

Sarcoidosis pulmonar

KARINA PORTILLO CARROZ

Médico Adjunto, Servei de Pneumologia Hospital Germans Trias i Pujol.

JOSEP MORERA PRATS

Jefe de servicio, Servei de Pneumologia Hospital Germans Trias i Pujol.
Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona (Barcelona)

Correspondencia: Karina Portillo Carroz
Carretera de Canyet s/n, 08916 Badalona (Barcelona)
e-mail: karisoe@yahoo.es

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que afecta frecuentemente al pulmón, caracterizada histológicamente por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en los órganos implicados. El desconocimiento de su etiología, el amplio espectro de manifestaciones clínicas descritas y la extraordinaria variabilidad en su historia natural, hacen que esta enfermedad siga siendo un reto para clínicos e investigadores. Afecta predominantemente a adultos jóvenes y se postula que ocurre como consecuencia de la interacción de uno o más agentes ambientales sobre individuos genéticamente susceptibles. En la sarcoidosis pulmonar existen alteraciones radiológicas hasta en el 90% de los casos, siendo la más frecuente la presencia de adenopatías torácicas. Para hacer el diagnóstico se necesita un cuadro clínico radiológico compatible, la demostración histológica de granulomas no caseificantes y la exclusión de otras causas que puedan ocasionar enfermedades granulomatosas. Su evolución es muy variable, y depende del estadio radiológico y de la forma de inicio, pudiendo ocurrir remisión espontánea en casi dos tercios de los pacientes, mientras que un 10-30 % puede adoptar un curso crónico con progresión a fibrosis pulmonar. Los glucocorticoides constituyen la terapia de primera elección, aunque no existe un consenso respecto al inicio y duración del tratamiento. Los fármacos inmunosupresores se reservan para los pacientes que no responden o presentan efectos secundarios a los glucocorticoides.

PALABRAS CLAVE: Sarcoidosis, granulomas, estadio radiológico.

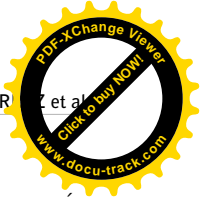
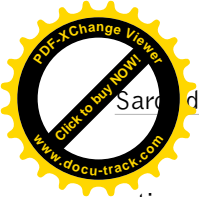
Definición

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de causa desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en uno o más órganos. Afecta fundamentalmente a los pulmones y a los ganglios linfáticos del tórax y con menor frecuencia, a los ojos y a la piel, si bien puede afectarse cualquier órgano de la economía. El curso es variable, desde casos asintomáticos con

resolución espontánea hasta progresión de la enfermedad con fallo orgánico e incluso muerte¹⁻³.

Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de la sarcoidosis son muy variables según países y áreas, y en ello influyen razones ambientales y genéticas pero también el nivel de sospecha de la enfermedad y del interés del colectivo científico¹. Cualquier



estimación de la incidencia real de la enfermedad debería tener en cuenta que sólo se diagnostica 1 de cada 10 casos. La tasas de incidencia y prevalencia serían mayores en países nórdicos (Suecia, Finlandia, Noruega, e Irlanda del Norte), y Estados Unidos (5-20 casos por 100.000 habitantes.) En España, Fité y cols. 4 estimaron en un estudio retrospectivo una incidencia anual de 1.36/100.000 habitantes, siendo la segunda causa de enfermedad intersticial por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática^{5,6}. Existe también una heterogeneidad en la forma de presentación y gravedad de la enfermedad entre los diferentes grupos raciales y étnicos. Así la sarcoidosis resulta más grave en los afroamericanos, mientras que en los caucásicos es más frecuente que se presente de forma asintomática⁶⁻⁸. Estudios poblacionales realizados en EE.UU. señalan que el riesgo de presentar sarcoidosis se calcula en el 0,85% para la raza blanca y el 2,4% para la raza negra, con una tasa de incidencia anual en dicho país, ajustada por edad, de 35,5 por 100.000 habitantes entre la población negra y 10,9 entre la de origen caucásico⁹. Existen también varias observaciones significativas de aglomeración familiar con un máximo de un 10% de casos entre los familiares; prevalencia que sería absolutamente superior a la de la población general¹⁰⁻¹¹.

La sarcoidosis que cursa con eritema nodoso es claramente más frecuente en mujeres (3:1). Sin embargo, en el conjunto de casos la frecuencia en ambos sexos es parecida. La edad de mayor prevalencia está entre los 20-50 años, siendo la edad de comienzo más frecuente entre los 30-40 años. Las formas de comienzo insidioso-crónico inciden en general en edades más avanzadas. Esta tendencia de la enfermedad a desarrollarse en la edad adulta ha generado la hipótesis de que la exposición a agentes externos responsables de la enfermedad ocurriría durante la etapa laboral de los pacientes⁹. Por otro lado, se han identificado agrupaciones temporo-espaciales curiosas de la enfermedad (brotes entre personal sanitario, pareja conyugales, bomberos, marines), así como una mayor incidencia en primavera-verano, hechos, que también podrían sugerir una transmisión infecciosa y/o ambiental^{1,12}.

