

Sarcoidosis pediátrica

M.^a Isabel González Fernández

Unidad de Reumatología Pediátrica. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

González Fernández MI. Sarcoidosis pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2020;2:401-412.



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

RESUMEN

La sarcoidosis pediátrica incluye un espectro de patologías inflamatorias granulomatosas de la infancia caracterizadas por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes.

El síndrome de Blau (SB) es una enfermedad autoinflamatoria de herencia autosómica dominante causada por mutaciones de ganancia de función en el gen *NOD2*. Desde el punto de vista clínico, presenta un debut temprano y se caracteriza por la tríada artritis, dermatitis y uveítis granulomatosas; aunque se ha ido describiendo un fenotipo más amplio. La uveítis presenta evolución potencial a panuveítis grave con coroiditis multifocal y se asocia a alto riesgo de morbilidad visual.

La sarcoidosis pediátrica tipo adulto tiende a agruparse en la adolescencia temprana. Se caracteriza por afectación multisistémica con frecuente participación pulmonar y adenopatías, además de síntomas constitucionales.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta infecciones crónicas, inmunodeficiencias primarias y otras enfermedades inflamatorias sistémicas.

En la actualidad, existe escasa evidencia en cuanto al tratamiento óptimo de la sarcoidosis pediátrica. Se utilizan corticoides, inmunosupresores y fármacos biológicos (anti-TNF, anti-IL-1).

En el SB, la afectación ocular puede ser de difícil control y causar pérdida visual. Pueden aparecer deformidades articulares, principalmente camptodactilia. El pronóstico de la sarcoidosis pediátrica tipo adulto es variable, describiéndose recuperación completa en el 45-78% de los casos.

Palabras clave: sarcoidosis pediátrica; síndrome de Blau; granulomas; *NOD2*.

Paediatric sarcoidosis

ABSTRACT

Paediatric sarcoidosis comprises a spectrum of paediatric granulomatous inflammatory diseases characterized by the presence of noncaseating granulomas.

Blau syndrome is an autosomal dominant autoinflammatory disorder caused by gain-of-function mutations in the *NOD2* gene. Phenotypically, it has onset in early childhood and is characterized by the triad of granulomatous arthritis, dermatitis and uveitis; although the literature has been describing an expanded phenotype. Uveitis may progress to severe panuveitis with multifocal choroiditis and carries a high risk of visual morbidity.

Paediatric-onset adult-type sarcoidosis tends to cluster in early adolescence. It is characterized by systemic features with frequent pulmonary and lymph node involvement.

The differential diagnosis includes chronic infections, primary immunodeficiencies and other systemic inflammatory disorders.

At present, there is little evidence on the most appropriate treatment for paediatric sarcoidosis. Corticosteroids, immunosuppressive agents and biologic drugs (TNF-antagonists, IL-1 blockers) are used.

Ocular manifestations can be difficult to control in Blau syndrome and cause visual impairment. Articular deformities may occur, mainly camptodactyly. The prognosis of paediatric-onset adult-type sarcoidosis is variable, with a full recovery described in 45-78% of patients.

Key words: paediatric sarcoidosis; Blau syndrome; granuloma; *NOD2*.

1. INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis pediátrica incluye un espectro de patologías inflamatorias granulomatosas de la infancia caracterizadas por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes en diferentes órganos y tejidos.

El síndrome de Blau (SB) y la sarcoidosis de inicio precoz son respectivamente las formas familiar y esporádica de una misma enfermedad autoinflamatoria granulomatosa que resulta de mu-

taciones en o cerca del dominio central NOD/NACHT del receptor *nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2)*. Clínicamente presenta un debut temprano (generalmente por debajo de los 4 años) y se caracteriza por la tríada dermatitis, artritis y uveitis; aunque se ha documentado afectación sistémica con fiebre, adenopatías e infiltración visceral granulomatosa.

