morte improvvisa e abbiamo a disposizione solo dati scarsi che ci aiutino nella stratificazione del rischio. La **Figura 4**, da un documento di consenso del 2014 (50), mostra l'approccio che è stato suggerito per la stratificazione del rischio e quando prendere in considerazione l'impianto di un defibrillatore.

La SaC, forse a causa della sua caratteristica infiammazione granulomatosa e forse a causa di un variabile interessamento del VS e/o del VD, può non comportarsi nella stessa maniera degli altri tipi di cardiomiopatia non ischemica. Per esempio, le coorti dei pazienti con SaC presentano interventi del defibrillatore più frequenti rispetto alle altre popolazioni (68-70). Tutti e tre gli studi hanno esaminato le associazioni con interventi appropriati del defibrillatore. L'unico dato riproducibile era l'associazione fra una frazione di eiezione inferiore e un intervento appropriato del defibrillatore. Tuttavia, anche i pazienti con una funzione del VS lievemente alterata presentavano un rischio sostanziale di aritmie (68-70).

**TABLE 5 Expert Consensus Recommendations on Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis**

<b>Diagnosis and Screening</b>	
It is recommended that patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis should be asked about unexplained syncope/pre-syncope/significant palpitations.	I
It is recommended that patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis should be screened for cardiac involvement with a 12-lead electrocardiogram.	I
Screening for cardiac involvement with an echocardiogram can be useful in patients with biopsy-proven extracardiac sarcoidosis.	IIa
Advanced cardiac imaging, CMR, or FDG-PET at a center with experience in CS imaging protocols can be useful in patients with 1 or more abnormalities detected on initial screening by symptoms/ECG/echocardiogram.	IIa
Screening for CS in patients age <60 yrs with unexplained second-degree (Mobitz II) or third-degree atrioventricular block can be useful.	IIa
Advanced cardiac imaging, CMR, or FDG-PET is not recommended for patients without abnormalities on initial screening by symptoms/electrocardiogram/echocardiogram.	III
<b>Management of Conduction Abnormalities</b>	
Device implantation can be useful in CS patients with an indication for pacing, even if the atrioventricular block reverses transiently.	IIa
Immunosuppression can be useful in CS patients with second-degree (Mobitz II) or third-degree atrioventricular block.	IIa
ICD implantation can be useful in patients with CS and an indication for permanent pacemaker implantation.	IIa
<b>Management of Ventricular Arrhythmias</b>	
Assessment of myocardial inflammation with FDG-PET can be useful in CS patients with ventricular arrhythmias.	IIa
Immunosuppression can be useful in CS patients with ventricular arrhythmias and evidence of myocardial inflammation.	IIa
Antiarrhythmic drug therapy can be useful in patients with ventricular arrhythmias refractory to immunosuppressive therapy.	IIa
Catheter ablation can be useful in patients with CS and ventricular arrhythmias refractory to immunosuppressive AND antiarrhythmic therapy.	IIa
<b>Risk Stratification for Sudden Cardiac Death</b>	
An electrophysiological study for the purpose of sudden death risk stratification may be considered in patients with LVEF >35%, despite optimal medical therapy and a period of immunosuppression (if there is active inflammation).	IIb
CMR for the purpose of sudden death risk stratification may be considered	IIb
<b>ICD Implantation</b>	
Spontaneous sustained ventricular arrhythmias, including prior cardiac arrest.	I
LVEF $\leq$ 35% despite optimal medical therapy and a period of immunosuppression (if there is active inflammation).	I
ICD implantation can be useful in patients with CS, independent of ventricular function and 1 or more of the following: 1. An indication for permanent pacemaker implantation. 2. Unexplained syncope or near-syncope, felt to be arrhythmic in etiology. 3. Inducible sustained ventricular arrhythmias.	IIa
ICD implantation may be considered in patients with LVEF 36% to 49% and/or an RV ejection fraction <40%, despite optimal medical therapy for heart failure and a period of immunosuppression (if there is active inflammation).	IIb
Modified with permission from Birnie et al. (50).	
ECG = electrocardiogram; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; RV = right ventricular; other abbreviations as in Table 3.	

