



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LESIONES BUCODENTALES EN LA SARCOIDOSIS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

RAMÓN ARANDA GONZÁLEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Esp. FERNANDO TENORIO ROCHA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su bondad y amor. Por ayudarme a levantarme tantas veces que he caído, por demostrarme tantas veces su existencia y darme esperanza para salir adelante.

A mi madre Rosa María

Por haberme educado y soportar mis grandes errores, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre Ramón

Por haberme educado y soportar mis grandes errores, por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundido siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mis Hermanos Jaime, Rosa, Monse y Juan

Porque siempre he contado con ellos para todo, por todas las veces que me he enojado y reído con ellos, gracias a la confianza que siempre nos hemos tenido, por el apoyo y amistad.

A mis maestros

En especial a mi tutora, la Esp. Luz Del Carmen González García, gracias por su tiempo compartido, por el apoyo y sabiduría que me transmitió mientras fui su alumno, así como en la elaboración de este trabajo. Por la motivación e impulso que me dió para la culminación de mis estudios profesionales; a mi asesor, el Esp. Fernando Tenorio Rocha por su apoyo ofrecido, por haber guiado el desarrollo de este trabajo y ayudarme a llegar a la culminación del mismo.

A mis amigos

Los que han pasado y los que se han quedado, por el apoyo mutuo en nuestra formación profesional, porque ustedes han sido tantas veces parte de mi vida, marcándola de alguna forma y abriéndome los ojos al mundo.

A Aurora

Por el apoyo que me dió en la realización de este trabajo, por el tiempo compartido y el que dejamos de compartir, así como soportarme mientras de único que hablaba era acerca de los “macrófagos”.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a la Facultad de Odontología que me dieron la oportunidad de formar parte de ellas.

¡Gracias!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
I. DEFINICIÓN.....	7
1. Enfermedad autoinmune.....	7
2. Granulomas.....	8
.	
3. Sarcoidosis.....	13
.	
II. HISTORIA.....	14
III. ETIOLOGÍA.....	16
IV. EPIDEMIOLOGÍA.....	19
1. Variaciones por edad, sexo y	19
raza.....	
2. Asociación	19
geográfica.....	
V. FISIOPATOLOGÍA.....	21
VI. HISTOPATOLOGÍA.....	24
VII. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA.....	27
1. Sarcoidosis Aguda.....	27
2. Sarcoidosis Crónica.....	28
VIII. SINTOMATOLOGÍA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS.....	29
1. Ganglios linfáticos.....	29
2. Hígado.....	29
3. Riñón.....	30
...	
4. Ojos.....	30
.	
5. Vías respiratorias superiores.....	31
6. Piel.....	31
...	
7. Pulmón.....	34
8. Médula ósea y bazo.....	35
9. Sistema nervioso.....	35

	10. Sistema músculo esquelético.....	36
	11. Corazón.....	37
	12. Sistema endocrino y genitourinario.....	38
	13. Glándulas exocrinas.....	38
	14. Tubo digestivo.....	38
	15. Sistema hematológico.....	38
	16. Trastornos del metabolismo del calcio.....	38
IX.	LESIONES BUCODENTALES EN LA SARCOIDOSIS.....	40
	1. Síndrome de Heerfordt-Waldenström o uveoparotiditis y lesión de glándulas salivales.....	40
	2. Lesiones óseas.....	45
	3. Lesiones de la mucosa bucal.....	48
X.	DIAGNÓSTICO.....	54
	1. Prueba de Kveim.....	54
	2. Prueba de Mantoux.....	54
	3. Análisis de Química Sanguínea.....	55
	4. Biopsia.....	56
	...	
	5. Datos radiográficos.....	57
	6. Tomografía Axial Computarizada (TAC).....	59
	7. Lavado bronquial.....	60
	8. Gammagrafía con Galio.....	60
	9. Enzima Convertidora De Angiotensina	60

	(ECA).....	
XI.	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	61
	1. Linfadenopatía hiliar.....	61
	2. Enfermedades pulmonares.....	61
	3. Hipercalcemia.....	61
	...	
	4. VIH.....	62
	...	
	5. Síndrome de Sjögren.....	62
	6. Aumento de tamaño de la glándula parótida.....	62
	7. Parálisis facial.....	63
	8. Otras manifestaciones de consideración.....	63
XII.	PRONÓSTICO.....	64
XIII.	TRATAMIENTO.....	66
	1. Terapia con corticosteroides.....	66
	2. Terapia con inmunosupresores.....	67
	3. Terapia con agentes citotóxicos y antimalaria.....	69
	4. Tratamiento dental.....	74
	CONCLUSIONES.....	76
	GLOSARIO.....	79
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de carácter multisistémico descrita por primera vez hace algo más de un siglo y que a pesar de los importantes avances en el conocimiento de su inmunopatogénesis sigue sin conocerse su etiología. Es una enfermedad de baja incidencia pero no rara, en México hay pocos casos reportados y no hay datos fidedignos sobre este padecimiento. Se presenta en la segunda a cuarta década de la vida con mayor incidencia en pacientes del sexo femenino y en las personas de descendencia africana. El diagnóstico se establece cuando las evidencias clínicas y radiológicas son apoyadas por la existencia de granulomas no caseificantes en más de un órgano.

Los granulomas que se forman durante el curso de esta enfermedad son parte de una respuesta protectora, aunque la disfunción que causa este padecimiento es debida a la proliferación excesiva de estos. Si las lesiones son extensas, el resultado final es la fibrosis.

A pesar de que la sarcoidosis puede afectar a cualquier órgano su pronóstico depende del desarrollo del granuloma ya sea en órganos vitales o no vitales.

Como toda enfermedad la sarcoidosis se clasifica dependiendo el tiempo de evolución; en este trabajo se describen los estadios evolutivos de la sarcoidosis así como sus medios de diagnóstico, aunque este puede ser complicado debido a que en sus inicios no presenta síntomas específicos y frecuentemente se le confunde con otros trastornos sistémicos o pulmonares.

Es importante que el cirujano dentista conozca las diferentes manifestaciones de enfermedades granulomatosas como lo es la sarcoidosis, ya que muchas veces los signos y síntomas se manifiestan en la cavidad bucal. Su detección temprana puede ayudar a establecer una terapia adecuada para evitar que se desarrolle hasta llegar a afectar a algún órgano de forma irreversible.

Clínicamente algunas manifestaciones bucales en la sarcoidosis pueden confundirse con una gingivitis o periodontitis, por lo que se debe realizar un buen llenado de la historia clínica y los exámenes pertinentes.

En este trabajo se presentan las características clínicas de la sarcoidosis, así como su manejo.

I. DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una entidad nosológica más de la gran familia de las enfermedades granulomatosas. A pesar de los más de cien años transcurridos desde sus primeras descripciones sigue siendo difícil dar una definición satisfactoria de la enfermedad, dado el desconocimiento de su etiología y el parcial conocimiento de su inmunopatogénesis ^{1,2}

Enfermedad autoinmune

Las enfermedades autoinmunes se derivan de una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. Se caracterizan por acción de los efectores inmunológicos hacia componentes de la propia biología corporal. En este caso, el sistema inmunitario se convierte en el agresor y ataca a partes del cuerpo en vez de protegerlo. Las causas son un tanto desconocidas, pero está relacionada con el reconocimiento proteico entre las superficies de las membranas celulares del sistema inmunitario y las que forman el organismo. Así, cuando las glucoproteínas de reconocimiento no coinciden, el sistema inmunitario comienza a atacar al propio organismo. La causa por tanto, tiene que ver a veces con la predisposición o mutación genética que codifican proteínas diferentes bien en las células inmunitarias u orgánicas. ^{3,4,5}

- Enfermedades autoinmunes sistémicas: condición en que los anticuerpos atacan antígenos no específicos de un órgano en particular, atacan diferentes órganos, tejidos y células del cuerpo. Así existe un grupo de enfermedades que a pesar de tener algunos antígenos específicos de algunos órganos no presentan exclusividad para éstos. Como el Lupus eritematoso sistémico, el cual tiene una mayor frecuencia en mujeres en la mitad de su vida y la Sarcoidosis. ^{3,4,5}
- Enfermedades autoinmunes locales: en contraste con las enfermedades autoinmunes sistémicas, las enfermedades autoinmunes locales afectan un solo órgano o tipo de tejido. Pueden ser de carácter endocrino como la Diabetes

mellitus tipo 1 que afecta los islotes pancreáticos, Tiroiditis de Hashimoto afecta la glándula parótida; dermatológico como el pénfigo vulgar que afecta a la piel y mucosas, o hematológico como la Anemia hemolítica autoinmune que afecta a los glóbulos rojos.^{3,4,5}

Granulomas

Conjunto de células inmunes ordenadas en forma concéntrica que es formado cuando el sistema inmune intenta atrapar o encerrar una sustancia que es percibida como extraña, pero que el cuerpo no es capaz de eliminar. Entre estas sustancias se encuentran organismos infecciosos como bacterias y hongos, así como otros materiales, como queratina y suturas. Un granuloma es por lo tanto un tipo especial de reacción inflamatoria que puede ocurrir en una gran variedad de enfermedades, tanto infecciosas, como no infecciosas.⁴

Patológicamente, un granuloma es una colección organizada de macrófagos. Los macrófagos (o histiocitos) son las células que definen a un granuloma. Éstas a menudo se unen para formar células multinucleadas gigantes. Los macrófagos en granulomas también son referidos como “células epitelioides”. Este término se refiere al vago parecido de éstos macrófagos a las células epiteliales. Los macrófagos epitelioides difieren de los macrófagos comunes debido a que su núcleo está alargado y es más grande.⁴

Los macrófagos en los granulomas están tan bien agrupados que es difícil apreciar los límites de cada célula. Los macrófagos dispersos libremente no son considerados granuloma.⁴

Todos los granulomas, a pesar de la causa, pueden contener células adicionales y matriz. Estas incluyen linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células multinucleadas gigantes, fibroblastos y colágeno (fibrosis).⁴

En cuanto a la causa subyacente, la diferencia entre granulomas y otros tipos de inflamación es la forma en que los granulomas responden a los antígenos que son resistentes a las células inflamatorias de respuesta primaria como los neutrófilos y eosinófilos. El antígeno que causa la formación de un granuloma suele ser un

agente patógeno infeccioso o de una sustancia extraña al organismo, pero a menudo el antígeno causal es desconocido (como en la sarcoidosis).^{4,5}

Una característica importante de granulomas es si contienen o no necrosis. Bajo el microscopio, aparecen como una masa sin forma sin la presencia del núcleo. La necrosis “caseosa” se refiere a una forma de necrosis que, a simple vista (es decir, sin un microscopio), aparece como el queso, y por lo general una característica de los granulomas de la tuberculosis. La identificación de la necrosis en los granulomas es importante porque granulomas con necrosis suelen tener causas infecciosas. En la sarcoidosis los granulomas no presentan caseificación, por lo que la ausencia de esta característica es auxiliar en el diagnóstico.^{4,5}

- Granulomas no necrotizantes

Los granulomas de este tipo son característicos de la sarcoidosis (fig.1,2), la beriliosis, la neumonitis por hipersensibilidad, reacciones a fármacos, la lepra tuberculoide, enfermedad de Crohn, y otros. La presencia de granulomas no necrotizantes es generalmente indicativo de una etiología no infecciosa. Sin embargo, los granulomas no necrotizantes pueden aparecer junto con granulomas necrotizantes en las enfermedades infecciosas como la tuberculosis. Por lo tanto el hallazgo de granulomas no necrotizantes no excluye etiología infecciosa.^{5,6}

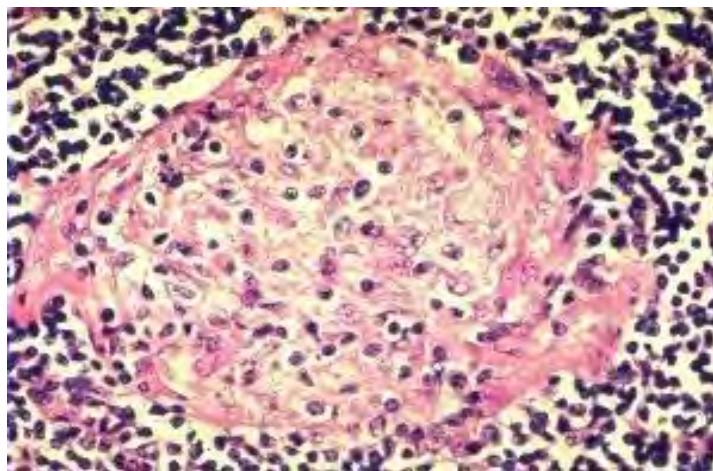


Fig.1. Granuloma no necrotizante en la sarcoidosis.⁶

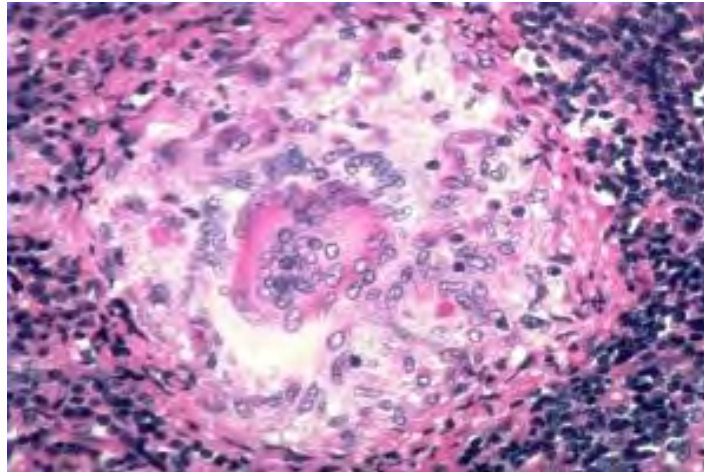


Fig.2. granuloma no necrotizante con célula gigante en la sarcoidosis.⁶

- Granulomas necrotizantes

Los granulomas de este tipo son característicos de las enfermedades infecciosas como la tuberculosis (fig.3) y las infecciones por hongos, así como nódulos reumatoides, granulomatosis de Wegener, granulomas necrobióticos postquirúrgicos y otros. El foco de necrosis es usualmente localizado en el centro de los granulomas. La necrosis también se puede observar en los granulomas de la sarcoidosis, por lo general focal, pequeña e involucra muy pocos granulomas (fig.4,5). El uso de los términos "caseificantes" y "no caseificantes" para describir la apariencia microscópica de granulomas, aunque es frecuente, es inapropiado puesto que el término "caseosa" deriva del aspecto macroscópico blanco y parecido al queso fundido que puede estar asociada con granulomas necrotizantes, los tumores necróticos y otros tipos de lesiones necróticas (fig.6). Histológicamente el foco necrótico del granuloma aparece como restos granulares amorfos, la arquitectura tisular desaparece totalmente.^{5,6}

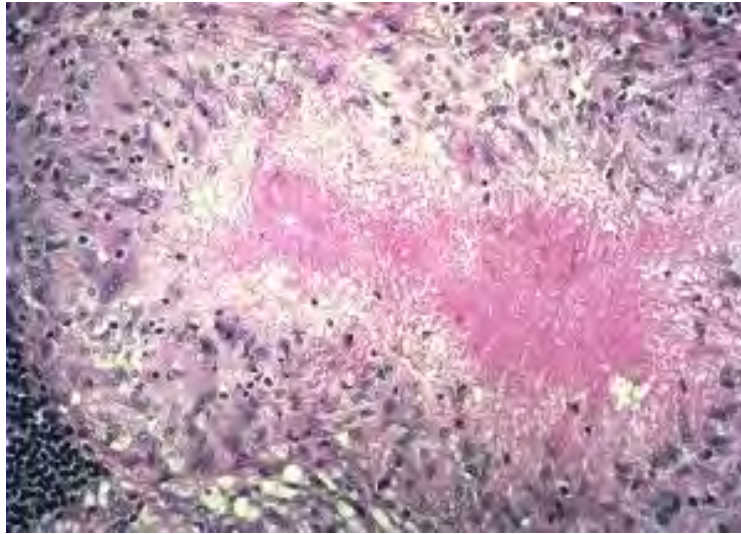


Fig.3. Granuloma necrotizante en la tuberculosis.⁶

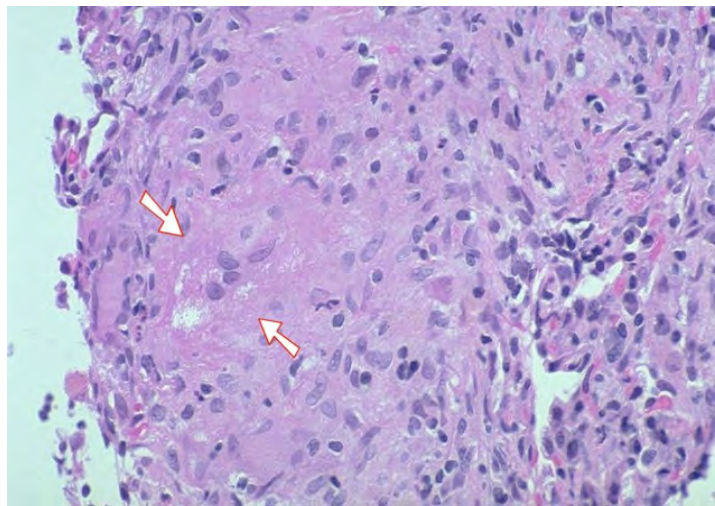


Fig.4. Pequeños focos de necrosis en la sarcoidosis. La apariencia más común de la necrosis en esta enfermedad.⁷

