

Título: “Sarcoidosis”.

Autores: Dr. Rafael Víctor Pila Pérez (rvpila@finlay.cmw.sld.cu), Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Víctor Adolfo Holguín Prieto (vadolfo@finlay.cmw.sld.cu) y Dr. Luis Felipe Alzate Giraldo.

Centro de procedencia: Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech, Camagüey.

Palabras clave: Sarcoidosis, adenopatía, granulomatosis, inmunopatología.

PREMIO EN LA INSTANCIA NACIONAL DEL CONCURSO.

Resumen:

El texto abarca 13 capítulos, los 12 primeros exponen una amplia revisión bibliográfica sobre la sarcoidosis, incluyendo diversos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, comparando siempre los hallazgos bibliográficos con los encontrados en nuestra serie clínica. Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal realizado por el autor principal y su equipo en los Hospitales Docentes Clínico-Quirúrgicos, así como en el Hospital Oncológico "Madame Curie", de la ciudad de Camagüey, en el período comprendido entre el 1º de enero de 1978 al 1º de enero del 2006, ambos inclusive. El diagnóstico de la enfermedad se fundamentó en los criterios de Badrinas y Sisó. En este período de tiempo se reportaron 115 casos que constituyeron el universo de la investigación.

Introducción:

El texto “Sarcoidosis” hace referencia a una enfermedad sistémica que en la práctica es inherente a todas las ramas de la medicina. De esta entidad se ha escrito mucho y se conoce poco en nuestro país debido en parte a los pocos estudios que se han

realizado, razón por la cual se tiene el concepto de que es una de las llamadas "enfermedades raras", no obstante el problema fundamental es el desconocimiento de su comportamiento clínico y de los medios diagnósticos, confirmando el adagio clínico: "lo que no se conoce no se diagnostica". La sarcoidosis afecta fundamentalmente al pulmón, la piel y los ojos; sin embargo, puede afectar cualquier órgano o sistema. En las últimas décadas ha renacido el interés por el estudio de esta entidad, lo cual se refleja en la profusión de monografías publicadas en varios países. En nuestro trabajo hemos acopiado cuanto nos ha sido posible en materia bibliográfica tanto nacional como internacional, para que se facilite en el futuro el conocimiento de las manifestaciones clínicas que caracterizan a esta enfermedad así como los medios más seguros para confirmar su diagnóstico.

Objetivos:

Contribuir a la expansión del razonamiento clínico en cuanto al enfoque de la sarcoidosis se refiere y aportar una serie de elementos que faciliten la comprensión y el estudio de esta singular enfermedad.

Desarrollo:

El texto abarca 13 capítulos, los 12 primeros exponen una amplia revisión bibliográfica sobre la sarcoidosis, incluyendo diversos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, comparando siempre los hallazgos bibliográficos con los encontrados en nuestra serie clínica; finalmente en el último capítulo se incluye el resultado de nuestra serie clínica.

Capítulo 1: Concepto e historia. La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida en la que se han implicado agentes infecciosos, polvos

inorgánicos o sustancias orgánicas, caracterizada por acumulación en los tejidos afectados de linfocitos T CD4+ y monocitos en forma de inflamación granulomatosa no caseificante con alteración de la estructura normal en los tejidos comprometidos. En la actualidad se afirma que es una enfermedad de origen inmune. Las primeras etapas de esta enfermedad se caracterizan por remisiones espontáneas; la persistencia del proceso se observa en etapas tardías. La caracterización de la enfermedad ya cuenta con más de 100 años desde su primera descripción en 1899.

