

Sarcoidosis. Un enfoque global

Sarcoidosis. A global approach

C. Fernando Gatti¹, P. Prah², P. Troielli³, R. Schroh⁴

¹Profesor Asociado de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador. Buenos Aires. Director del Instituto de Medicina Cutánea de Buenos Aires. ²Médico Dermatólogo. Instituto de Medicina Cutánea de Buenos Aires. ³Médica Dermatóloga. Servicio de Dermatología. Instituto de Investigaciones Médicas. Universidad de Buenos Aires. ⁴Docente Autorizado de Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Dermato-patólogo del Instituto de Medicina Cutánea de Buenos Aires.

Correspondencia:

Carlos Fernando Gatti
Soler 50 - Ramos Média (1704)
Prov. de Buenos Aires. Argentina
e-mail: desmato@hotmail.com

Resumen

La Sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de causa desconocida, que frecuentemente se presenta con adenopatía hiliar bilateral, infiltración pulmonar, lesiones cutáneas y oculares. El diagnóstico se establece cuando los hallazgos clínico-radiológicos son sustentados por una histopatología que evidencia granulomas no caseosos de células epitelioides.

La predisposición a adquirir Sarcoidosis parece genéticamente determinada, sin embargo solo un pequeño grupo de alelos de HLA han sido posibles de identificar, asociados a la susceptibilidad de la enfermedad.

La Sarcoidosis es un síndrome que puede deberse a muchos factores precipitantes. Hay quienes piensan que solo hay un único agente antigénico, aún no determinado, que condiciona la involución o persistencia de la enfermedad, por razones que son un enigma y motivo de intensa investigación.

Se describen las manifestaciones cutáneas estableciendo un ordenamiento de las múltiples y variables lesiones. Así como también se describen las manifestaciones sistémicas más relevantes.

Se hace referencia a las enfermedades asociadas que pueden encontrarse en la Sarcoidosis, en especial la patología autoinmune y las neoplasias hematológicas.

Las alternativas terapéuticas más utilizadas son los corticoesteroides y los antipalúdicos, El metotrexato, talidomida, tetraciclinas y el infliximab tienen indicación en ciertos casos especiales.

(C. Fernando Gatti, P. Prah, P. Troielli, R. Schroh. Sarcoidosis. Un enfoque global. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36(4):165-182)

Palabras clave: sarcoidosis, etiopatogenia, lesiones cutáneas, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento.

Summary

Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown cause that frequently appears with bilateral hilar adenopathy, lung infiltration and skin and eye lesions.

Diagnosis is made when clinical and radiological findings are backed by histopathology evidencing granulomas no caseosos of epithelial cells.

Predisposition to acquire sarcoidosis seems to be genetic, however only a small group of alelos de HLA could be identified in association to disease susceptibility.

Sarcoidosis is a syndrome that can obey to many precipitant factors. Some people think that there is only one antigenic agent, not identified yet, that conditions the involution or persistence of the disease, for reasons that are an enigma and a cause of intense research.

It has been described different skin manifestations settling a range of multiple and variable lesions. Even more relevant systemic manifestations have been described.

There is a special reference of diseases associated with sarcoidosis such as autoinmune pathology and hematological neoplasias.

The most used alternative therapies are corticoesteroids and antimalarials. The methotrexate, thalidomide, tetracyclines and the infliximab are indicated in some special cases.

Key words: sarcoidosis, etiopathogenesis, cutaneous lesions, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

A más de 120 años de sus primeras descripciones, la Sarcoidosis sigue generando interés y misterio. Han pasado los más brillantes dermatólogos a lo largo de su historia y continúan siendo centenares los artículos que se publican al año sobre el tema.

A pesar de ello, y si bien sus aspectos clínicos, histológicos, radiológicos, inmunológicos, e incluso genéticos, están suficientemente estudiados, y muchos aclarados, su etiología permanece desconocida.

Por lo tanto, al momento de su definición conceptual, se sigue recurriendo a la descripción de sus características fundamentales.

Sirva esta revisión para mejorar el conocimiento y difusión de esta enfermedad, pretendiendo dar una visión en conjunto, que sea de utilidad para el dermatólogo asistencial, quien es, en muchas ocasiones, quien primero irrumpe en su historia natural.

Historia

J. Hutchinson, dermatólogo inglés, discípulo de Sir James Paget, orador brillante y de incansable actividad asistencial en los muelles londinenses, fue quien la describió por primera vez, bajo el nombre de "psoriasis papilar" en 1877[1]. Fue C. Boeck, en 1898, quien acuñó el término "sarkoid" (por su semejanza a lesiones sarcomatosas) en su trabajo "multiple benign sarkoid of the skin"[2]. En él, encuentra similitud con el caso presentado por J. Hutchinson un año antes, quien fuera presentado como Enfermedad de Mrs. Mortimer[3]. J. Schauermann, dermatólogo del Saint Goran's Hospital de Estocolmo, es quien describe el carácter multisistémico a la enfermedad, al reunir entre 1914 y 1924 todas las localizaciones del proceso, bajo el nombre de "linfogranulomatosis benigna"[4].

Es interesante recordar que fue S. Löfgren, quien relacionó el eritema nudoso con la adenopatía hiliar bilateral, como una manifestación de Sarcoidosis aguda[5]. Sirva como dato histórico reciente, que fue el inmunólogo italiano G. Rizzato, quien en 1987, fundó la "World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatosis", institución que permite intercambiar información científica a todos los "sarcoidólogos" del mundo[6].

Concepto y definición

La siguiente es una definición descriptiva, amplia y completa, provista por la American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatosis, en 1999[7].

"La Sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de causa desconocida. Comúnmente afecta jóvenes y adultos

de edad media. Frecuentemente se presenta con adenopatía hiliar bilateral, infiltración pulmonar, lesiones cutáneas y oculares. Pueden estar afectados el hígado, bazo, ganglios linfáticos, glándulas salivares, corazón, sistema nervioso, huesos y otros órganos".

"El diagnóstico se establece cuando los hallazgos clínico-radiológicos son sustentados por una histopatología que evidencia granulomas no caseosos de células epitelioides. Deben ser excluidos los granulomas de causa desconocida y las reacciones sarcoídicas locales".

"Con frecuencia se observan los siguientes hallazgos inmunológicos: depresión de la inmunidad celular y respuesta inmune de Th1 en los sitios donde se localiza la enfermedad".

"Pueden encontrarse inmunocomplejos circulantes con signos de hiperactividad de células B".

"El Curso y Pronóstico de la enfermedad, puede correlacionarse con el modo de inicio y la extensión del proceso. Una forma aguda de inicio, con eritema nudoso y adenopatía hiliar asintomática, puede significar un curso auto-limitado, mientras que un curso de inicio insidioso, con lesiones extra pulmonares múltiples, puede significar peor pronóstico, incluso con fibrosis pulmonar o de otros órganos".

Epidemiología y genética

Los hallazgos epidemiológicos son muy variados de acuerdo con grupos étnicos o países.

EE.UU., Inglaterra, Japón y los países escandinavos son de alta prevalencia. La incidencia en Suecia se estima en 64/100.000 y en EE.UU. 11/100.000[8].

La predisposición a adquirir Sarcoidosis parece genéticamente determinada, sin embargo solo un pequeño grupo de alelos de HLA han sido posibles de identificar asociados a la susceptibilidad de la enfermedad, tanto de clase I (HLA B7, HLA B8), como de clase II (HLA-DR3, DR5, DR6, DR8, DR9, DR14, DR15 y DR17)[9]. Hay una gran cantidad de comunicaciones, que se complementan unas, y se contraponen otras, marcando una tendencia a investigar de manera continuada y profunda, sobre los aspectos genéticos de la enfermedad. Sin duda estos marcan características clínicas o evoluciones, que aún deben continuar en estudio.

Desde el primer reporte de 2 hermanas alemanas en 1923 afectadas hasta la actualidad, se han estudiado muchas familias con pacientes de Sarcoidosis. Se establece entre el 2,7-17% las distintas estadísticas que señalan más de un enfermo en un grupo familiar[10]. El grupo de estudio ACCESS (A Case-Control Etiology Study of Sarcoidosis), estudió más de 27.000 familiares de 1.º y 2.º grado de 706

pacientes. El riesgo a padecer una Sarcoidosis familiar, fue señalado en el 4,7%[11].

Etiología

La Sarcoidosis, según muchos expertos es un síndrome que puede deberse a muchos factores precipitantes. Otros piensan que hay un único agente antigénico aún no determinado[12]. A lo largo de la historia se han referido diferentes causas posibles: agentes infecciosos, incluido Mycobacterias, virus y retrovirus, estudios relacionados a la predisposición genética, alergenitos tales como el pólen del pino, agentes químicos, drogas, desencadenantes medio-ambientales y fenómenos de auto-inmunidad.

El grupo de estudio ACCESS, se conformó con el objetivo de validar hipótesis etiológicas, y ha trabajado durante años sobre el tema[13].

