

SARCOIDOSIS

*Alcibey Alvarado González.**
*Lilliam Haryley Jiménez.***

RESUMEN

SARCOIDOSIS es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que comúnmente afectan a jóvenes adultos y se presenta comúnmente con linfadenopatía hilar bilateral, infiltrados pulmonares, y lesiones de piel u ojos. El diagnóstico es establecido en la forma más segura posible cuando los hallazgos clínicos y radiográficos son complementados por la evidencia histológica de granulomas no caseosos de células epitelioides en más de un órgano o un examen de Kveim-Siltzbach positivo. Los cambios inmunológicos observados son: la depresión de la inmunidad celular sérica con infiltración de células T-cooperadoras en los órganos afectados y niveles de inmunoglobulinas elevados o alterados. Puede haber hipercalciuria con o sin hipercalcemia. El curso y pronóstico puede correlacionarse con el modo de inicio: un inicio agudo, con eritema nodoso es generalmente un curso autolimitado y de resolución espontánea, mientras que un curso insidioso puede evolucionar hacia la fibrosis progresivas. Los corticosteroides alivian los síntomas y suprimen la respuesta inflamatoria y granulomatosa.

Se presentan los hallazgos clínicos, radiológicos, funcionales, histológicos. el tratamiento y evolución de seis casos de sarcoidosis diagnosticados en el Hospital San Juan de Dios entre 1970 y 1985.

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disorder of unknown etiology most commonly affecting young adults and presenting most frequently with bilateral hilar lymphadenopathy, pulmonary infiltration, and skin or eye lesions. The diagnosis is established most securely when clinical-radiographic findings are supported by histologic evidence of widespread non-caseating epithelioid-cell granulomas in more than one organ or a positive Kveim-Siltzbach skin test. Immunologic features are depression of delayed-type hypersensitivity and infiltration of affected organs with T-helper Lymphocytes suggesting impaired cell-mediated immunity and elevation of the immunoglobulin levels. There may also be hypercalciuria with or without hypercalcemia. The course and prognosis may correlate with the type of onset; an acute onset with erythema nodosum heralds a self limiting course and spontaneous resolution while an insidious onset may be followed by relentless progressive fibrosis. Corticosteroids relieve symptoms and suppress inflammation and granuloma formation.

We present here a clinical, histological, and functional correlation of six cases of sarcoidosis diagnosed at Hospital San Juan de Dios, in Costa Rica, from 1970 through 1985. The treatment and prognosis of the aforementioned cases are discussed.

* Asistente del Servicio de Neumología
Hospital San Juan de Dios.

** Estudiante de Medicina.
Universidad de Costa Rica.

INTRODUCCION

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida, caracterizada por un exceso de linfocitos T cooperadores (T-helper) en los lugares afectados (14, 23). También conocida como sarcoide de Boeck y enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann es difícil de definir en términos precisos. Se caracteriza desde el punto de vista patológico por la presencia de granulomas no caseosos, cuya presencia en muchos órganos incluyendo el pulmón, hígado, bazo, módulos linfáticos, piel y hueso, crea un complejo cuadro clínico y radiológico usualmente indicativo del diagnóstico. Sin embargo, la presencia de granulomas no caseosos no constituye en sí misma evidencia absoluta de la enfermedad, ya que dichas lesiones no son específicas. Granulomas sarcoideos (es decir granulomas no caseosos semejantes a sarcoide) pueden verse en asociación con carcinoma, enfermedad de Hodgkin, colitis ulcerativa o secundario a trauma. En esta ausencia de especificidad la que hace la definición difícil y crea la necesidad de una cuidadosa distinción entre los hallazgos patológicos de granulomas no caseosos y los hallazgos clínicos-radiológicos y patológicos de la enfermedad diseminada conocida como sarcoidosis. (7).

ASPECTOS HISTORICOS

El conocimiento acerca de sarcoidosis se ha ido acumulando en los últimos 100 años. En 1969 dos dermatólogos, Jonathan Hutchinson de Londres y Carl William Boeck de Christiana (ahora Oslo) independientemente encontraron erupciones en la piel de un tipo inusual, que puede haber representado ejemplo de sarcoidosis cutánea.

A partir de 1899 Caesar Boeck, de Christiana, delineó algunos de los cambios clínicos e histopatológicos de sarcoidosis, lo que ha llevado, por un tiempo, al sinónimo de sarcoide de Boeck.

Una segunda época histórica de la sarcoidosis se inicia en 1927 con Schaumann, quien establece por primera vez la naturaleza multisistémica de la enfermedad.

Un tercer período de la historia de la sarcoidosis va de 1940 a 1950, la era de la radiografía en masa, cuando Lofgren (19) hace sus observaciones de la asociación de adenopatía hiliar bilateral algunas veces acompañados de un brote agudo de eritema nodoso.

La introducción en 1941 del examen intracutáneo de Kveim conllevó a poder realizar una clara diferenciación entre sarcoidosis y otros desórdenes granulomatosos semejantes, particularmente tuberculosis.

La cuarta fase histórica de la entidad se ha caracterizado por un margen interés en los aspectos de la inmunidad humoral y celular en sarcoidosis, con particular referencia a función macrofágica, linfocítica, monocítica, posible papel de complejos inmunes circulantes y de las linfoquinas en la formación de granulomas epitelioides. El tema es excitante y la investigación continua.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

Sarcoidosis ha sido detectada con frecuencia variable entre las poblaciones de casi todos los países del mundo. En los Estados Unidos, la incidencia estimada en el ejército, entre soldados, es de 11 por 100.000/año (5). En un reciente estudio europeo de 15 años de observación la incidencia fue de 10 casos por 100.000 habitantes por año (10). El diagnóstico en estos casos se basa en estudios radiológicos fundamentalmente, por lo que la incidencia real no es clara, ya que no todos los pacientes o toda la población tiene siempre acceso a este tipo de estudios.

