



SITUACIONES CLÍNICAS

Poliartralgia como primer síntoma de sarcoidosis

M.N. Requeno-Jarabo*, R. Amorós-García, I.I. Murillo-Díaz de Cerio y A. Antoñanzas-Lombarte

Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza, España

Recibido el 22 de noviembre de 2011; aceptado el 5 de abril de 2012

Disponible en Internet el 15 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Sarcoidosis;
Artralgia;
Nódulos linfáticos

KEYWORDS

Sarcoidosis;
Arthralgia;
Lymph nodes

Resumen Varón de 39 años que acude a la consulta de Atención Primaria por un cuadro de poliartralgia migratoria, con proteína C reactiva de 7,99 mg/dL, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 89 mm y valores de antiestreptolisina O (ASTO) normales.

En la consulta de reumatología se le realiza analítica: enzima convertidora de la angiotensina (ECA), 72 U/L; factor reumatoide, proteína C reactiva y ASTO, normales, y HLA inespecífico. La radiografía de tórax muestra aumento de la trama intersticial pulmonar. En la TC torácica aparecen nódulos pulmonares bilaterales y adenopatías mediastínicas múltiples. Se plantea el diagnóstico diferencial de proceso linfoproliferativo mediastínico, realizándose gammagrafía con galio sin hallazgos. El paciente se deriva a Cirugía Torácica para realizar una biopsia de adenopatía por mediastinoscopia, con resultado de linfadenitis granulomatosa no necrosante compatible con sarcoidosis.

Se comienza tratamiento con prednisona y terapia antiosteoporótica, evaluándose al paciente en 4 meses con nueva radiografía de tórax. Se observa remisión clínica y radiológica y se pauta la reducción progresiva de la corticoterapia.

© 2011 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Polyarthralgia as an initial symptom of sarcoidosis

Abstract A 39 year-old patient consulted his family doctor due to migratory polyarthralgia, with C-reactive protein 7.99 mg/dL, ESR 89 mm and normal anti-streptolysin O (ASO).

A sample was taken for analysis in the Rheumatology Clinic: ACE 72 IU, with normal rheumatoid factor, C-reactive protein and ASO; HLA non-specific. Chest X-ray showed an increased pulmonary interstitial pattern, and his chest-CT showed multiple bilateral pulmonary nodules and mediastinal lymph nodes. A differential diagnosis of lymphoproliferative process was considered. A gallium scintigraphy was performed with no relevant findings. The patient was referred to Thoracic Surgery for a lymph node biopsy by mediastinoscopy, which showed a non-necrotizing granulomatous lymphadenitis consistent with a sarcoidosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nuriarequeno@gmail.com (M.N. Requeno-Jarabo).

Treatment with prednisone and anti-osteoporosis drugs was started and the patient was evaluated at four months with a new chest X-ray. There was a clinical and radiological remission therefore it was decided to gradually reduce the corticosteroid therapy.

© 2011 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Varón argelino de 39 años, sin alergias conocidas ni enfermedades previas de interés. Acudió por primera vez a la consulta del médico de Atención Primaria por un cuadro de poliartralgia migratoria que se consideró secundaria a infección estreptocócica. Se solicitó analítica general en la que destacaban una proteína C reactiva de 2,71 mg/dl y una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 44 mm, con valores de antiestreptolisina O (ASTO) normales y factor reumatoide negativo. Se le pautó bencilpenicilina-benzatina, 2.400.000 UI por vía intramuscular¹ semanal, durante un mes. Después se volvieron a realizar determinaciones analíticas, esta vez con proteína C reactiva de 7,99 mg/dl y VSG de 89 mm.

Se derivó al paciente a Reumatología, donde en la exploración destacaba un test de Schober 4/10. Comenzó tratamiento con naproxeno, 500 mg cada 12 h.

Se le solicitó radiografía de tórax (fig. 1), donde se vio un aumento de la trama intersticial pulmonar y un casquete apical derecho. Se le realizaron de nuevo análisis, donde se solicitó también HLA, que resultó inespecífico.

