

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE AVILA

Sarcoidosis pediátrica. Revisión.

Pediatric Sarcoidosis. Review.

José Antonio Díaz Colina(1)

Resumen

Se realiza una revisión actualizada sobre las peculiaridades clínicas, radiológicas y neuropatológicas de la Sarcoidosis. Esta enfermedad tiene un amplio espectro clínico cuyos síntomas pueden ser inespecíficos o tener afectación orgánica múltiple. El eritema nudoso asociado a erupciones maculopapulosas, linfadenopatías, cuadros obstructivos con progresión hacia la insuficiencia respiratoria y la afectación glandular son las alteraciones comunmente observadas en el niño. La fibrosis progresiva del parénquima, la atelectasia distal, la arteritis granulomatosa de grandes vasos pulmonares y el derrame unilateral, constituyen las formas de presentación habitual de la Sarcoidosis pulmonar, identificables radiologicamente mediante gammagrafia con galio y tomografía axial computarizada. El diagnóstico exige la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes en un estudio histológico. La confirmación diagnóstica permite evaluar periódicamente los casos, así como prevenir las posibles complicaciones.

Palabras Clave: SARCOIDIOSIS

1. Especialista de 1er grado en Pediatría. Profesor Instructor

INTRODUCCION

La Sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica multisistémica caracterizada histológicamente por granulomas epitelioides no caseificantes que afectan a diferentes tejidos y órganos, con síntomas dependientes del grado y lugar de afectación.

Esta enfermedad ha sido objeto de estudio de un grupo importante de investigadores (1); pese a los esfuerzos realizados, hoy día se desconoce su origen, se ha dicho que diversos agentes infecciosos y no infecciosos la producen, pero no hay pruebas de que ninguno en particular sea el causante (2). La causa pudiera ser un agente desencadenante único o la alteración de las reacciones de defensa estimuladas por diferentes razones; es posible que la enfermedad sea consecuencia de una respuesta inmunitaria anormal (adquirida, hereditaria o de ambos) hacia innumerables antígenos (Ag) (6); los factores genéticos también pueden ser importantes, se han observado grupos familiares de esta enfermedad lo que sugiere una predisposición genética; sin embargo, el tipo de herencia no está claro (2). También se han identificado casos de parejas atacadas (esposo – esposa), lo que apunta hacia la participación de factores ambientales en la patogenia. Algunas investigaciones extranjeras revisadas han sugerido la participación de locus particulares (1-2, 6). A pesar de las intensas investigaciones, la etiología sigue siendo oscura (4).

Incidencia y prevalencia.

Se afecta a personas de los dos sexos, y de casi todas las edades, razas y sitios geográficos; las hembras son más susceptibles que los varones. La prevalencia va de 10–40 casos por cada 100 mil personas. Se ha observado heterogeneidad entre grupos étnicos y raciales (3).

Casi todos los casos presentan el mal entre los 20–40 años pero puede presentarse en niños incluso en lactantes nos centramos en las formas infantiles, la máxima incidencia se encuentra en el grupo de edad entre 8 y 15 años, quintuplicando en casos a la forma preescolar (3). Se han descrito cientos de casos de índole familiar, la enfermedad se ha observado en gemelos con mayor frecuencia monocigóticos. A diferencia de otras enfermedades que afectan el pulmón, la Sarcoidosis es menos frecuente en fumadores que en no fumadores (3,4).

Fisiopatogenia

Las pruebas acumuladas sugieren que la Sarcoidosis activa es consecuencia de una respuesta inmunológica anormal y aberrante contra diversos antígenos en los que hay “desviación” en los procesos de estimulación de linfocitos T, proliferación y activación hacia la dirección de procesos de linfocitos T auxiliares. El resultado es una respuesta irrefrenable de linfocitos T auxiliares, y con ello, acumulación de un número importante de células activadas en los órganos afectados (4). La activación de los linfocitos mencionados libera mediadores químicos que atraen y activan fagocitos mononucleares.

