

## Sarcoidosis en paciente de 23 años. ¿Hay posibilidades terapéuticas?

C. Blanco Ramos<sup>a</sup>, S. Arbolí Iriarte<sup>b</sup>, L. Ferreira Laso<sup>c</sup> y J. González Aguilera<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina de Familia. Tutor Extrahospitalario. Centro de Salud Joaquín Elizalde. Logroño. La Rioja.

<sup>b</sup>R3 de Medicina de Familia. Centro de Salud Joaquín Elizalde. Logroño. La Rioja.

<sup>c</sup>R2 de Medicina de Familia. Centro de Salud Joaquín Elizalde. Logroño. La Rioja.

<sup>d</sup>R1 de Medicina de Familia. Centro de Salud Joaquín Elizalde. Logroño. La Rioja.

Paciente de 23 años con síndrome constitucional, que es diagnosticada de sarcoidosis pulmonar en estadio II, con adenopatías hiliares bilaterales e infiltrados pulmonares.

La mala evolución tras la terapia con glucocorticoides orales y los múltiples efectos secundarios que le han producido, obliga a replantearnos qué alternativa debemos utilizar con estos pacientes y si verdaderamente estamos mejorando su futuro.

Hacemos una revisión de los diferentes tratamientos actuales.

*Palabras clave:* sarcoidosis, fibrosis pulmonar, efectos adversos.

Twenty-three year old patient with constitutional syndrome who is diagnosed of stage II pulmonary sarcoidosis with bilateral hilar lymph nodes and pulmonary infiltrates.

The poor evolution after oral glucocorticoid treatment and multiple adverse effects that they have caused make it necessary to reconsider what alternative should be used with these patients and if we are really improving their future.

We analyze different current treatments.

*Key words:* sarcoidosis, pulmonary fibrosis, adverse effects.

### INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad de causa desconocida cuya evolución hacia la fibrosis pulmonar, a pesar del tratamiento, hace que nos replanteemos nuevas estrategias.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente que acude a nuestra consulta con astenia intensa y pérdida de 6 kg en el último año.

Refiere tos seca esporádica desde hace 6 meses y disnea de esfuerzo de dos o tres pisos, sin fiebre. Hábitos tóxicos: fumadora de 6 cigarrillos/día desde hace aproximadamente 5 años, no alcohol ni otras drogas. No alergias farmacológicas conocidas. En la exploración no se palpan adenopatías. A la auscultación pulmonar disminución global de murmullo vesicular (MV), a la auscultación cardíaca se aprecia soplo sistólico en punta y el resto de la exploración sin hallazgos.

Correspondencia: C. Blanco Ramos.  
C/ Vara de Rey n.º 32 P.º 8 izqda.  
26002 Logroño. La Rioja.  
Correo electrónico: cblancor@papps.org

Recibido el 11-02-05; aceptado para su publicación el 24-11-05.

Se comienza el estudio de su patología en Atención Primaria, obteniéndose los siguientes resultados:

– Analítica: hiperuricemia: 7,5 mg/dl; IgG 1.364 mg/dl; hipercalcemia: 10,34 mg/dl; hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), plaquetas, fórmula leucocitaria, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucosa, urea, creatinina, amilasa, sodio, potasio, fósforo, glutámico-oxalacético transaminasa (GOT/AST), glutámico-pirúvico transaminasa (GPT/ALT), gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) dentro de la normalidad, sin anemia (tratamiento con hierro por anemia ferropénica previa).

– Mantoux: anergia cutánea.

– Baciloscopia y cultivo de BK: negativos.

– Radiografía de tórax: adenopatías hiliares bilaterales con infiltrados pulmonares (fig. 1).

Se realiza el diagnóstico de presunción de sarcoidosis en Atención Primaria por exclusión con otras enfermedades que afectan al intersticio y cursan con adenopatías mediastínicas (tuberculosis, linfoma, neoplasias, neumocosis) que quedan descartadas por las pruebas complementarias. Ante esta situación se deriva a la paciente a neumología para completar el estudio:

– Pruebas de función pulmonar: capacidad vital forzada (CVF) 79,5% (normal > 80%), volumen espiratorio máxi-



Figura 1. Radiografía de tórax.