**FIGURE 4** Heart Rhythm Society Consensus Recommendations for ICD Implantation in Patients Diagnosed With Cardiac Sarcoidosis



## Prognosi

I pazienti con SaC hanno una prognosi peggiore rispetto ai pazienti che non presentano un coinvolgimento cardiaco. La morte cardiaca può essere sia una morte improvvisa che una morte in rapporto allo scompenso cardiaco. Nei pazienti con una malattia clinicamente manifesta, il grado di disfunzione del VS costituisce il più importante predittore di sopravvivenza (58). Per esempio, Chiu et al. (71) hanno documentato che tutti i pazienti con una frazione di eiezione normale erano vivi a 10 anni; nei pazienti con disfunzione grave (frazione di eiezione < 30%), il tasso di sopravvivenza era pari al 91% dopo 1 anno, al 57% dopo 5 anni e al 19% dopo 10 anni (71). Tuttavia, tali dati sono stati pubblicati nel 2005 (71) ed è molto probabile che la prognosi sia migliore con le moderne terapie per lo scompenso cardiaco e il più ampio utilizzo del defibrillatore.

In totale, 8 studi hanno valutato la prognosi della SaC clinicamente silente (**Tabella 1**). Cinque di essi, per un totale di 286 pazienti, hanno documentato che i soggetti con una SaC clinicamente silente hanno un decorso del tutto benigno (nessun evento cardiaco per un periodo medio di 23 mesi) (24,25,72-74). Tuttavia, 3 studi hanno riportato dati fortemente contraddittori (27,43,44). La

prognosi dei pazienti con una SaC clinicamente silente è assolutamente controversa e sono necessari studi ulteriori del definirla.

## Conclusioni

Gli studi attualmente disponibili suggeriscono che ci troviamo di fronte a un aumento della prevalenza della SaC. Tuttavia, questo dato è con ogni probabilità dovuto a miglioramenti delle metodiche di diagnostica per immagini e/o a valutazioni più approfondite, piuttosto che a un reale incremento della prevalenza di questa patologia. C'è anche una sempre maggiore consapevolezza del fatto che la SaC può costituire la manifestazione iniziale della sarcoidosi di qualunque organo e che costituisce una diagnosi spesso tardiva o del tutto misconosciuta. Nei pazienti con una SaC clinicamente manifesta, il più importante predittore della prognosi sembra essere l'entità della disfunzione del VS. Esiste invece una significativa controversia riguardo la prognosi dei pazienti con una SaC clinicamente silente. Nel 2014, è stato pubblicato il primo documento internazionale di consenso degli esperti per la diagnosi e il trattamento della SaC. Ci resta ancora molto da sapere circa l'iter diagnostico da seguire e i trattamenti da implementare per i pazienti con SaC.

11\10\2016

## Bibliografia

1. McGrath D.S., Goh N., Foley P.J., et al. Sarcoidosis: genes and microbes—soil or seed?. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2001;18:149-164.
2. Morimoto T., Azuma A., Abe S., et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J.* 2008;31:372-379.
3. Hillerdal G., Nöu E., Osterman K., et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:29-32.
4. Valeyre D., Prasse A., Nunes H., et al. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155-1167.
5. Rybicki B.A., Iannuzzi M.C., Frederick M.M., et al.; for the ACCESS Research Group Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2085-2091.
6. Rybicki B.A., Sinha R., Iyengar S., et al.; for the SAGA Study Consortium Genetic linkage analysis of sarcoidosis phenotypes: the sarcoidosis genetic analysis (SAGA) study. *Genes Immun.* 2007;8:379-386.
7. Naruse T.K., Matsuzawa Y., Ota M., et al. HLA-DQB1\*0601 is primarily associated with the susceptibility to cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2000;56:52-57.
8. Takashige N., Naruse T.K., Matsumori A., et al. Genetic polymorphisms at the tumour necrosis factor loci (TNFA and TNFB) in cardiac sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 1999;54:191-193.
9. Iwai K., Tachibana T., Takemura T., et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43:372-376.
10. Perry A., Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119:167-172.
11. Kandolin R., Lehtonen J., Airaksinen J., et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation.* 2015;131:624-632.
12. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Letter by Al-Kindi and Oliveira regarding article "Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study". *Circulation.* 2015;132:e211
13. Kandolin R., Lehtonen J., Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:303-309.
14. Nery P.B., Beanlands R.S., Nair G.M., et al. Atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis in middle-aged adults. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25:875-881.
15. Nery P.B., Mc Ardle B.A., Redpath C.J., et al. Prevalence of cardiac sarcoidosis in patients presenting with monomorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;367:364-374.

