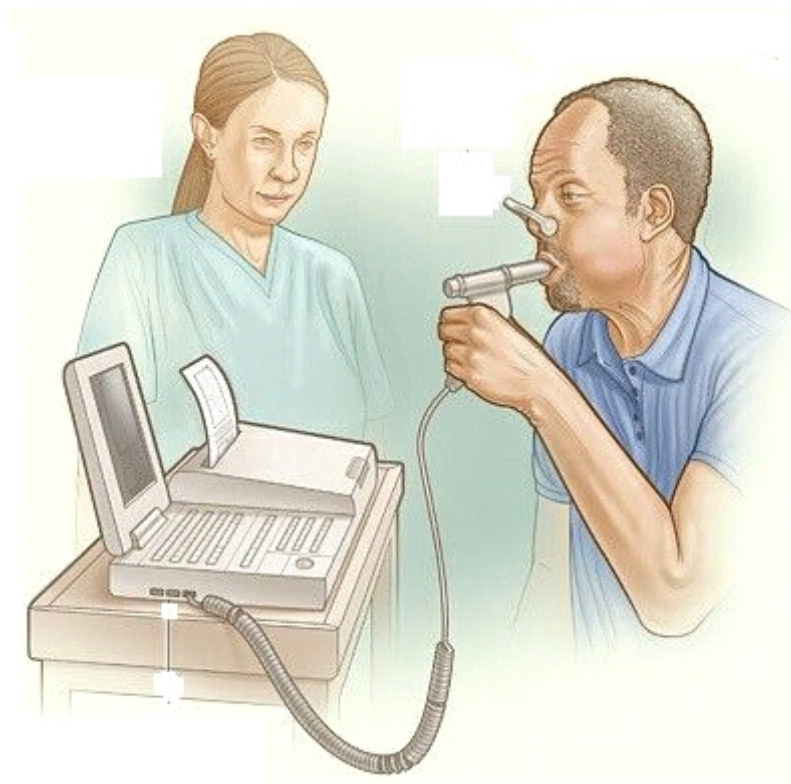




¿Quién la realiza?

La realiza el médico neumonólogo o un técnico debidamente entrenado

¿Requiere preparación?

Existen una serie de recomendaciones generales como no fumar las horas previas, no usar medicamentos broncodilatadores antes del estudio, no ingerir comidas pesadas y asistir al estudio con ropa amplia y cómoda. El profesional debe saber si existen trastornos cardíológicos recientes como infarto agudo de miocardio o angina de pecho para decidir si es el momento óptimo para realizar el estudio

¿Tiene riesgos?

Habitualmente es un estudio sin riesgos. La persona puede sentir mareos al final del estudio o sensación de falta de aire que se resuelven en pocos minutos

State of the Art: Manifestaciones Clínicas de la Sarcoidosis

Gabriela C. Tabaj

Jefa de Sala de Docencia e Investigación – Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica, granulomatosa de causa desconocida que afecta hombres y mujeres de todas las edades con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década de la vida y un segundo pico en mujeres de más de 50 años¹. La incidencia estimada es entre 2.3 y 11 por cada 100.000 individuos por año y la prevalencia de 2.17 a 160 por cada 100.000 individuos^{2,3} con una mayor frecuencia en afroamericanos y escandinavos³.

La sarcoidosis puede seguir dos cursos diferentes: una forma limitada (en dos tercios de los casos, resuelve espontáneamente dentro de los 12 a 36 meses) o bien un curso crónico (el 10 al 30% de los pacientes, requiere en general tratamiento prolongado)^{2,3}.

No todos los pacientes con sarcoidosis van a necesitar tratamiento sistémico³, el que se reserva por lo general para situaciones amenazantes de la vida o compromiso de órgano (enfermedad pulmonar avanzada, hipertensión pulmonar, neurosarcoidosis, compromiso cardíaco, hipertensión portal, etc) o bien amenaza funcional (compromiso cutáneo grave o desfigurante, laríngeo, uveítis posterior)⁴. La etnia afroamericana y afro caribeña, la edad mayor de 40 años y la presentación con lupus pernio, uveítis crónica, la localización sinonasal y ósea, el compromiso del sistema nervioso central (SNC) o cardíaco, la hipercalcemia grave, la nefrocalcinosis y los estadios radiológicos III y

IV se han asociado con peor pronóstico⁵. Los pacientes con sarcoidosis presentan una expectativa de vida menor que la población general³, y en países occidentales los pacientes con sarcoidosis en general mueren por fibrosis pulmonar avanzada, falla respiratoria, hipertensión pulmonar y menos frecuentemente por compromiso cardíaco, del SNC o hipertensión portal¹.