Un hecho que siempre ha llamado la atención en sarcoidosis es la variable prevalencia de la entidad y los variables índices de incidencia entre diferentes países. Por otro lado, en los países en que la radiografía anual en masa se continúa practicando, la prevalencia de sarcoidosis no se ha modificado. (25).

No se ha encontrado una correlación significativa entre grupos de antígenos de histocompatibilidad y susceptibilidad a sarcoidosis.

En Costa Rica no existen estudios sobre prevalencia ni incidencia de sarcoidosis ni reportes publicados sobre la entidad. En una revisión en el Hospital San Juan de Dios, en busca de sarcoidosis, se encontraron seis casos en 340 expedientes revisados durante los años de 1970 a 1985. Debe recalarse que sólo se tomaron en cuenta aquellos casos diagnosticados con criterios histológicos y en la mayoría de las series reportadas, el diagnóstico se realiza por hallazgos radiológicos en pacientes asintomáticos. En el reporte reciente europeo (10) el 57% de los casos se diagnosticaron en estudios radiológicos de rutina y sólo un 32% en pacientes sintomáticos. Aún en Dinamarca, en que se mantiene un alto índice de sospecha, se estima que por cada caso que se diagnostica, deben existir unos 3 o 4 casos no diagnosticados.

Es posible, por lo tanto, que la frecuencia de casos reales en un hospital general, como el Hospital San Juan de Dios sea más alta. De todas maneras, tan pocos casos en un período adecuado de observación sugieren que la incidencia de la entidad en nuestro país es muy baja.

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

En sarcoidosis el pulmón y los ganglios linfáticos hiliares son las estructuras más frecuentemente comprometidas (90%) sugiriendo que el agente etiológico entra al cuerpo por la vía pulmonar, posiblemente inhalado, y posteriormente se disemina a otros órganos y tejidos (20). A pesar de esta evidencia sugestiva la oscuridad que ha rodeado la etiología de la sarcoidosis permanece impenetrable. Existen varias hipótesis a considerar. La hipótesis, infecciosa, achacable al *Mycobacterium tuberculosis* (22) ha perdido vigencia por varias razones: la disparidad entre la prevalencia de tuberculosis y la de sarcoidosis, la imposibilidad para cultivar el *Mycobacterium tuberculosis* del tejido sarcoideo, la ausencia en sarcoidosis de respuesta a drogas antituberculosas efectivas, y la imposibilidad de pacientes con tuberculosis para reaccionar intracutáneamente a suspensiones potentes y específicas de Kveim.

La hipótesis de la diástesis sarcoidea se ha descartado pues una susceptibilidad constitucional

a la formación de granulomas probablemente no existe (7).

Una tercera hipótesis es la de una inusual respuesta histopatológica e inmunológica a un antígeno, cuya existencia se presume pero no ha sido demostrada. Se discutirá más al respecto en la Sección de Inmunología.

PATOLOGIA

Al inicio de la sarcoidosis, cuando la adenopatía hiliar bilateral es la única característica clínica o está acompañada de eritema nodoso, los granulomas de células epitelioides no caseosos están ampliamente distribuidos en numerosos órganos y tejidos, especialmente en aquellos ricos en elementos linforeticulares, (nódulos linfáticos, pulmón, hígado, bazo y médula ósea) (26).

El granuloma de células epitelioides es la característica de la enfermedad pero no es patognomónico. Granulomas no caseosos de células epitelioides ocurren en enfermedad por berilio, tuberculosis, lepra, neumonitis hipertensiva, enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, enfermedad por hongos y en reacciones "sarcoideas" locales que ocurren en ganglios linfáticos que drenan áreas neoplásicas o inflamatorias crónicas. Muchos granulomas involucionan no dejando o dejando muy pocos cambios residuales.

La célula predominante, la célula epitelioides, tiene un núcleo vesicular y elongado y citoplasma eosinofílico. Se compactan, con aspecto tuberculoide, cerca de un centro pequeño de necrosis fibrinoide. Células gigantes, también están presentes, y algunas veces contienen en su citoplasma inclusiones, que contienen hierro y calcio (cuerpos de Schaumann), así como material cristalino y asteroideos, ninguno de los cuales es diagnóstico-específico.

Dentro de los granulomas y alrededor, los macrófagos y los monocitos están íntimamente relacionados con linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas, sugiriendo que los granulomas posiblemente son el resultado final de una respuesta inmune humoral y células cooperativas.

De los seis casos encontrados en nuestra revisión en tres el diagnóstico de sarcoidosis se hizo en ganglios linfáticos (en dos casos obtenidos por mediastinoscopia y en uno de un ganglio cervical) y en los otros tres en parénquima pulmonar (dos por biopsia a cielo abierto de pulmón y uno por biopsia transbronquial) lo que comprueba que las estructuras más frecuentemente afectadas son pulmón y ganglios.

En ninguno de los 6 casos existió caseosis en la biopsia y las tinciones por B.K. y hongos fueron negativas, y el tipo de granuloma fue muy sugestivo de sarcoidosis. Ninguno tuvo evidencia clínica e histológica de cáncer ni de vasculitis.