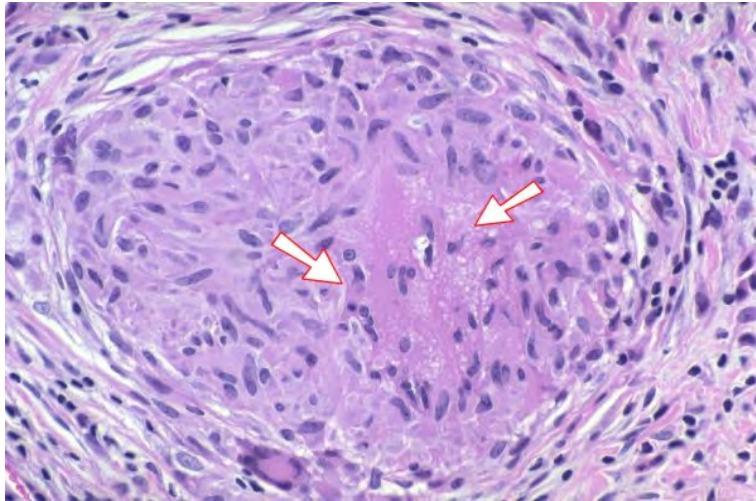


Fig.5. Pequeños focos de necrosis en la sarcoidosis. La apariencia más común de la necrosis en esta enfermedad.⁷



Fig.6. Linfadenitis granulomatosa caseosa de tipo tuberculosa.⁶⁷

Sarcoidosis

La sarcoidosis, (del griego sarx, que significa "carne") o enfermedad de Besnier-Boeck es una enfermedad granulomatosa de carácter sistémico de etiología desconocida que afecta fundamentalmente al adulto joven y cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen adenopatías biliares bilaterales, infiltrados pulmonares de diverso tipo, adenopatías periféricas, lesiones cutáneas y oculares, aunque puede afectarse todo el organismo. El diagnóstico se establece con gran seguridad cuando un síndrome clínico-radiológico sugestivo es apoyado por la existencia de granulomas epitelioides no caseificantes (pequeños nódulos inflamatorios), en más de un órgano. Los hallazgos inmunológicos característicos consisten en una depresión de la inmunidad celular expresada en forma de anergia cutánea e hiperreactividad de la misma a nivel de los órganos que padecen invasión granulomatosa, así como hiperreactividad humoral manifestada por hipergammaglobulinemia. La hipercalcemia, la hipercalciuria, los valores séricos elevados de la Enzima Convertidora de Angiotensina, la presencia de alveolitis linfocitaria en el lavado broncoalveolar y la captación endotorácica isotópica mediante la gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67, se consideran marcadores válidos de la actividad de la enfermedad.^{2,8,9}

El curso y pronóstico son variables y dependen en general de la forma de inicio. Las formas subagudas, y particularmente las que cursan con Eritema Nodoso, suelen ser autolimitadas con resolución espontánea, mientras que las formas de inicio insidioso suelen evolucionar hacia la fibrosis de los órganos afectados. Los corticoides suprimen la formación granulomatosa, mejoran las manifestaciones clínicas y normalizan los marcadores de actividad. La sintomatología depende del grado de afectación de los órganos y puede incluso cursar asintomática.^{2,8,9}

I. HISTORIA

La sarcoidosis no fue reconocida como tal hasta finales del siglo XIX con las descripciones de Hutchinson en 1877 ¹⁰ y Besnier en 1889 ¹¹. A lo largo de las décadas siguientes fueron descritos diversos casos en la literatura médica, fundamentalmente por dermatólogos, aunque poco a poco la enfermedad fue interesando a patólogos, oftalmólogos, radiólogos y neumólogos. Sin embargo, no fue hasta 1934 cuando Schaumann sugirió que los distintos hallazgos que se habían descrito hasta entonces correspondían a una misma entidad que tenía carácter sistémico y que era distinta del linfoma. Durante algunos años la enfermedad se denominó linfogranulomatosis benigna aunque muy pronto el término sarcoidosis quedó definitivamente aceptado.²

A partir de aquí se empezaron a describir las primeras alteraciones inmunológicas como la hipergammaglobulinemia y la negatividad de la intradermorreacción a la tuberculina.¹²

En 1941, Kveim, un dermatólogo de Oslo, practicando biopsias de pápulas de intradermorreacción de material sarcoideo descubrió la presencia de granulomas epitelioides, motivo por el que propuso preparar suspensiones a partir de ganglios o bazos con granulomas. Este test fue ampliamente estudiado y desarrollado por Siltzbach a partir de 1954 ¹³ y fue utilizado en todo el mundo como test diagnóstico. Fue en 1951 que los corticosteroides se utilizaron en el tratamiento de la sarcoidosis.²

Otro momento importante en la historia de la sarcoidosis lo constituye la descripción de Löfgren, en dos series distintas publicadas en 1946 y 1953, de la asociación de eritema nudoso, adenopatías hiliares bilaterales, poliartralgias y ocasionalmente uveítis y fiebre, con anatomía patológica compatible con sarcoidosis ¹⁴. Este síndrome es reconocido en la actualidad como una de las formas clínicas más características de la sarcoidosis a nivel mundial.¹⁵

A partir de 1958 y gracias al impulso del Dr. Siltzbach y posteriormente del Dr. James, la sarcoidosis entra en la dinámica histórica de la medicina moderna con la realización de una serie de Congresos Internacionales y Europeos.^{2,16}

La enfermedad fue descrita de una manera más amplia en la 2ª. Conferencia internacional sobre sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas cuando se acordó que para establecer un diagnóstico definitivo de sarcoidosis se deben de realizar los siguientes estudios: evidencia radiográfica y clínica que presenten alteraciones múltiples de los órganos (generalmente ejemplificado con linfadenopatía hiliar e infiltración pulmonar), también se deben realizar biopsias para observar las evidencias histopatológicas de granulomas muy extensos, no caseificantes y no infecciosos, y por último, es importante también realizar un examen físico general para observar si existe alguna alteración de los múltiples órganos.^{2,16}

Asimismo, a lo largo de los últimos años se han editado diversas monografías sobre el tema y en 1984 aparece en la literatura médica la revista "Sarcoidosis (International Review of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders)" fundada por G. Rizzato y editada por D.G. James. Además, existe una extensa bibliografía sobre sarcoidosis. La National Library of Medicine de U.S.A. contenía registradas 4.000 referencias bibliográficas correspondientes al período de 1878 a 1964.¹⁷

Esta cifra ya fue ampliamente superada en la reciente recopilación bibliográfica efectuada por Ito en Japón en 1981¹⁸. Los aspectos más destacables de la literatura y de los congresos médicos sobre sarcoidosis en éstos últimos 30 años son los referidos a aspectos clínicos, epidemiológicos, estudios sobre la inmunopatogénesis y sobre los marcadores de actividad (Enzima de Conversión de la Angiotensina, gammagrafía con citrato de galio-67, funcionalismo respiratorio y lavado broncoalveolar).²

A pesar de que la sarcoidosis se describió hace más de 100 años, todavía no se conoce su etiología, y aún se sigue investigando al respecto.¹⁶

II. ETIOLOGÍA

La etiología es desconocida, la hipótesis con mayor aceptación es la infecciosa, pero no se ha aislado ningún agente responsable. Actualmente se estudian agentes ambientales no infecciosos y los factores genéticos.²

Para el estudio de la etiología en la sarcoidosis existen tres líneas diferentes de investigación, los agentes infecciosos, ambientales y la respuesta inmunológica.²

Los agentes infecciosos más comunes implicados son: *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacteria*, *Propionibacterium acnés*, *Virus Herpes Simple*, *Cytomegalovirus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus*.

Las investigaciones en este sentido continúan porque, aunque no se ha identificado ningún agente infeccioso en cultivos de biopsias de pacientes con sarcoidosis y ni siquiera se han detectado consistentemente con marcadores de ARN ribosómico, determinados hechos clínicos y epidemiológicos apuntan a una etiología infecciosa para esta enfermedad. Hay evidencia de la transmisibilidad de la sarcoidosis; se ha documentado la “sarcoidosis adquirida del donante”, en la cual la enfermedad se desarrolla en el receptor del trasplante de tejidos u órganos provenientes de donantes con sarcoidosis diagnosticada o probable. Y a la inversa, la sarcoidosis se ha desarrollado en el pulmón trasplantado en pacientes sarcoidóticos. Los animales a los que se ha implantado tejido afectado de pacientes han desarrollado granulomas de tipo sarcoideo. Cuando se inoculó este tejido humano en ratones, los granulomas tardaron 15 meses en desarrollarse, pero este efecto no se conseguía si se sometía previamente la muestra de tejido a autoclave, congelación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a radiación. En los estudios serológicos se detectó el incremento de anticuerpos en el suero, contra varios de los organismos infecciosos implicados como posibles agentes en la etiología de esta enfermedad, pero esto probablemente solo refleja un efecto secundario debido a la producción excesiva de inmunoglobulina policlonal por el sistema hiperactivo de linfocitos B, en vez de una respuesta específica a un agente causal. A pesar del desarrollo de herramientas de estudio molecular, no se ha cultivado o aislado ningún agente etiológico de sarcoidosis.^{19,20}

Los antígenos ambientales implicados con mayor frecuencia incluyen metales como el zirconio, aluminio y berilio; polvos orgánicos como pino y polen, polvos inorgánicos como arcilla y talco.^{19,20}

Se postula que la sarcoidosis se produce porque uno o varios antígenos, actúan de forma persistente e inducen una respuesta inmunitaria exagerada en individuos

susceptibles. En general las reacciones granulomatosas pueden ocurrir por diferentes mecanismos entre los cuales se incluyen:

- a) Introducción de una partícula inorgánica.
- b) Un defecto en las células fagocíticas que resulta en una degradación incompleta de la bacteria u otras sustancias.
- c) Exposición a antígenos orgánicos poco degradables.
- d) Grandes complejos antígeno-anticuerpo poco degradables.

Algunos autores coinciden en que la causa radica en una alteración inmunológica celular con hipersensibilidad frente a diversos agentes, y se tienen pruebas que apoyan este punto de vista.²¹

La alveolitis en la sarcoidosis activa, se caracteriza, por un aumento importante de células T activadas que muestran datos de producción de linfocinas estimuladas por antígenos, y de secreción de interleucina-2.²

La presencia, a un menor grado de macrófagos activados, también indica una respuesta inmunitaria exagerada a antígenos persistentes desconocidos.²¹

Es probable que la sarcoidosis represente a una reacción de hipersensibilidad tipo IV al antígeno persistente desconocido, donde los linfocitos T específicamente sensibilizados son los que ponen en marcha la hipersensibilidad celular. Se presume, que el agente iniciador de la sarcoidosis debe inhalarse, pues esta es una enfermedad pulmonar primariamente, aunque esto no es obligatorio, ya que toda la sangre pasa a través de los pulmones, y el agente etiológico podría ser atrapado en forma pasiva en los pulmones.^{2,21}

Uno de los objetivos investigados en los últimos años es el factor genético que da susceptibilidad para la sarcoidosis. Los primeros resultados se consiguieron a través del análisis de los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), especialmente de los Antígenos de Histocompatibilidad o Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA). Sobre la base de los estudios inmunofenotípicos de los linfocitos T

recogidos de muestras de lavado broncoalveolar, se puede afirmar que en la fisiopatología de la sarcoidosis muy probablemente esté afectado el reconocimiento, procesamiento y presentación del antígeno por los macrófagos a las células T. Las primeras investigaciones genéticas, que utilizaron técnicas serológicas, evaluaron las posibles asociaciones con genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad localizado en el cromosoma 6p, concretamente con HLA de clase I. Aunque no se ha encontrado una asociación concluyente, los alelos más frecuentemente vinculados con el riesgo de sarcoidosis han sido HLA-B7, HLA-B8, HLA-A1 y HLA-DR3. Además, se han encontrado ciertas asociaciones HLA en pacientes con sarcoidosis pertenecientes a diversos grupos étnicos.^{9,19}

Las investigaciones sobre agregación familiar y los estudios de casos y controles sustentan la hipótesis de que la predisposición inmunogenética determina el distinto patrón de afectación orgánica de la sarcoidosis. Los estudios actuales señalan la región del cromosoma 6p donde se localiza el Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II como el lugar de las asociaciones genéticas más importantes.¹⁹

III. EPIDEMIOLOGÍA

Variaciones por edad, sexo y raza

La sarcoidosis afecta a personas de todas las razas, sexos y edades. Particularmente adultos de 20 a 40 años y de ciertos grupos étnicos y raciales. Se presenta con mayor frecuencia en los primeros meses de la primavera y verano.¹⁹

Es una enfermedad que afecta a todas las poblaciones humanas, con una incidencia media de 1.65% en hombres y 1.9% en mujeres. La prevalencia de la sarcoidosis es mayor en descendientes de africanos con respecto a los caucásicos. Los síntomas también pueden ser ligeramente diferentes según etnia y género: Los cuadros clínicos agudos y severos son frecuentes en las personas de descendencia

africana, mientras que la evolución crónica e inclusive asintomática se presenta en caucásicos.¹⁹

Las mujeres presentan más frecuentemente afectación neurológica y ocular, eritema nodoso, mientras que en los varones las anomalías del metabolismo del calcio son las más habituales. Los pacientes descendientes de africanos tienen con más frecuencia lupus pernicio, afectación ocular, hepática, de médula ósea y adenopatías extratorácicas.¹⁹

Las mayores diferencias se relacionan con la raza de los pacientes. En Japón son más comunes las afecciones cardíacas y oftalmológicas. Es menos frecuente en los fumadores o ex fumadores, que en los no fumadores.^{19,22,23}

Ha habido asociaciones positivas con los alelos HLA incluyendo HLA-A1, HLA-B7, HLA-B8 Y HLA-DR3.^{9,24}

Asociación geográfica

La sarcoidosis se presenta en todo el mundo, pero, su incidencia difiere notablemente en los diversos países y grupos étnicos. En México existen pocos casos reportados y no hay datos fidedignos sobre su incidencia.²⁵

Características de casos de Sarcoidosis publicados en México

<i>Publicación</i>	<i>Año</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Diagnóstico/asociaciones</i>
Jaimés HV y col.	2005	Masculino	28	Sarcoidosis cutánea en cicatriz
Bendre y col.	2008	Masculino	31	Sarcoidosis sistémica con manifestaciones cutáneas. Diabetes e hipertensión,
Estrada-Correa y col.	2006	Masculino	33	Neurosarcoidosis
Sánchez-Lozada y col.	2004	Masculino	29	Sarcoidosis con afección oftálmica (uveítis) y pulmonar, además de diabetes mellitus y pancreatitis aguda
Pila-Pérez y col.	2003	Femenino	63	Sarcoidosis pulmonar y hepática asociada con <i>Brucella mellitensis</i>
García y col.	2002	Femenino	40	Sarcoidosis cutánea y diabetes
Violante y col.	1997	Femenino	32	Sarcoidosis cutánea con enfermedad de Adisson asociada
		Masculino	10	Sarcoidosis cutánea y pulmonar
		Femenino	48	Sarcoidosis cutánea y pulmonar
Arévalo-López y col.	1991	Masculino	15	Sarcoidosis multiorgánico con afección cutánea

Rodríguez C., Castellanos I., García G., Sánchez T. **Sarcoidosis Cutáneo-Pulmonar: Comunicación De Dos Casos Y Revisión Bibliográfica.** Dermatol. Rev. Mex. 2009;53(6):301.

Parece ser menos frecuente en Sudamérica, España, Canadá, Filipinas y la India. Es diagnosticada más a menudo en las zonas templadas. En las regiones de bosques con pinos, como en países del norte de Europa (Suecia e Islandia principalmente) o noreste de Estados Unidos es endémica, por lo que se ha sugerido que el polen del pino puede ser al menos un agente etiológico que puede iniciar esta reacción.^{19,26,27}

También se encuentra una asociación positiva con ocupaciones concretas (agricultura), exposición a determinados agentes potencialmente tóxicos (insecticidas y polvos orgánicos ambientales) y desempeño del trabajo en ambiente enrarecido y con olores mohosos. Se documenta mayor riesgo de sarcoidosis en personas que han vivido en ciudades pequeñas durante su infancia, lo que incide en el ambiente rural como factor de riesgo.¹⁹

IV. FISIOPATOLOGÍA

La formación del granuloma sarcoidal es el resultado de mecanismos inmunes, en un huésped predispuesto a partir de una respuesta inflamatoria de tipo antígeno dependiente (Fig.7). No se conoce el o los antígenos que desencadenan la cascada de eventos celulares que llevan a la formación exagerada de los granulomas sin que medie un efecto regulador.²⁸

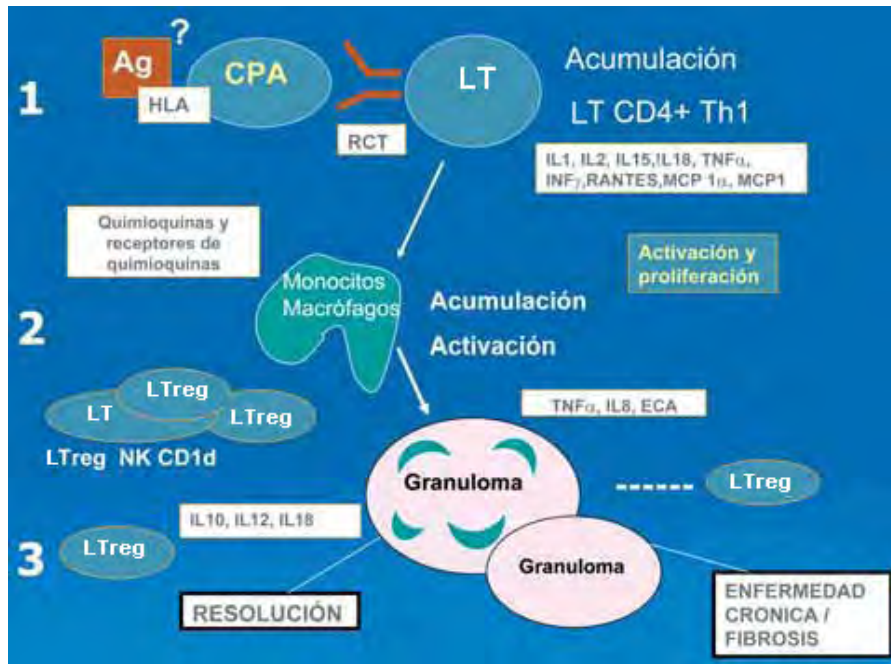


Fig.7. Hipótesis fisiopatogénica.

