

Sarcoidosis sistémica: un reto diagnóstico en pediatría. Reporte de un caso

Systemic sarcoidosis: a diagnostic challenge in pediatrics. Case report

Prof. Dr. Tomás Díaz Angarita^a, Dr. William Morales Camacho^b, Dra. Laura Lozano Neira^c,
Dra. Jessica Plata Ortiz^b y Dra. Linda Zárate Taborda^c

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria granulomatosa de etiología desconocida, evidenciada con mayor frecuencia en adultos jóvenes, que puede comprometer diversos órganos, principalmente, el pulmón, los ganglios linfáticos, los ojos y la piel. La presencia de dicha enfermedad en la población pediátrica es poco frecuente y su denominación en pediatría se realiza basada en la edad y las manifestaciones clínicas del paciente.

El objetivo del siguiente reporte es presentar un caso de sarcoidosis sistémica en un paciente adolescente sin compromiso pulmonar, con manifestaciones extrapulmonares graves.

Se trata de un paciente de 15 años, quien debutó con síntomas inespecíficos (emesis, pérdida de peso). Estudios radiológicos, sin compromiso pulmonar aparente; sin embargo, con presencia de hallazgos sugestivos de histiocitosis de células de Langerhans. Se realizó un estudio histopatológico de componente óseo y linfático, cuyo resultado evidenció la presencia de una enfermedad granulomatosa crónica no necrotizante tipo sarcoidosis.

La sarcoidosis infantil es una entidad rara y difícil de diagnosticar, dada, principalmente, la ausencia de biomarcadores específicos para su diagnóstico.

Palabras clave: sarcoidosis, enfermedad pulmonar, niño, diagnóstico.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a granulomatous inflammatory disease of unknown etiology, evidenced most often in young adults, which can compromise several organs, mainly lung, lymph nodes, eyes and skin. The presence of the disease in pediatric population is rare. Denomination in pediatrics is made based on age and clinical manifestations of the patient.

The aim of this report is to present a case of systemic sarcoidosis in a pediatric patient without lung involvement with severe extrapulmonary manifestations.

Fifteen year old patient who debuted with nonspecific symptoms (emesis, weight loss). Radiographic studies without lung involvement but with findings suggestive of Langerhans cell histiocytosis; however, histopathological report (bone and lymph) showed the presence of chronic granulomatous non-necrotizing disease, sarcoidosis type.

Childhood sarcoidosis is a rare and difficult entity to diagnose, mainly by the lack of specific biomarkers for diagnosis.

Key words: sarcoidosis, pulmonary disease, child, diagnosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e323>

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica multisistémica de etiología desconocida, que afecta, principalmente, a adultos jóvenes.¹ Su presencia en la población pediátrica es infrecuente (< 3% de los casos).² El carácter multisistémico de dicha enfermedad hace que cualquier órgano pueda verse afectado; sin embargo, el pulmón, los ganglios linfáticos, los ojos y la piel son los más frecuentemente comprometidos.³ Se han descrito dos tipos de patrones en función de la edad y las manifestaciones clínicas en pediatría. Los niños de menor edad (< 5 años) tienden a presentar una tríada clásica (uveítis, artritis y manifestaciones cutáneas) sin compromiso pulmonar asociado. Por su parte, los niños mayores presentan un patrón más similar al del adulto, con compromiso pulmonar, linfático y ocular.^{4,5} El reconocimiento de la sarcoidosis infantil requiere la suma de diversos aspectos en el abordaje del paciente, tales como manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos, pruebas bioquímicas y hallazgos histopatológicos. Estos últimos constituyen el *gold standard* para su diagnóstico, con la exclusión previa de otras entidades capaces de generar inflamación granulomatosa.^{6,7} Es por esto por lo que el diagnóstico en pediatría de dicha enfermedad continúa siendo difícil.²

Presentamos un caso infrecuente de sarcoidosis en un adolescente, quien presentó compromiso de órganos frecuentemente descritos. Sin embargo, no se evidenció el compromiso pulmonar

- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.
- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga - UNAB, Bucaramanga, Colombia.
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Dr. William Morales Camacho: wmorales31@unab.edu.co

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-11-2015

Aceptado: 4-4-2016

característico en dicho grupo etario tal y como se ha reportado en la literatura previamente.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 15 años de edad sin antecedentes de importancia, quien consultó al Servicio de Urgencias de una institución de tercer nivel en la ciudad de Bogotá (Colombia), con un cuadro clínico de 20 días de evolución caracterizado por episodios eméticos (4-5 veces/día), asociado a pérdida de peso (aproximadamente, 5 kilogramos), astenia, adinamia, sudoración nocturna, cefalea intermitente especialmente en región frontal. En las últimas 24 horas antes del ingreso, comenzó con episodios eméticos que se acompañaban de hematemesis, con presencia de dolor abdominal tipo cólico en el epigastrio, no irradiado, con intensidad 6/10 en la escala análoga de dolor y fiebre (38,2 °C). Al momento del examen físico, se encontró un paciente en buenas condiciones generales, hidratado, afebril, con presencia de adenopatías cervicales e inguinales. El resto del examen físico estaba dentro de los límites normales. Se ingresó a observación para vigilar la tolerancia de la vía oral y realizar estudios complementarios. Hemograma de ingreso sin alteraciones, función hepática y renal normal, perfil infeccioso negativo (Tabla 1), radiografía de tórax sin masas mediastinales ni otras alteraciones (Figura 1). Se realizó una endoscopia de las

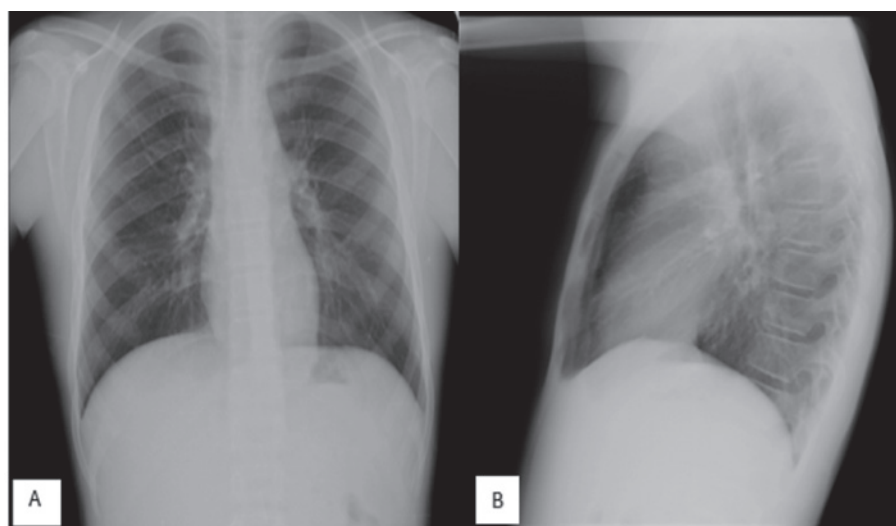
TABLA 1. Análisis de laboratorio

| Laboratorio | Resultado | Valor referencia |
|-------------------|-------------|----------------------------|
| Leucocitos | 6340 | 5000-10100/mm ³ |
| Neutrófilos | 3800 | 1400-6500/mm ³ |
| Eosinófilos | 100 | 0-800/mm ³ |
| Hemoglobina | 12,20 | 12-18 g/dl |
| Plaquetas | 293 000 | 150 000-450 000 k/uL |
| Sodio | 137 | 135-150 mEq/L |
| Potasio | 4,36 | 3,5-5,0 mEq/L |
| Glicemia | 92 | 70-110 mg/dl |
| ALT | 17,2 | 0-55 U/L |
| AST | 28,1 | 0-40 U/L |
| BUN | 19,2 | 4,7-23 mg/dl |
| Creatinina | 0,84 | 0,57-1,25 mg/dl |
| VSG | 12** | 0-10 mm/hora |
| Calcio iónico | 1540** | 1120-1320 mmol/L |
| CMV IgM | Negativo | Negativo |
| Epstein-Barr IgM | Negativo | Negativo |
| Epstein-Barr IgG | Negativo | Negativo |
| VDRL | No reactiva | No reactiva |
| VIH | No reactivo | No reactivo |
| LDH | 130 | 90-190 U/L |
| Densidad urinaria | 1015 | 1005-1030 |
| Glucosa en orina | Negativa | Negativa |
| Inmunoglobulina A | 1,5 | 0,57-3 g/L |
| Inmunoglobulina M | 1,5 | 0,23-2,81 g/L |

