

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE MEDICINA

Carrera de Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Sede: Hospital Dalmacio Vélez Sarsfield

Directora: Dra. Ana Marta Koatz

Subdirector: Dr. Luis Daniel Berrutti

Monografía:

SARCOIDOSIS Y SU EMERGENTE

PULMONAR: LA TOS

ALUMNO: DR. Víctor Hugo Pinilla

Año 2012

CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
FUNDAMENTOS	¡Error! Marcador no definido.
RESÚMEN	4
OBJETIVO	1
SUSTENTO EPIDEMIOLÓGICO.	5
SUSTENTO ETIOPATOGENÉTICO.....	¡Error!
Marcador no definido.	
FASES HISTO-PATOLÓGICAS.....	7
FORMACIÓN DEL GRANULOMA SARCOIDAL.....	8
GESTA Y DESARROLLO DE LA FIBROSIS SARCOIDAL.....	10
ROL DE LOS MECANISMOS INMUNOLÓGICOS.....	12
REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN SARCOIDAL.....	13
METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA.....	¡Error! Marcador no definido.0
DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES.....	¡Error! Marcador no definido.0
SUSTENTO RADIOLÓGICO	¡Error! Marcador no definido.0
TOMOGRAFÍA COMPUTADA	243
CENTELLOGRAFÍA.....	265
CLÍNICA.....	265
PULMONAR.....	¡Error! Marcador no definido.5
ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA FATIGA.....	26
PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.....	28
LAVADO BRONCOALVEOLAR (BAL).....	¡Error! Marcador no definido.
LABORATORIO.....	32
BIOPSIA	33
COMPLICACIONES DE LA SARCOIDOSIS INTRATORÁCICA.....	34
SARCOIDOSIS EXTRAPULMONAR.....	38
SARCOIDOSIS EN PEDIATRÍA.....	40
CURSO EVOLUTIVO Y PRONÓSTICO.....	¡Error! Marcador no definido.
SUSTENTO TERAPÉUTICO	441

CONCLUSIONES	485
BIBLIOGRAFIA	496

INTRODUCCIÓN FUNDAMENTOS

Definición:

La etimología de la palabra deriva de las griegas "Sark" y "oid", que significa "condición carnosa". Estas lesiones son granulomas caseificantes, el sello distintivo de la sarcoidosis.

Historia:

El término sarcoidosis, también conocido como Morbus Besnier-Boeck, fue acuñado por el dermatólogo noruego César Boeck en 1899 para describir las características clínicas de ésta enfermedad granulomatosa, haciéndose acreedor hacia el año 1910 como su descubridor.

Años más tarde, en 1917, Shaumann, fue quien amplió el concepto de "*local a sistémico*" cuando describió el gran compromiso pulmonar que involucraba el 90 %, sumado al deterioro funcional respiratorio progresivo estimado cerca del 30 %, exponiendo además que participaban otros órganos y sistemas extrapulmonares como el tejido óseo, el linfático, provocando hepatoesplenía, entre otros, que cuando esto sucede, se la asoció dicho proceso con una mayor tasa de morbilidad y mortalidad.

Una revisión de la literatura reflejó que hacia el año 1976 ya contaban con una definición, y a posteriori en el congreso mundial de Kioto por el año 1991, en una versión actualizada de la misma, manifestaron lo siguiente: "*La sarcoidosis es un trastorno multisistémico de causa desconocida*" que afecta comúnmente a los adultos jóvenes y de mediana edad, pero veremos también que involucra a la edad pediátrica.

Fue para entonces, que hicieron incapié en las complicaciones fuera del pulmón, tanto la ocular y como en piel, aparte de la clásica linfadenopatía hiliar bilateral, con infiltración pulmonar. Respecto a ésta última localización, acorde a la extensión e intensidad de la inflamación alveolar (*alveolitis*), a su vez, su presentación será subclínica o bien con tos, siendo ésta, uno de los pilares clínico-diagnóstico, que llevará al paciente a la consulta con el médico. Si la tos evoluciona hacia la cronicidad, el profesional que asiste a dicho enfermo jugará un rol crítico, al valorar la tos, y en saber discriminar su origen.

En virtud de lo expuesto, una serie de ideas logran puntualizarse; El médico de atención primaria o el especialista, con que parámetro cuenta para definir a la tos crónica como tal? y cuando hay una multiplicidad etiológica de la misma, como se la distingue de un enemigo oculto como la sarcoidosis?

Para salvar éste dilema, sociedades científicas europeas, a través de sus referentes, elaboraron guías de valoración para la tos, mencionando entre sus autores, a Morice et al (ERS; guidelines on the assesment of cough) quien refiere a la tos crónica, como aquella que perdura por más 3 semanas, para otros, como Shields et al (BTS, guidelines on the assesment of cough), definió a dicha entidad como aquella que perdura arriba de 8 semanas. En el año 2006, Chang AB, publicó en la revista Chest, un algoritmo Diagnóstico para evaluar la tos crónica, e hizo referencia a una serie de pasos por el que por un camino u otro, culmina con la etiología.

Debút de la enfermedad-Curso y Pronóstico:

La literatura científica describe la forma en que puede hacer su aparición la enfermedad. Las presentaciones de carácter agudo, con linfadenopatía hiliar bilateral asintomática o eritema nudoso son predictores de un proceso que llega a ser autolimitado. En forma antagónica, el comienzo solapado, e insidioso con compromiso extrapulmonar múltiple, va camino a una fibrosis pulmonar progresiva y/o de otros órganos.

Abordaje Médico:

Por el impacto predominante en el pulmón y los ganglios linfáticos torácicos de la sarcoidosis, la pesquisa diagnóstica y terapéutica la canalizó históricamente el neumonólogo, quien a través del trabajo con un equipo multidisciplinario, estableció que los hallazgos clínico-radiológicos, están respaldados por pruebas histológicas de granulomas epitelioides celulares caseificantes.

RESÚMEN

Según la descripción de los diferentes autores, señalan que la progresión de la enfermedad, va acompañada con el deterioro funcional del pulmón, y que éste estado, sería el que vincularía la intensa alveolitis con el tratamiento recibido por el paciente, de aquel que no lo recibió.

Los mediadores inflamatorios en la sarcoidosis juegan un rol crítico, como las quimiocinas y citoquinas, quienes actuarían como agentes cruciales en la función celular y en la comunicación entre célula a célula, con el fin de influir en muchas de las propiedades fisiológicas de las células inmunocompetentes, entre las que se incluyen, la proliferación, diferenciación, activación y quimiotaxis, de hecho está bien establecido, que la liberación de la cascada de proteínas de señalización, van a orquestrar el tráfico de células inmunes en las interacciones extracelulares durante proceso inflamatorio de ésta enfermedad.

A nivel de los vasos pulmonares, dicha zona va a estar invadida, por la llegada de las citocinas, que regularan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y alrededor del sitio de inflamación mediante la combinación con los receptores específicos sobre las células vecinas.

Éste escenario, favorece la entrada y la activación de las células Thelper tipo1 (Th₁), modulando la supervivencia local y la proliferación de diferentes tipos de células inmunes, incluyendo macrófagos, éstos que a su vez, por su parte, van a liberar citocinas pro-inflamatorias.

Como resultado, éstas citoquinas pro-inflamatorias con funciones biológicas destructivas, sientan las bases para el desarrollo de la remodelación irreversible del tejido pulmonar, la evolución hacia formación de granuloma pulmonar, y en algunos individuos, el desarrollo de fibrosis.

Las características inmunológicas que frecuentemente se observan en ésta entidad, se pueden ver reflejadas también en la piel, tales como la depresión de la hipersensibilidad retardada cutánea y a nivel inmunohistoquímico, el aumento de la relación CD4/CD8 en el sitio de participación. También puede ser detectable los complejos inmunes circulantes junto con signos de hiperactividad de células B.

OBJETIVO

El lei motiv, es jerarquizar la tos, como emergente clave, en el contexto clínico de la sarcoidosis, o el centinela que anuncia algo subyacente de mayor gravedad, siendo muchas veces subestimado, por ende subdiagnosticado, y como tal subtratado, sin proximidad a su origen.

Si dentro de los planteos etiológicos que debe considerar el médico, está la sarcoidosis, es menester conocer el estadio en que se halla, para realizar el abordaje acorde al mismo, haciendo que la oportunidad diagnóstica sea lo más precoz posible, para ello cobrarán trascendencia dos factores: uno de ellos es, el motivo de consulta, la tos, y el otro, es el tiempo que dedicaran a evaluarla. Su relevancia radica por la universalidad, lo cotidiano y lo frecuente de la tos en la consulta diaria, que lleva al paciente a pedir ayuda a un profesional, éste por su parte va a decidir una conducta diagnóstica y/o terapéutica que se acerque, enmascare o escape al riguroso screening de pesquisa y resolución.

La exhaustiva anamnesis y examen físico fue, es y será, el sendero que guiará a la meta propuesta, pero ese motivo conductor, requiere de un aliado imprescindible como es el tiempo que se le dedica al paciente, más aún para examinarlo, escucharlo, preguntarle, hablarle, y sobre todo para contenerlo de algo que lo agobia y le quita el sueño.

2.- SUSTENTO EPIDEMIOLÓGICO.

Esta enfermedad granulomatosa multisistémica, tiene en su haber una larga y distinguida historia clínica que se extiende por todos los continentes cubriendo los últimos 150 años.

Desde la década de 1950, a la fecha, ha habido un rápido progreso en la comprensión clínica, radiológica, los aspectos fisiológicos, bioquímicos e inmunológicos del proceso granulomatoso.

La enfermedad se presenta en todo el mundo, afectando a ambos sexos y todas las razas y edades.

La incidencia y prevalencia han sido ampliamente estudiado, pero las dificultades surgen cuando se desea comprobar el alcance de la sarcoidosis en forma real en una comunidad por cuanto en la revisión de la literatura, surgen notorias diferencias en los trabajos de investigación, cuya variabilidad se refleja en:

1°) Por las descripciones de ésta enfermedad, ya que varían mucho entre las distintas poblaciones en el mundo, y generalmente se basan en datos sin normatización en los diferentes estudios de los criterios diagnósticos.

2°) La diversidad en la presentación clínica de ésta patología, haciendo por ejemplo que pueda debutar a cualquier edad, siendo la preadolescencia, sin predilección de sexo, donde juega la incidencia de éste grupo etáreo, mientras que en la adultez el sexo femenino es el más frecuente.

Para los países escandinavos la edad de incidencia oscila entre los 20-40 años con predominio de la raza blanca, sobre todo en áreas rurales, y en climas templados.

En USA, prevalece en el región sudeste, en los de raza negra, y se planteó un vínculo genético a través del HLA-BW15, que lo hace 6 veces más frecuente.

En Japón someten a niños en edad escolar a un control radiográfico de tórax anual, llegando a detectar con éste peculiar screening, una gran cantidad de casos que se mostraban asintomáticos.

La enfermedad, sintomáticos en el 90% de los pacientes, tiene su principal target en el pulmón o en los ganglios linfáticos intratorácicos, que durante el proceso se volverá clínicamente evidente y hasta un 30% tendrá remisión espontánea. Aún así, sin embargo, un gran porcentaje de individuos con ésta afección, no tienen manifestación clínica.

En USA, un cohorte histórico realizado en un millón de reclutas de la marina, fueron examinados con radiografías de tórax, hallaron que el número detectado con sarcoidosis, fue de 134 casos, de los cuales, 48 de ellos, o sea el 5%, estaban asintomáticos al momento del examen.

3°) Se observó que, aquellos estudios de cohortes realizados en poblaciones seleccionadas, por ejemplo, frente a los programas de cribado radiográfico, o cuando en un hospital de tercer nivel se efectuaron revisiones retrospectivas con histopatología de sarcoidosis probada, se concluyó, que basándose en esa comunidad, como resultado del sesgo de selección, las pruebas diagnósticas carecen de sensibilidad y especificidad para detectar la enfermedad, ya que refleja la falta de reconocimiento, el diagnóstico erróneo de la enfermedad, y la ausencia de investigación epidemiológica propiamente dicha de la causa.

Uno de dichos estudios, llamado (ACCESS), fue el de control etiológico de la sarcoidosis, que atrajo la atención de muchos investigadores.

Para ello se presentaron 19 estudios diferentes, en el que la prevalencia variaba entre 0,03 a 640 por cada 100.000. Esa variabilidad en la prevalencia, resulta por no contar con una normatización en los criterios diagnósticos, la carencia de pruebas con sensibilidad y especificidad para ésta patología.

Un gran porcentaje de los individuos afectados nunca manifestaron la enfermedad clínica. Pero aquellos que evolucionaron hacia la cronicidad, lo hicieron con un deterioro de la función pulmonar estimado entre el 10-30%.

Las tasas de mortalidad que han sido reportados, oscilarían entre el 1-6%.

Los recientes avances en la geno-tipificación molecular, se espera que ayuden a definir en el futuro, los factores genéticos que predisponen a la sarcoidosis, y a la variabilidad en el fenotipo de la misma.

Con los estudios que relacionan a las posibles causas medioambientales, ocupacionales y genéticas como factores de riesgo, los hallazgos son prometedores.

3.- SUSTENTO ETIO-PATOGÉNICO

Las causas de la sarcoidosis siguen siendo desconocidas hasta el presente.

Abordando algunas de las razones, de la ignorancia colectiva, para analizar las pistas que pueden derivar del pasado, la literatura de investigación, en una revisión de las fortalezas y debilidades de los candidatos actuales, sus posturas, incluidas la hipótesis de los microorganismos, a fin de proponer un marco conceptual para llegar a la causalidad, nos permite acercarnos al conocimiento con un creciente número de estudios que apoyan un posible papel de los agentes biológicos en la patogénesis de la sarcoidosis, esta revisión examina críticamente el acervo probatorio hacia el objetivo de hacer comentarios, como éste, en el que algún día parecerá pintoresco y anticuado. Desde el pasado hasta el presente, el origen, sigue siendo desconocido.

Se le atribuye una respuesta a factores del huésped y medioambientales por lo

que se barajan hipótesis tales como el:

1º) Rol Inmunológico:

Cuya disfunción del huésped se manifiesta a través de:

- I.- Hipergammaglobulinemia.
- II.- Ausencia de respuesta a la prueba de la tuberculina.
- III.- Rta. Inmune con alveolitis intensa.

2º) Rol Medioambiental:

Para su forma aguda como eritema nudoso.

3º) Rol del Estímulo Antigénico:

Aportado por agentes virales o bacterianos ingresando por vía inhalatoria, ya que pulmones y ganglios linfáticos torácicos son los más impactados.

4º) Rol Genético :

Los pacientes sintomáticos pertenecen preferentemente al HLA-B7; los B8 tienen una incidencia mayor de eritema nudoso y/o artritis con mayor tendencia a la resolución espontánea.

Fases Histo-Patológicas:

La literatura científica, a fin de orientar paso a paso los cambios histopatológicos que va experimentando la enfermedad, por el territorio infiltrado, describió ésta patología en diferentes fases.

Pasando a exponer la que da inicio a ésta entidad, en el que su protagonista clave es el *Macrófago*, quien al ser estimulado por el *Interferón*, se transformaría en *Célula Epitelioide* y ésta, por fusión, conformaría las *Células Gigantes* dando inicio a la segunda fase, llamada granulomatosa.

La descripción histológica del núcleo de cada granuloma lo constituyen células epiteloideas periféricas. Por su parte éstas células epiteloideas van a dar origen a las células de Langhans, que se van a disponer en forma central, cuyas características histológicas son, de poseer varios núcleos, tienen un citoplasma eosinofílico con inclusiones, llamadas cuerpos asteroides y partículas de tipo aguja refringentes que forman el núcleo donde se depositan una matriz proteica, hierro y sales de calcio formando los cuerpos de Schaumann.

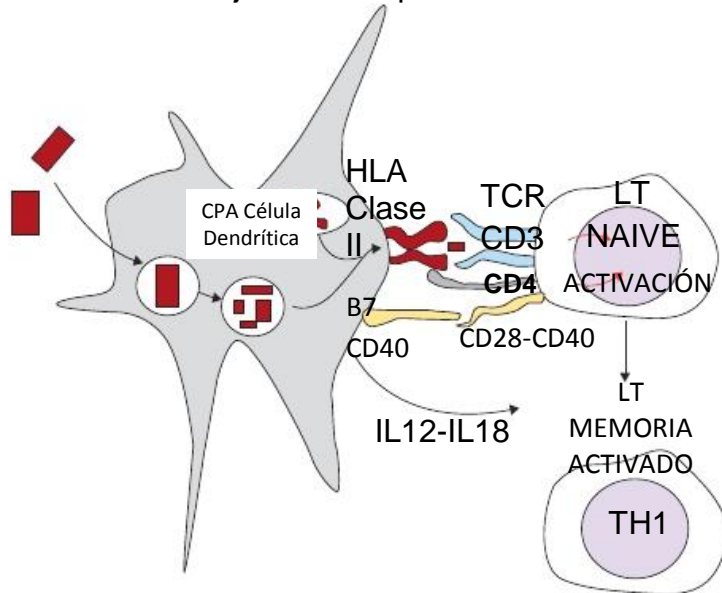
Otra característica del granuloma, es que tanto las células epiteloideas como las de Langhans se encuentran rodeadas de células linfocíticas y fibroblásticas.

Posterior a ésta fase granulomatosa, la siguiente en el curso evolutivo de la sarcoidosis es la fase fibrosa, el macrófago secretaría el Factor de Crecimiento

CÉLULAS T	
*La infiltración de CD4+ muestran un perfil de citoquinas Th ₁ , con un aumento marcado en CD4: CD8 en los sitios de actividad de la enfermedad.	
*La expansión de células T llevan a un repertorio TCR V α y V β restringido en los tejidos involucrados.	
*Este patrón es consistente con TCR Oligoclonal.	
*El aumento de expresión de los miembros de superfamilias de receptores del TNF α y moléculas que regula la supervivencia celular y la muerte de las células T sarcoide.	
*Esto sugiere que la desregulación de las células T de los mecanismos de apoptosis puede explicar la ausencia de apoptosis en el granuloma y la persistencia de la inflamación.	
*Se observó un incremento en la expresión de receptores de quimioquinas implicadas en el reclutamiento de las células Th ₁ activadas (CXCR3, CCR6, CXCR6).	7

Tabla 1. - Características Inmunológicas en la Sarcoidosis

Células Th: T-helper; V: región variable; TCR: receptor de células T; TNF: factor de necrosis tumoral; CXCR: quimioquinas CXC receptor; CCR: receptor de quimioquinas CC; IL: interleucina; GM-CSF: granulocitos y macrófagos estimulante de colonias factor; CCL: ligando de quimioquinas CC; CXCL: CXC quimioquinas ligando; TGF: factor de crecimiento transformante; PDGF: Ddo. de plaquetas factor de crecimiento, IGF-I: insulina-como factor-I de crecimiento. Fibroblástico dejando su impronta fibrosa.