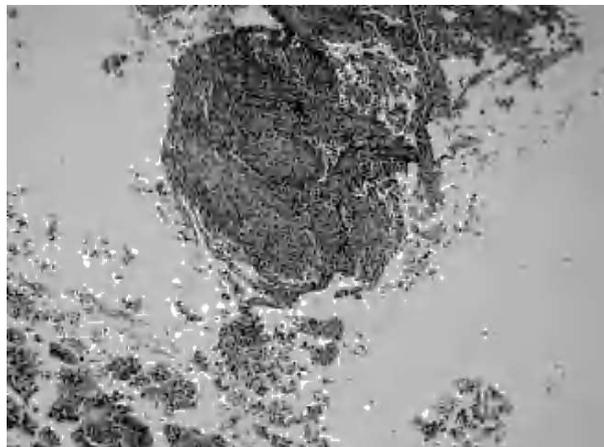


Figura 3. Biopsia transbronquial.



Figura 2. Tomografía axial computarizada torácica.

mo por segundo (VEMS) 74,1% (normal > 80%), VEMS/CVF 81,5% (normal: > 70%), prueba de transferencia del monóxido de carbono (TLCO) 62%; siendo estos parámetros menores de la normalidad.

– Enzima convertidora de la angiotensina (ECA): 134,1 elevado U/l (normal: 8-52).

– Tomografía axial computarizada (TAC) torácica: conglomerados adenopáticos de gran tamaño mediastínicos e hiliares bilaterales, apreciándose parénquima pulmonar con tractos fibrosos apicales y en segmentos anteriores de ambas bases (fig. 2).

– Broncoscopia: orificios permeables con disminución del calibre; compresión extrínseca con edema en ambos árboles bronquiales y tercio distal de la tráquea.

– Biopsia bronquial y transbronquial: a nivel de submucosa infiltrado inflamatorio, no observándose infiltración tumoral, con tinción para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) negativa, siendo la lesión compatible con sarcoidosis (fig. 3).

– Lavado broncoalveolar (BAL): células histiocitarias y algunas células inflamatorias.

Se confirma el diagnóstico de sarcoidosis en estadio II con afectación en pruebas de función respiratoria. Se inicia tratamiento con glucocorticoides orales a razón de 40 mg/24 horas. En la evolución clínica de la paciente ha dejado de fumar y dada la mejoría clínica y funcional inicial se disminuyó la dosis. Dos meses después, las pruebas de función respiratoria empeoraron por lo que hubo que volver a la dosis inicial. Actualmente nuestra paciente mantiene la disnea de dos o tres pisos con síndrome de Cushing asociado y esto nos hace plantear el futuro riesgo de pérdida de masa ósea.

## DISCUSIÓN

La forma de presentación de la sarcoidosis es muy variada: una de las más frecuentes es el hallazgo casual de adenopatías hiliares bilaterales, e incluso infiltrados, en la radiografía de tórax. El inicio de la enfermedad puede ser agudo (síndrome de Löfgren) o de inicio insidioso (síndrome constitucional: astenia intensa, anorexia, pérdida de peso o fiebre prolongada). Otras formas de presentación frecuente son los síntomas respiratorios, lesiones cutáneas, uveítis o parálisis facial periférica<sup>1</sup>. Las alteraciones del aparato respiratorio son la causa principal de morbilidad asociadas a la sarcoidosis.

### Pruebas complementarias

– Laboratorio: las alteraciones dependen del órgano afectado.

– Radiografía de tórax: estadio 0: normal; estadio I: adenopatías hiliares unilaterales o bilaterales y/o paratraqueal derecha sin infiltrado pulmonar; estadio II: adenopatías hiliares bilaterales con infiltrados pulmonares; estadio III: infiltrados pulmonares sin adenopatía hilar; estadio IV: fibrosis pulmonar<sup>1</sup>.

– Prueba de Mantoux: la presencia de anergia cutánea es típica pero no diagnóstica.