16. Tung R., Bauer B., Schelbert H., et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: the potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2015;12:2488-2498.
17. Segura A.M., Radovancevic R., Demirozu Z.T., et al. Granulomatous myocarditis in severe heart failure patients undergoing implantation of a left ventricular assist device. *Cardiovasc Pathol*. 2014;23:17-20.
18. Roberts W.C., Chung M.S., Ko J.M., et al. Morphologic features of cardiac sarcoidosis in native hearts of patients having cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 2014;113:706-712.
19. Philips B., Madhavan S., James C.A., et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis: distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:230-236.
20. Kandolin R., Lehtonen J., Graner M., et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med*. 2011;270:461-468.
21. Sharma P.S., Lubahn J.G., Donsky A.S., et al. Diagnosing cardiac sarcoidosis clinically without tissue confirmation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009;22:236-238.
22. Keijsers R.G., Veltkamp M., Grutters J.C. Chest imaging. *Clin Chest Med*. 2015;36:603-619.
23. Chung Y.M., Lin Y.C., Liu Y.T., et al. Uveitis with biopsy-proven sarcoidosis in Chinese—a study of 60 patients in a uveitis clinic over a period of 20 years. *J Chin Med Assoc*. 2007;70:492-496.
24. Mehta D., Lubitz S.A., Frankel Z., et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008;133:1426-1435.
25. Nagai T., Kohsaka S., Okuda S., et al. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest*. 2014;146:1064-1072.
26. Nagao S., Watanabe H., Sobue Y., et al. Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol*. 2015;189:1-5.
27. Patel M.R., Cawley P.J., Heitner J.F., et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120:1969-1977.
28. Pizarro C., Goebel A., Dabir D., et al. Cardiovascular magnetic resonance-guided diagnosis of cardiac affection in a Caucasian sarcoidosis population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;32:325-335.
29. Schuller J.L., Olson M.D., Zipse M.M., et al. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1243-1248.
30. Nery P.B., Keren A., Healey J., et al. Isolated cardiac sarcoidosis: establishing the diagnosis with electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol*. 2013;29:1015.e1-1015.e3.
31. Ayyala U.S., Nair A.P., Padilla M.L. Cardiac sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29:493-508.
32. Agarwal A., Sulemanjee N.Z., Cheema O., et al. Cardiac sarcoid: a chameleon masquerading as hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy in the same patient. *Echocardiography*. 2014;31:E138-E141.
33. Sköld C.M., Larsen F.F., Rasmussen E., et al. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *J Intern Med*. 2002;252:465-471.
34. Burstow D.J., Tajik A.J., Bailey K.R., et al. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 1989;63:478-482.
35. Joyce E., Ninaber M.K., Katsanos S., et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:51-62.
36. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153-2165.
37. Vorselaars A.D., van Moorsel C.H., Zanen P., et al. ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy. *Respir Med*. 2015;109:279-285.
38. Kandolin R., Lehtonen J., Airaksinen J., et al. Usefulness of cardiac troponins as markers of early treatment response in cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2015;116:960-964.
39. Ichinose A., Otani H., Oikawa M., et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:862-869.
40. Cummings K.W., Bhalla S., Javidan-Nejad C., et al. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics*. 2009;29:89-103.
41. Smedema J.P., Snoep G., van Kroonenburgh M.P., et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1683-1690.

