

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON SARCOIDOSIS

CONCEPTO:

- El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, radiológicos e histológicos, junto con la exclusión de otras afecciones granulomatosas.
- Se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes: el granuloma sarcoide, que es inespecífico, está compuesto por células epitelioides y células gigantes multinucleadas rodeadas por un anillo de linfocitos T colaboradores. En ocasiones se observa escasa necrosis central sin caseosis.
- El eritema nodoso se asocia a sarcoidosis, formando el síndrome de Löfgren; su histología muestra una paniculitis septal inespecífica.
- El granuloma sarcoide puede desaparecer por completo o dejar una cicatriz de aspecto hialino, por lo que la alteración de la función dependerá de la infiltración granulomatosa, de la actividad de los granulomas y de la fibrosis residual.
- Los pacientes afectados de sarcoidosis activa con frecuencia son anérgicos a antígenos cutáneos como la tuberculina.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SARCOIDOSIS:

(MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGERENTES DE SARCOIDOSIS):

- Eritema nodoso y/o afectación periarticular de los tobillos.
- Síntomas respiratorios (tos, disnea, dolor torácico).
- Síntomas osteoarticulares: artritis y osteolisis de pequeños huesos de manos.
- Poliadenopatías periféricas.
- Síndrome constitucional.
- Otras lesiones cutáneas de aspecto granulomatoso: lupus pernio, sarcoidosis cicatricial, maculopápulas, nódulos y placas.
- Lesiones oculares: uveítis anterior (especialmente granulomatosa) y/o posterior.
- Afectación sistema nervioso periférico en forma de multineuritis craneal o parálisis facial principalmente bilateral; cuadros que simulan esclerosis múltiple; meningitis crónica aséptica.
- Miocardiopatía en pacientes jóvenes (< 40 años).
- Parotiditis crónica o recurrente.
- Afectación renal: litiasis cálcica recidivante con hipercalciuria con/sin hipercalcemia.
- Síndrome febril prolongado.

OTRAS ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS A EXCLUIR PREVIAMENTE:

- Múltiples enfermedades pueden simular la clínica o la histología de la sarcoidosis.
- El diagnóstico diferencial depende del cuadro clínico, que fundamentalmente incluye las adenopatías mediastínicas (tuberculosis, linfoma, metástasis) y las enfermedades que afectan al intersticio pulmonar (tuberculosis, neoplasias, alveolitis alérgica extrínseca, neumoconiosis, enfermedades intersticiales idiopáticas).
- La realización de algunas exploraciones complementarias se ha justificado por su utilidad para descartar estas enfermedades, potencialmente graves.
- La demostración de adenopatías hiliares bilaterales en pacientes asintomáticos con exploración física normal o con eritema nudoso o uveítis debería ser considerada como sarcoidosis sin precisar confirmación histológica.
- Hallazgos atípicos como adenopatías unilaterales, derrame pleural o agujas febriles persistentes deben hacer sospechar otras enfermedades.
- **Infecciones:**
 - Bacterianas: brucella, yersinia, tularemia, linfogranuloma venereo.
 - Micobacterias: tuberculosis, lepra, micobacterias atípicas.
 - Espiroquetas: lúes.
 - Rickettsias: fiebre Q.
 - Virus: citomegalovirus, VEB.
 - Hongos: aspergillus, critococo.
 - Parásitos: toxoplasma, leishmania, esquistosomiasis, toxocara.
- **Granulomas por cuerpos extraños:** astillas de madera, pigmentos de tatuaje.
- **Granulomas por agentes químicos:** beriliosis, silicosis, talcosis.
- **Granulomas por fármacos:** sulfonamidas, fenilbutazona, halotano, nitrfurantoina.
- **Neoplasias:** linfomas, seminomas, disgerminomas, pinealomas.
- **Alveolitis alérgica extrínseca.**
- **Granulomatosis idiopáticas:** histiocitosis X, cirrosis biliar primaria, enfermedad inflamatoria intestinal, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, enfermedad de Whipple.