FISIOLOGIA

Las anormalidades en la función pulmonar correlacionan bien con los cambios histopatológicos de sarcoidosis. En un primer estadio caracterizado por alargamiento hiliar, existe infiltración celular y granulomatosa en la septa alveolar solo demostrable por alteraciones de la difusión o por hipoxemia con el esfuerzo, pero los volúmenes pulmonares tienen a estar normales o en el límite inferior normal. De los casos diagnosticados por biopsia ganglionar en la serie de seis casos, uno de los tres tuvo alteraciones en la espirometría e hipoxemia basal y en los otros dos las pruebas fueron normales. En uno de los casos diagnosticado en parénquima pulmonar la espirometría fue normal y no existía hipoxemia basal pero sí con el esfuerzo.

En un estadio más avanzado en que existen alteraciones intersticiales los exámenes revelan un patrón restrictivo con hipoxemia de esfuerzo y difusión más baja. Si la vía aérea está comprometida las pruebas para resistencia de vías aéreas pueden estar alteradas. Usualmente se alteran solo las pruebas de pequeña vía aérea pues el compromiso es fundamentalmente peribronquiolar o de bronquios pequeños. Dos de los casos presentados (estadio II) tuvieron alteración de pequeña vía aérea con trastorno restrictivo moderado o leve.

En el estadio más avanzado en que existe transformación bulosa y quística y obstrucción severa de vías aéreas, el patrón restrictivo se vuelve severo agregándose un factor obstructivo. En la etapa de panalización la hipoxemia arterial, la hipercapnia, la hipertensión pulmonar y el cor pulmonar le sobrevienen.

INMUNOLOGIA

Una hipótesis etiológica inmune ha sido propuesta, pero la inmunología de la sarcoidosis es compleja y el supuesto agente (o los agentes) que inician la reacción no son conocidos. La reactividad de las células B (es decir la inmunidad humoral) se manifiesta por elevación policlonal de todas las inmunoglobulinas y por la presencia de anticuerpos como factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticuerpos tiroideos anticitoplásmicos (27). Los complejos inmunes ocurren casi exclusivamente en el estadio inicial de la enfermedad sobre todo en pacientes con eritema nodoso (26). En contraste la función de las células T está deprimida. En los pacientes con sarcoidosis que tienen una intensa alveolitis las células T del pulmón liberan una variedad de linfoquinas, incluyendo factor quimiotáctico del monocito, que atrae monocitos de sangre periférica, los cuales son importantes en la formación de los granulomas (14).

Además estas células T activan policlonalmente a las células B para que se diferencien en células que liberan inmunoglobulinas. Ello no ocurre en los pacientes con enfermedad inactiva ni en los controles normales lo que sugiere un balance anormal en la homeostasis inmune de dichos pacientes caracterizado por una función de las células T cooperadoras (T-helper) no contrabalanzada por las funciones T-supresoras. Utilizando la técnica de anticuerpos monoclonales (OKT y OKT8) se ha demostrado (14) que en el pulmón de los pacientes con sarcoidosis e intensa alveolitis hay un marcado predominio de las células T cooperadoras (marcadas por el anticuerpo OKT4).

El predominio de células supresoras en sangre (al migrar hacia pulmón las cooperadoras

quedarían en déficit con respecto a las supresoras) podría explicar, al menos en parte, la energía de los pacientes con sarcoidosis.

Es conocido que un 75% de los pacientes son anérgicos a nivel cutáneo a una serie de antígeno que estimulan la inmunidad celular. Dos comentarios merece este punto: primero que un 25% de los pacientes con sarcoidosis no son anérgicos lo que implica que ausencia de energía no descarta sarcoidosis. Segundo, aunque los datos son conflictivos, pacientes inicialmente anérgicos pueden manifestar una PPD positiva si se infectan con *Mycobacterium tuberculosis*.

Si bien es cierto se ha ido disecando la alteración inmunológica en sarcoidosis (21, 27), el agente etiológico que desencadena la cascada de alteraciones que lleva a la formación del granuloma no se conoce. (27) De la serie presentada, tres pacientes presentaron hiperglobulinemia policlonal, y en un caso de la Ig-G.

REACCION DE KVEIM

El examen más efectivo para diagnóstico específico de sarcoidosis es el test de Kveim (24). El examen ayuda a distinguir sarcoidosis de tuberculosis, lepra, beriliosis, ciertas infecciones por hongos, y reacciones sarcoideas locales. Puede definirse la reacción como un estado de sensibilidad cutáneo expresada por la formación de granulomas de lenta evolución en el sitio de la inyección de ciertas suspensiones de tejido sarcoideo humano. La reactividad ocurre fundamentalmente en sarcoidosis (60-85%) y sólo un 2% de falsos o positivos). Se inyecta intracutáneamente suspensión salina estéril de una suspensión de un tejido sarcoideo humano homogéneo, usualmente hecha de tejido de nódulo linfático o de bazo (4). La reacción positiva es indicada por una pápula que crece lentamente, de 3-8 mm. de diámetro que aparece en el sitio de la inyección y usualmente llega a su diámetro más largo en 4-6 semanas. Al biopsiar la pápula se ven granulomas epilioides semejantes a los de la enfermedad natural. La patogénesis de la reacción de Kveim no se conoce ni cual es el agente, si es que existe, responsable de la evo-

lución tan lenta. Dado que en ninguno de los casos nuestros se realizó la prueba y de que en el país no se cuenta con la suspensión, no se discutirá más al respecto.

CAMBIOS CLINICOS GENERALES

Aunque algunas veces se inicia agudamente, la sarcoidosis generalmente se encuentra en forma subaguda o crónica (Ver cuadro No. 1).