Podemos presumir que a través del aire inspirado, se podría liberar un antígeno desconocido que active células T y macrófagos. Estas células, liberarían factores quimiotácticos y citoquinas que inducirían una respuesta inflamatoria que conduciría a una alveolitis linfocítica.

La alveolitis, establecería las etapas para la formación del granuloma[14]. Las células T activadas del mismo, migran al resto del organismo, por vía linfática o hemática, pudiendo los granulomas involucionar o persistir, por razones que aún son un enigma y motivo de intensa investigación.

Inmunopatogenia

La formación del granuloma sarcoidal es el resultado de mecanismos inmunes, en un huésped predispuesto a partir de una respuesta inflamatoria de tipo antígeno dependiente (ver Figura 1). No se conoce el o los antígenos que desencadenan la cascada de eventos celulares que llevan a la formación exagerada de los granulomas sin que medie un efecto regulador.

Se destacan dos aspectos de interés, uno es el evento inicial de la formación del granuloma, y el otro es, la evolución de esa respuesta en el tiempo. En más del 60% de los pacientes se produce la resolución de los granulomas en 2 a 5 años y en el resto de los casos se establece una enfermedad crónica que compromete diversos órganos y sistemas[15].

En el inicio del mecanismo patógeno es central la activación y proliferación de células T CD4+ Tipo cooperadoras "helper" (CT CD4+ Th) bajo el estímulo de una célula presentadora de antígeno (CPA). El perfil de secreción de citoquinas que corresponde a las CT activadas (Th) tipo 1 (CTCD4+Th1) facilita la acumulación de las células inmunocompetentes en los sitios de la enfermedad como: monocitos (Mo), macrófagos (Ma), células dendríticas dérmicas (CD d) y células T reguladoras (CTreg)[16].

Los pacientes con sarcoidosis, muestran elevados niveles de proteínas y ARN mensajero, de INF gamma y IL2, pero no IL4. Esto confirma la actividad de CT tipo helper 1 (Th1). Se especula que esas CT Th1 acumuladas cooperan con los

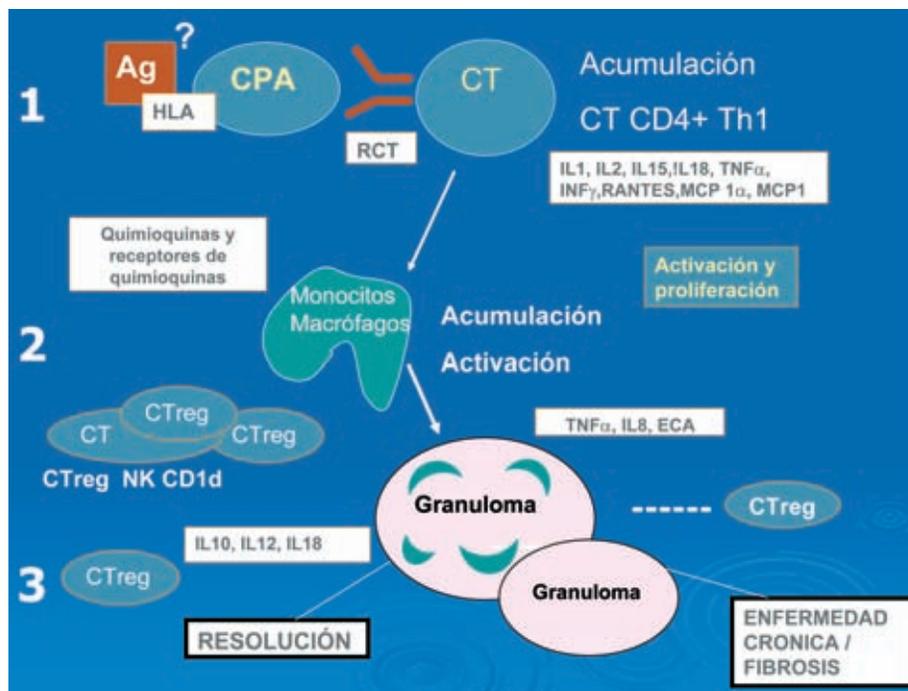


Figura 1. Hipótesis fisiopatogénica. 1) Un antígeno (Ag) desconocido, exógeno o endógeno es presentado por la célula presentadora de antígeno (CPA), a las células T (CT) lo que inicia la acumulación y proliferación de CT CD4+ con perfil Th1. Se liberan múltiples citoquinas como IL1, 2, 15, 18, e INF gamma. Que llevan a la acumulación y activación de monocitos/macrófagos. 2) Formación de granulomas. Llegada de células inmunocompetentes. Aumento de presentación antigénica a CT reguladoras con restricción CD1 subtipo d (CTreg NK CD1d). 3) La evolución de la enfermedad sarcoidal estaría relacionada con la respuesta inmunoreguladora del huésped. La liberación de IL10 suprime la respuesta inmune y la regulación depende de un subtipo de CTreg NK CD1d. La actividad de CTreg NK CD1d produce la resolución por los granulomas y la depleción de estas células o su déficit genético podría ser la causa de la enfermedad crónica y fibrosis.



Figura 1. Paciente con sarcoidosis y adenopatías hiliares.

macrófagos contribuyendo al desarrollo de los granulomas. Las CT Th1 secretan además Factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL12 y IL18. El TNF- α estimula la síntesis de otras citoquinas pro-inflamatorias como IL1, IL6 y factor estimulador de colonias macrófagos-granulocitos (GM-CSF). Se ha reportado la posible participación de IL18 en la formación del granuloma.

La IL18, factor inductor de Interferón Gamma (INF γ), es responsable de la activación de macrófagos y de la respuesta tipo Th1 de los linfocitos con liberación de INF γ .

El mantenimiento de los granulomas parece deberse a la presencia de IL12 y la actividad de IL10, citoquina que pone en marcha la respuesta supresora de la inflamación. Esto sería uno de los factores que participa en la resolución de la enfermedad. Las citoquinas asociadas a la enfermedad crónica son IL8, IL12, TNF α [16].

Los eventos que llevan a la resolución están determinados por mecanismos inmuno-regulatorios que dependen de presencia de IL10, CT reguladores y reclutamiento de linfocitos CD8+. Existe un grupo de CT inmuno-reguladoras: NK CD1d. Son CT que interactúan en la presentación del Ag, con CD1 presente en CPA, monocitos o células dendríticas capaces de presentar glicolípidos o Ag endógenos. El subtipo "d" corresponde especialmente a CT con características inmunoreguladoras.

Las CT NK con restricción CD1d pueden disparar rápidamente grandes cantidades de citoquinas tanto de tipo respuesta Th1 como Th2 cuando son activadas por glicolípidos y por antígenos endógenos. Fueron estudiadas en Sarcoidosis y se vio que las CT con restricción Cd1d estaban disminuidas. El déficit o la pérdida de esta subpoblación de CT, sería la causa de una inmuno-regulación inefectiva con persistencia de granulomas y enfermedad crónica en la Sarcoidosis[17],

tal cual también se observa en enfermedades como diabetes mellitus, esclerosis múltiple, y esclerosis sistémica.

Manifestaciones clínicas

Sarcoidosis endotorácica

Es el punto de impacto más frecuente en pacientes con patología activa. La adenopatía hiliar bilateral es el hallazgo habitual (Figura 2). El compromiso intratorácico puede ser completamente asintomático, o presentar síntomas pulmonares como tos, disnea, dolor torácico, o raramente, hemoptisis. La adenopatía unilateral es excepcional y obliga a considerar otros diagnósticos, tales como tumores, linfomas, micosis profundas o tuberculosis[18].

La Sarcoidosis pulmonar puede ser estadiada, de acuerdo a sus imágenes radiográficas (tabla I).

De todas formas, no siempre hay una asociación exacta entre los cambios radiográficos y el compromiso funcional respiratorio. Por ello, deberán asociarse a la radiología otros métodos de evaluación, tales como la Tomografía Computada de Alta resolución, el lavado bronco-alveolar, la centellografía con Galio, estudios de capacidad ventilatoria y, si fuese necesario, la biopsia pulmonar[8].

Sin dudas, el compromiso pulmonar es la más seria y frecuente manifestación de esta enfermedad, y marca, en general, la mortalidad de la misma. Está estimada en el 5-10%.

De todas formas, es importante destacar que la mayoría de los autores coinciden en que los índices de remisión espontánea alcanzan el 60%[19].

Sarcoidosis cutánea

Es la localización extratorácica más frecuente, más del 30% de los casos. Debido a la gran diversidad de formas clínicas, la Sarcoidosis cutánea es una de "las grandes imitadoras" de la Dermatología[20, 21].

Las lesiones cutáneas pueden ser específicas o inespecíficas. Las formas específicas son aquellas en las que se puede demostrar el granuloma sarcoidal y las inespecíficas las que corresponden a procesos reactivos. La tabla II pretende ordenar la gran versatilidad de esta afección.

