

Director: Profesor C. Grossi

La sarcoidosis pulmonar*

Profesor C. Grossi

En los últimos decenios han ido adquiriendo mayor importancia algunas afecciones pulmonares, cuya sintomatología en otros tiempos permanecía oculta en el gran grupo de enfermedades tuberculosas o bien no eran descubiertas ni diagnosticadas debido a su escasa y poco característica sintomatología.

La sarcoidosis pulmonar (Sarc. pulm.) o enfermedad de Besnier-Boeck-Schauman (B.B.S.) ocupa un puesto primordial entre todas estas enfermedades por su gran frecuencia, por el gran interés de su sintomatología clínica y por su etiopatogénesis, que es un problema aún no resuelto.

La Segunda Conferencia Internacional sobre Sarcoidosis ha propuesto la siguiente definición:

"La sarcoidosis es una enfermedad sistémica granulomatosa con retiología y patogénesis indeterminada. Afecta con mayor frecuencia a las glándulas linfáticas del mediastino y de la periferia, a los pulmones, el hígado, el bazo, la piel, los ojos, las falanges y las glándulas parótidas, pero pudiendo además localizarse también en otros tejidos u órganos.

La reacción de Kveim es a menudo positiva, la sensibilidad tuberculínica está a menudo atenuada y constituyen importantes datos de laboratorio la hipercalcúria y la hiperglobulinemia.

Es patognomónico el característico aspecto histológico de los tubérculos epite-

lioides con necrosis poco acentuada o ausente; deben ser excluidas la tuberculosis, las infecciones micóticas, la beriliosis y las reacciones sarcidóticas locales.

El diagnóstico se basa en un cuadro clínico de tipo sarcoidótico y en el resultado positivo de una biopsia o de una reacción Kveim."

Quiero subrayar la especial importancia que tiene diferenciar la sarcoidosis sistémica de las reacciones sarcoido-similares provocadas por agentes conocidos.

También Israel y Sones afirman en su definición de la enfermedad: "Dado que los característicos tubérculos epitelioides pueden ser parecidos a los granulomas de la tuberculosis, de la beriliosis y de las enfermedades micóticas, el diagnóstico no puede ser hecho únicamente sobre la base histológica: debe ser demostrada la afectación sistemática y deben excluirse otras causas que pudieran producir sarcoidosis locales."

EPIDEMIOLOGIA

Los datos epidemiológicos son de difícil valoración, dado que, y sobre todo, porque la enfermedad es relativamente poco frecuente y, consecuentemente a menudo el número de las observaciones es muy exiguo para una correcta estadística; en segundo lugar porque al menos una parte de las distintas incidencias de los casos diagnosticados en los varios países depende del distinto grado de conocimientos sobre la enfermedad por parte de los médicos y

* Recibido el 9-VI-72.

también de la eficiencia de los servicios sanitarios. En fin, teniendo en cuenta que la afección es muy a menudo asintomática, las exploraciones radioscópicas generales son las que permiten el descubrimiento y el diagnóstico de numerosos casos de sarcoidosis pulmonar.

A pesar de todas las reservas antes mencionadas, es posible tener un cuadro general de la distribución de esta enfermedad en el mundo. Mientras es rara su aparición en la zona ecuatorial, es bastante frecuente en los climas templados o subpolares. Por otra parte, hemos de preguntarnos si el aumento del número de casos diagnosticados refleja un aumento real de la enfermedad como consecuencia del avance de los medios diagnósticos o del mayor conocimiento de esta forma morbosa.

SEXO

La sarcoidosis parece ser más frecuente en el sexo femenino.

EDAD

La sarcoidosis se diagnostica muy a menudo entre los veinte y los cuarenta años. De todas formas, ninguna edad está exenta de sarcoidosis, siendo poco frecuente en los niños, salvo en la raza negra.

RAZA Y SARCOIDOSIS

Gran importancia parece tener en la sarcoidosis el factor racial. Todos los autores están de acuerdo en reconocer que en Norteamérica la enfermedad afecta a los negros más frecuentemente que a los blancos.

LAS AREAS ENDEMICAS

Un especial interés ha tenido la delimitación en los Estados Unidos de presuntas "áreas endémicas" de sarcoidosis, en las cuales se dieron características ecológicas iguales y que, en cambio, no se observaron

en áreas adyacentes y clasificadas como "no endémicas" (Dunner y Williams).

Los intentos de relacionar determinadas situaciones ambientales, suelo, clima, vegetación, con la aparición de sarcoidosis no han tenido mucho éxito.

CONDICIONES DE VIDA Y SISTEMAS DE ALIMENTACION

Ninguna conclusión definitiva han conseguido establecer hasta ahora las investigaciones encaminadas al estudio de las condiciones de vida y de los hábitos alimenticios de los sarcoidóticos en comparación con los de los correspondientes grupos de control. De ello resulta que la sarcoidosis no está influenciada por particulares factores sociales.