– Pruebas de función pulmonar: puede ser normal o presentar disminución de la capacidad vital de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO)<sup>2</sup>.

– Elevación de la ECA: este dato no tiene valor diagnóstico por su baja especificidad; sensibilidad: 70%. Se correlaciona con el grado de actividad de la enfermedad y es útil para valorar la respuesta al tratamiento.

– TAC torácica: puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de otros casos.

– Biopsia: la biopsia transbronquial pulmonar es la más específica.

– BAL: el aumento en la proporción de linfocitos no es diagnóstico.

En nuestro caso tras la realización de dichas pruebas los resultados fueron concluyentes de sarcoidosis, ya que el diagnóstico se establece por la combinación de un cuadro clínico sugestivo, pruebas analíticas, radiográficas e histológicas<sup>1</sup>. En conjunto, el pronóstico de la sarcoidosis es variable. La mayoría de los pacientes asintomáticos curan sin secuelas significativas. Alrededor de la mitad sufren alguna disfunción orgánica permanente, pero ésta es muchas veces leve y raramente progresiva. Las recaídas obligan a modificar o reiniciar la pauta y a mantener la dosis efectiva<sup>3</sup>. La evolución hacia la fibrosis pulmonar no depende de ningún tratamiento<sup>2,4</sup>. El seguimiento de la sarcoidosis pulmonar en tratamiento se realiza mediante la clínica, la radiografía de tórax, la función pulmonar y el nivel sérico de la ECA<sup>1</sup>. El tratamiento de la sarcoidosis es controvertido, aunque se ha establecido como tratamiento de elección los glucocorticoides orales, pero tras cincuenta años de experiencia con ellos no han demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad<sup>5,6</sup>.

### Glucocorticoides

Con el tratamiento con corticoides los pacientes mejoran funcionalmente en el 59% de los casos, aunque es frecuente un deterioro posterior<sup>1</sup>. Los corticoides aceleran la desaparición de los síntomas, los trastornos fisiológicos y los cambios radiográficos pero no modifican el pronóstico<sup>2,4</sup>. No existe consenso respecto al inicio, duración, dosis e indicaciones. Se inicia el tratamiento cuando hay hipercalcemia, alteración de la función respiratoria o afectación extrapulmonar o sintomatología<sup>3</sup>. En estadio I no está indicado. En el estadio II y III sólo si existe sintomatología o alteraciones de las pruebas de función pulmonar. En el estadio IV se tratan todos, aunque en general responden mal<sup>2,3</sup>.

La dosis inicial es 30-40 mg/día de prednisona evaluando la respuesta en dos o tres meses con pruebas de función respiratoria y la clínica, reajustando la dosis. Cuando se ha estabilizado se mantiene con una dosis diaria de 5-10 mg mínimo doce meses<sup>1,3</sup>. Si el paciente precisa 20 mg/día o más (de mantenimiento) se deben plantear fármacos alternativos.

Debe hacerse una nueva valoración a los ocho meses y al año.

Los principales efectos secundarios son: hiperglucemia, osteoporosis y síndrome de Cushing<sup>7</sup>.

Los glucocorticoides inhalados no han demostrado ninguna eficacia. Sólo están indicados en caso de hiperreacti-

vidad bronquial y como tratamiento de mantenimiento en caso de sarcoidosis pulmonar leve tratados inicialmente con corticoides orales<sup>1,3</sup>.

Los glucocorticoides reducen la inflamación y por tanto los síntomas sin influir en el pronóstico hacia la fibrosis pulmonar, por lo que se están estudiando otros fármacos<sup>2</sup>.

### Inmunosupresores

Se utilizan en sarcoidosis refractarias a glucocorticoides, en la extrapulmonar grave y en la sarcoidosis pulmonar grave. Existe poca experiencia con estos fármacos en esta enfermedad, aunque en general son bien tolerados y relativamente seguros.

