

**> ORIGINAL****Sarcoidosis en el área sanitaria de Ourense**

Isaura Parente Lamelas, José Jesús Blanco Pérez, José Abal Arca, Adelaida Acuña Fernández, Raquel Almazán Ortega, Pedro Marcos Velázquez.

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Ourense.

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida, cuya prevalencia exacta e incidencia varía de unas zonas geográficas a otras y no se conocen con certeza.

**MÉTODO:** Durante un periodo de 3 años, de forma retrospectiva, se han recogido historias clínicas del Complejo Hospitalario de Ourense en las que apareciera el diagnóstico de sarcoidosis en un informe médico, para analizar las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad en nuestra población.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 53 pacientes, con distribución similar de sexos, clínica fundamentalmente respiratoria, el estadio radiológico más frecuente fue el III y la principal alteración espirométrica el patrón restrictivo. El método más común de diagnóstico histológico fue la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial. Recibieron tratamiento un 77,3% de los pacientes siendo los fármacos más usados los corticoides orales. La evolución clínica fue favorable en la mayoría de los casos.

**CONCLUSIONES:** La sarcoidosis no es tan infrecuente en nuestro medio, tiene un perfil clínico similar a otras series, se debe intentar siempre la confirmación histológica, siendo la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial un buen método para conseguirlo y es útil la realización de TACAR por su mayor sensibilidad y especificidad con respecto a la radiografía de tórax.

Correspondencia: Isaura Parente Lamelas. Servicio de Neumología  
Complejo Hospitalario de Ourense  
Ramón Puga, 52-54. 32005 Ourense. España.

Fax: 988385837

Correo electrónico: isauraparente@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que patológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes que pueden aparecer en cualquier órgano, aunque su localización más frecuente es el pulmón y los ganglios linfáticos<sup>1-4</sup>. Su prevalencia exacta (se estima que es de 10 a 20 por cada 100.000 habitantes) y la incidencia anual (estimada en 1,36/100.000 habitantes) no se conocen con certeza, variando según la zona geográfica<sup>5</sup>. Su diagnóstico es de exclusión y requiere de la presencia de: manifestaciones clínico-radiológicas compatibles, demostración de granulomas no caseificantes en muestras histológicas y exclusión de otras causas que puedan ocasionar un cuadro similar. En caso de no disponer de muestra histológica se acepta el diagnóstico de alta probabilidad en los siguientes casos: síndrome de Löfgren, cuadro clínico-radiológico compatible con cociente CD4/CD8 de 3,5 o mayor en el lavado broncoalveolar (LBA)<sup>6</sup> y las adenopatías hiliares bilaterales en un paciente asintomático, son tan características de sarcoidosis y la remisión espontánea es tan probable, que con un correcto diagnóstico diferencial y un seguimiento durante al menos 2 años<sup>7</sup> puede aceptarse el diagnóstico de sarcoidosis.

La sarcoidosis afecta predominantemente a adultos en edad media, sobre todo entre los 25 y los 40 años, con un segundo pico de incidencia sobre la sexta década de la vida<sup>3,8</sup>. El curso natural de la enfermedad es altamente variable, con resolución espontánea en 12-36 meses, en un porcentaje importante de casos y con una evolución prolongada y tórpida en otras ocasiones<sup>3</sup>. Los síntomas más frecuentes en casi todas las series son los respiratorios, fundamentalmente la tos, y tampoco es raro el hallazgo casual al realizar una radiografía de tórax (8-60%)<sup>9</sup>, observándose también importantes variaciones geográficas en la expresión clínica. El tratamiento inicial de elección son los glucocorticoides orales, que suele ser una terapia efectiva, aunque no existe consenso respecto al inicio, duración, dosis e indicaciones<sup>10</sup>.

La mortalidad atribuida a sarcoidosis se estima entre un 0,5-5%<sup>10</sup> y es la fibrosis pulmonar la principal causa de mortalidad por sarcoidosis en los países occidentales<sup>3</sup>.

Debido a esta alta variabilidad tanto de la incidencia, como de la clínica, la evolución y la mortalidad entre las diferentes zonas geográficas, el objetivo principal de este trabajo ha sido estudiar desde el punto de vista epidemiológico la sarcoidosis en el área sanitaria de Ourense, describiendo las características clínicas y radiológicas de los casos estudiados, así como las alteraciones funcionales y el abordaje diagnóstico y terapéutico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal de pacientes diagnosticados de sarcoidosis en el Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). Para ello se solicitaron todas las historias clínicas en las que aparecía recogido el diagnóstico de sarcoidosis en informes de alta o de consulta externa entre el 2004 - 2007. El diagnóstico de sarcoidosis se hizo por histología o por criterios clínico-radiológicos compatibles y exclusión de otro diagnóstico alternativo a lo largo de la evolución.