En vista de que el uso, o viceversa, la abstención, de determinados alimentos pueden tener alguna relación con el problema de la sarcoidosis, ha sido considerada recientemente la eventualidad de que la ingestión de leche cruda actúe como portadora de *micobacterias atípicas*, la importancia de las cuales en la génesis de la sarcoidosis discutimos en otro lugar de esta ponencia.

En conjunto, debe reconocerse que los estudios sobre las relaciones epidemiológicas entre sarcoidosis y tuberculosis no ha llegado a ninguna conclusión definitiva.

ASPECTOS ANATOMO-PATOLOGICOS

Características histológicas del nódulo sarcoidótico

El nódulo sarcoidótico está constituido por acúmulos de células epitelioides pálidas, con un núcleo vesiculoso, nucleolado, entre las cuales aparecen, en número variable, células gigantes plurinucleadas en parte del tipo de células de Langhans y en parte del tipo de células gigantes de cuerpo extraño; alrededor de las células epitelioides se hallan linfocitos y células plasmáticas en número inferior al halo linfoplasmocelular del granuloma tuberculoso. En el nódulo sarcoidótico falta casi siempre

la necrosis caseosa, pero en la parte central hay a menudo material necrótico intensamente eosinófilo con aspecto fibrinoide.

Se encuentra muy frecuentemente material hialino en el conjunto de los nódulos sarcoidóticos.

La gran frecuencia de hialinosis en la sarcoidosis podría ser indicio de que la enfermedad afecta solamente a los individuos que tienen respuestas inmunológicas anormales, ya sea por constitución o por efecto del agente causal.

Las células gigantes contienen cuerpos incluidos de distintos tipos en el 10-30 por 100 de los casos.

Los cuerpos conoides (cuerpos de Schauman, cuerpos calcificados) (figura 10) están constituidos por material extremadamente basófilo. *Los cuerpos asteroides* son inclusiones celulares estrelladas o especulares, del diámetro de cinco-diez micras, con aspecto "en telaraña". Un tercer tipo de cuerpos incluidos está constituido por las "centrosferas", formaciones vasculares homogéneas caracterizadas por la propiedad de dividirse activamente.

Aplas ha observado, en las células epiteloides y en los histiocitos de granulomas sarcoidóticos, inclusiones granulares intracitoplasmáticas, "parasitarias", incluyendo la posibilidad que estuvieran en relación con el agente etiológico de la sarcoidosis.

Es especialmente importante, por su significado biológico, la demostración de semejanza entre el nódulo sarcoidótico y el nódulo del test de Kveim, por cuanto constituye uno u otro argumento a favor de la especificidad de dicho test. En efecto, el contenido proteolipídico y enzimático es idéntico.

Por otro lado, Siltzbach aplicando el método de la inmunofluorescencia en biopsias cutáneas por test de Kveim y en linfocitos sarcoidóticos, ha puesto igualmente en evidencia alrededor y en el interior de los granulomas, la presencia de fibrinógeno, pero no de gammaglobulinas ni complementos.

También las observaciones infraestructurales están a favor de la identidad biológica entre sarcoidosis espontánea y granuloma de la reacción de Kveim.

Diagnóstico diferencial

El criterio morfológico para el diagnóstico de sarcoidosis, diferenciado de la tuberculosis, tiene siempre presente que en todos los campos histológicos el granuloma sarcoidótico presente la misma estructura, dimensiones y evolución con acentuada deposición de sustancia hialina, mientras en la tuberculosis los granulomas tienen forma y dimensiones muy variables con necrosis caseosa más o menos amplia, neta tendencia a la cicatrización, formación de fibrina entre los grupos de células epiteloides y necrosis central.

En la sarcoidosis la necrosis caseosa está ausente y la necrosis fibrinoide, cuando existe, tiene una posición central. La presencia de cuerpos incluidos, particularmente de cuerpos conoides, da al diagnóstico una mayor seguridad, pero no tiene valor de especificidad.

Sarcoidosis pulmonar

Tomamos ahora en consideración los cuadros anatomopatológicos de la sarcoidosis.

La localización pulmonar, o mejor, hilio-mediastinopulmonar, representa la forma más frecuente de sarcoidosis constituyendo, solamente esta forma, más del 80 por 100 de los casos.

En las formas hiliares aparece engrosamiento bilateral de los glóbulos linfáticos hiliares y traqueobronquiales.

En la forma parenquimatosa diseminada, de tipo hematógeno, los nódulos sarcoidóticos aparecen distribuidos regularmente por el pulmón, en forma de elementos miliariformes (micronódulos) o bien más grandes (macronódulos).

En la forma parenquimatosa de grandes nódulos los pulmones están sembrados de estructuras nodulares de un diámetro que llega a varios centímetros, hialinizadas en el centro, y con granulomas en evolución en la periferia.

La forma parenquimatosa estriada se establece por difusión retrógrada a lo largo de los linfáticos (difusión hiliodistal, según Uehlinger) de los nódulos sarcoidóticos.