ESTADIOS RADIOLÓGICOS DE LA SARCOIDOSIS PULMONAR

Las alteraciones radiológicas torácicas se clasifican en:

- **Estadio 0:** Radiografía de tórax normal.
- **Estadio I:** Adenopatía hilar bilateral y/o paratraqueal derecha.
- **Estadio II:** Adenopatía hilar bilateral con infiltrados parenquimatosos.
- **Estadio III:** Infiltrados parenquimatosos sin adenopatía hilar.
- **Estadio IV:** Fibrosis pulmonar avanzada.

DIAGNÓSTICOS:

BIOPSIA

- El diagnóstico de síndrome de Löfgren se realiza de forma razonable sin biopsia.
- En los otros casos la biopsia se debería obtener del órgano afecto.
- Si se precisa tejido pulmonar, la biopsia transbronquial mediante broncoscopia es la elección. El rendimiento de la BT es alto (80-90% positividad si se obtienen un número igual o superior a 4-5 muestras). En caso de ser negativa, valorar repetir la biopsia transbronquial o biopsia mediante videotoracoscopia. La TAC aumenta la rentabilidad diagnóstica del a BT al seleccionar el mejor sitio para realizarla.
- Al no ser el granuloma sarcoide específico y competir, en cuanto a la localización, con enfermedades micobacterianas, fúngicas o neoplásicas, se requieren tinciones y cultivos para descartarlas.

CALCEMIA Y CALCIURIA

- Es frecuente la hipercalcemia en ausencia de hipercalcemia, por lo que se debe medir en orina de 24 horas.

LAVADO BRONCOALVEOLAR

- El lavado broncoalveolar (BAL) refleja la intensidad de alveolitis de la muestra, y se correlaciona bien con la biopsia pulmonar.
- La alveolitis en la sarcoidosis activa se caracteriza por la presencia de abundantes linfocitos. Un alto cociente CD4/CD8 es sugestivo de sarcoidosis.

NIVELES DE ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ECA):

- El aumento de la actividad de la ECA, que se observa en la mayoría de sarcoidosis, no es específico, pero sí útil para monitorizar su progresión y la respuesta al tratamiento.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA TORÁCICA

- La tomografía axial computarizada (TAC) puede completar los hallazgos radiológicos y ayudar a escoger el lugar de la biopsia, ya que la mayoría de pacientes con adenopatías hiliares tienen granulomas pulmonares en las muestras obtenidas por biopsia transbronquial.

GAMMAGRAFÍA CON GALIO

- La gammagrafía con citrato de galio 67 no es específica excepto cuando se produce el signo panda y/o lambda por aumento de captación en glándulas lagrimales, salivares y/o ganglios hiliares.

RESONANCIA MAGNÉTICA

- La RM es más sensible que las radiografías para detectar las lesiones óseas.

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD

La actividad en la sarcoidosis se define como la formación continuada de granulomas. Sin embargo, la sarcoidosis activa puede tener poca repercusión clínica y no implica la administración de tratamiento si el grado de disfunción orgánica no lo requiere.

- **Pruebas de función respiratoria:**
 - Suelen caracterizarse por un patrón restrictivo con disminución de la capacidad vital, de los volúmenes pulmonares o de la capacidad de difusión del CO.
 - Puede haber obstrucción bronquial por afección de las vías aéreas.
 - Un descenso de la capacidad vital tiene un valor predictivo independiente de actividad.
- **Concentración sérica de la ECA:**
 - No se correlaciona siempre con la intensidad de la alveolitis medida por la cantidad de linfocitos T del BAL o la gammagrafía pulmonar con galio.
 - En la actualidad, las concentraciones séricas de la ECA quedan relegadas a la monitorización del curso evolutivo de la enfermedad en los casos con valores iniciales elevados.
- **Gammagrafía pulmonar con galio:**
 - Es útil en la evaluación de la extensión del proceso inflamatorio, aunque tiene un valor predictivo escaso.
 - Refleja la intensidad de la alveolitis, pero no se correlaciona con las pruebas de función pulmonar.
- **Análisis del BAL:** se ha mostrado decepcionante como predictor del curso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.
- **TAC torácica de alta resolución (TACAR):** puede ayudar a iniciar el tratamiento: el hallazgo de opacidades lineales irregulares, nodulares o en vidrio deslustrado y el engrosamiento de los septos interlobulares representan lesiones potencialmente reversibles, mientras que el hallazgo de espacios aéreos quísticos y distorsión arquitectónica sugiere enfermedad pulmonar irreversible.

