



Sarcoidosis pulmonar

Ana Mussetti,¹ Lucía Vignoli,¹ Pablo Curbelo,² Ethel Meerovich³

RESUMEN. La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, multisistémica de etiopatogenia desconocida. Compromete al aparato respiratorio y los ganglios linfáticos hiliomediastinales, asociando en forma variable, compromiso extrapulmonar. El diagnóstico se confirma generalmente por la presencia histopatológica de granulomas no caseificantes en muestras de pulmón, adenopatías, piel u otros órganos comprometidos. Sin embargo, en pacientes asintomáticos con presentación clínica típica, el diagnóstico puede ser clínico e imagenológico con seguimiento evolutivo cercano. Los corticoides sistémicos continúan siendo el pilar terapéutico principal si bien sus indicaciones en algunos casos son debatidas y deben individualizarse al caso clínico. En la sarcoidosis pulmonar su indicación es indiscutida en pacientes con estadios II y III con infiltrados radiológicos persistentes o en aumento, progresión del deterioro funcional o alteración funcional moderada a severa. La indicación de los corticoides inhalados sigue siendo un aspecto a resolver pero hasta el momento se reserva a las formas leves, especialmente en pacientes con tos e hiperreactividad bronquial.

Palabras clave: Sarcoidosis pulmonar, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT. Pulmonary sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology; it affects the lungs and lymphatic nodes, with variable involvement of extrapulmonary disease associated, the diagnosis is based on the findings of a granuloma in lung biopsy, lymphatic nodes, skin, or others organs affected; However, in asymptomatic patients with typical data, the radiographic and clinical diagnostic is enough and the close evolution following is necessary. Systemic corticosteroids is the therapy in use actually but indications are individualized in each case, pulmonary sarcoidosis in stage II and III, the use of systemic steroids do not have doubts specially with persistent or increment in the radiographic infiltrates, presence in the pulmonary function tests of moderate to severe alterations and deterioration, instead inhaled steroids continue been a controversy aspect in medical management in this entity and it's use is only in mild forms specially when cough or bronchial hyperactivity exist as the unique finding.

Key words: Pulmonary sarcoidosis, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica granulomatosa de etiología desconocida. Afecta predominantemente a adultos jóvenes y en la edad media de la vida. Compromete primariamente al aparato respiratorio y al sistema linfático, asociando con frecuencia variable compromiso extrapulmonar.^{1,2}

El diagnóstico se establece cuando a los hallazgos clínico-radiológico y tomográficos se asocia evidencia histológica de granulomas epiteliodes no caseificantes en uno o más órganos, excluyendo las reacciones sarcoidóticas locales y los granulomas de causa conocida.²

La presentación clínica tiene importantes implicancias en el pronóstico. Existe una forma aguda, en general transitoria y autolimitada con muy baja recurrencia y buen pronóstico; en contraste, la forma crónica comienza de manera insidiosa, tiene un curso persistente y produce lesiones pulmonares que pueden llevar a la fibrosis pulmonar extensa.^{3,4}

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad ampliamente distribuida en todo el mundo con tasas de incidencia y prevalencia muy variables.

Es más frecuente en países de clima templado y particularmente en la población negra de los EUA especialmente en mujeres.⁴

Aunque puede ocurrir a cualquier edad, más del 50% de los pacientes tienen entre 20 y 40 años, habiéndose descrito casos en niños y población geriátrica.^{2,5,6}

La forma de presentación y la severidad de la enfermedad tienen diferencias de acuerdo al grupo étnico y racial estudiado. Varios estudios sugieren que la sarcoidosis es más severa en la población negra. Ciertas mani-

¹ Asistente de Clínica Neumológica, Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

² Prof. Adjunto de Clínica Neumológica, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

³ Prof. Agregado de Clínica Neumológica, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Pablo Curbelo MD. Orinoco 4932/401, Montevideo, Uruguay
E-mail: curbeli@adinet.com.uy

festaciones extratorácicas son más frecuentes en diferentes poblaciones: uveítis crónica en pacientes de raza negra en EUA, lupus pernio en Puerto Rico, eritema nodoso en europeos, siendo esta última presentación poco frecuente en la raza negra y los japoneses.²

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Si bien la etiología y patogenia permanecen aún desconocidas, hay abundante evidencia que apoya el concepto de que los granulomas sarcoidóticos se forman en respuesta a un estímulo antigénico persistente.²

Se han analizado numerosos factores epidemiológicos que podrían contribuir en el desarrollo de la enfermedad. Ninguno ha demostrado por sí mismo correlación estrecha con la enfermedad.³ Se han evocado como responsables de la enfermedad a diversos microorganismos, fundamentalmente las micobacterias y en menor medida bacterias Gram negativas como la *Yersinia enterocolitica*.¹ Las evidencias por las que se relaciona fuertemente con la infección por micobacterias incluyen la similitud histológica de ambas lesiones y la presencia de ADN micobacteriano en el tejido de lesiones sarcoideas detectado por reacción de polimerasa en cadena (PCR) en años recientes.^{7,8}

También se ha investigado en la etiopatogenia otros factores como el tabaco, alcohol, ciertos hobbies, lugar de residencia, embarazo, factores genéticos o la exposición a ciertas sustancias.⁹

En referencia al tabaquismo, varios estudios han observado una baja prevalencia de sarcoidosis en pacientes fumadores.