Formación de cavernas. La constitución de cavernas en el curso de una sarcoidosis es rara, pero se ha demostrado algunos casos.

Sarcoidosis bronquial. El conocimiento de la afectación de la mucosa bronquial en la sarcoidosis es relativamente reciente.

Con Uehlinger consideramos esencial distinguir la sarcoidosis de grandes bronquios de la sarcoidosis de bronquiolos.

Afectación pleural. La afectación de la pleura en la sarcoidosis es rara.

LOCALIZACIONES SARCOIDOTICAS EXTRAPULMONARES

Sarcoidosis cutánea. La frecuencia de la afectación cutánea de la sarcoidosis gira alrededor del 15 por 100.

Sarcoidosis hepática. La afectación hepática en la sarcoidosis es muy frecuente (dos tercios de los casos, según Fazio y Minetto), si bien los casos fatales (Porter) con hipertensión portal e insuficiencia hepática son muy raros.

Sarcoidosis de la musculatura estriada y de otros lugares. La afectación de la musculatura estriada en la sarcoidosis es frecuente, casi del 50 por 100 de los casos (Wallace y colaboradores, Muratores), mientras es muy raro en la tuberculosis.

Histología de la biopsia. Pasamos rápidamente a describir los cuadros anatomopatológicos de la biopsia sin que por el momento hablemos de su valoración clínica.

Reacción de Kveim. El examen histológico del nódulo dérmico, que se desarrolla en el lugar de inyección del antígeno, debe hacerse a las cuatro o seis semanas de la inoculación.

Biopsia ganglionar. La biopsia ganglionar es la que se practica más frecuentemente y que nos permitirá describir casos de sarcoidosis que clínicamente son insospechables.

Biopsia bronquial. La biopsia de la mucosa bronquial ha adquirido recientemente una gran difusión como medio de diagnóstico verdaderamente útil (Schiessele y colaboradores, Turiaf y colaboradores y Friedman y colaboradores).

Biopsia de la mucosa del paladar. Recordemos que recientemente Siltzbach y colaboradores han practicado la biopsia del velo palatino (al límite con el paladar blando), obteniendo resultados positivos en 10 de los 26 pacientes (38 por 100).

Mediastinoscopia. Carlens sostiene que la mediastinoscopia es más útil que la broncoscopia.

Biopsia pulmonar. Reid y Norrیمان y Levinsky y colaboradores han obtenido unos óptimos resultados diagnósticos mediante la biopsia pulmonar y de un ganglio mediastínico.

LOS ESTADIOS DE LA SARCOIDOSIS PULMONAR

Como base de la clasificación debemos basarnos esencialmente en los resultados radiológicos y radiográficos.

Basándose en los datos clínicos y radiográficos tenemos la subdivisión de Heilmeyer, Wurm y Reindell, que es muy simple y distingue tres estadios sucesivos.

Estadio inicial o primer estadio. Se hallan afectados los ganglios hiliomediastínicos, a veces sin afectación pulmonar, los ganglios paratraqueales, especialmente los derechos; la adenopatía regresa en la mayor parte de los casos sin dejar secuelas.

Fase de afectación pulmonar o segundo estadio. Los ganglios hiliares disminuyen de volumen, y paralelamente en los pulmones aparecen signos de difusión del proceso, que puede tener el aspecto de diseminación hematogena de tipo macromiliar-nodular.

Fase de fibrosis o tercer estadio. Las lesiones epitelioides parenquimatosas se transforman en tejido fibroso o hialino con alteraciones irreversibles de las estructuras afectadas: alvéolos, bronquios y vasos.

Heilmeyer y colaboradores subrayan que la evolución a través de los tres estadios se halla sometida a dos importantes reglas:

1. La sarcoidosis pulmonar empieza siempre con una adenopatía hiliomediastínica, y por ello, no se llega al vigésimo estadio si antes no ha habido el desarrollo del primero, así como no puede haber un

tercer estadio si éste no ha sido precedido por el segundo.

2. No es estrictamente necesario que la enfermedad transcurra siempre con los tres estadios completos, ya que puede detenerse en cualquier punto y resolverse completamente o bien dejar restos fibrosos.

Semiología radiológica

Imágenes fundamentales linfo-glandulares. La alteración linfoglandular está representada por una adenopatía que afecta al sistema linfoglandular del mediastino, y en forma particular, a la región hiliar y paratraqueal.

La simetría de las tumefacciones linfoglandulares de los hilios es un elemento importante, pero radiológicamente no siempre es evidente.

La bilateralidad de la adenopatía sarcoidótica hiliar es un elemento también característico, pero no constante.

Son otros datos característicos, la limpieza de contorno y la no confluencia de las adenopatías sarcoidóticas en lo que se refiere a la ausencia de fenómenos de periaadenitis.

Otro signo distintivo de la adenopatía hiliar por sarcoidosis es la ausencia de compresiones sobre los bronquios, que conservan sus contornos totalmente regulares.