1) Un antígeno (Ag) desconocido, exógeno o endógeno es presentado por la célula presentadora de antígeno (CPA), a los Linfocitos T (LT) lo que inicia la acumulación y proliferación de Linfocitos T CD4+ con perfil Th1. Se liberan múltiples citocinas como IL1, 2, 15, 18 e INF gamma. Que llevan a la acumulación y activación de monocitos/macrófagos.

2) Formación de granulomas. Llegada de células inmunocompetentes. Aumento de presentación antigénica a Linfocitos T reguladores con restricción CD1 subtipo d (LTreg NK CD1d).

3) La evolución de la enfermedad sarcoidal estaría relacionada con la respuesta inmunoreguladora del huésped. La liberación de IL10 suprime la respuesta inmune y la regulación depende de un subtipo de Linfocitos T1 NK CD1d (LT1NK CD1d). La actividad de los Linfocitos CD1d (LT CD1d) produce la resolución de los granulomas y la depleción de estas células o su déficit genético podría ser la causa de la enfermedad crónica y fibrosis.²⁸

Se destacan dos aspectos de interés, uno es el evento inicial de la formación del granuloma, y el otro es, la evolución de esa respuesta en el tiempo. En más del 60% de los pacientes se produce la resolución de los granulomas en 2 a 5 años y en el resto de los casos se establece una enfermedad crónica que compromete diversos órganos y sistemas.²⁸

La primera manifestación de la enfermedad es la acumulación de células inflamatorias, principalmente linfocitos T auxiliares y fagocitos mononucleares en los órganos afectados. A este proceso inflamatorio sigue la formación de granulomas, acumulaciones de macrófagos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas. El granuloma sarcoides típico es una estructura compacta, formada

por cúmulos de fagocitos mononucleares y los granulomas representan el estadio activo de la enfermedad.²

No hay datos que indiquen que las células mononucleares inflamatorias, aisladamente o en los granulomas, lesionen el órgano afectado, por la secreción de mediadores que dañen las células parenquimatosas o la matriz extracelular, sólo existe ocupación del espacio y alteración de la estructura local.²⁸

La disfunción orgánica que se produce en la sarcoidosis es consecuencia de la distorsión de la estructura, debida a la acumulación celular; si se afecta un número suficiente de estructuras vitales para la función del tejido, la enfermedad se manifiesta clínicamente en ese órgano.²⁸

La sarcoidosis activa es consecuencia de una respuesta excesiva inmunitaria celular a diversos antígenos y auto antígenos, en la cual el proceso de proliferación de linfocitos T y su activación se dirige como auxiliares-inductores.

Las hipótesis actuales sobre la causa de la sarcoidosis son:

1. La enfermedad es causada por una clase de antígenos, propios o extraños al organismo, que desencadenan solo la parte de los linfocitos T auxiliares-inductores de la respuesta inmunitaria.^{33,43}
2. La sarcoidosis es consecuencia de una inadecuada parte supresora en la respuesta inmunitaria, de tal forma que el proceso de linfocitos T auxiliares-inductores no termina de la forma natural.^{5,29}
3. La enfermedad es consecuencia de diferencias hereditarias (adquiridas o ambas) en los genes de la respuesta inmunitaria, resultando en una respuesta excesiva de los linfocitos T auxiliares-inductores a diversos antígenos.^{5,29}

Los linfocitos T auxiliares-inductores se acumulan en los focos de la lesión, al menos en parte, porque en estas localizaciones proliferan con una velocidad anormal. Esta proliferación se mantiene por la liberación espontánea de interleucina 2 (IL-2) e interferon gama, factores de crecimiento de las células T.^{5,9}

Mientras que los linfocitos T auxiliares-inductores del órgano afectado están secretando interleucina 2 y proliferando a una mayor velocidad, las células T de

otras localizaciones, como la sangre, son inactivas. Además, aunque no existe un notable aumento de linfocitos T auxiliares-inductores del órgano afectado, en los focos de la lesión, su número en la sangre es normal o ligeramente disminuido. En los órganos afectados, la relación de linfocitos auxiliares-inductores y supresores-citotóxicos pueden ser hasta de 10:1, en comparación con la relación 2:1 de los tejidos normales.³⁰

Además de inducir la proliferación de otras células, los linfocitos T secretan mediadores que reclutan y activan fagocitos mononucleares. Los linfocitos T llevan a cabo esta función mediante la liberación de una serie de mediadores (linfocinas) que incluyen proteínas capaces de reclutar monocitos de la sangre al medio local de las células T activadas e interferón, la cual es una proteína que activa los fagocitos mononucleares. Conjuntamente, éstos mediadores reclutan los monocitos de la sangre a los órganos afectados y los activan proporcionando el sustrato para la formación de granulomas.^{30,31,32}

V. HISTOPATOLOGÍA

Histológicamente casi siempre existe alteración del pulmón y de los ganglios linfáticos al mismo tiempo. Los nódulos sarcoidóticos múltiples están diseminados en el intersticio, en particular vinculados con los vasos linfáticos, en el paquete broncovascular y en los tabiques interlobulares. En las paredes alveolares, la celularidad se encuentra aumentada a causa de un infiltrado de células.⁸

La lesión del granuloma sarcoideo consiste en densos agregados nodulares de células tipo epitelioides (estas células son macrófagos que se parecen superficialmente a un epitelio).⁸

Suelen encontrarse células gigantes multinucleadas mezcladas con macrófagos epitelioides, éstos últimos están dispuestos en remolinos fasciculados, éstos elementos celulares que se encuentran en el interior del granuloma generalmente son del tipo Langhans, pero también pueden corresponder al tipo de cuerpo extraño; en ocasiones se observan inclusiones dentro de las células gigantes, con

frecuencia estrelladas o cuerpos asteroides que son fibrillas colagenas, producto de células epitelioides fusionadas espirales o cuerpos de Schaumann que son pequeños corpúsculos de fosfato cálcico en disposición irregularmente laminar de 20 a 30 micrómetros de diámetro, o inclusiones de cuerpo irregular, encerradas dentro de las células gigantes y presentes en alrededor del 60% de los granulomas (fig.8). Aunque éstos hallazgos microscópicos son típicos, no son signos patológicos específicos de la sarcoidosis, puesto que los cuerpos asteroides y los de Schaumann se pueden encontrar en otras enfermedades granulomatosas como en la tuberculosis.^{4,32}

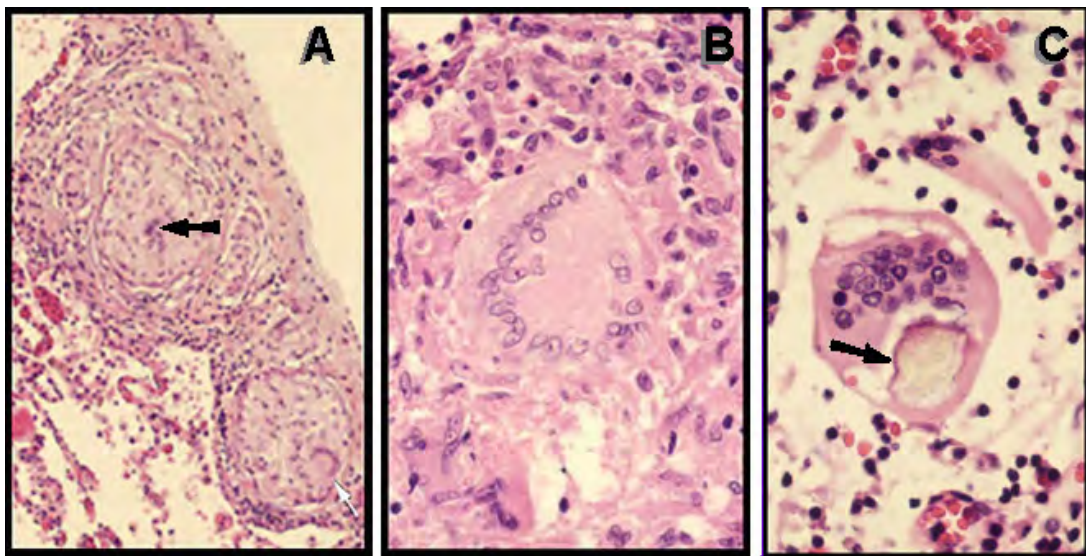


Fig.8. A. Granuloma caseoso. B. Célula gigante multinucleada. C. Cuerpo de Schaumann.³³

En la periferia del granuloma se observa gran cantidad de tejido conjuntivo fibroso y linfocitos. En la sangre periférica se observa la disminución de linfocitos T y una respuesta inmune disminuida, probablemente debida a la concentración de linfocitos en torno a las lesiones granulomatosas. Los linfocitos T ayudantes activados o la pérdida de la regulación por parte de los linfocitos T supresores, parecen desempeñar un papel en la activación de los linfocitos B, lo cual da como resultado una hipergammaglobulinemia.^{4,30}

La porción central de los granulomas consisten predominantemente de linfocitos CD4, los linfocitos CD8 se localizan en la periferia. Pueden desarrollar cambios fibróticos que usualmente van de la periferia al centro finalizando en la fibrosis completa o hialinización. Los granulomas pueden exhibir necrosis coagulativa focal lo que sugiere una granulomatosis sarcoide necrotizante que puede ser una variante de sarcoidosis.^{30,32}

El envejecimiento y la cicatrización de las lesiones se acompañan de fibrosis, en éstos casos la parte central del granuloma es fibrótica y está rodeada por macrófagos en empalizada.^{4,8}

No existe necrosis caseificante, ni existen microorganismos ácidosresistentes en los cortes.^{4,24}

Los granulomas contienen células T y B, así como varias inmunoglobulinas que se pueden identificar mediante técnicas de inmunofluorescencia apropiada.³⁴

Con la tiempo el granuloma se convierte en una masa amorfa, hialina eosinófila y sólida.^{3,34}

Los cortes microscópicos de las glándulas salivales muestran la presencia de granulomas circunscritos que contienen macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas, que sustituyen al parénquima glandular normal, éstos granulomas son similares a los que aparecen en la tuberculosis, pero difieren por la ausencia de la necrosis caseificante central y menor infiltrado linfocitario.³²

Si las lesiones son lo bastante extensas para que las células restantes del parénquima no recuperen la estructura normal, el resultado final es el depósito de tejido conectivo y la fibrosis.³²

Existen datos de que la proliferación fibroblástica está dirigida por los macrófagos tisulares que agregan espontáneamente factores de crecimiento para los fibroblastos, síntesis de colágeno y desarrollo de fibrosis, entre ellos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la fibronectina y el factor de crecimiento de

tipo insulínico, sin embargo no se sabe por qué este proceso fibrótico solo ocurre en pocos casos de sarcoidosis.^{4,20,21,32}

Las características celulares son similares a las de otros granulomas infecciosos o de cuerpo extraño, por lo que suelen aplicarse tinciones para bacterias y hongos, y se examina el tejido con luz polarizada para descartar dichos factores etiológicos.³²

VI. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Esta enfermedad es sistémica y puede afectar cualquier órgano. Los síntomas más comunes son imprecisos: fatiga, falta de energía, pérdida de peso, dolores articulares, sequedad ocular, visión borrosa, falta de aliento, tos seca o lesiones cutáneas, que varían desde enrojecimientos y pequeños nódulos hasta eritema nodoso o lupus.²

Las manifestaciones clínicas son fiebre que puede alcanzar 39 a 40°C, fatiga y pérdida de peso usualmente limitada de 2 a 6 kg. En un periodo de 10 a 12 semanas.²

La sarcoidosis clínicamente se puede dividir en dos tipos: aguda y crónica. Generalmente la sarcoidosis es asintomática en los pacientes o se presentan síntomas muy leves; las manifestaciones clínicas pueden ser generalizadas o limitarse a uno o más órganos, los signos y síntomas van a depender del inicio que tenga la enfermedad (crónico o agudo).^{2,4}

Sarcoidosis aguda

Aparece repentinamente en un periodo de semanas o pocos meses y representa del 20 al 40% de los casos. Éstos pacientes suelen tener síntomas generales como fiebre, fatiga, malestar general, anorexia y/o pérdida de peso.^{21,31}

En este grupo se han identificado 2 síndromes:

- Síndrome de Löfgren- que consiste en la combinación de eritema nodoso y linfadenopatías bilateral paratraqueales en el estudio radiológico, casi siempre acompañado de dolor articular, tiene pronóstico relativamente favorable.³⁰
- Síndrome de Heerfordt- Waldenström -se manifiesta con fiebre, agrandamiento parotídeo, uveítis anterior, inflamación de retina, que puede provocar pérdida de visión clara o ceguera y parálisis facial de Bell.³⁰

La forma de sarcoidosis aguda tiene una resolución lenta en un periodo mayor de dos años.^{30,35}

Sarcoidosis crónica o insidiosa

Representa del 40 al 70% de los casos, se desarrolla durante meses y suele consistir en síntomas generales leves, pero su importancia clínica radica en las lesiones pulmonares y en menor grado, en los ganglios linfáticos, piel y ojos.^{4,36}

Dentro de la sarcoidosis de inicio insidioso se presenta una intolerancia a esfuerzo físico debido a que la función pulmonar está disminuida con la limitación del suministro de aire, quizá por la presencia de granulomas a nivel de las vías respiratorias.^{4,36}

Las manifestaciones clínicas que se presentan en cada órgano son específicas de cada uno de ellos.³⁶

VII. SINTOMATOLOGÍA POR ÓRGANOS Y SISTEMAS

Ganglios linfáticos

La afectación de los ganglios linfáticos superficiales periféricos es muy frecuente. Habitualmente los ganglios aumentan de tamaño y no son dolorosos. Los ganglios intratorácicos están agrandados en el 75 al 90% de los casos; por lo general se afectan los ganglios hiliares, pero también es frecuente que se afecten los paratraqueales; es menos frecuente que estén afectados los mediastínicos anteriores o posteriores. Los grupos ganglionares más afectados, fuera de los intratorácicos, son los cervicales, los supraclaviculares, los inguinales, los axilares, los epitrocleares y los mandibulares. La regresión suele ser completa, espontáneamente o por el tratamiento. También pueden estar afectados los ganglios retroperitoneales y de la cadena mesentérica. Rara vez persisten en forma crónica.²⁸

En todos los casos los ganglios no se adhieren a planos superficiales ni profundos y tienen consistencia elástica firme. La linfadenopatía no suele causar problemas, sin embargo, si es masiva puede ser desfigurante y comprimir otros órganos produciendo alteraciones funcionales.²

Hígado

Las biopsias revelan afectación en el 60 al 80% de los pacientes, pero habitualmente no tiene trascendencia clínica; afecta casi siempre a las áreas periportales. Aproximadamente del 20 al 30 % de los pacientes tienen hepatomegalia y alteraciones de la bioquímica hepática o ambas; éstos cambios pueden reflejar un patrón colestásico con elevación de la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y las transaminasas están ligeramente elevadas y es rara la ictericia. Rara vez se produce hipertensión portal con colestasis intrahepática y cirrosis.⁴

Riñón

Es rara la afectación, aunque se ha descrito alteración tubular, glomerular y de la arteria renal. En 1 al 2% de los pacientes con esta enfermedad existen alteraciones en el metabolismo del calcio con hipercalciuria o sin ella.^{37,38}

En casos crónicos puede producirse nefrolitiasis. Se cree que las alteraciones del calcio se asocian a un aumento de su absorción en el intestino, en relación con aumento anormal de las concentraciones circulantes de dihidroxivitamina D, producido por los fagocitos mononucleares de los granulomas. Las lesiones de la sarcoidosis activan por medios enzimáticos a los precursores de vitamina D a 1,25-dihidroxicolecalciferol y aumentan por lo tanto, la absorción intestinal del calcio. Los pacientes con Sarcoidosis tienen un 20% más de riesgo que la población general para desarrollar nefrolitiasis y nefrocalcinosis por la hipercalcemia y la hipercalciuria.^{28,38}

Ojos

Se presentan lesiones en el 20% de los casos, las lesiones habituales suelen afectar el tracto uveal, el iris, el cuerpo ciliar y a la coroides. De todos los casos el 75% tiene uveítis anterior y del 25% al 35% uveítis posterior. Hay visión borrosa, lagrimeo y fotofobia.²⁰

La uveítis puede desarrollarse rápidamente y desaparecer en forma espontánea en un periodo de 6 a 12 meses o puede hacerse crónica. La enfermedad puede comprometer la órbita, las glándulas lagrimales, la conjuntiva y los segmentos anterior y posterior del ojo (fig.9).^{20,28}



Fig.9. "Ojo rojo". Paciente con uveítis anterior de origen sarcoidal.²⁸

Es frecuente la afectación conjuntival, generalmente en forma de pequeños nódulos amarillentos cuando se afecta la glándula lagrimal, puede aparecer queratoconjuntivitis seca, sequedad de los ojos y dolor. La forma crónica de la uveítis puede conducir a desarrollar glaucoma, cataratas y ceguera.²⁰

Vías respiratorias superiores

La mucosa nasal se afecta en el 20% de los casos, las manifestaciones son por congestión nasal, también se puede afectar la boca sobre todo las amígdalas; en el 5% de los casos se afecta la laringe, por lo general, se afectan la epiglotis y las zonas que rodean a las cuerdas bucales verdaderas, pero no a las propias cuerdas. Éstos pacientes suelen tener voz ronca, disnea, sibilancias y estertores, además puede llegar a producirse la obstrucción completa.⁴

Piel

Se presentan alteraciones en el 25% de todos los casos, las lesiones más frecuentes son: eritema nodoso, placas, erupciones máculopapulares, nódulos subcutáneos y lupus pernio.⁴

El lupus pernio representa una sarcoidosis crónica, que consiste en una placa indurada asociada con decoloración en la nariz, mejilla, labios y oreja. Está asociado con fibrosis pulmonar (fig.10).^{4,37}