Se le diagnosticó poliartritis seronegativa y sacroileítis bilateral. Se solicitaron una tomografía computarizada (TC) torácica y función pulmonar. El resultado de la función respiratoria fue normal, con una leve disfunción de tipo obstructivo. En la TC torácica (fig. 2) se observaron áreas cicatriciales pleuroparenquimatosas apicales bilaterales con afectación intersticial reticulonodular en ambos hemitórax con presencia de nódulos pulmonares bilaterales de hasta 10 mm de diámetro y múltiples adenopatías mediastínicas en varias estaciones ganglionares e hiliares bilaterales, indicativas de conglomerado adenopático. Además, se hallaron múltiples adenopatías abdominales y esplenomegalia. Todo ello sugería un proceso linfoproliferativo.

Estando ingresado en Medicina Interna se le realizaron diversas pruebas, destacando una elevación de la ECA

(72 U/l), con factor reumatoide, proteína C reactiva y valores de ASTO normales. La prueba de Mantoux fue negativa y las enzimas hepáticas, normales. Se le realizó una gammagrafía con galio de cuerpo completo, donde no hubo hallazgos patológicos.

Ante la sospecha de un proceso linfoproliferativo, el servicio de Cirugía Torácica realizó una mediastinoscopia en la que se visualizaron 2 adenopatías, tomando una biopsia y enviándose muestras a Anatomía Patológica y Microbiología. Los resultados histológicos fueron de linfadenitis granulomatosa no necrosante, con patrón sólido y granulomas de tipo sarcoidal compatible con sarcoidosis.

En consultas de Atención Primaria se inició tratamiento con 30 mg de prednisona y 20 mg de omeprazol, añadiendo 75 mg de ácido risendrónico y 500 mg de calcio cada 24 h.

Pasados 4 meses el paciente volvió a la consulta, presentando efecto corticoideo con aumento de peso y rubor facial. Se disminuyó la dosis de prednisona a 15 mg/día hasta la realización de radiografía de tórax en la que se confirmó la remisión radiológica de la enfermedad.

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica en la que no existe una causa clara conocida², si bien existe una predisposición genética (HLA-DRB1³, HLA-DQB1^{3,4}, HLA-B8⁴), aunque ésta puede variar según las poblaciones estudiadas, encontrándose tanto asociaciones positivas como negativas y relacionadas con el sexo de los pacientes^{2,5}. En un estudio de casos y controles en Estados Unidos se observó que hay mayor riesgo de sarcoidosis en familiares de primer y segundo grado de los pacientes con esta enfermedad⁵, teniendo los hermanos el mayor riesgo relativo (*odds ratio*: 5,8; intervalo de confianza: 2,1-15,9). También se habla de exposición de los individuos a factores orgánicos, inorgánicos e infecciosos que pudieran dar como resultado la respuesta inmunológica que provoca el desarrollo y



Figura 1 Radiografía de tórax.



Figura 2 Tomografía computarizada torácica.

acumulación de granulomas no caseificantes que se da en la sarcoidosis^{2,4}.

La sarcoidosis suele desarrollarse antes de los 50 años, teniendo su mayor pico de incidencia entre los 20 y los 39 años⁴. Es más frecuente en el sexo femenino, aunque habitualmente las mujeres sufren la enfermedad después de los 40 años⁶. Entre los japoneses hay mayor frecuencia también entre mujeres, aunque la edad de presentación es más frecuente en menores de 40 años, con un pico entre los 20 y 29 años. Ocurre con mayor frecuencia en los climas fríos, y alcanza una prevalencia máxima en las poblaciones nórdicas europeas^{2,5}. En España, a pesar de las diferencias climáticas entre distintas zonas geográficas, la incidencia es similar entre todas ellas⁵. Así mismo, se ha descrito una mayor incidencia de la enfermedad en los meses de invierno e inicio de la primavera². En Estados Unidos es más frecuente en sujetos afroamericanos (35,5/100.000) que en caucásicos (10,9/100.000)^{2,5}.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el cuadro inicial puede variar desde la ausencia de síntomas hasta la insuficiencia de órganos. Entre un 30 y un 50% de los casos de la enfermedad son asintomáticos, y se detectan como un hallazgo casual en una radiografía de tórax rutinaria^{2,3,5}. En ocasiones el diagnóstico de sarcoidosis se realiza por exclusión entre diversas enfermedades granulomatosas⁴.