Hoy se defienden tres teorías que tratan de explicar el origen de la Sarcoidosis:

1. La enfermedad es producida por una clase de Ag no propios o propios del organismo, que incitan la actividad de la fracción de linfocitos T auxiliares como respuesta inmunológica.
2. La enfermedad es consecuencia de una inadecuada participación de la porción supresora de la respuesta inmunitaria para los linfocitos T.
3. La enfermedad es resultado de diferencias hereditarias (adquirida o de ambos tipos), en los genes de respuesta inmunitaria, de tal forma que la respuesta a diversos Ag se torna un proceso irrefrenable en que intervienen los linfocitos T auxiliares (2, 4).

Independientemente de los agentes incitadores que hacen de la respuesta de linfocitos T auxiliares un proceso irrefrenable, se sabe que los procesos encargados de perpetuar la inflamación y hacer que surja el granuloma suelen ser la proliferación de linfocitos T auxiliares en los sitios de enfermedad, así como la liberación de interleucinas IL – 1 y la IL -2 y el factor de crecimiento de linfocitos T (2). En este sentido la Sarcoidosis es un ejemplo de “compartimentalización” del sistema inmunológico y un ejemplo impresionante del por qué la activación patológica de la Sarcoidosis, no puede conocerse por la valoración del sistema inmunológico en la sangre (2). Además de estos procesos aberrantes de inmunidad, el sarcoide activo también se caracteriza por hiperglobulinemia; entre ellas anticuerpos (Ac) contra diversos agentes infecciosos, y Ac del tipo de la IgM contra linfocitos T (2).

Formas clínicas:

La Sarcoidosis es una enfermedad sistémica, y por ello las manifestaciones clínicas pueden ser generalizadas o limitadas a uno o más órganos, se han descrito tres formas de presentación en el niño: aguda, subaguda y crónica.

La forma de presentación aguda incluye dos síndromes:

- 1.- Lofgren, incluye eritema nudoso, signos radiológicos de adenopatía hilar bilateral y síntomas articulares.
- 2.- Heerfordt–Waldenström, agrupa fiebre agrandamiento de parótida, uveítis anterior y parálisis facial (3).

Afectación de vías respiratorias:

La afectación de la mucosa nasal aparece en el 20% de los casos; puede atacarse cualquiera de las estructuras de la boca y en particular de las amígdalas.

La Sarcoidosis afecta la laringe en el 5% de los casos, puede producirse afectación de epiglotis, áreas alrededor de las cuerdas vocales pero la afectación de estas últimas es excepcional. Los individuos por

lo general están roncós, tienen disnea, sibilancias y estridor, puede haber obstrucción completa de vías respiratorias superiores (5).

Los pacientes pediátricos con afectación pulmonar (fig.1), en un 90% de los casos tienen en algún momento de su evolución anomalías radiológicas, en promedio el 50% de los casos presentan anomalías permanentes del órgano, y del 10 – 20 sufren fibrosis progresiva del parénquima (5). La Sarcoidosis pulmonar es más bien una enfermedad intersticial, el proceso inflamatorio afecta bronquios, alvéolos y vasos sanguíneos pequeños (4); hay en forma típica disnea particularmente con el ejercicio y tos seca, la exploración física revela estertores secos. La hemoptisis y la generación de flemas son raras; puede producirse atelectasia distal de tipo endotraqueal o por compresión externa debido a agrandamiento de ganglios intratorácicos. Es común la arteritis granulomatosa de grandes vasos pulmonares, aunque rara vez se producen problemas importantes. Si predomina la lesión pulmonar, el cuadro recibe el nombre de granuloma pulmonar necrosante (4).

En el 1 - 5% de los casos, hay ataque de pleura que se manifiesta por derrame unilateral con características de exudados, el engrosamiento pleural y el neumotórax son raros (4).

