

Sarcoidosis pulmonar e hilar: Presentación de un caso y revisión del tema.

Daniel Irigoyen¹
Luis Miguel Brenes Piedra¹
Ingrid Morelos de Carvallo²
Erick Molina³

¹Médico residente de Reumatología, CCSS-CENDEISSS, Hospital San Juan de Dios, República de Costa Rica. Correo luismbrenes@gmail.com

²Médico internista, residente de Reumatología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, República de Panamá.

³Médico asistente de Reumatología, Hospital Mexico, CCSS.

RESUMEN

La sarcoidosis es considerada una enfermedad rara en Costa Rica. Las manifestaciones pulmonares son la forma mas frecuente de presentación. Para el diagnóstico se requiere un cuadro clínico característico, con la demostración histológica de granulomas no caseificantes, descartando otra enfermedad que explique los hallazgos. El tratamiento no está aún estandarizado, en general, se escogerá en función de la severidad y extensión de la enfermedad, mientras que algunos pacientes no requerirán terapia, habrá un grupo significativo que si la ameritará. Los corticoides representan el mejor tratamiento inicial, utilizándose cada día más los agentes ahorradores de esteroides y en casos refractarios, terapia biológica. Se presenta un caso de una paciente con sarcoidosis pulmonar sintomática y una discusión sobre las principales características de esta entidad y su terapéutica.

PALABRAS CLAVE

Sarcoidosis pulmonar, granulomas no caseificantes.

ABSTRACT

Sarcoidosis is considered a rare disease in Costa Rica. Pulmonary manifestations are the most common form of presentation. For make the diagnose is necessary a characteristic clinical picture, with the histological demonstration of noncaseating granulomas, ruling out other disease that could explain the findings. The treatment is not yet standardized, generally, will be chosen depending on the severity and extent of the disease, while some patients will require no

therapy, there is a significant group which will merit. Corticosteroids represent the best initial treatment, used more every day are steroid sparing agents, in refractory cases biological therapy could be indicated. A case of a patient with symptomatic pulmonary sarcoidosis and a discussion of the main features of this entity and its therapeutic is presented.

KEY WORDS

Sarcoidosis, Noncaseating granulomas

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad, costarricense, vecina de Liberia, conocida portadora de síndrome de intestino irritable, sin antecedente de exposición laboral a tóxicos pulmonares, tabaquismo ni humo de leña.

Se presenta con cuadro de un año de evolución de sensación febril intermitente asociado a disnea de grandes esfuerzos, tos productiva, astenia y pérdida de peso cuantificada (14 kg); siendo manejada en múltiples ocasiones como infección de vías respiratorias inferiores, sin resolución pese a tratamiento antibiótico y uso de broncodilatadores.

El TAC de tórax reporta en la ventana de mediastino aisladas formaciones ganglionares en la región precarinal y hacia el hilio derecho de 8 y 10 mm, además con múltiples focos de aspecto consolidativo, afectando la totalidad del segmento posterior del lóbulo superior derecho, así como regiones subsegmentarias centrales biapicales, lóbulo medio y lingular y segmentos superiores de ambos lóbulos inferiores.

La broncoscopia describe desde la entrada a la tráquea abundantes crecimientos nodulares de la mucosa, con hipervascularidad que afectan tanto pars cartilaginosa como pars flácida y se extienden distalmente a lo largo de toda la tráquea y ambos sistemas bronquiales, sin causar obstrucción significativa. El lavado bronquioalveolar se reporta negativo por piógenos, BK y hongos. La biopsia endobronquial evidencia inflamación crónica granulomatosa, con marcadores inmunohistoquímicos (CD3, CD20, CD30, CD15, LMP1, PAX-5, CD68, KI-67) que presentan un patrón de expresión reactiva en el tejido linfóide.

Las pruebas de función pulmonar evidencian un trastorno mixto, con DLCO disminuida (65%) con trastorno obstructivo leve no reversible y con aumento de resistencias pulmonares que mejoran con broncodilatación. El hemograma presenta anemia normo-normo.

Otros estudios realizados no concluyeron franca patología o compromiso de otros órganos: ecocardiograma con fracción de eyección de 60%, sin datos de HTAP, no elementos de cardiopatía restrictiva, sin evidencia de infiltración cardíaca y sin disincronía interventricular. El Holter con taquicardia sinusal, sin pausas, ni datos de isquemia. El fondo de ojo se reportó normal, sin datos de uveítis. Gammagrafía ósea de cuerpo entero con Galio 67, no se observan lesiones que sean compatibles con sarcoidosis. Pruebas inmunológicas negativas, (ANA, ANCA, complemento normal) orina de 24 horas y PFR sin alteraciones.