Fig.10. Lupus pernio o sarcoidosis cutánea: Variante de sarcoidosis cutánea que se presenta como placas rojo-purpúricas alrededor de la nariz, orejas, labios y cara. Paciente antes y después de tratamiento con terapia de inmunosupresores.³⁹ El eritema nodoso (fig.11), que se presenta como nódulos bilaterales individualmente indurados, de color rojizo y dolorosos a la palpación en la superficie anterior de las piernas, no es específico de la sarcoidosis, pero es una manifestación frecuente (sobre todo en la sarcoidosis de tipo agudo combinado con

síntomas generales y poliartralgias). Estas lesiones desaparecen espontáneamente en 2 o 4 semanas. El eritema nodoso puede coexistir como reacción secundaria de vasculitis.³⁷



Fig.11. Eritema nodoso en paciente con sarcoidosis.³⁷

Las placas asociadas a la sarcoidosis son asintomáticas y, son lesiones de color púrpura, con frecuencia sobre elevadas que se localizan en la cara, las nalgas y las extremidades.⁴

Las erupciones máculopapulares se localizan alrededor de los ojos y de la nariz, en la espalda y en las extremidades. Estas lesiones son elevadas de menos de 1cm. De diámetro, con una superficie aplanada de aspecto céreo. Los nódulos subcutáneos son más frecuentes en el tronco y las extremidades.^{2,4}

El lupus pernio consiste en lesiones induradas de color violeta, brillantes localizadas en la nariz, las mejillas, los labios, las orejas, los dedos de las manos y las rodillas; las lesiones de la punta de la nariz dan un aspecto abultado a veces asociado a varicosidades.^{2,4}

La mucosa nasal suele estar afectada y puede destruirse el hueso subyacente. La sarcoidosis también suele afectar las cicatrices quirúrgicas antiguas y los tatuajes. Las alteraciones cutáneas pueden ser desfigurantes, pero rara vez causan problemas importantes. Si existe una fibrosis pulmonar extensa puede haber acropaquias.²

Pulmón

Es afectado en un 90% de los casos, 50 % desarrollan lesiones permanentes y, del 5 al 15% padecen fibrosis progresiva del parénquima pulmonar. Éstos pacientes típicamente presentan disnea, sobre todo durante el esfuerzo físico y tos seca.²

En los casos agudos y subagudos la exploración física suele mostrar estertores secos; en la nariz, los granulomas originan congestión nasal y en la laringe ronquera, es rara la hemoptisis aunque puede provenir de un micetoma presente en la sarcoidosis avanzada cavitaria, y también es rara la producción de esputo. Puede haber atelectasias distales a consecuencia de las lesiones endobronquiales o por compresión externa de los ganglios linfáticos agrandados. Es frecuente la arteritis de los grandes vasos pulmonares, pero rara vez causa problemas importantes. Si las últimas predominan se denominan “granulomatosis necrotizante sarcoidea”. La pleura se afecta en el 1 al 5% de los casos en forma de derrame unilateral con las características de un exudado con linfocitos. El derrame suele desaparecer en unas semanas pero puede quedar un engrosamiento pleural. En pacientes con neumopatía fibrosa más intensa, también aparece disnea aguda por neumotórax (aunque esto es muy raro).⁴

Las complicaciones más graves de la sarcoidosis son relacionadas con alteraciones pulmonares e incluyen hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria y “cor pulmonale”.²

Médula ósea y bazo

Se afecta en el 15 al 40% de los pacientes, rara vez causa alteraciones hematológicas, solo anemia ligera, neutropenia, eosinofilia y ocasionalmente trombocitopenia; se puede producir esplenomegalia y las complicaciones y presentación son idénticas a las de la esplenomegalia que se presenta en otras enfermedades.^{22,31}

Sistema nervioso

Se encuentran signos neurológicos en el 10% de los pacientes; frecuentemente se afecta el VII par craneal y se manifiesta con parálisis facial unilateral. Otras manifestaciones frecuentes son: disfunción del nervio óptico, edema de la papila del ojo, disfunción del paladar, alteraciones hipotalámicas e hipofisarias, meningitis crónica y ocasionalmente lesiones ocupantes de espacio en el cerebro. Se han descrito alteraciones psiquiátricas y puede haber convulsiones, raras veces las lesiones múltiples pueden simular esclerosis múltiple, alteraciones de la médula espinal y neuropatía periférica.^{20,22}

La parálisis del IX y X pares craneales se manifiesta por disfagia, ausencia del reflejo de la náusea y parálisis de las cuerdas vocales. La enfermedad en el VII par da lugar a sordera, tinnitus y vértigo.^{20,22}

La sarcoidosis puede producir arteritis en el sistema nervioso y producir meningitis.²²

Sistema músculo esquelético

Las lesiones óseas aparecen en el 5% de los pacientes y consisten en áreas quísticas de tamaño variable en zonas de expansión del hueso, lesiones redondeadas bien definidas en socavados, o cambios de aspecto reticulado. Hay incremento de resorción ósea y osteólisis, con preservación de los bordes corticales de los huesos afectados. En la mayoría de los casos, las lesiones en huesos y piel aparecen juntas.⁴⁰

Las localizaciones más frecuentes son: los huesos de las manos (falange y metacarpo) y de los pies (metatarso). En ocasiones, las lesiones óseas son dolorosas y sensibles, puede presentarse deformación digital y uñas distróficas (fig.12).²⁸

Las articulaciones pueden estar comprometidas hasta en un 90% de los pacientes con Sarcoidosis aguda, las artralgiyas y la arteritis franca se localizan frecuentemente en las grandes articulaciones (tobillos, rodillas, muñecas y codos), es poliarticular, poco dolorosa, pueden tener un carácter migratorio y suelen ser transitorias, o pueden ser crónicas y producir deformidades. A menudo es acompañada de eritema nodoso. La evolución es favorable y raramente deja secuelas.²⁸



Fig.12. Sarcoidosis presente en falange de dedo anular de la mano derecha, radiográficamente se observa resorción ósea.⁴¹

Es rara la disfunción muscular a pesar de que se han descrito nódulos, polimiositis y miopatía crónica. La gota puede complicar la sarcoidosis, por producción excesiva de purinas en granulomas diseminados.^{8,21,28}

Corazón

Aproximadamente en el 20 al 30% de los pacientes con sarcoidosis se afecta este órgano, aunque solo 5% presentan sintomatología clínica, es rara la invasión cardíaca sintomática, son frecuentes las arritmias y puede haber alteraciones importantes de la conducción como bloqueo completo; también se han descrito pericarditis e insuficiencia cardíaca, angina de pecho, aneurisma ventricular, derrame pericárdico concurrente, o muerte súbita; esta última se puede presentar cuando existe “cor pulmonale”, secundario a la fibrosis pulmonar, sin embargo, es poco frecuente que se presente. En ocasiones la infiltración granulomatosa severa justifica el trasplante cardíaco.^{2,28,36}

Sistema endocrino y genitourinario

Es raro observar datos clínicos de invasión de los sistemas endocrino y reproductor. La invasión de la hipófisis posterior e hipotálamo puede producir diabetes insípida, pocas veces hay hipopituitarismo por afectación de la hipófisis anterior, y cuando se presenta, coexiste con diabetes insípida. No se reportan alteraciones de la fertilidad.

2

Glándulas exocrinas

Clínicamente solo se manifiesta en menos del 10 % de los casos, esta afectación es con frecuencia bilateral. La glándula que se afecta con mayor frecuencia es la parótida y suele ser asintomática, firme, lisa y puede haber xerostomía; raras veces se afectan otras glándulas.²⁰

Tubo digestivo

Se presenta en 18% de los afectados con sarcoidosis, es poco común que tenga síntomas clínicos, aunque suelen presentarse síntomas gástricos y esofágicos, el estómago es el más comprometido.^{23,24,35}

Sistema hematológico

La anemia ocurre en un 4 a 20%, leucopenia en un 40%, lo cual puede reflejar compromiso de la médula ósea, pero el principal mecanismo es por redistribución de las células T al sitio de la enfermedad.³⁷

Trastornos del metabolismo del calcio

El trastorno del metabolismo del calcio es la principal causa de insuficiencia renal y se ha relacionado con la síntesis extrarrenal de calcitriol.^{38,42}

La forma inactiva de vitamina D se obtiene de los alimentos y de la reacción fotosintética de las células de la piel a la luz ultravioleta. El hígado cambia la vitamina D a 25-hidroxivitamina D, la forma circulante principal de la vitamina.

Luego, los riñones convierten la 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), la forma activa de la vitamina.^{38,42}

Los macrófagos que constituyen los granulomas tienen actividad enzimática de la 1 α -hidroxilasa y con ello, capacidad para convertir la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, lo que conlleva un aumento en la absorción intestinal de calcio. El exceso de calcio se eliminará por la orina, dando lugar a hipercalcemia (normal <150 mg/24h), presente en el 60% de los pacientes con sarcoidosis, y en 20% casos a hipercalcemia (normal 8,4-10,2 mg/100 ml). La hipercalcemia puede ser intermitente, con una mayor probabilidad durante los meses de verano, debido a la producción de vitamina D por la exposición a la luz solar.^{2,4,38}

La 1,25-dihidroxivitamina D, estimula indirectamente la síntesis de Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 11 (IL-11) junto con la Interleucina 6 (IL-6), incrementando la actividad osteoclástica y también participando en los mecanismos de resorción ósea. Éstos, además remueven el componente mineral y la matriz orgánica.^{38,42}

Aunque son muchos los pacientes que permanecen asintomáticos, tanto la hipercalcemia como la hipercalcemia predisponen a nefrolitiasis, nefrocalcinosis. El tratamiento específico consiste en suprimir de la dieta vitamina D, el calcio y evitar la exposición al sol. Los glucocorticoides son especialmente útiles porque inhiben la 1 α -hidroxilasa, disminuyendo los niveles séricos de 1,25 dihidroxivitamina D y su acción sobre el hueso e intestino.²⁸

El trastorno del metabolismo del calcio no es exclusivo de la sarcoidosis. Se observa a menudo en otras enfermedades granulomatosas y en procesos infecciosos crónicos, incluyendo tuberculosis, candidiasis e histoplasmosis.^{2,4,38}

I. LESIONES BUCODENTALES EN LA SARCOIDOSIS

Generalmente se afecta la glándula parótida, los labios, el velo del paladar, la mucosa bucal, las encías y la lengua; aunque también puede presentarse en tejido óseo y en los pliegues mucobucuales.⁴³

Síndrome de Heerfordt-Waldenström o uveoparotiditis y lesión de glándulas salivales

Cuando la alteración de la glándula parótida se asocia con uveítis y parálisis facial se presenta el síndrome de Heerfordt-Waldenström.^{29,44}

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1909 por el oftalmólogo Danés Christian Frederick Heerfordt, quien creía que el *Mixovirus parotiditis* era la causa de este síndrome, a pesar de que los pacientes ya habían sido vacunados previamente. Pero hasta 1937 Waldenström reconoció esta condición como una manifestación de la sarcoidosis.^{44,45}

Generalmente el Síndrome de Heerfordt-Waldenström se presenta como una sialomegalia unilateral o bilateral (no dolorosa), en ocasiones acompañado de sialoadenitis. La manifestación de la sarcoidosis en las glándulas salivales se considera en la actualidad una sialoadenitis de células epitelioides. Se trata de una sarcoidosis a nivel parotideo. Las glándulas parótidas son afectadas en el 6% de los casos de sarcoidosis, pueden experimentar un agrandamiento, que en 25% de los casos es unilateral y en el 75% es bilateral, este agrandamiento puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad que generalmente pasa desapercibida (fig.13,14,15). A pesar de la ausencia de sintomatología clínica en la cavidad oral, los granulomas pueden estar presentes en 60% de las glándulas salivales menores, de pacientes con linfadenopatía hiliar bilateral.^{9,45,46,47,48}



Fig.13. A) presentación clínica inicial de paciente demostrando inflamación bilateral de las glándulas parótidas. B) Presentación clínica de la paciente siete meses más tarde, demostrando la resolución de crecimientos ganglionares.⁴⁷

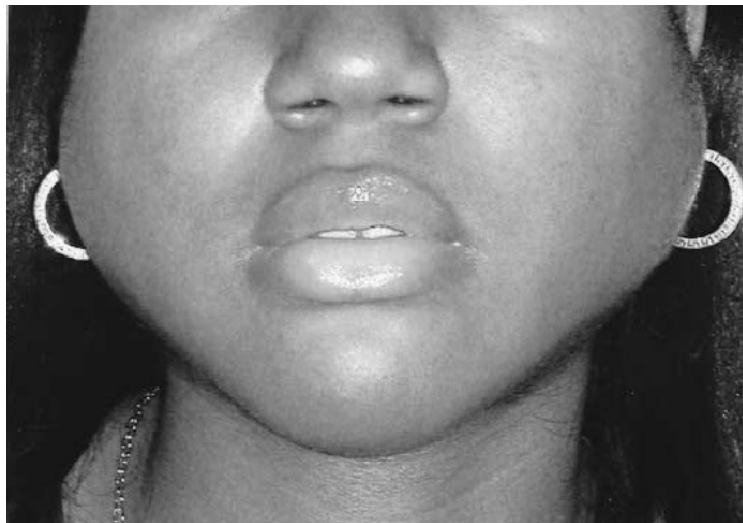


Fig.14. Inflamación bilateral de las glándulas parótidas en una paciente con sarcoidosis.⁴⁹



Fig.15. Resolución de la inflamación bilateral de las glándulas parótidas, después de seguir tratamiento con corticosteroides por tres meses.⁴⁹

La sarcoidosis bilateral de las glándulas parótidas (y en algunos casos las submaxilares y sublinguales) completan la afectación uveoparotidea, que combinadas son designadas como síndrome de Mikulicz, que es una condición inflamatoria, usualmente benigna y crónica, que ocurre como una complicación de otra enfermedad, tal como un linfoma, leucemia, sarcoidosis.^{43,50}

Este cuadro se acompaña de lesión uveal e inflamación de algún nervio craneal. También se pueden afectar las glándulas sublinguales, submaxilares y lagrimales (dacrioadenitis). Una vez afectada la glándula parótida al paso de semanas o meses se pueden afectar otras glándulas salivales, ya que la invasión granulomatosa causa atrofia y finalmente fibrosis de los tejidos glandulares. Se ha descrito la afectación de las glándulas salivales menores (labiales principalmente) en el 38-58% de los casos de sarcoidosis. En las glándulas sublinguales se presentan frecuentemente como ránula. El síndrome de Heerfordt-Waldenström puede presentarse también en ausencia de signos que demuestren sarcoidosis sistémica.^{29,51,52,53}

Esta enfermedad se acompaña con frecuencia de éstos signos y síntomas: febrícula de largo tiempo de evolución, trastornos digestivos inespecíficos (náuseas y vómito), xerostomía y adenopatías cervicales. En algunos casos se ha descrito también eritema de la piel.⁹

La lesión ocular más frecuente es la uveítis, pero también se ha observado conjuntivitis. Aunque la uveítis se inicia unilateralmente, suele terminar siendo bilateral.^{29,43}

Las manifestaciones neurológicas ocurren en 5% de los pacientes con sarcoidosis. El compromiso parotideo puede asociarse a parálisis facial, en el Síndrome de Heerfordt-Waldenström. La parálisis del nervio facial (VII par craneal), es la presentación más común de esta manifestación y es bilateral en la mitad de los casos. Se produce cuando el nervio que controla los músculos faciales está, inflamado o comprimido, en el caso de la sarcoidosis los granulomas pueden comprimir el nervio o incluirlo dentro de los mismos, dando como resultado falta de control de los músculos faciales o parálisis facial. El nervio facial dirige los músculos de la cara, incluso aquellos que controlan parpadear y las expresiones faciales como sonreír y fruncir el ceño (fig.16,17). Además transporta impulsos nerviosos a las glándulas lacrimales y a las glándulas salivares. El nervio facial también transmite sensaciones del gusto provenientes de la lengua, por lo que complican el cuadro clínico provocando xerostomía y disgeusia. Los pacientes con parálisis facial unilateral o bilateral provocada por sarcoidosis, tienen buen pronóstico, ya que con el tratamiento sistémico de corticosteroides se puede recuperar la movilidad en una semana. Con terapia, esta parálisis se resuelve completamente en 80% de los casos.^{43,44,45,54}



Fig.16. Características de la parálisis facial: ojo abierto, lagrimeo, se borran las arrugas de la frente y surco nasogeniano, el labio y la nariz se desvían hacia el lado sano (por la debilidad muscular), apertura asimétrica de la boca.⁵⁵



Fig.17. Agrandamiento parotideo y parálisis facial en el lado derecho de la cara.⁴⁵

Las lesiones granulomatosas múltiples que se presentan en la parótida le dan en ocasiones un aspecto de tumor; se aprecia tumefacción lenta, dura e indolora en pacientes que tienen un estado de salud favorable. Es frecuente que la glándula presente asialia, la afectación de las glándulas salivales menores es más frecuente cuando la sarcoidosis está en estadio II, pues se ha observado relación entre la linfadenopatía hiliar bilateral y la aparición de granulomas en las glándulas salivales.
9,48

El patrón patológico se asocia con conductos anormales en la periferia acompañados de destrucción acinar y seudosialectasias. La participación sarcoide de los ganglios linfáticos vecinos, puede ejercer presión sobre la glándula afectada, aumentando la atrofia.⁴⁸

Pueden existir signos asociados, como xerostomía y xeroftalmia provocando conjuntivitis y caries dentales generalmente en tercio cervical de los dientes. Esto además puede provocar enfermedades periodontales y mayor riesgo de desarrollar candidiasis, por ello se debe de tener observación continua del odontólogo, junto con medidas preventivas como aplicación tópica de fluoruro, saliva artificial o estimulante y medicación antihongos.^{30,48}