Se ha propuesto que hay una predisposición genética. La evidencia está sugerida por las variaciones epidemiológicas raciales y en grupos familiares. La predisposición estaría relacionada con el sistema HLA.³

El National Institute of Health and the National Heart, Lung and Blood Institute han iniciado un estudio controlado, prospectivo, multicéntrico que se encuentra en desarrollo en el momento actual, con el objetivo de aclarar la etiología de la enfermedad.⁸

HISTOPATOLOGÍA

La sarcoidosis se caracteriza por la presencia de numerosos granulomas epitelioides y de células gigantes, que resultan de una respuesta inmune a oligopéptidos antigénicos de causa desconocida. Éstos son fagocitados por macrófagos y presentados a las células T, desencadenando una respuesta inmunológica celular.³

La célula dominante es la epitelioides que deriva de fagocitos mononucleares. Se han descrito dos tipos de células epitelioides: el tipo claro y el oscuro (este último dispuesto preferentemente en la periferia de las lesiones).

Las células gigantes son de tipo Langhans.⁴

Los granulomas pueden mostrar diferentes etapas de evolución aun en el mismo tejido; pueden verse granulomas celulares activos cerca de lesiones fibróticas.

La distribución es perivascular con frecuente compromiso de vasos sanguíneos.

Se debe tener en cuenta que hay otras patologías capaces de producir granulomas morfológica e inmunológicamente muy similares a los sarcoidóticos. Por lo tanto, al momento de concluir el diagnóstico se deberán descartar otras causas como: tuberculosis, beriliosis, talcosis, algunas neumonitis por hipersensibilidad, infecciones micóticas, entre otras.⁴

SARCOIDOSIS PULMONAR

El cuadro clínico es proteiforme, con manifestaciones pulmonares dominantes, las cuales afectan aproximadamente al 90% de los pacientes.

Las anomalías en la radiografía de tórax están presentes en un 90 a 95% de los pacientes en el curso de la enfermedad, siendo la mayoría asintomáticos.

La afectación anatómica es predominante en el tejido intersticial peribroncovascular, septal interlobar y el aspecto inicial puede recordar a la linfangitis carcinomatosa.

La coalescencia de granulomas puede provocar distorsión o ruptura de la arquitectura alveolar, llevando a la fibrosis, espacios aéreos quísticos y bronquiectasias, los cuales reflejan estadios finales de la enfermedad.^{1,5}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 50% de los pacientes aproximadamente desarrollan síntomas, siendo el resto identificados en radiografía de tórax de screening de individuos asintomáticos. Los síntomas de compromiso pulmonar o endobronquial no son específicos e incluyen tos, generalmente seca, disnea y en algunos casos hiperreactividad bronquial.^{1,5} Los síntomas constitucionales como pérdida de peso, astenia, adinamia, malestar general se asocian habitualmente a afectación multisistémica y aparecen en aproximadamente 1/3 de los pacientes,^{1,2} siendo más frecuentes en pacientes de raza negra.

La fiebre suele ser de bajo grado, aunque pueden presentarse temperaturas de 39 a 40°C.

La sarcoidosis es una causa frecuente de fiebre de origen desconocido.

Los hallazgos físicos generalmente están ausentes. Los estertores crepitantes están presentes en menos del 20% de los casos. El hipocratismo digital también es poco habitual.

La evolución de la afectación pulmonar puede ser a la regresión espontánea, la estabilización o el empeoramiento.

to progresivo con insuficiencia respiratoria que determine la muerte del paciente. Esta última situación ocurre en un porcentaje pequeño de pacientes

Manifestaciones torácicas menos frecuentes

Broncoestenosis. Puede resultar de la inflamación granulomatosa de la pared bronquial, compresión extrínseca por las adenomegalias hiliares o por la distorsión bronquial que puede ocurrir en los estadios avanzados de la enfermedad.⁵

Aspergilosis pulmonar bajo forma de aspergiloma. Es una complicación que puede poner en riesgo la vida del paciente. Se desarrolla en los espacios quísticos, típicamente de los lóbulos superiores, en pacientes con estadios avanzados (III o IV) de la enfermedad.

El micetoma frecuentemente es asintomático aunque el *Aspergillus* es angioinvasivo y puede provocar hemoptisis masivas. En 3 estudios retrospectivos de más de 1,300 pacientes con sarcoidosis la prevalencia de Aspergiloma fue de 1 a 3%.^{1,5}

Sarcoidosis nodular y angeítis sarcoidea necrotizante y granulomatosis

La angeítis sarcoidea necrotizante granulomatosa (NSG), es una variante de sarcoidosis caracterizada por vasculitis pulmonar, granulomas y nódulos pulmonares en la radiografía de tórax. Las características histológicas incluyen granulomas no caseificantes confluentes bronquiales, bronquiolares y pulmonares.

El pronóstico es excelente, con una resolución espontánea o bajo terapéutica en más del 80% de los casos.⁵

Lesiones cavitarias primarias

La sarcoidosis cavitada primaria se forma por la confluencia de granulomas con necrosis central y es una forma poco frecuente de presentación. Típicamente ocurre en individuos jóvenes con sarcoidosis nodular o acinar.

Enfisema bulloso

Se han descrito lesiones bullosas en pacientes con sarcoidosis, siendo los hallazgos histológicos la presencia de granulomas en la pared de las bullas.

La causa de este tipo de lesiones permanece desconocida.

Esta etiología puede ser sospechada en pacientes jóvenes que presentan bullas de enfisema, obstrucción bronquial e historia de tabaquismo leve. La imagen radiológica es de hiperinsuflación y lo llamativo es la asociación con adenopatías hiliomediastinales.^{5,10}

Compromiso vascular pulmonar

Dado que las lesiones de la sarcoidosis “acompañan” los ejes vasculares pulmonares se ha demostrado histológicamente compromiso de arterias y venas en un 42 a 89% de las biopsias pulmonares quirúrgicas de los pacientes con sarcoidosis pulmonar.

La hipertensión pulmonar ocurre en 1 a 4% de estos pacientes. Ésta ha sido descrita en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada y mucho más raramente en pacientes con compromiso de los vasos pulmonares puede causar hipertensión pulmonar.