Afectación ganglionar:

Las linfadenopatías (Fig. 2) son muy comunes, los ganglios intratorácicos están afectados en el 75 – 90% de los casos, por lo general hay afectación del hilio, pero también paratraqueales, con menos frecuencias mediastinales anteriores y posteriores y los subcarinales. Es muy común la linfadenopatía periférica que afecta particularmente a los ganglios cervicales, axilares, epitrocleares e inguinales; los ganglios de las cadenas mesentéricas y retroperitoneales también se agrandan. Todos tienen consistencia firme, no son adherentes. La palpación no causa dolor y a diferencia de lo observado en la tuberculosis los ganglios no se ulceran. Si la linfadenopatía es masiva, puede ser desfigurante y puede causar disfunción orgánica por compresión extrínseca (4-5).

Afectación cutánea:

Aparece en el 25% de los casos, las lesiones más comunes son: el eritema nudoso, placas, erupciones maculopapulares, nódulos subcutáneos y lupus pernio (4,7). El eritema nudoso (Fig.3) comprende nódulos dolorosos y rojos en la superficie anterior de ambas piernas; no es característico, pero es común, particularmente en el cuadro agudo en combinación con síntomas generales y poliartralgias (8), las placas son violáceas indoloras y a menudo elevadas; suelen afectar cara, glúteos y extremidades. Las erupciones maculopapulares aparecen en la cara, alrededor de los ojos, nariz dorso y extremidades; los nódulos son más comunes en el tronco y extremidades (4, 5,8). El lupus pernio se caracteriza por lesiones induradas violáceas azulosas, edematosas y lustrosas en nariz y carrillos, así como en orejas, labios, dedos de las manos y rodillas; las lesiones de la nariz hacen que tenga aspecto bulboso y a veces se observan varicosidades; la nariz puede sufrir ataque y producirse destrucción del hueso subyacente (5,7).

La Sarcoidosis puede afectar cicatrices antiguas y tatuajes. Es desfigurante a veces, pero la forma cutánea rara vez causa problemas (7,9).

Afectación ocular:

Las manifestaciones oculares aparecen algo más tarde, en torno al tercer año de vida, e inicialmente es asintomática. La afectación inicial y predominante es la uveítis, afectando al polo posterior en forma de iridociclitis. Aunque suele ser asintomática, puede durante las crisis aparecer visión borrosa y fotofobia, siendo excepcionales el dolor y el enrojecimiento. La uveítis surge con rapidez y puede desaparecer espontáneamente en 6 – 12 meses; puede tener comienzo insidioso y crónico (4). Como en la Sarcoidosis, la artritis crónica juvenil produce una uveítis paucisintomática, pudiendo llegar a causar confusión, de la misma forma que la afectación articular. La evolución sin tratamiento es hacia la formación de sinequias y secundariamente, glaucoma (4,10).

Otras manifestaciones oculares de la Sarcoidosis preescolar son la atrofia óptica, la retinitis miliar o los granulomas en la conjuntiva y el nervio óptico (3).

Glándulas exocrinas:

El agrandamiento de las parótidas es un signo clásico de la Sarcoidosis, pero en menos del 10% hay ataque verdadero, de presentarse afectación suele ser bilateral y no son dolorosos al tacto (4).

Sistema endocrino y aparato reproductor:

El eje hipotalámico - hipofisiario es el más afectado por la enfermedad, se traduce por diabetes insípida y ataque corticosuprarenal que culmina en el síndrome de Addison, con frecuencia se ha reportado retardo sexual (1). El ataque a órganos reproductivos mejora durante el embarazo, sin embargo, la enfermedad puede exacerbarse después del parto debido a fluctuaciones hormonales (4).

Afectación neurológica:

Pueden afectarse todos los componentes de este sistema, en el 5% de los casos aparecen datos neurológicos (4). Al igual que en el pulmón, a largo plazo la enfermedad puede producir una afectación cerebral, con formación de granulomas, que se manifiestan con cefaleas, somnolencias y crisis epilépticas, que pueden ser convulsivas o en forma de petit mal, que pueden ser eventualmente causa de muerte (2, 4, 5, 7). El síntoma más frecuente es la afectación del séptimo par con parálisis unilateral de la cara que aparece de forma repentina y que suele ser transitoria.