Diseñamos una base de datos mediante el programa SPSS 12.0, estableciendo un protocolo de recogida de datos que incluía: identificación, edad, sexo, antecedente de tabaquismo, síntomas, estadio radiológico, espirometría, difusión, ECA, Mantoux, hallazgos de la broncoscopia, de la gammagrafía, pruebas diagnósticas, manifestaciones sistémicas, tratamiento recibido y evolución clínica.

Siguiendo la clasificación radiológica de Siltzbach<sup>11</sup>, se distinguieron 4 estadios radiológicos en el momento del diagnóstico: estadio 0 (sin afectación torácica), estadio I (adenopatías hiliares), estadio II (adenopatías hiliares e infiltrados pulmonares), estadio III (infiltrados pulmonares sin adenopatías) y estadio IV (fibrosis pulmonar).

El análisis estadístico se realizó mediante análisis descriptivo cuantificando las medidas de tendencia central con sus intervalos de confianza (IC) del 95% y las medidas de dispersión. Para las variables cualitativas las frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Ji-cuadrado de Pearson. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 53 pacientes con sarcoidosis. La incidencia anual hallada es de 2,11/100.000 habitantes/año. La edad media de esta población ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $48,39 \pm 13,39$  años (rango: 22,84 - 75,47; IC del 95%, 44,69-52,08) (Figura 1). La distribución por sexos fue: 27 hombres (50,9%) y 26 mujeres (49,1%) (Figura 2). El antecedente de tabaquismo estaba presente en 20 pacientes (37,7%) de los cuales el 65% eran exfumadores. La profesión aparecía recogida en la historia clínica sólo en 37 casos y, aunque tiene una distribución desigual, predomina la agricultura (19%).

La clínica más frecuente fue la respiratoria, seguido del síndrome general, la fiebre y el eritema nodoso (Tabla 1). Se realizó Mantoux en 35 casos siendo positivo sólo en 4 pacientes.

Se realizó espirometría en 44 de los 53 pacientes del estudio (83%), encontrándose alterada en algo más de la mitad de los casos (52,2%), la alteración más frecuente fue el patrón restrictivo (20,45%). El valor porcentual medio de FVC fue de  $90,06 \pm 23,37\%$ , del FEV1  $84 \pm 23,65\%$  y del cociente FEV1/FVC  $78,87 \pm 16,72\%$ . Se realizó prueba de difusión en 30 pacientes y en el 46,7% ésta era menor de del 80% del límite inferior de normalidad, con un valor medio de  $84,67 \pm 37,88$ . Se realizó determinación de ECA en 46 pacientes encontrándose alterado en el 60,9% de los casos con un valor medio de  $60,97 \pm 26,12$ .

Figura 1. Distribución de edad.

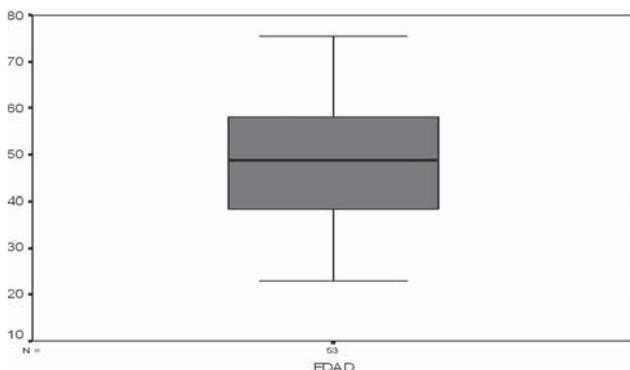
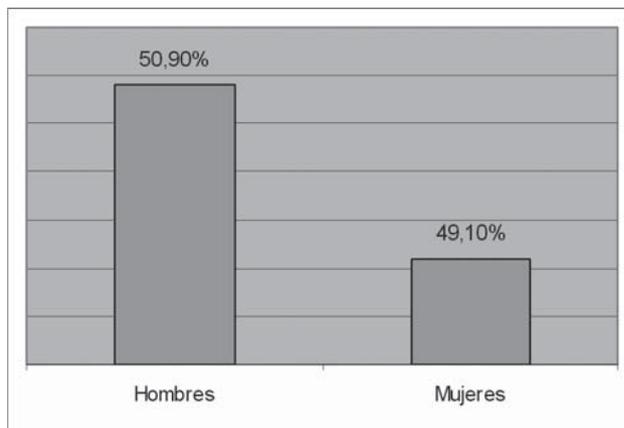


Figura 2. Distribución por sexo.