El SB fue descrito en 1985 por E. Blau y D. Jabs como una enfermedad inflamatoria granulomatosa familiar con herencia autosómica do-

minante. Inicialmente fue descrita como una entidad clínica independiente de la sarcoidosis de inicio precoz, a pesar de las semejanzas entre ambas. En el año 2005 se estableció que la base genética de estas dos patologías es la misma, proponiéndose unificarlas bajo el nombre de Artritis Granulomatosas Pediátricas. No obstante, este término no se ha afianzado ya que no representa la naturaleza sistémica de la enfermedad^{1,2}. Actualmente, se utiliza SB para referirse tanto a la forma familiar como a la esporádica.

La sarcoidosis pediátrica sin mutación en *NOD2* constituye un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias granulomatosas. Dentro de este grupo, Wouters *et al.* identificaron una entidad distinta, paniculitis de inicio infantil con uveítis y granulomatosis sistémica³.

En la edad pediátrica, también se describe sarcoidosis tipo adulto, cuya incidencia tiende a agruparse en la adolescencia temprana. Se caracteriza principalmente por manifestaciones sistémicas con afectación pulmonar y adenopatías¹.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos datos sobre la epidemiología de la sarcoidosis pediátrica.

Se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia. El registro danés⁴, que incluyó 48 niños, estimó una incidencia de 0,29 por 100 000 personas por año, en menores de 16 años. La serie francesa⁵ estima una incidencia de 0,4-0,8 por 100 000 niños. Excluyendo el SB, la incidencia parece aumentar con la edad, desde 0,06 por 100 000 niños por año, en menores de 5 años, a de 1,02 por 100 000 pacientes por año, en niños de entre 14 y 15 años; según estima la serie danesa⁴.

No hay un claro predominio de género⁴⁻⁷.

En la mayoría de los casos con la tríada clásica, el inicio de la enfermedad es antes de los 4 años. La sarcoidosis tipo adulto tiende a agruparse al inicio de la adolescencia.

3. ETIOPATOGENIA

El SB está causado por mutaciones heredadas o *de novo* en el gen *NOD2*, localizado en 16q12, también conocido como *caspase activation recruitment domain 15* (*CARD15*). La herencia es autosómica dominante.

3.1. Proteína NOD2

El gen *NOD2* codifica una proteína citosólica de 1040 aminoácidos, perteneciente a la familia de los receptores *Nod-like* (NLR) del sistema inmune innato. *NOD2* se expresa en monocitos, macrófagos, granulocitos, células dendríticas y en las células de Paneth del intestino, donde actúan como receptores de ligandos bacterianos en condiciones fisiológicas. Esta proteína está compuesta por tres dominios funcionales principales:

- Dos dominios en la región N-terminal, activadores de caspasa (CARDs).
- Un dominio central, de unión a nucleótido y oligomerización (NOD/NACHT), con actividad ATPasa. Media la propia oligomerización de las proteínas *NOD2* y la activación de moléculas efectoras de la vía descendente.
- Una región C-terminal en la que existe repetición de dominios ricos en leucina (LRRs), estructuralmente relacionada con las regio-

nes LRR de los receptores Toll-like. Reconoce y se une a muramil-dipéptido (MDP), un componente del peptidoglicano de las paredes celulares de bacterias, tanto Gram positivas como Gram negativas.

Tras el reconocimiento de MDP, *NOD2* se despliega y oligomeriza mediante el dominio NOD. Esto es seguido del reclutamiento de la cinasa RIP2 mediante interacción CARD-CARD. A partir de aquí, se produce una reacción en cadena de diferentes cinasas, que permite la activación de las vías del factor nuclear kB (NF-kB), lo que da lugar a la producción de citoquinas inflamatorias. *RIP2* también induce la activación de la cinasa MAP, que está implicada en el control de la proliferación y diferenciación celular^{1,2,8}.

Además, se ha implicado a *NOD2* en la respuesta antiviral, tras reconocimiento de RNA de cadena simple⁸.

También se ha sugerido que *NOD2* participa en el proceso de autofagia^{1,8}.

3.2. Genética

En los últimos años, el número de mutaciones descritas como asociadas a SB ha ido creciendo. La mayoría de ellas se encuentran en el dominio NOD/NATCH de la proteína *NOD2* o cerca de él. Las mutaciones más frecuentemente observadas son sustituciones *missense* en el exón 4 y que principalmente afectan al residuo de arginina en la posición 334 (R334W y R334Q)⁸.