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico; VSG: velocidad de sedimentación globular; CMV: citomegalovirus; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; LDH: lactato deshidrogenasa.

** Resultados de laboratorio alterados con respecto a los valores de referencia.

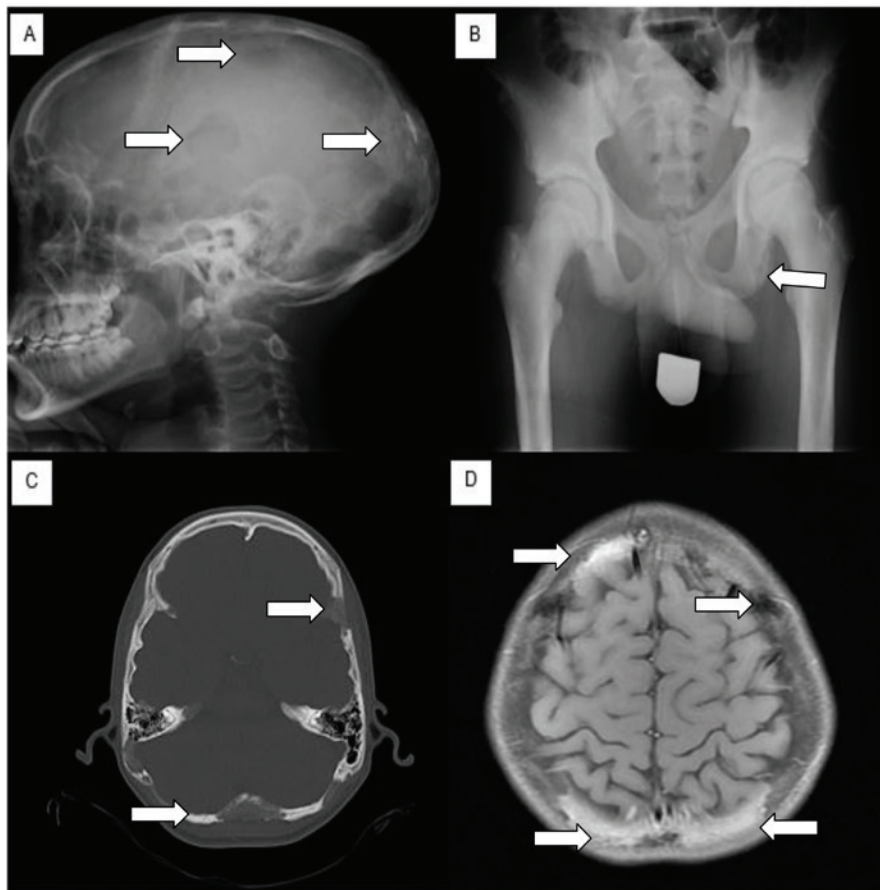
FIGURA 1. (A) Radiografía de tórax, proyección anteroposterior: Se evidencia una aceptable transparencia de los campos pulmonares derecho e izquierdo, sin hallazgos que sugieran compromiso a nivel pulmonar; silueta cardíaca dentro de los límites normales; no se observa compromiso en las estructuras óseas. (B) Radiografía de tórax, proyección lateral: No se observan signos de patología pulmonar. Imagen dentro de los límites normales.