Manifestaciones clínicas

Es importante remarcar que la sarcoidosis puede afectar cualquier órgano. Los síntomas generales como fatiga se observan en el 70% de los pacientes y más del 20% presentan linfadenopatía periférica a nivel del cuello, axila, inguinal o epitroclear. Los ganglios afectados presentan un edema moderado y en general son indolores. Los diagnósticos diferenciales incluyen enfermedades linfoproliferativas como el linfoma de Hodgkin y enfermedades infecciosas como la leishmaniosis y tuberculosis³. Los pacientes también pueden presentar fiebre, sudoración nocturna y descenso de peso.

Se pueden observar síntomas respiratorios como manifestación inicial en el 30 al 53% de los pacientes: tos (27-53%), disnea (18-51%) y dolor torácico (9-23%)³. La disnea crónica se observa por lo general en pacientes con demoras en el diagnóstico.

Estudios complementarios

Con respecto a las imágenes, en la radiografía de tórax los hallazgos característicos son la presencia de adenomegalia perihiliar bilateral y nódulos pulmonares perilinfáticos con predominio en lóbulos superiores⁶. Con fines pronósticos, se utiliza la clasificación de Scadding que define 5 estadios de sarcoidosis según la radiografía de tórax³.

En la tomografía computada (TC) los elementos más comúnmente observados son la linfadenopatía mediastínica, especialmente paratraqueal derecha y aortopulmonar, las calcificaciones de los ganglios linfáticos en general son "gredosas", focales y bilaterales⁷. La TC es más sensible que la radiografía para detectar nódulos pulmonares y enfermedad intersticial. Los nódulos pulmonares tienden a ser pequeños, de 2 a 5 mm, localizados típicamente a lo largo de las ramas broncovasculares, septos interlobulillares, cisuras y regiones subpleurales constituyendo la distribución "perilinfática"³. Los cambios fibróticos pueden ser un elemento dominante junto con signos de distorsión arquitectural como la pérdida de volumen y las bronquiectasias. Recientemente se ha descrito el signo "ganglio linfático

oscuro" o el "racimo de perlas negras", definido como nódulos pequeños redondeados de 1 a 2 mm distribuidos uniformemente a lo largo de todo o parte del ganglio linfático. Este signo es bastante específico de sarcoidosis con un valor predictivo negativo y positivo de 96% y 91% respectivamente⁸. El signo de la "galaxia" también es sugestivo de sarcoidosis y consiste en un nódulo grande usualmente con límites irregulares, rodeado por un borde de pequeños nódulos satélite. Otros hallazgos menos frecuentes son las consolidaciones y el vidrio esmerilado difuso⁹.

Las pruebas de función pulmonar (PFP) por lo general se correlacionan con el proceso patológico global pero no siempre con la estadificación radiológica. El hallazgo más común en la espirometría es el descenso de la capacidad vital forzada (CVF) y tiende a ser más marcado en los estadios radiológicos más avanzados. Puede también encontrarse reducción del cociente VEF1/CVF ya sea por distorsión y estenosis bronquial por la fibrosis o bien por granulomatosis difusa peribronquial, estenosis endobronquial proximal, compresión bronquial debido a linfadenopatía, bronquiolitis granulomatosa o hiperreactividad bronquial¹. La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es predictor del compromiso vascular pulmonar cuando su valor está más reducido que la CVF. Además la reducción de la DLCO también puede ser resultado de compromiso intersticial pulmonar. La distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) en general está reducida y se correlaciona con la CVF.

La broncoscopia con biopsia endobronquial y transbronquial así como el ultrasonido endobronquial (EBUS) son claves para obtener una muestra histológica. El lavado broncoalveolar (LBA) es un procedimiento seguro y mínimamente invasivo que permite identificar la presencia de células CD4+. El hallazgo característico en el 80% de los casos, es una alveolitis linfocítica con una relación CD4/CD8 > 3.5 en la mitad de los pacientes¹. Sin embargo, la linfocitosis en el LBA no es específica de la sarcoidosis y la importancia de la relación CD4/CD8 es controversial, por lo tanto, en general el LBA no es decisivo en el diagnóstico.

La prevalencia de hipertensión pulmonar (HP) en los pacientes con sarcoidosis varía entre los diferentes estudios dependiendo de las características de la población analizada y del método utilizado para definir HP. En estudios de pacientes sintomáticos o aquellos en lista de trasplante pulmonar, la prevalencia de HP precapilar por cateterismo cardíaco derecho es del 5-74%¹⁰. La HP puede ser atribuida al compromiso granulomatoso de los vasos pulmonares o por

consecuencia de la destrucción parenquimatosa o infiltración compresiva del mediastino.