Se han reportado disfunciones del nervio óptico, papiledema, disfunción del paladar, anomalías de la audición, hipotalámicas e hipofisiarias, meningitis crónica, y a veces lesiones expansivas, también se recogen convulsiones, alteraciones psíquicas y neuropatías periféricas (4).

Afectación musculoesquelética:

Aparecen quistes óseos en el 5% del total de niños, suelen ser de tamaño variable. Los huesos más afectados son los de las manos y los pies; las lesiones son dolorosas espontáneamente o a la palpación. La Sarcoidosis con afectación ósea produce osteopenia y lesiones en sacabocados; se describen tres patrones radiológicos: reticular o en "enrejado", lesiones líticas redondeadas u ovals o, por último, un patrón lítico o agresivo con destrucción de la cortical (4).

El ataque articular ocurre en el 25% y hasta el 50%, las artralgiyas y artritis afectan grandes articulaciones, son migratorias y transitorias; pudiendo llegar a ser crónicas y producir deformidades. La artritis de los niños produce grandes derrames sinoviales indoloros y succulentos en las vainas tendinosas existiendo a ese nivel escasa o nula limitación. Se han descrito polimiositis y miopatias crónicas. La biopsia revela granulomas musculares en el 25% de los casos con afectación ósea pero la disfunción es rara (4, 8,10).

Otras afectaciones

Corazón: ocurre afectación en el 5% de los casos pediátricos, es común la afectación de pared ventricular izquierda, las arritmias son frecuentes y refractarias, pueden producirse alteraciones de conducción que incluyen bloqueo aurículo ventricular completo (4).

Autores extranjeros, han descrito un cuadro que denominan "arteritis granulomatosa juvenil" en pacientes que presentaban la tríada de exantemas, artritis y uveitis (4). Este cuadro, que otros autores han denominado "granulomatosis sistémica juvenil", se considera en la actualidad una forma grave de Sarcoidosis preescolar. En determinadas series hasta un 66% de los casos desarrollan hipertensión a largo plazo, que puede acompañarse de derrame pericárdico y/o miocarditis (4, 5,10). Médula ósea y Bazo: La Sarcoidosis de médula ósea ocurre entre el 15 y 40 % de los niños, pero rara vez causa anomalías hematológicas excepto anemia mínima y a veces trombocitopenia (4).

La esplenomegalia aparece en el 5 - 10 %, la biopsia esplénica revela ataque hasta en un 60 % de los niños con afectación del órgano.

Hígado: La biopsia hepática revela ataque en el 60-90%, aunque no tiene importancia clínica en un número importante de ellos. En el 20-30% hay hepatomegalia, signos bioquímicos de ataque hepático

o ambos parámetros; asimismo puede producirse elevación de la fosfatasa alcalina, de la bilirrubina y de la alaninoaminotransferasa, a veces produce ictericia (6).

Riñón: El ataque a riñón es raro, pero se han descrito afectaciones de túbulos, glomérulos y arterias renales, el 2% de los pacientes tienen hipercalcemia, con hipercalcemia o sin ella. A largo plazo se produce nefrolitiasis o nefrocalcinosis como complicación de su afectación inicial.

Los síntomas guías son la hematuria y la hipertensión. En algunos pacientes se han observado granulomas renales en estudios histológicos. Otra manifestación menos frecuente es la orquiepididimitis (4, 11,12). Virtualmente la Sarcoidosis puede inducir la formación de granulomas en cualquier órgano, en el niño mayor está descrita la afectación de tiroides, estómago, páncreas, apéndice, útero, mamas, etcétera (14).