La enfermedad afecta por igual hombres que mujeres (en la serie actual hubo 4 mujeres y 2 hombres), más frecuente en negros que en blancos y se manifiesta por primera vez entre los 20 a 40 años de edad. (27).

En el reciente estudio europeo de Hillerdal y col. (10), el 57% de los casos fueron detectados al realizar exámenes radiológicos de rutina, un 10% por casualidad y sólo un 32% presentaban síntomas que sugieran el diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son: disnea, tos, usualmente seca, fiebre, eritema nodoso y dolor articular.

Síntomas Pulmonares:

Disnea es el síntoma más prominente en los casos en que existe compromiso pulmonar. El síntoma ocurre en una tercera o cuarta parte de los pacientes en algún momento de la evolución y generalmente su presencia sugiere compromiso parenquimatoso avanzado, aunque un 5-10% de los pacientes en estadio I radiológico (ver luego la discusión radiológica) pueden tener disnea. Como muchos de los hallazgos clínicos están en relación con el estadio radiológico se discutirá este tópico a continuación.

Estadio I:

Recientemente en la clasificación se ha introducido el estadio 0 (6), que se refiere a la presencia de sarcoidosis en pacientes que no tienen cambios radiológicos. El estadio I se refiere a la presencia de adenopatía hilar bilateral, generalmente asociada a adenopatía paratraqueal dere-

cha. Hasta un 50% de los pacientes tienen este estadio radiológico como primera manifestación (26). Los síntomas generalmente están ausentes o son mínimos. Un 75% de los pacientes en estadio I tienen una regresión de las adenopatías en 1-3 años y en un 10% los nódulos persisten alargados por una década o más.

Estadio II:

Hasta un 25% de los pacientes vistos por primera vez tienen un estadio II, caracterizado por un infiltrado pulmonar además de la adenopatía hilar. Dicho estadio es transicional. En dos terceras partes de los estadios II las adenopatías persisten y el infiltrado pulmonar se aclara, y en la otra tercera parte hay pocos cambios en años o evolucionan lentamente al estadio III. Algunos autores dividen este estadio (6) en II A, linfadenopatía hilar con nódulos pulmonares, y II B, nódulos pulmonares sin adenopatía hilar. Los síntomas respiratorios en este estadio son mínimos a moderados.

Estadio III:

Al momento del diagnóstico, uno de cada siete pacientes exhiben cambios de este estadio irreversible de la enfermedad. Usualmente la adenopatía desaparece y lo más prominente es la fibrosis. La tos, disnea y pérdida de peso son hallazgos frecuentes. El cor pulmonale puede ser una complicación final.

Compromiso Endobronquial:

Con el broncoscopio flexible en un 75% de los casos puede encontrarse granulomas en la pared, no ulcerados y clínicamente silentes, en los tres estadios. Ocasionalmente obstruyen bronquios segmentarios produciendo atelectasis segmentarias y focales, con tos, espectoración, hemoptisis y broncoespasmo.

De los seis casos de la serie que se presenta en cuatro casos hubo disnea, descrita como de medianos a pequeños esfuerzos. En tres casos hubo

tos, con escasa espectoración. Pérdida de peso y fiebre (menos de 38°C) se observó en cuatro casos y dolor torácico en tres (dos de carácter pleurítico y uno descrito como atípico). En un paciente el hallazgo fue radiológico. Radiológicamente un paciente tuvo un tórax normal (grado 0) y estaba asintomático (el diagnóstico se estableció en un ganglio mediastínico). Cuatro pacientes tenían adenopatías hiliares: uno asintomático, y tres con síntomas respiratorios.

Dos de los pacientes con adenopatía hilar tenía además infiltrados intestinales (grado II) (ver cuadro No. 1). No hubo ningún caso con sarcoidosis grado III.

Sarcoidosis Extratorácica:

Piel:

Las manifestaciones en piel pueden variar desde erupciones maculopapulares, transitorias y eritema nodoso hasta el lupus pernio. Uno de los pacientes presentados tuvo eritema nodoso. La frecuencia en grandes series es de un 27%.

Compromiso ocular:

La frecuencia es de 11%. Uveitis anterior, iridociclitis crónica, corioretinitis, papiledema, cataratas y glaucoma no estuvieron presentes en la serie presentada.

Compromiso articular:

Ocurre en un 25% de los pacientes y existen dos patrones de presentación: primero precediendo o justamente después del desarrollo de síntomas y signos que indiquen compromiso de otros órganos y sistemas. Esta artropatía es manifestada por poliartralgias simétricas o poliartritis de tobillos, rodillas, codos, muñecas y pequeñas articulaciones de mano, frecuentemente asociadas a fiebre, uveitis y eritema nodoso. La biopsia sinovial revela granulomas no caseosos y en el 90% de los casos la radiografía muestra adenopatía hilar bilateral (27). Solo una paciente de la serie

presentó como síntomas iniciales un cuadro de 22 días de artritis en rodilla, muñecas y tobillos acompañado de eritema nodoso, pero con radiografía de tórax normal. Al presentar hipoxemia con esfuerzo se la practicó biopsia de pulmón transbronquial encontrándose los granulomas en el intersticio.

El segundo patrón de presentación ocurre meses a años después y es una poliartritis episódica, recurrente, que puede llevar a deformidad crónica.

Una tercera parte de los pacientes tienen factor reumatoideo positivo e indica la hiperfunción del sistema humoral y no artritis reumatoide concomitante.

