

## SARCOIDOSIS. PRESENTACION CLINICA Y PRONOSTICO

ENZO L. GONZALEZ<sup>1</sup>, CARLOS VIGLIANO<sup>2</sup>, JORGE CANEVA<sup>3</sup><sup>1</sup>Departamento de Cardiología Clínica, <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, <sup>3</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Universitario de la Fundación Favaloro, Buenos Aires

**Resumen** Se analizaron las características clínicas de 26 pacientes con cuadro clínico compatible y diagnóstico histopatológico de sarcoidosis, y se identificaron variables asociadas a mortalidad en el seguimiento. Se examinaron datos clínicos y de diversos estudios complementarios. El seguimiento se realizó mediante consulta médica y encuesta telefónica. La edad media fue  $42.6 \pm 12.7$  años. El 53.8% eran mujeres. El 88.4% presentó afección pulmonar y el 30.7% tuvo manifestaciones extratorácicas. Predominó el estadio radiológico II (34.7%). La alteración espirométrica más frecuente fue la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) < 80% del predicho (56.5%). Se constató hipertensión pulmonar en el 34.7%. Recibieron tratamiento corticoideo el 69.2% de los pacientes. El seguimiento se realizó en el 96.1% de los casos durante  $98 \pm 73$  meses (rango: 3 a 228). Se constató una mortalidad del 23% (n = 6). Los factores asociados en forma significativa a mayor mortalidad fueron: gasometría arterial con menor presión parcial de oxígeno (41.5 mm Hg vs. 73.3 mm Hg; p = 0.041); mayor presión parcial de dióxido de carbono (59.5 mm Hg vs. 39.6 mm Hg; p = 0.0008); presencia de hipertensión pulmonar (83.3% vs. 16.6%; p = 0.001) y mayor presión pulmonar *wedge* (12.5 mm Hg vs. 9.5 mm Hg; p = 0.041). Hubo una tendencia a mayor mortalidad en pacientes con estadio radiológico III/IV (66% vs. 27%; p = 0.082) y menor DLCO (33.5% vs. 51.4%; p = 0.087). Las características clínicas y evolutivas encontradas en nuestra serie difirieron en algunos aspectos con las publicadas en la literatura internacional. Los factores asociados a mortalidad estuvieron relacionados a la gravedad de la enfermedad.

**Palabras clave:** sarcoidosis, pronóstico, epidemiología, hipertensión pulmonar, pruebas de función pulmonar

**Abstract** *Sarcoidosis. Clinical presentation and prognosis.* We analyzed clinical characteristics of 26 patients with suggesting clinical picture and histopathological diagnosis of sarcoidosis. We identified mortality-related variables in the follow-up. We examined clinical data and several complementary tests. Follow-up was performed by clinical consultation and telephonic interview. The patients mean age was  $42.6 \pm 12.7$  years old, and 53.8% were female. Pulmonary affection was present in 88.4% of patients and extrapulmonary manifestation were seen in 30.7%. Radiological stage II was the most frequent (34.7%). The predominant spirometric abnormality was a low carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in 56.5% of cases. Pulmonary hypertension was found in 34.7% of cases. Steroid therapy was performed in 69.2%. The follow-up was completed in 96.1% of patients with a mean of  $98 \pm 73$  months (range 3 to 228). The mortality rate was 23% (n = 6). The factors significantly associated with mortality were: blood arterial gases with lower partial oxygen pressure (41.5 mm Hg vs. 73.3 mm Hg; p = 0.041); higher partial carbon dioxide pressure (59.5 mm Hg vs. 39.6 mm Hg; p = 0.0008); presence of pulmonary hypertension (83.3% vs. 16.6%; p = 0.001) and higher pulmonary capillary wedge pressure (12.5 mm Hg vs. 9.5 mm Hg; p = 0.041). There was a tendency to higher mortality in patients with radiological stage III/IV (66% vs. 27%; p = 0.082) and lower DLCO (33.5% vs. 51.4%; p = 0.087). Clinical characteristics and long-term prognosis in our serie differed from others publications in international literature. Mortality-related factors were associated with severity of disease.