Capítulo 2: Incidencia y prevalencia. Se trata de una enfermedad relativamente frecuente que afecta a personas de ambos sexos y de casi todas las edades, razas y lugares geográficos. Se ha descrito en todas las edades desde la infancia hasta la vejez, con predilección entre 20 y 40 años de edad; aunque la mujer tiene una incidencia ligeramente mayor en este período de la vida. Aunque se sugirió que la enfermedad es más frecuente en determinadas áreas geográficas como el sudeste de Estados Unidos, cuando se realizaron estudios de casos y controles, estas diferencias geográficas se hicieron menos convincentes; no obstante sí se encuentra una notable diversidad en cuanto a la prevalencia de la sarcoidosis en determinados grupos étnicos y raciales y oscila entre <1-64 por 100000 habitantes en distintas zonas del mundo, siendo la prevalencia de 10-40 por 100000 habitantes en Estados Unidos y Europa.

Capítulo 3: Etiología, fisiopatología e inmunopatogenia. La causa de la sarcoidosis se desconoce y aunque se ha intentado implicar a diversos agentes infecciosos y no infecciosos por el momento no hay prueba alguna de que exista un agente específico responsable. Sin embargo, todos los datos disponibles son compatibles con el concepto de que esta enfermedad es consecuencia de una respuesta

excesiva (adquirida, hereditaria o ambos tipos) de la inmunidad celular ante una clase limitada de antígeno o autoantígenos persistentes. Las principales manifestaciones clínicas resultan del impacto de los granulomas no caseificantes en los distintos tejidos orgánicos donde se localizan. Los mecanismos inmunes que causan la enfermedad no son completamente conocidos. El proceso parece empezar con un estímulo antigénico, seguido por activación de células T y macrófagos a través de la vía mediada por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II. Este mecanismo tiene todos los rasgos de una clásica respuesta T_H1 , y de hecho, la sarcoidosis puede ser el primer desorden en ser claramente identificado como una enfermedad mediada por una respuesta T_H1 .

Capítulo 4: Anatomía patológica y ultraestructura. Histológicamente, todos los tejidos afectados muestran los clásicos granulomas no caseosos, cada uno de los cuales está formado por un denso conglomerado de células epitelioides apretadas en forma de racimos, y acompañados con frecuencia de células gigantes de Langhans o de células de tipo de cuerpo extraño. En la forma crónica de la enfermedad, los granulomas pueden estar encapsulados por un halo fibroso o pueden acabar siendo sustituidos por cicatrices de tejido fibrosohialino. Otros dos datos microscópicos suelen encontrarse en los granulomas: concreciones de estructura laminar formadas por calcio y proteínas e inclusiones estrelladas denominadas “cuerpos asteroides” que aparecen encerradas dentro de las células gigantes y que se observan, aproximadamente, en un 60% de los granulomas.

Capítulo 5: Clínica. Aunque la sarcoidosis tiene ciertos rasgos clínicos característicos, es una enfermedad de manifestaciones diversas. Los rasgos de cada paciente individualmente dependen en parte de la intensidad y calidad del órgano u

órganos afectados. Las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis pueden ser generalizadas o centrarse en uno o varios órganos, sin embargo, como casi siempre existe afección del pulmón, la mayoría de los enfermos presentan síntomas referidos al aparato respiratorio. Con independencia de la localización, la clínica de la enfermedad está directamente relacionada con el propio proceso inflamatorio granulomatoso exagerado, en el que intervienen linfocitos T_H1 y los fagocitos mononucleares, o con las secuelas resultantes de la lesión permanente provocada por este proceso. En ocasiones, la sarcoidosis se descubre en un enfermo completamente asintomático, pero lo más frecuente es que se manifieste de manera brusca a lo largo de 1 ó 2 semanas, o que el paciente padezca síntomas de forma insidiosa a lo largo de varios meses. Cualquiera que sea la forma de presentación, alrededor del 75% de los enfermos tiene menos de 40 años cuando aparece la enfermedad. Las formas de presentación habituales son: forma asintomática, y sintomática, que puede seguir un curso agudo, subagudo o crónico y persistente. En general, la sarcoidosis se presenta como un proceso limitado y subclínico en el 60-70% de los casos, en el 20-30% deja un daño variable o permanente en el pulmón, que es el órgano más afectado y en el 10 al 15% de los casos puede convertirse en crónica. En la sarcoidosis aguda se identifican fundamentalmente dos síndromes: el síndrome de Löfgren y el síndrome de Heerfordt-Waldenström. En las formas crónicas las lesiones son permanentes en los pulmones u otros órganos. El pronóstico es más sombrío.