Manifestaciones del SNC:

Muchas manifestaciones neurológicas bizarras pueden ocurrir en sarcoidosis sistémica. Las lesiones granulomatosas pueden afectar cualquier área del sistema nervioso central y producir patrones clínicos que son diversos, y que cambian rápidamente (26).

La parálisis facial, un hallazgo frecuente, es transitoria, mientras que los trastornos de los nervios periféricos generalmente persisten semanas o meses antes de mejorar. Las lesiones del SNC, generalmente se resuelven en forma lenta y no completamente. Lesiones hipotalámicas y de pituitarias posterior pueden causar diabetes insípida. Ninguno de los casos presentados tuvo compromiso del SNC, el cual aparece sólo en el 2% de las series (27).

Manifestaciones musculares:

La forma más frecuente de presentación es la de una miopatía sarcoidea asintomática pudiendo demostrarse los granulomas en el músculo esquelético en ausencia de debilidad clínica o elevación de enzimas musculares. Esta manifestación no estuvo presente en nuestros casos.

Manifestaciones cardíacas:

De variable frecuencia tiene varias vías de compromiso: secundario a cor-pulmonale que ocurre secundario a sarcoidosis parenquimatosa pulmonar; arritmias secundarias a sarcoidosis del sistema cardíaco de conducción y pericarditis sarcoidea que es rara.

Manifestaciones óseas:

Aparecen en un 4% de los casos y compromete manos y pies. Se han descrito varios patrones: lesiones líticas, lesiones destructivas y "socavamiento" de corteza y falanges.

Ochenta y seis % de los pacientes con compromiso óseo tienen sarcoidosis pulmonar. No existe correlación de las lesiones óseas y las concentraciones de calcio en suero (26). No hubo compromiso óseo en la serie en discusión.

Otras manifestaciones:

Edema doloroso de glándulas salivares ocurre en un 4% de los casos (26), generalmente durante los primeros años de enfermedad.

Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia no son raros en sarcoidosis, sin embargo leucopenia, hipertensión portal e insuficiencia hepática son muy poco frecuentes. (50% de los pacientes pueden tener fosfatasa alcalina elevada con bilirrubinas normales sugiriendo granulomas hepáticos) (27).

La hipercalcemia e hipercalciuria pueden presentarse pero reflejan hipersensibilidad a la vitamina D y aumento en la absorción de calcio más que lesión ósea o renal.

DIAGNOSTICO Y EVOLUCION

Los criterios diagnósticos para sarcoidosis incluyen:

- 1) Un cuadro clínico compatible,

- 2) Evidencia histopatológica de granulomas no caseosos,
- 3) La presencia de un examen de Kveim positivo (discutible),
- 4) Elevación de la enzima angiotensina-convertasa, hiperglobulinemia y anergia (discutible),
- 5) Ausencia de evidencia clínica, bacteriológica, histopatológica y de laboratorio que sugiere un diagnóstico alterno.

El diagnóstico de sarcoidosis usualmente es un proceso de exclusión de enfermedades que pueden semejar sarcoidosis como linfoma, tuberculosis, infecciones por hongos y vasculitis; por lo tanto, es importante analizar los síntomas y ver si hay discordancia con sarcoidosis.

Con respecto a los granulomas no caseosos, no son específicos. El valor de la biopsia no es sólo para sugerir el diagnóstico sino también para descartar otros desórdenes potencialmente tratables. En pacientes con sarcoidosis intratorácica la biopsia de grasa pre-escalénica, de nódulos mediastinales por mediastinoscopia y la transbronquial muestran granulomas no caseosos en el 60-80% de los casos. La biopsia a cielo abierto muestra en pulmón granulomas prácticamente en todos los casos.

La presencia de una prueba de Kveim positiva ocurre en el 60% de los casos de la sarcoidosis estadio I o II, es positivo sólo en 3-4% de pacientes con otras enfermedades granulomatosas, pero es difícil obtener soluciones adecuadamente preparadas y estandarizadas.

La hiperglobulinemia y la anergia cutánea son hallazgos inespecíficos y pueden ocurrir en pacientes con infecciones micóticas o micobacterianas diseminadas.

Recientemente se ha introducido la cuantificación de la enzima angiotensina convertasa en el diagnóstico y seguimiento del paciente con sarcoidosis y concomitantemente se ha usado el lavado bronquiolo-alveolar y la gamagrafía de pulmón con galio 67 por lo que se discutirán los tres exámenes en conjunto.

La actividad de angiotensina-convertasa en el suero se mide fotométricamente y se expresa en nanomoles de ácido hipúrico liberado por minuto (a 37°C) por mililitro de suero (18) (Nmol/min/ml=U/ml). Los niveles normales están en un rango de 13 + 2 D.S. El lavado bronquiolo-alveolar se realiza con 300 cc. de suero salino estéril al 0.9% como ha sido previamente descrito (11, 12, 13). Los linfocitos T se aíslan por su capacidad para formar rosetas con glóbulos rojos de carnero tratados con neuraminidasa, a 4°C. Incluso se puede identificar la subpoblación de linfocitos T con la técnica de anticuerpos monoclonales OKT-4 y OKT-8 (14). La gamagrafía con Galio 67 consiste en inyectar 3 mCi (milicuries) de Galio 67 I.V. y medir 72 horas después la actividad del galio en pulmón, área hiliar, mediastino o regiones extrapulmonares.(17).

No se conoce el mecanismo que genera la aumentada actividad de la enzima en sarcoidosis pero el compromiso frecuente de ganglios linfáticos con formación de granulomas hace pensar que esa sea la fuente de actividad incrementada.