Los síntomas iniciales más comunes son respiratorios, como tos y disnea. Los síntomas que siguen en frecuencia son los dermatológicos (eritema nudoso, lupus pernio²) y oftalmológicos. Entre los síntomas generales inespecíficos están la fatiga (hasta en un 66%⁵, pero no se suele detectar por los profesionales sanitarios, tiene un efecto negativo en la calidad de vida y se relaciona con una proteína C reactiva elevada, como en el paciente de este caso), la fiebre, los sudores nocturnos y la pérdida ponderal. Más del 10% de los sujetos con sarcoidosis presentan mialgias (más frecuente en mujeres²) y artralgias. En este caso se ha descartado una afección directa granulomatosa de hueso y músculo por medio de la gammagrafía con galio³, aunque las artralgias crónicas son más frecuentes que las artritis francas⁴ (de preferencia en rodillas y tobillos²). Entre el 4 y el 38% de los pacientes con sarcoidosis tienen una o más manifestaciones musculoesqueléticas que incluyen artralgias (el síntoma más frecuente musculoesquelético⁵), artropatía, lesión ósea (deformidad tipo Jaccoud²), enfermedad muscular y vasculitis⁷. En un 5% de los pacientes hay afectación del sistema nervioso central² (de los pares craneales, siendo más frecuente la parálisis facial unilateral y después la neuritis óptica). La hipercalcemia y la hipercalcemia se dan en un 10% y un 2% de los pacientes, respectivamente².

Dentro de las sarcoidosis² cabe destacar el síndrome de Löfgren (eritema nudoso, linfadenopatías hiliares bilaterales y poliartralgias) y el de Heerfordt (artritis, fiebre uveoparotídea, parotiditis y uveítis asociada a parálisis facial), que es más común en hombres.

La presentación clínica también es distinta según la etnia². Se ha observado que la sarcoidosis cardíaca es frecuente entre los japoneses. El eritema nudoso es infrecuente entre afroamericanos y japoneses y muy frecuente entre los europeos. La uveítis crónica es frecuente entre los afroamericanos de Estados Unidos y el lupus pernio entre los portorriqueños del mismo país.

Ante la sospecha de sarcoidosis, se recomienda un protocolo de estudio⁵ que incluye la realización de una buena historia clínica (con historia ocupacional y ambiental), exploración física (incluido un examen oftalmológico), radiografía de tórax, analítica general sistémica en sangre y orina con ECA sérica, Mantoux, electrocardiograma, función pulmonar completa y test de Kveim-Siltzbach, siendo precisa la confirmación mediante biopsia⁵.

En la analítica sanguínea se suelen ver niveles disminuidos de inmunoglobulinas G e A, y en ocasiones de la M⁵. En el análisis de orina se buscaría descartar la presencia de vasculitis y nefritis⁵.

Los valores séricos de ECA son útiles en el diagnóstico de la sarcoidosis³. Sin embargo, tiene poca sensibilidad y especificidad. Sus mayores concentraciones se observan en el 60%^{3,8} de las personas con enfermedad aguda y solo en el 20% de la forma crónica. Se han identificado algunas causas del incremento leve de la ECA, pero los aumentos superiores al 50% respecto al límite superior de lo normal aparecen solo en unos cuantos cuadros que incluyen la sarcoidosis.

También se sugieren otras exploraciones opcionales según los órganos afectados o según la problemática diagnóstica⁸, con TC de tórax y abdomen, gammagrafía con galio-67, broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial, etc.

La radiografía de tórax es el instrumento más usado³ para evaluar la afectación pulmonar en la sarcoidosis (en más del 90% de los individuos con sarcoidosis hay afectación pulmonar^{3,8}). La radiografía permite clasificar la afección en 4 etapas (tabla 1).

La TC se ha utilizado con una frecuencia cada vez mayor para evaluar la neumopatía intersticial³ y en casos con radiología atípica o de fibrosis pulmonar para detectar focos de alveolitis activa susceptible de tratamiento⁸. Las adenopatías que sobrepasan los 2 cm en el eje corto refuerzan el diagnóstico de sarcoidosis en relación con otras neumopatías intersticiales.

La gammagrafía con galio 67³ se utiliza para detectar la actividad inflamatoria en diversas zonas del cuerpo. Si sus resultados son negativos pueden ser interpretados fácilmente de modo erróneo, porque tal estudio puede normalizarse rápidamente durante la corticoterapia. Su positividad puede reforzar el diagnóstico si se advierte mayor actividad en parótidas y glándulas lagrimales (signo del panda) o en la zona paratraqueal derecha e hilar izquierda (signo de lambda).