Se ha descrito un caso de mosaicismo somático identificado en una paciente de 17 años y fenotipo de SB con la triada clásica, pero con afectación articular oligoarticular seronegati-

va, exclusivamente de grandes articulaciones, sin tenosinovitis ni deformidad articular. Se detectó la mutación R334Q en el gen *NOD2* en muestras de tejidos hematológicos y no hematológicos, con frecuencias variables dependiendo del origen de las células⁹.

No se conocen bien las consecuencias de las mutaciones de *NOD2* en las vías descendentes y su relación con las manifestaciones clínicas del SB. Se describen como mutaciones de ganancia de función, acorde a la herencia autosómica dominante de la enfermedad. A partir de estudios de transfección, se ha propuesto que las mutaciones *NOD2* causan la activación constitutiva de NF-kB¹.

3.3. Granulomas

En la anatomía patológica, el dato distintivo de la sarcoidosis es la presencia de granulomas epiteloides no caseificantes. Los granulomas del SB se describen como policíclicos con coronas linfocitarias densas. Los estudios de inmunohistoquímica muestran predominio de macrófagos CD68+ y linfocitos CD4+, así como expresión abundante de citoquinas inflamatorias. Se refiere una expresión importante de interferón (IFN)- γ , en concordancia con la relevancia de los linfocitos *T-helper* (Th)1 en la inflamación granulomatosa. Esto se asocia con una expresión muy alta de interleuquina (IL)-6 e IL-17, además de un aumento de expresión de factor de necrosis tumoral (TNF)- α , factor de crecimiento transformante (TGF)- β y del receptor de IL-23. Estos hallazgos sugieren la activación del eje de linfocitos Th17 en los granulomas del SB^{1,2}.

También se describe la implicación de las células Th1 y Th17 en la patogenia de la sarcoidosis tipo adulto¹⁰.

Queda pendiente de esclarecerse la relación entre el efecto de las mutaciones *NOD2* en las vías de inflamación y apoptosis, y la formación y persistencia de granulomas.

4. CLÍNICA

4.1. Síndrome de Blau

EL SB presenta un debut temprano, habitualmente por debajo de los 4 años, y se caracteriza por la tríada dermatitis, artritis y uveítis granulomatosas. Sin embargo, en los últimos años, se ha ido describiendo un cuadro clínico más variado con otras manifestaciones.

4.1.1. Dermatitis

El exantema suele ser el primer síntoma en aparecer, habitualmente en el primer año de vida. En los datos publicados de la cohorte internacional prospectiva de SB¹¹ la mediana de edad de presentación de afectación cutánea fue 1,1 años. Sin embargo, en el momento en el que el paciente consulta, lo que puede quedar es un exantema residual levemente escamoso, o simplemente el antecedente de dicha manifestación cutánea.

Suele presentarse como un exantema eritematoso máculo-micropapular finamente descamativo. En cuanto a la localización, se inicia en el tronco, principalmente a nivel dorsal, y se extiende a cara y extremidades. Al inicio puede diagnosticarse erróneamente de dermatitis atópica. El SB debe considerarse también en el diagnóstico diferencial de la dermatitis neonatal. Más tarde, el exantema pasa a ser de color bronceado y puede presentar una apariencia descamativa “sucia”. En la adolescencia, pre-

domina la descamación, y puede simular una ictiosis vulgar^{1,2}.

En la cohorte internacional prospectiva¹¹, la segunda manifestación cutánea más frecuente fue el eritema nodoso, en 4 pacientes. Un paciente presentó vasculitis leucocitoclástica.

En la biopsia cutánea es característico encontrar un infiltrado inflamatorio granulomatoso no caseificante localizado en la dermis. En el registro internacional de SB, la piel ofreció la mayor rentabilidad diagnóstica en comparación con la sinovial, con histología confirmatoria en más del 90% de los pacientes finalmente diagnosticados de SB².