Capítulo 6: Sarcoidosis y otras enfermedades. Esta enfermedad puede asociarse a múltiples enfermedades benignas o malignas, inmunes, infecciosas o neoplásicas; de hecho, este es el caso del primer paciente descrito por Boeck en 1899 que llegó a

la autopsia a los 80 años en 1940, y cuya causa de muerte fue un hipernefroma asociado. Existe un aumento de casos de sarcoidosis asociados con múltiples enfermedades autoinmunes, también se ha reportado complicando más de dos enfermedades en el mismo paciente en múltiples ocasiones. La relación de la sarcoidosis con procesos malignos es un tema controversial. Algunos autores señalan que las neoplasias se originan en la vecindad de cicatrices, infartos antiguos, cuerpos extraños, heridas, afecciones granulomatosas y conectivopatías; por otro lado la alteración de la inmunidad celular es desde luego un hecho constatado en la sarcoidosis, como lo prueba la anergia cutánea en estos enfermos, atribuida a un descenso de los linfocitos T. Se señala que las neoplasias y los linfomas pueden presentarse en estos pacientes pero siempre se diagnostica primero la sarcoidosis. En nuestra serie de 115 pacientes, se encontraron 4 pacientes siempre con el diagnóstico previo de sarcoidosis de más de 10 años, uno con un linfoma Hodgkin, otro con un carcinoma bronquioloalveolar, otro con un hipernefroma, y el último con un carcinoma fibrolamelar hepático. En cuanto a otras entidades, se han descrito asociaciones con histoplasmosis, aspergilosis, brucelosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedades isquémicas del corazón.

Capítulo 7: Complicaciones y causas de muerte. La sarcoidosis habitualmente cursa como una enfermedad benigna, pero a veces puede evolucionar de modo negativo por complicaciones en pulmones, ojos, corazón y riñones, este último relacionado con el metabolismo del calcio y a nivel de los pulmones por fibrosis. Las alteraciones del aparato respiratorio son la causa principal de morbilidad y mortalidad asociadas. Las complicaciones más frecuentes, después de las pulmonares, son de tipo ocular, aunque con tratamiento es raro que lleve a la ceguera; el compromiso de otros

órganos abarca una amplia variedad de anomalías, entre las más graves están fundamentalmente las del corazón y el sistema nervioso central. Se considera que las complicaciones dependen del medio, de las características étnicas y del seguimiento de estos enfermos.

Capítulo 8: Curso y pronóstico. Esta enfermedad es benigna, y un porcentaje importante de pacientes afectados pueden no tener manifestaciones clínicas (formas asintomáticas) y más del 30% tienen remisión espontánea. El curso crónico ocurre en 10-30% de los casos, dando lugar a veces a un significativo deterioro de la función pulmonar. La mayoría de los autores europeos, enfatizan en el desenlace favorable de la sarcoidosis.

Capítulo 9: Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis depende en gran parte del cuadro clínico. De acuerdo con las manifestaciones clínicas, la presencia de infiltrados hiliares y de granulomas caseificantes, deben tenerse en cuenta, fundamentalmente: enfermedad por arañazo de gato, granuloma eosinófilo, cáncer del pulmón, linfomas de todo tipo y localización, tuberculosis, infecciones por hongos, beriliosis, neumonitis por hipersensibilidad, lepra y cirrosis biliar primaria, entre otros.