Pautas para diagnóstico:

Consideramos útil realizar algunas sugerencias en relación a la conducta que se deberá seguir ante un paciente donde se detecten algunos de los rasgos sugestivos de la enfermedad. En primer lugar, se debe realizar un interrogatorio exhaustivo sobre los antecedentes de la enfermedad en busca de nuevos elementos sintomáticos o signológicos que apoyen el diagnóstico. Se debe proceder después a la realización de un examen físico detallado donde cobran especial importancia el examen cuidadoso de la piel con el paciente totalmente desnudo, el examen respiratorio, cardiovascular y desde luego el examen neurológico incluyendo el fondo de ojo. Existen varios estudios imagenológicos que consideramos imprescindibles para evaluar el posible compromiso de órganos y con los cuales contamos en nuestro medio: radiografía de tórax, gammagrafía con galio, ultrasonido abdominal, tomografía axial computarizada (TAC) y ecocardiograma.

La radiografía puede demostrar la existencia de infiltrados pulmonares finos y difusos, lesiones miliares o reticulares o como infiltraciones confluentes que simulan metástasis, nódulos de gran tamaño, pero lo observado universalmente son las adenopatías hiliares bilaterales o paratraqueales derechas. La radiografía es una prueba de extraordinaria rentabilidad, sin que la TAC haya demostrado superioridad sobre ella. La gammagrafía se indica en pacientes con radiografía negativa o en presentaciones atípicas. La captación simétrica en ganglios mediastínicos e hiliares (signo de lambda) y en glándulas lagrimales, parótidas y salivales (signo de panda) son patognomónicas de Sarcoidosis (4). El diagnóstico definitivo se realiza por la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes en un estudio histológico adecuado. Los órganos diana para el estudio histológico son: las adenopatías palpables o paratraqueales, la conjuntiva y las glándulas salivales, más raramente puede realizarse una biopsia en hígado o médula ósea. La broncoscopia permite efectuar lavado bronquioalveolar, este proceder facilita el recuento leucocitario (15). La fracción CD4/CD8 superior a 3,5 es sugestiva de Sarcoidosis (4, 10, 13).

Tratamiento

Se han utilizado con resultados positivos los esteroides: la prednisona a 1 mg/kg./día durante 6 semanas y luego a 0,5 mg/kg/día en días alternos por 4 semanas más ha sido utilizada por autores extranjeros (4).

Los esteroides inhalados (budesonida, fluticasona), pueden ser útiles en pacientes con afectación pulmonar y tos importante sin que tengan efectos sobre la enfermedad sistémica (14). Recientemente se ha reportado el uso de esteroides tópicos e intralesionales en las lesiones cutáneas.

El metotrexato a 15 mg/m², repartidos en 3 o 4 subdosis durante 2 días consecutivos a la semana es un tratamiento que ha mostrado efectividad en pacientes resistentes a los esteroides (7). La ciclosporina supone una alternativa de tratamiento al uso del metotrexato como coadyuvante del tratamiento esteroideo (4).