PRONÓSTICO

- En la mayoría de los pacientes remite de forma espontánea o mediante tratamiento con glucocorticoides y quedan sin secuelas o con disfunciones leves.
- En el 10-20% de los casos la enfermedad evoluciona hacia fibrosis pulmonar con hipertensión pulmonar, lesiones cutáneas deformantes, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal por nefrocalcinosis, alteraciones visuales o hipertensión portal.
- La mortalidad es inferior al 5% en la mayoría de las series.
- El síndrome de Löfgren es la forma de sarcoidosis con mejor pronóstico.
- La recaída es frecuente durante la reducción del tratamiento con glucocorticoides, especialmente cuando la duración del tratamiento de la sarcoidosis pulmonar es inferior a un año, y la recidiva después de la remisión espontánea es rara.

SEGUIMIENTO:

- Los pacientes deben seguirse hasta la resolución de las adenopatías hiliares.
- Sólo la monitorización clínica periódica puede asegurar que éstos no tienen enfermedad intersticial pulmonar progresiva. En este sentido, se recomienda la determinación periódica de la ECA y las pruebas de función pulmonar, que son útiles como indicadores de pronóstico y para tomar decisiones terapéuticas.
- El hallazgo de un descenso aislado de la capacidad de difusión pulmonar es relativamente frecuente y no parece implicar mal pronóstico; la actitud no debe variar.
- El descenso de la capacidad vital obliga a realizar exploraciones complementarias adicionales. En este caso, el valor de la TACAR es superior al de la gammagrafía pulmonar con galio por su mayor sensibilidad en la detección de lesiones parenquimatosas y en la localización de las mismas.

En pacientes con afectación intratorácica:

- Estadio I, PFR normales y sin clínica: Rx de tórax cada 6 meses.
- Estadio II, III o IV, y/o alteración de PFR y/o clínica: Rx de torax y PFR cada 3-6 meses.
- En caso de remisión de la enfermedad tras realizar tratamiento: se repetirán anualmente las PFR y se efectuará un seguimiento mínimo de 3 años.

En pacientes con afectación extratorácica:

- Control del funcionalismo del órgano afecto realizando las pruebas pertinentes.
- Rx de torax cada 12 meses y PFR.
- Si aparece clínica respiratoria y/o deterioro radiológico: valorar la necesidad de PFR, TAC torax y fibrobroncoscopia.

TRATAMIENTO GENERAL, FÁRMACOS:

CORTICOIDES:

- Los corticoides constituyen el pilar básico del tratamiento de la Sarcoidosis, aunque no existe consenso definitivo sobre sus indicaciones, las dosis adecuadas, su duración y la incidencia en el curso de la enfermedad.
- Debido a sus efectos secundarios y que a veces se objetivan mejorías espontáneas, especialmente en la afectación pulmonar, parece prudente limitar su uso para aquellos casos en los que se produce un deterioro reciente y significativo de la función pulmonar o una afección extrapulmonar intensa.
- Mejoran la clínica y la función pulmonar, pero no han confirmado que modifiquen la evolución de la enfermedad a largo plazo.
- La pauta habitual es administrar 0,5 mg/kg de peso/día de prednisona para la sarcoidosis pulmonar y 1 mg/kg de peso/día para la extrapulmonar, seguida de una disminución lenta y progresiva.
- En general, no es necesario tratar los síntomas sistémicos, pero a veces la magnitud de la fiebre, la astenia o la pérdida de peso obligan a optar por el tratamiento.
- Sólo el 20% de los pacientes tiene afección pulmonar suficientemente grave como para iniciar tratamiento de inmediato con glucocorticoides; del 80% restante la mitad mejora espontáneamente tras 6 meses de observación sin tratamiento; el resto responde bien al tratamiento iniciado en ese momento.

