

Sarcoidosis una granulomatosis sistémica de etiología no definida

Sarcoidosis: a non-defined systemic granulomatosis

Irene Fiterre Lancís^I; Yolanda Herrer Quintana^{II}; Liodelvio Martínez Fernández^{III}; Ioana Mir Narbona^{IV}; Marianela Redondo Concepción^V; Marieta Escofet Noa^{VI}

^IEspecialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología. Profesora Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instructora. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Infectología. Instructor. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Asistente. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Medicina Interna. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Medicina Interna. Máster en Urgencias. Instructora. Hospital Clínicoquirúrgico Docente "Joaquín Albarrán". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica perteneciente a la familia de las afecciones granulomatosas, caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados. Tiene una distribución universal y hasta el momento no ha sido aislado ningún agente responsable. Se diagnostica por la

combinación del cuadro clínico y radiológico con la presencia de granulomas no caseificantes en los tejidos en los que los cultivos para micobacterias y hongos, capaces de producir un cuadro clínico e histopatológico similar, hayan sido negativos. Dada la heterogenicidad de las manifestaciones clínicas, el curso clínico incierto y los potenciales efectos adversos de la medicación, se hace difícil el manejo. Los pacientes se observan sin tratamiento, por la posibilidad de curación espontánea. Los esteroides son la base del tratamiento de la sarcoidosis y con la tecnología disponible quizás en la próxima década aumente nuestro conocimiento de la enfermedad y contemos con terapia específica.

Palabras clave: Sarcoidosis, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystem disease including the granulomatous affections, characterized by presence of non-caseinogen granulomas in involved organs. It has a universal distribution and until now hasn't been isolated any responsible agent. Diagnosis was based on in a combination of clinical and radiological picture with the presence of non-caseinogen granulomas in tissues where the cultures for mycobacteria and fungi, able to produce a similar clinical and pathologic histology picture were negatives. Due to heterogeneity of clinical manifestations, the uncertain clinical course and the medication potential adverse effects of, to difficult its management. Patients are seen without treatment due to possibility of a spontaneous cure. Steroids are the basis of Sarcoidosis treatment and with the available technology maybe in next decade increase our knowledge of this disease as well as a specific therapy.

Key words: Sarcoidosis, etiopathogeny, diagnosis and treatment.

INTRODUCCIÓN

La historia de la sarcoidosis, data del 1899, cuando el dermatólogo César Boeck describiera nódulos cutáneos caracterizados por úlceras compactas de bordes afinados con células epiteliales de núcleos grandes y pálidos, y algunas células gigantes. Es una enfermedad multisistémica que pertenece a la gran familia de las afecciones granulomatosas, caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados ([Fig.](#)).¹⁻³

La mayoría de las hipótesis plantean una causa infecciosa, pero no ha sido aislado ningún agente responsable. Algunos autores han asociado la sarcoidosis con infecciones micóticas, como es el caso de la histoplasmosis.^{4,5}

La sarcoidosis tiene distribución universal, con ciertas diferencias por condiciones étnicas y geográficas, parece ser más común en los países desarrollados, y la mayoría de los casos son adultos jóvenes. La raza negra se asocia a las formas clínicas graves y crónicas, la diferencia racial es generalmente interpretada como secundaria a factores genéticos.⁶

La asociación de la Sarcoidosis con el estilo de vida ha sido estudiada en muchos estudios de caso-control, pero no se ha encontrado una relación significativa. Una excepción es el hábito de fumar. Algunos estudios han evidenciado una mayor incidencia en pacientes no fumadores.⁶

Patogenia: Se argumenta en estudios realizados que no existe un agente único ni solo un defecto inmunológico que causa la sarcoidosis; para que ella ocurra, el paciente debe experimentar una interacción específica de una o varias respuestas inmunológicas anormales a una o varias exposiciones.⁷

En la patogénesis de la Sarcoidosis se postula la susceptibilidad genética individual ante algunos estímulos antigénicos ambientales y la exposición a agentes transmisibles aún desconocidos. Esta predisposición genética influye no solo en la ocurrencia de la enfermedad, sino también para su expresión clínica y evolución. La naturaleza precisa de los antígenos ambientales permanece desconocida.^{2, 3}