Tabla I. Sarcoidosis pulmonar

Estadificación

Estadio I: Adenopatía hiliar bilateral (AHB)
 Estadio II: AHB c/ infiltración parenquimatosa.
 Estadio III: Fibrosis intersticial pulmonar.
 Estadio IV: Fibrosis irreversible con bullas.

Tabla II. Sarcoidosis cutánea

CLASIFICACIÓN		
Lesiones Específicas		
<i>Formas clásicas</i>		
• Papulosas	• Nodulares	• En Placas
– Focales	– Cutáneas	– Únicas
– Generalizadas	– Subcutáneas	– Múltiples
		– Variante Lupus Pernio
<i>Formas infrecuentes</i>		
• Sarcoidosis sobre cicatriz	• Ulcerosa	
• Eritematosa	• Ungueal	
• Eritrodérmica	• Mucosa	
• Alopecica	• Otras	
• Psoriasiforme		
Lesiones Inespecíficas		
• Eritema nudoso	• Vasculitis	• Otras

Lesiones específicas clásicas

Pápulas: Están constituidos por elementos hemisféricos, pequeños, de color pardusco. Estas lesiones pueden ser únicas (Figura 3), múltiples (Figura 4) o alcanzar varios centenares (Figura 5).

Mediante diascopia pueden tener un color “jalea de manzanas”. Se localizan de preferencia en la cara, el cuello, la espalda, y la superficie de extensión de los miembros. En ocasiones pueden confluir varios elementos, así como insinuar una disposición anular (Figuras 6-7).

Nódulos: Las lesiones son de mayor tamaño aunque menos numerosas. Raramente sobrepasan la docena. Son elementos hemisféricos, indolores, y se localizan por lo



Figura 3. Lesión papulosa única en paciente con sarcoidosis portador de adenopatías hiliares bilaterales.



Figura 4. Lesiones papulosas agrupadas en placas. (Paciente interconsulta. Dr. Gamarra).

general en la cara (Figura 6). En la variedad angiolupoides, existen solo uno o dos elementos surcados por telangiectasias que se localizan en la cara lateral de la nariz[22].

Los nódulos pueden ser subcutáneos (Figura 8) dando lugar a una variante infrecuente, pero característica, habitualmente localizadas en miembros y que persisten varios meses, o inclusive años, y asociadas a formas no severas de sarcoidosis sistémica (adenopatía hiliar bilateral)[23, 24].

En placas persistentes: Consiste en la aparición de placas de contorno regular localizadas principalmente en el



Figura 5. Lesiones sarcoidales papulosas por centenares en la piel del tronco



Figura 6. Lesiones papulosas, con aspecto liquenoide, que insinúan una disposición anular.

dorso, los hombros, los brazos y las nalgas. Suelen ser bilaterales y pueden adoptar disposición anular.

El lupus pernio es la más característica de las lesiones cutáneas de la Sarcoidosis. Consiste en placas bien delimitadas, violáceas, tumefactas, induradas y asintomáticas. La superficie es lisa y con frecuencia surcada por dilataciones capilares. Se localizan en la cara y muy especialmente en la punta de la nariz (Figura 9), las mejillas, los lóbulos auriculares (Figura 10), así como también en el dorso de las manos y la punta de los dedos (a modo de pernio persistente)[8]. Esta variedad es crónica y recurrente, y puede ser desfigurante. Puede coexistir con compromiso del tracto respiratorio superior, fibrosis pulmonar, uveítis crónica y quistes óseos.



Figura 7. Sarcoidosis cutánea con lesiones papulosas anulares características.

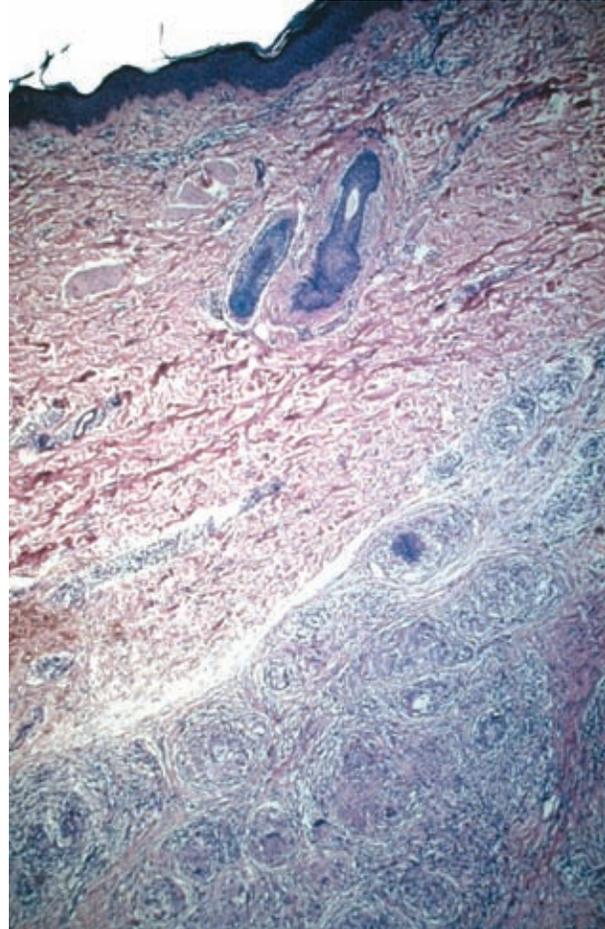


Figura 8. Imagen histológica de granulomas sarcoidales hipodérmicos en un paciente con sarcoidosis nodular subcutánea.

Lesiones específicas infrecuentes

Existen variantes eritematosas con lesiones cutáneas que recuerdan a la rosácea por su localización habitual en las mejillas, la frente y la nariz, y sobre todo cuando se acompaña de lesiones papulosas. La sarcoidosis eritrodérmica es excepcional.

En ocasiones, las lesiones sarcoidales pueden presentar un aspecto eritemato-escamoso o psoriasisiforme (Figura 11) y también se han descrito formas de presentación ictiosiformes, hipopigmentadas, ulceradas (Figura 12) y verrugosas.

Formas papulosas de aspecto liquenoide[25], placas eritematosas de palmas y plantas, edema unilateral de extremidad inferior y lesiones lupus eritematoso-like, son referidas en la literatura como variantes clínicas infrecuentes[20].

Aislados casos con características clínicas de alopecia cicatrizal, queilitis granulomatosa, nódulos en el cuero cabe-



Figura 9. Sarcoidosis en placa persistente, tipo lupus pernio, de localización clásica en el dorso de la nariz.

Iludido, y eritema anular centrífugo pueden corresponder a una Sarcoidosis.

Las *alteraciones ungueales* son excepcionales e incluyen clubbing, distrofia con o sin quistes óseos subyacentes, excepcionales hiperqueratosis subungueal y onicolisis[26].



Figura 10. Sarcoidosis de aspecto psoriasiforme.



Figura 11. Placas de crecimiento excéntrico. Ulceradas.

Sarcoidosis sobre cicatriz: Pueden observarse infiltraciones sarcoidales en viejas cicatrices de diversa etiología. Esta variante clínica puede asociarse a compromiso sistémico de la enfermedad de diverso grado (Figura 13).

Los tatuajes también pueden ser infiltrados por granulomas sarcoidales. Es importante diferenciar entre una infiltración



Figura 12. Placas de sarcoidosis sobre cicatriz de quemadura, en dorso.



Figura 13. Síndrome de Löfgren: paciente con eritema nudoso y adenopatías hiliares bilaterales.

ción sarcoidal debido a una enfermedad sistémica o una reacción local al pigmento del tatuaje.

Cuando la reacción ocurre en solo uno de los pigmentos, es probable que sea una reacción sarcoidal secundaria al pigmento del tatuaje. Cuando la reacción involucra varios pigmentos es más probable que se trate de una enfermedad sarcoidal propiamente dicha[27].

Lesiones inespecíficas

El eritema nodoso es la manifestación clínica no específica más frecuente. Cuando este se acompaña de anergia tuberculínica debe investigarse obligatoriamente la existencia de sarcoidosis.

El eritema nodoso sarcoidal (Figura 14) es más frecuente en el sexo femenino. Se localiza fundamentalmente en los miembros inferiores y a veces en los brazos. El brote puede acompañarse de compromiso endotorácico, fiebre y/o poliartralgias. La resolución generalmente es en el transcurso de unas semanas a pocos meses[20].

En ocasiones se observan lesiones papulosas en las rodillas, clave clínica que permite asociar al eritema nodoso con la Sarcoidosis[28]. Otros cambios inespecíficos

son las calcificaciones, la vasculitis, el prurigo y el eritema multiforme.

Dermatopatología

Las típicas lesiones cutáneas de sarcoidosis muestran epidermis con hipotrofia regular y aplanamiento de crestas interpapilares. En la dermis se observan granulomas tuberculoideos no necrotizantes, redondeados, diseminados, dejando sectores respetados. Están constituidos por abundantes células epitelioides, número variable de células gigantes multinucleadas y escasa corona linfomonocitaria (tubérculos «desnudos») (Figura 15).