Se ha documentado en estudios de biopsia pulmonar compromiso granulomatoso no caseificado entre la íntima y media de arterias y venas pulmonares asociada con destrucción de las paredes de los vasos y oclusión de su luz.⁵

Síndrome de vena cava superior

La fibrosis mediastinal, asociada a estrechamiento u obstrucciones de arterias pulmonares y de la vena cava superior vinculadas a compresión por adenopatías mediastinales fue descrita raramente como complicación de sarcoidosis.

Compromiso pleural

Las manifestaciones clínicas de compromiso pleural se ven con una frecuencia de 2 al 4% de los pacientes. Es más frecuente en los estadios II o III de la enfermedad y pueden corresponder a exudados o trasudados.

Los derrames masivos pueden presentarse en pacientes con lesiones fibroquísticas en la sarcoidosis avanzada.

El quilotórax se ha encontrado en pacientes que presentan adenopatías mediastinales que comprometen el conducto torácico.

MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

Vía aérea superior (VAS)

La afectación del tracto respiratorio superior es poco frecuente. La obstrucción nasal, es uno de los síntomas frecuentes; rinitis serosa, dolor en senos faciales, anosmia son otros síntomas. Puede verse perforación del tabique nasal. También puede presentarse con síntomas de mucosa seca, llevando al diagnóstico diferencial con síndrome de Sjögren. Puede afectarse la laringe, pero infrecuentemente se afectan las cuerdas vocales. La apariencia en la laringoscopia indirecta es muy característica.³

Sistema cardiovascular (CV)

El compromiso CV se diagnostica clínicamente en aproximadamente 5% de los pacientes con sarcoidosis, aunque se ha hallado en 20 a 30% de las necropsias.² Los síntomas de presentación pueden ser múltiples.

El compromiso del sistema de conducción puede ocasionar arritmias y muerte súbita, lo cual se ha demostrado que ocurre en un bajo porcentaje de casos.² El electrocardiograma (ECG) puede mostrar múltiples alteraciones, muchas veces inespecíficas.

El ecocardiograma puede mostrar hipertrofia del ventrículo derecho, secundaria a hipertensión arterial pulmonar, disquinesia de ventrículo izquierdo (VI) y disminución de la fracción de eyección del VI (FEVI) siendo estos hallazgos inespecíficos.^{1,2,11,12}

Si se sospecha afectación miocárdica, deberá completarse la evaluación del paciente con otros estudios como Holter, centellograma miocárdico con galio y/o talio, dependiendo de los hallazgos clínico/paraclínicos iniciales. La resonancia nuclear magnética (RNM) provee información anatómica con muy alta resolución, así como datos de función cardíaca.¹²

La confirmación histopatológica de compromiso miocárdico raramente se obtiene, dado el riesgo de la misma.

Afección ocular (AO)

La incidencia de la AO es alrededor del 20 a 30%. La enfermedad ocular es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. La lesión característica es la uveítis. Los pacientes de raza blanca, desarrollan con mayor frecuencia uveítis posterior mientras que los de raza negra, son afectados más frecuentemente por uveítis anterior.⁴

También puede ocurrir afectación de la conjuntiva, esclerótica, retina y cristalino, produciendo cataratas o glaucoma.^{5,11} También se puede observar edema de papila, conjuntivitis bilateral inespecífica, queratoconjuntivitis seca y compromiso de la glándula lacrimal.⁴

Enfermedad cutánea (EC)

La EC ocurre en un 20 a 30% de los pacientes. Es una manifestación sobre todo del adulto, siendo rara en los niños.

Se destacan 2 manifestaciones predominantes: 1) Eritema nodoso, marcador de sarcoidosis aguda, generalmente remite en 6 a 8 semanas, siendo raros los episodios recurrentes. Es más frecuente en mujeres. Una forma de presentación particular de la sarcoidosis es el comienzo agudo con fiebre, artralgias, adenopatías hiliares y eritema nodoso que constituye el síndrome de Löfgren.

2) Lupus pernio, representa una forma crónica de sarcoidosis, generalmente con una evolución más tórpida.

Se presenta como nódulos color púrpura, ligeramente elevados, topografiados en cara, cuello, hombros o dedos.

Otras manifestaciones cutáneas incluyen: nódulos subcutáneos, placas similares a la psoriasis, alopecia, lesiones hipo o hiperpigmentadas,^{2,11} vasculitis leucocitoclástica.

Afectación del aparato locomotor

Se han descrito tres formas de participación articular:

- poliartritis migratoria asociada a fiebre, eritema nodoso y adenopatías hiliares
- episodios simples o recurrentes de artritis poliarticular o monoarticular, en general sin dejar deformaciones.
- artritis persistente.⁵

Las lesiones óseas pueden ser asintomáticas, pero pueden manifestarse por dolor. La sarcoidosis determina lesiones quísticas en el hueso (osteoporosis trabecular), que afecta, sobre todo, huesos de manos y pies, vértebras y huesos largos.

Puede determinar compromiso muscular con miositis y tenosinovitis.^{1,3}

Afectación renal (AR)

El riñón puede afectarse de diversas formas. Generalmente su compromiso es asintomático y se descubre por valores anormales de laboratorio. Raramente el compromiso granulomatoso provoca nefritis intersticial. Cuando se produce falla renal, las causas más comunes son la hipercalcemia o la nefrocalcinosis. Se ha informado la presencia de litiasis renal en un 10% de los pacientes con sarcoidosis crónica.^{5,11}

Sistema nervioso (SN)

Se ve afectado hasta en un 25% de los pacientes a los que se les practica autopsia, pero clínicamente se manifiesta en menos del 10% de los casos.