Capítulo 10: Metabolismo del calcio y la vitamina D. La asociación entre sarcoidosis e hipercalcemia es vista en un 10-50% de los casos. La hipercalcemia es usualmente transitoria en la sarcoidosis subaguda, pero puede fluctuar en la sarcoidosis crónica en dependencia de la actividad de la enfermedad. El mecanismo fundamental, se piensa que involucra elevadas concentraciones de 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25 (OH)₂-D₃) circulante producida por la 1-alfa hidroxilación extrarrenal de vitamina D en los macrófagos alveolares y los granulomas de la

sarcoidosis. La producción de $1,25\text{ (OH)}_2\text{-D}_3$ por los granulomas es substrato-dependiente.

Capítulo 11: Diagnóstico. Se han señalado varios criterios diagnósticos para concluir el estudio de un paciente con esta enfermedad. En 1989, Badrinas y Sisó postularon criterios de gran utilidad clínica por ser sencillos y factibles: (1) presencia de un cuadro clínico-radiológico compatible, (2) demostración de granulomas no caseificantes en uno o más órganos con tinciones y cultivos para micobacterias y hongos negativos; y/o un test de Kveim-Siltzbach positivo, (3) exclusión de otras enfermedades granulomatosas locales, y (4) evolución clínica compatible.

Capítulo 12: Terapéutica. Debido a los diferentes cursos evolutivos que puede tomar la sarcoidosis, se hace difícil establecer una terapéutica de exactitud en determinados casos. En la mayoría de los casos de sarcoidosis no se necesita ningún tratamiento, más de las dos terceras partes de enfermos que la sufren mejoran espontáneamente y muchos curan completamente. El tratamiento sólo está indicado en los casos en que se han afectado órganos vitales o cuando algunas funciones corporales se han trastornado considerablemente. Los glucocorticoides son la "piedra angular" en la terapia en pacientes con sarcoidosis progresiva y severa y realmente ofrecen una resolución dramática de la enfermedad.

Capítulo 13: Resultados de nuestra investigación. Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal realizado por el autor principal y su equipo en los Hospitales Docentes Clínico-Quirúrgicos, así como en el Hospital Oncológico "Madame Curie", de la ciudad de Camagüey, en el período comprendido entre el 1º de enero de 1978 al 1º de enero del 2006, ambos inclusive. El diagnóstico de la enfermedad se fundamentó en los criterios de Badrinas y Sisó. En este período de tiempo se reportaron 115

casos que constituyeron el universo de la investigación. En todos los pacientes fueron estudiados la edad, el sexo, el color de la piel, el diagnóstico al ingreso, la sintomatología, la localización de la enfermedad, los datos hematológicos y bioquímicos, la histopatología, la terapéutica y las causas de muerte. En nuestro estudio predominaron los pacientes de color de piel blanca, pero fue llamativo que el 44.34% eran negros y mestizos. La mayoría de los enfermos se encontraban entre la segunda y cuarta décadas de la vida, principalmente pertenecientes al sexo femenino y de procedencia urbana. La sarcoidosis no fue diagnosticada como tal en el momento de su ingreso, ni en los observados por primera vez en consulta externa. La localización más frecuente de esta enfermedad fue la pulmonar, seguida por las adenopatías periféricas y la piel. El mayor porcentaje de pacientes presentó afección torácica por radiología en estadio I y II, mientras que la radiología normal fue la menos frecuente. Los ganglios periféricos mayormente afectados fueron los cervicales, submandibulares e inguinales. Los exámenes de laboratorio de mayor importancia fueron los hematológicos (anemia, trombocitopenia, eosinofilia y leucopenia), la hipergammaglobulinemia, la hipercalcemia con hipercalciuria y la elevación de la fosfatasa alcalina. Las biopsias de piel, ganglios e hígado, por la facilidad de la toma de muestra son las de mayor importancia; pero en todo cuadro respiratorio de difícil diagnóstico debe tenerse en cuenta la biopsia pulmonar. El pronóstico de la sarcoidosis es bueno, sin embargo en este estudio se presentaron 14 fallecidos. Los pacientes eran de mayor edad, con enfermedad crónica de larga fecha asociada a procesos infecciosos y malignos y casi todos negros o mestizos.