42. Patel A.R., Klein M.R., Chandra S., et al. Myocardial damage in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular systolic function: an observational study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:1231-1237.
43. Greulich S., Deluigi C.C., Gloekler S., et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2013;6:501-511.
44. Murtagh G., Laffin L.J., Beshai J.F., et al. Prognosis of myocardial damage in sarcoidosis patients with preserved left ventricular ejection fraction: risk stratification using cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e003738.
45. Crouser E.D., Ono C., Tran T., et al. Improved detection of cardiac sarcoidosis using magnetic resonance with myocardial T2 mapping. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:109-112.
46. White J.A., Rajchl M., Butler J., et al. Active cardiac sarcoidosis: first clinical experience of simultaneous positron emission tomography–magnetic resonance imaging for the diagnosis of cardiac disease. *Circulation.* 2013;127:e639-e641.
47. Pellegrino D., Bonab A.A., Dragotakes S.C., et al. Inflammation and infection: imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG. *J Nucl Med.* 2005;46:1522-1530.
48. Ishimaru S., Tsujino I., Takei T., et al. Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J.* 2005;26:1538-1543.
49. Youssef G., Leung E., Mylonas I., et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012;53:241-248.
50. Birnie D.H., Sauer W.H., Bogun F., et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm.* 2014;11:1305-1323.
51. Ishida Y., Yoshinaga K., Miyagawa M., et al. Recommendations for 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Ann Nucl Med.* 2014;28:393-403.
52. Bennett M.K., Gilotra N.A., Harrington C., et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000–2009. *Circ Heart Fail.* 2013;6:676-684.
53. Liang J.J., Hebl V.B., DeSimone C.V., et al. Electrogram guidance: a method to increase the precision and diagnostic yield of endomyocardial biopsy for suspected cardiac sarcoidosis and myocarditis. *J Am Coll Cardiol HF.* 2014;2:466-473.
54. Leone O., Veinot J.P., Angelini A., et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21:245-274.
55. Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. *Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disord.* 2007;27:89-102.
56. Judson M.A., Baughman R.P., Teirstein A.S., Terrin M.L., Yeager H. Jr.; for the ACCESS Research Group. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:75-86.
57. Grutters J.C., van den Bosch J.M. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2006;28:627-636.
58. Sadek M.M., Yung D., Birnie D.H., et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2013;29:1034-1041.
59. Yazaki Y., Isobe M., Hiroe M., et al.; for the Central Japan Heart Study Group Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol.* 2001;88:1006-1010.
60. Nagai S., Yokomatsu T., Tanizawa K., et al. Treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids in sarcoidosis patients with cardiac lesions. *Intern Med.* 2014;53:2761
61. Müller-Quernheim J., Kienast K., Held M., et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. *Eur Respir J.* 1999;14:1117-1122.
62. Demeter S.L. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest.* 1988;94:202-203.
63. Judson M.A., Baughman R.P., Costabel U., et al.; for the Centocor T48 Sarcoidosis Investigators Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J.* 2008;31:1189-1196.
64. Donsky A.S., Escobar J., Capehart J., et al. Heart transplantation for undiagnosed cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2002;89:1447-1450.

65. Kumar S., Barbhaiya C., Nagashima K., et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8:87-93.
66. Jelic D., Joel B., Good E., et al. Role of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: report from a multicenter registry. *Heart Rhythm.* 2009;6:189-195.
67. Koplan B.A., Soejima K., Baughman K., et al. Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid: electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart Rhythm.* 2006;3:924-929.
68. Betensky B.P., Tschabrunn C.M., Zado E.S., et al. Long-term follow-up of patients with cardiac sarcoidosis and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm.* 2012;9:884-891.
69. Schuller J.L., Zipse M., Crawford T., et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:925-929.
70. Kron J., Sauer W., Schuller J., et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace.* 2013;15:347-354.
71. Chiu C.Z., Nakatani S., Zhang G., et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2005;95:143-146.
72. Dhôte R., Vignaux O., Blanche P., et al. [Value of MRI for the diagnosis of cardiac involvement in sarcoidosis]. *Rev Med Interne.* 2003;24:151-157.
73. Smedema J.P., Snoep G., van Kroonenburgh M.P., et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest.* 2005;128:30-35.
74. Vignaux O., Dhote R., Duboc D., et al. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26:762-767.