Los factores genéticos parecen jugar un rol importante en la patogénesis de la enfermedad, brotes familiares de Sarcoidosis ocurren frecuentemente, con una frecuencia de hasta el 19 % en familias negras afectadas y un 5 % en familias blancas. No se han hecho análisis de segregación y vínculo. La genética puede ser importante, en la definición del riesgo de la enfermedad, en determinar el patrón de la enfermedad, su severidad y pronóstico.¹

Se ha observado un incremento de casos pertenecientes a la raza negra respecto a la raza blanca, esto ha sido reportado en estudios en Estados Unidos^{6,8} asociándose también la raza negra a las formas clínicas más graves y crónicas de evolución de la enfermedad. En un estudio multirracial en Londres se reporta que el menor porcentaje de los casos corresponde a los casos procedentes de Inglaterra e Irlanda, el mayor número de los casos proviene de América y Asia.⁹

Aunque algunos estudios presenten un discreto predominio en mujeres,⁶ se afectan ambos sexos. En un estudio en la India la mayoría de los pacientes fueron hombres con edades entre la 4ta y 5ta década de la vida.² La enfermedad de forma consistente muestra preferencia por adultos menores de 40 años, con un pico entre los 20-29 años. En países escandinavos y en Japón se reporta un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años⁹. En Japón estudios informan de picos a los 20 y 50 años en los hombres, siendo mayor el reporte a los 20 años, no así en el caso de las mujeres que el pico es mayor a los 50.^{10,11}

No se ha encontrado relación de la enfermedad con el estilo de vida⁶. Una excepción es el hábito de fumar, que fue reportado en un estudio de Estados Unidos con una baja tasa de fumadores (21,9 %) entre 202 casos.¹²

Cuadro clínico: La presentación puede ser muy variada, es frecuente el hallazgo casual, relacionado fundamentalmente con radiografías de tórax con adenopatías hiliares bilaterales más infiltrados pulmonares o sin ellos. Asociado el cuadro de toma del estado general. La forma subaguda de la enfermedad se presenta como Síndrome de Lofgren. Suele ser frecuente la fiebre de intensidad moderada y de curso prolongado, las artralgias y afectaciones oculares. Ej: la uveítis anterior. Los síntomas respiratorios pueden verse en esta forma subaguda, lesiones cutáneas y parálisis facial periférica. Esta forma de presentación, generalmente se asocia a una buena evolución.^{1,4}

La sarcoidosis crónica cursa con cuadro clínico en dependencia del órgano afectado. La afectación pulmonar es la más frecuente, ocurre hasta en un 90 % de los casos. Involucra los alveolos, vasos sanguíneos y bronquiolos, produciendo alteraciones

fundamentalmente restrictivas y anormalidades en el intercambio de los gases. La afección endotorácica se presenta con tos seca y dolor torácico, auscultación normal y la hemoptisis es rara. Además de los hallazgos radiológicos descritos puede encontrarse grandes nódulos, calcificación, cavitación, derrames pleurales y neumotórax.^{1,2,4}

En esta forma de presentación se afectan además los ojos, donde es más frecuente la uveítis anterior de comienzo rápido, fotofobia, visión borrosa y lagrimeo excesivo¹. Puede encontrarse un cuadro adénico generalizado, y esplenomegalia por infiltración granulomatosa. La toma hepática se evidencia por la presencia de granulomas y colestasis discreta en alrededor de 40-70 % de los pacientes, y la disfunción hepática es manifiesta.^{4,5}

La alteración neurológica en ocasiones es la manifestación inicial produciendo parálisis facial, a veces bilateral. Podemos ver otras manifestaciones como la meningitis crónica, las convulsiones, lesiones ocupantes de espacio, diabetes insípida y alteraciones psiquiátricas.^{1,4}

En el sistema músculo-esquelético la manifestación más frecuente es la poliartralgia que acompaña al eritema nudoso. Son raras las lesiones óseas de tipo osteolítico que predominan en los huesos de las manos y de los pies. Se han visto además alteraciones renales y cardiovasculares.