Durante la broncoscopia³, si se detecta un aumento en el porcentaje de linfocitos en el lavado broncoalveolar (BAL) se refuerza el diagnóstico de sarcoidosis.

En la sarcoidosis, el 80% de los pacientes tiene un Mantoux negativo^{5,8}. Al realizar dicha prueba existe lo denominado «paradoja inmunitaria»⁴, en la que hay una respuesta inmunitaria negativa a pesar de que exista la enfermedad.

La función pulmonar⁸ puede ser normal o estar disminuida. Lo más frecuente es la disminución de los volúmenes pulmonares (hay un patrón restrictivo^{3,4} en el 65% de los pacientes). Aproximadamente el 50% de los pacientes con sarcoidosis presenta un patrón obstructivo² (afectación de las vías aéreas periféricas, inflamación endobronquial, hiperreactividad bronquial o distorsión de la vía aérea en casos de fibrosis avanzada⁸), pudiendo concurrir con un patrón restrictivo. El 33% de los enfermos inicialmente

Tabla 1 Estadios radiológicos de la sarcoidosis y su evolución radiológica

	Al inicio	Con resolución
Estadio 0: radiografía de tórax normal	< 10%	
Estadio I: adenopatía hiliar bilateral o paratraqueal derecha sin infiltrados pulmonares	50%	65%; < 10% progresan a afección parenquimatosa pulmonar
Estadio II: adenopatía hiliar bilateral con infiltrados pulmonares	30%	20-50%
Estadio III: infiltrados pulmonares sin adenopatía hiliar	10-15%	< 20%

Modificada de Fauci et al.³.

tendrán aún volúmenes pulmonares dentro de límites normales a pesar de presentar alteraciones radiográficas y disnea⁴.

Dos tercios de los pacientes con sarcoidosis generalmente tienen remisión de su enfermedad a los 10 años del diagnóstico, produciéndose la remisión de más de la mitad de los pacientes en los 3 primeros años. La recurrencia tras un año de remisión es infrecuente (menos del 5% de los pacientes⁴).

Respecto al tratamiento, los glucocorticoides orales³ son los fármacos de elección (tabla 2) en esta enfermedad (en dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisona para la sarcoidosis

pulmonar y de 1 mg/kg en caso de afectación extratorácica, con disminución gradual hasta la dosis mínima necesaria para mantener el efecto clínico deseado⁸). Es aconsejable añadir bifosfonatos al tratamiento para prevenir la osteoporosis, así como el uso de calcio y vitamina D con precaución por el riesgo de hipercalcemia. El tiempo de tratamiento⁸ debe ser como mínimo de un año para la sarcoidosis pulmonar y de 2 años para la extratorácica. La dosis máxima de corticoide debe mantenerse durante al menos 4 semanas y posteriormente ir reduciéndose⁵. La supresión completa del tratamiento puede considerarse cuando un paciente ha

Tabla 2 Tratamiento de la sarcoidosis según la afectación orgánica y la afectación clínica del paciente

Órgano	Hallazgos clínicos	Tratamiento
Pulmones	Disnea con FEV ₁ , FVC < 70%	Prednisona 20-40 mg/día
	Tos, sibilancias	Corticoide inhalado
Ojos	Uveítis anterior	Corticoide tópico
	Uveítis posterior	Prednisona, 20-40 mg/día
	Neuritis óptica	Prednisona, 20-40 mg/día
Piel	Lupus pernio	Prednisona, 20-40 mg/día
		Hidroxicloroquina, 400 mg/día
		Talidomida, 100-150 mg/día
		Metotrexato, 10-15 mg/semana
	Placas, nódulos	Prednisona, 20-40 mg/día
		Hidroxicloroquina, 400 mg/día
		AINE
Sistema nervioso central	Eritema nudoso	Prednisona, 20-40 mg/día
	Parálisis de nervio craneal	Prednisona, 20-40 mg/día
	Afectación intracraneal	Azatioprina, 150 mg/día
		Hidroxicloroquina, 400 mg/día
Corazón	Bloqueo cardíaco completo	Marcapasos ^a
	Fibrilación ventricular, taquicardia	Desfibrilador cardíaco implantable automático
	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (< 35%)	Desfibrilador cardíaco implantable automático;
Hígado	Hepatitis colestásica con síntomas constitucionales	prednisona, 30-40 mg/día
		Prednisona, 20-40 mg/día
Articulaciones y músculos	Artralgias	AINE
	Artritis granulomatosa	Prednisona, 20-40 mg/día
	Miositis, miopatía	Prednisona, 20-40 mg/día
Hipercalcemia e hipercalcemia	Litiasis renales, fatiga	Prednisona, 20-40 mg/día
		Hidroxicloroquina, 400 mg/día

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

^a La mayoría de las autoridades recomiendan un marcapasos-desfibrilador de cámara dual.