vías digestivas altas en el contexto del paciente con hematemesis. Estudio endoscópico con evidencia de úlcera en la cisura mayor sin sangrado activo. Durante la estancia hospitalaria, ante la persistencia de episodios eméticos, cefalea desde el ingreso y evolución tórpida, se consideró descartar una patología orgánica central, por lo que se realizó una tomografía axial computada (TAC) de cráneo, que evidenció múltiples lesiones de aspecto lítico en la calota y la base del cráneo. Evaluado por el Servicio de Oncología Pediátrica ante la sospecha de enfermedad neoplásica linfoproliferativa, dados los hallazgos clínicos y radiológicos del paciente, que fue, posteriormente, descartada mediante estudios radiográficos de extensión (serie ósea, gammagrafía y resonancia magnética

nuclear –RMN– cerebral). La serie ósea evidenció compromiso osteolítico en la bóveda y la base de cráneo, rama isquiopúbica izquierda y tercio proximal del fémur derecho compatibles con histiocitosis de células de Langerhans (Figura 2). La RMN descartó el compromiso del parénquima cerebral. Gammagrafía ósea con evidencia de compromiso focalizado en el cráneo, la columna y el fémur de forma bilateral. Fue necesaria la realización de una biopsia de ganglio cervical y lesión en el cráneo, respectivamente, para determinar hallazgos histopatológicos y realizar una categorización meticulosa de cada una de las lesiones, debido a que existía cierto escepticismo con respecto a la histiocitosis de Langerhans como única etiología del cuadro clínico del paciente. Estudio histopatológico de ambas

FIGURA 2. (A) Proyección lateral de cráneo con evidencia de múltiples lesiones líticas de diverso tamaño en los huesos frontal, parietal y occipital de contornos relativamente bien definidos. (B) Presencia de lesiones líticas que comprometen la rama isquiopúbica izquierda y el tercio proximal de la diáfisis femoral en el lado derecho. **Tomografía de cráneo.** (C, D) Evidencia de múltiples imágenes hipodensas de aspecto lítico que comprometen la calota y la base del cráneo; por sus características, obligan a descartar lesiones infiltrativas tumorales metastásicas. Densidad normal del parénquima nervioso supra- e infratentorial.



piezas quirúrgicas con reporte de enfermedad granulomatosa crónica no necrotizante tipo sarcoidosis (Figura 3). Una vez realizado dicho diagnóstico, fue evaluado por Oftalmología para determinar el compromiso y la gravedad a nivel ocular. Se encontraron hallazgos compatibles con uveítis anterior en el contexto del paciente con sarcoidosis. Se inició el manejo con corticoide (prednisolona: 2 mg/kg/día), con buena evolución clínica. Se decidió dar el egreso médico luego de 1 mes de estancia hospitalaria para continuar el seguimiento ambulatorio por el Servicio de Reumatología. Evolución ambulatoria satisfactoria secundaria a la terapia con glucocorticoides. Sin presencia de recaída luego de 12 meses de seguimiento clínico.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso clínico de un adolescente, quien debutó con síntomas inespecíficos constitucionales. Durante la evolución clínica y sobre la base de hallazgos radiográficos, se consideró un cuadro de histiocitosis de células de Langerhans. Sin embargo, el reporte histopatológico realizado a nivel óseo y linfático evidenció la presencia de una enfermedad

