

Sarcoidosis

Cecilia Trejo R.

Depto. de Reumatología, Hospital San Juan de Dios

Es una enfermedad granulomatosa sistémica, de causa no conocida, de variable presentación clínica, caracterizada por la presencia, a nivel histológico, del granuloma no caseificante. Este granuloma es el resultado de una reacción inflamatoria crónica focal. Está formado por acúmulos de células epiteliales, monocitos, linfocitos de predominio CD₄, macrófagos y fibroblastos. Presenta, además, células gigantes multinucleadas. Este granuloma puede involucionar espontáneamente o ir a la cronicidad, alterando el órgano afectado hasta la fibrosis. Puede afectar cualquier órgano; pero tiene preferencia por el pulmón, linfonodos, piel y ojos.

En nuestro medio es poco frecuente; por lo mismo, no contamos con estadísticas para saber la incidencia o prevalencia de esta enfermedad en Chile.

Los datos encontrados son norteamericanos. La prevalencia es de 10-20 por 100.000 habitantes en Estados Unidos. La incidencia actual es 10,9 por 100.000 habitantes blancos y 35,5 por 100.000 habitantes negros. Se sabe, además, que existe una variación de la incidencia según geografía, raza y estacionalidad. Es frecuente la patología en países escandinavos como Suecia o Dinamarca y es raro en España, Portugal, India, Arabia Saudita y Sudamérica. Esto se atribuye a que en estos países no existen programas de *screening* para detectar la enfermedad, y asimismo existen otras enfermedades granulomatosas, como TBC, lepra y hongos, como las más frecuentes (1).

La presentación clínica también es distinta según la raza. Se ha observado que la sarcoidosis cardiaca es frecuente entre los japoneses. El eritema nodoso es infrecuente entre negros y japoneses y muy frecuente entre los europeos. La uveítis crónica es frecuente entre los negros de Estados Unidos y el lupus pernicio entre los portorriqueños del mismo país. Se describe mayor incidencia de la enfermedad en los meses de invierno e inicio de la primavera (1).

Entre los japoneses se habla de mayor frecuencia entre las mujeres. La edad de presentación sería en menores de 40 años con un *peak* entre los 20 a 29 años.

La causa de la sarcoidosis permanece oscura por varias razones. Una de ellas sería la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, la falta de precisión de la definición de la enfermedad, la sobreposición que puede existir con otras enfermedades y la inexistencia de un parámetro sensible y específico para determinar el diagnóstico.

El factor genético pareciera jugar un rol en la patogénesis. Se ha observado que se presenta con más frecuencia en gemelos univitelinos en relación a gemelos bivitelinos. Si se analiza desde el punto de vista herencia, se presenta más habitualmente la sarcoidosis en las familias de negros (19%) y sólo en el 5% de las familias blancas. También existe una mayor prevalencia entre familiares afroamericanos comparados con europeo-americanos (1).

Algunas manifestaciones de la sarcoidosis han sido asociadas con los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad; sin embargo, estos patrones varían, dependiendo de la población estudiada. Estos estudios fueron realizados en población italiana y en la República Checa, donde se encontró una asociación positiva de sarcoidosis con HLA-A₁, B₈ y DR₃. Asociación negativa, con HLA-B₁₂ y DR₄. Un aumento de la prevalencia del HLA-DR₃ y DR₄ en mujeres y DR₅ en hombres. Una relación entre el HLA B₁₃ y B₃₅ con la instalación temprana de la enfermedad y HLA A₃₀, B₈, DR₃ y DR₄ con una tardanza en la instalación de la enfermedad. Por último, una asociación HLAB₂₇ con la enfermedad restringida a los pulmones, y en la asociación con HLA DR₃, con un buen resultado en la evolución de la enfermedad (2, 3).