El estadiaje de los enfermos de acuerdo con los hallazgos de la radiografía de tórax se expone en la tabla 2. Se realizó TAC torácico en 47 casos y la alteración más frecuente fue la presencia de afectación parenquimatoso pulmonar acompañada de adenopatías hilares o mediastínicas.

La Gammagrafía con Galio fue realizada en 10 pacientes siendo el patrón gammagráfico más frecuente el ganglionar.

La fibrobroncoscopia (FBC) con biopsia transbronquial (BTB) fue el principal método diagnóstico con 19 casos (35,9%), seguido del diagnóstico por criterios clínico-radiológicos con 13, la biopsia de adenopatía periférica con 10, la mediastinoscopia con 4 y la videotoracoscopia (VTC) con 3 (Fig. 3). La FBC se realizó en 32 pacien-

Tabla 1. Manifestaciones clínicas.

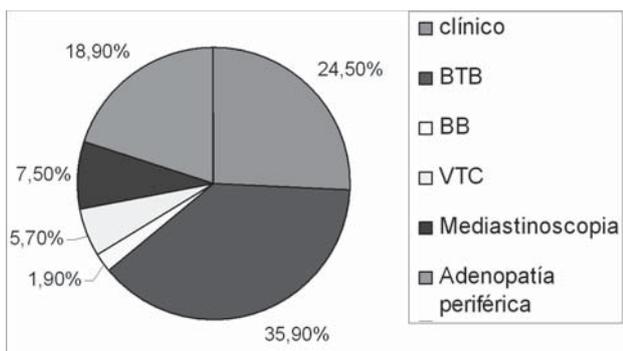
	n	%
RESPIRATORIA	30	56,6
S. GENERAL	10	18,9
FIEBRE	7	13,2
ERITEME NODOSO	6	11,3
ARTRALGIAS	6	11,3
ADENOPATÍAS	5	9,4
ASINTOMÁTICO	2	3,8
OTROS	13	24,5

Tabla 2. Estadios por radiografía de tórax.

	n	%
0	9	17
I	14	26,4
II	9	17
III	17	32,1
IV	3	5,7

tes observándose lesión endobronquial en sólo 5. Se realizó BTB en 28 de los 32 pacientes con el hallazgo de granulomas en 20 de las muestras obtenidas. Se realizó lavado broncoalveolar (LBA) en 16 casos siendo el cociente de linfocitos CD4/ CD8  $\geq 2$  en 7. En los pacientes en estadio 0 el diagnóstico se hizo fundamentalmente por biopsia de adenopatía periférica (57,1%), seguido del diagnóstico por criterios clínico-radiológicos (28,6%) y por mediastinoscopia (14,3%). En estadio I el diagnóstico se hizo por criterios clínico-radiológicos (46,2%), seguido de FBC con BTB y de mediastinoscopia con el mismo número de casos (23,1%) y por último de biopsia de adenopatía periférica (7,7%). En estadio II se hizo el diagnóstico por FBC con BTB (44,4%) seguido de por criterios clínico-radiológicos (33,3%) y biopsia de adenopatía periférica (22,2%). En estadio III por FBC con BTB en el 53%, por VTC en el 17,6%, por biopsia de adenopatía periférica en el 17,6% y por criterios clínico-radiológicos en el 11,8%. Y por último en estadio IV el diagnóstico se hizo en todos los casos por FBC con BTB.

Figura 3. Métodos diagnósticos usados.



Se efectuó tratamiento en 41 pacientes (77,3%), estando bien indicado en el 87,8%. Todos los pacientes tratados recibieron tratamiento con corticoides orales (92,6%), a excepción de 2 casos con sarcoidosis cutánea que fueron tratados con antipalúdicos (cloroquina.) y otro paciente en estadio 0 que sólo recibió corticoides inhalados. La evolución fue favorable en la mayoría de los casos pero con un importante porcentaje de recidivas (24,5%). Se registraron 10 exitus, pero sólo 2 fueron por causas atribuibles a la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Se admite que la sarcoidosis es una enfermedad de distribución muy dispar entre los diferentes países y zonas de un mismo país. Así España es uno de los países con menor prevalencia dentro de Europa<sup>6</sup> y no disponemos de datos epidemiológicos en nuestra área sanitaria. De nuestro estudio podemos destacar que la enfermedad no es tan rara, obtenemos una incidencia en nuestra provincia fue 2,11/100.000 habitantes, que es mayor de los valores de incidencia estatal y de otras provincias como León o Madrid (1,37 y 1,48 respectivamente)<sup>6,12</sup>.