En la sarcoidosis, las glándulas parótidas producen un volumen de saliva menor a 0.5 ml/minuto (rango normal 0.5 a 1.0 ml/minuto). Además la saliva producida durante la enfermedad es bastante viscosa, indicando la presencia de un proceso inflamatorio.^{44,56}

El aumento de volumen de las glándulas salivales, la xerostomía y la queratoconjuntivitis, como síntomas combinados pueden confundirse con Síndrome de Sjögren.^{30,47,51,52}

Lesiones óseas

En el maxilar y la mandíbula puede aparecer destrucción del hueso alveolar y movilidad dentaria. La sarcoidosis puede afectar el hueso maxilar y mandibular, estas lesiones sarcoides pueden observarse radiolúcidas, no definidas y pueden resultar en movilidad dental en el examen clínico (fig.18).^{29,51}



Fig.18. Radiografías de pacientes con sarcoidosis, mostrando resorción alveolar severa generalizada, tanto en maxila como en mandíbula.^{29,40}

Radiográficamente se puede observar como pérdida de hueso alveolar. En la Tomografía Computarizada (TAC) se puede observar perforación y reemplazo de hueso por tejido suave en mandíbula y maxila (fig.19).⁴⁰

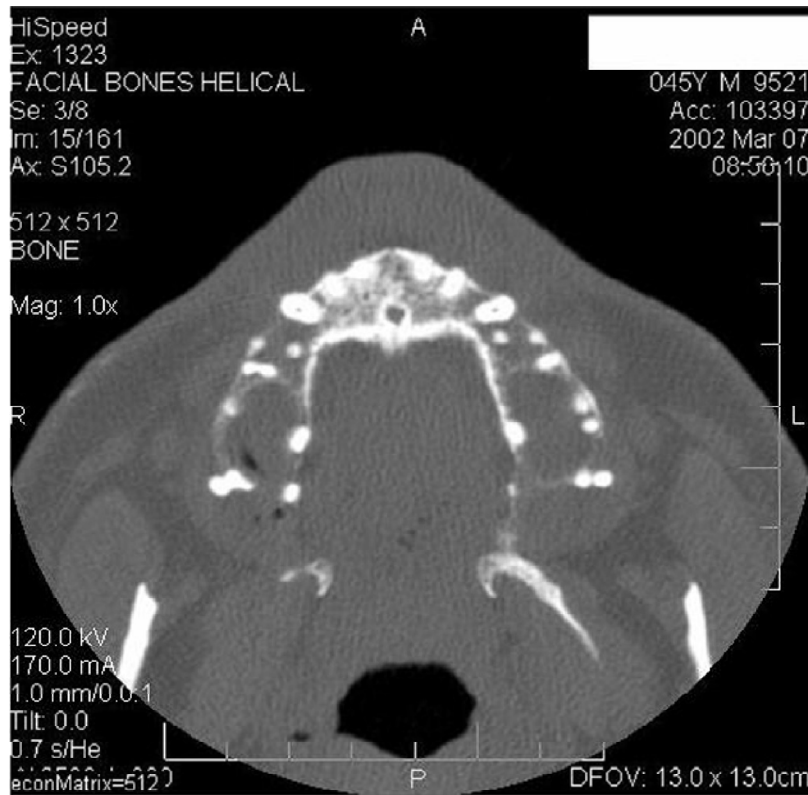


Fig.19. Vista axial de Tomografía Axial Computarizada, mostrando pérdida de hueso en la maxila.⁴⁰

Esta presentación de la sarcoidosis imita los patrones radiográficos de granulomas eosinofílicos o periodontitis, presentando generalmente lesión localizada en el hueso alveolar.^{9,29,43,48}

Se recomienda la observación de tejidos blandos y biopsia de hueso de las zonas afectadas. Los pacientes en los que se sospeche sarcoidosis de mandíbula y maxila, también deben de ser evaluados de afectación sistémica.⁴⁰

Respecto al tratamiento de la sarcoidosis en mandíbula y maxila, se recomiendan una variedad de medidas terapéuticas como curetaje simple, corticosteroides sistémicos, y cirugía (condilectomía).⁴⁰

El tratamiento de elección para la sarcoidosis en mandíbula y maxila, debe de ser el curetaje de granulomas, los granulomas presentes dentro del hueso deben ser eliminados quirúrgicamente, y si se presentara movilidad dental, los órganos dentarios se deben estabilizar ferulizándolos. Los esteroides son administrados si la enfermedad es progresiva.⁴⁰

Lesiones de la mucosa bucal

Las localizaciones más frecuentes en la mucosa bucal son las encías, labios, piso de la boca, lengua y paladar. Clínicamente las lesiones consisten en agrandamiento mucoso difuso o lesión nodular, firme a la palpación, recubierta con membrana mucosa normal. También se observan pápulas y ulceraciones superficiales. Las lesiones orales normalmente no producen sintomatología y usualmente son descubiertas como lesiones que aumentan lentamente de tamaño en la membrana mucosa (fig.20). Algunos casos se presentan con dolor y sequedad de la lengua y mucosa.⁵³

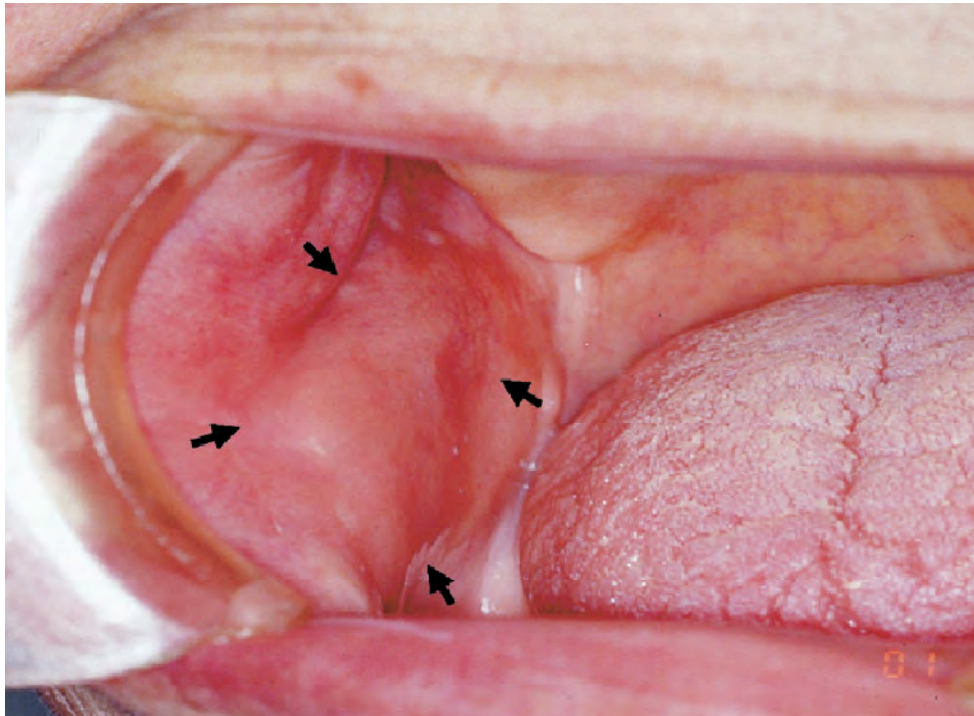


Fig.20. Aspecto clínico de lesión indurada, no dolorosa en la submucosa bucal derecha. La mucosa que recubre a la lesión permanece intacta.⁴³ La mucosa bucal es afectada en 9 a 37% de los casos con sarcoidosis sistémica. Los granulomas sarcoides pueden presentarse y extenderse desde la mucosa bucal hasta los labios.^{46,53}

La sarcoidosis gingival a menudo se presenta con apariencia de gingivitis inducida por fármacos. También se puede presentar como periodontitis agresiva

generalizada, con recesión e hiperplasia gingival y movilidad dental, a pesar de la buena higiene oral (fig.21,22,23,24).^{40,44}



Fig.21. Clínicamente, la encía y la mayor parte de las papilas interdentes se aprecian inflamadas.⁴⁸



Fig.22. Presentación clínica de la sarcoidosis oral con inflamación gingival, pigmentación y ulceración. Se puede observar tinción de los dientes relacionados con el uso de la clorhexidina.⁹



Fig.23. Presentación clínica de la sarcoidosis oral con inflamación gingival, pigmentación y ulceración.⁹



Fig.24. Tejidos gingivales después de la resolución de la sarcoidosis.⁹

En la lengua, puede observarse macroglosia, es caracterizada por endurecimiento, ulceración, inflamación, dolor, dificultad para hablar y deglutir, hay atrofia de las papilas filiformes y fungiformes e indentaciones en sus bordes laterales (fig.25,26). En el paladar, labios y mucosa bucal esta enfermedad se presenta como nódulos submucosos con apariencia de absceso o tumor.^{9,32,51,52}



Fig.25. Lesión ulcerada con una base central de color amarillento, involucrando la parte inferior de la lengua.⁴⁸



Fig.26. Placa de color marrón amarillento en la punta de la lengua de apariencia brillante, con la desaparición de las papilas filiformes.⁵³

Las lesiones en los labios se manifiestan clínicamente como pequeñas placas o nódulos papulosos, semejantes a las lesiones herpéticas (fig. 27,28).^{9,40}



Fig.27. Lesión sarcoidal nodular en el labio inferior.⁵³



Fig.28. Sarcoidosis labial difusa.⁴⁸

En el paladar o mucosa bucal las lesiones han sido descritas como ampollas que contienen líquido amarillento claro, o como nódulos sólidos. Tanto las lesiones de los labios como las de la mucosa bucal fueron examinadas por Hillerup y Marsseven.^{34,57}

En las amígdalas rara vez se encuentran alteraciones. En el paladar blando y duro se presentan pápulas nodulares o elevadas de límites bien definidos, éstos nódulos

son violáceos o marrones, sólidos y asintomáticos (fig.29), y a menudo dan la impresión de pequeños angiomas, éstos no suelen ulcerarse y pueden persistir por meses o años.^{9,48,58,59}

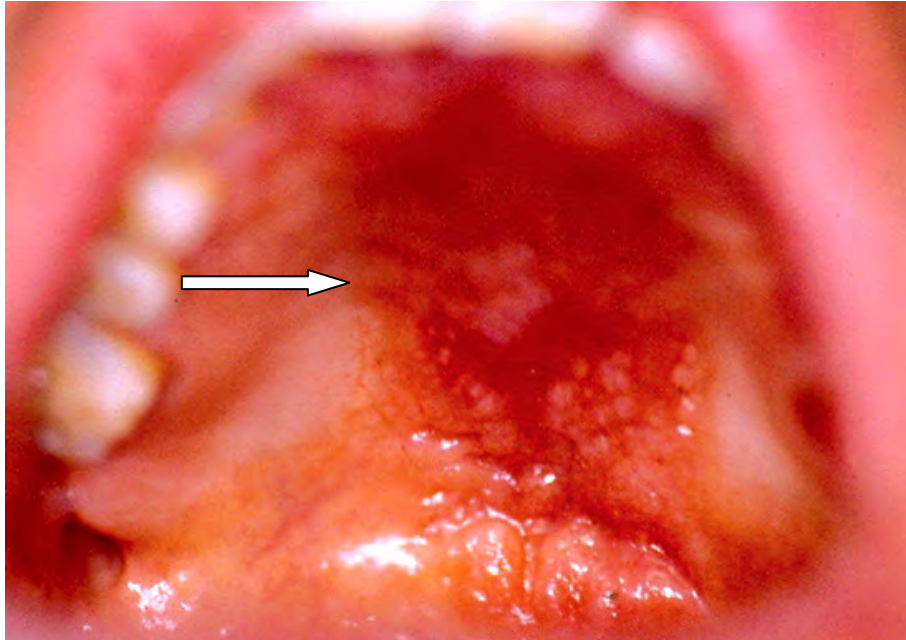


Fig.29. Lesión intraoral asintomática de color rojo intenso en la parte media del paladar, con bordes bien definidos y superficie nodular.⁴⁸

I. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la sarcoidosis se establece con seguridad cuando los datos clínicos, radiológicos y de exploración funcional respiratoria congruentes se apoyan en la demostración histológica de granulomas epitelioides no caseificantes dispersos en más de un órgano, siempre y cuando hayan sido descartadas previamente otras granulomatosis.⁹

Las pruebas de laboratorio útiles incluyen: estudios de química sanguínea, radiografías y biopsia.⁶⁰

Prueba de Kveim

Durante muchos años el diagnóstico se establecía mediante biopsia, combinada con una prueba de Kveim positiva; pero en la actualidad se ha demostrado que esta prueba es poco precisa y por ello se ha dejado de usar.³¹

La prueba de Kveim o prueba Kveim-Siltzbach, es una prueba cutánea usada para detectar sarcoidosis, esta prueba se realiza mediante la inyección subcutánea de extractos de ganglios sarcoidóticos o extractos de bazo de un paciente con sarcoidosis inyectado subcutáneamente en el paciente que se sospeche con la enfermedad. Si aparecen granulomas en 4 a 6 semanas, la prueba es positiva, aunque si ya se están tomando glucocorticoides puede aparecer falso negativo. Esta prueba ya no es común pues el sustrato para efectuarla no se fabrica desde 1996. Además la encefalopatía esponjiforme bovina podía ser transmitida por medio de esta prueba.^{13,30}

Prueba de Mantoux

Casi todos los pacientes muestran una reacción tuberculínica negativa a la una prueba de Mantoux (prueba de inyección intracutánea de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*).⁶¹

En muchos pacientes con sarcoidosis aparecen positivas las pruebas de factor reumatoide.³⁵

Análisis de Química Sanguínea

Los estudios de química sanguínea incluirán determinación de las concentraciones de calcio sérico (para demostrar hipercalcemia), ya que se encuentra hipercalcemia en un 10% de los afectados con la enfermedad e hipercalciuria en un 30%. La Enzima Convertidora de Angiotensina I, lisozima y adenosina de aminasa (para demostrar actividad macrofágica en los granulomas), Los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina pueden elevarse hasta 60% en los pacientes con sarcoidosis, aunque en la actualidad no es específica y puede presentarse en diversas neumopatías intersticiales, pero es útil para determinar la actividad de la enfermedad y los efectos del tratamiento.^{9,60}

La Enzima Convertidora de Angiotensina es secretada por las células endoteliales presentes en los granulomas de la sarcoidosis. Un nivel elevado de Enzima Convertidora de Angiotensina es consistente con la sarcoidosis, aunque este análisis no es consistente pues otras enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, la lepra y la Enfermedad de Gaucher también están asociadas con el aumento de esta enzima.^{2,49}

En la actualidad la medición de los niveles séricos de la Enzima Convertidora de Angiotensina I, el cintigrama con galio y el lavado broncoalveolar son indicadores válidos de la progresión o remisión de la enfermedad.^{4,9}

Existe hipergammaglobunemia policlonal, el conteo de las células sanguíneas habitualmente es normal, las inmunoglobulinas elevadas con mayor frecuencia son IgG, IgM, e IgA.²

La prueba de funcionamiento hepático es moderadamente anormal y la fosfatasa alcalina puede elevarse, con las complicaciones de la enfermedad los cambios esperados pero inespecíficos de gases en sangre arterial y química sanguínea acompañan a la insuficiencia respiratoria o renal,

respectivamente. En la meningitis por sarcoidosis, el examen del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis inespecífica y elevación de proteínas.³⁵

Se investigan elevaciones de otras enzimas proteolíticas en suero, como lisozima y metaloendopeptidasa tipo termolisina, pero aún no se usan en la rutina con fines diagnósticos.²

Biopsia

En ausencia de las lesiones cutáneas típicas, la biopsia transbronquial del pulmón suele ser la más específica, pues rara vez, se encuentran granulomas inespecíficos (en contraste con hígado); aún si radiológicamente se observa normal o cuando se halla anormalidad parenquimatosa en la radiografía de tórax. Si la biopsia transbronquial es negativa, pero existe alta sospecha de sarcoidosis y hay enfermedad parenquimatosa obvia en las radiografías, se justifica repetir la biopsia transbronquial.²

Otros métodos razonables incluyen mediastinoscopia, o biopsia de pulmón abierto.²⁸

Las biopsias tomadas al azar de conjuntiva, glándula lagrimal, o de encías con frecuencia no dan un resultado positivo en ausencia de enfermedad obvia en estas localizaciones, sin embargo, cuando éstos órganos se lesionan, los resultados positivos son muy altos. Las biopsias de piel son en particular útiles.^{31,32,35}

La biopsia también puede ayudar a diagnosticar lesiones subcutáneas o musculares identificables, las lesiones de eritema nudoso muestran paniculitis o vasculitis inespecífica y por lo tanto no es útil.³⁵

Otras lesiones localizadas como las de faringe o laringe, requieren biopsia directa para diagnóstico; en la enfermedad neurológica por sarcoidosis, el diagnóstico por biopsia a veces es problemático, en especial si otros tejidos no proporcionan diagnóstico positivo, porque el tejido afectado no es fácilmente accesible.³⁵

En la biopsia transbronquial pulmonar, el tejido pulmonar se obtiene con un broncoscopio de fibra óptica.^{2,35}

En presencia de ganglios linfáticos periféricos agrandados, en pacientes con Sarcoidosis, la biopsia ganglionar debe ser realizada, debido a que está es una práctica sencilla, con bajo riesgo de complicaciones y una alta eficacia.²⁸

Las biopsias por aspiración con aguja fina de las glándulas salivales y de los ganglios linfáticos cervicales dilatados han resultado técnicas útiles, baratas y rápidas para diagnosticar la sarcoidosis de cabeza y cuello. La biopsia de glándulas salivales menores ha sido usada como una ayuda en el diagnóstico de sarcoidosis. Los investigadores han documentado éxito de 38 al 58%, ya que hay riesgo de confundir el diagnóstico con síndrome de Sjögren.²

Antes, la biopsia de glándula parótida era evitada por el temor de formación de fistula salival y de daño al nervio facial. Estas preocupaciones han sido reducidas en la actualidad, por medio de la biopsia del lóbulo superficial posterior de la glándula parótida, proporcionando 93% de exactitud para el diagnóstico de Sarcoidosis.^{30,32}

Datos radiográficos

Las anomalías radiográficas que ocurren en la sarcoidosis se clasifican arbitrariamente en la siguiente forma:

Estadio 0- ausencia de datos radiográficos.