4.1.2. Afectación articular

En los datos publicados de la cohorte internacional prospectiva de SB¹¹ se documenta afectación articular en el 97% de los casos, siendo la mediana de edad al inicio 2 años.

Se manifiesta como poliartrosis crónica simétrica que afecta a grandes y pequeñas articulaciones, acompañada de intensa tenosinovitis. Un rasgo característico, tanto de la sinovitis como de la tenosinovitis, es la exuberancia de la tumefacción, que puede adquirir un aspecto abultado en el dorso del carpo y del tarso.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas en la cohorte internacional prospectiva¹¹ fueron muñecas (87%), rodillas (73%), tobillos (63%) y articulaciones interfalángicas proximales (IFP) de las manos (53%). En esta cohorte, un tercio de los pacientes presentó afectación de articulaciones metacarpofalángicas (MCF) o codos. Articulaciones poco frecuentes al inicio fueron caderas, columna y articulaciones temporomandibulares (ATM).

A pesar de la cronicidad de esta artritis exuberante, no suele describirse destrucción articular y el rango de movilidad articular está relativamente bien preservado, especialmente en grandes articulaciones. Sin embargo, las IFP a menudo desarrollan contractura en flexión, identificada como camptodactilia, relativamente pronto en el curso de la enfermedad¹¹.

4.1.3. Uveítis

Se presenta como iridociclitis granulomatosa crónica con uveítis posterior en muchos pacientes. Presenta evolución potencial a panuveítis grave con coroiditis multifocal y se asocia a alto riesgo de morbilidad visual. Habitualmente es bilateral.

Se han publicado recientemente resultados preliminares de la cohorte internacional prospectiva (49 pacientes), incluyendo datos basales y de seguimiento a 1, 2 y 3 años⁷. En la visita basal, con una mediana de edad de 12 años (1,7-55,6 años), 38 pacientes (77%) presentaron uveítis, el 97% bilateral. La mediana de edad al diagnóstico de la uveítis fue de 5 años (0,5-47,9 años), precedida de las manifestaciones cutáneas y articulares por una mediana de 3,7 y 3 años, respectivamente.

En esta serie se confirma la alta frecuencia de panuveítis en esta entidad (51% de los ojos afectados, en la visita basal), y cuya presencia se mostró asociada a mayor duración de la enfermedad en el análisis de regresión logística. En total, se afectó el segmento anterior en el 99% de los ojos, el segmento intermedio en el 65% y el posterior en el 56%.

En el fondo de ojo, los cambios más frecuentemente descritos fueron los característicos infil-

trados coriorretinianos multifocales en el 39% de los ojos. Las alteraciones más frecuentes en el nervio óptico fueron palidez del disco óptico (12%) y nódulos peripapilares (12%). Durante el seguimiento se encontró edema macular en el 8-16% de los ojos.

Las complicaciones en el segmento anterior también fueron frecuentes: queratopatía en banda (21%), sinequias posteriores (45%), cataratas (55%), aumento de la presión intraocular (25%) en la visita basal.

4.1.4. Otras manifestaciones

Se han descrito otras manifestaciones fuera de la tríada clásica en pacientes con SB, incluyendo síntomas sistémicos, como fiebre, y también afectación vascular y visceral (**Tabla 1**).

En los datos publicados de la cohorte prospectiva internacional¹¹ 16 de los 31 pacientes (52%) presentaron manifestaciones fuera de la tríada clásica, 14 de ellos desarrollaron la tríada clásica completa, uno solo afectación articular y otro solo afectación cutánea.

En el seguimiento del paciente con SB, se debe tener en cuenta que durante el curso de la enfermedad puede aparecer hipertensión arterial (16% en el estudio prospectivo internacional) que requiera tratamiento y afectación visceral, incluyendo nefritis con insuficiencia renal y neumonitis intersticial. Se ha descrito asociación con arteritis de grandes vasos.

4.2. Sarcoidosis tipo adulto

Se caracteriza por afectación multisistémica, con frecuente afectación pulmonar y adenopatías, así como síntomas constitucionales.