Al igual que en otros estudios se suele presentar en edades jóvenes. Llama la atención la distribución similar en cuanto a sexos ya que, a excepción de un reciente estudio del hospital de Alcorcón de Madrid<sup>6</sup>, en la mayoría de las series predominan ligeramente las mujeres. Además en nuestro trabajo el porcentaje de pacientes asintomáticos es inferior a la mayoría de los publicados previamente<sup>13</sup>, lo cual se deba probablemente al método de selección de casos mediante informe médico en el que conste el diagnóstico, lo cual suele implicar severidad suficiente para desencadenar un ingreso hospitalario o una consulta especializada. El órgano más frecuentemente afectado es el pulmón y los síntomas más frecuentes son los respiratorios (56,4%) como en la mayoría de las series publicadas hasta la fecha<sup>6,13</sup>.

La sarcoidosis es una enfermedad de etiología desconocida, pero es probable que sea consecuencia de la exposición de individuos con predisposición genética a factores específicos tanto infecciosos como ambientales<sup>3</sup>, lo cual desencadena una respuesta inmunológica crónica en la que juegan un papel destacado diferentes

células y mediadores<sup>9</sup>. La sarcoidosis no es una enfermedad ocupacional y no se relaciona con ninguna profesión en concreto, si bien es cierto que en la mayoría de las series publicadas hablan de predilección por granjeros y por gente que trabaja en el campo, hallazgo que puede ser simplemente casual o estar en relación con la exposición a factores ambientales que predispongan a padecer la enfermedad. Esta asociación también se ve en nuestro estudio, donde la agricultura es la profesión más frecuente de nuestros pacientes, con la limitación que esta sólo se recogió en 37 casos.

Desde el punto de vista radiológico el patrón más frecuente fue la enfermedad pulmonar intersticial (estadio III) a diferencia de otras series donde el estadio I es el más frecuente en el momento del diagnóstico<sup>6,12</sup>. Se debe destacar la utilidad de realizar TACAR torácico si existe sospecha clínica debido a su mayor sensibilidad y especificidad respecto a la radiografía simple de tórax, lo cual aparece reflejado en la literatura<sup>13</sup> y también en nuestra serie donde hubo 5 falsos negativos de sarcoidosis por radiografía simple de tórax.

En relación con las pruebas de laboratorio, si bien es cierto que no hay ninguna patognomónica de sarcoidosis, la prueba reina continúa siendo la ECA, que se usa tanto como ayuda para apoyar el diagnóstico, como para el seguimiento, en nuestro trabajo se encuentra elevada en casi el 61% de los pacientes, porcentaje un poco inferior al que aparece en la literatura<sup>7</sup>.

En cuanto a las pruebas funcionales se realizó espirometría en 44 pacientes y estaba alterada en 23 casos, siendo la alteración más frecuente el patrón restrictivo como en la mayoría de los trabajos previos<sup>6,13</sup>. Además conforme aumentaba el estadio radiológico y por tanto se supone más alteración histológica, encontramos más alteraciones en la difusión pulmonar.

El procedimiento diagnóstico más rentable en nuestra serie fue la FBC con BTB lo cual aparece reflejado en la literatura<sup>14,15</sup>. Se realizó FBC en más de la mitad de los casos (60,37%), realizándose BTB en 28 pacientes obteniéndose muestras con presencia de granulomas no caseificantes que dieron el diagnóstico definitivo en el 71,4%. Creemos que se debe intentar confirmación histológica para definir el diagnóstico, incluyendo entre

las herramientas la FBC, que en manos expertas puede obtener una buena rentabilidad y ahorrar otros métodos diagnósticos más invasivos, incluso en estadio radiológico I<sup>6</sup> como sucede en nuestra serie. En nuestro estudio se obtuvo confirmación histológica a excepción de 13 pacientes en que el diagnóstico se hizo por criterios clínico-radiológicos, de éstos, 2 estaban en estadio 0, 6 en estadio I, 3 en estadio II y 2 en estadio III, en estos dos últimos grupos el diagnóstico no se ajusta estrictamente a los criterios ya mencionados y se asumió por la clínica y la radiología, junto con otros datos a favor como la determinación de ECA, la espirometría y ausencia de otro diagnóstico a lo largo de la evolución.