Si bien cualquier parte del SN puede afectarse, hay manifestaciones consideradas como características, como son la paresia facial y la meningitis.³

La manifestación más común es la mononeuritis múltiple. Los pares craneanos más afectados son el séptimo y el segundo, como resultado de la extensión de la enfermedad desde una meningitis granulomatosa basal.

El compromiso meníngeo es un hallazgo frecuente en la autopsia. Con los avances tecnológicos, en imágenes, su diagnóstico es actualmente más frecuente en los pacientes con sarcoidosis.

Afectación hepática y gastrointestinal

El compromiso gastrointestinal (GI), es de escasa relevancia clínica. Sin embargo, puede determinar graves síndromes como colestasis intrahepática, hipertensión portal. También puede observarse sangrados por várices esofágicas.

Masas sarcoidóticas pancreáticas pueden presentarse con intenso dolor y simular un neoplasma, pero en general son de buen pronóstico.³

Otros

La afectación de las glándulas salivales menores se ha encontrado en un 60% de las biopsias.

Las adenopatías periféricas se presentan en 1/3 de los pacientes, siendo los territorios más frecuentemente afectados la región cervical, axilar, epitroclear e inguinal.² Generalmente son de tamaño pequeño.

Asociación con tumores. Algunos trabajos científicos recientes demuestran la mayor incidencia de linfopatías tumorales así como algunos tipos de tumores cutáneos en pacientes portadores de sarcoidosis.¹⁴

A modo de resumen

VAS: congestión nasal, disfonía

Piel: nódulos, pápulas, placas

Ocular: fotofobia, dolor, pérdida de visión, inflamación lagrimal

LG: adenopatías periféricas

OA: poliartropatía, monoartropatía, miopatía

SN: parálisis nervio craneal, cefaleas, sordera, convulsiones, meningitis

CV: síncope, alteraciones de conducción, arritmias, ICC

GI: disfagia, dolor abdominal, ictericia

Renal: IR, litiasis renal

Endocrino- metabólico: diabetes insípida, hipercalcemia, hipercalcemia, hipercalcemia

PARACLÍNICA

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax es patológica en más del 90% de pacientes portadores de sarcoidosis.

El hallazgo más característico son las adenopatías hiliares bilaterales, a menudo con adenopatías paratraqueales derechas en forma concomitante. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos está presente en un 50 a 85% de los casos.

Los infiltrados del parénquima pulmonar, con o sin adenopatías hiliares se presentan en un 25 a 50% de los casos. Estos infiltrados son frecuentemente bilaterales y simétricos y comprometen los lóbulos superiores particularmente segmentos apicales y posteriores.

Las características más frecuentes son las opacidades reticulonodulares o las opacidades alveolares confluentes con consolidación o nódulos pulmonares bien circunscriptos.

En etapas avanzadas la radiografía de tórax puede mostrar pulmón en panal, distorsión de la arquitectura pulmonar, reducción volumétrica de los lóbulos superiores, ascenso hilar con retracción.^{1,5}

Las características atípicas son más frecuentes cuando la enfermedad se presenta en pacientes mayores de 50 años.

Dadas las manifestaciones radiológicas, el diagnóstico diferencial más importante lo constituyen las linfopatías tumorales.

El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos hiliares bilaterales en pacientes asintomáticos con examen físico normal y exámenes de rutina sin alteraciones corresponde en más del 95% a sarcoidosis.⁵

MANIFESTACIONES RADIOGRÁFICAS POCO FRECUENTES

COMPROMISO PLEURAL

- Derrame
- Quilotórax
- Neumotórax
- Engrosamiento pleural

COMPROMISO MEDIASTINAL

- Adenopatías aisladas sector anterior, medio, posterior
- Adenopatías calcificadas
- Enfisema mediastinal
- Compromiso traqueal

COMPROMISO HILIAR

- Adenopatías hiliares unilaterales
- Calcificaciones en cáscara de huevo

COMPROMISO PULMONAR

- Broncoestenosis, atelectasias
- Cavitación
- Micetoma
- Patrón alveolar o intersticial unilateral
- Nódulos pulmonares únicos o múltiples

COMPROMISO CV

- Hipertensión pulmonar
- Obstrucción vena cava superior
- Cardiomegalia
- Derrame pericárdico

Esquema de clasificación radiológica

Las anomalías radiológicas en pacientes con sarcoidosis pulmonar aguda, no tratada mejoran o se estabilizan en un 60 a 90% de los pacientes.¹⁵

El siguiente esquema se considera útil como guía para la decisión terapéutica y establecer un pronóstico.

Estadios:

- estadio 0: radiografía normal
- estadio I: adenopatías hiliares bilaterales sin compromiso pulmonar
- estadio II: adenopatías hiliares bilaterales más infiltrados pulmonares
- estadio III: infiltrados pulmonares sin adenopatías hiliares
- estadio IV: fibrosis extensa con distorsión o bullas.

Investigadores británicos mostraron alta incidencia de resolución radiográfica en el estadio I (59%), comparada con el estadio II (39%) o el estadio III (38%).

El pronóstico de la enfermedad queda establecido según el estadio radiológico en el momento del diagnóstico así como por el comportamiento evolutivo en los 2 primeros años de la enfermedad.^{1,2,5}

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA (TAC)

La TAC de tórax es más sensible y específica que la radiografía de tórax en el estudio del parénquima pulmonar, mediastino y estructuras del hilio.

La TAC de tórax de alta resolución (TCAR) aporta imágenes más específicas que la TAC convencional y permite discriminar entre alveolitis y fibrosis.

Las imágenes características de sarcoidosis en la TCAR de tórax incluyen: opacidades nodulares y micronodulares (menor de 3 mm de diámetro) a lo largo de las bandas peribroncovasculares o sea compromiso fundamentalmente axial del intersticio pulmonar.

Menos frecuentes son: opacidades nodulares confluentes con broncograma aéreo, opacidades en vidrio deslustrado, nódulos centrales y subpleurales.