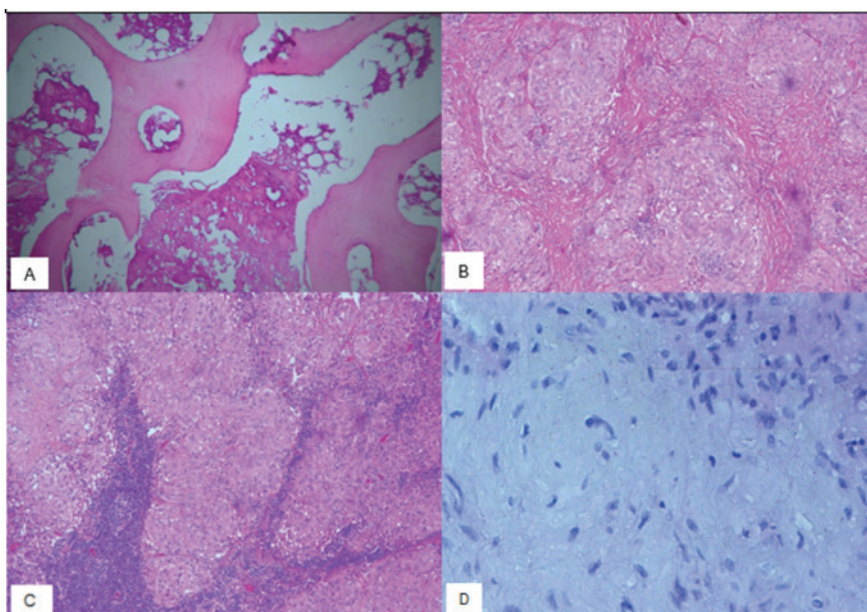
granulomatosa crónica no necrotizante tipo sarcoidosis, con compromiso ocular asociado. Se inició el manejo médico con corticoides, y presentó una adecuada respuesta clínica y evolución satisfactoria durante el seguimiento.

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria granulomatosa multisistémica rara y difícil de diagnosticar en la población infantil, tanto por la ausencia de pruebas o biomarcadores específicos para su diagnóstico como por el cuadro clínico tan inespecífico que expresan la mayoría de los pacientes pediátricos.^{2,3} La incidencia de la sarcoidosis varía entre 0,06 y 1,02 casos por cada 100 000 niños menores y mayores de cinco años, respectivamente. Sin embargo, estos datos son tomados de estudios europeos,⁸ ya que, en la actualidad, no existen datos epidemiológicos en la población latinoamericana.

En nuestro paciente en particular, se puede evidenciar lo inespecífico del cuadro clínico, dado por la presencia de episodios eméticos, pérdida de peso, astenia, adinamia, aspecto que, en un principio, dificultó el reconocimiento de esta enfermedad.

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis depende, en gran medida, de las manifestaciones

FIGURA 3. Histopatología (hueso y ganglio linfático). **Biopsia de hueso.** (A) Médula ósea con múltiples granulomas constituidos por histiocitos epitelioides sin necrosis central, algunos con moderada hialinización. No se observan microorganismos ni hallazgos histopatológicos de malignidad. **Biopsia de ganglio linfático.** (B, C) Pérdida de la arquitectura con presencia de granulomas desnudos conformados por histiocitos sin necrosis central, con extensa hialinización. No se observa malignidad en este material. (D) Coloración de Ziehl-Neelsen: negativa para bacilos ácido alcohol resistentes.



clínicas observadas en el paciente, por lo que se debe distinguir de entidades como la artritis idiopática juvenil sistémica² en los casos de sintomatología articular asociada, al igual que infecciones por micobacterias, hongos y enfermedades hematológicas en pacientes que presentan un compromiso pulmonar adicional.¹

El abordaje diagnóstico de la sarcoidosis se fundamenta en una serie de hallazgos clínicos, radiográficos, bioquímicos e histopatológicos.⁶ La presencia de un granuloma no necrotizante de células epitelioides en el estudio histopatológico es la principal característica para confirmar el diagnóstico,¹ con la exclusión previa de otras causas de inflamación granulomatosa. Una vez realizado dicho diagnóstico, se debe buscar un compromiso corporal más extenso, mediante la evaluación de órganos frecuentemente afectados descritos en la literatura.²

En nuestro caso clínico, se observa la presencia de un componente multisistémico, dada la afección a nivel linfático periférico, óseo y ocular; no obstante, lo llamativo en nuestro paciente es la ausencia del compromiso a nivel pulmonar, que, según reporta la literatura, es uno de los principales órganos afectados en los pacientes pediátricos mayores (> 90% de los casos),^{1,4,5,9} ya que estos desarrollan un patrón típico similar al observado en el adulto.³

Con respecto a la frecuencia del compromiso multisistémico evidenciado en nuestro paciente, podemos observar que el componente linfático periférico se encuentra involucrado en un 5%-30% de los pacientes con sarcoidosis.⁹ Por su parte, la afectación ósea suele verse en un 3%-13% de los casos,⁹ y el componente ocular representa un 25%-50% de ellos.^{2,6}