Síndrome de Löfgren

El síndrome de Löfgren es un fenotipo clínico de la sarcoidosis. El paciente típicamente presenta una enfermedad de inicio agudo con fiebre en más del 50% de los casos y una clínica consistente en linfadenopatía hilar bilateral, eritema nodoso (57–100%) y/o artritis o inflamación periarticular del tobillo uni o bilateral (81.2%). Se ve con mayor frecuencia en población europea - caucásica.

El curso clínico es por lo general benigno y autolimitado aunque en hasta el 20% de los casos puede durar más de 2 años.

Manifestaciones musculoesqueléticas

El compromiso articular se observa en el 6–35% de los pacientes y el compromiso óseo asintomático en el 3–13%. Otras manifestaciones incluyen miopatía sarcoidal (<3%) e hipercalcemia en el 7–18%. La mayoría de los casos de hipercalcemia en los pacientes con sarcoidosis se explica por la producción ectópica de 1,25(OH)2D3 (calcitriol) por los macrófagos activados en el interior de los granulomas. Un signo frecuente de la disregulación de la homeostasis del calcio en la sarcoidosis es la calciuria, que afecta al 20–40% de los pacientes. En consecuencia, la nefrolitiasis es una complicación que se observa más a menudo en los pacientes con sarcoidosis que en la población general (10–14% de los pacientes con sarcoidosis). De todos modos, es importante recordar que la sarcoidosis no excluye la posibilidad de otras causas de hipercalcemia como hiperparatiroidismo, neoplasias y linfomas.

Piel

La piel es el segundo o tercer órgano más afectado por la sarcoidosis, presentándose alguna manifestación cutánea en más de un tercio de los pacientes. Las lesiones cutáneas aparecen por lo general de manera temprana, como una manifestación inicial de la enfermedad y en el 30% de los casos la sarcoidosis permanece limitada a la piel. En pacientes con sarcoidosis sistémica y compromiso cutáneo, éste aparece previo al diagnóstico en el 80% de los casos. Es clave la identificación de estas lesiones ya que la piel es un sitio accesible de biopsia. Existen elementos “específicos” e “inespecíficos” en función de la presencia o ausencia de granulomas sarcoideos característicos en el examen histológico.

Manifestaciones cutáneas de la Sarcoidosis:

- máculas eritematosas múltiples
- papulas
- placas
- nódulos subcutáneos
- lesiones psoriasiformes, verrugosas
- sarcoidosis en placa
- lupus pernio (placas no dolorosas, induradas, violáceas que afectan típicamente la nariz, mejillas y lóbulos de la oreja)
- lesiones específicas en tejido cicatrizal o alrededor de tatuajes
- eritema nodoso (lesión no específica frecuente, en más del 25% de los casos. Es transitorio y no requiere tratamiento específico)

Compromiso ocular

Se observa en el 10 al 50% de los pacientes con mayor frecuencia en afroamericanos y caucásicos. La sarcoidosis ocular puede aparecer como único compromiso sistémico o puede ser el sitio principal de afectación.

Si bien todos los compartimentos oculares pueden verse afectados, la uveítis es la forma de compromiso más frecuente pudiendo afectar a más del 20 a 30% de los pacientes con sarcoidosis. Además se puede observar agrandamiento de las glándulas lacrimales (con síndrome sicca) y compromiso de las conjuntivas. La neuritis óptica es un desafío para el médico debido a su gravedad, la misma requiere por lo general tratamiento sistémico.

La uveítis en la sarcoidosis es en general bilateral (75–90%), con los mismos elementos y curso clínico en ambos ojos. La uveítis anterior, definida como una iritis y/o iridociclitis, es la forma más común de inflamación intraocular (41–75% de las uveítis sarcoideas), seguida por la uveítis posterior, intermedia y panuveítis.

El síndrome de Heerfordt (–Waldenström) es un subtipo muy específico de sarcoidosis. Se caracteriza por el aumento de tamaño de la glándula parótida, uveítis y fiebre de bajo grado. El 0.3% de los pacientes con sarcoidosis manifiestan el “síndrome de Heerfordt completo” con los tres signos. Si están presentes solamente dos de los tres, se denomina “síndrome de Heerfordt incompleto”. Raramente se asocia con compromiso de los pares craneales, particularmente el nervio trigémino.