Estadio I- crecimiento de ganglios linfáticos sin anomalías de parénquima pulmonar.

Estadio II- crecimiento de ganglios linfáticos y enfermedad difusa del parénquima pulmonar.

Estadio III- enfermedad difusa del parénquima sin crecimiento de ganglios linfáticos.

Estadio IV- cambios radiográficos que indican enfermedad crónica, con fibrosis pulmonar irreversible. El estado final de la sarcoidosis pulmonar, se caracteriza por fibrosis severa tanto del intersticio pulmonar como de la pleura con

bronquiolectasias y destrucción del parénquima pulmonar produciendo grandes espacios no funcionales. Éstos cambios son frecuentes en los lóbulos superiores y debajo de la pleura.^{20,31,37}

La anomalía que consiste en densidades lineales, finas y pequeñas, con nódulos irregulares que miden de 3 a 5 mm de diámetro, junto con retracción hiliar pueden tener lesiones en conglomerado (fig.30).²

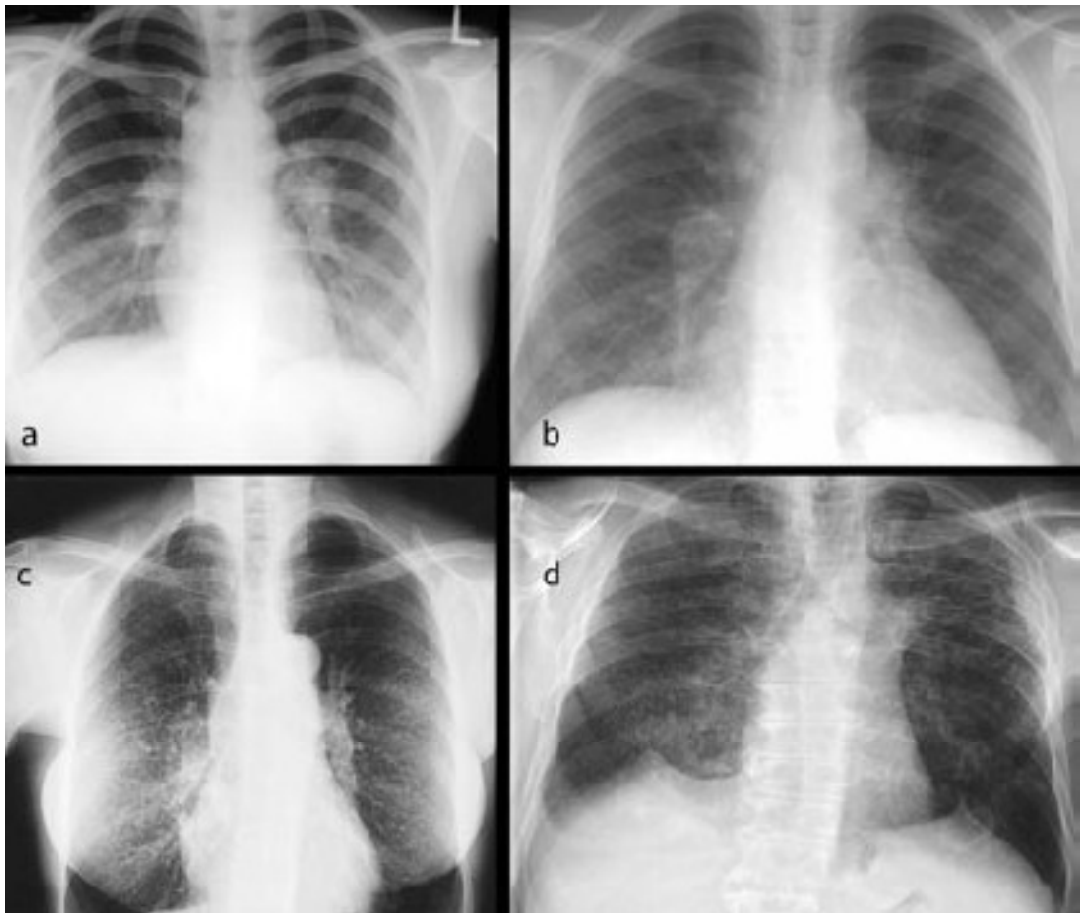


Fig. 30. Estadios radiográficos de la sarcoidosis.

(a)Estadio I. Solo linfadenopatía bilateral (remisión espontánea entre 55 a 90%).

(b)Estadio II. Linfadenopatía bilateral e infiltrado pulmonar.

(c)Estadio III. Solo infiltrado pulmonar.

(d)Estadio IV. Fibrosis pulmonar.³⁷

En ocasiones, los infiltrados parenquimatosos son “esponjosos” y tienen tipo alveolar. Puede haber grandes nódulos aislados o múltiples que se confunden

con tumor, los nódulos pequeños causan un tipo miliar que sugiere tuberculosis. Los pacientes con grado I tienden a tener forma aguda o subaguda de la enfermedad, que suele ser reversible y los grados 2 y 3 tienen con frecuencia enfermedad crónica progresiva, éstos patrones no representan estadios de la enfermedad crónica ni aguda y por lo tanto, esta clasificación solo es radiográfica.^{31,35}

En la radiografía puede haber una gran variedad de cambios. En la sarcoidosis rara vez hay derrame pleural, los ganglios linfáticos del mediastino o hiliares muestran calcificación.^{2,35}

Además de los cambios bulosos, hay cavidades verdaderas que a veces contienen micetomas. Los granulomas causan atelectasia lobular y puede haber bronquiectasia obstructiva. Aparte de las lesiones localizadas en huesos tubulares cortos de manos y pies, en las costillas pueden presentarse lesiones líticas o escleróticas.³⁵

La determinación del estadio nos da información acerca del pronóstico, frecuencia de síntomas y grado de deterioro de la función pulmonar. En cuanto al pronóstico, en el estadio I existe la probabilidad de remisión espontánea en un 80%, 50% en el estadio II y 30% en el estadio III. La remisión ocurre en los dos primeros años. La radiografía puede normalizarse en 5 años, en un 82% en el estadio I, en un 68% en el estadio II y en un 37% en el estadio III. En cuanto a la mortalidad, en el estadio I fue de 0, en el estadio II de 11% y en el estadio III de 18%. Durante el estadio I no se requiere tratamiento. Cuando un paciente es asintomático se debe hacer un control radiográfico cada 3 a 6 meses, y se debe tomar biopsia en caso que la radiografía o los síntomas empeoren.³¹

Tomografía Axial Computarizada (TAC)

La Tomografía Axial Computarizada es más sensible que la radiografía de tórax al detectar anormalidades en el parénquima, mediastino y estructuras hiliares.³⁵ En la tomografía axial computarizada se demuestra la linfadenopatía con más claridad y en particular ganglios linfáticos del mediastino que no se identifican

en los planos convencionales del tórax, aunque este estudio solo es necesario en pocos pacientes con sarcoidosis.^{2,35}

Lavado bronquial

El lavado bronquial, comúnmente evidencia la presencia de alveolitis linfocítica con predominio de células CD4 Helper. Para la realización del lavado broncoalveolar se introduce una solución fisiológica en el pulmón distal por medio de un broncoscopio de fibra óptica y luego se retira. Los fluidos de los lavados broncoalveolares de pacientes con enfermedad pulmonar activa no tratada, revelan una alveolitis con predominio de linfocitos y macrófagos.^{2,31,35}

Gammagrafía con Galio

Puede utilizarse el cintigrama con galio 67 así como las radiografías de tórax e intraorales para demostrar daño óseo en estadios avanzados de la enfermedad. El uso de gammagrama pulmonar con Galio 67 no es común en el diagnóstico de sarcoidosis, por su costo y exposición a la radiación no se justifica en la actualidad para el diagnóstico, dentro de la práctica clínica odontológica.³¹

Enzima Convertidora De Angiotensina (ECA)

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) se encuentra elevada en un 30 a 80% de los pacientes con sarcoidosis, aunque se han encontrado falsos positivos en un 10% de los pacientes con enfermedad pulmonar. Los niveles de Enzima Convertidora de Angiotensina pueden ser normales en pacientes con enfermedad activa. No es un indicador para tratamiento, pero aumentos progresivos de ésta en pacientes sintomáticos pueden reflejar enfermedad activa, que podría beneficiarse de corticoides.^{28,37}

II. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Éste va a depender de la presentación clínica de la enfermedad en el paciente.

Linfadenopatía hiliar

En la linfadenopatía hiliar, debe de considerarse el linfoma, con neumopatía parenquimatosa, además deben de tomarse en cuenta gran variedad de enfermedades intersticiales difusas.²

Enfermedades pulmonares

Siempre se descarta tuberculosis y otras enfermedades infecciosas pulmonares granulomatosas, usualmente la tuberculosis solo muestra linfadenopatía hiliar unilateral. El granuloma eosinófilo es otra posibilidad diagnóstica, en particular cuando hay diabetes insípida, la exposición al berilio puede producir una enfermedad muy similar a la sarcoidosis. Los nódulos pulmonares sarcoides hacen sospechar tumor primario o metastásico.^{2,9}

Las múltiples lesiones con retracción hiliar o calcificación de ganglios linfáticos pueden confundirse con silicosis.^{2,9}

Hipercalcemia

La hipercalcemia de la sarcoidosis hace dudar sobre diversos trastornos metabólicos o malignos, como el hipoparatiroidismo primario, en ocasiones la artritis o la artralgia relacionadas con la sarcoidosis se confunden con fiebre reumática aguda o gota.^{8,9}

VIH

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) suelen presentar linfadenopatía, alteraciones en la radiografía del tórax, gammagrafías con galio 67 positivas, aumento del número de linfocitos en el lavado broncoalveolar (en la fase inicial de la enfermedad) y pueden mostrar granulomas en el tejido pulmonar, por lo cual siempre que en un paciente se sospecha sarcoidosis debe realizarse la serología para VIH.⁸

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad crónica autoinmune, que afecta principalmente glándulas exocrinas, se presenta con los síntomas de xerostomía y xeroftalmia. En la sarcoidosis no es tan común la afectación de glándulas exocrinas, ya que los síntomas que se buscan en un inicio para su diagnóstico es la afectación pulmonar. Cuando la sarcoidosis llega a afectar glándulas exocrinas también se presenta con boca y ojos secos. Se debe examinar el factor reumatoide, pues regularmente este síndrome es secundario a artritis reumatoide. El médico debe hacer los exámenes adecuados y observar otros signos para la confirmación o exclusión de la sarcoidosis.⁵⁰

Aumento de tamaño de la glándula parótida

El diagnóstico diferencial para el agrandamiento de la glándula parótida es extensivo e incluye síndrome de Sjögren, sialoadenitis, tuberculosis, toxoplasmosis, actinomicosis, parotiditis viral, VIH, neoplasias, hepatitis C y bulimia. Sin embargo, ninguna de estas enfermedades está asociada con uveítis anterior y parálisis del nervio facial.⁴⁵

Parálisis facial

El diagnóstico diferencial de la parálisis del nervio facial incluye Enfermedad de Lyme, granuloma orofacial, VIH, Síndrome de Ramsey-Hunt y parálisis facial idiopática.⁴⁵

Otras manifestaciones de consideración

La observación aislada de granulomas en biopsia de varios tejidos, puede confundirse con reacción a cuerpo extraño, infecciones tuberculosas u hongos y en proceso maligno coincide con reacciones granulomatosas en pared intestinal y sugiere enfermedad de Crohn.²¹

El deterioro renal o hepático, y las anomalías cardíacas, ocurren en la sarcoidosis como causa de enfermedades coexistentes y no por la sarcoidosis misma.²¹

La sarcoidosis también debe diferenciarse de enfermedades como leucemia, sialoadenitis reumatoide (Síndrome de Sjögren), toxoplasmosis, exposición al talco (talcosis), asma, enfermedad de Hodgkin y la cirrosis hepática, así como la sífilis.^{5,21}

I. PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad depende del desarrollo del granuloma en órganos vitales o no vitales.³⁷

Generalmente el pronóstico de la sarcoidosis es favorable, la mayoría de los individuos que presentan enfermedad aguda no padecen secuelas y tienen un pronóstico bueno después del tratamiento, el 90% se recupera en el lapso de 3 meses, aunque los cambios radiográficos pueden tardar 3 meses más en presentarse.²¹

El pronóstico depende de la etapa en la cual se diagnostique la sarcoidosis y de la extensión que tenga en los pulmones, así como lesiones extra torácicas.²¹

El mejor pronóstico se asocia con los pacientes que presentan eritema nodoso o que están asintomáticos. Los que presentan afección del parénquima pulmonar tienen un pronóstico incierto, sobre todo en ausencia concomitante de adenopatía biliar y claramente mala, cuando la fibrosis pulmonar se acompaña de cor pulmonale o se asocia a lesiones cutáneas de carácter crónico o a lesiones óseas. Las personas de descendencia africana y la afección extratorácica multisistémica se asocian también a un mal pronóstico, particularmente en pacientes de edad avanzada, al igual que la miocardiopatía, la insuficiencia renal por nefrocalcinosis, la afección del sistema nervioso central o la hepatopatía crónica y todo ello a pesar del tratamiento esteroideo. Un aspecto importante en la sarcoidosis como es la persistencia de actividad de la enfermedad a los dos o tres años del diagnóstico, es otro factor asociado a un mal pronóstico.^{2,22}

Aproximadamente en la mitad de los pacientes queda disfunción permanente de algún órgano, pero en la mayoría de los casos es un cuadro leve, estable y

pocas veces progresivo. En el 15 al 20% de los casos la enfermedad permanece activa o recidiva periódicamente.²

En diversos estudios se ha observado que las erupciones maculopapulares, la conjuntivitis, la hipertrofia parotídea, la parálisis facial y las adenopatías periféricas, generalmente remitían sin tratamiento en el plazo de un año, mientras que la uveítis anterior crónica, la queratoconjuntivitis seca, el lupus pernicioso, las placas, los queloides, la sarcoidosis de mucosa respiratoria alta y las lesiones óseas, sobre todo en pacientes de edad avanzada, persistían indefinidamente. Igualmente, la hipercalcemia mantenida y la hipergammaglobulinemia se asociaron a un mal pronóstico. La fibrosis se establece en un 10% de los casos. La mortalidad global se sitúa en torno a un 5% y suele producirse por insuficiencia respiratoria, hemoptisis, arritmias cardíacas o fracaso renal.^{8,20,58,62}

II. TRATAMIENTO

El tratamiento dental de los pacientes con sarcoidosis se enfoca principalmente a la prevención, mantenimiento y a la rehabilitación. Puede ser necesario valorar la supresión suprarrenal en pacientes que están siendo tratados con esteroides.³²

Terapia con corticosteroides

Entre el 30 y el 70% de los pacientes no requiere tratamiento. Aunque el tratamiento de elección de la sarcoidosis son los glucocorticoides usados por vía oral. Su uso es controvertido porque en muchos casos la enfermedad remite espontáneamente. Se han venido utilizando corticosteroides, en concreto prednisona. Los glucocorticoides tienen efecto supresor por la inhibición de la producción de Interleucina 1 y 2, con la subsecuente disminución de la proliferación de los linfocitos T. En algunos pacientes, este tratamiento puede ralentizar o revertir el curso de la enfermedad, pero otros no responden a esta terapia.⁶³

El objetivo del tratamiento con corticoides en la sarcoidosis es suprimir la inflamación antes de que se desarrolle fibrosis. Sin embargo, dado que a su inicio la sarcoidosis es a menudo asintomática, muchos pacientes pueden presentar algún elemento de irreversibilidad cuando son detectados. En consecuencia, es importante el intentar medir los distintos grados de inflamación y fibrosis mediante los marcadores de actividad (como la Enzima Convertidora de Angiotensina), antes de indicar un tratamiento.^{9,63}

El mayor problema para decidir el tratamiento de la sarcoidosis es determinar el grado de actividad del proceso inflamatorio en los órganos de mayor riesgo, como el pulmón, el ojo, el corazón y el sistema nerviosos central.^{21,63}

El tratamiento habitual de la sarcoidosis consiste en prednisona, 1mg/kg diario en caso de un compromiso orgánico potencialmente fatal como cardiaco, ocular o de sistema nervioso central. Con dosis más bajas de 20-40 mg/día inicialmente en caso de un compromiso orgánico no potencialmente fatal como hipercalcemia o compromiso pulmonar, esta dosis debe mantenerse por 6 semanas aproximadamente pues en este tiempo se debe observar si la terapia está funcionando, posteriormente se debe disminuir la dosis gradualmente hasta llegar a 5-10 mg/día para terapia de mantenimiento. Se sugiere la administración del tratamiento durante 12 a 36 meses, al término de la terapia debe haber una disminución gradual de la dosis durante 2 o 3 meses. En ocasiones se administran glucocorticoides por vía intravenosa pero no resultan tan eficaces como por vía oral, los glucocorticoides inhalados tienen una eficacia mínima comparada con los usados por vía oral.^{8,31,63}

Se recomienda usar administración en forma general y no local para obtener resultados satisfactorios en el tratamiento.^{31,63}

El tratamiento con los glucocorticoides causa regresión del granuloma pero no afecta la evolución natural de la enfermedad porque los granulomas recidivan si se suspende el tratamiento. La recaída de la enfermedad es frecuente en pacientes con terapia de corticosteroides menor a un año.⁴⁹

Con respecto al tratamiento de las lesiones bucales de la mucosa y de la glándula parótida se sabe que la administración de glucocorticoides no siempre disminuye las lesiones, y en la actualidad no existe ningún tratamiento local para este tipo de sarcoidosis.^{30,52,63,64}