Los engrosamientos de los septos interlobares son comunes pero poco específicos.

La sarcoidosis y la linfangitis carcinomatosa son 2 desórdenes que se presentan con distribución peribron-

covascular micronodular, lo que puede hacer difícil su diferenciación por técnicas de imagen.

Las anomalías parenquimatosas predominan en lóbulos superiores.^{1,5}

Características específicas en la TCAR pueden tener significación pronóstica, por ejemplo, pulmón en panal, quistes, distorsión de la arquitectura alveolar, bronquiectasias por tracción indican fibrosis y probable pobre respuesta al tratamiento. Por el contrario, áreas extensas en "vidrio deslustrado" orientarían a una respuesta favorable a la terapia a instituir.⁵

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis puede ser confirmado por biopsia de pulmón, de adenopatías hiliares, biopsias de piel o de otros sectores que se encuentren comprometidos.

En muchas oportunidades la presentación clínica es suficientemente típica para el diagnóstico y no es necesaria la confirmación anatomopatológica; este es el caso de la presencia de adenopatías hiliares bilaterales y simétricas en un paciente asintomático asociada o no a la presencia de eritema nodoso o uveítis.

En un análisis riesgo/beneficio – costo/beneficio, en pacientes con estadio I de sarcoidosis se concluyó que es preferible la observación del paciente al diagnóstico por mediastinoscopia.^{6,16}

Sin embargo, es frecuente que los pacientes o el médico tratante exijan la confirmación del diagnóstico, pudiendo recurrir a diferentes técnicas.

La localización más apropiada para obtener muestras es el pulmón.

La biopsia transbrónquica (BTB) es el procedimiento recomendado en la mayoría de los casos. El mismo se incrementa en los estadios II o III, cuando son tomadas de sitios con cambios radiográficos y cuando el número de muestras es elevado. Las biopsias endobronquiales se realizan solamente si existen alteraciones endoscópicas. BTB es positiva en el 50 a 60% de los pacientes que no tienen evidencias radiográficas de enfermedad parenquimatosa. Entre los pacientes con radiografía patológica la positividad se incrementa en un 85 a 90%.^{2,6}

Cuando la biopsia bronquial o la BTB no es diagnóstica y no existen otros sitios identificados de fácil acceso para biopsiar, la biopsia quirúrgica pulmonar puede estar indicada si se asocia a radiografía o TCAR de tórax patológica. El hallazgo de adenopatías mediastinales puede permitir la biopsia por mediastinoscopia previo a la realización de la biopsia pulmonar. El rendimiento diagnóstico de todos estos procedimientos es cercano al 90%.

OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Scanning con radionucleótidos

Scans con galio 67 y tecnecio 99 han sido utilizados desde hace muchos años en sarcoidosis como marcador de actividad, para determinar la extensión y distribución de la enfermedad y como soporte diagnóstico, sin embargo presenta baja sensibilidad (60 a 90%) y no se considera un predictor pronóstico o de respuesta a la terapéutica.⁵

Lavado broncoalveolar (BAL)

El BAL en pacientes con sarcoidosis muestra incremento del número de linfocitos T helper (CD4) y de la relación CD4/CD8, con aumento de los macrófagos alveolares activados y la presencia de linfocinas y marcadores bioquímicos.

El aumento de la relación CD4/CD8 y de los marcadores bioquímicos no son lo suficientemente específicos para distinguir sarcoidosis de otras enfermedades intersticiales pulmonares,^{5,17} sin embargo según algunos autores la relación CD4/CD8 > 3,5 proporcionaría el diagnóstico de sarcoidosis con una especificidad del 94%, aun si la BTB no fuera diagnóstica.²

El BAL no es un procedimiento que se utilice de rutina en pacientes con esta enfermedad.

CAMBIOS BIOQUÍMICOS

Calcio y vitamina D

La hipercalcemia es una importante característica de la sarcoidosis, la incidencia varía del 2 al 63% según los diferentes autores.

Se ha demostrado que los macrófagos alveolares son capaces de producir calcitrol, el cual incrementa la absorción de calcio a nivel intestinal. En esta enfermedad esta sustancia se produciría en sitios de actividad lesional y en los granulomas, donde se encuentran macrófagos activados. La hipercalcemia no es específica de la sarcoidosis y puede estar presente en otras enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, coccidioidomycosis histoplasmosis, beriliosis.

La hipercalcemia es frecuente y siempre se asocia a la presencia de hipercalcemia.

La hipercalcemia leve no es indicación de tratamiento, dado que generalmente es transitoria. La hipercalcemia persistente puede provocar nefrocalcinosis y constituir una indicación de tratamiento con corticoides, los cuales normalizan los niveles de calcio en aproximadamente 2 semanas.^{5,18}

Enzima convertidora de angiotensina (ECA)

En la sarcoidosis la ECA es producida por las células epitelioides de los granulomas y por los macrófagos alveolares.

El incremento en los pacientes con esta enfermedad se considera un marcador de la presencia de granulomas. Altos niveles de la misma han sido encontrados en la enfermedad activa, generalizada y hay típica caída de los niveles plasmáticos en respuesta a la terapéutica corticoidea.

Cambios en los niveles séricos de la ECA tienen alta sensibilidad para predecir recaída de la enfermedad, más aún que las pruebas funcionales o la radiografía de tórax.^{5,18}

ECA en el BAL

Niveles elevados de ECA en el lavado reflejan actividad pulmonar local en forma más certera que los niveles séricos, dado que se encontró una correlación positiva entre los niveles de ECA y el número de linfocitos en el BAL.²

Marcadores de actividad

El concepto de actividad en la sarcoidosis es difícil de definir con exactitud.