Por su parte el pulmón elabora una hormona, que deriva del 25hidroxicalciferol, para que éste estadío siga su camino, el 1-25 dihidroxicolecalciferol, establece un mecanismo de feed-back negativo, al ejercer efectos inhibitorios sobre el IFN γ y la IL-2.

Los granulomas pueden asentar en cualquier órgano, asociados con variados síntomas dependiendo de la localización de aquellos.

Los citados granulomas van a generar focos de carácter microscópico de la enfermedad pero pueden fusionarse pasando a formar masas de 3 o 4 cm en el tipo llamado sarcoidosis nodular.

En sus inicios, los granulomas se encuentran a nivel pulmonar, tomando aquí el tejido peribroncovascular, los septos interlobulillares, el intersticio pleural, pues se relaciona con los canales linfáticos y el intersticio parenquimatoso con menor frecuencia. Otros de los involucrados en sus comienzos son, el sistema reticuloendotelial, luego úvea, las glándulas salivales, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, músculo esquelético y sinovial.

Cuando la enfermedad da paso a la cronicidad, se extiende a huesos y piel.

Ante el avance y la extensión de la enfermedad con el compromiso parenquimatoso es frecuente observar un cuadro de vasculitis granulomatosa por invasión en las capas media e íntima de los vasos sanguíneos de granulomas, sin producir trombosis porque no lesionan la capa íntima.

La infiltración en el árbol bronquial hace foco en la mucosa de las vías aéreas, disponiéndose los granulomas en "parches" entre pulmón normal.

El camino frecuente del granuloma es la resolución espontánea.

Su evolución hacia la cronicidad y la fibrosis progresiva se anuncia cuando los fibroblastos forman láminas concéntricas ubicándose en la periferia del

granuloma dejando una cicatriz fibrosa residual. La descripción citada, los síntomas asociados, la distribución y el curso evolutivo permite discernir entre otras enfermedades en las que también el granuloma es protagonista como la micosis, la alveolitis alérgica extrínseca, neoplasias, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, lepra, beriliosis entre las neumoconiosis, mycobacterias, cirrosis biliar primaria, entre otras.

Génesis del Granuloma Sarcoidal:

Cumpliendo el rol de efectores en la formación del granuloma, sus representantes más destacados son:

- I. El macrófago alveolar.
- II. El linfocito T.
- III. El monocito, otra célula mononuclear.

La hipótesis que cobra más fuerza, es la asociación del macrófago con el antígeno y posterior activación del linfocito T por la secreción de IL-1.

Cuando los Linfocitos T son activados, comienzan a desplegar acciones como:

a) Liberar sustancias como la IL-2, (ésta, quien por su parte, también participa en la replicación del linfocito T), el factor quimiotáctico de monocitos, y el factor inhibidor de la migración monocitaria.

b) Estimular a los linfocitos B, quienes éstos por su parte responderían con secreción de gammaglobulina policlonal.

Los linfáticos llevan éste proceso a los ganglios hiliares y mediastínicos como nexos hacia otros lugares.

Por la diseminación hematógena se afectan los órganos extratorácicos.

Como interactúan en el granuloma los macrófagos y células T en la sarcoidosis:

El núcleo central del granuloma sarcoide típico, se compone de un número de monocitos y macrófagos que se encuentran en diversos estados de diferenciación y activación, así como también de células epitelioides y células gigantes multinucleadas.

El desarrollo de la estructura central del granuloma, lo favorece la acción de quimiotácticos y de factores de activación para leucocitos, capaces del reclutamiento de monocitos de la sangre con el medio local, y que activamente se secretan en los tejidos afectados por la sarcoidosis.

Los datos histopatológicos han demostrado la presencia de macrófagos y de aquellos derivados de la interdigitación de Células Presentadoras de Antígeno (APC) en el área de células T profesionales.

La interacción entre la célula T y el Macrófago, se destacó junto a otras moléculas co-estimuladoras que podemos mencionar tales como:

- a) Las CD80 y CD86, los miembros de la familia B7;
- b) Las CD40 y CD27, de la superfamilia de receptores TNF;
- c) La CD5 co-ligando CD72.

Todas ellas son las que van a incentivar esa relación de la célula T y el macrófago para que su vínculo se lleve a cabo. Cuando esto sucede, en un componente mayor del granuloma, éste ensamble va a tener la capacidad de: 1) Sintetizar una matriz de citoquinas y 2) Mantener las características de APC. Las moléculas expresadas por los macrófagos van a intervenir en la activación de células T y su proliferación, incluyendo CD80 y CD86, CD40 y CD72.

Además, se ha encontrado en pacientes con sarcoidosis, que subpoblaciones de las células dendríticas sanguíneas maduras pueden migrar hacia los tejidos afectados, ayudando así a su formación en el núcleo central de los granulomas. Mediante estudios inmunohistoquímicos y técnicas de hibridación in situ, fue investigado recientemente la expresión de genes de citoquinas en la linfa de los nodos sarcoides. Estos hallazgos sugieren que el desarrollo del granuloma nuevo, es debido a moléculas con propiedades quimiotácticas que cooperan para atraer monocitos y linfocitos en la zona perivascular de los focos de inflamación, que se expresarán dentro del granuloma entre las que señalan: 1) IL-1b; 2) IFN γ ; 3) CXCL16; 4) CXCL10; 5) CCL20 y 6) CCL5, moléculas que representan la acumulación de las células inmunocompetentes, mientras que las células que contienen TNF α , IL-1a, IL-6 y IL-2 ARNm se encuentran dispersos y distribuidos al azar.

Lo esencial para el montaje del granuloma, es la liberación de IFN γ por las células CD4 donde se llegó a inferir que no fue posible inducir la formación de granuloma cuando el gen de IFN γ se ha interrumpido en base a las investigaciones realizadas en ratones.

El núcleo central macrofágico del granuloma sarcoides, quien va a rodearse por la migración y acumulación de los linfocitos T, se verá favorecida por las células epitelioides que llevarían las quimiocinas CXCL10 y CXCL16, y macrófagos CD68+, quienes se ubicarán dentro de las áreas granulomatosas, con una función activa, que van a interactuar con receptores específicos expresados en las células TH₁ como las CXCR6 y CXCR3.

Como se Gesta y Desarrolla la Fibrosis. Interacciones Celular y Molecular:

El inicio del proceso se expresa como una alveolitis, mostrando así, su impacto local en el parénquima pulmonar en un período incipiente, en el que median los linfocitos Th₁, siendo éste donde hay reversibilidad, con resolución espontánea del granuloma sarcoides en el 60% de los pacientes aproximadamente, dando un curso generalmente autolimitante de la enfermedad.

A medida que la alveolitis va disminuyendo, y a su vez, prolifera la formación de granulomas sarcoides en su desarrollo, marcaría la segunda etapa, de los cuales, dependerá la evolución de la enfermedad.

El granuloma tiene como objetivo limitar la difusión de la enfermedad, por la incitación de agentes en las reacciones de hipersensibilidad, es de esperar entonces que, una vez que los factores etiológicos son aislados, la respuesta inflamatoria se borrará espontáneamente. Pero esto no es lo que acontece, en la sarcoidosis refractaria.

Con la progresión de la enfermedad, en pacientes que no se recuperan, la alteración en la arquitectura normal del parénquima pulmonar, que siguen a una respuesta inmune Th₁, es llevado a cambios fibróticos, como consecuencia de lesiones locales descritas en:

- a) La disrupción de la membrana basal epitelial.
- b) La alteración de la permeabilidad epitelial.

Éstas, van a ser generadas por la sobreproducción de los radicales de anión superóxido, oxígeno y proteasas en cuyo proceso su modulación va a ser comandada por los macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos, que mostraran un desarrollo masivo de granulomas.

Acorde a la función de las células polimorfonucleares en el daño pulmonar, el hallazgo en el líquido de BAL de un aumento en el número de neutrófilos, se ha

correlacionado con un curso más grave del proceso sarcoide, acorde a la función de éstas células en el daño pulmonar.

Cabe señalar que contribuyen con dicha fibrosis, la liberación de un numerosas moléculas, incluyendo: a) El Factor de Crecimiento Transformante ($TGF\beta$ y la familia de TGF; b) Citoquinas relacionadas; c) Factor de crecimiento derivado de plaquetas similar a insulina; d) Factor de crecimiento I; e) Los Macrófagos.

También es dable en las células del granuloma, que coadyuven a la lesión y los consiguientes procesos de reparación, la expresión de la forma inducible de la sintetasa de óxido nítrico y la producción de óxido nítrico, junto con una serie de moléculas entre las que se incluyen: a) IL-1; b) IL-6; c) $IFN\gamma$; d) $TNF\alpha$; e) GM-CSF; f) la IgG, más las citoquinas que son derivados macrofágicos, son quienes van a sobreexpresar complejos inmunes, teniendo como misión, regular positivamente a la enzima sintetizadora del óxido nítrico y su consiguiente producción en los sitios de formación de éstos granulomas.

Las células inflamatorias sarcoideas, también se describió, que son capaces de entrar en la fase G1 del ciclo de crecimiento, de fibroblastos primarios y por lo tanto llegar a proliferar.

En términos generales, es menester para el proceso fibrótico, el reclutamiento de fibroblastos y el subsiguiente aumento producción de macromoléculas de la matriz siendo cruciales para que crezcan los fibroblastos la cooperación de: a) La familia TGF y b) El depósito de fibrillas de colágeno.

Entonces, para ahondar en el desarrollo de fibrosis, los principales factores que contribuyen para ello son:

1) La migración de los fibroblastos.

2) Las células epiteliales desde el intersticio a los espacios alveolares con sus interacciones adhesivas por parte de los fibroblastos y la matriz circundante intersticial.

En el pulmón sarcoide, el proceso migratorio de fibroblastos, refleja, la liberación local de una variedad de moléculas, que actuarían como factores quimiotácticos para éstos fibroblastos, entre ellos a:

I) Las quimioquinas; II) Los productos de coagulación; III) La cascada fibrinolítica; IV) Las proteínas de la matriz (péptidos de colágeno, laminina, fibronectina y así como también V) Los péptidos derivados de elastina), son producidos en forma activa la mayoría.

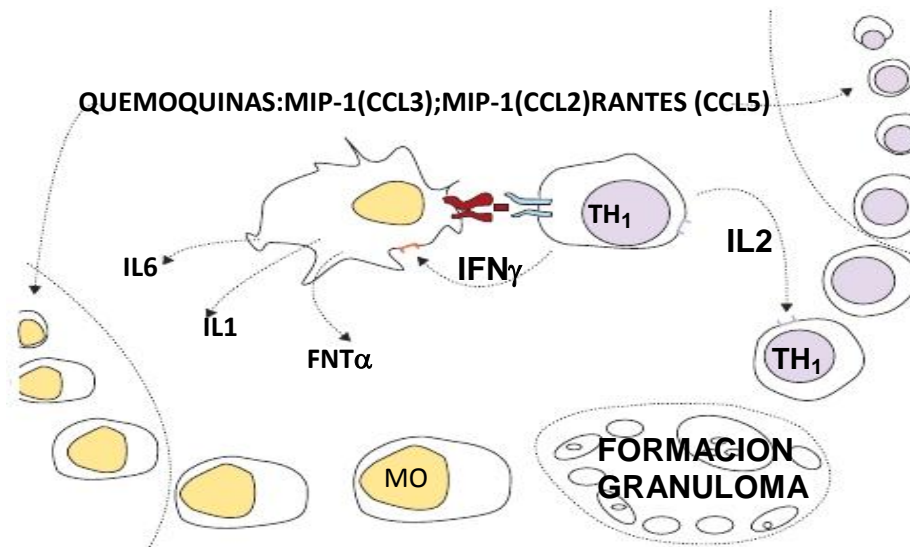
En efecto, en los pacientes con fibrosis pulmonar, un aumento en la proporción de fibroblastos aislados, demuestran la capacidad de crecimiento inesperado y una mayor tasa de división celular de fibroblastos aislados de pulmón normal. Además, muestran activamente una mayor capacidad migratoria.

De éste juego e interrelaciones da lugar al incremento de anticuerpos específicos como los antinucleares, anticuerpos séricos para Mycoplasma, virus y la presencia de inmunocomplejos circulantes como así también al factor reumatoideo positivo, mostrándose como hallazgos serológicos.

Figura 2.- La 2° fase de la patogenia de la sarcoidosis se caracteriza por la formación de granulomas por antígeno en curso presentación por los macrófagos del pulmón a T-helper de tipo 1 (Th1) células efectoras. Debido a la producción organizada de acogida quimiocinas y citocinas por parte de estas células, no se coordina reclutamiento proliferación, la migración, la retención y locales de las células, especialmente los Linfocitos T y Monocitos / Macrófagos

(MO). Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) se cree que ser una citoquina clave en la organización especial de las células en el granuloma CCL: ligando de quimocinas CC; IFN: Interferon, IL: interleucina; MCP: Proteína quimiotáctica de monocitos

MIP: la proteína inflamatoria de macrófagos.



Rol de los Mecanismos Inmunológicos e Interacciones en la Sarcoidosis Homeostasis, Regulación, Expansión, Infiltración, Reclutamiento y Apoptosis:

La homeostasis celular se establece cuando la acción de células T está estrictamente controlada por factores solubles y receptores de membrana que activan los procesos de proliferación y apoptosis. Desde la década de 1980, se ha conocido que la proliferación in situ de Th₁, representa un mecanismo responsable para la acumulación de CD4 en el tejido inflamado sarcoidal.

En ésta enfermedad, las poblaciones linfocitarias están compartimentadas tanto en los espacios aéreos a nivel pulmonar como en su intersticio. En contraste con el parénquima pulmonar sano, que normalmente contiene sólo unos pocos elementos linfoides. Según un relevamiento en pacientes con enfermedad pulmonar activa se obtuvo del fluido del lavado broncoalveolar un número estimado equivalente de 256106 células T, interpretando que tal hallazgo es, como una respuesta a un antígeno exógeno o endógeno desconocido.

En todos los tejidos afectados por el proceso inmuno-inflamatorio sarcoidal, también se puede observar elementos celulares con una marcada acumulación de linfocitos T CD4+, y células T CD45RO entre otras, que co-expresan receptores de células T (TCR), con una producción principalmente de IFN γ o IL-2, perteneciendo así, al subconjunto de la célula Thelper tipo 1 (Th₁).

Cuando el tejido está infiltrado por células inflamatorias Th₁ en una cantidad significativa, signos clínicos de actividad de la enfermedad, comienzan a aparecer, y son detectados por el individuo, por ejemplo, como disnea, cuando está involucrado el tracto respiratorio.

Serían los antígenos quienes desencadenarían el desarrollo de las lesiones granulomatosas, ya que favorecería la acumulación progresiva y la activación

de un número limitado de clones TH₁, mostrando una, entre las variadas hipótesis de los investigadores, que se postulan entre ellas. En los sitios donde la enfermedad es activa, se observó que las células T van a derivar expandidas in vivo, selectivamente de clones de células T, teniendo como característica de ser oligoclonales, apoyando entonces, la hipótesis de un patrón TCR oligoclonal. La citada expansión celular T posee características como: una región variable limitada (V) y el repertorio células T (TCR) al receptor Vβ variable, éste último subsets prospera hacia un incremento selectivo cuando es estimulado por la IL-2, con secuenciación de la zona de unión.

En la búsqueda de tales mecanismos, investigadores, trataron de explicar como uno de ellos, al uso limitado del repertorio de los receptores de células T (TCR), que estaría dado por el antígeno, dado que accionarían una expansión oligoclonal de las células T, utilizando tanto regiones Vα como Vβ.

En éste fenómeno expansional, la liberación de citoquinas, desempeñaría un papel in situ probablemente.

La inflamación crónica, el desarrollo y mantenimiento de los granulomas, la resistencia a la apoptosis, por parte de los linfocitos T sarcoideos, exhiben el mecanismo intrínseco de éste proceso, contribuyendo a la acumulación de células inflamatorias en los pulmones, descritos en trabajos de investigación.

Postulan algunos autores que cuando la enfermedad es progresiva, hay una transmisión de señal de muerte celular por parte de receptores o moduladores de células T apoptóticas, sugiriendo que puede tener efectos no deseados.

La persistencia y progresión de los eventos inflamatorios, en aquellos pacientes con sarcoidosis crónica, los brinda el Factor de Necrosis Tumoral (TNFα) quien proporciona la modulación en las actividades de las células T sarcoide, tomando un rol protagónico en los sitios de inflamación, junto con el IFNγ en caso de la sobreexpresión crónica de ambos.

El montaje para que se generen nuevas estructuras granulomatosas, se las vincula con el reclutamiento crónico de células inflamatorias y con la alteración del equilibrio del receptor TNF y su ligando.

Pero éste reclutamiento de células Th₁, se pudo observar en modelos animales, que depende de una combinación de la genética, de factores ambientales, la exposición previa y alteraciones locales de la inmunocompetencia, dados a expensas del TNFα para su posterior ensamble con el granuloma, como así también, puede influenciar o no, en los mecanismos de control apoptóticos dentro de la estructura granulomatosa.

Como se regula la inflamación sarcoidal por células T. Papel de la Apoptosis:

La persistencia de la inflamación en el pulmón sarcoidal, y la ausencia de apoptosis en éste granuloma, para algunos investigadores, estaría dada por la sobreexpresión en los niveles de p21 (Waf₁) quien mediaría el efecto anti-apoptótico, ya que se descubrió que la regulación maestra del destino celular, tanto en la supervivencia como la muerte, estaría a cargo del mencionado p21, miembro de la familia Cip / Kip. La supresión del mecanismo apoptótico, se observó in vitro, que es conducido por el IFN quien actúa sobre los macrófagos, activándolos o adhiriéndolos a la matriz extracelular.