La adenopatía paratraqueal sigue inmediatamente después de la hiliar en la mayor parte de los casos.

Imágenes pulmonares fundamentales. Las alteraciones nodulares se distinguen en *micronódulos miliares* y *macronódulos*: la distinción entre uno y otro depende de su diámetro, que para los micronódulos no debe superar los tres o cuatro milímetros.

La alteración reticular presenta el aspecto de procesos, que se propagan siguiendo la vía linfática.

Cuadros pulmonares complejos. Las imágenes de los cuadros pulmonares complejos pueden ser bastantes distintas, ya que podemos encontrar: *lesiones específicas* y *lesiones fibrosas* o únicamente *lesiones fibrosas cicatriziales*, con las complicaciones que ellas producen.

Aspectos bronco-gráficos

En conjunto, de todo lo que han repetido los diversos autores y de la iconografía de sus publicaciones se obtiene la impresión, de acuerdo con Turiaf, Sighart, Huzly y colaboradores, que la exploración broncoscópica es útil para conseguir datos de las alteraciones bronquiales donde no pueden obtenerse mediante la exploración broncoscópica, pero la interpretación de estas alteraciones debe ser añadida al conjunto del cuadro clínico radiológico y, sobre todo, histológico, ya que éstos no están por sí mismo lo suficientemente completos para conseguir un diagnóstico claro de la naturaleza del proceso pulmonar.

Resumamos las principales características radiológicas de la sarcoidosis pulmonar:

a) Adenopatíasiliares y paratraqueales, en general bilaterales, simétricas, con predominio a la derecha, con densidad uniforme y contornos limpios y que se aprecien alteraciones parenquimatosas.

b) Alteraciones parenquimatosas reticulares, retículos micronodulares, reticulomacronodulares y nodulares-infiltrantes, acompañadas casi siempre por adenopatíasiliares de un volumen medio y con contornos difuminados y raramente con adenopatías paratraqueales.

c) Alteraciones parenquimatosas sarcoidóticas densas, en conglomerados más o menos amplios y más o menos numerosos, lesiones fibroenfisematosas difusas, enfisematosas circunscritas y bronquiectásicas, alteraciones linfo-glandulares, hilio medias-tínicas con alargamiento y estiramiento del mediastino.

d) Alteraciones pleurales que van aumentando paralelamente con la evolución de la enfermedad.

SINTOMATOLOGIA

Comienzo

La fiebre es un síntoma inconstante. La fiebre muy elevada se encuentra normal-

mente sólo en los casos del síndrome de Löfgren y del síndrome de Heerfordt.

A veces puede encontrarse una curva febril muy similar a la de la tuberculosis, que puede conducir a errores diagnósticos.

Sintomatología general

Las artralgias merecen, como síntoma general, una mención especial.

Sintomatología subjetiva

La tos está presente en un tanto por ciento, que va, en las distintas casuísticas, desde un máximo de un 52 por 100 (Cummings, Dunner, Williams) a un mínimo del 14 por 100 (Longcope, Freeman).

La expectoración es menos frecuente que la tos.

Raramente, en la sarcoidosis pulmonar aparece *hemoptisis*.

Muy importante es la *disnea*, que se manifiesta primero sólo como disnea de esfuerzo y que está presente en casi un tercio de los casos, según la mayor parte de los autores; en las fases avanzadas de la enfermedad (II o III estadio) puede haber también disnea de reposo (7,1 por 100 de los casos).

El dolor torácico tiene una frecuencia del 7,6 por 100. En nuestra casuística particular fue del 16,2 por 100.

Sintomatología objetiva. Es verdaderamente escasa.

Un *síndrome mediastínico* determinado por compresión de los ganglios sobre las estructuras bronco-vasculares y nerviosas del diastino es excepcional en la sarcoidosis pulmonar y constituye un dato negativo, de gran interés para el diagnóstico diferencial.

La *pleuritis exudativa* es rara en la sarcoidosis, aunque es posible observarla en el segundo estadio o en las fases finales del tercer estadio de la enfermedad. La pleuritis exudativa hace sospechar siempre una complicación tuberculosa, y Heilmeyer afirma que su aparición va contra la B. B. S.

EL SÍNDROME DE LÖFGREN O SÍNDROME DE LINFOMA HILIAR BILATERAL

Una mención especial debe hacerse del síndrome de Löfgren, al cual se le considera como la primera fase de la sarcoidosis.

Definición

El síndrome del linfoma hiliar bilateral (Bilateral Hilar Lymphoma Syndrome: B.H.L.S.) en la descripción primera del Löfgren (1946), en ocasión de la exploración de 185 casos de eritema nudoso, aparece definida con las siguientes características: poliadenopatía hiliomediastínica bilateral; anergia o hipoergía tuberculínica; eritema nudoso, a veces acompañado, como primera manifestación, por los signos clínicos que más frecuentemente se asocian (fiebre, malestar, altralgias).