Muchos microorganismos inducen inflamación granulomatosa en modelos animales y en humanos. El test de Kveim-Siltzbach, en el cual se inyecta en forma intradérmica un homogeneizado

de un paciente con sarcoidosis al paciente en estudio. Aproximadamente el 70% de los pacientes con sarcoidosis temprana desarrollan inflamación granulomatosa local a las cuatro a seis semanas después de la inoculación. Pero este test ha fracasado como índice para poder identificar el posible agente responsable.

Se han publicado casos en que la sarcoidosis fue transmitida después de un trasplante cardiaco y médula ósea, lo que puede sugerir un agente infeccioso. Sin embargo, la identificación definitiva y las pruebas de agentes infecciosos son aún escasas (4).

Se ha estudiado la histología que es similar al *mycobacterium* TBC (M. TBC) como posible factor etiológico. Un trabajo publicó una muy pequeña experiencia de pacientes con TBC claramente determinados, otro grupo con sarcoidosis como diagnóstico probable y un grupo control, siendo este último grupo pacientes con cáncer broncogénico, hemoptisis, etc. A todos se les realizó LBA (lavado broncoalveolar), cepillo protegido, histología en biopsia, y técnica PCR para determinar *mycobacterium* TBC y no TBC. El resultado del estudio mostró presencia de M. TBC en pacientes con sarcoidosis por técnica PCR (4-5).

Por otra parte, estudios histoquímicos del granuloma de sarcoidosis han demostrado que la mayoría de los linfocitos en su interior son cel T CD₄. Estudios en LBA en pacientes con sarcoidosis reflejan un grado de alveolitis. Se ha encontrado un aumento dramático de la celularidad.

Las células CD₄ llevan un marcador en la superficie previamente activado y tienen la habilidad de secretar espontáneamente IL-2, interferón y otras citoquinas características del fenotipo Th-1. Así, células T CD₄ + pueden ser importantes en la iniciación y perpetuación de la enfermedad. La producción de IL-1 por los macrófagos alveolares no parece estar aumentada en pacientes con sarcoidosis en relación a controles sanos. La IL-2 es producida por células TH-1 CD₄ + activadas y es importante en la expansión de la población linfocítica activa; además, se involucra en la diferenciación de células b, con el resultado de hipergammaglobulinemia.

Se describe también aumento de niveles IL-6 e IL-8 en fluidos de LBA con sarcoidosis pulmonar activa. La IL-6 es producida por macrófagos, fibroblastos, células T y B y es señal de proliferación de células T y B. IL-8 es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos liberado por

macrófagos. Existiría una relación en la presencia de neutrofilia en el fluido del LBA y en el mal pronóstico de la sarcoidosis.

Se ha observado que el tipo células TH-1 cambiaría a TH-2 liberando IL-4, que es quimiotáctico de fibroblastos, y esto llevaría a la fibrosis.

En la mitad de los casos la enfermedad es detectada incidentalmente por hallazgos en Rx de tórax rutinaria, es decir, no hay síntomas. Menos frecuentes son disnea, dolor torácico y baja de peso. En el 20% a 50% de los casos pueden presentarse con síntomas agudos, como eritema nodoso, linfo-adenopatías hiliares bilaterales y poliartralgias, todos ellos conocidos como síndrome de Löfgren (6).

Compromiso pulmonar ocurre en el 90% de los casos. Desde el punto de vista radiológico se clasifican de la siguiente forma (7):

- **Estadio I:** Adenopatías hiliares bilaterales
El 55% de los casos ocurre como primera vez. La regresión de los nódulos puede tardar desde 1 a 3 años (75%). Un 10% va al crecimiento con persistencia de al menos 2 años.
- **Estadio II:** Adenopatías hiliares bilaterales e infiltrado intersticial
En un 25% ocurre como primera manifestación, 2/3 sufren resolución espontánea. Tienen síntomas como tos, disnea, fatiga y fiebre.
- **Estadio III:** Enfermedad intersticial sin nódulos hiliares.
- **Estadio IV:** Fibrosis avanzada.