El gamagrama con Galio 67 ha sido descrito como muy sensible para detectar la formación de granulomas en sarcoidosis y es de particular valor en los casos estadio II y III donde sólo la gamagrafía muestra una sensibilidad de 90% seguido por la actividad de la enzima (72%) y radiografía de Tórax (68%). El gamagrama tiene sobre todo valor para monitorizar la actividad y extensión de enfermedad y es de ayuda para un adecuado control de terapia mostrando una concordancia cercana con el cuadro clínico, aunque la exposición a la radiación es un factor limitante.

El lavado bronquioloalveolar en sarcoidosis muestra una clara predominancia de linfocitos T, (3) con un predominio de los cooperadores (14). Keogh y colaboradores (16) han mostrado que los pacientes que tienen una intensa alveolitis en sarcoidosis, pueden tener deterioro de su función pulmonar en un período de 6 meses si no son tratados.(28)

Ninguna de estas tres técnicas existen en nuestro país para estudiar los pacientes bajo sospecha de sarcoidosis u otras enfermedades de probable naturaleza inmunológica pero son técnicas

CUADRON°1:
DATOS CLINICOS, RADIOLOGICOS, FUNCIONALES, HISTOPATOLOGICOS Y TERAPEUTICOS
EN 6 PACIENTES CON SARCOIDOSIS. H.S.J.D. 1970-1985

continúa

CA- SO	SE- XO	RA- ZA	E SINTOMAS DAD	DURACION	HALLAZGOS FISICOS	ESTADIO RADIO LOGICO	FUNCION PULMONAR
1	F	B	39 Tos, disnea, pérdida de peso (6Kg), fiebre, dolor pleurítico.	2 años	Negativos	I	Trastorno restrictivo moderado. Hipoxemia basal.
2	F	B	43 Asintomática	N.D.	Negativos	II	Normal
3	F	N.D	68 Disnea, pérdida de peso, fiebre, dolor torácico atípico.	N.D.	Sibilancias	II B6	Normal
4	M	B	14 Tos, disnea, fiebre, pérdida de peso (13Kg).	9 meses	Poliprea y crepitaciones	IIA	Trastorno restrictivo leve. Hipoxemia basal. Difusión disminuida. Alteración pequeña vía.
5	M	B	26 Tos, disnea, pérdida de peso (15 Kg), fiebre, dolor torácico pleurítico.	7 semanas	Cianosis y crepitaciones	IIS	Trastorno restrictivo moderado. Hipoxemia basal y al esfuerzo. Alteración pequeña vía.
6	F	B	34 Artralgias y eritema nodoso.	22 días	Flogosis articular en rodillas, muñecas y tobillos. Eritema nodoso.	O	Hipoxemia al esfuerzo.

ND=no definido / B=blanca / F=femenino / M= masculino / *= un hermano con sarcoidosis

claramente reconocidas que permiten mejorar el diagnóstico, la actividad y la respuesta al tratamiento de dichos pacientes.

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO

Si muchos aspectos de sarcoidosis son controversiales, el tratamiento es probablemente el más controversial de todos. En un estudio prospectivo de 15 años de observación de 25 pacientes asignados a dos grupos, con o sin tratamiento(9) con esteroides no se demostró ningún beneficio en el grupo tratado con esteroides. Sin embargo, los esteroides continúan siendo la piedra angular básica del tratamiento.

Una proporción significativa de pacientes tienen remisión espontánea de su enfermedad y no tienen evidencia de alteración funcional signifi-

cativa del órgano, por lo tanto el establecer el diagnóstico de sarcoidosis no implica necesariamente una terapia específica, pero todos los pacientes con sarcoidosis deben someterse a una serie simple de exámenes (15) como: radiografía de tórax, gases arteriales, pruebas de función pulmonar (con difusión) y/o gasometría basal y post esfuerzo, electrocardiograma, calcio sérico y en orina de 24 horas, nitrógeno úrico y creatinina, pruebas de función hepática y evaluación oftalmológica (incluyendo con lámpara de hendidura), y otros estudios indicados por los síntomas. Estos análisis orientan al clínico hacia la necesidad o no de una terapia agresiva. Por ejemplo un paciente con sarcoidosis grado I o II sin alteración de la función pulmonar, hipercalciuria y sin evidencia de compromiso cardíaco, renal, oftalmológico o del S. N. C. puede observarse durante un período de 6 a 12 meses e investigarlo periódicamente para establecer la estabilidad de los parámetros. Si aparece deterioro de los parámetros o evidencia de sarcoidosis

CUADRO N° 1 CONTINUACION

CA- SO	PROTEINAS Y ANTICUERPOS	OTROS EXAMENES	DIAGNOSTICO HISTOLOGICO	TRATAMIENTO (1)	EVOLUCION	COMPLICACIONES	OBSER- VACIONES VACIO- NES
1	Hiperglobuline- mia policlonal	VSG elevada. Calcio normal. EKG normal.	Ganglio medias- tinal (mediasti- noscopia).	Prednisona (2 años y 2 me- ses).	Asintomática 4 meses después desaparecieron las adenopatías.	Ninguna.	7 años
2	Hiperglobuline- mia policlonal	Calcio, EKG, pruebas de fun- ción hepática normales. PPD=	Ganglio medisti- nal (mediasti- noscopia).	NO	Asintomática.	Ninguna	7 me- ses
3	Proteínas norma- les	PPd=22 mm. EKG=normal.	Ganglio cervi- cal (biopsia).	NO	Asintomática.	Ninguna.	3 años
4	Aumento selecti- vo de IG - G	PPD= pruebas de función hepática normales.	Pulmón (biopsia a cielo abierto).	Prednisona (tiempo no defi- nido).	Asintomática 4 a- ños por sarcoido- sis.	Linfoma esclerosis nodular.	4 años
5	Hiperglobuline- mia policlonal	VSG, calcio, EKG, pruebas de función hepáti- cas normales. PPD e histoplas- mina.	Pulmón (biopsia a cielo abierto).	Prednisona (7años) NO	Asintomática. Se normaliza- ron las pruebas y desaparecieron las adenopatías 9 años después asintomática.	Ninguna.	12 a- ños
6	Proteínas norma- les. FR = - ANA = -	Calcio= 11.1 mgr/dl. VSG=elevada. PPD= -. EKG=nor- mal.	Pulmón (biopsia transbron- quial).		Asintomática.	Ninguna.	