La actividad generalmente implica potencial deterioro en la función de órganos y sistemas conjuntamente con cambios clínicos.

La presencia de cambios clínicos o bioquímicos es poco precisa, si bien se conocen algunos de mayor importancia.

En la literatura se mencionan tres estudios para evaluación de la actividad:

- 1) Recuento diferencial de linfocitos en el BAL (porcentaje de linfocitos y relación CD4/CD8).
- 2) Test de Scanning con Galio
- 3) Determinación de los niveles séricos de ECA.

Sin embargo no son estudios seguros en predecir el pronóstico, la respuesta al tratamiento ni la presencia ni intensidad de la inflamación.¹⁵

Otro test es el porcentaje del clearance pulmonar con 99 Tc dietilenotriamine pentaacetate (DTPA).

Estudios han demostrado que un acelerado clearance de DTPA fue útil en predecir subsecuente deterioro de la función pulmonar y su mejoría luego de tratamiento con corticoides.^{2,6}

MARCADORES DE ACTIVIDAD

1	2	3
Clínicos	Paraclínicos	Imagenológicos
• Fiebre	ECA sérica	Cambios progresivos RX o TAC
• Uveítis	Hipercalcemia	Áreas vidrio deslustrado TCAR
• Eritema nodoso lupus pernio	Empeoramiento función pulmonar	Angiografía con fluoresceína ocular con alteraciones específicas
• Poliartralgias, esplenomegalia ó linfadenopatías	LBA: linfocitos, alveolitis, relación CD4/CD8 elevada	RMN o TAC cráneo patológica
• Aumento glándula salival o lagrimal	Anomalías ECG, ecocardiograma, o de estudio	Quistes óseos
• Enfermedad CV	con talio	
• Parálisis facial u otros signos neurológicos	Alteraciones de la función hepática.	
• Síntomas respiratorios progresivos	Clearance DTPA	

TEST DE FUNCIÓN PULMONAR

En pacientes portadores de sarcoidosis pulmonar en estadio I sólo un 20% presentan alteraciones en el estudio de la función pulmonar, sin embargo están presentes en 40 a 70% de pacientes que presentan infiltrados pulmonares en estadio II, III o IV.

Es característico el patrón restrictivo con reducción de los volúmenes pulmonares, capacidad vital (CV) y capacidad pulmonar total (CPT).

Las alteraciones obstructivas están presentes en 1/3 o más de los pacientes con compromiso parenquimatoso pulmonar. Se ha informado correlación entre la obstrucción de vía aérea y la presencia de síntomas respiratorios, incremento de la morbilidad y del riesgo de muerte.¹⁹

La reducción en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) es menos marcada en relación con el descenso

de la capacidad vital que en otras enfermedades del intersticio pulmonar. Su descenso puede estar presente en etapas tempranas de la enfermedad.

Los tests de ejercicio tienen gran valor en el diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad intersticial.

La hipoxemia en reposo es de aparición tardía y puede observarse en etapas avanzadas.^{1,5} Hay estudios que demuestran que las alteraciones del intercambio gaseoso durante el ejercicio son las medidas fisiológicas más sensibles en la evaluación de la extensión de la enfermedad en etapas radiológicas precoces.²⁰

TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS PULMONAR AGUDA

Aunque las indicaciones de tratamiento son controvertidas, los corticoides continúan siendo la terapéutica principal en el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar.

La decisión de tratamiento está basada en la presencia de síntomas clínicos significativos, enfermedad progresiva o compromiso severo en la función pulmonar, así como en la recaída en caso de haber realizado tratamiento previo.¹⁵

La interpretación actual de la eficacia de la terapéutica es difícil dada la tendencia a la remisión espontánea de la enfermedad, la heterogeneidad de los pacientes estudiados, las dosis variables y duración de los tratamientos utilizados hasta el momento.

Se plantea tratar a pacientes sintomáticos (o aquellos con disfunción pulmonar significativa) con las siguientes características: curso progresivo, infiltrados parenquimatosos persistentes o progresivos en la radiografía de tórax, alteración de la función pulmonar moderada o severa.

Pacientes con síntomas crónicos por más de 1 año deberían ser tratados, dado que la remisión espontánea es menos frecuente en este grupo.^{2,21}

La Asociación Torácica Británica, realizó un estudio multicéntrico, randomizado (corticoides vs placebo) en pacientes con sarcoidosis en estadios II - III y radiografía de tórax con infiltrados persistentes. La función pulmonar a largo plazo fue significativamente mejor en aquellos que recibieron corticoides, comparados con los que recibieron placebo.⁵

La terapéutica raramente es eficaz en pacientes con enfermedad avanzada que presentan fibrosis pulmonar, pulmón en panal o bullas (estadio IV) y estaría solamente indicado si presentara un curso progresivo o se asociara a evidencia de alveolitis activa.

El tratamiento con corticoides puede ser categorizado en seis fases diferentes.

Las fases son las siguientes:

Fase 1. Inicio de corticoides a dosis plenas

Fase 2. Descenso gradual hasta alcanzar mínima dosis de mantenimiento

Fase 3. Mantenimiento con dosis bajas de corticoides.

Fase 4. Descenso de corticoides hasta suspensión.

Fase 5. Monitorización luego de discontinuar corticoides.

Fase 6. Reinstalar dosis altas de corticoides si se produce recaída.

Ni la dosis, ni el periodo de tiempo de cada una de estas fases ha sido estandarizado. La dosis usual de inicio es 30 a 40 mg de prednisona por día aunque también se recomiendan dosis de 1 mg/kg/día. Se pueden requerir dosis iniciales más altas si asocia compromiso neurológico, miocárdico, hipercalcemia severa o lesiones oculares severas.