Modificada de Fauci et al.³.

permanecido estable durante un período de 6 meses con una dosis de 20 mg a días alternos o 10 mg al día^{3,5}. Las recaídas tras la supresión del tratamiento responden a la menor dosis que controlaba sus síntomas.

En el estadio I³ se recomienda tratar solo a los pacientes que presentan signos funcionales de obstrucción bronquial. En los casos con afectación del parénquima pulmonar (estadios II y III) se administra tratamiento si hay síntomas respiratorios o alteración de la función pulmonar. En los pacientes asintomáticos con afección del parénquima pulmonar y función normal o mínimamente alterada debe establecerse un período de observación de 6 a 12 meses e introducir tratamiento en caso de persistencia de las alteraciones radiológicas o deterioro de la función pulmonar. Asimismo se aconseja dar tratamiento a los pacientes en estadio IV, aunque en general responden mal a los glucocorticoides.

Dentro de las alternativas de tratamiento^{2,9} se utilizan los inmunosupresores en pacientes con enfermedad resistente al corticoide o intolerancia por sus efectos secundarios, y en la sarcoidosis grave tanto pulmonar como extrapulmonar. Se pueden utilizar también en combinación con dosis bajas de corticoides tras no obtener respuesta con corticoides a altas dosis. La azatioprina es de primera elección en dosis de 50-150 mg/día en sarcoidosis resistente en combinación con prednisolona. El metotrexato se utiliza en dosis única semanal (10-25 mg), mejorando la función pulmonar, los controles radiológicos y las manifestaciones extrapulmonares. La leflunomida se emplea en pacientes que no toleran estos 2 fármacos. El clorambucil y la ciclofosfamida se desaconsejan por su toxicidad y potencial neoplásico.

Dentro de los antipalúdicos de síntesis⁹, la cloroquina (250 mg/día) y la hidroxicloroquina (400 mg/día) se emplearían durante un período de 6 meses en la sarcoidosis cutánea grave, pulmonar e hipercalcemia.

Otros fármacos que se han visto efectivos en el tratamiento⁹ son:

- Infliximab: en sarcoidosis grave resistente a los corticoides e inmunosupresores.
- Pentoxifilina: en la sarcoidosis pulmonar.
- Talidomida, tacrolimus y ácido fumárico: eficaces en la sarcoidosis cutánea.

- Plasmaféresis: en la sarcoidosis pulmonar en estadio II.
- Ketoconazol: en la hipercalcemia.

Por último, hay que tener en cuenta que la sarcoidosis se encuentra dentro de las enfermedades raras, aunque debe tenerse en cuenta también desde Atención Primaria dada la variabilidad de sus síntomas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Villa LF. Medimecum Guía de terapia farmacológica. Madrid: Adis; 2010.
2. Trejo Rojas C. Sarcoidosis. Reumatología. 2001;17:48-53.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison: Principios de Medicina Interna. 17.^a ed. México DF: Mc Graw-Hill; 2009.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357:2153-65.
5. Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM, Denison AR. Sarcoidosis. BMJ. 2009 Aug 28;339:b3206.
6. Alcoba Leza M, Pérez-Simón MR, Guerra Laso JM, Carro Fernández JA, Alonso Fernández MA, Blanco Iglesias B, et al. Sarcoidosis en el área sanitaria de León. Epidemiología y Clínica An Med Interna (Madrid). 2003;20:21-4, n. 12.
7. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 15.^a ed. Madrid: Ed. Elsevier; 2004.
8. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Curr Opin Rheumatol. 2004;16:51.
9. Blanco Ramos C, Arbolí Iriarte S, Ferreira Laso L, González Aguilera J. Sarcoidosis en paciente de 23 años ¿Hay posibilidades terapéuticas? Semergen. 2006;32:354-7.