Como ya hemos mencionado, no existen pruebas específicas para el diagnóstico de la sarcoidosis. Dentro de las anomalías en las pruebas de laboratorio, es habitual encontrar anemia, leucopenia, eosinofilia, eritrosedimentación elevada e hipercalcemia.^{1,10} Estas dos últimas fueron las únicas evidenciadas en nuestro caso. También podemos observar, hasta en un 80% de los casos en pediatría, un aumento en los niveles de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).¹⁰ Si bien los niveles de esta enzima podrían ser útiles para determinar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento,¹⁰ no son lo suficientemente sensibles y/o específicos para el diagnóstico de sarcoidosis, ya que muchos otros trastornos pueden asociarse con una mayor actividad de la ECA.¹⁰

Con respecto al tratamiento, los corticoides continúan siendo el pilar del manejo médico. Estos se encuentran indicados tanto en enfermedad multisistémica como en casos de afectación grave de un órgano en particular.^{4,11} Se ha documentado que el inicio temprano con bolos de glucocorticoides genera un menor requerimiento de fármacos inmunosupresores (metotrexato) durante el seguimiento^{11,12} y, adicionalmente, se sugiere la importancia de dicha terapia en la prevención de recaídas o el empeoramiento de la enfermedad a largo plazo.¹¹

Nuestro paciente presentó una adecuada evolución clínica y ambulatoria secundaria a la implementación de la terapia temprana con corticoesteroides. Pese a ser una enfermedad bastante compleja, la mortalidad en pacientes con sarcoidosis es reducida (< 5%), generalmente, debido a un grave compromiso pulmonar (fibrosis pulmonar) o al deterioro a nivel cardíaco o neurológico.¹³ ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Infantil de San José (HISJ) por el asesoramiento académico prestado durante la realización de este trabajo y, en especial, al Servicio de Radiología y Patología por su colaboración en la obtención de las imágenes del caso clínico.

REFERENCIAS

- Gokdemir Y, Ersu R, Karadag B, Karakoc F, et al. Sarcoidosis infantil. Un caso clínico infrecuente. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(5):441-5.
- Deverrière G, Flamans-Klein A, Firmin D, Azouzi O, et al. Sarcoïdose à début précoce, difficultés diagnostiques en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2012;19(7):707-10.
- Valdés P, Ceres L, Alonso I, Moreno E. Sarcoidosis como causa infrecuente de patología articular en la edad pediátrica. *Radiología* 2006;48(1):37-40.
- Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:16.
- Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(6):774-802.
- El Hansali Z, Oukabli M, Laktaoui A, Kriet M, et al. La sarcoïdose chez l'enfant: manifestations ophtalmologiques et difficultés diagnostiques à propos de deux cas. *J Fr Ophthalmol* 2012;35(4):290.e1-5.
- Banks GC, Kirse DJ, Anthony E, Bergman S, et al. Bilateral parotitis as the initial presentation of childhood sarcoidosis. *Am J Otolaryngol* 2013;34(2):142-4.
- Hoffman AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004;93(1):30-6.
- Judson MA, Morgenthau AS, Baughman RP. Sarcoidosis. En: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, et al, eds. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. Págs.1188-206.

10. Saussez S, Mahillon V, Haller A, Levy J, et al. Clinically unsuspected tonsillar sarcoidosis in child revealed by routine histologic examination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70(1):155-8.
11. Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, Epaud R, et al. Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. *Thorax* 2015;70(6):537-42.
12. Al-Mayouf SM, Al-Sonbul A, Al Jumaah S, Al-Hemidan A. Sarcoidosis: a delayed or missed diagnosis in children. *Ann Saudi Med* 2006;26(3):220-3.
13. Miller AK, Khademian Z, Pearl PL. Uveitis and white matter abnormalities in pediatric sarcoidosis. *Arch Neurol* 2010;67(7):890-1.