ABSTRACT

An updated review on clinical, radiological and neuropathological peculiarities of Sarcoidosis is made. This disease has an ample clinical specter which symptoms can be unspecific or have multiple organic affectation. Erythema nodosum associated to maculopapular eruptions, obstructive lymphadenopathies, with pictures progressing towards respiratory insufficiency as well as glandular affectation are the alterations commonly observed in children. The progressive parenchymal fibrosis, distal atelectasis, the granulomatose arteritis of large pulmonary vessels and the unilateral collapse, radiologically constitute the forms of habitual presentation of pulmonary Sarcoidosis, identifiable by means of scintigraphy with gallium and CAT. The diagnosis demands the demonstration of the granulomatose injuries in a histologic study. The diagnostic confirmation allows for the evaluation of cases periodically, as well as prevent the possible complications.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Arvin Ann M, Nelson Waldo E. Sarcoidosis. En: Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Arvin Ann M, Nelson Waldo E. Tratado de Pediatría. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1998. p. 2485 – 86.
2. Serra–Baldrich E, Tribó MI. Sarcoidosis (II). Inmunopatogenesis o criterios de actividad. Conclusión. Act Dermatol. 2001; 12: 999-1010.
3. Milman N, Hoffman AL, Byg KE. Sarcoidosis in Children. Epidemiology in Danes, Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. Pediatr. 1998; 87: 871 – 8.
4. Romero González J, Martínez García S, Vera Casaño A. Sarcoidosis en la infancia. (Monografía en Internet) Servicio de dermatología. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga. España, 2005. (citado 20 Feb 2007) Disponible en: <http://www.doyma.es>
5. Clark SC. Sarcoidosis in Children. Pediatr Dermatol. 1997; 4: 291–9.
6. Braun Falco O, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHc. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer; 2000.
7. Seo SK, Yeum JS, Suh JC, Na GY. Lichenoid Sarcoidosis in 3 year–old girl. Pediatr Dermatol. 2001; 18: 384–7.
8. Hetherington S. Sarcoidosis in Children. Comp Ther. 1982; 8: 63-8.
9. Katoh N, Mihara H, Yasumo H. Cutaneous Sarcoidosis successfully treated with tropical tacolimimus. Br J Dermatol. 2002; 147: 154–6.
10. English JC, Puvisha JP, Kenneth EG. Sarcoidosis. J Am Acad Dermatol. 2001; 44: 725–43.
11. Fink CW, Sirnaz R. Early onset sarcoidosis: not a benign disease. J Rheumatol. 1997; 24: 174–7.
12. Mar Baughman RP, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute Sarcoidosis, results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000 Mar;17(1):60-6.
13. Morrel F, Levy G, Orriols R, Ferrer J, Degracia I, Sampol G. Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. Chest 2002; 121: 139–44.
14. Du Bois RM, Greenhalgh PM, Soulhcott AM, Johson NM, Harris TA. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. Eur Resp J. 1999; 13: 1345–50.
15. Winterbauer RH, Lamumert J, Selland M, Wu R, Corley D, Sprint Nneyer SC. Bronchoalveolar Lavage. Population in the diagnosis of Sarcoidosis. Chest 1999; 104: 351 – 61.

ANEXOS

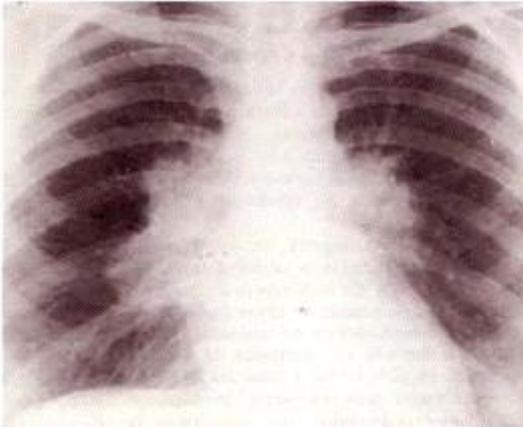


Fig. 1 Afectación pulmonar por Sarcoidosis en un adolescente de 18 años.

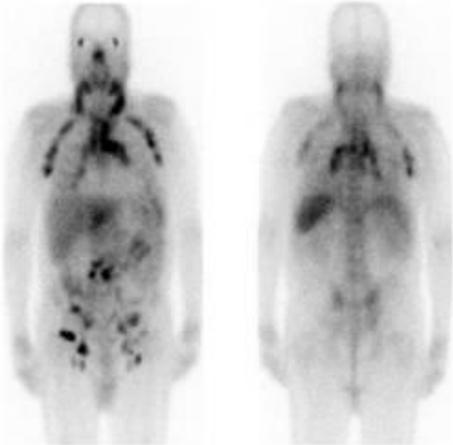


Fig. 2 Afectación ganglionar de la Sarcoidosis.



Fig. 3 Afectación cutánea por eritema nudoso.



Fig. 4 Afectación de piel por nódulo subcutáneo.