**Key words:** sarcoidosis, prognosis, epidemiology, pulmonary hypertension, pulmonary function tests

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria granulomatosa sistémica de etiología desconocida que involucra en la mayoría de los casos a los órganos intratorácicos (pulmones, ganglios mediastínicos e hiliares). Afecta a personas de ambos sexos, de todas las razas

y edades, aunque predomina en adultos jóvenes y de mediana edad. Su frecuencia varía a lo largo del mundo y se informa una incidencia de entre 5 a 40 casos por cada 100 000 habitantes/año, siendo mayor en países escandinavos y en la población afro-norteamericana. Se describen variaciones en cuanto a la forma de presentación clínica y pronóstico en los diferentes países y etnias<sup>1-4</sup>.

Latinoamérica es una región con baja incidencia, probablemente por diferencias genéticas y de exposición ambiental a determinados antígenos, pero quizá también

Recibido: 12-VI-2009

Aceptado: 11-VIII-2010

**Dirección postal:** Dr. Enzo L. González, Río de Janeiro 284, 1405 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4129 5501 e-mail: enzoluisgonzalez@gmail.com.

por la falta de programas de relevamiento y la alta prevalencia de otras enfermedades granulomatosas endémicas (tuberculosis, lepra, micosis profundas) que confunden el diagnóstico<sup>12-15</sup>.

En la Argentina las publicaciones recientes acerca del tema se limitan a comunicaciones de unos pocos casos, y muchas veces se hallan agrupadas en registros de enfermedades intersticiales, sin abordar específicamente el análisis homogéneo de pacientes con sarcoidosis<sup>5</sup>. Todo ello impulsó a nuestro grupo a presentar el presente estudio con el objetivo de analizar los datos obtenidos de un grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de sarcoidosis y evaluar el perfil de la enfermedad en nuestra región, en aspectos de presentación clínica y pronóstico alejado.

## Materiales y métodos

Se revisaron en forma retrospectiva los datos de 26 pacientes consecutivos asistidos en nuestro centro desde el año 1993 al 2008, con cuadro clínico sugestivo de sarcoidosis y análisis histopatológico con presencia de granulomas no caseificantes. Se descartaron otras causas de lesiones granulomatosas siguiendo las premisas sugeridas por las guías internacionales<sup>1</sup>.

Luego de haber realizado el diagnóstico se examinaron datos demográficos, de presentación clínica, clase funcional y enfermedades concomitantes. Los pacientes fueron evaluados mediante radiografía de tórax, electrocardiograma, análisis bioquímicos, pruebas de función pulmonar, y en casos seleccionados a criterio del médico tratante, prueba de marcha de 6 minutos (P6M), tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica y cateterismo cardíaco derecho.

El seguimiento a largo plazo se realizó mediante consulta clínica y encuesta telefónica, registrándose eventos tales como muerte, tipo de tratamiento y clase funcional.

Para todos los cálculos estadísticos se utilizó el programa *Statistix 8.0*<sup>®</sup>. Las variables discretas se compararon mediante prueba de chi cuadrado y test exacto de Fisher según correspondieran. Las variables continuas de distribución normal mediante t de Student y las no gaussianas con test de Mann Whitney. Se consideró diferencia significativa si  $p < 0.05$ .

## Resultados

El 53.8% ( $n = 14$ ) de la población eran mujeres. La edad media al tiempo del diagnóstico fue de  $42.6 \pm 12.7$  años (rango: 22 a 66 años). La afección más prevalente fue la pulmonar en el 88.4% ( $n = 23$ ), registrándose afección extrapulmonar en el 30.7% ( $n = 8$ ) de los casos (Tabla 1).

Los principales síntomas de presentación fueron disnea (57.6%) y tos (42.3%), seguidos por pérdida de peso (23%) y fiebre (19.2%). Menos frecuentemente se presentaron con arritmia cardíaca (11.5%), hepatomegalia y lesión de piel (7.7%). Se hallaban asintomáticos el 15% de los casos y el diagnóstico fue en el contexto de una evaluación clínica por otra causa.