Tabla 1. Manifestaciones descritas en el síndrome de Blau fuera de la tríada clásica^{8,11}

Órgano/sistema	
Sistema retículo-endotelial	Linfadenopatías Esplenomegalia Hepatomegalia. Infiltración hepática granulomatosa
Piel	Eritema nodoso Vasculitis leucocitoclástica
Riñón	Nefritis granulomatosa glomerular e intersticial Insuficiencia renal Nefrocalcinosis
Sistema vascular	Hipertensión arterial Hipertensión pulmonar Vasculitis de grandes vasos
Pulmón	Enfermedad pulmonar intersticial Embolismo pulmonar
Corazón	Pericarditis Cardiomiopatía hipertrófica Insuficiencia cardíaca congestiva
Sistema nervioso	Neuropatía transitoria (parálisis facial) Mielitis transversa aguda*
Glándulas	Parotiditis granulomatosa, sialoadenitis
Intestino	Inflamación intestinal granulomatosa

*Un caso descrito, inducida por etanercept.

En las cohortes de sarcoidosis pediátrica⁴⁻⁶ publicadas se describe una alta frecuencia de sintomatología constitucional (66-98%), principalmente fiebre (38-48%), pero también astenia, pérdida de peso y malestar. Las manifestaciones más frecuentes son las relacionadas con la afectación pulmonar y mediastínica. Los síntomas de afectación pulmonar, cuando están presentes, son tos seca, disnea y ocasionalmente dolor torácico. Se describen, respec-

tivamente, en el 65%, 29% y 12% de los casos en la serie danesa⁴.

El hallazgo radiológico más frecuente son linfadenopatías hiliares bilaterales con o sin afectación parenquimatosa. Según la afectación radiológica, se describe^{4,5}:

- Estadio 0: radiografía normal.
- Estadio I: linfadenopatías hiliares bilaterales aisladas.
- Estadio II: linfadenopatías hiliares bilaterales con infiltrados pulmonares.
- Estadio III: infiltrados pulmonares sin linfadenopatías hiliares.
- Estadio IV: fibrosis.

Las manifestaciones extrapulmonares son muy frecuentes^{4,5}: hepatomegalia o esplenomegalia 50%, afectación ocular 29-39% (uveítis), linfadenopatías periféricas 29-39%, manifestaciones cutáneas 19-42% (más frecuentemente eritema nodoso), dolor o inflamación articular 15%. También se describe parotiditis e hipertrofia de glándulas salivares.

La sarcoidosis renal conlleva riesgo de disfunción renal y de alteraciones del metabolismo del calcio. En la anatomía patológica lo que más frecuentemente se observa es una nefritis intersticial granulomatosa.

La neurosarcoidosis es excepcional. En una revisión reciente sobre neurosarcoidosis pediátrica, Rao *et al.* encontraron como manifestaciones más frecuentes convulsiones (24,5%), neuropatía craneal (21%), disfunción hipotalámica (17%) y papiledema o neuritis óptica (15%).

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis se basa en la combinación de clínica compatible, evidencia histológica de granulomas no caseificantes y exclusión de otras enfermedades con cuadro histológico o clínico similar.

Se debe sospechar SB ante un paciente con la tríada característica, aunque teniendo en cuenta que los pacientes no inician la enfermedad con la tríada completa, y que pueden no presentarse todas las manifestaciones a lo largo del seguimiento.

5.1. Pruebas de laboratorio

Se puede encontrar aumento de la velocidad de sedimentación globular y reactantes de fase aguda, en relación con la actividad de la enfermedad. En el hemograma puede haber anemia inflamatoria. También puede aparecer hipergammaglobulinemia, pero con autoanticuerpos negativos.

El aumento de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) no es constante ni específico. Los niveles fisiológicos varían en función de la edad, con niveles más altos en población pediátrica¹.

La hipercalcemia y la hipercalcemia son consecuencia de la hiperproducción de la 25-OH-vitamina D-1-a-hidroxilasa (que convierte la 25-OH-vitamina D en 1,25-OH-vitamina D) por los macrófagos.