Diagnóstico: El diagnóstico se establece por la combinación del cuadro clínico y radiológico sugerente con la presencia de granulomas no caseificantes en uno o más tejidos en los que los cultivos para micobacterias y hongos, capaces de producir un cuadro clínico e histopatológico similar, hayan sido negativos.^{1,4} El impacto clínico de la sarcoidosis está directamente relacionado con la extensión de la inflamación granulomatosa y su efecto sobre la función de órganos vitales. Aunque las manifestaciones clínicas de presentación de un paciente pueden sugerir el diagnóstico de sarcoidosis, se recomienda fuertemente que todos los casos sospechosos sean confirmados por la biopsia para excluir infecciones o condiciones malignas, especialmente si se ha considerado comenzar el tratamiento. Las muestras de biopsia deben ser obtenidas de los órganos más fácilmente accesibles con el método menos invasivo.

La broncoscopia con broncoscopio flexible ha revolucionado la evaluación de los pacientes con sospecha de sarcoidosis, técnica que puede ser utilizada para realizar biopsia transbronquial por aguja y lavado broncoalveolar, la primera es la más utilizada en el mundo. El proceder endoscópico es seguro, bien tolerado y menos invasivo que otras técnicas.¹³

En muchos casos se realiza el diagnóstico por medio de la excéresis y biopsia de la lesión tumoral, y biopsia por aspiración. El informe anátomo-patológico evidencia la presencia de tubérculos duros sin necrosis con coloración de PAS y Fite-Faraco negativas. Cuando se realizan radiografías de tórax de forma rutinaria como parte de programas de escrutinio, se descubren muchos casos asintomáticos que pudieran o no progresar a una enfermedad clínicamente sintomática. La mayoría de los pacientes no obstante se presentan con síntomas sistémicos. En el 20-50 % de los pacientes con presentaciones más agudas uno ve la constelación de eritema nudoso, linfadenopatía hiliares bilaterales y poliartralgia, lo que se conoce como el síndrome de Lofgren.^{1,14-16}

El diagnóstico diferencial depende del cuadro clínico, valorándose otras posibilidades clínicas como la tuberculosis, linfomas, metástasis, enfermedades que afectan el intersticio pulmonar y otras.^{1,4} Existen estudios que documentan sobre la

coexistencia de sarcoidosis y enfermedades malignas, por ejemplo la enfermedad de Hodgkin, otras neoplasias linforreticulares y carcinoma gástrico. Se ha propuesto que la sarcoidosis quizás representa una reacción inmunológica favorable para la dispersión de antígenos tumorales, esto no es uniformemente aceptado y hasta hoy día el vínculo no está demostrado, sin embargo, los médicos deben estar alertas sobre el riesgo potencial de malignidad en pacientes afectos de sarcoidosis.^{17,18}

Tratamiento: Se desconoce por qué algunos pacientes curan espontáneamente, y en ausencia del agente causal, la sarcoidosis se mantiene siendo un diagnóstico de exclusión.² Por la heterogenicidad de las manifestaciones clínicas, el curso clínico incierto y los potenciales efectos adversos de la medicación se hace difícil el manejo de estos pacientes.^{1,8}

Idealmente, los pacientes deben ser observados sin tratamiento, por la posibilidad real de curación espontánea. En algunas series, entre un 60-70 % de los pacientes nunca necesitaron tratamiento. De todas formas, el agente ideal para el tratamiento de la sarcoidosis permanece desconocido. Hay autores que reportan series donde más del 60 % de los casos nunca necesitaron tratamiento.^{1,19} Los esteroides continúan siendo la base del tratamiento y su eficacia es menos controversial en la enfermedad aguda. El problema es en la enfermedad crónica, evolucionando con síntomas por más de 2 años, donde se suman los efectos de la inflamación más la fibrosis, y el uso de los esteroides sumaría la obesidad a la inflamación alveolar, por lo que empeorarían síntomas como la disnea.¹⁹⁻²¹ No se recomiendan dosis altas, de preferencia no más de 20-40 mg de prednisona por día durante 2 a 6 sem, y posteriormente disminuir a 5 a 10 mg para uso crónico, estas bajas dosis minimizan los efectos tóxicos del medicamento.⁵