Conclusiones:

El desarrollo tecnológico en los últimos 20 años del siglo XX y en lo corrido del siglo XXI ha traído consigo una importante crisis del método clínico, desplazando el papel fundamental de la historia clínica en el quehacer diario del médico. En este contexto, la recolección de datos y su análisis se ha desplazado por la realización de los más diversos exámenes sin la guía certera del juicio científico. Por esta razón, ante cualquier enfermedad de origen no precisado o de forma de presentación clínica polimorfa, y en no pocas ocasiones constituyendo un verdadero desafío, se olvida que la sarcoidosis es una entidad que siempre debe estar presente. Su caracterización, que ya cuenta con más de 100 años, la ha llevado a pertenecer a la nebulosa de las enfermedades multisistémicas del sistema inmune, con un amplio campo de investigación pendiente aún de ser recorrido. Es importante resaltar que si bien es una enfermedad de baja mortalidad, requiere una identificación oportuna dada la importante morbilidad de algunos sistemas orgánicos fundamentales en los casos no tratados. En nuestro medio, los estudios histopatológicos de algunos órganos afectados tienen un gran valor diagnóstico.

Referencias Bibliográficas:

Se revisaron 244 referencias bibliográficas, de ellas 221 (90.57%) fueron revistas, 19 (7.79%) fueron libros y 4 (1.64%) fueron referencias de internet, distribuidas así: 52 (21.31%) de los últimos 5 años, 84 (34.43%) de la década del 2000, 55 (22.54%) de la década de los años 90, 59 (24.18%) de la década de los años 80 y 46 (18.85%) anteriores a 1979; 18 referencias bibliográficas pertenecen al autor principal y cubren un período de 24 años; 15 artículos están publicados en revistas extranjeras y 3 en revistas cubanas; 7 de las publicaciones son de los años 2000.

- Weinberger SE. Sarcoidosis. In: In: Arend WP, Armitage JO, Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, LaRusso N, editors. Cecil Medicine [CD-ROM]. 23rd ed. Saunders Elsevier: Philadelphia; 2008.
- Pila Pérez R. Radiología de la Sarcoidosis. Historia y perspectivas. Rev Ciencias Médicas de Camagüey. 1990;5(2):153-59.
- Baughman R, Coger E, DuBois R. Sarcoidosis. Lancet. 2003;361:1111-8.
- Peters SP, Talavera F, Sharma OP, Rice TD, Mosenifar Z, editors. Sarcoidosis [Monograph on the Internet]. New York: www.emedicine.com; 2009 [Last Updated 2009 Apr 17]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/301914-overview>
- Mañá J. Sarcoidosis. Med Clin. 2001;116:307-11.
- Siltzbach L. Sarcoidosis: Caracteres clínicos y tratamiento. Clin Med De North Am 1970;117:483-502.
- Pila Pérez R, Pila Peláez R, Pila Peláez M. Sarcoidosis: Estudios y resultados en 110 pacientes. Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza. 2004; 44 (2):106-112.
- Hunninghake G, Costabel U, Ando M et al. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:736-755/Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1999;16:149-173.
- Rosai J. Sarcoidosis. Ackerman's surgical pathology. 8th edition. St. Louis: Mosby; 1996, p. 73-75.

- Badrinas F, Morera J, Fite E, Mañá J, Vidal R, Ruiz Manzano J et al. Sarcoidosis en Cataluña: análisis de 425 casos. *Med Clin (Barc)*. 1989;93:81-87.
- James DG, Williams WJ. Multisystemic Clinical Features. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. Philadelphia: WB Saunders; 1985, p. 38-48.
- Sharma OP. Pulmonary Sarcoidosis and Corticosteroids. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(6):1598-1600.
- Pila Pérez R, Pila Peláez R, Holguín Prieto V, Alzate Giraldo LF, Peláez López L. Manifestaciones cutáneas de la Sarcoidosis. *Revista de Leprología de Fontilles*. 2005;25(3):237-50.