En un estudio reciente, Wang *et al.*¹² han identificado las proteínas S100A12 y S100A8/9 como biomarcadores de actividad articular en SB. S100A12 y S100A8/9 se asociaron con ar-

tritis activa en SB y sus niveles plasmáticos se correlacionaron positivamente con el número de articulaciones activas.

5.2. Pruebas de imagen

En la cohorte internacional prospectiva¹¹ se describen una serie de cambios displásicos en las radiografías de manos y muñecas que constituirían la mano típica del SB:

- Camptodactilia: contractura en flexión de articulaciones IFP. Previamente descrita en la literatura médica y observada en esta cohorte en el 59% de los niños y el 63% de los adultos.
- Displasia del carpo con “apiñamiento”. Observada en 68% de los niños y 88% de los adultos de la cohorte.
- Epífisis distal del radio bicóncava. Observada en 64% de los niños y 100% de los adultos de la cohorte.
- Alteración de la forma del cúbito distal. Observada en 32% de los niños y 81% de los adultos de la cohorte.
- Alteración de la forma del segundo metacarpiano, con diáfisis larga y fina. Observada en 32% de los niños y 63% de los adultos de la cohorte.

En cuanto a la sarcoidosis tipo adulto, la radiografía de tórax es útil para demostrar linfadenopatías hiliares con o sin afectación parenquimatosa. La tomografía computarizada de alta resolución es mejor para definir la extensión de la afectación parenquimatosa y para poner de manifiesto complicaciones secundarias.

5.3. Broncoscopia

El lavado broncoalveolar también puede aportar pruebas que apoyen el diagnóstico de sarcoidosis y ayudar a excluir otras causas. Típicamente demuestra aumento de linfocitos con aumento del cociente CD4/CD8.

Se puede realizar biopsia bronquial para la confirmación histológica del diagnóstico.

5.4. Anatomía patológica

El diagnóstico de sarcoidosis se confirma al demostrar los característicos granulomas no caseificantes, que pueden ser documentados en biopsias de los tejidos afectados. Se deben descartar otras causas de inflamación granulomatosa.

5.5. Estudio genético

En el paciente con sospecha clínica de SB, la detección de mutaciones en el gen *NOD2* asociadas a SB confirma el diagnóstico.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el estudio de un paciente con inflamación granulomatosa se deben descartar **infecciones crónicas**, especialmente por **micobacterias** y **hongos** (Tabla 2).

Varias **inmunodeficiencias primarias** pueden cursar con inflamación granulomatosa. Deben excluirse mediante estudio de poblaciones linfocitarias, niveles séricos de inmunoglobulinas y evaluación de la función fagocitaria.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias sistémicas como:

- **Enfermedad de Crohn.**
- **Vasculitis granulomatosas necrotizantes:** granulomatosis con poliangitis, granulomatosis eosinofílica con poliangitis y granulomatosis linfomatoide.

En el diagnóstico de SB, se deben tener en cuenta otras causas de poliartritis y uveítis en la edad

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la sarcoidosis pediátrica

Infecciones	Micobacterias Hongos (aspergilosis)	Inflamación granulomatosa
Inmunodeficiencias	Enfermedad granulomatosa crónica Inmunodeficiencia común variable	
Enfermedades inflamatorias sistémicas	Enfermedad de Crohn Vasculitis granulomatosas necrotizantes	
Neoplasias hematológicas	Linfoma	
Granulomas inducidos por fármacos		
Artritis idiopática juvenil		Poliartritis + uveítis
Enfermedad de Behçet		

pediátrica, fundamentalmente la **artritis idiopática juvenil** (AIJ) y la enfermedad de **Behçet**.

En cuanto a la AIJ, fundamentalmente se debe hacer diagnóstico diferencial con las formas poliarticular y sistémica. Sin embargo, la sinovitis en el SB es más exuberante que destructiva y la uveítis afecta con frecuencia tanto al segmento anterior como al posterior. En contraposición, la uveítis asociada a la AIJ suele ser anterior y, aunque las complicaciones no son infrecuentes, la función visual a largo plazo tiene mejor pronóstico.