- **Indicaciones del tratamiento con corticoides**

- Los pacientes que sólo tienen lesiones cutáneas, uveítis anterior o tos únicamente precisan corticoides tópicos, al menos de entrada.
- Los pacientes con síndrome de Löfgren con sarcoidosis grado I tampoco necesitan corticoides, pues el reposo y los antiinflamatorios son suficientes en la mayoría de los casos.
- En general, se admiten las siguientes indicaciones de tratamiento con corticoides por vía general:
 1. Hipercalcemia significativa.
 2. Neurosarcoidosis o afectación miocárdica.
 3. Uveítis que no responde a tratamiento tópico.
 4. Pacientes con sarcoidosis pulmonar en estadio II que tengan síntomas respiratorios progresivos o que tengan infiltrados persistentes o limitación progresiva de las pruebas de función respiratoria, incluso sin síntomas.
 5. Pacientes con sarcoidosis pulmonar en estadio III.
 6. Síndrome de Löfgren con deficiente evolución de las manifestaciones sistémicas después de 6 semanas (las adenopatías pueden persistir más de 1 año).

CLOROQUINA:

La administración de cloroquina fue efectiva en pacientes con sarcoidosis cutánea, hipercalcemia, hipercalcemia y en la neurosarcoidosis refractaria a corticoides.

METOTREXATO:

El metotrexato administrado a dosis de 7,5 a 15 mg por semana se ha mostrado útil y bien tolerado por los pacientes con sarcoidosis pulmonar, muscular y cutánea, ya que permite un ahorro significativo de glucocorticoides.

AZATIOPRINA:

Azatioprina parece útil como fármaco ahorrador de glucocorticoides, pero no se ha demostrado efectiva en los pacientes que no han respondido al tratamiento con los mismos.

ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL-ALFA:

Teniendo en cuenta la producción de citocinas se está valorando la utilidad de los antagonistas del TNF- α ; al parecer infliximab podría unirse al arsenal terapéutico para la sarcoidosis extratorácica, excluyendo la tuberculosis antes y durante el tratamiento.

TRATAMIENTO SEGÚN AFECTACIÓN ESPECÍFICA:

TRATAMIENTO INTRATORACICO ESTADIO I.

- No requiere tratamiento.

TRATAMIENTO INTRATORACICO ESTADIOS II Y III:

- Con función pulmonar alterada (DLCO < 80% y/o CVF < 80%):
- Prednisona: 0.5 mg/Kg/día durante 1 mes, con reducción progresiva en tres meses hasta 10 mg/d e introducir corticoide inhalado (dudesonida: 200-400 mg/12h) durante 15 meses hasta completar 18 meses de tratamiento.
- - Si CVF o DLCO disminuyen > 15% del valor previo: Prednisona 1 mg/Kg/día con pauta descendente de 5 meses hasta dosis de mantenimiento de 10 mg/d e introducir corticoide inhalado (dudesonida: 200-400 mg/12h) durante 18 meses hasta completar 24 meses de tratamiento.
- Si no hay respuesta a 1 mg/Kg/d o si necesitan dosis de mantenimiento > 20 mg/d: Añadir azatioprina (150mg/d) o micofenolato de mofetilo (1-2 g/d).
- En los pacientes asintomáticos con afección del parénquima pulmonar y función normal o mínimamente alterada, debe establecerse un período de observación de 3 a 6 meses, e introducir tratamiento en caso de persistencia de las alteraciones radiológicas o deterioro de la función pulmonar.

TRATAMIENTO INTRATORACICO ESTADIO IV:

- Prednisona 1 mg/Kg/d en pauta descendente durante 5 meses hasta 30 mg/d.
- Si no se objetiva una respuesta positiva al tratamiento en un periodo de 6 meses retirar corticoides.