La edad de máxima frecuencia de aparición ha sido determinada por Löfgren y Lundbeck entre los veinticinco y los veintinueve años.

Sintomatología.

En el componente esencial del síndrome debe ser considerada la adenopatía hiliomediastínica, que aparece muy voluminosa, algunas veces de tamaño muy grande con lobulización bilateral y relativamente simétrica, afectando grupos ganglionares y alguna vez la casi totalidad de la zona linfoidal hiliomediastínica, la intertraqueo-bronquial, interbronquial y paratraqueal.

El segundo dato que caracteriza síndrome de Löfgren es la energía tuberculínica que es máxima en la fase de desarrollo de la adenopatía, y se atenúa en su fase estacionaria.

Curso y evolución.

El síndrome de Löfgren puede tener las siguientes modalidades evolutivas:

- a) Regresión total de las adenopatías.

b) Combinación gradual de la adenopatía hiliomedial con distintas alteraciones pulmonares.

c) Larga persistencia de la adenopatía.

d) Las adenopatías van acompañadas o seguidas de procesos paraneoplásicos fibrosos difusos.

Como ya hemos dicho antes el síndrome de Löfgren se ha reconocido como el primer estadio de la sarcoidosis. Los exámenes biópticos han confirmado sobradamente este punto de vista.

CURSO Y DIAGNOSTICO

Heilmeyer y colaboradores manifiestan que en general se consiguen el 30 por 100 de curaciones en el primer estadio y del 40 al 50 por 100 en el segundo estadio; en el 20 al 30 por 100 restante, la enfermedad se detiene con evidentes secuelas anatómicas o funcionales o bien termina con la muerte del enfermo.

Principales localizaciones extrapulmonares de la sarcoidosis pulmonar.

Fácilmente se encuentran localizaciones del proceso en los ganglios periféricos, en las amígdalas, en las glándulas salivales y lacrimales, en la piel (máculo-pápulas, ulceraciones, nódulos sub-cutáneos, lupus pernio, etcétera), en el ojo (iridociclitis de tipo subagudo o crónico que puede conducir a la ceguera), en el sistema nervioso (parálisis monolateral del facial, hipo e hiperestesia de las extremidades), huesos y articulaciones, corazón, aparato gastrointestinal, hígado, bazo.

DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

Cuadro funcional respiratorio en la sarcoidosis.

En el primer estadio la función respiratoria está comprometida sólo en forma muy poco significativa.

En el segundo estadio se presenta siempre una alteración más o menos acentuada según la extensión de las lesiones, que afectan a los componentes ventilatorios y alvéolo capilares, y raramente se encuentran afectados los componentes cardio-circulatorios. Es característica de este estadio, la presencia de un síndrome de tipo restrictivo. En el tercer estadio la función respiratoria tiene alteraciones más graves, que afecta tanto al componente ventilatorio como al alvéolo capilar y a la función cardiocirculatoria. Es característico de este estadio la asociación del síndrome restrictivo y obstructivo.

Datos de laboratorio.

Las modificaciones sero-hemáticas, demostradas con los exámenes de base de laboratorio, son verdaderamente escasas en la sarcoidosis.

Los análisis en este campo no faltan, pero los resultados han sido siempre insatisfactorios.

La hipercalcemia (algunas veces asociada a nefrocalcinosis), la hiperproteinemia a cargo especialmente de la fracción gammaglobulínica, la positividad del RA test se encuentra en buen tanto por ciento de casos.

Reacción de Kveim

Para el diagnóstico tiene una importancia fundamental la reacción de Kveim, que representa una prueba cutánea e histopatológica de gran interés, y que si es positiva, permite un diagnóstico de casi total certeza.

La reacción de Kveim se efectúa inyectando intradérmicamente un extracto acuoso de tejido sarcoidótico general obtenido de ganglios o bazo del paciente: cuando la reacción es positiva, en el punto de inyección, después de cuatro a seis semanas, aparece un pequeño nódulo con lesiones de tipo sarcoidótico.

Diagnóstico

El polimorfismo de la enfermedad, localizaciones y modalidades evolutivas hace

muy difícil un diagnóstico basado sobre los normales datos clínicos. Esquematizando los elementos en los cuales se basa el diagnóstico, mencionamos:

1. Examen radiográfico.
2. Examen de laboratorio (hipergammaglobulinemia, hipercalcemia e hipercalciuria, positividad del RA test).
3. Hipoergia o anergia tuberculínica.
4. Biopsia (de los ganglios epitrocleares y de los ganglios preescalénicos; de los bronquios; del hígado; de los músculos; mediastinoscopia).

Diagnóstico diferencial.

En el primer estadio se hace el diagnóstico diferencial con:

1. Tuberculosis.
2. Linfogranulomatosis maligna.
3. Leucemia linfática.
4. Linfosarcoma.
5. Silicosis.
6. Metástasis neoplásicas.
7. Histoplasmosis y coccidiomicosis.