La uveítis sarcoide se asocia con una buena evolución visual ya que la mayoría de los pacientes experimentan un compromiso de la visión leve a moderado. Sin embargo, un 2.4 a 10% de los pacientes con uveítis sarcoide puede desarrollar un compromiso grave de la visión.

Se recomienda la pesquisa oftalmológica en todo paciente con diagnóstico reciente de sarcoidosis, aun en ausencia de síntomas oculares.

Compromiso hepático, esplénico y gastrointestinal
Series de autopsias han reportado el compromiso hepático en más del 80% de los casos, sin embargo, la forma de presentación más común (en más de un tercio de los casos), es la elevación asintomática de las enzimas hepáticas en el contexto de un paciente con diagnóstico conocido de sarcoidosis. Las manifestaciones clínicas incluyen hepatomegalia, fatiga, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, prurito, fiebre, ictericia y descenso de peso. Se ha reportado hipertensión portal en el 3 a 20% de los casos de hepatitis sarcoide y puede ser secundaria a (i) obstrucción del sistema venoso portal por granulomas grandes, (ii) isquemia secundaria a flebitis granulomatosa de las venas hepáticas y portales causando cirrosis y fibrosis focal, o (iii) shunts arteriovenosos que incrementan el flujo sanguíneo portal.

La tomografía computada y la ecografía hepática permiten identificar anomalías en la mitad de los casos, como nódulos hipodensos (5–35%) o hepatomegalia (8–18%). La resonancia magnética nuclear y el PET-TC aportan la mejor resolución y son la mejor modalidad para identificar los nódulos hepáticos. El diagnóstico definitivo requiere la detección de los granulomas no caseificantes en el hígado y la exclusión de otras enfermedades como hepatitis alcohólica, hígado graso no alcohólico, infecciones e injuria hepática inducida por fármacos. Estos granulomas son generalmente focales y se localizan en las áreas portales y peri-portales. Otras causas frecuentes de hepatitis granulomatosa incluyen: infecciones (e.g., *Mycobacteria* spp., *Yersinia* spp., *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae*, *Brucella* spp., hepatitis C virus), trastornos inmunológicos (e.g., cirrosis biliar primaria, enfermedad de Crohn's), exposición a micropartículas ambientales como el berilio, neoplasias y reacciones a fármacos.

El compromiso esplénico se encuentra más frecuentemente en las imágenes como un hallazgo, aunque puede cursar con síntomas constitucionales y esplenomegalia marca en más del 6% de los casos.

En el 30% de los pacientes se puede observar un aumento de los ganglios linfáticos abdominales pero en la mayoría de los casos las adenomegalias son menores de los 2 cm.

El compromiso del tracto gastrointestinal es extremadamente raro, descrito entre el 0.1 y 1.6% de los casos. Se presenta con dolor abdominal, pérdida de peso, náusea, vómitos, enteropatía perdedora de

proteínas y signos de obstrucción o sangrado gastrointestinal.

Sarcoidosis cardiaca

El compromiso cardiaco se observa en aproximadamente el 3 al 39% de los pacientes con sarcoidosis sistémica. Sin embargo, en series de autopsias, se ha reportado granulomas a nivel cardíaco en más del 46.9% de los casos. Existe predilección por la pared del ventrículo izquierdo, el septum intraventricular y el sistema de conducción pero cualquier sitio del corazón puede verse afectado.

Si bien la mayoría de los pacientes con sarcoidosis cardiaca son asintomáticos, se puede identificar dolor torácico, palpitaciones, disnea, insuficiencia cardiaca congestiva, derrame pericárdico y síncope secundario a arritmia.

La alteración más frecuente es el bloqueo auriculo-ventricular (45%). Por esta razón, cualquier defecto en la conducción en el ECG (bloqueo de rama, prolongación del PR) o cualquier cambio inespecífico debe motivar una consulta con cardiología.

Otras manifestaciones clásicas incluyen arritmia (35.6%) y miocardiopatía con fallo cardíaco (10–20%). Menos frecuentemente se puede observar compromiso pericárdico, valvular o coronario.

El ecocardiograma transtorácico presenta una sensibilidad de alrededor del 25% para la sarcoidosis cardiaca. El engrosamiento interventricular (particularmente basal) es el hallazgo más característico de sarcoidosis cardiaca. Otros signos incluyen el engrosamiento de la pared miocárdica, aneurismas ventriculares, disfunción diastólica o sistólica del ventrículo derecho y/o izquierdo y anomalías aisladas del movimiento de la pared.