La mejoría sintomática se produce generalmente al mes y se recomienda iniciar descenso de la dosis de corticoides entre la segunda y sexta semanas de iniciado el mismo (fase 2). Este descenso debe ser gradual completándose en uno a tres meses, si bien hay autores que sugieren descensos más paulatinos (6 meses).

La decisión de iniciar el descenso se basa en la estabilización o mejoría de los síntomas pulmonares y de los tests de función pulmonar.

La falta de respuesta luego del primer mes de tratamiento sugiere enfermedad resistente a los corticoides y puede reflejar la presencia de fibrosis irreversible, enfermedad quística o dosis o duración insuficiente.

Con respecto a la fase 3 se recomienda mantener corticoides en dosis de 10 a 15 mg día, aunque dosis de 0.25/mg/kg/día han sido sugeridas.

La duración de esta fase es controvertida, algunos autores sugieren discontinuar la terapéutica en forma temprana (6 meses), mientras que otros autores afirman que el tratamiento prolongado por lo menos durante 1 año disminuye la frecuencia de recaídas y mejora levemente la función pulmonar.

La fase 4, se inicia cuando se decide suspender la corticoterapia y se prolonga por un periodo variable entre seis semanas a tres meses. Si bien el ritmo de descenso es intuitivo se recomienda un intervalo de 2 semanas para cada descenso que es el periodo de tiempo en el que puede ponerse de manifiesto la recaída.

La fase 5 es de monitorización, en donde los síntomas pulmonares y la espirometría son los parámetros más útiles para decidir si es necesaria la reinstalación del tratamiento corticoideo.

Aunque se ha recomendado el seguimiento durante un año luego de la suspensión del tratamiento, un 20% de las recaídas ocurren luego del año y un 10% a más de dos años de suspendido el tratamiento.

Las recaídas ocurren en un 20 a 50% de pacientes en quienes el tratamiento es discontinuado. El tratamiento

de la recaída es idéntico al tratamiento inicial con dosis altas de corticoides durante 2 a 6 semanas seguido del descenso por fases como ha sido mencionado.

Tratamiento alternativo con medicación antiinflamatoria utilizado solo o en conjunto con los corticoides debe ser considerado si la dosis de mantenimiento para evitar recaída de sarcoidosis pulmonar supera los 20 mg de prednisona por día.^{15,23}

Corticoides inhalados. Pueden suprimir la inflamación endobronquial y la alveolitis y pueden tener un rol en pacientes con sarcoidosis limitada al aparato respiratorio.

Se realizó un estudio (Dutch Study Group 1995) doble ciego, randomizado, con budesonida inhalada 1 vez al día vs placebo en pacientes con sarcoidosis de reciente diagnóstico (dentro de los 6 meses de diagnosticada) durante 6 meses. Criterios adicionales de entrada fueron reducción de capacidad vital o de la DLCO mayor al 20% o más de 20% de linfocitos en el LBA. A los 6 meses el mejoramiento de los síntomas y de la capacidad vital fue mayor en el grupo tratado con budesonida. La radiografía de tórax no varió entre los grupos.

Al final del primer año, el uso de corticoides sistémicos fue necesario por persistencia o deterioro de los síntomas en 18% de los pacientes que recibieron budesonida comparado con 28% del grupo placebo.

Los corticoides inhalados pueden tener un rol en la sarcoidosis leve, especialmente cuando la tos, inflamación endobronquial o hiperreactividad bronquial están presentes. No hay evidencia de que los corticoides inhalados estén indicados en pacientes con enfermedad pulmonar moderada a severa.^{5,21}

Alternativas a los corticoides

Azatioprina, metotrexate (MTX) y agentes antimaláricos como la cloroquina son drogas alternativas en pacientes que no responden o presentan efectos secundarios a los corticoides.²²

El MTX (10 a 20 mg 1 vez por semana) ha sido la droga más estudiada en pacientes que no responden a la prednisona o que presentan efectos secundarios a los corticoides. En relación a esta última situación existe un estudio randomizado (prednisona + MTX vs prednisona + placebo) que demostró que pacientes con MTX requerían menor dosis de prednisona que el grupo placebo sugiriendo que el MTX sería una droga que podría sustituir o disminuir los requerimientos de prednisona durante el primer año de tratamiento.²³

El MTX presenta varios efectos adversos, incluyendo: ulceraciones mucosas, síntomas gastrointestinales, hepatitis, cirrosis hepática, rash cutáneo, mielodepresión, neumonitis intersticial, teratogenicidad, infecciones oportunistas.

Esta droga debe ser considerada en pacientes con sarcoidosis crónica o efectos secundarios importantes o refractariedad a los corticoides.^{24,25}

Azatioprina (100 a 200 mg/día). No se han realizado estudios prospectivos randomizados. Existen pocos casos descritos en la literatura de pacientes que respondieron favorablemente al uso de este fármaco. Su toxicidad es menor comparada con otros agentes inmunosupresores.

Cloroquina ha sido propuesta como una alternativa en el tratamiento a largo plazo de la sarcoidosis, pero no ha sido aceptada como terapéutica estándar. Se ha publicado un estudio promisorio que sugiere que puede ser efectiva en el control de la sarcoidosis pulmonar crónica.^{22,26}

Agentes citotóxicos. Ciclofosfamida y clorambucil han sido usadas pero los datos son limitados. Habitualmente no se utilizan por los importantes efectos secundarios.

Ciclosporina A, agente inmunosupresor que inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T.

Es un agente caro y tóxico. Raramente ha sido usado en sarcoidosis pero podría utilizarse a bajas dosis y en combinación con días alternos de corticoides en pacientes con enfermedad severa progresiva refractaria a los corticoides y a otros agentes inmunosupresores.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos. Pueden mejorar las manifestaciones artríticas de la enfermedad.