La expansión del antígeno se limita cuando las células T generan un estímulo crónico, esto lleva a que se expresen altos niveles del sistema Fas/ Fas ligando

y con éste incremento llegan a poner freno al crecimiento antigénico, y las células T reactivas a posteriori de la unión con su ligando específico FASL, perteneciente a las superfamilias del TNF ligando. En el suero de éstos pacientes sarcoidóticos, se detecta la forma soluble del FasL en el lavado broncoalveolar que se encuentra asociada con la Down-Regulation de la citotoxicidad y una mayor expresión de moléculas de Fas en ésta patología, pero no se manifiesta en ausencia de enfermedad, ni en las subpoblaciones de las células T en sujetos normales.

El papel de los oncogenes y la apoptosis en el granuloma sarcoidal:

Como inhibidores apoptóticos, de las células T, son señalados los oncogenes por algunos autores, con función tanto agonistas como antagonistas.

Para proteger a las células linfoides de la apoptosis, están los miembros de la familia BCL-2, y el gen de codificación de Bcl-2-como 1(Bcl-2L), en ésta lucha de supervivencia y muerte programada, quienes jugarían un rol trascendental al sobreexpresar sus niveles, merced al retiro de la IL-2, y del factor de crecimiento. Por ello, cuando los genes que codifican la proteína apoptótica BAD, Bcl-2 asociado a la proteína X BH3-agonista, van a interactuar en el dominio de muerte, llamado BID, el ingreso de señales del receptor de citoquinas va a ser anulado, de ésta forma induce la apoptosis tanto del BCL2 como la del Fas, cuya expresión va a estar dada por los linfocitos T, que circunscriben las lesiones granulomatosas de los pacientes con sarcoidosis.

En los pulmones con enfermedad activa, está aumentada la presencia de LT reguladores (Treg.), definidos como los linfocitos CD4+, CD25+ (brillante), que favorecerán el proceso de Down-Regulation de células mediada por la respuesta inmune.

Modulación Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) , Interferon gamma (IFN γ) en el tejido inflamado

En los pacientes crónicos, la persistencia y progresión de los eventos inflamatorios lo brinda la sobreexpresión de los niveles de TNF α e IFN γ

En los sitios de inflamación, cobra un rol protagónico, la modulación por parte del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) sobre las actividades de las células T sarcoide. En el tejido inflamado, el Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) proporciona la modulación necesaria, para que las actividades de las células T sarcoide estén reguladas, cobrando un rol protagónico.

Equilibrio TNF α - Reclutamiento linfocitario T Helper 1(Th $_1$) - Formación del granuloma, y clearance antigénico:

El clearance antigénico, y por ende la recuperación de los trastornos granulomatosos, se logra con la presencia del TNF α , según modelos animales.

Con la progresión de la enfermedad, sugiriendo su participación en la agresión, se ha observado en pacientes, que muestran una Up-Regulation del factor nuclear, NF-kappa β y como contrapartida, la falta de Down-Regulation de los inhibidores apoptóticos.

Para mantener el proceso granulomatoso, se van dando una serie de pasos observados por algunos investigadores, como la inhibición de la apoptosis de células T, impidiendo el aclaramiento de las células T activadas, resultando de

una interacción con los fibroblastos, quienes por su parte, liberarían un factor soluble, que regularía el alza en la síntesis de glutatión, por un efecto selectivo sobre el oncogen BclxL quien ayudaría a perpetuar el estadio granulomatoso, con sus altos niveles, al estar privados de citoquinas activadas.

Para que la formación del granuloma tome impulso, es menester la ruptura del equilibrio en el paradigma TH₁/TH₂, que va a orientar la organización del mismo y la progresión de la enfermedad.

Durante la sarcoidosis, aquellas moléculas que van a derivar de las células Th₁ influirán en el patrón de la producción de linfoquinas. En el tejido sarcoidal se observó que la infiltración de células Th₁, favorece el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad típica, y en términos generales, la inhibición de procesos fibrogenéticos.

El factor clave, es el IFN γ quien desencadena todos los procesos inflamatorios en la sarcoidosis, durante el proceso activo de la enfermedad, pudiendo contabilizarse altos niveles en el fluido del BAL.

El IFN γ dentro de sus efectos pleiotrópicos en la producción de citoquinas, genera también un estado de Up-Regulation sobre la expresión de moléculas coestimuladoras en las células accesorias entre las que incluyen CD80 y CD86. Se describen además, efectos antifibróticos, por que inhibe la proliferación de los células endoteliales y la síntesis de colágenos por los fibroblastos.

La perpetuidad de la inflamación y la evitación apoptótica del granuloma, está señalado en diversos trabajos, por la inducción del p21/Waf1 cdk inhibidor (una molécula anti-apoptótica) en el pulmón sarcoide con incremento de los niveles de IFN γ , según lo consideran los diferentes autores.

En el tejido conectivo, la IL-2, va a coordinar la integración tanto de células fibroblásticas como macrofágicas, en una respuesta iniciada por los linfocitos TH₁ en éste proceso. Durante éste proceso, la IL-2, va a actuar liberada en los focos activos, como un factor de crecimiento local y de linfocitos T infiltrantes.

La IL-2, por la afinidad con los fibroblastos y su desempeño en la fibrosis, hay trabajos que señalan que:

1) Conduce a una mayor expresión del gen que codifica la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1/CC.

2) Está implicada en la fibrosis, regulación por medio, en la generación de citoquinas profibrótica y de la matriz, en su relación con las quimioquinas ligando (CCL) 2.

Citoquinas que generan las Células TH₂ en la sarcoidosis:

En ésta enfermedad, las células Th₂ liberan citocinas que cumplen diferentes funciones entre las que se mencionan:

I) La reproducción de múltiples linajes celulares, como la citocina IL-4, que interviene en el proceso de proliferación y también como cofactor colaborador, entre los que están los fibroblastos.

II) Efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores atribuidas a la IL-10 como:

a.- La inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

b.- La producción de quimioquinas.

c.- Bloqueo de respuestas de células T a los antígenos específicos.

d.- Un proceso de Down-Modulation para la resolución espontánea

de la alveolitis por la secreción local de IL-10. Un papel patogénico desarrolla la interacción entre IL-10 e IL-22, atribuida para ambas, a través de un mecanismo intrínseco, en donde por un lado, la baja producción de IL-22 por parte de los macrófagos, un miembro de la familia IFN, y por el otro, la inclusión de la IL-10, se vería involucrado, porque se une a la cadena IL-10R2c con IL-22R1 en su complejo receptor. Según citan algunos autores, se describió un efecto anti-inflamatorio en la sobreproducción de la IL-13, cuya fuente celular de ésta citoquina IL-13 pro-TH₂ son los macrófagos alveolares, porque actuaría sobre la liberación del TNF α en el microambiente que lo rodea en el pulmón.

Monocitos / Macrófagos. Moléculas derivadas:

Las fases iniciales del proceso inflamatorio sarcoidal está representada por la interacción entre el IFN γ y su receptor, promoviendo la activación macrofágica, que se evidenciaría por una mayor secreción de moléculas inmunomoduladoras.

Citoquinas Pro-inflamatorias. Su impacto alveolar:

Lo descrito señala la amplia red de relaciones de los mediadores inflamatorios en el tejido sarcoidal una vez comenzada la enfermedad, y en ese intrincado juego de inhibiciones y de estímulos, inducción, expansiones, transcripciones, infiltración, proliferación, colaboración, sinergia o apoptosis, es cuando la respuesta inmune articula un mecanismo para la progresión de la enfermedad.

Para ahondar en en éste engranaje, es menester describir que:

a) En ésta enfermedad, la IL-1 regula el desarrollo de la inflamación alveolar, siendo producida y secretada por los macrófagos en una cuantía detectable. La citada IL-1, mediante la inducción de la proliferación de fibroblastos y el aumento de la producción de colágeno, estimula la formación de granulomas junto con el desarrollo de fibrosis.

b) Un papel crítico desempeña el TNF α en la lesión pulmonar, otra citoquina citoquina pro-inflamatoria activa, producida por los macrófagos sarcoideos, que actuaría en la regulación del crecimiento de fibroblastos por inducción a la IL-6. Se le adjudicaron, además, otras funciones al TNF α ya que estimula, regula la síntesis y la liberación de otras linfocinas tales como: 1) La IL-1; 2) el (GM-CSF) factor estimulante de colonias del granulocito macrófago; 3) el PAF(factor activador de plaquetas); 4) La IL-6 y 5) aumentos de producción de la PGE₂ (prostaglandina).

De la sobreexpresión crónica del TNF α y el IFN γ surge la persistencia y la progresión de los eventos inflamatorios con el daño tisular en la sarcoidosis, quienes van a crear el marco ideal para tal agresión, para algunos autores.

c) La acción de la IL-12, quien deriva del macrófago, en la sarcoidosis, inicia la activación de la respuesta inmune Th₁, y también estimula la proliferación, lográndose demostrar su participación en el desarrollo de los granulomas en el pulmón.

Gracias al sinergismo de acción de la IL-12 que suma a la IL-15, el contacto entre las células T activadas y los macrófagos sarcoideos, se ve favorecido, lo que lleva a la inducción de la expresión de receptores de quimiocinas por las célulasTh1

Durante la enfermedad, ésta citoquina interactúa con IL-12RB, receptor

específico, que expresan los linfocitos, en los sitios de actividad, llevando a acumularse en dichas zonas.

d) Otra citoquina, como la IL-27, perteneciente a la familia de la IL-12 se la implica en la patogénesis de los granulomas.

En estudios inmunohistoquímicos se describe otro hallazgo de sinergismo entre la IL-27 con la IL-12, y en dicha acción, coo-participan el p28 y el gen 3 del virus de Epstein-Barr Inducida (EBI3), éstos últimos, son co-expresados por las elementos celulares entre los cuales están: 1) las células endoteliales; 2) cél. plasmáticas y 3) los macrófagos, detectándose en las células gigantes epitelioides multinucleadas del tejido granulomatoso sarcoide.

Aunque los mecanismos moleculares por los que la IL-27 participa en el montaje del núcleo central del granuloma macrofágica sigue siendo por definir.

Como pro-citoquinas TH₁ hay otros derivados macrofágicos y monocitarios, que brindarían una acción sumatoria entre la IL-18 e IL-12, ya que organizan y desarrollarían una respuesta inmune tipo Th₁. Éste proceso se lleva a cabo merced a que la IL-18, muestra una Up-Regulation de los factores de transcripción de la familia NF-kappa β y además entre otras acciones se destacan su poder inductor en la expresión de IFN γ y GM-CSF por un lado, mientras que por el otro lado, inhibiría la producción de IL-10, ejerciendo además una acción cooperativa con la IL-12, conduciendo a una mayor expresión del gen de éste último y su producción en el pulmón sarcoideo.

e) Entre otras de las propiedades que poseen los macrófagos, se descubrió que secretan la IL-15, quien va a inducir a los linfocitos T dando el crecimiento, la supervivencia y la quimiotaxis, favoreciendo el desarrollo e infiltración de células Th₁. No obstante, dentro de la multifacética IL-15, otra de sus obras es provocar una Down-Modulation, llevando a un estado inhibitorio de los posibles estímulos fisiológicos apoptóticos que favorecerían la persistencia de los procesos inflamatorios en los sitios de actividad de la enfermedad.

Los macrófagos serían responsable en la perpetuidad de la inflamación pulmonar sarcoidea, intervienen en la regulación del NF-kappa β que va a requerir de su activación, y junto a ella, necesitaría de un estado deficitario del receptor activado del proliferador del peroxisoma (PPAR-c), quien éste último, por su precaria actividad contribuiría, a la injuria pulmonar, motivado por la falta de la supresión de los factores de transcripción pro-inflamatorios como el NF-kappa β

Como vemos entonces, la respuesta inmune TH₁ se ve modulada por un lado, por la regulación negativa, mientras que por el otro, por la producción de citoquinas inflamatorias, quienes desarrollaran actividades coo-estimuladoras en la producción de citoquinas y quimoquinas entre las que se mencionan:

- 1) El ligando de peroxisomas activado.
- 2) Al factor de transcripción del receptor.
- 3) El proliferador peroxisoma activado (PPAR)-c.

Todos éstos son quienes van a desplegar su acción estimuladora para la producción de una serie de moléculas, entre ellas: IL-17, IL-8, GM-CSF, IFN γ , TNF α CCL2/MCP-1, CCL2/MCP-1 y entre otras, la expresión de moléculas involucradas en la presentación de antígenos de células residentes como CD80 /CD86. Por lo expresado hasta aquí, para algunos investigadores sugieren que estos reguladores transcripcionales críticos, de la respuesta inmediata, en la sarcoidosis están orquestados genéticamente.

Como y para que intervienen los Factores Estimulantes de Colonias en la sarcoidosis:

El desarrollo del núcleo granulomatoso sarcoidal, se ve facilitado, entre los vastos atributos que se le adjudica a los macrófagos, con la producción de los factores estimulantes de colonias como, los GM-CSF induce inducen, el crecimiento y diferenciación de éstos. Se los identifica a los GM-CSF con un perfil modulador en la producción de citoquinas por un lado, y con un perfil facilitador por el otro, destacándose en la capacidad de presentación antigénica por los macrófagos sarcoidales.

Como influyen las Quimiocinas en el pulmón sarcoidal:

La regulación del tráfico y la expansión de células inmunocompetentes en el pulmón sarcoidótico está a cargo de las quimiocinas.

Las interacciones célula a célula y/o célula a matriz, modulan la expresión local de quimioquinas que contribuirán en las lesiones inflamatorias a la progresión hacia la fibrosis.

La progresión de la enfermedad se la asocia con quien recluta a los linfocitos T que es la proteína inflamatoria de los monocitos (MIP-3b/CCL19).

En los focos inflamatorios perivasculares se va a articular un engranaje en el que las células T normales expresadas y secretadas (RANTES) / CCL5, van a cooperar para inmovilizar varias subpoblaciones de leucocitos en las zonas citadas, junto a la producción de altos niveles de MCP-1/CCL2, MIP-1a/CCL3, MIP-1b/CCL4 reguladas en la activación.

Éste complejo e intrincado feed-back se juega entre las diferentes moléculas, como las MCP-1/CCL2 y RANTES /CCL5, haciendo que interactúen con otras, tales como las CCR1/CCR2 o CCR1/ CCR3/ CCR5, respectivamente para diferentes objetivos de las células del proceso inflamatorio incluyendo los macrófagos y linfocitos T.

Durante el proceso activo de la enfermedad, como respuesta al IFN γ que permiten la acumulación de linfocitos T pulmonares, en el microambiente pulmonar, contribuyendo a la formación de granulomas, el reclutamiento de células T activadas pone como protagonistas a diferentes células, hallando su fuente principal en los macrófagos y el epitelio bronquial activado, obrando los linfocitos específicos de la quimioquinas CXC, (entre los que se señalan a las CXCL10, MIG/CXCL9 y la ITAC/CXCL11), quienes van a interactuar con receptores específicos, expresados por las células TH₁ (CXCR3).

La regulación local, de la angiogénesis y la fibrogénesis en el microambiente pulmonar, depende de la producción equilibrada de quimioquinas por lo que va a ser un factor vital.

La exposición prolongada por derivados macrofágicos, como el IFN γ y la IL-15, señaló otro rumbo de investigación, dando cuenta que llegar a expresar la quimioquina CXCR6, y como contrapartida, otra citoquina llamada CXCR3, se asociarían a receptores de quimioquinas Th₁, expresándose por las células T sarcoide en forma temprana, pudiendo además llegar a co-expresarse o no con otros.

Como marcador del daño, el fibroblasto pulmonar, libera activamente en la vía respiratoria, como fuente celular, la quimiocina IL-8 / CXCL8, siendo ella,

durante la patología sarcoidal, la que favorecerá el reclutamiento de células T y de neutrófilos, quienes van a estar vinculados con la fibrosis pulmonar y la desregulación en la producción de CXCL10.

La terapéutica con moléculas selectivas para receptores de quimioquinas parece tener un gran potencial para la sarcoidosis y otras enfermedades pulmonares difusas mediadas por células T.

Tabla 2. – Quemoquinas y receptores implicados en la patogenia de la sarcoidosis CCL: ligando de quimioquinas CC; CXCL: CXC quimioquinas ligando, MCP-1: MCP-1; MCAF:Factor quimiotáctico de monocitos y activación; CCR: receptor de quimioquinas CC; MIP: la proteína inflamatoria de monocitos; RANTES: reguladas en la activación, células T normales expresadas y secretadas; IL: interleucina; MDNCF: onocytederived factor quimiotáctico de neutrófilos; NAP-1: proteína activadora de neutrófilos 1; NCF: factor quimiotáctico de neutrófilos; CXCR: receptor de quimioquinas CXC; MIG: monoquina inducida por IFN-c; HuMIG: MIG humana; IP: interferón-gamma (IFN-c)-inducible proteína; ITAC: IFN-c-inducible de células T un quimioatrayente; SR-PSOX: receptor scavenger que une las lipoproteínas de fosfatidilserina y oxidada

<u>Chemokine</u>	Human ligand	Receptor
CCL2	MCP-1; MCAF	CCR2
CCL3	MIP-1a,LD78a,LD78b AT464.1, AT464.2,	CCR1,CCR5
CCL4	MIP-1b	CCR5
CCL5	RANTES	CCR1,CCR3,CCR5
CCL19	MIP-3b, exodus-3	CCR6
CCL20	MIP-3a, exodus-1	
CXC CHEMOQUINES		
CXCL8	IL8,NAP1,NCF	CXCR1,CXCR2
CXCL9	MIG, HuMIG	CXCR3
CXCL10	IP10	CXCR3
CXCL11	ITAC	CXCR3
CXCL16	SR-PSOX	CXCR6

Lavado Broncoalveolar. Hallazgos y Correlaciones en la Sarcoidosis:

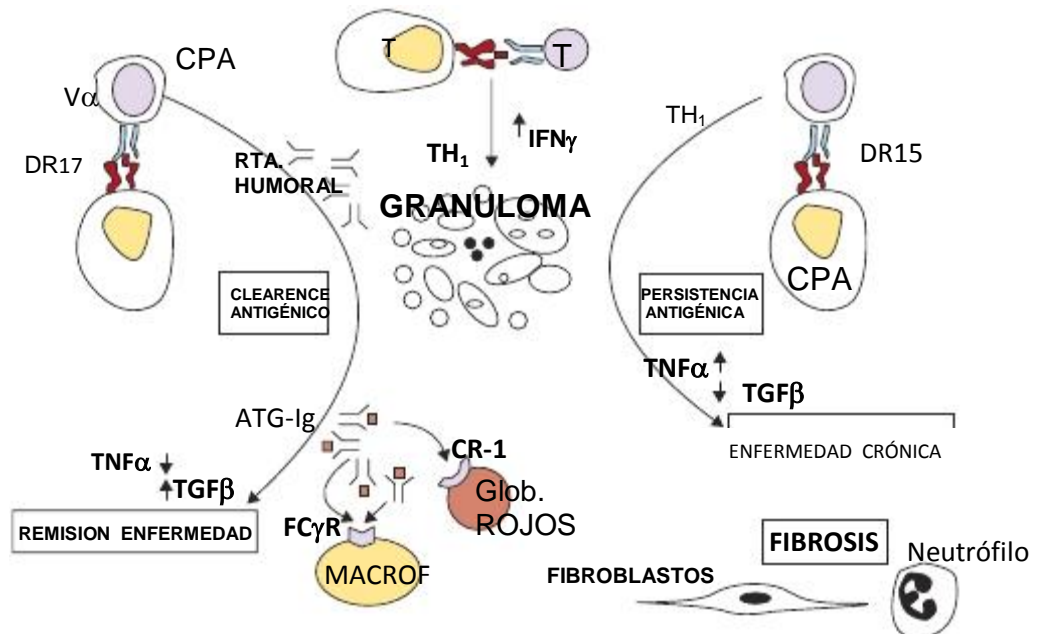
En el líquido del lavado broncoalveolar (BAL) se fueron revelando una serie de hallazgos, como la presencia de linfocitos en una cantidad menor al 10%.