(1) = dosis decrecientes. Ningún paciente tuvo Síndrome de Cushing Iatrogénico

extrapulmonar entonces la entonces la terapia es-
tará indicada.

Con todo lo discutible que sean los esteroides algunas indicaciones parecen claras y absolutas tales como compromiso cardíaco, ocular, renal, del sistema nervioso central, lesiones cutáneas faciales, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperesplenismo o alivio de síntomas no controlados por los antiinflamatorios no esteroideos. La sarcoidosis grado III se considera en general una indicación absoluta para el uso de esteroides. La controversia es con grado I y II. Si al final del período de 12 meses de observación de un grado I la radiografía y la función no ha cambiado no se trata, desde que un 50% regresan sin tratamiento. Si es un grado I con una reducción mínima de la función pulmonar se observa por seis meses y se inicia tra-

tamiento si al cabo de ese tiempo las anomalías persisten o empeoran. La grado II con función normal o mínimamente alterada se observa por 6-12 meses. Si no existe evidencia de mejoría se inicia tratamiento. En grado I y II debe recibir al menos 6 meses de tratamiento.

De los seis pacientes de la serie presentada, tres no recibieron tratamiento (sarcoidosis grado 0, grado I y grado II) estando los tres asintomáticos desde 14 meses después de hecho el diagnóstico (grado I) hasta seis años (el grado 0). El paciente con grado II estuvo asintomático 3 años y después se desapareció de la consulta.

Los otros tres pacientes estuvieron tratados (dos con grado I y uno con grado II) con prednisona desde dos años y dos meses (dosis decrecientes)

uno con grado I) y 7 años (dosis decreciente) (uno con grado I) hasta 4 años (uno con grado II). En este último grupo los pacientes estuvieron asintomáticos a los 4 meses del tratamiento y en dos de ellos hubo normalización de las radiografías y de las pruebas. (Incluso controles realizados 9 años después). El paciente que estuvo asintomático 4 años presentó un linfoma tipo esclerosis nodular. Ningún paciente recibió tratamiento antifímico.

Es indudable que se requieren estudios prospectivos con grupos grandes de pacientes para demostrar el beneficio del tratamiento. Hasta que dichos estudios no se realicen no se debe usar indiscriminadamente la terapia esteroidea en sarcoidosis. (9).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ackart, S. R.; Munzel, L.T.; Rodríguez, J. J.; Klayton J. R.; Foreman R. D. Efficacy of ⁶⁷Ga-Scintigraphy in Predicting the Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Biopsy in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*. 1982; 82: 7-9.
- 2.- Baughman, P. R.; Fernández, M.; Bosken, H. C.; Mantel, J.; Hurlbise, P. Comparison of Gallium-67 Scanning, Bronchoalveolar lavage, and Serum Angiotensin-Converting Enzyme Levels in Pulmonary Sarcoidosis. Predicting Response to Therapy. *Am. Rev. Resp. Dis* 1984; 129: 676-681.
- 3.- Cantin, A.; Begin, R.; Rola-Plezymsky, M.; Boileau, R. Heterogeneity of bronchoalveolar lavage cellularity in Stage III pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1983; 83: 485-6.
- 4.- Chase, M. W. The preparation and standardization of Kveim test in antigen. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1961; 83: 86-88.
- 5.- Cooch, J. W. Sarcoidosis in the U. S. Army, 1952 through 1956. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1964; 84 (part. 2): 103-8.
- 6.- Dereme, AA. R. The Roentgenographic Staging of Sarcoidosis. History and Contemporary Perspectives. *Chest*. 1983; 83: 128-133.
- 7.- Frazer, R. G.; Pare, J. A. P. Diagnosis of Disease of the Chest. 2 Ed. Philadelphia Saunders, 1978, pp: 1658-1690.
- 8.- Gupta, R. G.; Backerman, C.; Sicilian, L. et. al. Gallium-67 citrate scanning and serum angiotensin enzyme levels as indicators of disease activity in sarcoidosis. *Clin Resp*. 1979; 27: 705.
- 9.- Harkleroad, E. L.; Young, L. R.; Savage, J. P.; Jenkins, W. D.; Lordon, E. R. Pulmonary Sarcoidosis. Long-term Follow-up of the Effects of Steroid Therapy. *Chest*. 1982; 84: 87.
- 10.- Hillerdal, G.; Nou, E.; Osterman, K.; Schmekel, F. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-Year European Study. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1984; 130: 29-32.
- 11.- Hunninghake, G. W.; Gadek, J. E.; Kawanami, O.; Ferrahs, V. J.; Crystal, R. G. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease. Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am. J. Pathol*. 1979; 97: 149-206.
- 12.- Hunninghake, G. W.; Fulner, J. D.; Young, R. C.; Gadek, J. E.; Crystal, R. G. Localization of the immune response in sarcoidosis. *A. Rev. Resp. Dis*. 1979; 120: 49-57.
- 13.- Hunninghake, G. W.; Crystal, R. G. Mechanisms of the hypergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis; site of increased antibody production and role of the T-lymphocytes. *J. Clin. Invest*. 1981; 67: 86-92.
- 14.- Hunninghake, G. W.; Crystal, R. G. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N. Engl. J. Med*. 1981; 305: 429-34.
- 15.- Katz, P. Sarcoidosis. In: Current Therapy in Allergy and Immunology. 1983-1984. 1st Ed. Edited by Lawrence M. Lichtenstein and Anthony Fauci. Philadelphia, B. C. Decker and Mosby, 1983; pp: 205-210.
- 16.- Keogh, B. A.; Hunninghake, G. W.; Line, B. R.; Crystal, R. G. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of the natural history and alveolitis-dependent changes in lung function. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1983; 128: 256-65.
- 17.- Klech, H.; Kohn, H.; Kummer, F.; Nostbech, A. Assessment of the activity in sarcoidosis. Sensitivity and Specificity of ⁶⁷Gallium Scintigraphy, Serum ACE levels, Chest Roentgenography, and Blood Lymphocyte Subpopulation. *Chest*. 1982; 82: 732-738.
- 18.- Lieberman, J. Elevation of serum angiotensin converting enzyme (S-ACE) level in sarcoidosis. *Am. J. Med*. 1975; 59: 365-72.
- 19.- Lofgren, S.; Lundback, H. The bilateral lymphoma syndrome. A study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta Med. Scand*. 1952; 42: 259-73.