TABLA 1.– *Compromiso de los diferentes órganos en 26 pacientes con sarcoidosis*

Organo afectado	Número y porcentaje (%) de pacientes
Pulmones	23 (88.4)
Corazón	3 (11.5)
Piel*	3 (11.5)
Hígado	2 (7.7)
Bazo	2 (7.7)
Ganglios extratorácicos	2 (7.7)
Sistema nervioso	1 (3.8)

\*Eritema nodoso en un caso

El estadio radiológico más frecuentemente encontrado fue el estadio 2 (30.7%) seguido del estadio 3 (26.9%), estadio 4 (11.5%) y estadio 1 (3.8%). Los pacientes con estadios 3/4 presentaron mayor prevalencia de baja clase funcional (disnea a esfuerzos habituales): 60% vs. 15.3% ( $p = 0.039$ ).

En los pacientes con compromiso pulmonar las anomalías espirométricas más frecuentes fueron la DLCO  $< 80\%$  (56.5%) y capacidad vital forzada (CVF)  $< 80\%$  (52.1%), seguidas de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>)  $< 80\%$  (43.4%) y la capacidad pulmonar total (CPT)  $< 80\%$  (26%). En el 8.7% de los casos la espirometría era normal.

Se realizó gasometría arterial respirando aire ambiente en el 34.7% de los casos constatándose una PaO<sub>2</sub> media de  $65 \pm 20$  mm Hg. El 37.5% de los pacientes tenía PaO<sub>2</sub>  $< 60$  mm Hg y saturación de oxígeno (SpaO<sub>2</sub>)  $< 90\%$ . La PaCO<sub>2</sub> media fue de  $44 \pm 9$  mm Hg, con un 25% de los casos con PaCO<sub>2</sub>  $> 45$  mm Hg.

Se realizó P6M en el 52% de los pacientes con una distancia media recorrida de  $294 \pm 154$  metros. El 50% de los casos evaluados tuvo caída de la SpaO<sub>2</sub>  $< 90\%$ .

El 23% de los pacientes tenía anemia y el 19.2% elevación de las transaminasas en el hepatograma.

El 26% de los pacientes fue evaluado con cateterismo cardíaco derecho. La presión media de arteria pulmonar (PAPm) fue de  $32.1 \pm 15.6$  mm Hg. En el 78.2% se realizó ecocardiografía registrándose una presión sistólica en arteria pulmonar estimada de  $53.8 \pm 27.5$  mm Hg. Se constató la presencia de hipertensión pulmonar en el 34.7% de los pacientes con afección pulmonar (en el 21.7% de los casos de grado severo). Asimismo, el 21.7% presentaba dilatación ventricular derecha y el 17.4% insuficiencia tricuspídea moderada o grave.

En los pacientes con hipertensión pulmonar fueron más frecuentes las alteraciones espirométricas como menor DLCO: 34.1% vs. 55.3% ( $p = 0.019$ ); menor CVF:

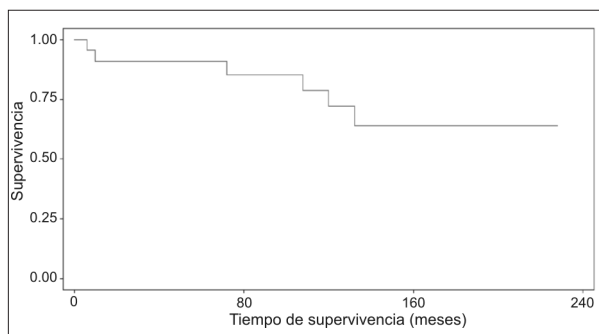


Fig. 1.- Curva de supervivencia en el seguimiento alejado

51.6% vs. 75.8% ( $p = 0.041$ ) y menor  $VEF_1$ : 46.1% vs. 76.8% ( $p = 0.015$ ). Asimismo, se constató mayor presión capilar pulmonar *wedge* (PCPW): 11.5 vs. 8.5 mm Hg ( $p = 0.041$ ), y una tendencia no significativa a menor presión parcial de oxígeno en la gasometría arterial respirando aire ambiente: 53.0 vs. 73.3 mm Hg ( $p = 0.088$ ). No hubo relación entre la presencia de hipertensión pulmonar y el estadio radiológico.