En el segundo estadio el diagnóstico diferencial se hace con:

1. Tuberculosis miliar.
2. Silicosis.
3. Fibrosis intersticial idiopática.
4. Cáncer bronquiolo-alveolar.
5. Pulmón de estasis.

En el tercer estadio debe diferenciarse de todas las enfermedades pulmonares con evolución fibrosante (miliares crónicas en fase fibrosa, silicosis, lues terciaria, micosis, neoplasias, mucoviscidosis, etcétera).

Terapéutica

Han sido numerosísimos los intentos de terapia de la sarcoidosis efectuados con las más variadas sustancias.

Anteriormente han sido probados, sin éxito, el arsénico, el bismuto, las sales de oro, los antituberculosos, la vitamina B.

Esta última se ha demostrado tóxica, dada la hipersensibilidad que los sarcoidóticos tienen a menudo hacia esta vitamina.

En cambio, la terapéutica corticosteroide se ha demostrado muy eficaz, actuando principalmente a través de dos mecanismos:

1. Acción antiinflamatoria local.
2. Acción bloqueadora de los mecanismos inmunológicos que son probablemente la base de la enfermedad.

Es muy interesante el problema de la elección de pacientes que han de someterse a la terapéutica corticosteroide, dado que muchos enfermos evolucionan a la regresión espontánea y entonces esta terapéutica no es prácticamente útil.

En la conferencia internacional sobre sarcoidosis celebrada en Washington en 1960 han sido mencionadas las siguientes indicaciones que deben tenerse en cuenta para la elección del paciente que debe someterse a terapia corticosteroide. Son las siguientes:

1. Formas oculares activas.
2. Progresiva afectación pulmonar.
3. Hipercalcemia e hipercalciuria persistente.
4. Afectación del sistema nervioso central con significativa afectación funcional.
5. Lesiones cutáneas desfiguradoras.
6. Sarcoidosis miocárdica.

La duración del tratamiento debe ser al menos de tres meses. En general, debe ser prolongada hasta los seis a nueve meses.

Ha sido propuesto en la sarcoidosis también el uso de la cloroquina, con resultados bastante satisfactorios, pero netamente inferiores a los que es posible obtener con los corticosteroides.

ETIOPATOGENESIS

Generalidades

Durante muchos años se ha mantenido la hipótesis de la etiología tuberculosa de la sarcoidosis; pero con el tiempo, al lado de esta hipótesis se han formulado otras de nuevas, sin que ninguna de ellas haya podido comprobarse definitivamente.

En resumen, las hipótesis principales sobre la etiopatogenia de la sarcoidosis que han sido formuladas hasta hoy pueden ser así enumeradas:

1. La sarcoidosis tiene un agente etiológico propio, específico.
2. La sarcoidosis es una forma particular de tuberculosis o bien de infección por micobacterias.
3. La sarcoidosis es una reacción de tipo granulomatoso producido:

a) Por distintos estímulos, pero todos con la suficiente intensidad para provocar en la mayor parte de los individuos una igual respuesta biológica con igual manifestación de los tejidos.

b) Por una particular predisposición de cada uno de los organismos que responden en modo análogo a varios estímulos, con formación de granulomas sarcoidóticos; que por otro lado están desprovistos de actividad sarcoidótica en la mayor parte de los individuos, esto supone también la intervención

α De un mecanismo patogenético especial que puede ser determinado como una respuesta inmunológica particular.

β Con un eventual factor genético, que puede condicionar también el factor b).

La importancia que los fenómenos inmunitarios pueden tener en la génesis y en la evolución de la sarcoidosis es deducible de la participación de particulares fenómenos: la hialinosis del granuloma, la posible asociación con la periartitis nudosa, la afectación linfoglandular bilateral, el eritema nudoso, la uveítis, las alteraciones articulares, el efecto beneficioso de la terapéutica corticosteroide, etcétera.

Infecciones por micobacterias

Desde que los primeros estudios histológicos pusieron en evidencia la semejanza entre el granuloma sarcoidótico y el tuberculoso, han sido numerosísimos los estudios que se han dedicado a buscar las pruebas de una etiología micobacteriana, tuberculosa o no tuberculosa, de la sarcoidosis que han acumulado una cantidad de datos y de opiniones contrastantes, dando lugar a una discusión que se mantiene aún hoy en día.

El bacilo de Koch ha sido aislado muy raramente de las lesiones sarcoidóticas, lo cual, según muchos autores, no tendría gran importancia ya que la enfermedad no sería debida a una verdadera infección, sino a una particular reacción inmunológica al bacilo de Koch por parte de algunos individuos.

Numerosas observaciones y consideraciones nos inducen a no descartar del todo la posibilidad del origen tuberculoso de la sarcoidosis, a pesar de que a ellas se oponen otros argumentos que algunos autores consideran ya suficientes para negar la etiología tuberculosa (Löfgren, Lebacqz).