Estas presentaciones pueden estar acompañadas de opacidad nodular, compromiso endobronquial (40% Estadio I y 70% Estadios II y III). También puede haber estenosis de la vía aérea.

Compromiso de piel. Ocurre en el 25% de los casos y puede expresarse como (1):

—Eritema nodoso: Lesiones nodulares rojovioláceas. Ellas acompañan al síndrome de Löfgren. De instalación aguda, varía con la raza. Es de buen pronóstico.

—Lupus pernio: Placas induradas violáceas, en las mejillas, nariz, labios y orejas. Tiene predi-

lección por mujeres adultas mayores, especialmente negras, y puede ser extremadamente desfigurante, con compromiso de cartílagos y huesos. Cuando se asocia a esplenomegalia o compromiso óseo es de mal pronóstico.

Compromiso articular. Puede iniciarse en forma aguda en aproximadamente el 25%. Existe una variación en relación al grupo étnico. Un estudio en Nueva York demostró presencia de compromiso articular en portorriqueños tres veces más común y cinco veces más frecuente en negros. Pero es más común entre los blancos.

El síndrome de Löfgren se describe con más frecuencia en mujeres con alelo HLA DR₃.

— Puede presentarse como el síndrome de Heerfordt, que consiste en artritis, fiebre uveoparotídea, parotiditis y uveítis asociada a parálisis facial. Esta presentación es más común en hombres.

— La artritis puede afectar cualquier articulación, pero de preferencia, rodillas y tobillos.

— La artritis crónica es una artritis no deformante con sinovitis granulomatosa. Puede llegar a presentarse como una deformidad tipo Jaccoud (8). También se puede infiltrar la articulación y comprometer el hueso. La artritis crónica se asocia frecuentemente con la enfermedad del parénquima pulmonar y con elevadas concentraciones de la enzima convertidora de angiotensina. Las rodillas y las manos son las articulaciones más comprometidas y las menos afectadas son las articulaciones sacroilíacas y temporomandibulares. La inflamación puede ser autolimitada y responder sólo a antiinflamatorios. Pueden utilizarse también la colchicina, hidroxicloroquina o corticosteroides (9).

Compromiso óseo. Ocurre en el 5%, y se asocia habitualmente al compromiso de piel. Generalmente implica un desorden severo y crónico. Afecta preferentemente el cráneo, vértebras, costillas, maxilar y huesos nasales. Habitualmente son lesiones quísticas.

Compromiso muscular. El 50% a 80% afecta el sistema musculoesquelético, diafragma y músculos extraoculares (10). Lo habitual es la instalación insidiosa con debilidad muscular proximal con o sin alza de enzimas musculares. Esta miopatía responde pobremente a los corticoides. Otra forma de presentación es el patrón de una miopatía nodular dolorosa, que puede ser simple

o múltiple. Es la presentación más frecuente, en especial entre las mujeres. De iniciación aguda, presenta debilidad muscular, sin predominio de musculatura y alza de las enzimas musculares. La electromiografía (EMG) demuestra un patrón miopático inespecífico. La resonancia nuclear magnética muestra un área estrellada de baja intensidad de señal centrada dentro del nódulo. La biopsia muscular muestra infiltración granulomatosa. Todas estas técnicas ayudan a definir el diagnóstico. Esta miopatía también se puede asociar a otras enfermedades, como artritis reumatoidea, LES, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y miastenia gravis (11).

Compromiso hepático. Granulomas hepáticos se encuentran en el 50% a 80% de las biopsias. El compromiso hepático raramente produce hipertensión portal, falla hepática o aumento de la mortalidad por disfunción hepática. La alteración de las pruebas hepáticas es un hecho frecuente. Un tercio de los pacientes presentan hepatomegalia, patrón colestásico o alteración de las pruebas hepáticas. Estos casos sin falla hepática grave no requieren tratamiento, pero en caso de compromiso grave se usan corticoides a altas dosis.