Bajo el anterior contexto, se propuso el diagnóstico de Sarcoidosis pulmonar estadio II, sin evidencia de compromiso extrapulmonar y se inicia tratamiento con esteroides inhalados y sistémicos.

DISCUSIÓN:

La Sarcoidosis es una enfermedad sistémica de causa desconocida, caracterizada por la formación de granulomas en múltiples órganos, especialmente a nivel pulmonar y del sistema linfático.⁽¹⁾

Es considerada una enfermedad poco frecuente en Costa Rica. En 1988 fueron informados 6 casos en el Hospital San Juan de Dios⁽²⁾. En el 2002 Mainieri y colaboradores reportan 16 casos en el

hospital Calderón Guardia diagnosticados entre 1987 y 2001, en el que describen que todos los casos fueron de localización torácica y en doce de ellos la enfermedad afectó solamente los ganglios del mediastino, la radiografía de tórax fue el método de detección y la mediastinoscopia el método para obtención de biopsias. Los síntomas más frecuentes fueron tos y disnea y la mayoría no ameritó tratamiento farmacológico durante la evolución⁽³⁾.

La Sarcoidosis ha sido reportada en todos los grupos étnicos y raciales, se ha reportado un pico de incidencia durante edad media, 20 a 39 años, sin distinción de sexo, la incidencia varía alrededor del mundo,⁽⁴⁾ siendo aproximadamente de 10-80 por 100000 mil.⁽⁵⁾

En su patogenia se encuentran involucrados factores genéticos y ambientales. El modelo fisiopatológico más aceptado, establece la presencia de una reacción inmunológica exagerada a un antígeno, y no una entidad infecciosa, sin embargo son propuestas moléculas antigénicas del propionibacterium ácnis y de micobacterias como desencadenantes del fenómeno inflamatorio.⁽¹⁾ Hay evidencia de una infiltración de células CD4+, que desencadenan una reacción inmunológica predominantemente TH1, en los tejidos con la consiguiente liberación de citoquinas IF- γ , IL1-6-12-18 y TNF que orquestan la formación del granuloma⁽⁶⁾.

El pulmón es el órgano que se afecta de forma más frecuente en 70 a 90% de los pacientes, presentándose como disnea, tos o dolor torácico, sin embargo puede presentarse también como un hallazgo radiológico incidental.⁽¹⁾

Las formas clínicas más frecuentes de afección pulmonar son adenopatías hiliares, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva, infiltrados reticulonodulares, enfermedad fibroquística y bronquiectasias.⁽⁵⁾

Se puede presentar como un cuadro agudo manifestado como adenopatías hiliares, artralgias y eritema nodoso, entidad conocida como síndrome de Löfgren.⁽⁶⁾

Otras manifestaciones extrapulmonares son uveítis, sarcoidosis cutánea crónica (lupus pernio), artralgias-artritis de predominio en miembros inferiores, miopatía, lesiones óseas, compromiso intestinal, de SNC, cardíaco y de glándulas exocrinas (fiebre uveoparotídea, conocida como

síndrome de Heerfordt).⁽⁵⁾

El diagnóstico se establece por la combinación entre los hallazgos clínico-radiográficos y la demostración por biopsia de granuloma no caseificantes con cultivos negativos para micobacterias u hongos.⁽⁷⁾ En el síndrome de Lofgren es factible establecer el diagnóstico sin necesidad de toma de una biopsia.⁽⁷⁾

Las imágenes radiográficas más características son adenopatías hiliares e infiltrados en el parénquima (alveolares o intersticiales). El grado de afectación pulmonar se clasifica radiológicamente en cuatro estadios:⁽⁷⁾

1. Adenopatías hiliares sin infiltrados pulmonares.
2. Adenopatías hiliares e infiltrados pulmonares intersticiales.
3. Infiltrados pulmonares intersticiales sin adenopatías
4. Enfermedad pulmonar fibroquística.

Esta clasificación es radiológica y no indica el tiempo de evolución ni la severidad de la enfermedad.⁽⁷⁾ La Tomografía axial computarizada (TAC) muestra infiltrados reticulonodulares con distribución broncovascular, ocasionalmente se pueden presentar nódulos bien definidos, consolidación alveolar, infiltrados en vidrio esmerilado o panalización.⁽⁵⁾

El PET y la gammagrafía con galio 67 se han utilizado para identificar sitios de sarcoidosis activa. Signos clásicos de los hallazgos gammagráficos son el signo lambda (captación hilar bilateral y en región paratraqueal derecha) y el signo panda (captación en parótidas o lagrimales y salivales). La combinación de ambos signos(lambda-panda) es sugestiva de sarcoidosis.⁽⁵⁾ La espirometría puede mostrar un patrón restrictivo, obstructivo o combinado con disminución en la DLCO.⁽⁷⁾

Los pacientes con sarcoidosis asocian frecuentemente anergia a la PPD por lo que una prueba positiva debe levantar la sospecha de la presencia de una tuberculosis.