Trasplante de pulmón

La indicación de trasplante pulmonar ha sido aceptado en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. La recurrencia de la enfermedad en el pulmón trasplantado ha sido reportada en varios casos, pero las implicancias a largo plazo no están todavía claras.²²

Dado que los trasplantados son tratados indefinidamente con inmunosupresores (corticoides, ciclosporina A) se plantea que estos agentes pueden limitar la severidad de los procesos granulomatosos.^{2,5}

PRONÓSTICO

La mayoría de las manifestaciones multiorgánicas de la enfermedad ocurren durante el primer año de evolución.

La remisión espontánea ocurre en 2/3 de los pacientes con sarcoidosis pulmonar aguda mientras que un 10 a 30% desarrolla un curso crónico. Esta remisión se da generalmente en los primeros 6 meses luego del diagnóstico, aunque se han visto remisiones en los siguientes 2 a 5 años.¹⁵

La probabilidad de remisión varía de acuerdo al estadio de la enfermedad, presentando el estadio I un 60 a 80% de remisión espontánea, 50 a 70% en el estadio II (frecuentemente con medicación). La remisión es mucho menos frecuente en el estadio III < 30% y nula en el estadio IV.²⁷

El curso evolutivo de la sarcoidosis pulmonar aguda no se puede predecir en un paciente individual, si bien existen algunas características clínicas y radiográficas que pueden orientar a la evolución y pronóstico

Características clínicas. La presencia de eritema nodoso, manifestaciones inflamatorias agudas (fiebre, poliartrosis) se correlacionan con un excelente pronóstico con alto porcentaje de remisión espontánea (> 80%).

Otras características se asocian con un curso crónico o progresivo, dentro de los que se destacan el lupus pernio, uveítis crónica, edad de inicio mayor a los 40 años, raza negra, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, lesiones quísticas óseas, neurosarcoidosis, enfermedad pulmonar progresiva e IRC.^{2,5}

Características radiográficas. En el estadio I de la sarcoidosis, las manifestaciones radiográficas se estabilizan o revierten espontáneamente. La persistencia de las adenomegalias no implica enfermedad activa o la necesidad de instituir tratamiento.

La remisión espontánea ocurre en el 55 a 90% de los pacientes en estadio I; en el 40 a 70% de los pacientes en estadio II, en el 10 a 20% de los pacientes en estadio III de la enfermedad y en 0% de los pacientes en estadio IV.

Más del 85% de las remisiones espontáneas ocurren en los dos primeros años del inicio de los síntomas, y dentro de este grupo entre un 2 y 8% pueden presentar recaída.^{2,5}

Los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada que integran listas de espera para trasplante pulmonar presentan alta mortalidad. Un centro describe una mortalidad del 50% de los pacientes en lista de espera. La elevación de la presión de la aurícula derecha (que refleja disfunción del ventrículo derecho) fue hallado como el predictor más marcado de mortalidad.²⁸

REFERENCIAS

1. Fraser R, Paré P. Enfermedades pulmonares de origen desconocido. En: Sinopsis de enfermedades del tórax. 2ª ed, 1996: 828-844.
2. ATS. Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736-755.
3. Schwarz M, King T. Sarcoidosis. En: Interstitial lung disease. 2003; 14: 332-386.
4. Selman M. Sarcoidosis. En: Neumopatías intersticiales difusas. 1996; 9: 143-158.
5. Murray J, Nadel J. Textbook of respiratory medicine. In: Infiltrative and interstitial lung diseases. Sarcoidosis. 3ª ed, 1717-1732, 2000.
6. Lynch J, Kazerooni E, Gay S. Pulmonary Sarcoidosis. CI Chest Med 1997; 18(4): 755-785.
7. Baughman R. Can Tuberculosis Cause Sarcoidosis? Chest 1998; 114: 363-364.

8. Wong CF. A case of concomitant tuberculosis and sarcoidosis with mycobacterial DNA present in the sarcoid lesion. *Chest* 1998; 114: 626-629.
9. Moller D. Etiology of sarcoidosis. *Ci Chest Med* 1997; 18(4): 695-706.
10. Judson M, Strange C. Bullous sarcoidosis: a report of three cases. *Chest* 1998; 114: 1474-1478.
11. Sheffield E. Pathology of sarcoidosis. *Ci Chest Med* 1997; 18(4): 741-754.
12. Chandra M, Silverman M. Diagnosis of cardiac sarcoidosis aided by MRI. *Chest* 1996; 110: 562-565.
13. Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 555-559.
14. Askling J, Grunewald J, et al. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1668-1672.
15. Judson M. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: The six phases of treatment. *Chest* 1999; 115(4): 1158-1165.
16. Reich J, Brouns M, et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis. *Chest* 1998; 113: 147-153.
17. Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. *Ci Chest Med* 1997; 18(4): 787-797.
18. Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. *Ci Chest Med* 1997; 18(4): 843-851.
19. Lavergne F, Clerici C, et al. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis. *Chest* 1999; 116: 1194-1199.
20. Medinger A, Khouri S. Sarcoidosis: The value of exercise testing. *Chest* 2001; 120(1): 93-101.
21. Winterbauer R, Kirtland S, Corley D. Treatment with corticosteroids. *Ci Chest Med* 1997; 18(4): 843-851.
22. Gibson G. Sarcoidosis: Old and new treatments. *Thorax* 2001; 56(5): 336-339.
23. Agostini C. Top ten list in sarcoidosis. *Chest* 2001; 119(6): 1930-1932.
24. Baughman R, Lower E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999; 54: 742-746.
25. Baughman R, Lower E. Steroid sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Ci Chest Med* 1997; 18(4): 853-861.
26. Baltzan M, Mehta S, et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 192-197.
27. Miler A. Of time and experience: Sarcoidosis revisited. *Chest* 2002; 121(1): 3-5.
28. Arcosoy S. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001; 120(3): 873-880.