Etiología

En la actualidad, la causa de la sarcoidosis sigue siendo desconocida. No obstante, hay pruebas que señalan que la

enfermedad es el resultado de la interrelación de uno más agentes externos desencadenantes, con determinantes genéticos en individuos susceptibles^{1,9}.

La etiología investigada históricamente de forma más amplia es la infecciosa, en especial, las micobacterias. Varios estudios han identificado ADN de micobacterias por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hasta en la mitad de pacientes frente a los controles¹³⁻¹⁵. Por técnicas semejantes de PCR se ha intentado establecer también una relación causal con una amplia variedad de agentes infecciosos entre los que destacan *Propionibacterium Acnei*, *P. Granulosus*, *Yersinia enterocolítica*, *virus de Ebstein-Baar*, *Clamidia pneumoniae* y *Pneumocystis jiroveci*¹⁶. Sin embargo, no ha sido posible aislar ningún germen ni cultivarlo a partir de tejidos de pacientes, lo que es fundamental para poder adscribir la causa del proceso siguiendo los postulados de Henle- Koch (aislamiento del patógeno en el paciente, crecimiento en cultivo puro y reproducibilidad de la enfermedad al inocularlo en un huésped susceptible⁹.

Las investigaciones en este sentido continúan porque, aunque no se ha identificado ningún agente infeccioso en cultivos de biopsias de pacientes con sarcoidosis, determinadas observaciones clínicas y experimentales sugieren la transmisibilidad de la enfermedad. Por ejemplo, se ha documentado la denominada "sarcoidosis adquirida del donante", en la cual la enfermedad se ha desarrollado en el receptor del trasplante de tejidos u órganos provenientes de donantes con sarcoidosis diagnosticada o probable^{9,17}. Y a la inversa, la enfermedad ha recurrido en el pulmón trasplantado a pacientes sarcoidóticos¹⁸. Los animales a los que se ha implantado tejido afectado de pacientes han desarrollado granulomas de tipo sarcoideo. Cuando se inoculó este tejido humano en ratones, los granulomas tardaron 15 meses en desarrollarse. Pero este efecto no se conseguía si se sometía previamente la muestra de tejido a autoclave, congelación a -20 °C o a radiación¹⁹.

Por otro lado, la descripción de formas familiares de sarcoidosis y la evidencia de que el fenotipo de la enfermedad varía entre diferentes poblaciones y grupos étnicos apoyan la posibilidad de una predisposición genética²⁰. Desde este punto de vista, la sarcoidosis es una enfermedad compleja, cuya predisposición genética no estaría determinada por un solo gen⁹. Diferentes estudios han tratado de identificar el gen o genes factiblemente implicados. Shurmann y Cols.²¹,

encontraron una relación con una sección en el seno del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en el brazo corto del cromosoma 6. Varios alelos conferirían susceptibilidad (HLA DR11, 12, 13, 14, 15, 17) y otros por el contrario parecerían ser protectores (HLA DR, DR4, y tal vez HLA DQ* 0202)¹. En otro nivel, algunos polimorfismos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) pueden condicionar la forma clínica o la severidad de la enfermedad. Otros polimorfismos a los que se ha relacionado también con la susceptibilidad y cronicidad de las lesiones son el del factor transformante beta (TGF- β), el de la enzima convertidora de angiotensina y el de la cicloxigenasa -2, entre otros ²².

Patogenia y anatomía patológica

El desarrollo y acumulación de granulomas constituyen las alteraciones fundamentales²³. Existe una activación de los macrófagos mediada por un estímulo antigénico persistente, el cual condiciona una acumulación de linfocitos T CD4 positivos a su alrededor (respuesta inmunológica tipo Th1). Esta activación celular produce también la liberación de diversas citoquinas y moléculas de adhesión que amplían la respuesta inmune a nivel local. En los tejidos afectados, la transformación de estos linfocitos y los macrófagos activados en células epiteloides y gigantes multinucleadas dan lugar a la formación del granuloma sarcoideo ^{2,3,8}.

El granuloma sarcoideo típico, no necrotizante, está constituido por un apilamiento de células epiteloides de origen histiocitario, arracimadas, salpicadas con algunas células multinucleadas gigantes tipo Langhans y algunos

linfocitos u otras células inflamatorias (Figura 1). Con técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado que en el granuloma la mayoría de los linfocitos son CD4 positivos, si bien en su periferia existen linfocitos CD8 positivos²³. Los bordes están generalmente bien circunscritos y a menudo rodeados por una empalizada de fibroblastos. La fibrosis hialina puede remplazar parte o totalidad del granuloma, en algunos casos pueden existir pequeños focos de necrosis central. Pueden estar presentes una serie de inclusiones en el seno de los granulomas y de los histiocitos, como los cuerpos asteroides, y los cuerpos de Schaumann aunque ninguno de ellos es completamente patognomónico de sarcoidosis. En los casos en los que la enfermedad progresa puede aparecer fibrosis con proliferación de células mesenquimales y depósito de productos de tejido conectivo ¹⁻².