En los estudios realizados, ofrecían una variabilidad porcentual de linfocitos T tan amplia que rondaba entre el 50-65% observados en los pacientes sintomáticos, contra 90-95%, de enfermos asintomáticos, ésta cifra según los investigadores descendía para estar próximos entre el 30-40%.

Otra observación reveló que en individuos sanos la relación Helper/Supresores es de 1.8/1, proporción normal de células OKT4 / OKT8, pero en sarcoidosis el

hallazgo se modifica destacándose en 10/1. Esta inversión en la relación T4 / T8 (0.8/1), aumenta la población de LB, siendo observado a nivel pulmonar una menor cuantía.

Otro aporte de investigación, reveló que los linfocitos T elaboran el factor inhibidor de migración, lo que acarrea una merma en la población neutrofílica en el pulmón sarcoidal.



Activación Macrofágica y Enzima Convertidora de la Angiotensina:

La activación del macrófago va a producir lisozima que junto con la (ECA) Enzima Convertidora de la Angiotensina constituye uno de los pilares diagnósticos evolutivos de la enfermedad.

Reacción del Derivado Proteico Purificado (PPD) y Anergia Cutánea:

El derivado proteico purificado a través de su lectura en piel nos orienta, si la reacción se positiviza a considerar otras opciones como la remisión de la enfermedad o estar en presencia de una tuberculosis (TBC) activa, pero en el caso que llegue a negativizarse, en un escenario linfopénico en sangre periférica, llamándose tal evento, como anergia cutánea de la PPD.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Para el abordaje diagnóstico, en un paciente con cuadro clínico con sospecha compatible de sarcoidosis, si bien no existe un método de certeza, se realiza generalmente por los hallazgos histopatológicos.

5.- DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

SUSTENTO RADIOLÓGICO

La enfermedad puede desarrollarse en forma silente desde sus comienzos, para debutar con un cortejo sintomático en otros estadios.

En la utilización de los exámenes complementarios de diagnóstico, en el 85% de los casos, el escaneo simple radiológico de tórax arroja resultados anormales. El hallazgo más característico es la Linfadenopatía Hiliar Bilateral

(BHL), al que se le suma, con gran frecuencia en forma simultánea, los ganglios linfáticos paratraqueales del lado derecho.

Otras características de carácter infrecuente (cuya incidencia en el oscila entre el 1-3% de los pacientes) incluyen: 1) Derrame pleural; 2) Infiltrados segmentarios o lesiones de masa unilaterales; 3) Adenopatía hiliar unilateral; 4) Grandes Opacidades Nodulares, símil metástasis; 5) Cavitación; y 6) Lesiones Difusas en vidrio esmerilado.

Con el fin de ampliar y esclarecer los hallazgos que surgen en la radiografía convencional, se utilizan otro métodos como la tomografía axial computada helicoidal multislice, en la que se puede corroborar la presencia de:

1) Grandes Bullas; 2) Bronquiectasias quísticas; 3) Agrandamiento de las arterias pulmonares atribuible a la Hipertensión Pulmonar Arterial 2ª (HAP) puede complicarse y avanzar a etapa III o IV de ésta enfermedad; 4) Infiltrados pulmonares parenquimatosos con o sin linfadenopatía hiliar bilateral en el 25-50% de los pacientes, implican los centrales preferentemente regionales y los lóbulos superiores.

Según Scadding et al, desde cuatro décadas más atrás, se desarrolló un sistema de clasificación radiográfica, para ésta enfermedad, que se definen en las siguientes etapas:

a) Estadio 0: Normal

Aquí la radiografía de Tórax es normal para el 10 % de los casos.

Por radiología hay ausencia de lesiones e incluso la biopsia de ganglios linfáticos, mediastínicos, o parénquima pulmonar en el 10% de los casos.

b) Estadio 1: Se caracteriza por la bilateralidad y presencia simétrica de las adenopatías hiliares y mediastínicas sin infiltrados radiológico pulmonares.

El sello radiológico lo constituye la linfadenopatía hiliar bilateral (BHL), dando lugar a la presentación más frecuente (entre el 75-80%). Y concomitantemente hay compromiso ganglionar paratraqueal bilateral en un 50 % de los casos, pero en las radiografía posteroanterior sólo se visualiza el lado derecho, dado que el lado izquierdo queda enmascarado por los vasos braquiocefálicos. Otro hallazgo son las masas hiliares voluminosas que entre el hilio y la silueta cardíaca dan espacio de hiperclaridad. Los ganglios aquí no se fusionan y desaparecen a medida que evoluciona la enfermedad parenquimatosas.

Entre el 60-80% de las veces se resuelve espontáneamente.

En el terreno de los diagnósticos diferenciales en éste estadio por el compromiso ganglionar, se distingue de otras enfermedades que también cursan con adenomegalias como el linfoma, porque en ésta, las masas ganglionares paratraqueal y mediastínica anterior son asimétricas, o bien con una enfermedad tan frecuente como la tuberculosis donde la adenomegalia es unilateral derecha, que aunque no exista lesión parenquimatosas, la biopsia de pulmón es positiva.

La calcificación ganglionar en cáscara de huevo, para diferenciarla de otra enfermedad como la silicosis, rara vez se da.

Estos puntos mencionados da la reflexión sobre la oportunidad diagnóstica al simple examen radiológico de tórax que está disponible pudiendo instaurarse una conducta terapéutica con implicancias a corto, mediano y largo plazo.

Entonces, si éste es el momento de oro, porque no aprovecharlo, dado que en la formación de pre y posgrado se hace incapié en éstos estadios para pensar en dicha patología.

b) Estadio 2: Linfadenopatía Hiliar Bilateral (BHL), mediastinal más infiltrados pulmonares intersticial.

Aquí el 25% de la afección es ganglionar y parenquimatosa. Lo llamativo es que su aparición coincide con la regresión del componente pulmonar, tomando como excepción el patrón miliar.

El parénquima se afecta en forma bilateral y difusa tomando los lóbulos superiores, dando origen a diferentes patrones como los que pasamos a describir:

1) *Reticulonodular*:

Estrechamiento nodular, relacionado con vasos los vasos sanguíneos que ofrecen la imagen de collar de cuentas.

2) *Acinar*:

Que forma opacidades mal delimitadas de 6-7 mm y pueden confluír dando zonas consolidadas.

3) *Nodular*:

Semejan metástasis mayor a 1cm. raramente se cavitan.

La mitad de los pacientes espontáneamente resuelven éste estadio.

Otros experimentan su persistencia del patrón acinar o evoluciona a la fibrosis.

En las tres variantes de éste estadio se van acentuando los cambios en el parénquima pulmonar con lo que los síntomas muestran su presencia y es aquí donde da una nueva oportunidad diagnóstica clínica-radiológica.

c) Estadio 3: (Infiltrados Parenquimatosos), sin linfadenopatía hiliar, mediastinal bilateral (BHL).

Entre el 5 al 15% de los pacientes desarrollan un único y extenso compromiso crónico parenquimatoso que conlleva asociarse de afección cutánea, ósea y ocular.

d) Estadio 4: Se refiere a la fibrosis extensa con una distorsión de la arquitectura o bullas, éste concepto no es adoptado universalmente.

Un 20% evolucionan hacia el pulmón en panal con bullas, bronquiectasias, enfisema, para los cuadros de 2 años de evolución, en la radiografía de tórax de frente con imágenes de trazos lineales irregulares que se extienden hacia arriba y hacia afuera desde los hilios. También pueden observarse imágenes radiológicas atípicas que ponen en juego la sagacidad del médico para seguir mas allá, hasta el diagnóstico final.

Imágenes radiológicas pulmonares atípicas en la sarcoidosis: Se describen:

1) Atelectasia obstructiva.

2) Con o sin neumonitis intrínseca, por inflamación endobronquial o extrínseca, por comprensión, todo ello provoca trastornos de la relación Ventilación / Perfusión (V/Q) con vasoconstricción hipóxica, oligohemia, e hipertensión pulmonar.

3) Cavitación (ésta última puede habitarse con micetoma).

4) Unilateralidad de las lesiones.

5) Nódulos pulmonares en sueltas de globos o masa única.

Adenopatías Atípicas:

Con ubicación retroesternal y paracardíacas.

Desarrollan gran volumen con compresión adyacente o sin ella o calcificación en cáscara de huevo, que en dicho caso debemos diferenciarla de la silicosis.

Compromiso Pleural:

En el período fibrótico secundario a enfermedad granulomatosa, las pleuras visceral y parietal pueden comprometer las mismas dando derrame pleural o bien hacer un neumotórax espontáneo secundario a la presencia de bullas.

Compromiso Cardíaco:

Derrame pericárdico.

Compromiso Óseo:

Lesiones Osteolíticas Torácicas.

A continuación se expone los resultados obtenidos por diversas líneas de investigación en otros países, con el seguimiento de la enfermedad a través del parámetro radiológico que permitió evaluar la remisión, estabilidad o progresión de la enfermedad.

Varios estudios científicos mostraron en diferentes series, la mejoría o estabilidad en las radiografías de tórax, en un 70% en un plazo de 2-3 años de seguimiento de los pacientes con sarcoidosis.

Además, observaron que la remisión espontánea pronosticaban una baja tasa de recaída tardía menor del 10% en varios trabajos.

En un estudio de Nueva Gales del Sur (Australia), las radiografías de tórax se normalizaron en 112 de 150 (75%) pacientes con estadio I o II de sarcoidosis.

En un cohorte de pacientes japoneses con ésta patología, las radiografías de tórax se aclaró el plazo de 3 años en el 68%.

Otro trabajo hispano sobre 193 pacientes españoles con la enfermedad en cuestión, detectaron anomalías persistentes en radiografías de tórax en sólo el 22%, a 2 años después del diagnóstico.

La falta de resolución dentro de los 2 años, predijo un curso persistente.

Un estudio danés posterior mostró que las remisiones espontáneas dio un 85% a los 2 años de la presentación. Además, después de 2 años de observación, entre los pacientes que permanecieron en la etapa II las radiografías de tórax, finalmente se normalizaron en sólo el 12%.

Un reciente estudio prospectivo en los EE.UU. siguieron 215 pacientes con la enfermedad por 2 años. Durante ese lapso, en la mayoría de los pacientes, la función pulmonar, las radiografías, y la escala de disnea no cambió.

La espirometría se agravó en el 12% en dicho espacio de tiempo.

Sólo 11 de 176 (6%) con estadio 0, I, II alcanzó el estadio III o IV de la enfermedad sobre el período de 2 años de seguimiento. Otros pacientes de dicho grupo en un total de 50 enfermos (23%) desarrollaron nueva afectación de uno más órganos durante ese período de tiempo.

Un gran estudio de cohorte finlandés de 437 y otro japonés de 457 pacientes fueron seguidos durante 5 años y se observó que: Las radiografías de tórax se han normalizado dentro del 1 año en el 46% de los japoneses, pero sólo el 16% pacientes de Finlandia. Después de 5-años de seguimiento, las tasas fueron del 73% y 40%, respectivamente (pv 0.001).

Durante el período de 5 años, 28 de los 142 (20%) pacientes finlandeses y 43 de los 309 (14%) pacientes japoneses con estadio inicial que desarrollaron lesiones con infiltrados en el parénquima.

A los 5 años, entre los pacientes con estadio II de la enfermedad inicial, radiografías de tórax fueron normales en el 73% de los japoneses, y el 36% de los pacientes finlandeses.

Entre los pacientes con enfermedad en estadio III inicial, las radiografías de tórax se habían normalizado en el 35% y el 24% de los pacientes japoneses y finlandeses, respectivamente.

Como vimos, la presentación radiológica sufre variabilidad de un paciente a otro, dependiendo cuando llega a la consulta por un síntoma respiratorio, ocular, dérmico, articular, etc. y pensando en éste enemigo oculto la oportunidad de abordarlo.

En base a las características radiográficas de tórax, aunque excepciones individuales, según los diferentes trabajos, que pueden reflejar los referencias étnicas, geográficas, etc, pueden brindar un pronóstico como:

- a) Es bueno en el estadio I;
- b) Intermedio a la fase II;
- c) Es desfavorable en los estadios III o IV.

Las remisiones espontáneas de la enfermedad, se producen acorde al estadio entre el:

- 60-90% en el estadio I ;
- 40-70% en estadio II ;
- 10-20% en estadio III y
- 0% con etapa IV.

En los primeros 2-3 años de la enfermedad por la evolución se determina el pronóstico a largo plazo.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTADA (TAC)

La TAC de rutina no es necesaria para el control en el tratamiento de la sarcoidosis. Ante un gran proporción de pacientes cuya evolución se auto limita y resuelve espontáneamente, los hallazgos en la TAC inicial, tiene limitado valor pronóstico, ya que la enfermedad puede evolucionar con el tiempo.

A pesar de éstas limitaciones, la tomografía axial computada helicoidal de alta resolución multislice, es una herramienta fundamental para los pacientes con enfermedad en estadios II o III seleccionados, y así discriminar la inflamación activa de la fibrosis. Por ello, para dar detalle a continuación de los patrones que se describen por alta resolución tomográfica se los divide en:

1.- Patrón Inflamatorio:

Se pueden visualizar: los nódulos, imágenes en vidrio esmerilado, consolidaciones, u opacidades alveolares que sugieren inflamación granulomatosa, pudiendo éstas revertir con el tratamiento.

2.- Patrón de Fibrosis:

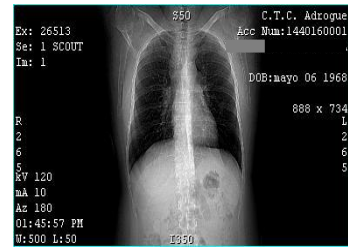
La irreversibilidad está marcada por los cambios en la estructura tales como: el panal de abeja, quistes, bandas gruesas anchas, distorsión, o bronquiectasias de tracción.

3.- Engrosamiento mural:

Cuando se visualiza un engrosamiento mural bronquial, puede sugerirse en la TAC que hay un estrechamiento de las pequeñas vías aéreas, o está presente un atrapamiento aéreo irregular. Por lo

anteriormente descrito el aporte de la mayor sensibilidad y delimitación de los hallazgos, propios de ésta enfermedad, en estructuras del parénquima, hiliares y del mediastino, señalamos a:

- 1.- Linfadenopatía mediastinal y / o hilar.
- 2.- Opacidades nodulares y micronódulos a lo largo de paquetes broncovasculares, predilección por zonas medio y superior del pulmón.
- 3.- Una distribución axial, nódulos pleurales o subpleural.
- 4.- Líneas septales y no septales.
- 5.- Opacidades nodulares confluentes con broncograma aéreo (consolidación), y opacidades en vidrio esmerilado.



Ante el avance de la enfermedad, entre los cambios estructurales que se pueden hallar se encuentran:

- a).- Distorsión de la arquitectura hilar.
- b).- Retracción.
- c).- Bandas fibrosas.
- d).- Bronquiectasias quísticas.
- e).- Radiotransparencias.
- f).- Ampollas.

Ante los cambios que experimenta el paciente sarcoidóticos en sus diferentes estadios, la TACAR, (Tomografía Axial Computada de Alta Resolución) permite ser útil en las siguientes circunstancias:

- 1.- Clínica atípica o hallazgos en la radiología convencional de tórax.
- 2.- Detectar complicaciones pulmonares como: a) Bronquiectasias; b) Infección; c) Fibrosis pulmonar; d) Aspergiloma; e) Malignidad superpuesta.

Remy-Jardin et al, en un estudio realizado, trataba de comparar los hallazgos entre las imágenes y el citológico del líquido del Lavado Broncoalveolar (BAL), revelando que no se encontraron correlación entre la características de la TAC y el lavado broncoalveolar (BAL) o de otros parámetros de actividad de la enfermedad, ya sea en la presentación o en el seguimiento de la enfermedad. Se sumaron varios trabajos con teorías referidas a la asociación entre las imágenes, hallazgos funcionales, e intercambio gaseoso, por lo que llevaron conclusión que el patrón en panal, se lo vincularía, con las restricciones y bajo Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO), mientras que la distorsión bronquial se asocia con menores tasas de flujo espiratorio, excepto el patrón lineal, asociado a un menor deterioro funcional.

Drent et al, más recientemente, encontró que la Tomografía de Alta Resolución (TACAR) correlacionándola con varios parámetros como el examen funcional respiratorio, gasométricos, (es decir, Volúmen Espiratorio en 1 segundo (FEV1); Capacidad Vital Forzada (FVC); Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO); Presión arterial Oxígeno (PaO₂ máximo), fue más sensible que la radiografía de tórax en la detección de la discapacidad pulmonar o intercambio de gases anormal. En el estudio de Drent et al, correlacionaba los hallazgos



específicos en la TAC (por ejemplo, engrosamiento o irregularidad broncovascular, bullas, nódulos intra-parenquimatosos, líneas septales y no septales, engrosamiento pleural) con el deterioro funcional pulmonar, mientras que otras características (por ejemplo, las consolidaciones focales, las opacidades en vidrio esmerilado o los ganglios linfáticos agrandados) fueron de importancia menor .