Se realizó tratamiento esteroideo en el 69.2% de los casos, requiriendo un segundo agente inmunodepresor (metotrexato o azatioprina) el 11.5% de los pacientes. El 17.4% de los pacientes con afectación pulmonar requirió oxigenoterapia domiciliaria. Se realizó trasplante unipulmonar en un caso.

El seguimiento alejado se realizó en el 96.1% de los casos (sólo una pérdida), con una media de  $98 \pm 73$  meses (rango: 3 a 228). Durante el mismo se registraron seis muertes (23%), de las cuales tres fueron por insuficiencia respiratoria, uno por insuficiencia cardíaca en un paciente con sarcoidosis cardíaca, uno por hemorragia digestiva masiva en un paciente con tratamiento corticoideo, y el caso restante por un infarto de miocardio (Fig. 1). Al final del seguimiento el 53.8% se encontraba asintomático o en clase funcional I.

El análisis estadístico demostró que las variables asociadas en forma significativa a mayor mortalidad fueron: menor  $PaO_2$ : 41.5 mm Hg vs. 73.3 mm Hg ( $p = 0.047$ ); mayor  $PaCO_2$ : 59.5 mm Hg vs. 39.6 mm Hg ( $p = 0.0008$ ); presencia de hipertensión pulmonar: 83.3% vs. 16.6% ( $p = 0.015$ ) y mayor PCPW: 12.5 mm Hg vs. 9.5 mm Hg ( $p = 0.041$ ). Se encontró una tendencia no significativa a mayor mortalidad en pacientes con estadio radiológico III/IV: 66% vs. 27% ( $p = 0.082$ ) y menor DLCO: 33.5% vs. 51.4% ( $p = 0.087$ ). No se hallaron diferencias en cuanto a edad, sexo, afección extrapulmonar, síntoma de presentación, distancia recorrida en P6M ni con el tipo de tratamiento instaurado.

## Discusión

Los datos acerca de la presentación clínica en el presente trabajo tienen algunas características comunes a los grandes estudios epidemiológicos publicados en otros países. El estudio ACCESS (*A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*) es el estudio multicéntrico con más pacientes y con mejor diseño realizado en EE.UU., y aunque su población es heterogénea (53% caucásicos y 44% afronorteamericanos) demostró un predominio en el sexo femenino (64% vs. 36%) con la mayoría de casos en mayores de 40 años (54% vs. 46%) al igual que en nuestra serie<sup>6</sup>. En efecto, nosotros encontramos una relación mujer/varón en >40 años de 1.6:1, perdiéndose esa relación en <40 años. Asimismo, se describe un segundo pico de incidencia en mujeres luego de los 50 años principalmente en Japón y países escandinavos<sup>7-9</sup>.

Varios estudios sugieren diferencias en la forma de presentación en el mundo. En nuestro análisis registramos alta frecuencia de afección cardíaca (11.5%), probablemente debido a que nuestra institución es un centro de derivación cardiológico de alto volumen. Del mismo modo, tuvimos menor cantidad de casos con afección dermatológica comparados a los datos publicados por otras series extranjeras. Asimismo, no constatamos ningún caso con manifestaciones oculares que son frecuentemente descriptos en la literatura, ni tampoco pacientes con afectación parotídea, medular, renal o con hipercalemia asociada<sup>1, 10, 11</sup>.

Cuatro casos (15.3%) habían sido tratados en algún momento con drogas tuberculostáticas. Este hecho denota la dificultad en nuestro medio de diferenciar entre las enfermedades más prevalentes con curso clínico y características histológicas similares, aunque también es signo de la falta de estricta estandarización para la evaluación de dichos trastornos<sup>12-15</sup>.

La sarcoidosis tiene mejor evolución que otras enfermedades pulmonares intersticiales. Tiene alta tasa de remisión espontánea con escasas consecuencias y el curso crónico de la enfermedad se da en aproximadamente un tercio de los pacientes. La mortalidad reportada es solo entre 1 a 6%<sup>16-21</sup>. En comparación con otras series de casos no seleccionados, nuestros pacientes tenían compromiso más grave, ya que el 38.5% presentaban estadio radiológico 3/4, más del 90% tenían alteraciones espirométricas, el 34.7% se hallaba en clase funcional 3/4 y casi el 20% requirió oxigenoterapia domiciliaria. Por ello es probable que la mortalidad en el presente trabajo sea mayor que la publicada por otros autores.