Los granulomas se encuentran en cualquier órgano afectado por la enfermedad, sobre todo en ganglios linfáticos, el pulmón, el hígado, el bazo y la piel. En el pulmón, afectan predominantemente el intersticio más que en el interior de los alveolos. Pueden distribuirse aislados, sin alteración de la arquitectura pulmonar pero en algunos casos pueden confluir constituyendo masas que remplazan porciones de parénquima.

Manifestaciones clínicas Generalidades

Como se ha mencionado anteriormente, existen grandes diferencias en la presentación clínica, progresión y gravedad de la sarcoidosis. Prácticamente cualquier órgano puede

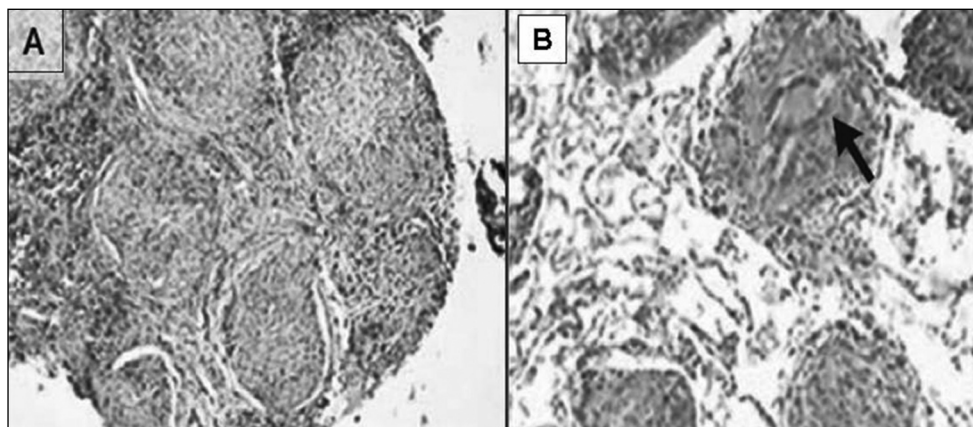
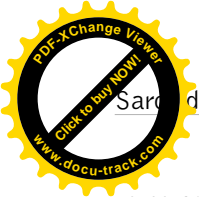


Figura 1. A) Múltiples granulomas epiteloides coalescentes, sin necrosis, rodeados de tejido linfoide (tinción hematoxilina-eosina) B) Granuloma sarcoideo con fibrosis hialina en su interior (Flecha negra).



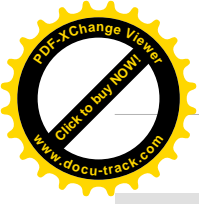
verse comprometido. Sin embargo, el pulmón es el órgano que con mayor frecuencia se ve afectado, dando manifestaciones clínicas y/o radiológicas en aproximadamente un 90% de los casos³. Se debe tomar en cuenta de que en casi la mitad de los casos la enfermedad es un hallazgo casual y que las formas asintomáticas suelen constituir entre el 30% y el 60% del conjunto de las series.

Los síntomas y signos de la enfermedad pueden relacionarse con el compromiso de los diversos órganos y sistemas, mientras que la inflamación sistémica contribuye a la apa-

riación de síntomas generales. Las manifestaciones clínicas y su frecuencia se representan en la tabla I. La forma de presentación aguda o subaguda suele manifestar síntomas generales inespecíficos como fiebre, anorexia, pérdida de peso, astenia y malestar general. Si se acompaña de síntomas respiratorios, los que se observan con más mayor frecuencia son: tos seca irritativa, con características de hiperreactividad, disnea y molestias torácicas. La presentación más usual es el síndrome de Löfgren, caracterizado por adenopatías hiliares bilaterales, artritis, eritema nodoso y síndrome constitucional. Menos frecuente es el síndrome de

ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA (%)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Pulmón	90	Asintomáticos, tos, HRB, disnea, dolor torácico
Sistema linfático extratorácico	15-20	Adenopatías generalizadas o localizadas
Aparato osteoarticular	25-50	Artralgias, poliartritis, miopatía, lesiones óseas
Hígado	50-80	Asintomático (40-70%), hepatomegalia (10-20%), colestasis, hipertensión portal
Piel	10-20	Eritema nodoso (agudo), alopecia, lupus pernio (crónico)
Ojos	10-15	Uveítis anterior (aguda), uveítis posterior (crónica) coriorretinitis, neuritis óptica, glaucoma, conjuntivitis
Riñón y metabolismo	10-20	Hipercalcemia, hipercalciuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis
Nariz y senos	2-18	Obstrucción nasal
Bazo	5-10	Esplenomegalia, pancitopenia
Corazón	5-10	Arritmias, alteraciones de la conducción, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca
Glándulas salivales	5-10	Parotiditis (síndrome de Heerfordt)
Sistema nervioso	<5	Parálisis facial (síndrome de Heerfordt), meningitis aséptica, polineuropatía, diabetes insípida, mononeuritis múltiple

Tabla I. Manifestaciones clínicas de la sarcoidosis.