Un estudio reciente examinó a 40 pacientes con sarcoidosis pulmonar, las TACAR iniciales y las de seguimiento. Las TACAR que predominan grandes nódulos, o poseían múltiples nódulos iniciales, en las que desaparecieron o bien disminuyeron de tamaño en las imágenes de seguimiento.

También se describió como un patrón de conglomeración que se modificó y se contrajo, convirtiéndose en una distorsión bronquial y consecuentemente una disminución en el índice de Tiffeneau, proporción Volúmen Espiratorio Forzado en el 1º segundo / Capacidad Vital Forzada (VEF1/CVF).

Curiosamente, hallazgos de opacidades en vidrio esmerilado y consolidación convertido en panal de abeja, se asociaron con una descenso de la FVC.

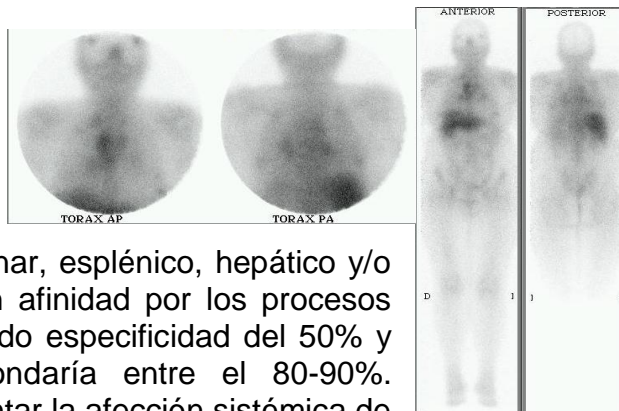
Teniendo en cuenta las imprecisas correlaciones entre TAC y los parámetros fisiológicos, por lo tanto, es fundamental la medición del examen funcional respiratorio para evaluar la extensión directa y el grado de deterioro funcional pulmonar.

CENTELLOGRAFÍA

El *Galio 67*, es un gran indicador de actividad de la enfermedad, ante la diseminación de la misma tomándo carácter sistémico,

cuando el compromiso es ganglionar, esplénico, hepático y/o en médula ósea. Posee una gran afinidad por los procesos inflamatorios o neoplásicos teniendo especificidad del 50% y una sensibilidad del método rondaría entre el 80-90%.

También resulta útil, para documentar la afección sistémica de la enfermedad (hígado, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea). Por la experiencia hasta el presente la negatividad por un período de dos años, e incluso más, disminuye la posibilidad de dar un curso desfavorable de la enfermedad.



CLÍNICA

Cuando se presenta en adolescentes o púberes debuta con dolor articular u óseo, pérdida de peso, fatiga, letargia, cefalea, y fiebre.

La consulta más frecuente es por eritema nudoso o uveítis y ante la sospecha, la radiografía de tórax brinda más información si hay adenopatías hiliares. En pacientes sintomáticos lo más frecuente se presenta con la afección respiratoria (estadio I), el aumento de tamaño de ganglios linfáticos periféricos erupción cutánea, y el compromiso ocular.

En Pediatría, los síntomas constitucionales, como debilidad, fiebre, pérdida de peso y anorexia se hallan en el 50 % de los niños. La forma de presentación puede ser:

- a) Agudo: Que se autolimita con resolución espontánea.
- b) Crónico: Insidioso con compromiso multisistémico.

PULMONAR

La sarcoidosis no es sólo una enfermedad inflamatoria multisistémica, sino que afecta a los pulmones en el 90% de los casos. Las características clínicas en la afección pulmonar son: Tos no productiva, disnea y la precordialgia.

El diagnóstico de sarcoidosis pulmonar es sugerido por la linfadenopatía hilar bilateral, con o sin cambios parenquimatosos en la radiografía de tórax, y por granulomas no caseosos en las biopsias de tejido.

La estadificación radiológica de la sarcoidosis pulmonar, así como hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ayudar con el pronóstico.

La sarcoidosis puede afectar a cualquier sistema de órganos, pero típicamente dominan manifestaciones pulmonares. Las anomalías en la radiografía de tórax se detectan en el 85-95% de los pacientes. Sin embargo, el 30-60% de los pacientes son asintomáticos, con hallazgos accidental en las Rx de tórax .

La evolución clínica es heterogénea; remisiones espontáneas se producen en casi dos tercios de los pacientes, pero el curso es crónico en 10-30%.

La sarcoidosis pulmonar progresiva crónica, puede ocasionar insuficiencia respiratoria grave. Las tasas de mortalidad atribuida a la gama de sarcoidosis de 2-5%, pero los valores son más bajos (% v1) en entornos no referidos. En los EE.UU., el 87% de las muertes atribuido a sarcoidosis fueron secundarios a complicaciones pulmonares. En contraste, en Japón, se reportó que el 77% de las muertes fueron resultado de la afección cardíaca.

Clínica de la sarcoidosis pulmonar:

Como tal se describen a: La tos no productiva, la disnea y el dolor de pecho que son las características más comunes, que ocurre en el 30-50% de los pacientes. Estos rasgos pueden ser acentuados en pacientes con significativo compromiso endobronquial o del parénquima pulmonar.

En contraste con la Fibrosis Pulmonar Idiopática (IPF), los hallazgos físicos suelen ser mínimos o ausentes en la sarcoidosis pulmonar. La variedad, que se observa en el 25-50% de los pacientes con FPI, raramente se observa en ésta enfermedad.

Los ruidos agregados pulmonares como los crepitantes están presentes en menos del 20% de pacientes con sarcoidosis, incluso cuando son extensos los infiltrados radiográficos.

En el grupo etéreo pediátrico la tos seca, la disnea, y la taquipnea en menores de 4 años sólo el 20 % es del compromiso pulmonar, pero son los que llevan el peor pronóstico. Para la etapa de fibrosis puede tener ruidos agregados a la auscultación como roncus, sibilancias, estertores.

La fatiga y deterioro de la calidad de vida es mucho más común entre pacientes con sarcoidosis en comparación con controles sanos.

Se describió que, el grado de fatiga se correlaciona inversamente con la capacidad de difusión del monóxido de carbono del pulmón (DLCO), pero no con el Volumen Espiratorio Forzado en un segundo (FEV₁), ni la Capacidad Vital Forzada (FVC), estadio radiológico o parámetros serológicos. A fin de tener un monitoreo personalizado de cada paciente, se elaboró un cuestionario es conocer cómo son las quejas que experimentan los mismos. No hay respuestas correctas o incorrectas. Es importante que el paciente sea honesto en referencia a lo que siente al responder. En primer término se debe

completar la Información de carácter general para luego ir a la encuesta, con los siguientes datos a saber:

ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA FATIGA

Nombre: _____ Sexo: _____ Fecha de Nacimiento: _____
Año de diagnóstico de sarcoidosis: _____ Fecha: _____ E-mail: _____

La información dada por el médico

(Test Status)TTT: normal / perturbado Trastorno: sarcoidosis /
diabetes / otro:

Uso de Corticosteroides: no / sí Uso del Metotrexato: no / sí

Otro uso de drogas inmunológico: no / sí

Cuestionario: Las siguientes declaraciones son referidas a como se sienten generalmente. La declaración que usted prefiera elegir, entre las cinco categorías de respuestas que van desde nunca hasta siempre.

Debe dar una respuesta, aunque no tenga síntomas en ese momento.

1=Nunca ; 2=Algunas veces ; 3=Regularmente ; 4= A veces ; 5= Siempre

1.-Estoy preocupado por la fatiga:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

2.-Me canso muy rápido:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

3.-Yo no hago mucho durante el día:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

4.-No tengo suficiente energía para la vida cotidiana:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

5.-Físicamente, me siento agotado:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

6.-Tengo problemas para iniciar las cosas:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

7.-Tengo problemas para pensar con claridad:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

8.-No siento deseo de hacer cualquier cosa:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

9.-Mentalmente me siento agotado:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

10.-Cuando estoy haciendo algo me puedo concentrar muy bien:

Nunca Algunas veces Regularmente A veces Siempre

Pero en parte, el objetivo de éste trabajo, es conocer la enfermedad a partir de la tos con su compromiso, por lo que ahondando en éste *centinela* se describe lo siguiente:

Tos crónica y persistente: Se postuló una hiperreactividad bronquial, como reflejo de la inflamación granulomatosa, implicando la mucosa bronquial.

El mecanismo intrínseco hasta el presente está por dilucidarse.

Pueden darse las bronquiectasias, pero son una complicación poco frecuente de la etapa IV. Se observó en pacientes con ésta patología con la función pulmonar normal el deterioro de la Resistencia Muscular Inspiratoria (IME) en comparación con los controles sanos. Brancaleone et al, describe recientemente, en un cohorte de pacientes con

sarcoidosis llegaron a correlacionar la disminución de la resistencia muscular inspiratoria (IME), con la deficiencias en la calidad de vida. También se describió en éstos pacientes, que las alteraciones en las Pruebas de Ejercicio Cardiopulmonar (CPETs) se han observado entre el 28-47%. Entre aquellas alteraciones típicas cabe citar características tales como:

- a) La limitación ventilatoria;
- b) Mayor espacio muerto / volumen corriente (VT);
- c) Un ampliado gradiente alvéolo-arterial de O₂ con el ejercicio.

Esto puede traer cambios en el Test de Ejercicio Cardiopulmonar (CPETs) que arroja resultado anormal cuando las pruebas de función pulmonar estáticas son normales.

En un estudio de 30 pacientes sarcoidóticos con espirometría normal, fueron observadas, en 14 (47%), alteraciones ventilatorias durante la citada prueba de esfuerzo máximo.

Otro estudio prospectivo que incluyó a 19 pacientes con la enfermedad sarcoidal en los que se evaluó parámetros clínicos, funcional respiratorio, el DLCO (Difusión Pulmonar de Monóxido Carbono), ecocardiogramas, poseían pruebas con resultados normales indicado por la reducción de la carga de trabajo máxima, tasa del consumo máximo de oxígeno (V₉ O₂, máx), VT del corazón en comparación con la edad y el sexo controles pareados sanos sedentarios.

Se observó que durante el ejercicio habría una respuesta anormal en V₉ O₂ máxima, reflejando una disfunción subclínica del corazón derecho.

Como paradójico, aunque el ejercicio cardiopulmonar es más sensible que las pruebas de función pulmonar estáticas en la predicción de trabajo y la capacidad de ejercicio, el valor práctico de la misma CPETs es limitada.

El curso de la enfermedad puede seguirse por la espirometría y oximetría.

Para los pacientes con enfermedad más grave, el Test de Marcha de 6 Minutos (TM6M) proporcionaría datos cuantitativos adicionales no invasivos sobre la capacidad de tolerancia al ejercicio.

Varias hipótesis se barajaron, sólo a grandes rasgos, de las alteraciones entre el correlato fisiológico con la severidad histológica de la enfermedad.

Tres estudios cuantitativos morfométricos de 162 biopsias de pulmón abierto de los pacientes con sarcoidosis encontraron, que no hay ningún parámetro fisiológico que predijo la gravedad histológica de la enfermedad.

Los parámetros fisiológicos, en sus valores medios, fueron disminuidos en los pacientes con fibrosis avanzada y menor impacto en la enfermedad leve, pero era elevado el grado de superposición, destacándose que ninguno de los parámetros fisiológicos conocidos permite discriminar entre la alveolitis (que podría ser susceptible a la terapia) de la fibrosis irreversible.

El grado de disminución fisiológica pulmonar tiene una correlación en forma imprecisa con la gravedad de la enfermedad por radiografías de tórax o la TAC.

La extensión de la enfermedad en la TAC se correlaciona sólo con el deterioro funcional moderadamente.

Cuando se aplican sistemas de puntuación semi-cuantitativos, las correlaciones entre los parámetros fisiológicos y TACAR son de mayor fiabilidad. Viendo algunos parámetros entre ellos la obstrucción del flujo aéreo se puede reflejar el estrechamiento de las paredes por:

- a).- Las lesiones granulomatosas o cicatrización fibrótica;

- b).- Fibrosis peribronquiolar;
- c).- Compresión por ganglios linfáticos agrandados
- d).- Fibrosis las vías respiratorias causada por la distorsión pulmonar;
- e).- Enfermedad pulmonar pequeña vía aérea;
- f).- Hiperreactividad bronquial.

Se ha reportado en pacientes con ésta enfermedad, una hiperreactividad de las vías aéreas al test de metacolina aumentado. Tras la provocación con la metacolina, el 50% de los pacientes con estadio I o II de la enfermedad en cuestión, mostraron hiperreactividad bronquial.

Pruebas de función pulmonar en la sarcoidosis:

La espirometría computarizada pre y post-broncodilatación puede objetivar las modificaciones en el curso evolutivo de ésta enfermedad. A modo de recordatorio y como parámetro, los estadios radiológicos van a servir para orientar y correlacionar con los hallazgos funcionales.

En la etapa radiológica I, las alteraciones en las Pruebas de Función Pulmonar (PFP) están presentes en el 20% de los pacientes con sarcoidosis, mientras que en las etapas II, III o IV en dichas pruebas se evidenció que la alteración oscilaba entre el 40-80% de los pacientes con infiltrados parenquimatosos.

Disminución en los volúmenes pulmonares:

En el transcurso de ésta enfermedad los parámetros fisiológicos van a sufrir modificaciones, con disminución de los parámetros citados acompañados con los cambios de imágenes radiológicas o tomográficas de tórax.

El correlato radiológico, se corresponde con una disminución de la Capacidad Vital (VC) y la Capacidad Pulmonar Total (TLC) siendo característica, cuando se la compara con la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), ya que se reduce la Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO), pero menos que en la FPI a menudo, incluso en el contexto de un tórax normal.

Para una radiografía en etapa 0, que ocurren entre el 15-25%, puede haber cambios con descenso de la Capacidad Vital Forzada (CVF) o del DLCO en un 25-50% de los pacientes.

Otro tópico es, la obstrucción del flujo de aire con la reducción del FEV₁ y las tasas de flujo espiratorio junto a la hiperreactividad bronquial que ocurren en los pacientes con compromiso parenquimatoso entre el 30-50%.

La oxigenación se conserva, generalmente, hasta el final del curso sarcoidal.

Relación entre VEF₁ / FVC (Índice de Tiffeneau) y DLCO (Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono):

Se ha relacionado entre los volúmenes y capacidades respiratorias de ésta patología, para tal fin, en un estudio que englobó 107 pacientes con diagnóstico incipiente, por lo que diferentes líneas de investigación arribaron a las siguientes conclusiones:

- 1.- La relación VEF₁/FVC, índice de Tiffeneau se redujo en 61 pacientes (57%).
- 2.- La reducción de DLCO se observó en 29 pacientes (27%).
- 3.- Sólo manifestaron restricción 7 de ellos (6%).

Ante el deterioro del estadio radiológico la obstrucción al flujo de aire es mayor. Otra observación que incluyó 18 pacientes, en los que todos habían reducido los volúmenes pulmonares o el DLCO, estuvo presente en todos ellos junto a

una concomitante obstrucción de las vías respiratorias cuando se emplearon pruebas sensibles (por ejemplo, la frecuencia, dependencia de cumplimiento, resistencia de las vías, los volúmenes de cierre, obstrucción al flujo aéreo).

Los pacientes con la enfermedad pulmonar avanzada (etapas radiográfica III o IV) pueden mostrar disminuciones severas en FEV₁/ FVC. Los citados estudios permitieron vincular la clínica, la radiología, el funcional respiratorio, la capacidad de difusión con, el avance, el compromiso de la enfermedad y el deterioro pulmonar progresivo.

Correlación entre espirometria e imágenes:

Diversos autores trataron de tomar conclusiones referentes a la relación entre el examen funcional respiratorio con las imágenes de alta resolución tomográfica. En ésta última se evaluaban los diferentes patrones acorde al estadio radiológico y su impacto en cuanto a los volúmenes, capacidades, flujos pulmonares al examen espirométrico.

Confirmaron la relación inversa entre la capacidad vital forzada $r = -0,81$ y la difusión pulmonar de monóxido de carbono $r = -0,49$ con los hallazgos de TAC.

Entre ellos, se describe como afecta sobre la volumen espiratorio forzado en 1 segundo, la capacidad vital forzada, el índice de Tiffeneau (relación entre VEF₁/ CVF), y el intercambio gaseoso como capacidad de difusión vinculado con el hallazgo del patrón reticular en las imágenes.

Hansell et al, confirmó una inversión en la correlaciones, entre el patrón reticular en la alta resolución tomográfica a la exploración y varios parámetros espiro y gasométricos es decir Capacidad Vital Forzada (FVC), Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF₁), la relación entre éste último y el primero es decir volumen espiratorio forzado 1 segundo sobre la capacidad vital forzada y otro parámetro como la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) (es decir, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC y DLCO).

Otros autores como Muers et al, sumó sus conclusiones a las ya existentes cuando valoró los cambios funcionales, según el caso, con las imágenes reticulares y fibróticas confluentes o no, en el parénquima pulmonar. Tal es así que el componente funcional, se ve con poca afectación en el patrón lineal, y si provoca distorsión bronquial va a estar asociado a un flujo espiratorio menor pero se verá muy restringido cuando el parénquima se panaliza, lo que repercutirá en la Capacidad de Difusión del CO.

Drent et al, encontró que varios parámetros funcionales espirométricos como el Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV₁), la Capacidad Vital Forzada (CVF), la Capacidad de Difusión del Monóxido de Carbono (DLCO), Presión Parcial de Oxígeno (PaO₂ máxima), correlacionando con la clínica y la alta resolución tomográfica fue más sensible que la radiografía de tórax en la detección de la discapacidad pulmonar o el intercambio de gases anormal.

Teniendo en cuenta las divergentes correlaciones entre los parámetros espirométricos e imágenes tomográficas, la medición directa de examen funcional respiratorio es fundamental para evaluar la extensión y el grado de deterioro en la función pulmonar.

Desaturación al esfuerzo:

Para acercarnos más a los eventos que suceden con la progresión de la enfermedad y los parámetros con los que se los vincula, se

halló que la desaturación al esfuerzo, por lo general se lo relaciona con la reducción de capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO). El estadio I radiográfico, la desaturación arterial con el ejercicio, es poco frecuente en los pacientes o se conserva con el DLCO. Karetzky y Mc Donough encontraron que la DLCO menor a 55%, tenían una alta sensibilidad (85%) y especificidad (91%) en la predicción de una caída en la tensión arterial de oxígeno (PaO_2) con el ejercicio en la sarcoidosis pulmonar. Se objetivó que la desaturación arterial y DLCO se correlacionaba más con la extensión y severidad de la sarcoidosis según la evaluación tomográfica. La capacidad de difusión de la membrana alveolar y DLCO fueron los más fuertes predictores de anomalías de la hematosis durante el ejercicio.