MICOBACTERIAS ATÍPICAS

Dado que las lesiones por micobacterias atípicas tienen carácter granulomatoso no caseificante, se ha formulado la hipótesis de que éstas puedan ser la causa de la sarcoidosis. Una correlación que podría estar a favor de esta hipótesis es que la difusión de la sarcoidosis es mayor en las zonas rurales y en los países donde el consumo medio "per capita" de leche es más elevado.

Es conocido suficientemente que la leche puede estar fácilmente contaminada de micobacterias atípicas.

Otro dato que podría confirmar el papel de las micobacterias atípicas en la sarcoidosis ha sido facilitado por las investigaciones de Mankiewicz. Dicha autora ha observado que, mientras los tuberculosos tienen un fuerte título de anticuerpos neutralizantes de los micobacteriófagos, los sarcoidóticos están desprovistos de anticuerpos neutralizantes de fagos contra las micobac-

terias virulentas y tienen sólo algunos anticuerpos contra los fagos líticos para las micobacterias saprofitas y avirulentas. Habría así en los sarcoidóticos, una incontrolada actividad lítica hacia las micobacterias.

Por otro lado poniendo "in vitro" micobacterias fago-sensibles a los mismos fagos se puede observar la aparición de micobacterias atípicas. Partiendo de estas observaciones la autora utilizando medios de cultivo conteniendo suero de conejo antimicobacteriófago ha conseguido aislar siete cepas de micobacterias atípicas de doce muestras de sarcoidóticos. Experimentalmente en el cobayo, Mankiewicz ha podido comprobar cómo la inoculación de pequeñísimas dosis de micobacterias virulentas (1 gamma) y de grandes dosis de partículas de micobacteriófagos fuertes (10 millones) conducen a la aparición de lesiones sarcoido-semejantes en los ganglios y también alguna vez en los pulmones.

Las relaciones entre sarcoidosis e infección por micobacterias atípicas están confirmadas por los trabajos de Cahpman y colaboradores que examinando 280 sueros de sarcoidóticos observaron que cerca del 80 por 100 era positivo en lo que se refería a antígenos de micobacterias atípicas. En investigaciones análogas efectuadas por nosotros, el tanto por ciento de positividad ha sido mucho más bajo, oscilando sobre el 20 por 100.

B. C. G.

En forma repetida en sujetos vacunados con B. C. G. ha sido observado a una distancia del tiempo de vacunación, que oscila de algunos días a varios años, la aparición de adenopatías hiliomediastínicas.

El detenido estudio de las varias casuísticas en relación sobre todo a la frecuencia y a la modalidad de la asociación entre vacunación con B. C. G. con sarcoidosis, parece conducir a la exclusión de que la primera pueda de alguna manera provocar la aparición de la segunda.

Hongos

Reacciones pseudo-sarcoides en el curso de micosis o debidas a micetos han sido señaladas (Wilson y colaboradores, Israel,

De Lamater y colaboradores, Törnell), pero nunca se ha demostrado una génesis micótica para la enfermedad de B. B. S.

Polen de pino

En 1958, Cummings, habiendo observado que la sarcoidosis se encontraba con mayor frecuencia en las zonas ricas en pinos (loblolly pine-Pinus taeda) adelantó la hipótesis de que la enfermedad fuese debida a una hipersensibilidad al polen de pino, pero el mismo Cummings ha debido reconocer que su hipótesis no ha sido confirmada por las sucesivas investigaciones experimentales, clínicas y epidemiológicas.

Hair-spray

Algunas observaciones de Bergman y colaboradores y Edelston sobre la aparición de gránulos PAS positivos y de formaciones granulomatosas pseudo-sarcoides en el pulmón y en los ganglios de sujetos expuestos a una intensa acción de sprays para el cabello (hair spray) hace pensar que el polivinilpirrolidona o alguna macromolécula de los derivados polivinilínicos, que forman parte de estos sprays, podría provocar cuadros de sarcoidosis. Algunas de nuestras investigaciones experimentales han puesto en evidencia que la inhalación de hair-spray por sí misma no puede provocar la formación de granulomas pseudo-sarcoidóticos en el pulmón, sino que es necesario un tratamiento a la vez con el coadyuvante de Freund.

También otras hipótesis han atribuido un papel etiológico de la sarcoidosis al germen productor de la lepra; al treponema pálido y a los virus, pero no han tenido la necesaria confirmación.

ASPECTOS INMUNITARIOS DE LA SARCOIDOSIS

El problema inmunológico de la sarcoidosis, a pesar de los numerosos estudios dedicados a él, no está aún resuelto.

La evolución de la enfermedad, las características histológicas del granuloma sarcoidótico y las de la reacción de Kveim

inducen todavía a suponer que un mecanismo inmunitario participa en la evolución o en la génesis de la enfermedad.

La anomalía inmunológica fundamental que se encuentra en la sarcoidosis consiste en la abolición de fenómenos de sensibilidad retardada mientras se conservan prácticamente normales las reacciones de tipo inmediato.