Historia , incluyendo exposiciones ambientales y ocupacionales
Examen físico
Radiografía de tórax
Pruebas de función pulmonar que incluyan espirometría y difusión del monóxido de carbono (DLCO)
Hemograma completo, bioquímica sanguínea con creatinina, calcio y enzimas hepáticos
Análisis de orina
Electrocardiograma
Examen oftalmológico de rutina
Prueba de tuberculina

Tabla II. Evaluación inicial en la sarcoidosis*

Heerfordt que consiste en uveítis anterior, parotiditis, parálisis facial y fiebre. Por lo general los casos de enfermedad aguda tienen un alto porcentaje de remisiones espontáneas³. En la forma de presentación progresiva, de inicio insidioso, predominan los síntomas de afectación pulmonar y el síndrome general es menos frecuente. La evolución hacia la cronicidad es más probable en estos enfermos, con lesiones permanentes en los pulmones y otros órganos.

Afectación pulmonar

La tos es muy frecuente y puede estar relacionada con ocupación mediastínica, hiperreactividad, lesiones endobronquiales, desestructuración, o bronquiectasias por tracción. El dolor torácico por ocupación mediastínica es leve, en forma de opresión retroesternal, a veces con irradiación supraclavicular, puede aumentar o no con la respiración y en algunos casos con la ingesta de alcohol. Las cicatrices próximas a la pleura pueden provocar «pinchazos» de poca importancia. La pleuritis es rara y se manifestaría por dolor torácico. El esputo hemoptoico puede hacer sospechar estenosis bronquiales por afectación endobronquial. Cuando una cavitación o zona bullosa se complica con micetoma, puede producirse hemoptisis masiva que, siendo muy rara, puede ser la segunda causa de muerte de origen respiratorio después de la insuficiencia respiratoria. La disnea es un síntoma propio de los estadios II, III y IV y está en relación

con la gravedad de la enfermedad. Casi siempre está relacionada con la restricción, más que la obstrucción. Casi nunca observa acropaquia llamativa. Muy frecuentemente la auscultación es normal. Al revés que en la fibrosis pulmonar idiopática no se auscultan estertores «velcro» en las bases y sólo en las formas más avanzadas se auscultan estertores, o roncus en campos superiores.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente en las formas graves de la enfermedad que ensombrece el pronóstico. Se ha descrito una prevalencia total aproximada del 5%. Sin embargo, la prevalencia real en el amplio espectro de la sarcoidosis es desconocida y depende de la población estudiada y del método diagnóstico empleado. Shorr y cols. 24, en un estudio realizado sobre 363 pacientes con sarcoidosis en lista de trasplante pulmonar, reportaron una prevalencia de 73.8% de HP diagnosticada mediante estudio hemodinámico pulmonar. Un tercio de estos pacientes presentaban HP intensa (presión pulmonar media ≥ 40 mmHg). Clásicamente se ha atribuido como causa fisiopatológica de la HP a la destrucción del lecho capilar pulmonar por el proceso fibrótico y al resultado de la hipoxemia crónica secundaria. Sin embargo, el hecho de que se haya descrito también en pacientes con sarcoidosis sin evidencia de fibrosis pulmonar y su débil correlación con



Figura 2. Radiografía de tórax de una paciente diagnosticada de sarcoidosis. Se observa aumento del tamaño de los hilios pulmonares de contornos lobulados, simétricos, compatible con adenopatías hiliares bilaterales y patrón intersticial en campos superiores.

es muy típica (Figura 2). Clásicamente la radiografía de tórax permitió clasificar en estadios a la sarcoidosis. (Tabla III). Esta clasificación siempre fue discutida porque no seguía un orden cronológico necesariamente, y sobre todo porque posteriormente no se ha actualizado adecuadamente con la TAC de alta resolución por lo que cada vez está más en desuso.

La afectación parenquimatosa en la radiografía de tórax puede ser muy variada. En general cursa con patrón intersticial de diverso grosor y/o nódulos de tamaño pequeño en profusión variable, generalmente de predominio apical y central. Una característica de la sarcoidosis puede ser lo variado y asimétrico del patrón de afectación parenquimatosa. Líneas de mayor a menor grosor que confluyen a los hilios, patrón pseudomiliar, áreas de patrón alveolar apicales o periféricas que pueden confundir con TBC, conglomerados (pseudosilicóticos), apanalamiento (apical y más central), pleural, cardiomegalia, bullas o pseudocalcificaciones, ganglios calcificados en cáscara de huevo, hilios desdibujados,

los gases arteriales sugieren que otros mecanismos puedan contribuir al desarrollo de HP en estos pacientes, tales como compresión extrínseca de las arterias pulmonares por adenopatías o incluso invasión granulomatosa vascular²⁵.

son algunas de las formas o signos con que puede manifestarse la sarcoidosis. Los signos de fibrosis pulmonar son pérdida de volumen, desviación de la tráquea, apanalamiento y/o pseudocavitaciones.

Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de la sarcoidosis incluyen: 1) presencia de un cuadro clínico radiológico compatible; 2) demostración de granulomas no caseificantes en la biopsia; y 3) exclusión de otras situaciones que puedan cursar con un cuadro característico similar. El abordaje diagnóstico recomendado por las guías internacionales se esquematiza en la tabla II.

TAC torácica

En la actualidad, se considera que la TAC de alta resolución es la prueba de imagen más adecuada para el estudio de la afección pulmonar en la sarcoidosis. Resulta útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad intersticial del pulmón y es más sensible en la detección de adenopatías y anomalías del parénquima pulmonar que la radiografía convencional. Además, permite localizar el lugar idóneo del pulmón para practicar la biopsia transbronquial (BTB) y el lavado broncoalveolar (LBA)²⁶⁻²⁷.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es fundamental para la orientación diagnóstica. En muchos casos la afectación de adenopatías

Los nódulos, de menor a mayor tamaño y con distribución difusa predominan en los lóbulos superiores, se pueden agrupar en forma de galaxia (signo de la galaxia); otros

pueden adoptar la forma de «hormigas en una rama». La TAC permite comprobar la distribución de los engrosamientos de los septos interlobulares con pequeños nódulos asociados a las bandas broncovasculares o regiones subpleurales que sin ser patognomónica es muy sugestiva de la enfermedad. La determinación de fibrosis pulmonar también es más segura mediante la TAC y se puede observar engrosamiento irregular de los septos, bronquiectasias por tracción y panalización (Figura 3).

Pruebas de función pulmonar

La exploración funcional tiene poca utilidad diagnóstica pero es muy útil para determinar el grado de la afectación funcional, el pronóstico, el seguimiento y valoración de iniciar o no el tratamiento¹. En el estadio I cabe esperar que la función respiratoria sea normal, aunque puede existir una hiperreactividad con test broncodilatador positivo, cuyo mecanismo no está del todo aclarado, pero parece reflejar la presencia de inflamación granulomatosa en la mucosa bronquial⁸. En los estadios II y III, entre un 40% y un 70% de casos tienen alteraciones funcionales, lo que indica un cierto grado de «disociación» entre las lesiones de imagen y las pruebas funcionales. En ocasiones ocurre que las pruebas de imagen evidencian gran afectación radiológica y sin embargo, el paciente cursa con función respiratoria nor-

mal o poco alterada, situación que permitirá una conducta terapéutica prudente. Lo más característico es la existencia de un patrón restrictivo y una disminución de la difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}). En los pacientes con afectación endobronquial puede observarse un patrón obstructivo. No es habitual la hipoxemia, salvo en los casos graves y evolucionados. La afectación funcional de los músculos respiratorios puede contribuir a la disnea y a la limitación al ejercicio⁸.

Parámetros de laboratorio

Ninguna determinación de laboratorio es patognomónica o diagnóstica. Las determinaciones de fase reactante aguda (VSG, proteína C reactiva) se alteran en las fases subagudas. La hipercalcemia y/o hipercalcemia son relativamente constantes y podrían tener un valor orientativo. Según los órganos afectados pueden alterarse algunos parámetros (perfil hemático, renal, hepático, etc.). La hiperglobulinemia es frecuente. Los niveles de la enzima convertidora de la angiotensina se encuentran aumentados en el 30-60% de los pacientes. Sin embargo, su utilidad para el diagnóstico y, sobre todo, para la valoración de la actividad de la enfermedad es muy controvertida. Su valor puede encontrarse elevado en otras enfermedades, por lo que su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y seguimiento es baja.