Compromiso ocular. Ocurre en el 20% de los casos. Como manifestación inicial, sólo el 5%. Pueden presentarse como: iridociclitis, coriorretinitis, queratoconjuntivitis y presencia de folículos conjuntivales. Si el cuadro llega a la cronicidad se puede presentar glaucoma, cataratas y ceguera.

Se puede producir un agrandamiento indoloro de glándulas salivales en el 4% de los casos. Esta hipertrofia parotídea y de las glándulas lagrimales da un síndrome de Sicca idéntico al síndrome de Sjögren.

Compromiso cardíaco. Como hemos relatado previamente, el compromiso cardíaco es frecuente entre japoneses. Entre el 5% al 10% de los casos se manifiesta en forma severa. El gran riesgo es la muerte súbita. Se puede expresar en el electrocardiograma como: alteración del ritmo, conducción y repolarización del eje eléctrico, disfunción del músculo papilar, cardiomiopatía infiltrativa, falla cardíaca congestiva, derrame pericárdico o pericarditis. El cintigrama miocárdico con Talio 201 confirma la sarcoidosis cardíaca. Se

ha visto, eso sí, que la asociación de Talio 201 más Galio 67 tiene mayor rendimiento, ya que además de ayudar en el diagnóstico puede predecir la eficacia del corticoide. El ecocardiograma puede identificar la presencia de una función ventricular reducida, anomalías valvulares, derrame pericárdico y aneurismas ventriculares. Cuando no responde a tratamiento médico está indicado, según necesidad, el implante del desfibrilador para ayudar a prevenir las arritmias ventriculares letales. Se ha planteado incluso el trasplante cardiaco (12).

Compromiso del SNC. Se compromete en el 5%. La presentación clínica es amplia. Lo más habitual es el compromiso de los nervios craneanos, y dentro de éstos, la parálisis facial unilateral (7º par) es el más común. El compromiso ocular sugiere la alteración del 2º par con la presencia de neuritis óptica. Cuando se produce un proceso de meningitis granulomatosa, es importante el estudio del LCR, que pesquiza: aumento de células, pleocitosis, proteínas entre 50%-70% y disminución de la glucosa. La medición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en LCR es controversial, ya que también aumenta en otras enfermedades como: esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barre, Behçet, meduloblastoma y ependimomas. La RNM con gadolinio permite ver bien las lesiones meníngeas. Otras manifestaciones en el SNC son las lesiones a nivel de hipotálamo o pituitaria, dando manifestaciones endocrinas, como el hipopituitarismo o diabetes insípida. Masas intracraneales pueden provocar hipertensión endocraneana o hidrocefalia y compromiso de la médula espinal, paraplejía o tetraplejía según el nivel afectado. Otras manifestaciones endocrinas son: la hipercalcemia en 2% al 10% y la hipercalciuria, que es tres veces más frecuente y se produce debido a la disregulación en la producción de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) producto de la activación de macrófagos del granuloma (13).

Estas alteraciones, anteriormente descritas a nivel renal, pueden llegar a la nefrocalcinosis, litiasis renal, diabetes insípida nefrogénica e incluso a la insuficiencia renal. El compromiso glomerular, tubular o arterial es raro.