El estudio de las inmunoglobulinas séricas, de las fracciones, es decir, las que están ligadas a la actividad anticuerpo, ha puesto en evidencia que puede existir un aumento de las IgA y un aumento también, pero más modesto, de las IgM. De todas formas este aumento es específico ya que aparece también en otras enfermedades infecciosas crónicas, como la tuberculosis, y en enfermedades alérgicas como es el asma.

Como ya hemos dicho, la anomalía inmunológica más característica de las sarcoidosis es la atenuación a la abolición de las reacciones retardadas que demuestran no sólo en lo que se refiere a la tuberculina, sino también con otros antígenos, como son la vacuna diftérica parotídea, la oidiomicina, la tricofitina y otros.

Aparece aquí el problema de cuál es el significado que debe atribuirse a la reacción de Kveim, algunas características de la cual necesitan verdaderamente una reacción inmunitaria. Aunque han sido ya hechas diversas hipótesis sobre este tema ninguna puede ser considerada suficientemente válida para establecer que sea un mecanismo inmunitario la base de la reacción.

La hipoergia tuberculínica en la sarcoidosis puede llegar hasta la anergia completa, que corresponde a la negatividad de la intradermo inyección de 100 unidades de tuberculina antígeno de Koch.

El porcentaje de hipoergia o anergia que se mencionó en las distintas casuísticas va desde el 95 por 100, para Cummings (81,5 por 100 en la nuestra) hasta el 40 por 100, para Moyer y Ackermann.

De todas formas debemos señalar que estos valores tienen distinto significado según las zonas en las que se desarrolla la investigación, ya que, como sabemos, en los países con un grado de civilización más elevado el porcentaje de positividad en la

población normal es de por sí muy bajo, por lo cual podemos prever que en los próximos años la negatividad a la reacción tuberculínica en la sarcoidosis perderá gran parte de su significado.

Las posibles causas señaladas como responsables de la anergia tuberculínica en la sarcoidosis pueden ser esquematizadas en la forma siguiente:

1.º La hipoergia depende de falta de sensibilización, es decir de ausencia de contagio. En realidad, tanto en la nuestra como en otras casuísticas se ha podido determinar la presencia de secuelas tuberculosas.

2.º La hipoergia depende de la incapacidad para conservar la sensibilidad.

3.º La hipoergia puede ser superada por el empleo de un antígeno potente, como ha podido observarse utilizando tuberculina depósito en aceite.

Se han mencionado también factores de tipo no inmunitario para explicar la falta de reacción cutánea del sarcoidótico.

En especial, se ha observado que el suero sarcoidótico puede inhibir la reacción tuberculínica, de tal manera que ya en 1971, Martenstein supone que en el suero sarcoidótico están presentes "anticutinas" es decir factores bloqueadores de la tuberculina.

Pero según Magnusson, factores inespecíficos como puede ser la liberación de histamina en el lugar de inyección pueden ser la causa de la reacción de la inhibición y por ello este fenómeno pierde su valor.

Nosotros hemos analizado de nuevo el problema, adoptando distinta técnica, es decir, no poniendo en contacto antes el suero y la tuberculina sino inyectando sucesivamente en la piel de un sujeto sensible a la tuberculina 0,1 centímetros cúbicos de suero sarcoidótico y, dos horas después, la tuberculina (en dosis igual a la anterior a la concentración inmediatamente superior y a la inmediatamente inferior).

Con esta técnica se ha visto también la capacidad de inhibición del suero sarcoidótico y se ha comprobado que más o menos es igual en todos los estadios.

Por otro lado hemos querido ver si es

posible determinar en qué fracción del suero estaba localizado este poder inhibitorio. El aumento de inmunoglobulina A que se observa en el suero sarcoidótico nos ha inducido a intentar establecer si a ésta se le podría atribuir el efecto bloqueante. En efecto, los resultados obtenidos por nosotros en las primeras fracciones indican que éstas desarrollan una acción bloqueadora. Pero cuando fuimos utilizando fracciones cada vez más purificadas, éstas mostraron un poder inhibitorio cada vez más débil en comparación al que habían desarrollado en el suero antes de la purificación.

Es probable por ello que el poder inhibitorio resida en una fracción sérica muy exigua que acompañe comúnmente a la inmu-

noglobulina A. Tal fracción o factor parece que lo posee específicamente el suero sarcoidótico dado que la inmunoglobulina A procedente de sueros normales la posee solo esporádicamente o muy débilmente.

Queriendo concluir esta larga, pero aún incompleta relación del estado actual de la sarcoidosis, deberemos todos admitir que, a pesar de la enorme cantidad de trabajo efectuado, el problema de la etiopatogénesis de la sarcoidosis está aún por resolver y presenta interrogantes que estimulan a una más intensa investigación porque su solución será, probablemente, de utilidad, no sólo para la perfecta delimitación de la sarcoidosis sino también para esclarecer fenómenos de interés mucho más general.