En cuanto al tratamiento de la sarcoidosis es un tema controvertido debido a que está descrito que la enfermedad puede remitir espontáneamente y a la variabilidad de las manifestaciones clínicas, de la gravedad y la evolución. El tratamiento más usado y el más aceptado son los glucocorticoides<sup>9,16,17</sup>. En cuanto a la indicación de cuando tratar está bien definida en casos de sarcoidosis extrapulmonar grave, principalmente en las afectaciones cardíaca, ocular, hepática, muscular, cutánea y en la hipercalcemia. Sin embargo en la sarcoidosis pulmonar no está tan bien establecido, ya que los corticoides son eficaces a medio-corto plazo pero no está demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad. Las indicaciones establecidas para realizar tratamiento en sarcoidosis pulmonar son: estadios II y III si hay sintomatología y /o alteraciones funcionales respiratorias y siempre en estadio IV ya que en este estadio no hay remisiones espontáneas<sup>6</sup>. En nuestro trabajo recibieron tratamiento un porcentaje alto de pacientes (77,3%), mayor que en otras series<sup>6</sup>, estando correctamente indicado, a excepción de 5 casos (4 en estadio I y 1 en estadio III pero asintomático y con pruebas funcionales dentro de la normalidad). No se recogió la duración del tratamiento en la base de datos y en cuanto a la evolución destaca que se produjeron un 24,5% de recidivas porcentaje mayor del que aparece en otras series que está en torno al 10%<sup>13</sup>.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo se ven limitados por las características del mismo, por un lado es retrospectivo y por otro lado los casos se obtuvieron por informe clínico en el que apareciera el diagnóstico de sarcoidosis, lo que hace que la mayoría de los pacientes

se recogieran a partir de informes de alta hospitalaria siendo un porcentaje menor el que se obtuvo por informes de consulta externa, lo que implica que indirectamente estamos seleccionando casos más graves lo cual explicaría algunos datos obtenidos como por ejemplo el mayor porcentaje de diagnósticos en estadio III o la mayor proporción de pacientes tratados. Podemos concluir que:

- La sarcoidosis no es tan infrecuente en nuestro medio.
- El perfil clínico-biológico es similar al de otras series salvo la distribución por sexos y el bajo número de pacientes asintomáticos.
- Es útil la realización de TACAR torácico para la estadificación por su mayor sensibilidad y especificidad respecto a la radiografía de tórax.
- La realización de FBC con BTB se demuestra como una herramienta útil para conseguir la confirmación histológica.
- Creemos que, a excepción de estadio I, la confirmación histológica debe intentarse siempre, aunque en nuestro estudio ésta no se obtuvo en un pequeño porcentaje.
- La alteración espirométrica más frecuente es el patrón restrictivo y la difusión pulmonar se altera más conforme progresa el estadio radiológico.
- La evolución suele ser favorable, siendo el principal problema la recidiva de la enfermedad.

#### BLBLOGRAFÍA

1. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf J, Battesti JP, Sharma OP, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847-852.
2. Baughman RP, Lower EE, du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 736-755.
4. Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy* 2005; 60: 565-568.
5. Thomas, KW, Hunninghake, GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003; 289: 3300-3310.
6. Izquierdo Padrón M, Steen B, Linares M.J, García-Salmones Martín M, Ramón Pinedo A, Higes Martínez E. Sarcoidosis torácica. Nuestra experiencia: análisis de 26 casos. *Rev Patol Respir* 2006; 9 (2): 61-65.
7. Mañá J. Sarcoidosis. *Med Clin (Barc)*; 116: 307-311.
8. Hillerdal G, Niou E, Osterman K, Schemekel B. Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15 year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29-32.
9. Nunes H, Boury D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphenet Journal of Rare Diseases* 2007; 2: 46-54.
10. Baughman RP. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 464-469.
11. Siltzbach L.E. Sarcoidosis: Clinical features and management. *Med Clin North Am.* 1967; 51: 483-502.
12. Alcoba Leza M, Pérez-Simón M.R, Guerra Laso J.M, Carro Fernández J.A, Alonso Fernández M.A, Blanco Iglesias B, et al. Sarcoidosis en el área sanitaria de León. *Epidemiología y clínica. An. Med. Interna* 2003; 20: 617-620.
13. Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. Immunology and pathophysiology. *Eur Respir Monograph* 2005; 10: 49-63.
14. Stejenberg N, Bjornstand-Petersen H, Tuedson H. Flexible fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1980; 208: 397-399.
15. Ackart RS, Munzel TL, Rodríguez JJ, Donlean CJ, Klayton RJ, Foreman DR. Efficacy of 67-gallium scintigraphy in predicting the diagnostic yield of transbronchial lung biopsy in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1982; 1: 7-9.
16. Grutters JC, van den Bosh JM: Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 627-636.
17. Reich JR: Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121:32-39.