Pueden existir leve necrosis de coagulación y mínima fibrina en el centro de los tubérculos. En las células gigantes pueden evidenciarse cuerpos de Schaumann y asteroides. Estos últimos, formados por colágeno con periodicidad típica, son más comunes. Son eosinófilos, de aspecto “estelar” y cuando se colorean con hematoxilina fosfotúngstica adquieren color castaño-rojizo, con radiaciones circunferenciales azuladas (Figura 16).

Los cuerpos de Schaumann son redondos u ovals, laminados y calcificados (Figura 17), especialmente en la periferia.

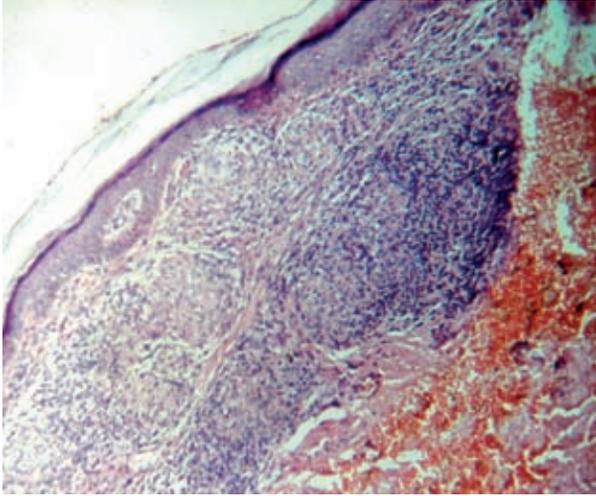


Figura 14. Granulomas dérmicos sarcoidales "desnudos".

Su color es pardo azulado debido a la presencia de calcio. Estos cuerpos no son específicos de Sarcoidosis, ya que se encuentra en otros granulomas como lepra, tuberculosis, reacción por cuerpo extraño y xantogranuloma necrobiótico.

La técnica de Ziehl-Nielsen no revela bacilos ácido-alcohol resistentes en los granulomas sarcoidales. Ocasionalmente pueden advertirse densos infiltrados linfocitarios similares a los observados en tuberculosis. La técnica de reticulina revela una red de fibras reticulares rodeando y penetrando las células epitelioides. Cuando los granulomas involucionan se evidencian áreas de fibrosis que se extienden desde la periferia hacia el centro. Las células epitelioides desaparecen gradualmente. Asimismo se aprecia mayor número de células gigantes de Langhans en lesiones viejas.

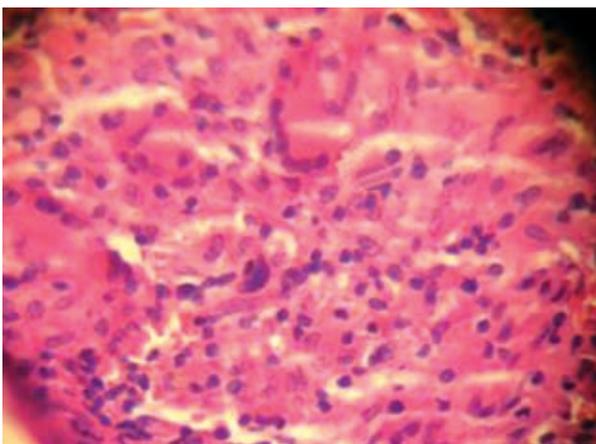


Figura 15. Células epitelioides y escasas gigantes multinucleadas tipo Langhans. Nótese un cuerpo asteroide en el centro de la imagen (H-E x 400).

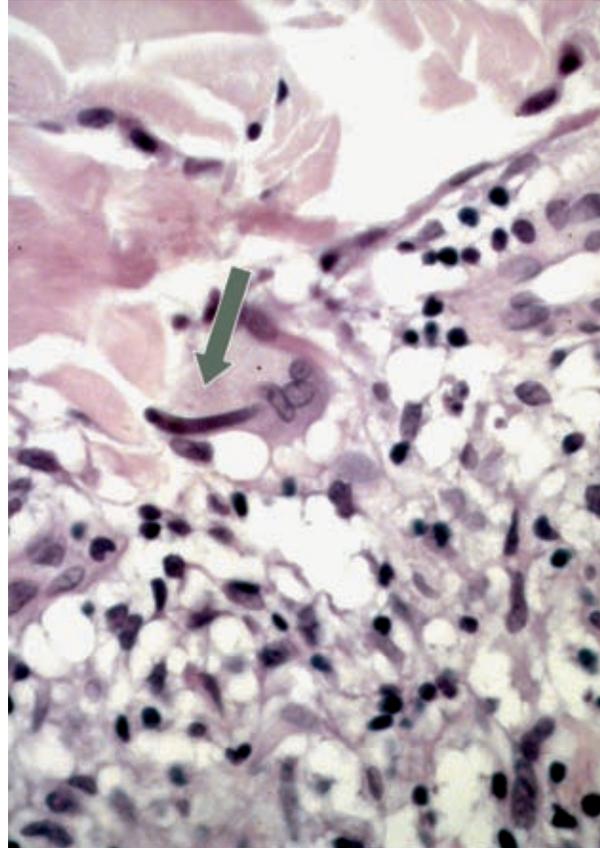


Figura 16. Estudio histopatológico que demuestra los corpúsculos de Schaumann (concreciones laminares de calcio y proteínas).

Éstas son de mayor tamaño y de forma irregular. La fibrosis es mínima o está ausente en la mayoría de los ejemplos de sarcoidosis, con excepción de la variante esclerodermiforme donde es prominente.

Las pápulas, placas y lesiones tipo lupus pernio exhiben lóbulos de células epitelioides dispersas irregularmente a través de toda la dermis, que ocasionalmente se extienden hasta la hipodermis. Las formas ulceradas y psoriasiformes exhiben típicos granulomas sarcoidales.

La forma hipopigmentada revela granulomas con compromiso perineural. En la forma subcutánea los granulomas invaden la hipodermis. El eritema nodoso asociado a la sarcoidosis subaguda tiene histología similar a la forma "idiopática"[29].

Vale mencionar algunos *diagnósticos diferenciales*:

- *Lupus vulgar*: En ocasiones muy difícil de diferenciar. En la sarcoidosis los granulomas están dispersos a través de la dermis dejando sectores respetados. En Lupus vulgar



Figura 17. "Ojo rojo". Paciente con uveítis anterior de origen sarcoidal.

están cercanos a la epidermis y comprometen toda la dermis. En la sarcoidosis son escasos los infiltrados linfomonocitarios (tubérculos "desnudos") y abundantes en lupus vulgar. Por regla general, la necrosis es mayor en los granulomas del lupus vulgar. En la sarcoidosis no logran identificarse bacilos ácido-alcohol resistentes, y no siempre se pueden encontrar en el Lupus vulgar.

- *Granulomas por cuerpo extraño.* Pueden ser semejantes a la sarcoidosis. En toda enfermedad granulomatosa deben polarizarse los granulomas en busca de elementos refráctiles. Aquí hay que proceder con cautela ya en la sarcoidosis también pueden encontrarse cristales citoplasmáticos birrefringentes a la polarización. Corresponderían a oxalato de calcio y/o carbonato de calcio, productos de degradación del metabolismo celular[30].

- *Rosácea granulomatosa.* Puede evidenciar tubérculos "desnudos" similares a la Sarcoidosis. Sin embargo, su distribución suele ser perifolicular.

- *Lepra tuberculoide.* Existe la forma histológica de lepra tuberculoide "sarcoidal" cuyo nombre demuestra su similitud con la sarcoidosis. Esta forma de lepra tiene escasos o nulos bacilos. Sin embargo, la lepra tuberculoide (TT) y dimorfa T (BT) comprometen estructuras nerviosas destruyéndolas o engrosándolas notablemente. La afinidad de esta enfermedad por nervios periféricos hace que los tubérculos de la lepra sean elongados u oblongos y los de la sarcoidosis redondeados.

La microscopia electrónica de las células epitelioides no logra demostrar fragmentos bacterianos, a diferencia de los macrófagos de los granulomas causados por micobacterias. Estas células epitelioides contienen lisosomas primarios, vacuolas autofágicas y cuerpos laminados residuales. Las células gigantes se forman por coalescencia de células epitelioides con parcial fusión de sus membranas plasmáticas. Los cuerpos de Schaumann parecen surgir de los cuerpos laminados residuales de los lisosomas. Los cuerpos Asteroides están formados por colágeno que muestra la típica periodicidad de 64 a 70 nm. Este colágeno podría quedar atrapado entre las células epitelioides durante la etapa de formación de las células gigantes[29].

Sarcoidosis ocular

El ojo o sus anexos pueden estar afectados entre un 25% a un 80% en los pacientes con sarcoidosis. La enfermedad puede comprometer la órbita, las glándulas lagrimales, la conjuntiva y los segmentos anterior y posterior del ojo[3].