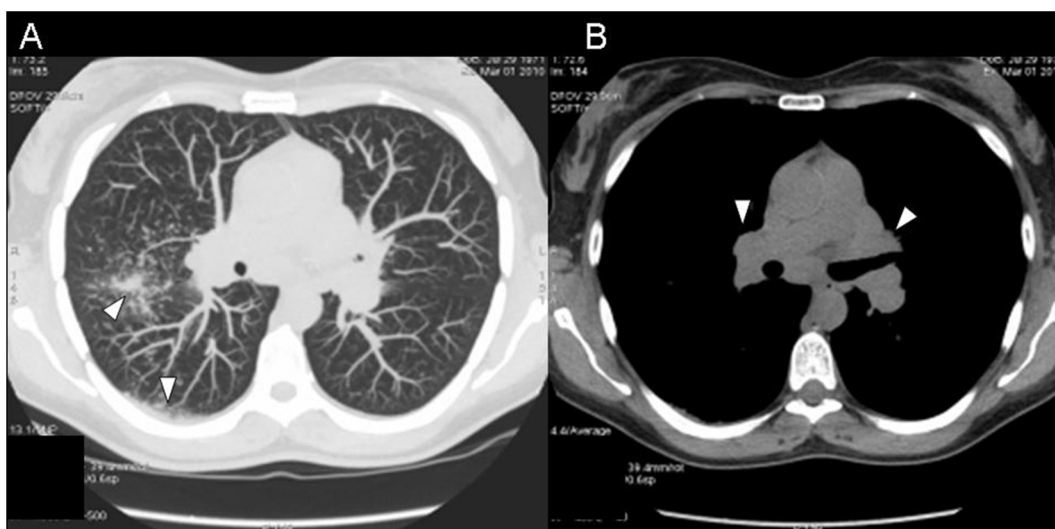
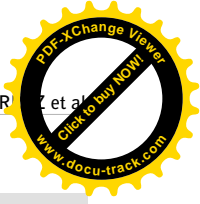


Figura 3. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) del mismo paciente. A) Afectación parenquimatosa pulmonar que afecta a campos superiores de ambos pulmones caracterizado por nódulos subcentimétricos de distribución peribroncovascular y subpleural. (Cabezas de flecha blanca). B) Adenopatías hiliares bilaterales. (Cabezas de flecha blanca)



Estadio	Frecuencia (%)	Alteraciones radiográficas
0	5-10	Alteraciones radiográficas
I	40	Adenopatías hiliares bilaterales
II	30	Adenopatías +Afectación parenquimatosa
III	15	Afectación parenquimatosa sin afectación ganglionar
IV	5-10	Fibrosis pulmonar

Tabla III. . Estadios de la sarcoidosis pulmonar.

La respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada está disminuida durante los períodos de actividad, por lo cual la prueba de tuberculina puede orientar en el diagnóstico diferencial. Los niveles de CD4 en sangre periférica suelen estar disminuidos.

Fibrobroncoscopia

Aunque la clínica y los datos de imagen lleven a sospechar una sarcoidosis, en la mayoría de los casos es necesaria la confirmación histológica para excluir otras posibilidades causales, especialmente procesos linfoproliferativos, carcinomas u otros procesos granulomatosos como la tuberculosis. La fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial (BTB) ha demostrado su utilidad para realizar el diagnóstico histológico de la sarcoidosis pulmonar con una sensibilidad descrita del 60 al 90%. No obstante, su rentabilidad es variable según el estadio radiológico y el número de biopsias tomadas, llegando a ser menor en los casos con afectación predominantemente adenopática que en las formas con afectación intersticial²⁸. En un estudio reciente que analizaba la utilidad clínica de la punción transbronquial (PTB) en el diagnóstico de la sarcoidosis en estadio I y II, los autores demostraron que la adición de esta técnica a la BTB incrementaba significativamente el número de diagnósticos de sarcoidosis, sobre todo en pacientes sin afectación parenquimatosa²⁷. Los estudios realizados con punción aspirativa guiada por ecoendoscopia señalan resultados prometedores, alcanzando una rentabilidad global hasta del 80%, incrementando el rendimiento de la punción a ciegas sobre las adenopatías mediastínicas²⁹⁻³¹. En aquellos casos en que con distintos métodos no se haya conseguido el diagnóstico estaría indicada la mediastinoscopia o la videotoracoscopia.

Lavado broncoalveolar

Una marcada linfocitosis en el lavado broncoalveolar (LBA) a expensas sobre todo de CD4 puede ser útil en el diagnóstico diferencial, pero no es indicativo exclusivamente de una sarcoidosis. Así, una relación CD4/CD8 mayor de 3,5 tiene una sensibilidad del 53% y una especificidad del 94%. La triada constituida por un cociente CD4/CD8 mayor de 4, una linfocitosis mayor de 16% y una BTB que demuestre la presencia de granulomas no caseificantes se asocia con un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de sarcoidosis frente a otras enfermedades intersticiales³²⁻³³. Por otro lado, el perfil citológico del LBA no ha demostrado su utilidad en el pronóstico ni para valorar la respuesta terapéutica.

Medicina nuclear

Se han empleado distintas técnicas de medicina nuclear para el diagnóstico y la detección de la actividad de la sarcoidosis, como la gammagrafía con galio, con análogos de la somatostatina, ⁹⁹tecnecio o más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa. Sin embargo el valor de estas técnicas en la sarcoidosis actualmente se limita a casos seleccionados de pacientes con difícil diagnóstico y en la identificación de actividad sarcoidea a nivel extrapulmonar⁸.