La broncoscopia con biopsia endobronquial o transbronquial es el procedimiento mas usado para obtener una confirmación histológica en pacientes con sarcoidosis pulmonar. La mediastinoscopia o la biopsia abierta son opciones cuando no hay certeza en el diagnóstico y se

considera necesario descartar linfoma u otra malignidad intratorácica.⁽⁵⁾ El lavado alveolar muestra la presencia de una alveolitis linfocitaria. El cociente CD4/CD8 por encima de 3,5 tiene una se presenta en mas del 50% de los casos y puede tener utilidad diagnóstica.⁽¹⁾

El tejido granulomatoso produce enzima convertidora de angiotensina (ECA). La utilización de la Enzima Convertidora de Angiotensina, tiene una sensibilidad y especificidad baja y su uso como método diagnóstico, es controversial.⁽⁷⁾

En relación al tratamiento de la sarcoidosis, hasta el momento no existen guías que estandaricen cuándo, cómo y si debe iniciarse. Las recomendaciones actuales están basadas según la presentación, extensión y severidad de la enfermedad. Los esteroides son el tratamiento de primera línea para el manejo de esta enfermedad.⁽⁸⁾

Específicamente en relación a la sarcoidosis pulmonar el tratamiento dependerá de si el paciente tiene disnea o si tiene manifestaciones extrapulmonares que requieren tratamiento, como lo es el caso de sarcoidosis ocular, cardíaca y neurológica.⁽⁹⁾

El síndrome de Lofgren puede manejarse con AINES para el alivio de los síntomas primarios.⁽⁹⁾ Dada la alta tasa de remision espontánea a los 2-3 años (cercana al 70%), los pacientes asintomaticos con estadio I usualmente no se tratan o si se presenatn asintomáticos con pruebas de función pulmonar normales en estadio II-III.⁽¹⁰⁾

En la sarcoidosis pulmonar, puede necesitarse prednisona, a dosis de 20 a 40 mg diarios. Deben considerarse agentes ahorradores de corticoides, entre los cuales la budesonida inhalada ha demostrado ser efectivo en mantener la mejoría alcanzada con los corticoides orales.⁽⁸⁾

Entre los agentes citotóxicos el metotrexate, considerado agente de segunda línea, puede combinarse con esteroides, en caso de no respuesta a los esteroides y es útil en la sarcoidosis pulmonar y extrapulmonar. En caso de intolerancia a metotrexate puede considerarse azatriopina el cual también es eficaz en el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar y extrapulmonar. La leflunomida se ha reportado como efectiva en el tratamiento de la sarcoidosis en dos series de casos.⁽⁸⁾

En sarcoidosis en donde el tratamiento anterior falla puede considerarse terapia combinada de bajas dosis de prednisona o metotrexate en combinación con terapia anti TNF (Infliximab o Adalimumab). Se analiza si el Golimumab a dosis altas pudiera considerarse en el tratamiento de la enfermedad pulmonar. ⁽⁹⁾

El uso off label de Rituximab puede considerarse en caso de sarcoidosis refractaria. ⁽⁸⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Dominique Valeyre et al, *Sarcoidosis*, Lancet 2014; 383: 1155–67
2. Alvarado A. Haryley L. *Sarcoidosis*. Acta Médica Costarricense 1988; 31(1):10-19.
3. Mainieri et al, *Sarcoidosis: experiencia con 15 casos en el Hospital Calderón Guardia*, Acta médica costarricense 2002, vol.44, n.2
4. G, Firestein et al. Kelley's Textbook of Rheumatology, Sarcoidosis. Saunders. 2013. 117: 1898
5. Imboden et al, Current diagnosis and treatment Rheumatology, 2013, 3 ed, 397-407
6. Chen ES, et al, *Etiology of sarcoidosis*, Clin Chest Med, 2009;28:365
7. Jannuzzi MC et al, *Sarcoidosis*, N Engl Med. 2007; 357:2153
8. Marjolein Drenta et al. *Pulmonology meets rheumatology in sarcoidosis: a review on the therapeutic approach*. Curr Opin Rheumatol 2014, 26:000–00
9. Robert P. Baughman et al. *Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis*. Eur Respir J 2013; 41: 1424–1438
10. Bradley et al, British thoracic society interstitial lung disease guideline group, et al. *Interstitial lung disease guideline*, Thorax 2008; 63:v1 (suppl)