La uveítis anterior sarcoidal típica presenta abundantes precipitados en el endotelio corneal, bilaterales, nódulos iridianos, sinequias e incremento de la presión ocular. Es un diagnóstico diferencial del "ojo rojo doloroso" (Figura 18). El compromiso posterior incluye: vitreítis, vasculitis, lesiones coroideas, y edema de papila moderado secundario a la presencia de granulomas sarcoidales.

Las complicaciones a largo plazo son comunes. El edema macular cistoideo puede ser causa de disminución de la agudeza visual[31]. El examen oftalmológico completo debe ser realizado de manera sistemática en todos los pacientes con Sarcoidosis, tanto para descartar la afección del órgano, como para prevenir los efectos secundarios de las drogas utilizadas para el tratamiento de la enfermedad.

Sarcoidosis cardíaca

Las manifestaciones cardíacas se presentan clínicamente en un 5% en los pacientes con Sarcoidosis en comparación con las autopsias en donde la infiltración granulomatosa del músculo cardíaco puede llegar hasta un 70%.

Las arritmias son las manifestaciones más frecuentes. Los trastornos de conducción auriculoventricular, incluyendo el bloqueo completo, pueden llevar a la muerte súbita.

Aunque el infarto de miocardio es más frecuente por enfermedad arterial coronaria epicárdica, el proceso infiltrativo de la sarcoidosis puede simular un proceso coronario agudo[32].

El electrocardiograma, el ecocardiograma, el Holter de 24 h, y la Cámara Gamma con Talio 201 o Tecnecio 99, son exámenes complementarios útiles para evaluar la enfermedad cardíaca.

En ocasiones la infiltración granulomatosa severa justifica el trasplante cardíaco[33].

Sarcoidosis ganglionar

La afectación de los ganglios linfáticos superficiales periféricos es muy frecuente. Habitualmente los ganglios aumentan de tamaño, no son confluentes, no se adhieren a planos superficiales ni profundos, y no son dolorosos. Los grupos ganglionares más afectados, fuera de los endotorácicos, son los cervicales, los supraclaviculares, los inguinales, los axilares, los epitrocleares y los mandibulares. La regresión suele ser completa, espontáneamente o por el tratamiento. Rara vez persisten en forma crónica.

En presencia de ganglios linfáticos periféricos agrandados, en pacientes con Sarcoidosis, la biopsia ganglionar debe ser realizada, debido a que está es una práctica sencilla, con bajo riesgo de complicaciones y una alta sensibilidad[34].

Sarcoidosis hepática y esplénica

Se afectan con frecuencia, traduciendo así el carácter sistémico de la enfermedad.

El compromiso del hígado puede llegar hasta un 80%, pero no presenta síntomas hasta la presencia de colestasis o, en casos avanzados, cirrosis e hipertensión portal[35]. Los tests de función, pueden estar alterados en un 20% de los pacientes.

La esplenomegalia es generalmente moderada y transitoria, generando esta, según algunos autores, cierto grado de pancitopenia por hiperesplenismo[36].

Sarcoidosis ósea y articular

La Osteítis Quística de Jüngling es la manifestación más común del compromiso óseo, localizada preferentemente en pequeños huesos de las manos y los pies. Clínicamente son lesiones asintomáticas y radiológicamente geodas osteolíticas puras sin reacción perióstica[20].

Las lesiones líticas son raras, y generalmente se acompañan de compromiso multisistémico, localizándose en los cuerpos vertebrales, los huesos largos, la pelvis y las escápulas.

Las articulaciones pueden estar comprometidas hasta en un 90% de los pacientes con Sarcoidosis aguda. La artritis

afecta frecuentemente las rodillas y los tobillos, es poliarticular, poco dolorosa, migratoria y transitoria, y a menudo acompañada de eritema nodoso. La evolución es favorable y raramente deja secuelas[37].

Sarcoidosis del sistema nervioso

El sistema nervioso central y periférico pueden estar afectados entre un 5% a un 25% en los pacientes con Sarcoidosis. La neurosarcoidosis tiene predilección por la base del cerebro, los pares craneanos y las meninges[36].

El nervio facial es el más comúnmente referido como posible afectado. El compromiso del sistema nervioso central se puede manifestar por distintos síntomas y signos dependiendo de la localización: parálisis, paresias, signos piramidales, síndrome meníngeo, demencia, síndrome hipotálamo-pituitario, diabetes insípida, entre otros.

El compromiso del SNC en la fase aguda de la enfermedad tiene un pronóstico favorable, mientras que en el curso crónico responde menos favorablemente. Por ello, se ha propuesto un programa de tratamiento intensivo, utilizando corticoesteroides e inmunosupresores[38].

Sarcoidosis endocrina

La hipercalcemia es una manifestación endocrinológica que puede detectarse entre un 10% y 17% en los pacientes con sarcoidosis. En el metabolismo normal de la vitamina D, la misma es primero convertida por el hígado y luego por el riñón en 1,25 dihidroxivitamina D3.

Altos niveles de este metabolito lleva a una absorción aumentada de calcio en el intestino y a una aumentada reabsorción de calcio en los huesos. En la sarcoidosis hay una síntesis no controlada de 1,25 dihidroxivitamina D3 por los macrófagos que actúan de manera independiente al mecanismo inhibitorio natural de producción de este metabolito.

Es aconsejable indicar a estos pacientes la no exposición al sol para reducir la vitamina D3 sintetizada en la piel, evitar la ingesta de aceites de pescado que son ricos en vitamina D, y beber abundante líquido para producir más de 2 litros de orina diaria[39].

El compromiso de la glándula tiroides puede manifestarse con bocio difuso o nodular con hipertiroidismo. La tiroiditis de Hashimoto con anticuerpos antitiroides circulantes elevados, también puede verse.

Sarcoidosis renal

El compromiso renal es raro y puede manifestarse con una nefritis intersticial con granulomas con insuficiencia renal

clínica[40]. Los pacientes con Sarcoidosis tienen un 20% más de riesgo que la población general para desarrollar nefrolitiasis y nefrocalcinosis por la hipercalcemia y la hipercalcúria.

Miscelánea

Muchos casos han sido reportados en la literatura afectando virtualmente cualquier órgano, incluyendo las glándulas mamarias, el útero, las Trompas de Falopio, los ovarios, los testículos, el epidídimo y la glándula prostática.

El compromiso del tracto respiratorio superior puede encontrarse en un 5% a un 20% de los pacientes con sarcoidosis. La mucosa nasal y oral, la laringe y la faringe, las glándulas salivales, las amígdalas y la lengua pueden estar comprometidas. El agrandamiento de la glándula parótida puede encontrarse en un 6% de los pacientes.

Las manifestaciones otorrinolaringológicas más frecuentes son la obstrucción nasal, la rinorrea y la epistaxis[41].

Síndromes sarcoidales

El *Síndrome de Löfgren* es uno de los Síndromes más clásicos de esta enfermedad, que expresa de Sarcoidosis aguda. Asocia eritema nodoso y adenopatía hiliar bilateral. Pueden co-existir poliartritis migratoria, fiebre e iritis. Generalmente tiene un buen pronóstico, curso limitado y resuelve sin tratamiento.

Sarcoidosis, tipo Darier-Roussy, es la presencia de nódulos subcutáneos en el tronco y las extremidades.

El *Síndrome de Heerfordt-Waldenström* es la combinación de fiebre, agrandamiento parotídeo, uveítis anterior y parálisis facial. Algunas complicaciones de este síndrome pueden incluir: letargia, edema de papila, meningismo y otras manifestaciones neurológicas.

El *Síndrome de Mikulicz* es la Sarcoidosis bilateral de las glándulas parótidas, submandibulares, sublinguales y lagrimales.

Sarcoidosis y asociaciones

La Sarcoidosis puede estar asociada con enfermedades autoinmunes (tabla III), y puede estar también inducida por drogas.

La sarcoidosis inducida por medicamentos ha sido reportada por quimioterápicos, por interferón-alfa en el tratamiento de la hepatitis C y la leucemia mieloide crónica, y por interferón-beta en el tratamiento del mieloma múltiple[42].

Tabla III. Sarcoidosis y asociaciones

Con enfermedades autoinmunes

- Anemia hemolítica autoinmune; Trombocitopenia idiopática autoinmune; Síndrome de Sjogren; Dermatomiositis/Polimiositis; Diabetes mellitus insulina-dependiente; Colitis ulcerosa; Vitiligo; Tiroiditis autoinmune; Dermatitis herpetiforme; Lupus eritematoso sistémico; Esclerodermia sistémica; Artritis reumatoidea; Otras.

Con neoplasias

- *Neoplasias Hematológicas*: Linfomas; Leucemias; Desórdenes mieloproliferativos; Mieloma múltiple; Otras discrasias sanguíneas.
- *Neoplasias Sólidas*: Mama; Pulmón; Gastrointestinales; Genitourinarias; Páncreas; Melanoma; Carcinomas cutáneos; Sarcomas; Otras neoplasias.

Sarcoidosis inducida por drogas

- Por terapias quimioterápicas; Interferón-alfa; Interferón-beta.