Se utilizan en combinación con dosis bajas de corticoides o en monoterapia tras no obtener respuesta con dosis altas de corticoides: la azatioprina como primera elección, en dosis de 50-150 mg/día, porque su combinación con prednisona en un periodo superior a dos años ha conseguido largas épocas de remisión en sarcoidosis resistentes<sup>1,3</sup>. El metotrexate en dosis única semanal, 10-25 mg, ha demostrado una mejoría significativa en la función pulmonar, en los controles radiológicos y en las manifestaciones extrapulmonares<sup>3,8</sup>. La leflunomida en pacientes que no toleran estos fármacos<sup>9</sup>. El clorambucil y la ciclofosfamida no son aconsejables por su alta toxicidad y su potencial neoplásico<sup>8</sup>.

Sus principales efectos secundarios: irritación gastrointestinal, inflamación vesical, hepatitis y supresión de la médula ósea, por lo que se necesita control hematológico y hepático<sup>7</sup>.

### Antipalúdicos de síntesis

Cloroquina (250 mg/día) e hidroxicloroquina (400 mg/día) por periodos de seis meses se han mostrado eficaces en forma de sarcoidosis cutánea grave, pulmonar e hipercalcemia<sup>1,3,8</sup>. Su principal efecto adverso es la toxicidad retiniana.

### Otros fármacos

– Anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF): infliximab: una opción terapéutica nueva en estudio que ha obtenido buenos resultados en el tratamiento de sarcoidosis grave refractaria a corticoides e inmunosupresores<sup>3</sup>. No se han obtenido los mismos resultados con el etarnecept<sup>10</sup>.

– Pentoxifilina: se ha utilizado en sarcoidosis pulmonar sola o combinada con glucocorticoides. Ha demostrado una mejoría significativa de la función pulmonar<sup>8</sup>. - Talidomida<sup>3,8,11</sup>, tacrolimus<sup>12</sup> y ácido fumárico<sup>13</sup>: se han publicado tres casos en los que se ha obtenido eficacia en sarcoidosis cutánea.

– Plasmaféresis: se ha hecho un estudio donde los mejores resultados se han obtenido en sarcoidosis pulmonar estadio II<sup>14</sup>.

– Ketoconazol: antifúngico para tratar la hipercalcemia por su capacidad para disminuir el aumento de la vitamina D<sup>1</sup>.

En la actualidad el tratamiento de la sarcoidosis es controvertido, ya que no existe ningún fármaco que prevenga la aparición de fibrosis pulmonar<sup>2,4</sup>. No obstante, algunos de ellos deben asumirse en tanto en cuanto mejoran la funcionalidad pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Martín JM. Sarcoidosis. *Medicine*. 2001;8(33):1715-22.
- Martín A, Martínez B, Pascual ML. Sarcoidosis: a propósito de dos casos diagnosticados en atención primaria. *Semergen*. 2002;28(2):108-11.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez E, et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(12):580-600.
- Puebla MP, Bermejo Y, Méndez ML, González Y. Sarcoidosis aguda: a propósito de un caso. *Aten Primaria*. 2003;31(9).
- Hiyama K. Corticosteroid therapy for sarcoidosis. *Nippon Rinsho*. 2002;60(9):1827-33.
- Reich JM. Adverse long-term effect of corticosteroid therapy in recent-onset sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20(3):227-34.
- Llorente JL, Chic S, López L, Irigoyen E. Enfermedad pulmonar intersticial difusa. *Medicine*. 2002;8(79):4223-9.
- Fazzi P. Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Med*. 2003;2(4):311-20.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21(1):43-8.
- Keystone EC. The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Supl 2:79-83.
- Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, Vignon-Pennamen MD, Lebbe C, Morel P, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(2):235-41.
- Gutzmer R, Volker B, Kapp A, Werfel T. Successful topical treatment of cutaneous sarcoidosis with tacrolimus. *Hautarzt*. 2003;54(12):1193-7.
- Gutzmer R, Kapp A, Werfel T. Successful treatment of skin and lung sarcoidosis with fumaric acid ester. *Hautarzt*. 2004;55(6):553-7.
- Tsebekova LA. Plasmapheresis in the multimodality treatment of active respiratory sarcoidosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2004;(3):28-31.