Terapia con inmunosupresores

Si el paciente no responde al tratamiento de glucocorticoides se recomienda como fármaco de segunda elección a los medicamentos inmunosupresores. Al estar los granulomas provocados por acumulación de células inmunes,

especialmente linfocitos T, algunos inmunosupresores han resultado eficaces, como los inhibidores de la interleuquina-2 o del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), como el Etanercept, Infliximab, Pentoxifilina y Talidomida. Pero ninguno de ellos es completamente eficaz y además pueden tener efectos secundarios, incrementándose el riesgo de reactivación de una tuberculosis latente o de desarrollar determinadas neoplasias, ya que se pueden afectar las defensas del huésped en contra de infecciones y neoplasias malignas, dado que el Factor de Necrosis Tumoral media la inflamación y regula las respuestas inmunes celulares.^{49,65}

Infliximab está indicado en pacientes con sarcoidosis que no responden a la terapia de esteroides común. Infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α). La inflamación se acelera e intensifica con la liberación del Factor de Necrosis Tumoral Alfa por los macrófagos en los nódulos sarcoides. Infliximab actúa uniéndose al Factor de Necrosis Tumoral Alfa y bloqueando su interacción con los sitios receptores, además se ha demostrado que induce la apoptosis de Linfocitos T.^{39,49,65}

Si la sarcoidosis, no ha sido resuelta en dos años con la terapia estándar de corticosteroides, se considera sarcoidosis crónica. Éstos pacientes con enfermedad refractaria pueden mejorar el curso de la enfermedad con infliximab. El tratamiento habitual requiere una infusión intravenosa de infliximab (5 mg/kg) por dos horas. Seguido de dosis similares dos y seis semanas después de la primera dosis, como dosis de mantenimiento se debe de tomar cada 8 semanas.^{49,65}

El efecto secundario más común es la activación de una tuberculosis latente, y se sugiere hacer la prueba cutánea para tuberculosis inactiva, antes de comenzar el tratamiento. También puede haber reacciones a las infusiones de infliximab, como escalofríos, fiebre, hipertensión o desarrollo de neoplasias,

por lo que se debe monitorear al paciente mientras se administra esta terapia.⁴⁹

Terapia con agentes citotóxicos y antimalaria

Los agentes como metotrexato, azatioprina, ciclosporina y cloroquina, pueden ser usados en la sarcoidosis crónica, como sustituto del tratamiento con esteroides, para así evitar la toxicidad de éstos, ya que muchos pacientes requieren terapia durante varios meses. El uso crónico de esteroides puede causar problemas como osteoporosis, falta de crecimiento en niños, diabetes insulino-resistente, Síndrome de Cushing e hipertensión.⁴⁹

Los medicamentos antimaláricos como la cloroquina o hidroxiclороquina han sido usados para el tratamiento de la hipercalcemia, sarcoidosis ósea y han demostrado efectividad para el tratamiento de lesiones mucocutáneas causadas por sarcoidosis resistentes a esteroides. En 10 a 20% de esos casos no hay resolución de la enfermedad aún con tratamiento. Los efectos de éstos medicamentos en la sarcoidosis son limitados. El tratamiento con éstos medicamentos debe ser al menos por seis meses. Debe tenerse cuidado con el daño en la retina que puede producirse.³⁰

Los agentes citotóxicos usualmente son combinados con corticosteroides para disminuir las dosis de éstos y en algunos casos administrarse como terapia única. Con respecto a la eficacia y seguridad, el metotrexato y azatioprina son los más usados, ya que tienen mínima carcinogenicidad con estas dosis usadas.^{8,21,49}

El Metotrexato a dosis de 7.5 a 15 mg una vez a la semana, pueden ser útiles en pacientes en quienes han fallado los corticoides. El 70% de los pacientes con sarcoidosis extrapulmonar responden favorablemente. Produce efectos adversos tales como, ulceración de la mucosa, síntomas gastrointestinales,

hepatitis, cirrosis, rash, alopecia, y neumonitis intersticial. Pocas veces la enfermedad persiste durante décadas.^{8,20,49,66}

La azatioprina al igual que el metotrexato se usa como alternativa a los corticosteroides, en dosis de 100 a 200 mg al día. No se han realizado estudios comparativos con el metotrexato, pero se prefiere la azatioprina por tener menos efectos adversos.³¹

Se han usado otros fármacos como la indometacina, oxifenbutazona, p-aminobenzoato, alopurinol, levamizol y ciclofosfamida, pero no se ha demostrado su eficacia, salvo en ocasiones aisladas, en estudios no controlados. Algunos de los fármacos anteriores son usados para aliviar molestias específicas de algunos órganos (como lesiones oftálmicas, o artritis). La ciclosporina es poco eficaz en las manifestaciones pulmonares de la enfermedad, algunos investigadores sugieren que puede ser útil en la sarcoidosis extrapulmonar que no responde a los glucocorticoides. Inhibe la activación de las células T y su proliferación. Es muy costoso y produce gran toxicidad.^{32,49}

Ciclofosfamida y clorambucil. El riesgo de malignidad es más alto con éstos medicamentos citotóxicos que con metotrexato o con azatioprina. Producen efectos adversos tales como, infertilidad, toxicidad de la médula ósea, riesgo de infecciones, alopecia, inductores de neoplasias y neumonitis intersticial. Debido a esto, no se utilizan en personas jóvenes. Los agentes Antiinflamatorios No Esteroideos, no tienen efecto sobre la sarcoidosis pulmonar ni ósea, pero se ha reportado que sirven para aliviar las manifestaciones articulares de la sarcoidosis y el eritema nodoso.²⁸

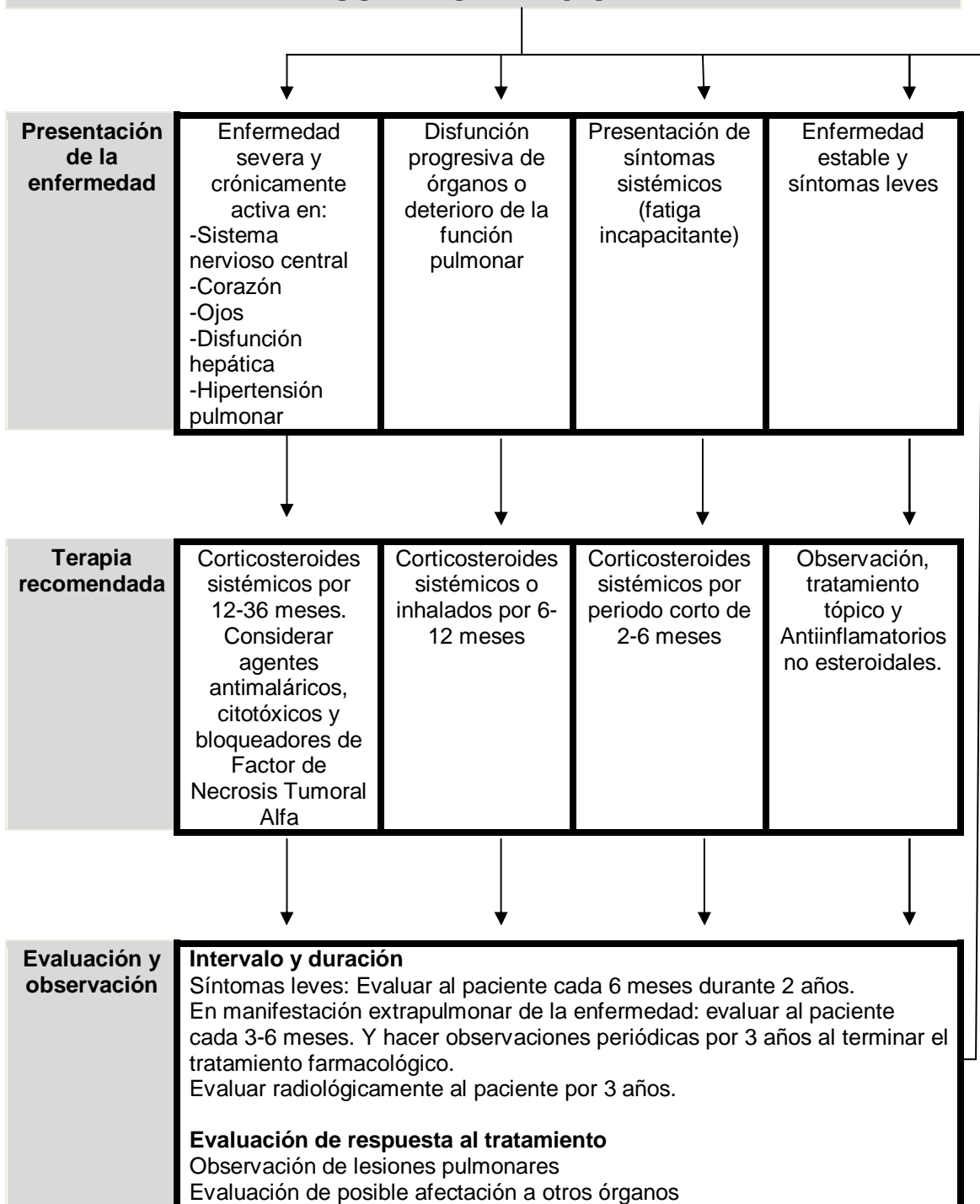
OPCIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos secundarios	Uso propuesto en sarcoidosis
Corticosteroides: Prednisona, Prednisolona.	Amplio espectro antiinflamatorio. Inhibe la liberación de interleucina 1, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral alfa (IL-1, IL-2 & TNF- α).	Prednisona: 20-40 mg/día inicialmente, 5-10 mg/día para terapia de mantenimiento.	Supresión adrenal, hipertensión arterial, Diabetes mellitus, cataratas, Osteoporosis, insomnio, síndrome de Cushing.	Es la droga más estudiada, y se utiliza para todas las formas de sarcoidosis. El más exitoso, rápido y efectivo medicamento de primera elección para sarcoidosis tanto aguda como crónica.
Medicamentos antimalaria: Cloroquina, Hidroxicloroquina.	Inhibición de la presentación de antígenos.	Cloroquina: 250mg/ 2 veces al día, durante 2 semanas, después 250mg/día (3,5-4 mg/kg/día). Hidroxicloroquina: 200mg/2 veces al día, (2-5mg/kg/día) durante períodos de 6 meses o más.	Retinopatía, náusea, vómito, diarrea.	Útil para hipercalcemia, manifestaciones cutáneas, neurosarcoidosis y como sustituto de terapia con corticosteroides.
Metotrexato	Inhibe la liberación de interleucina 2 y factor de necrosis tumoral alfa (IL-2 & TNF- α).	7,5-15 mg /día por 2 a 4 meses. Oral o intramuscular.	Náusea, hepatotoxicidad que puede llevar a cirrosis, neutropenia, alopecia, teratogénico, inmunosupresión, fibrosis pulmonar.	Terapia de segunda elección para sarcoidosis resistente a corticoides. Útil en sarcoidosis aguda y crónica. Sustituto de terapia con corticoides.

Azatioprina	Inhíbe proliferación de linfocitos. Inhíbe la liberación de interleucina 2 y factor de necrosis tumoral alfa (IL-2 & TNF- α).	50-150 mg/día oralmente.	Náusea, neutropenia, hepatotoxicidad.	Útil en sarcoidosis aguda y crónica. Sustituto de terapia con corticoides. Similar al metotrexato pero con menos datos publicados.
Ciclofosfamida	Inhíbe proliferación de linfocitos.	50150 mg/día oralmente o 5001500 mg cada 24 semanas vía intravenosa	Neutropenia, náusea, cistitis, carcinogénica	Debido a su toxicidad y a efectos secundarios potenciales, solo se usa en neurosarcoidosis refractaria.
Pentoxifilina	Inhíbe la liberación de interleucina 2 y factor de necrosis tumoral alfa (IL-2 & TNF- α).	400-1200 mg/día oralmente.	Es común la intolerancia gastrointestinal y náuseas.	Eficaz para sarcoidosis aguda y moderada.
Talidomida	Inhíbe la producción de interleucina 2 y factor de necrosis tumoral alfa (IL-2 & TNF- α).	50-200 mg/día oralmente.	Somnolencia, neurotóxica, bradicardia, hipotiroidismo, tromboembolismo venoso, teratogénica.	Efecto rápido en lesiones de la piel causadas por la sarcoidosis y lupus pernicio. No tiene efecto en manifestaciones pulmonares.
Inhibidores de el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α): Infliximab, Etanercept.	Infliximab: anticuerpo monoclonal contra el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). Etanercept: Receptor competitivo soluble de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α).	Infliximab: 5 mg/kg vía intravenosa 1 ^a semana, repitiéndose en 2 semanas, luego 6 y al final cada 8 semanas. Etanercept: 25 mg dos veces por semana vía subcutánea.	Se incrementa el riesgo de infecciones particularmente tuberculosis, reacciones alérgicas a la infusión, potencialmente carcinogénico	Hay pocos datos publicados respecto a la efectividad y dosis óptima de éstos medicamentos en la sarcoidosis. Pero ha resultado ser útil en sarcoidosis crónica.

Wiegand A. Jan And Brutsche H. Martin. **Sarcoidosis. A Multisystem Disorder With Variable Prognosis—Information For Treating Physicians.** Swiss Med. Wkly. 2006; 136: 205.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS SEGÚN SU PRESENTACIÓN



Iannuzzi C. Michael, Rybicki A. Benjamin and Teirstein S. Alvin. **Sarcoidosis: Review Article.** New England Journal of Medicine. 2007; 357: 2153-2165.

Tratamiento dental

En la sarcoidosis el tratamiento dental se enfoca a la prevención, debido que la falta de saliva asociada a la xerostomía crea un ambiente ideal para la proliferación de bacterias. Puede existir sequedad de primer y segundo grado provocando enfermedad periodontal, disgeusia y con frecuencia se experimenta un alto índice de caries dental generalmente en tercio cervical de los dientes, ocasionando una rápida destrucción debido a la falta de autoclisis. El tratamiento incluye revisión periódica con el odontólogo para evitar aparición de caries, así como llevar a cabo profilaxis y aplicación tópica de fluoruro para evitar la desmineralización del esmalte. Cuando el órgano dentario ya ha sido muy afectado por la caries, el odontólogo debe de hacer un plan de tratamiento adecuado para la rehabilitación correcta, ya que si la caries llega a afectar el paquete neurovascular del órgano dentario, se debe efectuar tratamiento endodóncico y posteriormente el restaurativo o protésico.^{32,52}

Los sustitutos de saliva o sialogogos, como la pilocarpina, pueden ser beneficiosos en caso de xerostomía relacionada con invasión sarcoidea de las glándulas salivales. También existe mayor riesgo de desarrollar candidiasis bucal, por ello se debe de tener observación continua del odontólogo, y en caso de que se presente se debe evaluar la administración de medicación antihongos en enjuague bucal antimicótico (nistatina) o tabletas (clotrimazol), en casos donde el paciente no responda a éstos medicamentos o que este severamente inmunodeprimido por terapias para controlar la sarcoidosis, se pueden utilizar medicamentos más fuertes como ketoconazol o fluconazol en tabletas o crema.^{32,52}

Algunos autores reportan curación de la enfermedad con solo excisión quirúrgica de la lesión, otros solo con tratamiento farmacológico, y otros con la combinación de ambas. Las lesiones intraorales deben ser escindidas, especialmente si interfieren con el habla, la masticación o la deglución.^{30,32,51}

Los pacientes en los que se sospeche sarcoidosis de mandíbula y maxila, también deben de ser evaluados de afectación sistémica.⁴⁰

Respecto al tratamiento de la sarcoidosis en mandíbula y maxila, se recomiendan una variedad de medidas terapéuticas como curetaje simple, corticosteroides sistémicos, y cirugía (condilectomía).⁴⁰

El tratamiento de elección para la sarcoidosis en mandíbula y maxila, debe de ser el curetaje de granulomas, los granulomas presentes dentro del hueso deben ser eliminados quirúrgicamente, y si se presentara movilidad dental, los órganos dentarios se deben estabilizar ferulizándolos. Los corticosteroides son administrados si la enfermedad es progresiva.⁴⁰



CONCLUSIONES

- La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, se describió por primera vez en 1877 por el cirujano dermatólogo, Jonathan Hutchinson, a pesar de que se describió hace más de 100 años todavía no se conoce su etiología.
- Se caracteriza por la formación de granulomas epitelioides no caseificantes en múltiples órganos. Aunque se asocia con una gran variabilidad clínica, la afectación pulmonar y adenopática es la más frecuente.
- Es una enfermedad que afecta a todas las poblaciones humanas, se presenta particularmente en adultos de 20 a 40 años con una incidencia media de 1.65% en hombres y 1.9% en mujeres. La prevalencia es mayor en descendientes de africanos con respecto a los caucásicos.
- En la etiología existen tres líneas diferentes de investigación, los agentes infecciosos, ambientales y la respuesta inmunológica. La hipótesis más aceptada consiste en que es producida por uno o varios antígenos, que actúan de forma persistente e inducen una respuesta inmunitaria exagerada en individuos susceptibles.
- La primera manifestación de la enfermedad es la acumulación de células inflamatorias, principalmente linfocitos T auxiliares y fagocitos mononucleares en los órganos afectados. A este proceso inflamatorio sigue la formación de granulomas, acumulaciones de macrófagos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas.
- Estos granulomas difieren respecto a los de la tuberculosis por la ausencia de la necrosis caseificante central. Las características celulares son similares a las de otros granulomas infecciosos o de cuerpo extraño, por lo que se aplican tinciones para bacterias y hongos, para examinar con luz polarizada.
- No hay datos que indiquen que las células mononucleares, lesionen el órgano afectado por la secreción de mediadores que dañen las células parenquimatosas o la matriz extracelular. La disfunción que se produce es



consecuencia de la distorsión de la estructura del órgano afectado, debida a la acumulación celular provocando fibrosis.

- Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre que puede alcanzar 39 a 40 °C, fatiga y pérdida de peso de 2 a 6 kg. en 10 a 12 semanas.
- La sarcoidosis clínicamente se puede dividir en dos tipos:
Sarcoidosis aguda: Aparece repentinamente en un periodo de semanas o pocos meses y representa del 20 al 40% de los casos. Suele manifestarse con fiebre, fatiga, malestar general, anorexia y/o pérdida de peso.
Sarcoidosis crónica o insidiosa: Representa del 40 al 70% de los casos, se desarrolla durante meses y suele consistir en síntomas generales leves, pero su importancia clínica radica en las lesiones pulmonares y en menor grado, en los ganglios linfáticos, piel y ojos.
- En más del 60% de los pacientes se produce la resolución de los granulomas en 2 a 5 años y en el resto de los casos se establece una enfermedad crónica que compromete diversos órganos y sistemas.
- Para el cirujano dentista es de relevancia conocer las manifestaciones sistémicas de la sarcoidosis pero en especial detectar las afecciones bucales. El Síndrome de Heerfordt-Waldenström se presenta como una sialomegalia unilateral o bilateral (no dolorosa), acompañado de uveítis y parálisis facial. Las glándulas parótidas son afectadas en el 6% de los casos de sarcoidosis, pueden experimentar un agrandamiento, que en 25% de los casos es unilateral y en el 75% es bilateral.
- Pueden existir signos asociados como:
Xeroftalmia: que puede provocar conjuntivitis.
Xerostomía: que puede provocar caries dentales generalmente en tercio cervical de los dientes, enfermedades periodontales y mayor riesgo de desarrollar candidiasis.
- La sarcoidosis puede afectar el hueso maxilar y mandibular, puede aparecer destrucción del hueso alveolar y movilidad dentaria, estas lesiones sarcoides



pueden observarse radiolúcidas, no definidas y pueden resultar en movilidad dental en el examen clínico.

- La mucosa bucal es afectada en 9 a 37% de los casos con sarcoidosis sistémica. Se localizan frecuentemente en las encías, labios, piso de la boca, lengua y paladar. Normalmente no hay sintomatología y usualmente son descubiertas como lesiones que aumentan lentamente de tamaño en la membrana mucosa y lengua.
- El diagnóstico se establece con seguridad cuando los datos clínicos y radiológicos se apoyan en la demostración histológica de granulomas epiteloideos no caseificantes en más de un órgano, previamente descartadas otras granulomatosis. La biopsia del lóbulo superficial posterior de la glándula parótida tiene 93% de exactitud en el diagnóstico de esta enfermedad.
- El pronóstico depende de la etapa en la cual se diagnostique la sarcoidosis y de la extensión que tenga en los pulmones, así como lesiones extra torácicas. Los individuos que presentan enfermedad aguda tienen un pronóstico bueno después del tratamiento, el 90% se recupera en el lapso de 3 meses, las personas con enfermedad crónica pueden quedar con disfunción permanente de algún órgano.
- Entre el 30 y el 70% de los pacientes no requiere tratamiento porque en muchos casos la enfermedad remite espontáneamente. El tratamiento de elección de la sarcoidosis son los glucocorticoides por vía oral, aunque también se está investigando el efecto de algunos agentes citotóxicos e inmunosupresores en la sarcoidosis. El objetivo de la terapia con corticoides es suprimir la inflamación antes de que se desarrolle fibrosis.

El tratamiento dental de los pacientes con sarcoidosis se enfoca a la prevención, mantenimiento y a la rehabilitación. En caso de xerostomía se pueden tomar medidas preventivas como aplicación tópica de fluoruro, saliva artificial o estimulante y medicación antifúngica. Para la sarcoidosis en mandíbula y maxila, se debe hacer curetaje de los granulomas, aunque si estos se encuentran dentro del hueso deben ser eliminados quirúrgicamente, en caso de movilidad dental se deben ferulizar los órganos dentarios.



GLOSARIO

Adenopatía: o linfadenopatía es el término que se usa para referirse a un trastorno inespecífico de los ganglios linfáticos. Se usa como sinónimo de una tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos, acompañado o no de fiebre. El término linfadenopatía hilar bilateral es un término radiográfico que describe una inflamación de los ganglios linfáticos mediastínicos.

Células epiteloides: Son macrófagos activados con predominio de función secretora. Se observan en las reacciones granulomatosas, siendo estas células las más características.

Células gigantes multinucleadas: Macrófagos con abundante citoplasma y múltiples núcleos. Se observan en los granulomas.

Célula de Langhans: Célula gigante multinucleada que se observa en los granulomas inmunitarios tipo tuberculoides. Los núcleos se disponen en herradura.

Células mononucleares: También células redondas. Células con un solo núcleo. Linfocitos, Monocitos, Macrófagos y células plasmáticas. Características de la inflamación crónica

Cicatrización: Reparación de un tejido dañado por tejido conectivo fibroso.

Citocinas: Son moléculas mensajeras del sistema inmunológico. Según su origen se las denomina linfocinas (derivados de los linfocitos con IL-2 derivado de las células T), monocinas (derivados de los monocitos como el TNF- α).



Endemia: Una enfermedad que se presenta sistemáticamente, de manera regular, y sin variaciones apreciables de población afectada dentro de un segmento demográfico.

Granuloma: Inflamación crónica con predominio de macrófagos. Presenta una organización en donde las células epitelioides y células gigantes se acompañan de linfocitos en la periferia y fibroblastos. Puede presentar diferentes tipos de necrosis en función de la causa.

Granuloma de cuerpo extraño: Inflamación crónica con células gigantes que fagocitan el material reconocido como extraño al tejido.

Granuloma epiteliolde: También tuberculoide o sarculoide. Inflamación crónica con predominio de células epitelioides y gigantes tipo Langhans. Se observa en enfermedades de baja intensidad inmunitaria como la tuberculosis, sarcoidosis. En la tuberculosis hay necrosis caseosa como principal hallazgo diferencial.

Inflamación crónica: Reacción que dura varias días, semanas o meses. Fase lenta de la inflamación. Predomina la formación de tejidos y la infiltración de células mononucleares, macrófagos, linfocitos y plasmáticas.

Infiltración celular: Agrupación o acumulación de células en el tejido inflamado. Se debe a la existencia de factores quimiotácticos. En las inflamaciones agudas son los neutrófilos y en las crónicas las células mononucleares (linfocitos, plasmáticas y macrófagos).

Úlcera: Pérdida de tejido produciéndose una solución de continuidad.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James DG. ***Descriptive Definition And Historic Aspects Of Sarcoidosis.*** Clin. Chest Med. 1997; 18(4):663-79.
2. Iannuzzi C. Michael, Rybicki A. Benjamin and Teirstein S. Alvin. ***Sarcoidosis: Review Article.*** New England Journal of Medicine. 2007; 357: 2153-2165.
3. Chapel, H. ***Essentials Of Clinical Immunology.*** 4th. Ed. London. Blackwell Science. 1999.
4. Robbins, S.L.; Cotran, R.S. y Kumar, V. ***Patología Estructural Y Funcional.*** 7^a. Edición. México. Elsevier. 2007.
5. Abbas, A.; Litchman, A.; Pillai, S. ***Inmunología Celular Y Molecular.*** 6^a. Ed. Mexico. Elsevier. 2008.
6. Rosen Yale. ***Non-necrotizing and necrotizing granulomas.***
<http://granuloma.homestead.com/morphology.html>
Consultado en Internet el 03 de abril de 2010, a las 16:04 h.
7. Rosen Yale. ***Necrosis in Sarcoidosis.***
<http://granuloma.homestead.com/sarcoidnecrosis.html>
Consultado en Internet el 03 de abril de 2010, a las 16:06 h.
8. Harrison, Wilson, Braundwald, Isebelbacher, Petersdorf, Martin, Fauci y Root. ***Principios De Medicina Interna.*** Volumen 2. 17^a Edición. México. McGraw Hill. 2006.
9. Armstrong C., Napier S. and Linden J.G. ***Sarcoidosis With Gingival Involvement: A Case Report.*** Journal of Periodontology. 2005; 75:608-612.
10. Geraint DJ. ***Pioneers Of Sarcoidosis: Jonathan Hutchinson (1828-1913).*** Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2002; 19(2):120.
11. James GD. ***Pioneers Of Sarcoidosis. Ernest Henri Besnier (1831-1909).*** Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2001;18(1):84.
12. James DG. ***Pioneers Of Sarcoidosis: Caesar Peter Moeller Böeck (1845-1917).*** Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2001; 18(3):306.
13. General Practice Notebook. ***The Kveim Test.***
<http://www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=-389021680>
Consultado en Internet el 20 de marzo de 2010, a las 18:07 h.



14. James DG, Sharma OP. ***From Hutchinson To Now: A Historical Glimpse.*** Curr. Opin. Pulm. Med. 2002; 8(5):416-23.
15. James DG. ***The Sarcoidosis Movement And Its Personalities.*** J. Med. Biogr. 1995; 3(3):148-60.
16. Badrinas F. ***Pasado y Presente De La Sarcoidosis.*** Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 1-9.
17. Mandel W, Thomas JH, Carman CT, McGovern JP. ***Bibliography On Sarcoidosis 1878-1963.*** US Pub. Health Publ. 1213, Bibliography Series, 1964 No 51.
18. Ito Y. ***Bibliography On Sarcoidosis.*** World. Ed Pub Co Ltd. Tokyo, 1981.
19. Fernández F. Estrella, ***Epidemiología De La Sarcoidosis: Revisión.*** Arch. Bronconeumol. 2007; 43(2):92-100.
20. Costabel, U. Ruhrlandklinik. ***Sarcoidosis: Clinical Update.*** European Respiratory Journal 2005; 18: Suppl. 32, 56s–68s.
21. Goldman L., Ausiello D. ***Cecil: Tratado de Medicina Interna.*** 22a. ed. España: Elsevier, 2005.
22. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. ***Sarcoidosis.*** Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007. Vol. 2. pp. 46.
23. Gresham, G. Agustin. ***Atlas De Anatomía Patológica.*** España. Científica-medica. 1972.
24. Regezi, Joseph A; Sciubba, James J. ***Patología Bucal.*** 3ª. edición. Mexico. McGraw Hill. 2000.
25. Rodríguez C., Castellanos I., García G., Sánchez T. ***Sarcoidosis Cutáneo-Pulmonar: Comunicación De Dos Casos Y Revisión Bibliográfica.*** Dermatol. Rev. Mex. 2009;53(6):299-302.
26. Anderson, W. y Scotti, T.M. ***Anatomía Patológica Básica.*** 9a. Edición España. Doyma. 1990.
27. Boy, W.; Sheldom, Huntington. ***Introducción Al Estudio De Las Enfermedades.*** México. Limusa. 1980.
28. Gatti C. Fernando, Prah P., Troiellis P. y Schroh R. ***Sarcoidosis. Un enfoque global.*** Med. Cutan. Iber. Lat. Am. 2008; 36(4): 165-182.



29. Suresh L., Radfar L. **Oral Sarcoidosis: A Review Of Literature.** Oral Diseases. 2005; 11: 138-145.
30. Neville, Damm, Allen, Bouquot. **Oral And Maxillofacial Pathology.** 3rd. Ed. 2009 U.S.A. Saunders Elsevier.
31. Wiegand A. Jan And Brutsche H. Martin. **Sarcoidosis. A Multisystem Disorder With Variable Prognosis–Information For Treating Physicians.** Swiss Med. Wkly. 2006; 136: 201–209.
32. Sapp J. Philip, Eversole y Wysocki. **Patología Oral Y Maxilofacial Contemporánea.** 2^a. Edición. Editorial Mosby 2005.
33. Pernick Nat, PathologyOutlines.com, Inc. **Pathology Outlines.**
<http://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuefhjuvxantho.html>
Consultado en Internet el 30 de marzo de 2010, a las 20:10 h.
34. Shafer, William G.; Hine, Maynard K.; Levy Barreti. **Oral Pathology.** 5th. Ed. India. Elsevier. 2006.
35. Cawson, R.A.; Odell E. W. **Cawson's Essentials Of Oral Pathology And Oral Medicine.** Churchill Livingstone; 8th edition. 2008.
36. Anna M. McDivit and Arman T. Askari, A. **Middle-Aged Man With Progressive Fatigue.** Cleveland Clinic Journal of Medicine 2009; 76(10):564-574.
37. Dempsey J. Owen, Paterson W. Edward, Kerr M. Keith and Denison R. Alan. **Sarcoidosis: Clinical Review.** British Medical Journal. 2009; Volume 339: 620-625.
38. Saavedra Ramírez G., Ramírez Palacios I., Cardona Tapias A. **Hipercalcemia Recurrente En Un Paciente Con Sarcoidosis Aguda.** Revista Colombiana De Reumatología. 2007; Vol.14 No. 4: 310-319.
39. Doty J.D., Mazur J.E. and Judson M.A. **Treatment of Sarcoidosis With Infliximab.** Chest Journal. 2005; 127; 1064-1071.
40. Suresh L., Aguirre A., Buhite R.J. and Radfar L. **Intraosseus Sarcoidosis Of The Jaws Mimicking Aggressive Periodontitis: A Case Report And Literature Review.** Journal of Periodontology. 2005; 75: 478-482.
41. Koyama, Ueda, Togashi, Umeoka, Kataoka, and Nagai. **Radiologic Manifestations of Sarcoidosis in Various Organs.**
<http://radiographics.rsna.org/content/24/1/87.full>



Consultado en Internet el 03 de abril de 2010, a las 17:40 h.

42. Sharma P. ***Vitamin D, Calcium and Sarcoidosis***. Chest. 1996; 109; 535-539.
43. Kasamatsu A., Kanazawa H., Watanabe T. and Matsuzaki O. ***Oral Sarcoidosis: Report Of A Case And Review Of Literature***. J. Oral Maxillofac. Surg. 2007; 65: 1256-1259.
44. Tamme T., Leibur E. and Kulla A. ***Sarcoidosis (Heerfordt syndrome): A case report***. Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal. 2007; Vol. 9, No. 2: 61-64.
45. King S. Christopher And Zapor Michael. ***Bilateral Parotitis And Facial Nerve Palsy***. Cleveland Clinic Journal Of Medicine. 2007; Volume 74, Number 7: 512-513.
46. Gold, Sager. ***Oral Sarcoidosis: Review Of The Literatura***. J. Oral Surgery. 1976; 34: 237-244.
47. Fatahzadeh Mahnaz and Rinaggio Joseph. ***Diagnosis Of Systemic Sarcoidosis Prompted By Orofacial Manifestations: A Review Of The Literature***. J. Am. Dent. Assoc. 2006; 137;54-60.
48. Kolokotronis A.E., Belazi M.A., Haidemenos G., Zaraboukas T.K., Antoniadis D.Z. ***Sarcoidosis: Oral And Perioral Manifestations***. HIPPOKRATIA. 2009; 13, 2: 119-121.
49. Mandel L., Wolinsky B. And Chalom E.C. ***Treatment Of Refractory Sarcoidal Parotid Gland Swelling In A Previously Reported Unresponsive Case***. J. Am. Dent. Assoc. 2005; 136: 1282-1285.
50. Levy O., Topilski M., Brazowski E., Yaron M. and Tishler M. ***Sarcoidosis Presenting As Primary Sjogren's Syndrome***. Israel Medical Association Journal. 2001; Vol. 3: 63-64.
51. Blinder D., Yahatom R. and Taicher S. ***Oral Manifestations Of Sarcoidosis***. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. 2000; Volume 85, Number 4; 458-461.
52. Castellanos Suárez José Luis. ***Medicina En Odontología***. Editorial Manual Moderno, 2da. Edición, 2002.
53. Marcoval J, Maña J. ***Specific (granulomatous) oral lesions of sarcoidosis: Report of two cases***. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2009; 217-220.



54. Tiemstra D. Jeffrey And Khatkhate N. ***Bell's Palsy: Diagnosis and Management.*** American Academy of Physicians. 2007; 76: 997-1002.
55. Sharma P., Mihailovic-Vucinic V. ***Atlas Of Sarcoidosis.*** Ed. Springer-Verlag. London 2005.
56. Surattanont F., Mandel L. and Wolinsky. ***Bilateral Parotid Swelling Caused By Sarcoidosis.*** J. Am. Dent. Assoc. 2002; 133; 738-741.
57. Sell, Stewart. ***Inmunología, Inmunopatología E Inmunidad.*** 2ª. Edición. México. Harla. 1981.
58. Pérez Tamayo. ***Principios De Patología.*** 4ª. Edición. México. Panamericana. 2007.
59. Eder, M. y Gedik, P. ***Manual De Patología General Y Anatomía Patológica.*** 2ª. Edición. España. Científico-medica. 1979.
60. Mainieri H. Jose, Monge B. Cecilia, Sánchez R. Adriana. ***Sarcoidosis. Experiencia Con 15 Casos En El Hospital Calderón Guardia.*** Acta Medica Costarricense. 2002; Vol.44 no. 002; 82-86
61. Bayley, T.J. y Leisner S.J. ***Enfermedades Sistémicas En Odontología.*** México. Científica PLM. 1990.
62. MacFarlane JT. ***Prognosis In Sarcoidosis.*** Br. Med. J. 1984; 288:1557-1558.
63. Grutters And Bosch. ***Corticosteroid Treatment In Sarcoidosis.*** European Respiratory Journal 2006; 28: 627-636.
64. Bhaskar, S.N. ***Synopsis Of Oral Patology.*** 7th Edition. U.S.A. Mosby. 1990.
65. Judson, Baughman, Costabel U., Flavin S., Kavuru, M., Drente and the Centocor T48 Sarcoidosis investigators. ***Efficacy Of Infliximab In Extrapulmonary Sarcoidosis: Results From A Randomised Trial.*** European Respiratory Journal. 2008; 31: 1189-1196.
66. Smith, Li y Thier, ***Fisiopatología: Principios Biológicos De La Enfermedad.*** 2ª. Edición. Argentina. Panamericana. 1988.
67. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera Chile. ***Patología.***
<http://www.med.ufro.cl/Recursos/Patologia/CursoPatologiaGeneral/Patologia2001/Cd/cd12j.htm>
Consultado en Internet el 01 de abril de 2010, a las 13:00 h.