Sarcoidosis y neoplasias

La más destacada asociación de este capítulo es la relacionada con neoplasias hematológicas. Esto incluye al "Síndrome Sarcoidosis-Linfoma", en el cual el linfoma se desarrolla 1 ó 2 años después del inicio de la Sarcoidosis, siendo el linfoma de Hodgkin el más frecuente en esta asociación[43].

Múltiples comunicaciones han referido otros desórdenes linfoproliferativos asociados a la Sarcoidosis: linfoma no Hodgkin, leucemias linfocíticas, mieloma múltiple, linfoma de células T, entre otras muchas otras discrasias[44, 45].

Otras asociaciones pueden encontrarse entre la sarcoidosis y tumores sólidos. Esto puede darse en pacientes que ya padecen una Sarcoidosis y desarrollan un proceso oncológico, o también, en quienes ya padecen dicho proceso y subsecuentemente desarrollan una Sarcoidosis.

Están descritas asociaciones con cáncer de testículo, vejiga y pulmón; ovario, estómago, melanoma; los tumores carcinoide; el sarcoma de Kaposi y otros más[46].

La sarcoidosis puede presentarse como un síndrome paraneoplásico, cuando el diagnóstico de cáncer se hace conjuntamente con el de Sarcoidosis o dentro del año, antes o después, del diagnóstico del proceso oncológico[43].

Sarcoidosis en pediatría

En la infancia están referidas dos formas distintas de Sarcoidosis. En los menores de 4 años en los cuales se describe la una tríada constituida por rash cutáneo, uveítis y artritis. En cambio, en niños mayores y adolescentes se presenta como una enfermedad multisistémica similar a la de los adultos con frecuentes adenopatías y compromiso pulmonar, así

como también síntomas y signos generales como fiebre y decaimiento[47].

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por sumatoria de elementos, siendo de capital importancia el cuadro clínico sospechoso y el estudio histopatológico compatible (tabla IV).

Es importante obtener una historia clínica completa con énfasis en la actividad laboral y posibles fuentes de exposición del paciente. El examen físico debe incluir una minuciosa evaluación de la piel, los pulmones, los ojos, los nervios y el corazón. Siempre debe considerar la posibilidad del estudio histopatológico.

Los *exámenes de laboratorio* deben incluir: hemograma y hepatograma completos, eritrosedimentación, pruebas de funcionalidad renal, proteinograma electroforético, determinación de calcio y fósforo en sangre y orina, y dosaje de los niveles de enzima convertidora de angiotensina.

La *enzima convertidora de angiotensina* (ECA) es producida normalmente por las células endoteliales del riñón, una pequeña parte por el lecho vascular pulmonar, y en la sarcoidosis, por las células epitelioides estimuladas por los linfocitos T de la periferia de los granulomas.

Si bien la ECA no es específica para el diagnóstico de sarcoidosis, y puede estar elevada en la lepra, diabetes mellitus, neumonitis por hipersensibilidad, cirrosis biliar primaria, silicosis, y asbestosis, los niveles muy elevados de ECA son muy sugestivos de la enfermedad.

Existen un 10% de falsos positivos y un 40% de falsos negativos cuando los niveles séricos de ECA son utilizados para diagnosticar la enfermedad.

Esencialmente los niveles altos de ECA marcan la carga granulomatosa corporal total, y con mayor frecuencia, señalan el impacto pulmonar de la enfermedad[48]. En nuestra experiencia cuando las lesiones son exclusivamente cutáneas y escasas, estos valores suelen estar normales[20].

La radiografía simple de tórax es de regla. La Tomografía axial computada es indispensable en los casos con alta sospecha de enfermedad clínica o con eventuales complicaciones pulmonares. La Tomografía con Emisión de Positrones (PET) es un excelente método para definir zonas afectadas, así como el Centellograma con Galio67, que acumula el trazador en el parénquima pulmonar, específicamente en el mediastino. inclusive en las glándulas salivales, lagrimales, y el bazo.

La fibrobroncoscopia con biopsia de un ganglio linfático transbronquial a menudo se realiza en pacientes con ausencia de compromiso cutáneo. El lavado bronquioalveolar para evaluar el recuento diferencial de leucocitos

Tabla V. Sarcoidosis

Parámetros para su diagnóstico y estudio integral

- Antecedentes personales y laborales.
- Examen Físico.
- Patología (piel, ganglio, labio, etc.).
- Radiología (tórax, huesos de la mano y pies).
- Estudio Funcional Respiratorio (espirometría, gases en sangre).
- Imagenología pulmonar (TAC de Alta Resolución, Centellografía con Galio67, PET).
- Lavado bronco-alveolar.
- Hemograma completo (linfopenia marca actividad sarcoidal).
- Hepatograma completo.
- Dosaje de inmunoglobulinas (IgG).
- Calcemia y Calciuria.
- Enzimas séricas (aumento de Enzima Convertidora de Angiotensina).
- Test a la tuberculina.
- Electrocardiograma.
- Examen oftalmológico.

también debe realizarse. La espirometría y la determinación de gases en sangre son elementos e indicaciones a tener en cuenta.

El test de la tuberculina refleja el estado de la inmunidad de tipo hipersensibilidad retardada. Es negativa en todas las concentraciones usuales en aproximadamente el 80% de los enfermos con Sarcoidosis. Cabe destacar que puede tornarse negativa en un paciente que previamente la presentaba positiva cuando éste desarrolla la enfermedad activa, volviendo a la positividad al inactivarse el proceso[48].

El test de Kwiem-Stilzbach es una prueba inmunológica, que al igual que otras pruebas cutáneas, mide hipersensibilidad retardada. Consiste en la inyección intradérmica de un antígeno proveniente del machacado del bazo o ganglio linfático de un enfermo con Sarcoidosis activa y su lectura se efectúa entre la 4 y 6 semanas. Se considera positivo si en el sitio de la inoculación se encuentra un nódulo que al estudio histopatológico demuestra un granuloma sarcoidal[20], siendo positivo en el 80% al 90% de los pacientes con la enfermedad activa. Tiene valor controvertido en aquellos pacientes con enfermedad extratorácica exclusiva. La aplicación es dificultosa debido a la ausencia de un lisado estandarizado en el comercio y es una prueba no aprobada por la FDA.

Además, al ser la Sarcoidosis una enfermedad multisistémica, distintos especialistas deben ser consultados dependiendo del compromiso de los distintos órganos y de la progresión de la enfermedad[20, 42].



Figuras 18 y 19. Lesiones papulosas sarcoidales localizadas en la piel del tórax anterior, mejorada con hidroxyclorequina, tras cinco meses de tratamiento continuo.

Tratamiento

Debemos considerar que muchos casos de Sarcoidosis son asintomáticos, y otros tantos, presentan remisiones espontáneas, por lo que solo un porcentaje limitado de casos necesitará terapéutica.

¿Quiénes serían tratados?

La respuesta a esta pregunta sigue siendo un tema de discusión entre los sarcoidólogos.

La indicación de tratamiento sistémico con corticoides será en los casos de enfermedad pulmonar sintomática, enfermedad pulmonar deteriorante, hipercalcemia, compromiso extrapulmonar cardíaco, neurológico, ocular o de vía aérea respiratoria superior. Todo otro tipo de indicación es controversial.

La conducta a seguir con cada paciente, por lo tanto, será diferente en relación al tipo, intensidad y cantidad de órganos afectados. Hay diferentes drogas que pueden ser utilizadas como alternativa a los corticoesteroides.

En la actualidad hay terapias emergentes, las denominadas terapias biológicas, que cubren una necesidad terapéutica en las variantes graves y refractarias.

Las experiencias de los próximos años, permitirán ubicar a dichas opciones en la situación exacta, dentro del arsenal terapéutico de esta enfermedad.

Terapias clásicas

Corticoides

Los corticoides son la droga de primera elección en el tratamiento de la Sarcoidosis, los mismos suprimen la inflamación y en consecuencia la formación de granulomas. Adicio-

nalmente tienen un efecto inmunomodulador de relevancia interviniendo en la fisiopatogenia de la enfermedad.

La *corticoterapia tópica*, utilizando corticoides de alta potencia como el propionato de clobetasol, está indicado en pacientes con escasas lesiones limitadas a la piel.

Los corticoides intralesionales son útiles en la sarcoidosis en placas y en las pequeñas pápulas, infiltrando las lesiones con acetona de triamcinolona en concentraciones de 3 mg/ml a 20 mg/ml, 1 vez por mes hasta que se logre disminuir el espesor de las lesiones. Los efectos adversos posibles incluyen: hipopigmentación y atrofia, siendo improbables los efectos sistémicos con las dosis terapéuticas habituales.

La *corticoterapia sistémica*, usualmente por vía oral, se reserva para aquellos pacientes cuyas lesiones cutáneas sean destructivas y desfigurantes, estén muy diseminadas o sean refractarias al tratamiento local. La dosis de prednisona va desde 40 mg a 80 mg por día y se mantiene por semanas a meses dependiendo de la respuesta clínica.