El ecocardiograma es una buena herramienta de pesquisa en el paciente con síntomas cardiológicos o respiratorios permitiendo descartar hipertensión pulmonar, enfermedad valvular o enfermedad isquémica. De todos modos, un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de sarcoidosis cardiaca.

La resonancia cardiaca es la piedra fundamental del diagnóstico de la sarcoidosis cardiaca dada su sensibilidad y especificidad (ambas por arriba del 90%), permitiendo la identificación del daño miocárdico como edema o cicatrización mediante el realce tardío con el contraste con gadolinio. Este hallazgo es típicamente multifocal y parcheado a nivel del epicardio y miocardio medio. La resonancia también es una importante

herramienta pronóstica.

El PET-TC presenta una sensibilidad del 89% y especificidad del 78% para el diagnóstico de sarcoidosis cardiaca.

Las guías actuales han posicionado la resonancia por arriba del ecocardiograma y del PET para la confirmación del compromiso cardíaco en pacientes con sarcoidosis¹¹.

Neurosarcoidosis

El compromiso neurológico es relativamente poco frecuente con una prevalencia de entre el 3 y el 10%. La neurosarcoidosis aislada es muy rara ya que en más del 80% de los casos las manifestaciones neurológicas coexisten con compromiso sistémico de la sarcoidosis como afectación pulmonar y ganglionar. En aproximadamente la mitad de los casos con neurosarcoidosis, los síntomas neurológicos son la primera manifestación que conduce al diagnóstico de la enfermedad.

Los sitios más comúnmente afectados son los nervios craneales (55%), las meninges (12–40%), el parénquima cerebral (20–45%) y la médula espinal (18 – 26.5%). El compromiso de la glándula pituitaria (13.7%), nervios periféricos (10.3 - 17%) o stroke (2.6%) se observa con menor frecuencia.

Compromiso renal

La forma de afectación típica de la sarcoidosis a nivel renal es la nefritis granulomatosa intersticial, reportada en el 13% de los pacientes en series de autopsias. Sin embargo, la nefritis intersticial clínicamente evidente es rara y se observa en el 0.7 a 4.3% de los casos. Las manifestaciones más frecuentes son la alteración de la función renal con o sin sedimento patológico (microhematuria (21.7%), leucocituria aséptica (28.7%) y proteinuria moderada (66%). La mayoría de los pacientes presentan además hipercalcemia (32%) y fiebre (17%).

ORL

BIBLIOGRAFIA

1. Hunninghake, G.; Costabel, U. Statement on Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999, 160, 20.
2. Arkema, E.V.; Cozier, Y.C. Epidemiology of Sarcoidosis: Current Findings and Future Directions. Ther. Adv. Chronic Dis. 2018, 9, 227–240.
3. Sève, P.; Pacheco, Y.; Durupt, F.; Jamilloux, Y.; Gerfaud-Valentin, M.; Isaac, S.; Boussel, L.; Calender, A.; Androdias, G.; Valeyre, D.; El Jammal, T. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. Cells 2021, 10, 766

Aproximadamente el 10 al 15% de los pacientes presentan síntomas específicos de compromiso otolaringológico, como afectación laríngea (0.5–1.4%), de las glándulas salivales mayores como los síndromes de Heerfordt y Mikulicz (5-10%) y de nariz y senos paranasales (1-4%).

Mientras que el compromiso de glándulas salivales mayores, por lo general presenta un curso benigno, la sarcoidosis laríngea y sinonasal son generalmente formas más graves. En general presentan obstrucción nasal (90%), rinorrea (70%), anosmia (70%), rinitis (55%), epistaxis (30%) y dolor facial (20%).

Según la presentación clínica, se puede identificar cuatro subtipos de sarcoidosis sinonasal: atrófica, hipertrófica, destructiva y aquella asociada con agrandamiento nasal. La sarcoidosis laríngea compromete por lo general la supraglotis y no afecta las cuerdas vocales.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la presencia de 3 criterios: la clínica consistente y adecuada, la demostración de la presencia de granulomas no caseificantes en una o más muestras de tejido y la exclusión de otras causas de inflamación granulomatosa.

De todos modos, ciertos elementos clínicos son considerados como altamente específicos de la enfermedad como el lupus pernio y el síndrome de Heerfordt.

En pacientes con sospecha de sarcoidosis con adenomegalias hiliares o mediastínicas se prefiere la biopsia ganglionar endoscópica guiada por EBUS a la mediastinoscopia. También es de utilidad la biopsia de glándula salival menor y el PET-TC.