Influencia de la función pulmonar en el pronóstico:

Es de esperarse que la mortalidad es mayor entre los pacientes con severo deterioro fisiológico. Al inicio los parámetros fisiológicos no predicen.

Los estudios secuenciales son necesarios para seguir el curso de la patología, evaluar la respuesta a la terapia y el pronóstico a largo plazo. Con la terapia, la Capacidad Vital (CV) mejora con mayor frecuencia comparándola con la DLCO, que la Capacidad Pulmonar Total (TLC), o la oxigenación arterial.

Es importante destacar, que los cambios en la Capacidad Vital (VC) y Difusión Pulmonar de Monóxido de Carbono (DLCO) son concordantes, y en dirección opuesta, se producen menos del 5% de los pacientes cambios discordantes.

La oximetría en reposo o durante el ejercicio no es una medida más sensible dado la variabilidad del VC o DLCO.

En la actualidad para seguir el curso de la enfermedad los valores obtenidos de los volúmenes y capacidades pulmonares, en la espirometría y la curva flujo-volumen son los parámetros más útiles y accesibles.

Los criterios para evaluar la "respuesta" o de mejoría, los diversos aportes científicos, lo definen como un cambio en el FVC mayor al 10-15% o el DLCO mayor del 20% como significativo, no han sido validados.

Cuando se instaura la terapia, la respuesta a la misma generalmente evidente se da entre la 6^a-12^a semanas desde el inicio del tratamiento.

A modo ilustrativo sobre el vínculo de volúmenes y capacidades pulmonares, autores americanos hallaron en un estudio prospectivo de cohorte de 193 pacientes con sarcoidosis realizado en los EE.UU. concordancia entre los cambios en la CVF y FEV₁.

Otro estudios retrospectivos hallaron que los cambios en la CVF y el VEF₁ fueron concordantes en 155 pacientes (80,3%).

Otros factores pronósticos:

Además de los mencionados estadios radiológicos, otros son los factores que tienen valor pronóstico sobre todo los clínicos.

La presencia de manifestaciones inflamatorias agudas (es decir, eritema nodoso, poliartritis y fiebre) auguran un excelente pronóstico, con tasas altas de remisión espontánea mayor al 85%. Por el contrario, según los reportes, entre los factores asociados con un mal pronóstico y un curso crónico o recidivante se incluyen: la raza negra, una edad de comienzo 40 años o mayor; la hipercalcemia; enfermedad extratorácica; lupus pernicioso; esplenomegalia;

infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax; la uveítis crónica, lesiones quísticas óseas, la invasión en nasal mucosa, agresión al sistema nervioso central, la afectación cardíaca y pareciera ser que la condición socioeconómica, como los menores ingresos de la familia estaría asociado.

Riesgo de mortalidad:

Viskum y Vestbo observó un mayor riesgo de mortalidad (OR =1,9) entre los pacientes con sarcoidosis porcentaje del valor de referencia (% pred.) relación menor al 70% VEF₁/ FVC en comparación con los pacientes con mayor del 70% del predicho.

Lavado Broncoalveolar (BAL)

Nos brinda información de la patogenia de la sarcoidosis y su actividad, cuando revela un porcentaje linfocitario mayor al 28%, refleja una intensa alveolitis llevando a un aumento de la relación CD4/CD8 con un descenso porcentual de los macrófagos.

En un intento de tomar el seguimiento de la enfermedad y su respuesta terapéutica con algunos marcadores, llevó a manejar el perfil de citocinas en el BAL por la PCR demostrando que la IL-1 tenía expresión en todos los pacientes sarcoidóticos, exceptuando al grupo control. Otras a mención son:

- a) El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) que las vinculan con las formas activas.
- b) La IL-6 ligada a las formas progresivas.
- c) El TGF estrechamente asociado a las formas severas.

Aportando el estudio, datos reveladores a la hora de tomar una conducta Terapéutica corticoidea en base a la severidad y actividad de la patología.

Otra línea de investigación avanzó en la utilización del peróxido de hidrógeno como marcador (liberando en exceso a partir de los macrófagos alveolares, cuya actividad se verá modificada en presencia de la enfermedad que nos ocupa). El citado marcador experimenta un giro descendente, posterior a un período corticoideo.

La interacción entre los macrófagos alveolares y los T-helper (células Th CD4+) conduce a un perfil de citoquinas Th₁ que impulsa el proceso granulomatoso. Las células T del pulmón sarcoidal, liberan citoquinas Th₁ en forma espontánea, tales como el interferón gamma IFN γ y la IL-2 .

Curiosamente, cuando se presenta como sarcoidosis pulmonar extratorácica, clínicamente deficiente, pero sospechosa de la enfermedad que nos ocupa, se pueden encontrar, en el análisis del fluido BAL, una característica alveolitis, siendo de valor diagnóstico adicional. El líquido de BAL en la sarcoidosis pulmonar revela:

- a).- Linfocitosis.
- b).- Granulocitos bajos o normales.
- c).- Aumento de la relación CD4+/CD8+.

Las proporciones iniciales CD4+/CD8+ y el resultado posterior por la evolución con o sin respuesta a la terapia, es motivo de controversia hasta el presente, pero sí concuerdan que refleja una intensa alveolitis.

Estas características no son específicos, ya que hay una superposición con otros trastornos pulmonares intersticiales que presentan similares hallazgos.

Sin embargo, a la hora de realizar planteos etiológicos, pueden reducir el diagnóstico diferencial los perfiles de células del líquido BAL.

Recientemente, se demostró en el BAL, que el número de polimorfonucleares neutrófilos es útil para distinguir a los pacientes sarcoidóticos con resultado más favorable de los que tienen un curso más grave.

Además, existe significativo aumento del número de mastocitos en el fluido BAL, que se los asoció con una peor variabilidad pronóstica.

LABORATORIO

Se destacan hallazgos como:

- 1.- Hipergammaglobulinemia.
- 2.- Hipercalcemia (30%).
- 3.- Hipercalciuria(60%).
- 4.- Elevación de las transaminasas (45%).
- 5.- Anemia.
- 6.- Leucopenia.
- 7.- Eosinofilia.

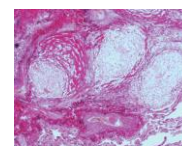
8.- *Enzima Convertidora de la Angiotensina(ECA)*: Asienta normalmente en el endotelio de capilares pulmonares. En ésta patología las células epitelioides de los granulomas en actividad también liberan la enzima convertidora de la angiotensina (detectados por IFI) que se refleja con el aumento de la enzima.

Hay una variabilidad según el grupo etáreo: En niños es mayor que en adultos. Pero es menester destacar su presencia en otras entidades como tuberculosis (TBC), lepra, linfoma, amiloidosis, beriliosis, neumonitis por hipersensibilidad, asma y como ejemplo paradigmático en algunos sujetos normales dando falsos positivos.

Los estadios I y III pueden arrojar parámetros de falsos negativos.

También muestra fluctuaciones en relación al curso evolutivo, acorde a si hubo pulsos corticoideos o de remisión espontánea.

Existe un paralelismo entre el incremento de los niveles de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) con la función respiratoria y el compromiso radiológico que se debe tener en cuenta a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento corticoideo.



BIOPSIA

La biopsia, debe pensarse en realizar, cuando el resto de los exámenes se muestra confuso, poco orientador, para el caso de una presentación atípica, o bien cuando una enfermedad toma un curso desfavorable y debe iniciarse un curso terapéutico corticoideo. Ejemplo Estadío II.

Para la patología que nos ocupa, el criterio diagnóstico citológico sarcoidal con Biopsia Transbronquial por Punción Aspirativa (TBNA) incluyen: la presencia de granulomas no necrosante de células epitelioides, linfocitos, grupos o en una empalizada de histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas con poca, mínimo, ninguna necrosis y manchas negativas para los hongos y las bacterias ácido-alcohol resistentes.

Los cirujanos proponen tomar la muestra del lugar más accesible con el método menos invasivo. Para los pacientes pediátricos, lo que se recomienda es el acceso a un ganglio periférico palpable o una lesión dérmica.

La biopsia transbronquial, tiene buena sensibilidad con muestras múltiples o endobronquial, en éste último, la fibrobroncoscopia flexible con Biopsia

Transbronquial Pulmonar (TBLB) logra rendimientos diagnósticos entre 60-90%, incluso en pacientes con estadio radiológico I de la enfermedad, el abordaje se lo considera ideal, a través de por la alta incidencia en ésta localización, y con menor morbilidad respecto a otros métodos.

Biopsias ganglios linfáticos de mediastino:

Los procedimientos quirúrgicos para acceder a los nodos mediastinales son:

1) La mediastinoscopia cervical, el procedimiento de Chamberlain (un mini-toracotomía paraesternal para biopsia a la ventana aortopulmonar o ganglios paraaórticos), y

2) la biopsia por Videotoracoscópica Quirúrgica Asistida (TCAV).

Actualmente, la Videotoracoscópica Quirúrgica Asistida (VATS) puede ajustarse y realizarse con seguridad en un paciente ambulatorio y es preferible a la toracotomía tradicional.

La biopsia por Punción Aspirativa Transbronquial con aguja de Wang (PATB) para citología números 18-19 o 22, son diagnósticos entre el 63-90% de los pacientes con adenopatía mediastínicos y / o hiliares en la TC de tórax.

La Aspiración con Aguja Fina (PAAF) es valiosa para diagnosticar la sarcoidosis pero es subutilizada.

La Punción Aspirativa Transtorácica (PAAF) guiada por TC, con aguja gruesa para biopsia, dirigida a los ganglios linfáticos del mediastino o subcarinal para Diagnosticar lesiones que implican a las malignas o benignas puede ser útil, con un rendimiento hasta un 78%.

Como complicaciones por la punción aspirativa transtorácica guiada con aguja fina (PAAF), fueron neumotórax entre el 10-60% y la hemoptisis entre el 5-10%.

La hemorragia grave es rara, pero se ha descrito con la biopsia de núcleo. Para las masas mediastinales se ha utilizado punción aspirativa con aguja fina (PAAF) guiada bajo Ultrasonografía Endoscópica (EUS) para diagnosticar sobre todo en pacientes con sospecha de malignidad, pero la experiencia es limitada.

La Ultrasonografía Endoscópica (EUS) ofrece una excelente visión de las estructuras del mediastino, incluyendo el espacio paraesofágico, la ventana aortopulmonar, y la región subcarinal.

Prueba de Kveim:

Por mecanismos que se desconocen, es una prueba muy específica pero poco sensible, ya caída en desuso.

Su realización se efectúa mediante la inyección intradérmica de tejido granulomatoso en suspensión salina suspensión salina obtenido del bazo en pacientes con sarcoidosis activa. Posteriormente se realiza la biopsia 4 a 6 semanas más tarde; Si aparece una inflamación granulomatosa no necrosante en el sitio de la inyección, puede aparecer con una reactividad cutánea selectiva, es positiva en el 60% a 70% de los casos en la sarcoidosis activa.

COMPLICACIONES DE LA SARCOIDOSIS INTRATORÁCICA

Ésta patología puede cursar con invasión a otros órganos y sistemas del cuerpo. La magnitud de éstos hallazgos dependerá de la oportunidad diagnóstica, y el curso evolutivo de la agresión.

Angeitis sarcoide:

Liebow en 1973 describe la vasculitis sarcoidea necrotizante y granulomatosa.

Es una variante de la sarcoidosis pulmonar caracterizada por vasculitis, granulomas, y nódulos pulmonares observados en las radiografías de tórax.

La histología característica incluye:

1) Una vasculitis granulomatosa que involucran las arterias y las venas.

2) Granulomas confluentes no necrotizante con participación de los bronquios, los bronquiolos y los pulmones.

3) Un grado variable de fibrosis.

4) Una extensa necrosis parenquimatosa.

No ocurre vasculitis sistémica.

Las características clínicas y radiográficas de la vasculitis necrosante y la granulomatosis sarcoide son similares a la "sarcoidosis nodular".

Las características histológicas de la sarcoidosis nodular son, los focos de nódulos compuestos por masas de granulomas y tejido conectivo hialinizado.

Los autores del presente estudio postulan que la angeítis sarcoide y la sarcoidosis nodular son simplemente variantes de la enfermedad y según los investigadores su pronóstico de estas entidades generalmente no es tan malo.

Broncoestenosis:

La inflamación granulomatosa de la pared bronquial por ésta enfermedad, puede resultar en la estenosis o compresión de los bronquios.

También por la compresión extrínseca de los ganglios hiliares agrandados, o la distorsión de los grandes bronquios causada en etapa terminal del parénquima. También puede dar lugar a una atelectasia de lóbulos implicados o segmentos, particularmente el lóbulo medio derecho.

La broncoestenosis se detectó con broncoscopia en dos estudios en el 2-26% de los pacientes con sarcoidosis.

Un estudio retrospectivo de 2.500 pacientes con sarcoidosis identificaron 18 pacientes con más del 50% de estenosis proximal bronquial, observándose patrones broncoscópicos, como:

1.- La estenosis focal única.

2.- La estenosis focal múltiple.

3.- El estrechamiento difuso del árbol bronquial.

Se describe en todos los casos, en el sitio de la estenosis, que aparece con la mucosa edematosa e inflamada.

Las biopsias endobronquiales mostró granulomas en el 77% de los pacientes.

En la estenosis proximal endobronquial, la clínica muestra las características típicas que incluyen síntomas como:

a).- *La disnea*; y b).- *La tos*.

En los pacientes con broncoestenosis sintomática puede hacerse evidente en la auscultación torácica las sibilancias inspiratorias agudas o el estridor.

Las imágenes pueden ayudar para determinar el grado y la naturaleza de las lesiones estenóticas en el tracto respiratorio inferior, es útil, para ello la TAC helicoidal de alta resolución, pero se ha observado entre un 8% y 14% de los casos en dos series que los resultados pueden dar falsos positivos.

El inicio temprano de la terapia con corticosteroides, puede ser eficaz en mejorar los síntomas y la disfunción pulmonar. Por el contrario, la demora en la terapia puede resultar en estenosis adquiridas fijos y persistentes defectos ventilatorios.

En pacientes que son refractarios a la terapia médica, la dilatación de las estenosis endobronquiales puede proporcionar un gran alivio.

El camino que sigue la enfermedad en la mayoría de los pacientes, es la resolución, ya sea espontáneamente o como respuesta al tratamiento.

Micetomas:

Por lo general son debido al *Aspergillus* spp. En pacientes con enfermedad avanzada, estadio III o IV radiográfico, de la sarcoidosis, puede desarrollarse en espacios quísticos, en lóbulos superiores, preferentemente.

Habitualmente el engrosamiento pleural ipsilateral es lo que precede a la esfera de hongo o de aire en media luna.

Los micetomas a menudo son asintomáticos, pero cuando el *Aspergillus* invade las paredes de un vaso, puede ocurrir una hemorragia fatal.

Se recomienda la resección quirúrgica para aquellas lesiones localizadas, en

Enfermos capaces de tolerar la intervención, pero se contraindica en pacientes con enfermedad grave del parénquima o con extensas adherencias pleurales.

Con experiencia muy limitada y éxitos anecdóticos, se intentó la terapia tópica o intracavitaria, sin embargo es valioso el tratamiento sistémico antimicótico.

El control de la hemorragia intratable, fué favorable la embolización bronquial.

Afectación pleural:

Entre el 2-4% de los pacientes con sarcoidosis padecen, de manifestaciones pleurales como por ejemplo, el derrame, cuyo líquido puede ser: trasudado o exudado, con linfocitosis que se produce en los dos tercios de los casos. Otras complicaciones son: a) Quilotórax, sólo pocos casos han sido reportado; b) Engrosamiento pleural; c) Neumotórax. Cuando se presenta, puede complicar el estadio avanzado de la enfermedad sarcoidal fibroquística.

Afectación vascular pulmonar:

La participación vascular pulmonar clínicamente significativa es infrecuente. La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se ha observado entre el 1-5% de los pacientes. La incidencia es considerablemente mayor entre los pacientes estadio avanzado fibroquístico.

Los mecanismo (s) responsable de HAP en la sarcoidosis incluyen la:

1).- Vasoconstricción hipóxica.

2).- Infiltración y/u obliteración de la vasculatura pulmonar por la respuesta granulomatosa fibrótica.

3).- Compresión extrínseca dada por el crecimiento de los ganglios linfáticos sobre las arterias pulmonares principales.

El 42-89% de las biopsias de pulmón, histológicamente como lesiones granulomatosas sarcoideas, es común el compromiso de los vasos pulmonares, en los que también se observó una elevación de las presiones en la arteria pulmonar (AP) en el 50% de los pacientes en reposo y durante el ejercicio del 100% en pacientes con estadio III sarcoidal según investigadores.

La hipertensión pulmonar (HTP), es un factor pronóstico, independiente de la mortalidad, fue evaluada en estudios recientes con pacientes en espera de trasplante pulmonar (TP), con el estadio final de ésta enfermedad.

Para predecir la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP), la Tomografía Axial Computada de Alta Resolución (TACAR) helicoidal de tórax en presencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, nos puede ayudar el patrón de:

1.- La arteria pulmonar principal con un diámetro >29 mm.
2.- La relación entre de la arteria segmentaria a bronquio es mayor 1:1 de tres de cada cuatro lóbulos.

3.- La relación del diámetro de la arteria pulmonar principal con el de la aorta ascendente es mayor 1.

Algunos informes de casos, incluyen otras complicaciones vasculares raras en ésta patología tales como:

a).- La estenosis arterial pulmonar de participación granulomatosa en los vasos.

b).- La compresión extrínseca de la arteria pulmonar por crecimiento de los ganglios linfáticos hiliares.

c).- La mediastinitis fibrosante.

d).- La enfermedad pulmonar veno-oclusiva como resultado de obstrucción de las venas septos interlobulares por fibrosis perivascular o granulomatosis.

El papel de los vasodilatadores que tiene en la sarcoidosis asociada a HAP, hasta el presente se están evaluando, por los casos reportados.