La respuesta clínica en el paciente con compromiso de la piel facilita la regulación de la dosis necesaria a prescribir en aquellos casos que hay concomitantemente compromiso de órganos internos. Los efectos adversos a corto plazo pueden incluir intolerancia gastrointestinal y aumento del apetito. El tratamiento a largo plazo puede favorecer la aparición de osteoporosis, úlcera péptica, hipertensión arterial, hiperglucemia, acné, aspecto cushingoide, catarata y glaucoma[49].

Antipalúdicos

La *cloroquina* e *hidroxyclorequina* que originalmente se desarrollaron como agentes antipalúdicos tienen propiedades antiinflamatorias, inhibiendo el procesamiento y la presentación de antígenos, evitando de este modo la activación de los linfocitos T[50].

En nuestra experiencia, son las drogas de mejor rendimiento en los casos de Sarcoidosis cutánea pura[20] (Figuras 18 y 19).

La recaída que experimentan muchos pacientes después de discontinuar su uso sugiere, más que curación, un efecto supresivo de la enfermedad.

La dosis máxima por vía oral de cloroquina es de 3,5 mg/kg/día y de hidroxiclороquina es de 6,5 mg/kg/día. Dosis menores pueden ser útiles, prefiriéndose siempre la mínima dosis eficaz.

Los efectos adversos transitorios incluyen: náuseas, anorexia, visión borrosa, cefaleas y vértigo.

Es recomendable su administración con las comidas para prevenir los malestares gastrointestinales (el más común de los efectos colaterales).

La decoloración del cabello ocurre de modo infrecuente y en casos de tratamientos prolongados, pero luego de suspendida la medicación, el efecto revierte. Raramente puede observarse agranulocitosis.

En el globo ocular pueden hallarse depósitos corneales sin alteración funcional para el paciente y que desaparecen al suspender el tratamiento. Sin embargo, la retinopatía (maculopatía en "ojo de buey") es la más seria complicación y produce deterioro visual irreversible.

La mayoría de los pacientes con afección retinal demostrable, y consecuente disminución de la visión, han estado en tratamiento con cloroquina (la hidroxiclороquina da menos efectos colaterales oculares) por más de un año, y con altas dosis llegando a una dosis total acumulada de más de 150 g.

Se recomienda realizar previo al comienzo del tratamiento estudios de funcionalidad renal y hepática, y una evaluación oftalmológica completa que incluya agudeza visual, test de los colores y campo visual computarizado.

La consulta con el especialista debe realizarse una vez al año, o cada 4 a 6 meses en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos, y por al menos un año una vez finalizado el tratamiento, debido a los raros casos de aparición tardía de retinopatía por antipalúdicos[51].

Metotrexato

El Metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe la enzima dehidrofolato reductasa.

A altas dosis, el Metotrexato inhibe la replicación celular. A bajas dosis, tiene propiedades antiinflamatorias y capacidad de suprimir la formación de granulomas sarcoidales.

Es considerado una terapia de segunda línea para pacientes resistentes a los corticoides o para aquellos que los mismos estarían contraindicados[52].

Se sugieren el uso de 10 mg semanales por los primeros 6 meses, seguidos de 10 mg cada 2 semanas[53].

De modo similar a los antipalúdicos, la reactivación de la enfermedad luego de suspendido el tratamiento sugieren que el metotrexato no cura la enfermedad sino que solo suprime sus manifestaciones.

Los efectos adversos del metotrexato están asociados con toxicidad hemática, gastrointestinal, pulmonar y hepática, por lo que se deben hacer controles mensuales para prevenir complicaciones.

La mucositis dosis dependiente puede evitarse fraccionando la dosis a la mitad en dos días consecutivos a la semana más la administración de 5 mg/semanales de ácido fólico por vía oral.

La supresión medular es posible, por lo que se sugiere el recuento de glóbulos blancos cada ocho semanas.

La neumonitis por hipersensibilidad a la droga debe ser diferenciada de una exacerbación pulmonar de la enfermedad, hecho no sencillo de resolver[51].

Nuevas terapias

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos que tendrían actividad antibacteriana contra probables antígenos causales de la enfermedad como el *Propionibacterium acnes*, paredes celulares bacterianas deficientes, o actuarían probablemente por sus múltiples propiedades antiinflamatorias. Las dosis habituales son de 1 g/día para las tetraciclinas y de 200 mg/día para la minociclina o la doxiciclina. Los efectos adversos incluyen: malestar gastrointestinal, fototoxicidad, hiperpigmentación grisácea transitoria en las áreas previamente afectadas y síndrome de hipersensibilidad[54].

Talidomida

La talidomida fue originalmente usada como un hipnótico en la década del 50, pero posteriormente retirada del mercado por sus efectos teratogénicos. Actualmente se la emplea en una variedad de patologías basado en sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias.

El mecanismo de acción permanece incierto, pero inhibiría la producción de TNF alfa por los monocitos humanos y los macrófagos alveolares. La dosis va desde 50 mg a 400 mg/día. La mayoría de los casos reportando su uso sugieren una dosis de 100 mg 2 veces por día en el inicio del tratamiento. Los efectos adversos incluyen: somnolencia, constipación y náuseas.

Con el uso prolongado, la neuropatía periférica es relativamente frecuente. Aunque la neutropenia es rara, puede

ocurrir en menos del 1% de los pacientes. Es bien conocida la teratogenicidad de la droga, por lo que su uso en mujeres en edad fértil y hombres sexualmente activos debe ir acompañado de rigurosas precauciones[55].

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF que se une e inactiva al TNF-alfa, siendo esta citoquina fundamental en la formación y mantenimiento de los granulomas.

Se administra posciclos de infusión intravenosa en una dosis de 3 mg a 10 mg/kg, en la semana 0, 2, 6 y luego cada 2 meses.

El infliximab actúa como un agente inmunosupresor y los pacientes que lo reciben tendrían un riesgo aumentado potencial de desarrollar linfomas o reactivar tuberculosis pre-existentes[50].

Esta droga ha sido utilizada en pacientes con Sarcoidosis con un suceso variable. Más estudios permitirán encontrar el perfil exacto de indicación y seguridad[56, 57].

Bibliografía

- Hutchinson J. Anomalous disease of skin and fingers: case of livid papillary psoriasis? Illustrations of Clinical Surgery. London J and A. Churchill, 1877, pp. 42-43.
- Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *Norsk Mag Laegevid* 1899; 14:1321-45.
- Hutchinson J. Mortimer's malady. A form of lupus pernio. *Arch Surg (London)* 1898; 9: 307-15.
- Schaumann J. Lymphogranulomatosis benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings. *Br J Dermatol* 1936; 48:399-446.
- Lofgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1953; 145: 424-55.
- Sharma OP. Sarcoidosis. A historical perspective. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 232-241.
- ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-73.
- Gatti CF. Sarcoidosis. *Arch Arg Dermatol* 1978; 28:113-119.
- Spagnuolo P, Du Bois RM. Genetic in sarcoidosis. *Clinics in Dermatology* 2007; 25:242-9.
- Schurmann M, Lympany PA, Reichel P. Familial sarcoidosis in linked to the major histocompatibility complex region. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:861-4.
- Rybicki BA, Ianuzzi MC, Frederick MM, Major M. Familial aggregation of sarcoidosis. A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2085-91.
- Chesnutt A. Enigmas in Sarcoidosis. *West J Med* 1995; 162:519-36.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA. ACCESS Research Group. A Case Control etiology study of sarcoidosis: environmental and occupational risks factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1324-30.
- Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest. 4th. Ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1999, pp. 1533-83.
- Semenzato G. Immunology of interstitial lung disease. Cellular events taking place in the lung of sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis and HIV infection. *Eur Respir Med* 1991; 4:94-102.
- Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361, Issue 9363, 29:1111-8.
- Woscoff A, Troielli P, Label MG. El sistema inmune, Parte I. Principios de Inmunodermatología. Ed. Roche, Buenos Aires 2003, pp. 5-43.
- Ho LP, Urban BC, Tickett DR, Davies RJ, McMichael AJ. Deficiency of subset of T-cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet* 2005; 365:1062-67.
- Vagal A, Shipley R, Meyer C: Radiological manifestations in sarcoidosis. *Clinic in Dermatology* 2007; 25:312-25.
- Hillerdall G, Nou E, Osterman K. Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15 years European study. *Am Res Respir Dis* 1984; 130:29-32.
- Gatti CF. Sarcoidosis cutánea. *Dermatol Arg* 1997; 3:17-26.
- Tchernev G. Cutaneous Sarcoidosis: the "Great Imitator". *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:375-82.
- Rongioletti F, Bellisomi A, Rebora A. Disseminated angiolupoid sarcoidosis. *Cutis* 1987; 40:341-3.
- Yanandag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Analysis of the features in 170 patients. *Respir Med* 2003; 97:978-82.
- Marcovall J, Mana J, Moreno A, Peyrí J. Subcutaneous sarcoidosis-clinical/pathological: study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005; 153:790-4.
- Gatti CF, Jakim I. Sarcoidosis pulmonar con lesiones cutáneas de aspecto liquenoide. *Arch Arg Dermatol* 1984; 34:173-9.
- Fujii K, Kanno Y, Ohgo N. Subungueal hiperqueratosis due to sarcoidosis. *Int J Dermatol* 1983; 119:277-8.
- Marcovall J, Moreno A, Maña J. Popular sarcoidosis of the knees, a clue for the diagnosis of erythema nudosum-associated sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:75-8.
- Glusac EJ, Shapiro PE. Noninfectious granulomas. En: Lever's Histopathology of the skin. Ninth Edition. Elder DE et al. (editor). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 381-4.
- Ball NJ, Kho GT, Martinka M. The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty-eight cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31:160-8.
- Bonfioli A, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005; 20:177-82.
- Dorfman T, Canales J, Farukhi I, McGuire D. Sarcoidosis masquerading as an acute coronary syndrome. *Cardiol Rev* 2005; 13:256-9.
- Deng JC, Baughman RP, Lynch JP. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:513-28.
- Yanardag H, Caner M, Papila I. Diagnostic value of peripheral lymph node biopsy in sarcoidosis: a report of 67 cases. *Can Respir J* 2007; 14:209-11.
- Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulacuzidis A. Hepatic sarcoidosis. *Ann Hepatol* 2006; 5:251-6.
- Madaule S, Lauque D, Sailler L. Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases. *Rev Med Intern* 2004; 25:348-56.
- Marvisi M. Osteoarticular sarcoidosis. *Minerva Med* 1998; 89:169-72.
- Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neuro-sarcoidosis: long-term follow up of 48 treated patients. *Arch Neurol* 2007; 64:2504-9.
- Ackerman D. Hypercalcemia in sarcoidosis—case report, prevalence, pathophysiology and therapeutic options. *Ther Umsch* 2007; 64:281-6.
- Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J. Renal granulomatosis: a prospective study of 40

- cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:170-180.
41. Hanazawa T, Terada N, Konno A. Sarcoidosis of the head and neck. *Nippon Rinsho* 2002; 60:1813-7.
 42. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:725-43.
 43. Cohen PR, Kurzrok R. Sarcoidosis and malignancy. *Clinics in Dermatology* 2007; 25:326-33.
 44. Oliwiecki S, Kingston T, Kotecha B et al. Sarcoidosis-lymphoma syndrome. *J Royal Soc Med* 1992; 54:467-73.
 45. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 85:176-7.
 46. Caras WE, Dillard T, Baker T, Pluss T. Coexistence of sarcoidosis and malignancy. *South Med J* 2003; 96:918-22.
 47. Shetty AK, Gedalia A. Pediatric Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:150-1.
 48. Rossman M, Dauber J, Daniele R. Pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:366-76.
 49. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:69-83.
 50. Jones E, Callen JP. Hydroxicloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:487-9.
 51. Baughman R, Lower E. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clinics in Dermatology* 2007; 25:334-40.
 52. Webster GF, Razi LK, Sánchez M, Schupak JL. Weekly low-dose methotrexate therapy of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:451-4.
 53. Henderson CA, Ilchishyn A, Curry AR. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *J R Soc Med* 1994; 87:632-3.
 54. Bachelez H, Senet P, Cadranet J et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:69-73.
 55. Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, Vignon-Pennamen MD, Lebbé C, Morel P, Rybojad M. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:235-41.
 56. Baughman RP, Lower EE. Infliximab in refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:70-4.
 57. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with Infliximab. *Chest* 2005; 127:1064-71.

Cuestionario de autoevaluación

1. Con respecto a la Sarcoidosis: (marque la afirmación *incorrecta*):
 - a) Los pacientes con Sarcoidosis, muestran elevados niveles de IL4.
 - b) No se conoce el o los antígenos que gatillan la cascada de eventos celulares que llevan a la formación exagerada de los granulomas.
 - c) En más del 60% de los pacientes, se produce la resolución de los granulomas en 2 a 5 años.
 - d) En el inicio del mecanismo patógeno, es de fundamental importancia la activación y proliferación de células T CD4+
 - e) Todas son correctas
1. ¿Cuáles de los siguientes órganos extratorácicos son los mas frecuentemente comprometidos por la enfermedad?:
 - a) Piel y ojos.
 - b) Ojos, cerebro y meninges.
 - c) Hígado y huesos.
 - d) Glándulas endócrinas y riñones.
 - e) Ninguna es correcta.
3. La manifestación cutánea clínica no específica mas frecuente en la Sarcoidosis es:
 - a) Eritema nodoso.
 - b) Calcificaciones.
 - c) Vasculitis.
 - d) Prurigo.
 - e) Eritema polimorfo.
4. El lupus pernio se caracteriza por:
 - a) Lesiones papulosas que adoptan disposición anular ubicadas en el dorso.
 - b) Nódulos habitualmente localizados en las extremidades.
 - c) Placas eritematovioláceas, tumefactas, delimitadas y asintomáticas localizadas habitualmente en la cara.
 - d) Lesiones eritematoescamosas de aspecto psoriasiforme que comprometen la región glútea.
 - e) Ninguna es correcta.
5. El granuloma sarcoidal está constituido por:
 - a) Histiocitos espumosos y células mononucleares.
 - b) Necrosis fibrinoide y empalizada fibrohistiocítica.
 - c) Necrobiosis colágena y elementos histiocíticos.
 - d) Células epitelioides, células gigantes multinucleadas y escasa corona linfomonocitaria.
 - e) Ninguna es correcta.
6. El diagnóstico diferencial histopatológico de la Sarcoidosis debe realizarse con:
 - a) Lupus vulgar.
 - b) Lepra tuberculoide.
 - c) Rosácea granulomatosa.
 - d) Reacción por cuerpo extraño.
 - e) Todas son correctas.
7. ¿Cuáles de los siguientes segmentos oculares pueden estar comprometidos en la Sarcoidosis?:
 - a) Órbita.
 - b) Glándulas lagrimales.
 - c) Conjuntiva.
 - d) Segmentos anterior y posterior.
 - e) Todas son correctas.
8. La asociación de agrandamiento de la glándula parótida, uveítis anterior, parálisis facial y fiebre corresponde a:
 - a) Síndrome de Mikulicz-s.
 - b) Síndrome de Heerfordt-Waldenström.
 - c) Sarcoidosis, tipo Darier-Roussy.
 - d) Síndrome de Lofgren.
 - e) ninguna es correcta.
9. ¿Cuál/es de las siguientes neoplasias puede estar asociada con la Sarcoidosis?:
 - a) Linfoma de Hodgkin.
 - b) Linfoma no Hodgkin.
 - c) Mieloma múltiple.
 - d) Malignidades testiculares.
 - e) Todas son correctas.
10. La triada uveítis-artritis-erupción cutánea es característica de la Sarcoidosis en pacientes:
 - a) Menores de 4 años.
 - b) Mayores de 4 años.
 - c) Adolescentes.
 - d) Adultos jóvenes.
 - e) Ninguna es correcta.
11. Con respecto a la enzima convertidora de angiotensina (ECA): (marque la respuesta *incorrecta*):
 - a) Es un marcador que se solicita para el estudio integral de la Sarcoidosis.
 - b) En la sarcoidosis la ECA es producida por las células epitelioides que constituyen los granulomas.
 - c) La ECA es específica para el diagnóstico de Sarcoidosis.
 - d) Los niveles altos de ECA marcan la carga granulomatosa sarcoidal corporal total.
 - e) En la Sarcoidosis cutánea pura los niveles pueden estar dentro de rangos normales.
12. El test de la tuberculina en la Sarcoidosis es:
 - a) Siempre positivo.
 - b) La mayoría de los casos son positivo.
 - c) Siempre negativo.
 - d) La mayoría de los casos son negativo.
 - e) Un examen de poca utilidad.

13. El test de Kwien-Stilzbach : (marque la respuesta *correcta*):
- a) No es una prueba inmunológica.
 - b) Es positivo en una escasa proporción de pacientes con Sarcoidosis activa.
 - c) Es una prueba aprobada por la FDA.
 - d) Existe un lisado estandarizado en el comercio.
 - e) Todas son incorrectas.
14. El tratamiento con corticoides se realizará en los siguientes pacientes afectados de Sarcoidosis con:
- a) Enfermedad pulmonar sintomática o deteriorante.
 - b) Hipercalcemia.
 - c) Compromiso cardiovascular.
 - d) Compromiso neurológico, ocular o de la vía aérea superior.
 - e) Todas son correctas.
15. Dentro de las terapias clásicas para el tratamiento de la Sarcoidosis se incluyen: (marque la respuesta correcta):
- a) Corticoides.
 - b) Antipalúdicos.
 - c) Talidomida.
 - d) A y b son correctas.
 - e) A, b y c son correctas.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 5 de 2008.

Respuestas del cuestionario del número 2 de 2008: 1c 2c 3b 4d 5d 6d 7b 8c 9d 10b 11c 12b 13e 14c 15b 16c 17c 18a 19e 20b