Tratamiento

El tratamiento de la sarcoidosis no ha avanzado demasiado desde la primera vez que se emplearon los corticoides en 1951. Si recordamos que remiten espontáneamente el 80% o más de los pacientes en estadio I y el 50-60% de los que

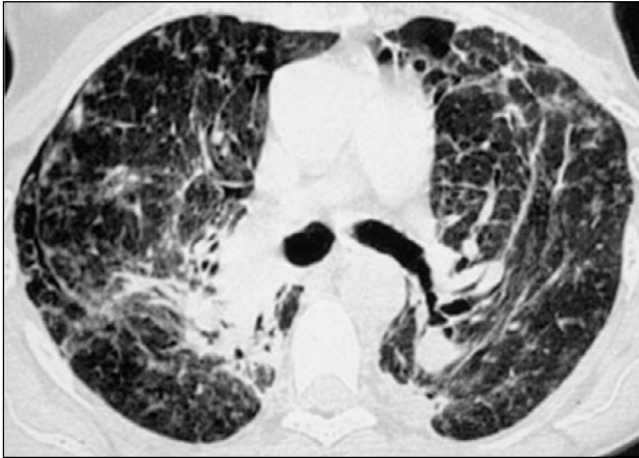


Figura 4. Tomografía axial computarizada de alta resolución (TCAR) de paciente diagnosticado de sarcoidosis estadio IV. Engrosamiento septal bilateral y pérdida de volumen pulmonar con distorsión de la arquitectura pulmonar.

se encuentran en estadio II, mientras que no lo hacen los de estadios III y IV, comprenderemos las dificultades de decidir tratar y de valorar sus resultados. La indicación de tratamiento si está bien definida en la sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en las afecciones cardíaca, neurológica, ocular, hepática, muscular y cutánea, y en la hipercalcemia²².

No existe un protocolo estandarizado de tratamiento con corticoides en la sarcoidosis pulmonar. Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en que por lo general los pacientes en estadio I no requieren tratamiento. En pacientes con estadios II y III se valorará la instauración del tratamiento en presencia de las siguientes condiciones³⁴⁻³⁵:

- Empeoramiento de los síntomas (Disnea, tos dolor torácico o hemoptisis).
- Deterioro de la función pulmonar (descenso de la capacidad pulmonar total mayor o igual a 10%, descenso en la capacidad vital forzada o FVC mayor o igual a 15%, descenso de la DLCO mayor o igual a 20% o empeoramiento gasométrico en reposo o ejercicio).
- Cambios radiográficos progresivos: empeoramiento del patrón intersticial, desarrollo de cavidades, progresión de fibrosis pulmonar o aparición de signos de hipertensión pulmonar.

En caso de no presentar síntomas o alteraciones funcionales, el tratamiento debe iniciarse a los 6 meses del diagnóstico si persisten los infiltrados intersticiales o cuando existan signos de progresión de la enfermedad. En el estadio IV, deben tratarse todos los pacientes.

La dosis más recomendada de corticoides sería entre 0.50-0.75 mg./kg./día de metilprednisolona al menos durante 2 meses. Luego, con dosis progresivamente descendentes, se mantendría al menos durante 12 meses. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y mantener la dosis eficaz²². Existen pocos estudios sobre la eficacia de los corticoides inhalados, pero podrían tener un efecto ahorrador de los sistémicos.

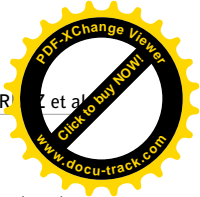
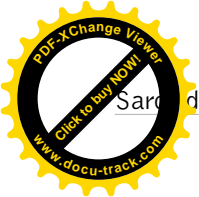
Como tratamientos alternativos o para disminuir la dosis de corticoides se han utilizado cloroquina y citostáticos como azatioprina, metotrexate y ciclofosfamida con resultados escasos o negativos. Se han empleado también con reservas y pocos resultados pentoxifilina, talidomida y ciclosporina. El trasplante pulmonar es el último recurso para los pacientes con sarcoidosis que acaban desarrollando insuficiencia respiratoria. Los valores espirométricos se correlacionan mal con la mortalidad y el parámetro que mejor sugiere un mal pronóstico es la hipertensión pulmonar.

Pronóstico

Como hemos comentado en párrafos anteriores, la evolución clínica de la enfermedad es muy variable, desde la remisión espontánea al desarrollo de fibrosis pulmonar pese al tratamiento. Aunque no es posible predecir la evolución de cada paciente concreto, existen algunos factores que se relacionan con un peor pronóstico, como son la raza negra, el diagnóstico a mayor edad o en fases más avanzadas, la afectación extrapulmonar, el lupus pernio y la hipercalcemia crónica. Se aconseja seguir la evolución de los pacientes hasta tres años después de la remisión de la enfermedad o de la finalización del tratamiento, ya que se observan recidivas en aproximadamente un 10% de los casos.