Hemos descrito la importancia dentro de los estudios de la Rx de tórax, TAC de tórax, RNM de SNC, exámenes basales, incluyendo la calcemia y calciuria en orina de 24 hrs; también, exámenes funcionales desde el punto de vista respiratorio,

como espirometría, gases arteriales en reposo y ejercicio. Pero quiero detenerme en la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Estudios de inmunofluorescencia han demostrado que la ECA es producida en el sistema reticuloendoplásmico y complejo de Golgi de macrófagos alveolares. En cultivo también se ha demostrado que células epiteliales del granuloma liberan ECA. Es importante, por lo tanto, ya que jugaría un rol modulador en la formación del granuloma por la producción local de ECA, que es quimiotáctico de macrófagos. Se describe, pero no se sabe por qué, en el Estadio I pulmonar o síndrome de Löfgren, el nivel de ECA es normal y los niveles más altos estarían en los Estadios II y III. Lo que sí se sabe es que este procedimiento es de poco rendimiento para predecir la intensidad de la alveolitis pulmonar. Los niveles altos, por lo tanto, no indican inicio de tratamiento con corticoides (14). Como parámetro de control una vez iniciado el tratamiento es útil (14).

En este tipo de pacientes se produce anergia cutánea (PPD [-]). Es importante aclarar que no se trata de ausencia de infección previa a TBC, sino que se encuentra suprimida la respuesta de hipersensibilidad retardada. Los linfocitos T proliferan y liberan IL-2, MCF y MIF en el granuloma, así reclutan y tienen a los monocitos y linfocitos T helper de circulación a nivel del granuloma, impidiendo que estas células migren a la zona donde se realiza el test PPD (14).

La American Thoracic Society (ATS) en 1999 publicó las indicaciones actuales para inicio de tratamiento en el compromiso pulmonar. Ellas son:

- Empeoramiento de los síntomas pulmonares (tos, tope inspiratorio, hemoptisis y dificultad respiratoria)
- Deterioro de la función pulmonar
 - Caída CPT = 10%
 - Caída CVF = 15%
 - Disminución de la difusión = 20%
 - Disminución del intercambio gaseoso en reposo y ejercicio.
- Cambios radiológicos progresivos.
 - Empeoramiento de opacidades intersticiales
 - Desarrollo de cavidades
 - Progresión de fibrosis hacia vidrio esmerilado
 - Signos de hipertensión pulmonar

La terapia no está indicada en:

- Enfermedad pulmonar Estadio I asintomático (alto grado de remisión espontánea)

- Paciente asintomático con cambios radiológicos Estadio II con función pulmonar normal o levemente anormal
- Paciente asintomático con enfermedad en Estadio III y función pulmonar normal o levemente anormal (este último punto está aún en discrepancia, ya que aunque se controlen estos pacientes frecuentemente durante tres a seis meses, como indican las normas, el 33% de los casos finalmente hacen cambios en la Rx de tórax y requieren tratamiento).

Mal pronóstico. Se ha descrito en:

Raza negra, inicio de la enfermedad = 40 años, síntomas de al menos seis meses de evolución, ausencia de eritema nodoso, esplenomegalia, compromiso de más de tres órganos y la enfermedad pulmonar en Estadio III. La estimación global de muerte es de 1% a 5% y las causas de muerte habitual son: fibrosis pulmonar, compromiso cardíaco, hemorragia pulmonar, aspergiloma. Sufren remisión espontánea o tienen curso benigno: 60%-80% Rx en Estadio I, 50% a 60% Rx en Estadio II y < 30% en Rx en Estadio III.

En pacientes en que se ha iniciado tratamiento existe alta recaída al disminuir o suspenderlo, pero responden rápidamente al reinicio del tratamiento (15).

Tratamiento

Las manifestaciones de la sarcoidosis son heterogéneas. Como hemos revisado, incluso la evolución de alguna de sus presentaciones hacia la mejoría son espontáneas. Ya nos referimos a las indicaciones recomendadas por la ATS.

Como regla general, el uso de corticoides está indicado como tratamiento de primera línea en:

- Afección ocular severa
- Neurosarcoidosis
- Sarcoidosis cardíaca
- Hipercalcemia maligna
- Enfermedad pulmonar Estadio II sintomática
- Progresión de la enfermedad pulmonar a Estadio III
- Enfermedad pulmonar Estadio III

Los protocolos son variables, pero se sugiere la dosis de 30 a 40 mg de prednisona diarios

durante 8 a 12 semanas, con disminución gradual a 10 a 20 mg en 6 a 12 meses (16).