En efecto, alteraciones espirométricas, radiológicas, gasométricas y la presencia de hipertensión pulmonar determinan la evolución de la enfermedad<sup>16-21</sup>. Esta premisa también se cumple en el presente trabajo. Es interesante el hallazgo que una PCPW elevada se correlacione con

una mayor mortalidad en pacientes con ausencia de sarcoidosis cardíaca, lo cual sería debido a dilatación y falla del ventrículo derecho que interfiere desfavorablemente con la función ventricular izquierda, llevando a elevación de las presiones en forma retrógrada.

A pesar de ser una enfermedad cosmopolita, la sarcoidosis en América Latina podría tener ciertos aspectos particulares vinculados a las características genéticas y de exposición ambiental de sus pobladores. Por otro lado, es sin duda una enfermedad subdiagnosticada ya que se confunde con trastornos similares de mayor prevalencia, por lo que se debería incentivar el diseño de registros regionales y la formación médica local para generar interés en la comunidad profesional y elevar el índice de sospecha en esos casos. En última instancia, por lo mencionado anteriormente y por matices socioeconómicos particulares, el pronóstico en nuestra región podría no ser tan alentador como sugiere la literatura internacional.

**Conflictos de intereses:** Ninguno de los autores posee conflictos de intereses a declarar en relación a este trabajo.

## Bibliografía

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (WASOG) adopted by the ATS Board Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
2. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-41.
3. Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 92-100.
4. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. ACCESS Research Group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1885-9.
5. Semeniuk G, Bercovich C, Bernasconi D, Quesada Elias A, Schiavi E. Sarcoidosis. Revisión de 12 casos. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 257-62.
6. ACCESS Research Group. Design of A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 1173-86.
7. Alsbirk PH. Epidemiologic studies on sarcoidosis in Denmark on a nationwide central register: a preliminary report. *Acta Med Scand* 1964; 176: 106-9.
8. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26-31.
9. Miilman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982: epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990; 7: 50-7.
10. Nagai S, Izumi T. Pulmonary sarcoidosis: population differences and pathophysiology. *South Med J* 1995; 88: 1001-10.
11. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26-31.
12. Pila Pérez R, Bestard González A, Amador Betancourt J, Boladeres Iñiguez C. Sarcoidosis: estudio de 30 pacientes. *Rev Cuba Med* 1986; 25: 1027-37.
13. Bethlem NM. Epidemiology of sarcoidosis in Brazil. *Sarcoidosis* 1985; 2: 162.
14. Corrêa da Silva LC, Hertz FT, Cruz DB, et al. Sarcoidose no sul do Brasil: Estudo de 92 pacientes. *J Bras Pneumo* 2005; 31: 398-406.
15. Purriel P, Navarrete E. Epidemiology of sarcoidosis in Uruguay and other countries of Latin America. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84: 155-61.
16. Scadding J. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England: a review of 136 cases after 5 years observations. *Br Med J* 1961; 2: 1165-72.
17. Siltzbach L, James D, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847-52.
18. Neville E, Walker A, James D. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 52: 525-33.
19. Hunninghake G, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 893-8.
20. Takada K, Ina M, Noda T, Sato M, Yamamoto M, Morishita M. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 359-66.
21. Gottlieb J, Israel H, Steiner R, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis: the relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623-31.

----

*The Moving Finger writes, and having writ,  
Moves on: nor all your Piety nor Wit  
Shall lure it back to cancel half a Line,  
Nor all your Tears wash out a Word of it.*

El Dedo Movedizo escribe, y habiendo escrito,  
Sigue adelante: ni su Piedad ni su Sabiduría  
Podrán atraerlo de vuelta para cancelar media Línea,  
Ni podrán sus Lágrimas borrar una sola Palabra.

Edward FitzGerald  
*The Rubaiyat of Omar Khayyam*