Síndrome de Vena Cava Superior:

La compresión de la vena cava superior se da por una amplia linfadenopatía mediastínica, como una característica universal. La fibrosis extensa en los pacientes con sarcoidosis sobre las estructuras mediastínicas o vasculares da como resultado el estrechamiento o obstrucción de las venas innominada. Fueron reportados sólo seis casos de Síndrome de Vena Cava Superior (Síndrome VCS)

Embolismo Pulmonar:

La asociación entre la enfermedad tromboembólica venosa y la sarcoidosis pulmonar se planteó la entre los diferentes estudios. Ésta última se la ha relacionado con actividad procoagulante en el fluido del lavado broncoalveolar (BAL), aún en ausencia de factores de riesgo conocidos. Pero no hay informes que definan dicha asociación con rigor científico a la luz del conocimientos actuales.

La sarcoidosis puede simular la presentación como una embolia pulmonar aguda con inicio agudo del dolor torácico y disnea, acompañada de estudios de ventilación-perfusión. Posteriormente, con angiografía pulmonar o exploración con Galio 67 demostraron la evidencia de sarcoidosis pulmonar y en algunos casos, extrapulmonar, con compresión lobar o de arterias segmentaria por ganglios linfáticos agrandados. Por otra parte, las pruebas serológicas para D-dímero en sospecha de embolia pulmonar potencialmente pueden confundir el diagnóstico de sarcoidosis.

Shorr y Hnatiuk, en un estudio de 28 pacientes con diagnóstico reciente de sarcoidosis, observaron elevados títulos del dímero D (según la evaluación de aglutinación de látex) en 11 sujetos (39,3%). Estos investigadores también corroboraron una correlación positiva entre los elevados títulos de dímero D (definido ASW 1:2), con la elevada afectación intersticial sarcoidal, sumado a índices bajos en la capacidad de difusión monóxido de carbono (DLCO), con la alteración de los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y disnea.

Por lo tanto, cuando la embolia pulmonar aguda se hace presente, la patología sarcoidal debe ser considerada en el diagnóstico diferencial.

Sarcoidosis en pacientes infectados por VIH:

La sarcoidosis extrapulmonar o pulmonar rara vez puede complicar la infección por VIH.

Los hallazgos en la radiografía de tórax, más estudios histológicos, son similares en pacientes infectados sin VIH con sarcoidosis.

La mayoría de los casos sarcoidales en personas con VIH se los describió después de comenzar la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), pero también puede ocurrir que pacientes sarcoidóticos antes de la institución de la terapia.

Se observó una intensa alveolitis CD4+ en el análisis del fluido del lavado broncoalveolar (BAL), en dos pacientes infectados por VIH que estaban con TARGA según el reporte pero que antes de complicar el citado VIH presentaba una alveolitis CD8+.

Otro estudio retrospectivo de siete pacientes con sarcoidosis y la infección VIH señaló que el conteo de linfocitos CD4+ superaba las 200 células/ ml en todos los pacientes, lo que sugiere que los linfocitos CD4+ fueron fundamentales para el proceso granulomatoso.

El trasplante de pulmón para la sarcoidosis:

El Trasplante Pulmonar (TP) ya sea solo o bilateral, es una opción viable para los pacientes en etapa terminal con sarcoidosis pulmonar refractaria al tratamiento médico.

Los datos del Registro de la Internacional Sociedad de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) de EEUU, señaló que la patología sarcoidal fue la indicación para el trasplante pulmonar en 287 pacientes (2,6% de todos los trasplantes de pulmón realizado de 1995 a 2003). La tasa de mortalidad entre los pacientes con sarcoidosis en espera de trasplante fueron altos (27-53%). Arcasoy et al, analizaron 43 pacientes con sarcoidosis en espera de trasplante pulmonar.

La presión media de AP fue un predictor independiente de la muerte. Además, la presión de la aurícula derecha mayor de 15 mmHg otorgó un aumento de 5,2 veces en la mortalidad.

Los predictores independientes de mortalidad a 30 días, en sarcoidóticos en lista de espera para el trasplante, fueron: a) Un aumento de la severidad de la enfermedad y b) La raza negra.

Posteriormente, en un estudio retrospectivo de trasplante pulmonar de todos los pacientes en los EEUU, incluyeron los siguientes parámetros:

- 1).- Se asociaron de forma independiente con un aumento de la mortalidad.
- 2).- La raza negra.

3).- La cantidad de oxígeno suplementario utilizado.

4).- Las presiones media de de la Arteria Pulmonar.

Las pruebas de función pulmonar, no se correlacionaron con la mortalidad, para el estudio en cuestión.

Las tasas de mortalidad a corto y largo plazo, después del trasplante pulmonar para la sarcoidosis fueron mayores en comparación con trasplantes pulmonares realizados para otras enfermedades.

Los datos del Instituto de Salud (ISHLT) de 1, 3, 5 años trasplantados, las tasas de supervivencia dieron de 67%, 53% y 45%, respectivamente, para la sarcoidosis.

En otra revisión retrospectiva, en los EEUU de 1995 a 2000, la supervivencia a 30 días post-trasplante de pulmón fue estimada del 83% entre 133 pacientes sarcoidóticos, comparándolos con el 91% entre los receptores de trasplante pulmonar para otras enfermedades ($p = 0,002$).

Los afroamericanos, como citaron otros autores, arrojaron los peores resultados para los trasplantes, lo que puede reflejar una mayor histocompatibilidad polimorfa o hiperreactividad inmunológica entre los que recibieron riñones o los trasplantes de hepático.

Como aporte estadístico, se ha observado, en los trasplantados aloinjertos, los granulomas recurrentes no necrotizante, en hasta el 35% de los pacientes, pero generalmente no asociándolos con síntomas.

La presencia de micetomas, hay pocos datos, es considerado por muchos centros, una contraindicación para la realización del trasplante pulmonar, dado que se asoció con un peor pronóstico después del trasplante.

SARCOIDOSIS EXTRAPULMONAR

Además del compromiso en los aparatos respiratorio y del sistema linfático, la enfermedad sarcoidal puede afectar a cualquier otro órgano.

Uno de ellos, es el sistema nervioso central que se estima involucrado en un 25% de los pacientes que se someten a biopsia.

Al igual que la afectación del sistema nervioso central, la afección cardíaca puede ser una grave manifestación y potencialmente mortal.

La neurosarcoidosis se presenta con parálisis del nervio facial. El mecanismo aún no está claro, pero se ha sugerido que participan, la polineuritis del nervio craneal o lesiones de desmielinización a nivel del tronco cerebral. En forma simultánea o secuencial pueden ser afectados otros nervios craneales como, el nervio óptico, glossofaríngeo, nervio vago, oculomotor y los nervios auditivos. La neuropatías periféricas también se han descrito y como ejemplo de ellas es la neuropatía de las pequeñas fibras con las pruebas por dolor inexplicable y disestesia. Las convulsiones se presentan entre el 5-22% de los pacientes y se asocian con la cronicidad y el mayor riesgo de muerte.

La manifestación cardíaca es poco frecuente en la sarcoidosis, pero grave. Un porcentaje próximo al 5% se lo describe que tienen localización miocárdica, con clínica aparentemente normal, pero autopsias han reportados granulomas en miocardio con alta frecuencia, lo que sugiere la presencia de enfermedad miocárdica subclínica en un número significativo de pacientes.

En el diagnóstico a través del cateterismo cardíaco derecho la localización más frecuente de los granulomas es en la pared ventricular, en un 20%, seguido por el tabique intraventricular, explicando el bajo rendimiento en el

diagnóstico de las biopsias endomiocárdicas debido al alto riesgo de mortalidad, es recomendada una cuidadosa historia clínica cardiovascular y el ECG para todos los pacientes.

Si el índice de sospecha es alto, como la historia de palpitaciones o anomalías de la conducción en el ECG, debe llevarse a cabo una mayor evaluación incluyendo un Holter de 24 hs, la resonancia magnética cardíaca (RM) con gadolinio y la tomografía por emisión de positrones 18 con fluorodeoxyglucosa (18 FDG-PET).

Se debe considerar en todo paciente sospechoso de afección cardíaca sarcoidal, los estudios electrofisiológicos para estadificar el riesgo. Si los estudios muestran defectos en la conducción, arritmias potencialmente peligrosas, o bien función ventricular izquierda notablemente reducida, se aconseja un cardioversor desfibrilador implantable, además de la terapia inmunosupresora para reducir la función ventricular izquierda en pacientes con enfermedad activa.

La tabla que se presenta a continuación, resume la gama de las alteraciones extrapulmonares, con el diagnóstico relacionado, y el Índice de Severidad (IOS) (index of severity) que se basan en cuatro categorías, que podrían ser de utilidad para la clínica y la toma de decisiones. Aquellas manifestaciones de órganos que son asintomáticas, se las define como IOS 1 por lo que para los pacientes difícilmente verá alterada su calidad de vida (por ejemplo leve participación hepática).

Otras que muestran una inofensiva afectación de órganos por sí mismo significa el IOS 2, pero está asociado con una reducción sustancial de la calidad de vida (por ejemplo, lupus pernio).

Tabla 3. - Criterios propuestos para la gravedad de la afectación de órganos en la sarcoidosis (IOS)

Criterios derivados de la práctica clínica de los autores. IOS:

Índice de gravedad, la calidad de vida; #: Puede ser ya sea " sí" o " no"

	Severa sintomatología Disminución de la calidad de vida	Pérdida severa del funcionamiento de un órgano	El riesgo de muerte
IOS 1	No	No	No
IOS 2	Sí	No	No
IOS 3	Puede ser	Sí	No
IOS 4	Puede ser	Puede ser	Sí

Tabla 4 - Criterios de gravedad en la afectación de diferentes órganos.

Parálisis del Nervio Craneal	3
Meningitis	3
Lesiones ocupantes de espacio	3-4
Hipopituitarismo	3
Hipopituitarismo	3
Hipercalcemia	2-3
Hipercalciuria	1-2
Uveitis Anterior	1
Uveitis Posterior	3
Neuritis Óptica	3
Bloqueo Cardíaco Completo	4
Taquicardia Ventricular ,Fibrilación	4
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	4
Depósito de Calcio Intrarrenal	2-3
Nefritis Granulomatosa	3
Falla Renal	3-4
Elevación de enzimas hepáticas > 36	1
Colestasis Hepática	2-3
Hipertensión Portal y/o Falla Hepática	3-4
Nódulos linfáticos / Linfoadenopatía Periférica	1
Neuropatía Periférica SNP	2-3
Neuropatía de la pequeña fibra	2-3
Artralgia/Artritis esquelética	1-2
Lesiones Solitarias Dispersas	1-2
Placas de Piel/ Nódulos	1-2
Eritema Nudoso	1-2
Lupus pernio	2
Esplenomegalia	1-2

Cuando las manifestaciones extrapulmonares de la sarcoidosis causan la pérdida severa de la función del órgano y/o daño irreversible se clasifican como IOS 3 (por ejemplo la afectación del segmento posterior del ojo).

Finalmente, la IOS 4, un pequeño porcentaje, como ejemplo la sarcoidosis cardíaca, se asocia con un mayor riesgo de muerte.

SARCOIDOSIS EN PEDIATRÍA

En éste grupo predominó:

1).- La tos seca; 2).- La disnea; 3).- La taquipnea.

En menores de 4 años sólo el 20 %, es de compromiso pulmonar. Pero son los que llevan el peor pronóstico. Para la etapa fibrótica puede tener ruidos sobre agregados a la auscultación como roncus, sibilancias, estertores.

Adenopatías Periféricas:

La localización más frecuente es: a) Cervical; b) Axilar; c) Inguinal; d) EpitrocLEAR.

Su presencia ronda por el 60-70%, siendo renitentes, móviles, no dolorosas. La biopsia escalénica se positiviza en el 80 % de los casos, aún en ganglios no palpables.

A nivel ocular:

La iritis y uveítis aguda junto con los granulomas conjuntivales pueden complicarse con cataratas o glaucoma. También participan del proceso, el segmento posterior, la coroides, la retina, y el nervio óptico. Es raro que tome la órbita, manifestándose por exoftalmía bilateral.

Piel:

Se involucra en un 30 %, y puede ser la única manifestación sarcoidal. También como eritema nudoso con lesiones transitorias eritematosas y dolor leve, sobreelevadas, localizadas en miembros inferiores.

Sme.de Löfgren:

Entidad en la que se asocian eritema nudoso, artralgias, fiebre, y adenopatías hiliares.

La evolución crónica persistente se hace manifiesta por el lupus pernio en cara, cuello, hombros, dedos, placas psoriasiformes en tronco y extremidades.

Compromiso articular:

Acorde al número de articulaciones afectadas puede ser:

- 1.-) Poliartalgias de grandes articulaciones, es migratriz, no discapacita.
- 2.-) Monoarticular o Poliarticular son menos frecuentes.

En la edad preescolar, la forma de comienzo con artritis, derrame, y grandes articulaciones con engrosamiento sinovial es frecuentemente asociado al compromiso ocular y cutáneo.

Las lesiones óseas se presentan en el 15% de los casos como lesiones líticas en las falanges de los dedos y en la columna vertebral.

La participación renal tiene implicancias terapéuticas. El nivel elevado de calcio en sangre y orina estaría relacionado con la sobreactividad del calcitriol (producido por los macrófagos de los granulomas) con aumento en la absorción de calcio a nivel intestinal. En consecuencia, puede desarrollarse nefrolitiasis o nefrocalcinosis con insuficiencia renal.

La fiebre úveo-parotídea (parotiditis, uveítis y fiebre) se acompaña de disminución de la secreción salival y lagrimal que lleva a la queratoconjuntivitis y la obstrucción de los conductos.

El hígado y el bazo son palpables en el 25% de los casos, pero se hallan granulomas sarcoideos en ámbos órganos en el 70 % de las necropsias.

El agrandamiento del bazo puede provocar hiperesplenismo y la alteración hepática puede acompañarse con aumento de la fosfatasa alcalina.

El compromiso hipotalámico suele manifestarse con diabetes insípida por lo que es necesario realizar el diagnóstico diferencial con histiocitosis.

Neurológicos:

Se reportaron, parálisis facial unilateral o bilateral secundario al compromiso parotídeo, neuritis óptica y de otros pares craneanos, neuropatía periférica, como así también meningitis aséptica.

Cardíacas:

Criterios para el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca de acuerdo con el Ministerio de Salud, incluida la Resonancia Magnética y la Emisión de 18F-FDG de Positrones (FDG-PET) son:

- a).- Cambios en el ECG: Bloqueo completo de rama derecha, desviación del eje a la izquierda, bloqueo auriculoventricular, taquicardia ventricular, contracciones ventriculares prematuras (2 en la clasificación según Lown, es decir multiforme presión venosa central(multiforme PVC), PVC 0.2 consecutivos o fenómeno R en T), o Q anormal ST o T o la grabación ambulatoria de 24 horas (Holter).
- b).- Resonancia magnética cardíaca. Muestra un patrón de hiperrealce en las imágenes sobre la mitad de la pared epicárdica.
- c).- Ecocardiograma: El movimiento anormal de la pared, en el adelgazamiento local o engrosamiento de la pared o dilatación ventricular izquierda.
- d).- FDG-PET: La absorción anormal, localizada sobre el ayuno cardíaco.
- e).- En el cateterismo cardíaco izquierdo: Presión intra-cardíaca anormal, bajo gasto cardíaco, movimiento anormal de la pared o fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- f).- Biopsia endomiocárdica. Fibrosis intersticial no específica o la infiltración de células mononucleares.
- g).- Contracción ventricular prematura PVC.

El Diagnóstico Histológico:

Evidencias de granulomas no necrotizante en la biopsia de miocardio en un paciente con sospecha de sarcoidosis.

El Diagnóstico Clínico:

El diagnóstico de la afectación miocárdica se justifica en los pacientes con pruebas histológicas de sarcoidosis no cardíaca, cuando uno o más de los elementos están presentes.

SUSTENTO TERAPÉUTICO

Tratamiento de la sarcoidosis pulmonar:

El tratamiento de la sarcoidosis pulmonar sigue siendo controvertido.

Los corticosteroides (CS) son la piedra angular en el tratamiento de la sarcoidosis grave, pulmonar progresiva o extrapulmonar y con frecuencia producen resolución dramática de la enfermedad. Las recaídas pueden ocurrir en forma crónica o al cese de la terapia.

La decisión de comenzar un tratamiento requiere de un cuidadosa evaluación del estadio, la agudeza y la gravedad de la enfermedad, la probabilidad de remisión espontánea, y los riesgos asociados con la terapia. El tratamiento debe ser circunscrito, enfocado y dialogado con el paciente sobre los efectos colaterales, consensuarlo con él y multidisciplinario dado que en estadios avanzados involucra diversos órganos y sistemas.

La interpretación de la eficacia de la terapia, es confundida por poblaciones heterogéneas de pacientes, con una alta tasa de remisiones espontáneas, las dosis diferentes y la duración del tratamiento, la incapacidad para discriminar los efectos de la terapia, de la historia natural de la enfermedad, y la falta de estándares validados para la actividad de la enfermedad.

Un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorio, patrocinado por la Sociedad Británica de Toráx, apoya el uso de CS para los pacientes con enfermedades crónicas con infiltrados radiográficos persistentes.

Gibson et al, en su estudio de los pacientes sarcoidóticos en estadio II o III, con infiltrados radiográficos persistentes, después de 6 meses de observación fueron asignados al azar, a la prednisolona o ningún tratamiento. El posterior seguimiento a largo plazo, con pruebas de función pulmonar demostró mejoría en el grupo tratado con CS, trayendo como conclusión que, los CS pueden atenuar la pérdida de función pulmonar, incluso en pacientes asintomáticos.

Amplia experiencia clínica, sugiere que los CS son eficaces en pacientes con enfermedad activa, sintomática que compromete a los pulmones u órganos extrapulmonares. El tratamiento no suele ser apropiado para la enfermedad en estadio I, pero un ensayo de CS es razonable, en pacientes sintomáticos con infiltrados pulmonares progresivos, persistentes, o con una severa alteración funcional.

Se debe considerar otro enfoque terapéutico para aquellos pacientes que fallan al tratamiento o que experimentan efectos adversos a los corticoides.

Unos pocos estudios prospectivos, aleatorios, incluyeron a pacientes con la función pulmonar normal o casi normal, y con altos índices de remisiones espontáneas, por lo que inferir que los corticoides a largo plazo en pacientes con sarcoidosis pulmonar no daban beneficio no tenía asidero. Los pacientes con enfermedad grave o progresiva fueron excluidos de éstos estudios.