Conclusiones

La sarcoidosis es el resultado de una compleja interacción de factores ambientales y genéticos, aunque su causa permanece sin determinar. Las particularidades de la enfermedad, en especial la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y la variabilidad en su evolución implican un abordaje protocolizado que incluya un diagnóstico diferencial adecuado. Su naturaleza sistémica exige a menudo un manejo multidisciplinar, siendo importante determinar la extensión y severidad de la afectación de los órganos comprometidos y sobre todo, la individualización de la conducta terapéutica a seguir.



BIBLIOGRAFÍA

1. Morera Prat J. Sarcoidosis y otras granulomatosis. En: Martín Escribano P, Ramos seidedos G, Sanchis Aldás J, eds. *Medicina Respiratoria*. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2005. p. 1165-79.
2. Mañá Rey J. Sarcoidosis: En: Farreras Valentí P, ed. *Medicina interna*. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1133-6.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:736-55.
4. Fité E, Alsina JM, Mañá J, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1996;13:153-8
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21: 64-70.
6. Segado Soriano A, Sanchez Osuna L, Bioque Rivera J.C, Hildalgo Ramirez M. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. En: Soto Campos JG ed. *Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología* Madrid: Ergón; 2010. p. 415-419.
7. Badrinas F, Morera J editors: *Sarcoidosis*. Barcelona: Ed. Doyma; 1989. p.1-368.
8. Cillón Martín, de Miguel Diez J, de la Torre Fernandez j. Sarcoidosis pulmonar. En: Ancochea Bermudez J, de Miguel Diez J, eds. *Enfermedades pulmonares intersticiales difusas*. Madrid: Ergón; 2008. p. 117-134.
9. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43:92-100.
10. Fité E, Alsina JM, Antó JM, et al. Sarcoidosis: family contact study. *Respiration*, 1998; 65: 34-39.
11. Newman LS, Rose C, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1224-1234.
12. Badrinas F, Morera J, Fité E, et al. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet*. 1989; 2: 455-456.
13. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet*. 1992; 339:1012-5.
14. Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, Valeyre D, Batasti JP, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:1142-8.
15. Fité E, Fernández-Figueras MT, Prats R, Vaquero M, Morera J. High prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in biopsies from sarcoidosis patients from Catalonia, Spain. *Respiration*. 2006;73:20-6.
16. Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005;32:23-48.
17. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002; 19:18-24.
18. Müller CBJ. Sarcoidosis recurrence following lung transplantation. *Transplantation*. 1996; 16:1117-9.
19. Ikononopoulos JA, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Galanos AA, Karameris A, Kittas C. Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoid patients and molecular diagnosis evaluation of the results. *In Vivo*. 2000; 14:761-5.
20. Baughman RP, Lower E, Dubois RM: Sarcoidosis. *Lancet*. 2003; 361: 1111-1119.
21. Shürmann M, Lympny PA, Reichel P, et al. Familial sarcoidosis is linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 861-861.
22. Xaubet A, Molina-Molina M, Sánchez M. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(Supl 2):24-30.
23. Rodríguez Portal J, Rodríguez Becerra E. Sarcoidosis .En: Alvarez Salas Walther, Casán Clará P, Rodríguez de Castro F, Rodríguez Hermosa J.L, Villena Garrido V, eds. Barcelona: Editorial Elsevier; 2010. p. 246-253.
24. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25:783.
25. Díaz-Guzman E, Farver C, Parambil J, Culver DA. Pulmonary hypertension caused by sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2008;29:549-63.
26. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39:580-600
27. Fernández-Villar A, Botana MI, Leiro V, Represas C, González A, Mosteiro M. Utilidad clínica de la punción transbronquial de adenopatías mediastínicas en el diagnóstico de la sarcoidosis en estadios I y II. *Arch Bronconeumol*. 2007;43 :495-500.
28. Jara-Palomares L, Martín-Juan J, Gómez-Izquierdo L, et al. Hallazgos en el lavado broncoalveolar de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. Estudio de una cohorte prospectiva de 562 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:111-7.
29. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2005; 25:405-409.
30. Fernández-Esparrach G, Pellisé M, Solé M, et al. Valor de la punción aspirativa con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de las lesiones mediastínicas. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43:219-24.
31. Garcia-Olivé, Valverde E, Andreo F, et al. La ultrasonografía endobronquial lineal como instrumento de diagnóstico inicial en el paciente con ocupación mediastínica. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:266-70.
32. Vidal Serrano S, Martín Juan J, Gómez Izquierdo L, Sánchez Rodríguez I, Rodríguez Becerra E, Rodríguez Panadero F. Estadios radiológicos y lavado broncoalveolar en la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41:425-9.
33. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 1993; 104:352-61.
34. Fernandez Guerra J, Escribano Dueñas A, Padilla Galo A, Gaspar García I. Sarcoidosis. En: Carlos Villasante ed. *Medicina Respiratoria*. Madrid: Grupo Aula Médica SL; 2009. p. 735-744.
35. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British thoracic society sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax*, 1996; 51: 238-247.