Otros recomiendan 30 a 40 mg de prednisona de 8 a 12 sem, reduciendo gradualmente hasta 10 mg en días alternos por un periodo de 6 a 12 meses hasta establecer la dosis mínima efectiva.¹

En los casos de gran afectación pulmonar, la colocación de *stent* mediante técnica broncoscópica con broncoscopio flexible está reservada para aquellos pacientes o casos que no responden al tratamiento con esteroides, y en aquellos con destrucción importante de la arquitectura pulmonar.¹³

El methotrexate surge como una gran promesa en el tratamiento de los pacientes refractarios al esteroide o bien con reacciones adversas a ellos. Otros tratamientos utilizados han incluido la ciclosporina, los antimaláricos, azathioprina, clorambucil. Existen autores que proponen el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, pero se ha asociado a fallos en el tratamiento a corto y a largo plazo.^{1,3,4,22-24} Actualmente se estudia el papel de diferentes citoquinas en la aparición de la enfermedad, así como en su curso clínico. Ej.: IL2, IL 10, IL 12, IL 13, IL 18 y como vimos anteriormente en TNF alfa, con ello se vislumbran futuras medidas terapéuticas.²⁴⁻²⁸

La hydroxicloroquina ha sido utilizada con algún éxito, particularmente en pacientes con hipercalcemia, enfermedad cutánea y compromiso neurológico.^{1,29,30} Las tetraciclinas, ej. minociclina, se han administrado con presencia de afectación pulmonar y en algunos pacientes con lesiones cutáneas.³¹ Muchos mecanismos han sido propuestos que sustentan el uso de las tetraciclinas y sus análogos en la sarcoidosis, como son la inhibición de la metaloproteinasas, la angiogénesis y la apoptosis, entre otros.^{1,32}

La thalidomida y la pentoxifilina que suprimen la producción de TNF nunca han sido bien estudiadas en la sarcoidosis, y solamente se ha publicado un estudio que

plantea el uso de bloqueadores del TNF, infliximab y etanercept para tratar la sarcoidosis crónica y refractaria.^{33,34}

CONCLUSIONES

A pesar de las múltiples investigaciones realizadas en la década pasada, la causa de la sarcoidosis permanece desconocida. Dada la nueva tecnología disponible es probable que en la próxima década aumente nuestro conocimiento de la enfermedad y contemos con terapia más específica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newman LS, V.D., Rose CS, MD., MPH, Mailh Lisa A, MD. Sarcoidosis. Medical Progress. New England Journal of Medicine. 1997;336:1224-34.
2. Sharma SK, Mohan A. Sarcoidosis: Global Scenario and Indian Perspective. Indian J Med Res. 2002;116:221-47.
3. Linda S. Efferen, MD. Sarcoidosis Update: Current Data on Pathogenesis and Clinical Implications. CHEST 2003: 69th Annual Meeting of the American College of Chest Physicians Highlights of CHEST 2003: 69th Annual Meeting of the American College of Chest Physicians CME.
4. Mañá Rey J. Sarcoidosis. Principios de Medicina Interna. Farreras-Brossman. 14ta. ed. Ediciones Harcourt, S.A. 1998. p.1124-1126.
5. Jeme M. Reich, MD, FCCP. What is Sarcoidosis? CHEST. 2003;124:367-71.
6. Yutaka Hosoda MD, Sumiko Sasagawa PhD, Norikasu Yasuda PhD. Epidemiology of Sarcoidosis: New Frontiers to Explore. Curr Opin Pulm Med. 2002;8(5):424-8. Lippincott Williams & Wilkins.
7. Judson Marc A, MD, FCCP. The Etiologic Agent of Sarcoidosis. American College of Physicians. CHEST. 2003;124(1):6-8.
8. Oltmanns U, Schmidt B, Hoernig S, Witt C, John M. Increased Spontaneous Interleukin-10 Release from Alveolar Macrophages in Active Pulmonary Sarcoidosis. Exp Lung Res. 2003;29:315-28.
9. Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al. Etanercept for the Treatment of Stage II and III Progressive Pulmonary Sarcoidosis. Chest. 2003;124:177-85.
10. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, Kamiguchi K, Takahash RI, Morita-Ichimura S, et al. Increased Circulating Interleukin-12 (IL-12) p40 in Pulmonary Sarcoidosis. Clin Exp Immunol. 2003;132:152-7.
11. Hauber HP, Beyer IS, Meyer A, Pforte A. Interleukin-18 Expression in BAL Cells of Sarcoidosis Patients Is Decreased in Vivo but Protein Secretion is not impaired in vitro. Respir Med. 2003;97:521-7.