Indicaciones para Tratamiento:

En virtud de que muchos casos revierten hacia la resolución espontánea la gran mayoría de los autores estiman la necesidad de tomar un período observacional por espacio de seis a doce meses. Aún así, en la actualidad, diferentes autores no convergen en el tratamiento. En caso de haber iniciado una terapia corticoidea en pacientes pediátricos, es mandatorio vigilar el crecimiento y los efectos colaterales por el tratamiento a largo plazo. De ahí que los marcadores de actividad darían el rumbo de la patología y su respuesta al esquema terapéutico. Si bien la terapia corticoidea induce al camino favorable en la imágenes y función pulmonar, el pulso debe continuarse dado que la interrupción prematura trae de la mano aparejado recidivas con mayor frecuencia y se le agregan a la patología de base órganos que no lo estaban.

La prevención de la fibrosis pulmonar irreversible por medio del bloqueo de la etapa inflamatoria granulomatosa se logra con terapia corticoidea sistémica que trae aparejada alivio sintomático, mejoría funcional y radiológica en pacientes que cursan activamente estadios II o III.

Hay diferentes esquemas de inicio: Algunos autores proponen la prednisona a una dosis de 0,5 mg./kg/día en un período estimado de 4 a 8 semanas, donde se puede objetivar una disminución en los niveles de la enzima convertidora de angiotensina(ECA), una mejoría de la función pulmonar y en el caso de realizar una centellografía con galio el patrón inflamatorio se negativiza. A posteriori, es menester manejar el descenso progresivo de las dosis, capaz de controlar la inactividad del proceso inflamatorio, pero una vez alcanzado ésta, se aconseja pasar a regímenes de días alternos.

Otros autores proponen los corticoides inhalados cuando el compromiso granulomatoso está en la pared endobronquial.

Ante la toxicidad, o efectos adversos, o bien la refractariedad misma a los corticoides, en el que dicho esquema no impide que se presenten las recidivas la opción terapéutica siguiente es iniciar la terapia con Metotrexate. El mismo Metotrexate reduciría la cantidad de corticoides para controlar la enfermedad, pero es recomendable tener la precaución de monitorear la función hepática y la serie blanca en sangre periférica.

Metotrexate: El Metotrexate y sus metabolitos activos compiten por la unión al folato, sitio de la enzima dihidrofolato reductasa. El ácido fólico se debe reducir a ácido tetrahidrofólico por esta enzima, para la síntesis de ADN y la replicación celular a ocurrir. Aunque el metotrexate se introdujo como un agente antiproliferativo que inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas por primera vez, para la terapia de tumores malignos, ahora está claro que muchos de los efectos antiinflamatorios de metotrexate están mediados por la adenosina. El uso de metotrexate conduce a la elevación de la concentración de éste nucleósido en el espacio extracelular. La adenosina, que actúa sobre los receptores P1, ejerce una serie de acciones, entre ellas, antiinflamatoria.

Los datos publicados sobre el uso de metotrexate en pacientes con sarcoidosis son basados en pequeñas series y en gran parte anecdóticos. Según la experiencia de los autores de la actualidad, el metotrexate es, sin embargo, bastante eficaz y bien tolerado en la mayoría de los casos en una dosis de hasta 15 mg./ 1 vez por semana, aunque se requiere la vigilancia estrecha de la función hepática. Además, hay evidencia de que el metotrexate se puede administrar como un economizador de agentes esteroides.

Según Baughman et al, mostró un ensayo controlado, aleatorio, de los pacientes que recibieron metotrexate, requirieron cantidades significativamente menores de corticosteroides después de 12 meses, que el grupo control.

Azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato:

Otros fármacos citotóxicos se han usado en el tratamiento de casos graves y/o refractario de sarcoidosis. Estos incluyen azatioprina, ciclosporina, micofenolato y ciclofosfamida. Sin embargo, el actual cuerpo de evidencia que apoya el uso de estos agentes es muy limitado, y son de marcado riesgo por los severos efectos secundarios, especialmente con la ciclosporina. El Micofenolato ha aparecido en la literatura desde 2003, reportando un caso y sobre el poco uso del mismo. Su uso es bien conocido como un potente inmunosupresor en el trasplante de órganos. El Mofetil Micofenolato (MMF) es un inhibidor selectivo de la inosina monofosfato 59-deshidrogenasa de tipo II, la enzima responsable de la síntesis de novo de la guanina nucleótido de purina dentro de células T activadas, los linfocitos B y los macrófagos. Se lo utiliza también en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias y su uso ahora se está expandiendo, sobre todo una opción interesante en el tratamiento de rescate, para los casos de neurosarcoidosis grave. Sobre la base de la MMF, se necesita aún al presente más evaluación.

Hidroxicloroquina:

Los agentes antipalúdicos, Cloroquina y la Hidroxicloroquina se han utilizado con cierto éxito en el tratamiento de la sarcoidosis, particularmente cuando el compromiso involucra la hipercalcemia, enfermedad

de la piel y/o compromiso neurológico. La Hidroxicloroquina se prefiere a la cloroquina debido a que ésta última posee más riesgo de toxicidad ocular. La dosis recomendada es de 400 mg al día, pero los pacientes también pueden beneficiarse con el régimen de un 200 mg de una vez al día. Se recomienda exámenes visuales para identificar los primeros signos de daño en la retina, cuando el paciente está en tratamiento, generalmente cada 6-12 meses.

Anticuerpos Anti-Factor de Necrosis Tumoral TNF α :

El uso de agentes biológicos que bloquean el TNF α , incluyendo *Infliximab* y *Adalimumab*, puede proporcionar un tratamiento eficaz para las diversas manifestaciones de la sarcoidosis. Su uso se ha convertido recientemente en una terapéutica opción valiosa en pacientes graves donde los corticosteroides y/o agentes ahorradores de esteroides, tales como el *metotrexate*, pueden fallar o causar efectos secundarios inaceptables. Tres agentes biológicos con actividad anti-TNF están disponibles. Aunque los tres fármacos se clasifican como inhibidores anti-TNF, el mecanismo de acción y la vía de administración varían. Tanto el *Infliximab* y *Adalimumab* son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF α , y capaz de neutralizar todas las formas (extracelular, transmembrana y unido al receptor) de esta citoquina.

El *Etanercept* es una subclase diferente de antagonistas de TNF (TNF-receptor proteína de fusión), y debido a su forma modificada, no puede neutralizar unida al receptor TNF α .

Antes de la administración anti-TNF, debe realizarse un catastro de infección tuberculosa con una historia detallada y PPD. Aunque una prueba de PPD se recomienda, muchos pacientes con sarcoidosis pueden ser anérgicos.

El uso de ensayos de liberación de IFN γ , es por lo tanto preferible a prueba cutánea de la tuberculina en estos pacientes.

Una contraindicación para la terapia anti-TNF, es la tuberculosis latente, ya que la quimiopprofilaxis en pacientes con tuberculosis latente no puede prevenir la aparición de la tuberculosis activa durante el tratamiento anti-TNF.

De los agentes biológicos que inhiben el Factor de Necrosis Tumoral TNF α , el que se ha estudiado más extensamente en ésta patología fue el *Infliximab*, y con un número menor de reportes disponibles para el *Adalimumab* y el *Etanercept*.

Dos estudios aleatorizados, doble ciego con placebo, se han realizado en la sarcoidosis pulmonar. Ambos mostraron, una mejoría modesta pero estadísticamente significativa de capacidad vital en los brazos del *Infliximab*. Muchos pacientes con sarcoidosis extrapulmonar en estudios abiertos, así como los ensayos aleatorios, con diversas manifestaciones respondieron también a *Infliximab*.

Los pacientes que sufren neurosarcoidosis, con fatiga severa asociada a neuropatía de la pequeña fibra, así como la enfermedad ocular, éste agente puede ser beneficioso sugieren los informes de casos reportados.

Los tres agentes, están asociados con un mayor riesgo para las infecciones oportunistas, especialmente tuberculosis y otras granulomatosas, tales como las micosis profunda y las infecciones bacterianas.

Otro problema es la inmunogenicidad de estos fármacos. La formación de anticuerpos está asociada con reacciones alérgicas y la pérdida de respuesta.

Las estrategias para evitar la formación de anticuerpos como al *influximab*, es el uso de terapia de combinación con la administración de dosis bajas de

metotrexate más esteroides antes de una infusión, y probablemente, a la instalación del tratamiento de mantenimiento. Los anti-TNF son de alto costo. En una revisión contemporánea, en el interrogatorio que se le hace al paciente por la cantidad de profesionales que visitó con el mismo síntoma, durante meses, lo hace intangible, al margen de la medicación recibida, que termina enmascarando el cuadro, demorando su causa de origen, pero por sobre todo, dando pie a que la enfermedad y el deterioro de la función pulmonar vaya in crescendo producto de su alveolitis por los cambios ya señalados.

	METOTREXATE	AZATIOPRIMA	CICLOFOSFAMIDA	HYDROXICLOROQUINA
DOSIS	10-25 mg /semana	50-200mg/día	50-150 mg/día(oral) 500-2000 mg. IV C/2 semanas	200-400 mg./día
TOXICIDAD				
NAUSEAS	1	2	3	1
MUCOSITIS	2	1	1	0
HEMATOL.	1	2	3	0
TERATOG.	2	1	3	0
CARCINOGENO	0	1	3	0
OTROS	PULMÓN-HIGADO		VEJIGA	RETINA
SCORE: 0=nada ; 1=mínimo ; 2=problemas ocasionales ; 3= problemas significativos ; ajustar dosis o usar otro.				

Tabla 5. - A manera de sinopsis, se muestra debajo de las dosis, efectos tóxicos de las drogas empleadas en el tratamiento de la sarcoidosis.

CONCLUSIONES

Desde tiempos pretéritos, la *tos* por una diversidad de causas, fue motivo de consulta, estudio, y trabajos, que la literatura científica publicó en diferentes ocasiones, según describen los anales de la medicina. En el presente, la consulta por tos sigue vigente, siendo infinidad de veces el único emergente, el único dato, con el que se cuenta, que puede pasar como algo banal o convertirse en el *leit motiv* de algo trascendente y acorde a la interpretación que hagamos de ella, estaremos próximo al abordaje de la misma que culmine con el diagnóstico y posterior terapéutica o bien ingresar en un laberinto con un sinnúmero de vueltas para alejarnos cada vez más de su origen. Entre ayer y hoy, a simple vista, pareciera que no hubo etapas, que lo mismo se repitió una y otra vez, pero que la tecnología se encargó de marcar la diferencia, la experiencia brindó el andamiaje, sobre el que se construyó las bases del conocimiento de la ciencia médica. De lo citado precedentemente, es menester tomar una reflexión: En nuestro trabajo asistencial diario, debemos realizar un screening radiológico torácico en el niño sano?. Aún, cuando en dicho grupo etéreo, la consulta por tos es extremadamente frecuente?. Ante el predominio en el sexo femenino, debe hacerse siempre dicho escaneo radiológico en éste grupo?.

Desde el año 2000, mucho se ha aprendido acerca de la patogenia de la sarcoidosis, y nuevas terapias mejoradas están siendo desarrolladas sobre la base de estos hallazgos.

En la actualidad, hay un gran interés en inhibidores solubles de citoquinas y quimioquinas, antagonistas de ingeniería genética, y combinaciones únicas o de citocinas antiinflamatorias que se ha centrado en la posibilidad de que pueden convertirse en agentes farmacológicos estándares, para el control y la modulación de secuelas de los eventos inmunológicos que conducen a la formación de granulomas y el desarrollo de la fibrosis en ésta enfermedad.

Las moléculas capaces de neutralizar al TNF α se han utilizado en el ámbito clínico de los pacientes con sarcoidosis. Como era de esperar, estos datos sugieren la posibilidad real de utilizar estrategias anti-TNF para el tratamiento de la sarcoidosis refractaria.

Los bloqueos de otras citocinas inflamatorias también se espera que sea la terapéutica, tanto en la sarcoidosis como de otras enfermedades pulmonares difusas mediadas por células T.

En particular, las terapias neutralizantes dirigidas a quimiocinas y otras moléculas que controlan el tráfico y la acumulación de células inmunocompetentes son potencialmente más selectivas y atractivas, pero requieren a priori el conocimiento de las vías de regulación de la inflamación precisas que implica el estado de las estructuras alveolares e intersticiales.

En la práctica diaria, cuando el profesional toma contacto con el paciente en una guardia médica hospitalaria o sanatorial, en una sala de primeros auxilios, en un centro periférico de atención primaria de salud, o en la visita domiciliaria en ambulancia, crea el punto de partida de un largo camino, para ayudarlo en su enfermedad, tras los pasos de un enemigo oculto: La sarcoidosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Fraser, R., Peter Paré, J.A., Paré, P.D., Fraser, R., Generaux, G. (1991). Sarcoidose. In *Diagnosis of diseases of the chest* (Vol.4, Cap.17, pp. 2604-2647). Philadelphia: Saunders.
2. Sneller, M., y Shelhamer, H. (2009). Inmunologic non asthmatic diseases of the lung. In *Middleton's allergy* (Cap.54, pp. 964-967). Philadelphia: Mosby Elsevier.
3. Crystal, R. (2008). Sarcoidosis. *Principios de medicina interna de Harrison* (Tomo 8.Cap. 309 pp. 2219.2226). Desarrollo Santa Fe: Mc Graw Hill Interamericana.
4. Chang AB, Glomb B, Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics, *Chest* 2006; 129:260S-283S
5. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birrings SS, Chung KF, Digpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assesment of cough. *European Respiratory Society Journal* 2007; 29; 1256-76
6. Shields MD, Bush A, Everard M, Mc Kenzie S, Primhak R. British Thoracic Society. Cough Guidelines Group. *BTS Guidelines. Recommendations for the assessment and management of cough in children.* *Thorax* 2008 63;1-15
7. Hutchinson, J.: Anomalous disease of skin and fingers: case of livid papillary psoriasis? *Illustrations of Clinical Surgery.* London, J. and A. Churchill, 1877, p. 42-43.
8. Boeck, C.: Multiple benign sarcoid of the skin. *Norsk Mag Laegevid* 1899; 14:1321-45.

9. Hutchinson, J.:Mortimer's malady.A form of lupus pernio. Arch Surg(London)1898;9:307-15.
10. Schaumann,J.: Lymphogranulomatosis benigna in the light of prolonged clinical observations and autopsy findings. Br J Dermatol 1936; 48:399-446.
11. Lofgren, S.: Primary pulmonary sarcoidosis. Acta Med Scand 1953; 145: 424-55.
12. Sharma,O.: Sarcoidosis. A historical perspective. Clinics in Dermatology 2007;25:232-241.
13. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. SarcoidosisVasc Diffuse Lung Dis 1999; 16: 149-73.
14. Drent M, Costabel ERS Statement on sarcoidosis 2005;32 chapter 1, pp. 1-12; chapter 2, pp. 13-22; chapter 3, pp.23-47; chapter 4, pp. 49-63; chapter 6, pp. 82-91; chapter 7, p.92-104; chapter 8 pp.105-129; chapter 9, pp. 130-148; chapter 17, pp. 259-264; chapter 18, pp. 265-283; chapter 19, pp. 284-300; chapter 20, pp. 301-305
15. Schurmann,M.; Lympany,P.A.; Reichel,P. : Familial sarcoidosis in linked to the major histocompatibility complexregion. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162 (3 Pt1): 861-4.
16. 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.
17. Chesnutt,A.: Enigmas in Sarcoidosis. West J Med 1995;162:519-536
18. 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.
19. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Pare PD: Diagnosis of diseases of the chest. 4th. Ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1999, p.1533-83.
20. Semenzato G.: Immunology of interstitial lung disease.Cellular events taking place in the lung of sarcoidosis,hipersensivity pneumonitis and HIV infection. Eur Respir Med1991;4:94-102.
21. Baughman RP,Lower EE, du Bois RM:Sarcoidosis.Lancet2003;361,Issue 9363,29:1111-8
22. 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.
23. Hillerdall G, Nou E and Osterman K : Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15 years European study. Am.Res Respir Dis 1984; 130:29-32.
24. Bonfioli, A.; Orefice, F.; Sarcoidosis. Semin Ophthalmol.2005; 20: 177-82.
25. Dorfman, T.; Canales, J.; Farukhi, I.; McGuire, D.; Sarcoidosis masquerading as an acute coronary síndrome.Cardiol Rev. 2005; 13: 256-9.
26. Deng JC, Baughman RP, Lynch JP : Cardiac involvement in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2002; 23:513-28.
27. 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
28. Karagiannidis, A.; Karavalaki, M.; Koulacuzidis, A.; Hepatic sarcoidosis. Ann Hepatol. 2006; 5: 251-6.
29. Madaule, S.; Lauque, D.; Sailer, L ; Splenomegaly in sarcoidosis: clinical features and outcome. Analysis of 17 cases. Rev Med Intern. 2004 ; 25: 348-56
30. Marvisi, M.; Osteoarticular sarcoidosis. Minerva Med. 1998 May; 89: 169-72.
31. Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C: Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow upof treated patients. Arch Neurol 2007, 64:2504-9.
32. Ackerman, D.; Hypercalcemia in sarcoidosis – case report,prevalence, pathophysiology and therapeutic options. Ther. Umsch. 2007; 64: 281-6.

33. Javaud, N.; Belenfant, X.; Stirnemann, J .; Renal granulomatoses: a prospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 : 170-180.
34. Hanazawa, T.; Terada, N.; Konno, A.; Sarcoidosis of the head and neck. *Nippon Rinsho*. 2002; 60:1813-7.
35. English, JC.: III, Patel, PJ.,Greer, KE; Sarcoidosis. *J Am. Acad.Dermatol*.2001; 44:725-43
36. Oliwiecki S, Kingston T, Kotecha,B et al.: Sarcoidosis lymphoma syndrome *J Royal Soc Med* 1992; 54:467-73.
37. Brincker H.: The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 85:176-177.
38. Caras WE, Dillard T, Baker T , Pluss T: Coexistence of sarcoidosis and malignancy. *South Med J* 2003; 96:918-922.
39. Shetty, A. K.; Gedalia, A.; Pediatric Sarcoidosis.*J. Am: Acad: Dermatol:* 2003; 48:150-1.
40. Rossman M, Dauber J, Daniele R: Pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 366-76.
41. Baughman RP, Lower EE: Infliximab in refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:70-4
42. Doty JD, Mazur JE, Judson MA: Treatment of sarcoidosis with Infliximab. *Chest* 2005;127: 1064-71.