TRATAMIENTO ENDOBRONQUIAL Y VIA AEREA SUPERIOR:

- Prednisona 0.5 mg/Kg/d.
- Control endoscopico cada 3-6 meses.
- Si no hay mejoría: Prednisona 1 mg/Kg/d con pauta descendente en 5 meses hasta mantenimiento de 10 mg/d.

TRATAMIENTO APARATO LOCOMOTOR:

- Artritis aguda: AINE.s. Si persiste sintomatología Prednisona a dosis bajas (10-20 mg/d).
- Osteitis sarcoides crónica: Valorar Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d con pauta descendente. Si no mejora MTX iniciando 7.5 mg/s que se incrementará hasta una dosis max de 15 mg/s.
- Miopatía aguda: Prednisona 1 mg/Kg/d. Si no hay respuesta en 6 meses añadir Azatioprina 150 mg/d o micofenolato de mofetilo 1-2 g/d.

TRATAMIENTO AFECCIÓN CUTÁNEA:

- Eritema nodoso: Yoduro potasico (10-30 g/8h): Fórmula magistral de yoduro potasico (625 mg), alcohol etílico 96° (0.09 ml), agua bidestilada c.s.p (1 ml), acompañada de zumo de naranja para mejorar tolerancia.
- Otras lesiones: Hidroxicloroquina 400 mg/d durante 2 semanas, seguido de 200 mg/d. Si no hay mejoría Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d. Si no hay mejoría MTX como eritema nodoso.

- La respuesta al tratamiento debe valorarse en un periodo mínimo de 2-3 meses. En erosiones recalcitrantes valorar el uso de tratamiento tópico con corticoides, cloroquina, tacrólimus, clofazimiine, PUVA o fototerapia con amino-levulínico.

TRATAMIENTO DE UVEITIS:

- Uveitis anterior: Corticoides tópicos. Si no mejora, tras valoración oftalmológica, Prednisona oral 0.5 mg/Kg/d.
- Uveitis posterior: Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d.

TRATAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO:

- Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d durante 1 mes, con pauta descendente lenta (5 mg cada 2 semanas), hasta dosis de mantenimiento de 10 mg/d.

TRATAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

- Metilprednisolona en bolus iv (1 gr/d durante 3 días), seguidos de Prednisona 1-1.5 mg/Kg/d durante una semana, con pauta descendente de 5 mg/s a partir de la segunda semana, 5 mg/2s a partir de la semana 6, luego 5 mg/4s a partir de la semana 12, y hasta dosis de mantenimiento de 30 mg/d.
- En casos de mala evolución valorar otros inmunodepresores o inmunomoduladores (CFM, IFM).
- Ante determinadas manifestaciones aplicar los tratamientos sintomáticos que correspondan: RT o derivación ventricular si granulomas con efecto masa, antiepilépticos si convulsiones, etc.

TRATAMIENTO AFECTACIÓN CARDIACA:

- Miocardiopatía / trastornos del ritmo / bloqueos: Bolus de metilprednisolona 1 gr/d durante 3 días, seguidos de Prednisona 1-1.5 mg/Kg/d con misma pauta descendente que en SNC.
- Pericarditis: Prednisona 0.5 mg/Kg/d con pauta descendente 5mg/2s hasta mantenimiento de 10 mg/d. Si es necesario, administrar tratamiento sintomático adecuado.

TRATAMIENTO AFECTACIÓN RENAL:

- Nefritis granulomatosa con Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d.

TRATAMIENTO AFECTACIÓN HEPATOESPLÉNICA:

- Prednisona 0.5-1 mg/Kg/d.

TRATAMIENTO DE HIPERCALCEMIA (11 mg/dl + síntomas o ECG):

- Aguda: Expansión de volumen, Furosemida, suplementos de K si precisa, y si no responde Calcitonina sc e iniciar Prednisona.
- Crónica: Prednisona 0.5 mg/Kg/d durante 1 mes, reduciendo progresivamente la dosis cada 2 s hasta 5-10 mg/d de mantenimiento.