Dentro de las alternativas en el tratamiento se utiliza el metotrexato (MTX), que ha sido prometedor para los pacientes con enfermedad refractaria al corticoide y la intolerancia por efectos adversos al corticoide. En un estudio no randomizado de 50 pacientes con enfermedad crónica, tratada por más de 20 años, se les indicó MTX 10 mg semanal. Esto permitió reducir la prednisona en seis meses. Demostró mejoría en un 33%, en la capacidad vital o en la disminución de síntomas (17).

Otro agente estudiado es el clorambucil. Un pequeño estudio de 10 pacientes, de los cuales un grupo recibió sólo corticoides y el otro clorambucil más corticoides, demostró beneficio a los tres meses en este último grupo (18).

No hay mayor experiencia con ciclofosfamida y azatioprina. Tampoco hay buen resultado con ciclosporina (19).

Llamativamente existe un pequeño estudio con el uso de pentoxifilina. Se describe que este medicamento podría inhibir la síntesis del factor de necrosis tumoral liberada por los macrófagos alveolares. De esta forma disminuiría la formación de granulomas (20, 21).

La colchicina se ha usado en la artritis secundaria a esta enfermedad y la hidroxicloroquina, como inmunomodulador en el tratamiento cutáneo de la sarcoidosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Newman L, Rose C, Maier L. Medical progress: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1224-1234.
2. Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M et al. HLA class I, II and III, polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. *Chest* 1993; 104:1170-75.
3. Ina Y, Takada K, Yamamoto M et al. HLA and sarcoidosis in Japanese. *Chest* 1989; 95:1257.
4. Mitchell JC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridation. *Lancet* 1992; 339:1015-17.
5. Saboor S, Johnson N, Mc Faddens J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction *Lancet* 1992; 339:1012-1017.
6. Winterbawer RH, Lammert J, Selland M et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; 104:352.
7. Judson Marc A, MD. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Chest* 1999; 115:1158-1165.
8. Sukenik S, Hendler N, Yerushalmi B et al. Jaccoud's type arthropathy: An association with sarcoidosis. *J Rheumatol* 1991; 18:915.
9. Islade AH e Iveson JM. Synovial cysts and sarcoid synovitis. *Br J Rheumatol* 1992; 19:38.
10. Mathur A y Kremer JM. Immunopathology, musculoskeletal features and treatment of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:90.

11. Andonopoulos AP, Papathanasopoulos PG, Karatzo C et al. Sarcoidosis in a patient with myasthenia gravis. Case report and review of literature. *Clin Rheumatol* 1992; 10:323.
 12. Okayama K, Korota C, Tawarahara K, Wakabayashi Y, Chide K, Sato A. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995; 107(2):330-4.
 13. Wajner J y Pita B. Nevosarcoidosis. *Bol Hosp San Juan de Dios* 2001; 48(1):8-15.
 14. Yesh P, Katane, MD, John F Holter, MD. Immunology of sarcoidosis. *Clinic in Chest Medicine* 1997; 18(4):719-85.
 15. Sah Sheffield E.A, MD. Pathology of sarcoidosis. *Clinic in Chest Medicine* 1997; 18(4):741-54.
 16. Marc A, Judson, MD. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids. *Chest* 1999; 115:1158-1165.
 17. Lower EE y Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Inter Med* 1995; 155:846.
 18. Kataria Y. Clorambucil in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78:36.
 19. York A, Korithavongs T, Mau SF et al. Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 1990; 98:1026.
 20. Zabel P, Entizian P, Dalhoff K, Schleak M. Pentoxiphylline in treatment of sarcoidosis. *J Resp Crit Care Med* 1997; 155:1665.
 21. Marques LS, Zheng L, Poulakis N et al. Pentoxiphylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:508.
-