12. Hauber HP, Gholami D, Meyer A, Pforte A. Increased Interleukin-13 Expression in Patients With Sarcoidosis. *Thorax*. 2003;58:519-24.
13. Chapman JT MD, Mehta AC MD. Bronchoscopy in Sarcoidosis: Diagnostic and therapeutic interventions. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9(5):402-7.
14. McDonough C, Gray GC. Risk factors for sarcoidosis hospitalization among US Navy and Marine Corps Personnel, 1981-1995. *Military Med*. 2000;165:630-2.
15. Rybicki BA, Maajor M, Popovich Jr J, Iannuzzi MC. Racial difference in sarcoidosis incidence: a 5-year study in the health maintenance organization *Am J Epidemiol*. 1997;145:234-41.
16. McNocil NW, Luge PJ. J Sarcoidosis in a racially mixed community. *Royal College of Physicians of London*. 1985;19:179-83.
17. Hunninhake GW, Costabel U, Ando M. ATS/ERS/ASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999;16:149-73.
18. Hiraga Y, Hosoda Y, Yanagawa H. Changes in epidemiological features of sarcoidosis in Japan 1960 through 1990s. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 1999;16:1-5.
19. Douglas J, Middleton W, Gaddie J, Petrie G R, Choo-Kang YF, Prescott RJ, et al. Sarcoidosis a disorder communer in non-smokers? *Thorax*. 1986;41:787-91.
20. Mayock RL, Berthd P, Morrison CE, Scoth JH. Manifestations of Sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med*. 1963;35:67-89.
21. Reisner D. Observations on the course and prognosis of sarcoidosis; with special consideration of its thoracic manifestations. *Am Rev Respir Dis*. 1967;96:361-80.
22. Gilman MJ, Wang KP. Transbronquial lung biopsy in Sarcoidosis: an approach to determine he optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:721-4.
23. Reich JM, Mullooly Jp, Johnson RE. Linkage analysis of malignancy-associated sarcoidosis. *CHEST*. 1995;107:605-13.
24. Caras WE, Dillar T. Coexistence of Sarcoidosis and Malignancy. *South Med J*. 2003;96(9):918-22. Lippincott Williams & Wilkins
25. Shorr AF, MD, MPH. Corticosteroids for treatment of Chronic Sarcoidosis: A Pro-Con Debate. *CHEST*. 2003:69th Annual Meeting of American Collage of Chets Psysicians. Highlighths of CHEST; 2003.
26. Judson MA. Are the corticosteroids the drug of choice for chronic sarcoidosis? The por position. Program and abstracts of Chest 2003:69 th Annual Meeting of the American College of Chest Physicians;October 25-30. 2003; Orlando, Florida.
27. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine*.1999;78:65-111. Abstract.

28. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chests*. 1999;115:1158-65. Abstract.
29. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17:60-6.
30. Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol*. 1998;55:1248-54.
31. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137:69-73.
32. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:258-65.
33. Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, De Vriese AS. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci (Lond)*. 2007;112:281-9.
34. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson Marc A, Costabel U, DB Roland, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:795-802.

Recibido: 11 de noviembre de 2009.

Aprobado: 30 de noviembre de 2009.

Dra. *Irene Fiterre Lancís*. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Joaquín Albarrán".
Ave. 26. Correo electrónico: paola@infomed.sld.cu
Autora de correspondencia: Dra. *Yolanda Herrer*. Correo electrónico:
yolanda.herrer@infomed.sld.cu