20.- Mayock, R. L.; Bertrand, P.; Morrison, C. E.; Scott, J. H. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review nine series selected from the literatur. Am. J. Med. 1963;35:67.

21.- Reynolds, Y, Herbert. Inmunologic Lung Diseases (Part. 2) Chest., 1982; 81:745-751.

22.- Scadding, J. G. Sarcoidosis. London, Eyre and Spottis-Wood3, 1967.

23.- Schoenberger, Cl.; Line, B. R.; Hunninghake, G. W.; Crystal, R. G. Lung inflamation in sarcoidosis; comparison of serum angiotens-converting enzyme levels with broncho-alveolar lavage and gallium-67 scanning assessment of T-lymphocyte alveliotis. Thorax, 1982; 37:19-25.

24.- Siltzbach, L. E.; Enrlich, J. C. The Nickerson-Kveim reaction. Am. J. Med. 1954;16: 790-803.

25.- Siltzbach, L. E.; Current thoughts on the epidemiology and etiology of sarcoidosis. Am. J. Med. 1965; 39: 361-368.

26.- Siltzbach, L. E. Sarcoidosis. In; Pulmonary Diseases and Disorders, 1erst Ed. Edited by Alfred, P. Fishman, New York, McGraw-Hill, 1980: 889-908.

27.- Stobo, D. J. Sarcoidosis. In: Rheumatology. 1erst Ed. Edited by Alan S. Cohen. New York, Grune and Stratton, 1979. PP; 290-98.

28.- Wallaert, B.; Ramon, Ph.; Fournier, E.; Tonnel, B. A. Voisin, C. Bronchoalveolar Lavage, Serum Angiotensin-converting Enzyme, and Gallium-67 Scanning in Extrathoracic Sarcoidosis. Chest. 1982; 82: 553-55.

MESAS REDONDAS L I CONGRESO MEDICO NACIONAL

• INMUNOLOGIA CLINICA	sala: R	30 nov	8: 00 a 8: 45
• FISIOPATOLOGIA DEL LUPUS ERITEMATOSO	sala: R	1º dic	11:30 a 12: 30
• SIDA EN AMERICA LATINA	sala: R	2 dic	11: 30 a 12: 30
• ¿CUANTA SEGURIDAD SE LE OFRECE AL PACIENTE ANESTESIADO?	sala: 4 B	28 nov	8: 00 a 12: 00
• ANALISIS INTERDISCIPLINARIO DE LA SUSPENSION DEL REPORTE VITAL	sala: 4 B	28 nov	10:15 a 11: 30
• CONTROVERSIA EN PREMEDICACION	sala: 4B	30 nov	8: 00 a 9: 00
• POLITRAUMATIZADO	sala: 4 B	1º dic	10: 15 a 11: 00
• EXPERIENCIA DE TRASPLANTE RENAL EN COSTA RICA	sala: 2 B	29 nov	10: 00 a 12: 00
• INSULINOTERAPIA INTENSIVA Y METODOS DE AUTOCONTROL	sala: 2 B	2 dic	11: 00 a 12: 00
• FACTORES DE RIESGO EN CIRUGIA DEL ANCIANO	sala B	28 nov	10: 00 a 12: 00
• GERIATRIA EN MEDICINA MODERNA	sala: A	28 nov	13: 30 a 14: 30
• TRASTORNOS DE ESTATICA PELVICA	sala: A	29 nov	9: 00 a 10: 30
• MANEJO ANESTESICO EN EL ANCIANO	sala: A	29 nov	11: 00 a 12: 30
• CIRUGIA DE EMERGENCIA EN EL ANCIANO	sala: B	30 nov	8: 00 a 10: 00
• CLIMATERIO Y TRATAMIENTO	sala: A	30 nov	10: 30 a 12: 00
• LA MUERTE: PUNTO FINAL DE NUESTRA VIDA	sala A	1º dic	13: 30 a 14: 30