Ante el diagnóstico de uveítis granulomatosa, deben descartarse otras causas de uveítis, principalmente infecciosas, como brucelosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, sífilis, toxocaríasis, y tuberculosis.

El exantema cutáneo de la tríada clásica puede confundirse con dermatitis atópica y con ictiosis vulgar.

7. TRATAMIENTO

7.1. Síndrome de Blau

Existe escasa evidencia que indique cuál es el tratamiento óptimo en el SB, en gran parte debido a la baja incidencia y a la heterogeneidad de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas y detener la progresión de la enfermedad.

Los corticoides a dosis bajas se utilizan como tratamiento coadyuvante, mientras que para tratar los brotes agudos pueden ser necesarios corticoides a dosis altas.

En algunos casos son útiles fármacos inmunosupresores, principalmente metotrexato (MTX) y azatioprina.

En relación a los fármacos biológicos, los anti-TNF- α (sobre todo los anticuerpos monoclonales adalimumab e infliximab) se han ido utilizando con frecuencia creciente, mostrando cierta eficacia^{8,13}.

En cuanto al bloqueo de IL-1, hay poca experiencia con anakinra y con resultados variables. Se ha publicado un caso de eficacia de canakinumab en uveítis refractaria^{1,8}.

7.2. Sarcoidosis tipo adulto

En la sarcoidosis tipo adulto, el tratamiento de primera línea son los corticoides, habitualmente orales (0,5-2 mg/kg/día), aunque en ocasiones se emplean pulsos intravenosos.

En caso de corticorresistencia o corticodependencia, se utilizan inmunosupresores como fármacos ahorradores de corticoides. El más empleado es el MTX, también se utilizan azatioprina, micofenolato e hidroxicloroquina. En casos graves, se puede considerar la ciclofosfamida.

Como tratamiento de tercera línea, se han empleado anti-TNF- α , predominantemente para tratar enfermedad extrapulmonar¹⁰.

8. PRONÓSTICO

8.1. Síndrome de Blau

En un porcentaje de pacientes con SB, la afectación articular y ocular se mantienen activas después de años.

La artritis suele ser no destructiva, especialmente durante los primeros años, pero durante la evolución de la enfermedad pueden aparecer deformidades. En el estudio prospectivo internacional¹¹ el 53% presentaron deformidades, siendo la camptodactilia la más frecuente.

La afectación ocular puede ser difícil de controlar y causar pérdida visual. En el estudio prospectivo internacional⁷, se describe alta frecuencia de complicaciones y discapacidad visual (criterios de la Organización Mundial de la Salud) moderada en el 21% en la visita basal, con tendencia a mayor pérdida visual a lo largo de los 3 años de seguimiento. En el análisis realizado por los autores, no encontraron disminución significativa de la actividad inflamatoria en las visitas anuales, a pesar de que todos los pacientes recibían tratamiento tópico y sistémico.

En cuanto a la capacidad funcional, valorada mediante Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) y HAQ, en el estudio internacional prospectivo¹¹ se describe alteración leve en un tercio de los casos y alteración moderada o grave en algo menos de un tercio.

8.2. Sarcoidosis tipo adulto

El pronóstico es variable. En el estudio danés¹⁴ se describe recuperación completa en el 78% de los casos y recuperación con secuelas en el 4%. Se describe enfermedad crónica activa con daño de algún órgano (pulmón, ojo, sistema nervioso central o riñón) en el 11%. La afectación del sistema nervioso central se asoció con peor pronóstico.

En la serie francesa⁵ se describe recuperación completa en el 45%, estabilidad con tratamiento

en el 14% y recaídas en el 41%, principalmente extratorácicas. En esta serie encuentran asociación entre extensión sistémica de la enfermedad (número de órganos afectados) con recaída.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosé CD, Wouters C. Pediatric Sarcoidosis. En: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of pediatric rheumatology. 7.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 517-25.
2. Wouters CH, Maes A, Foley KP, Bertin J, Rose CD. Blau Syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:33.
3. Wouters CH, Martin TM, Stichweh D, Punaro M, Doyle TM, Lewis JA, *et al*. Infantile onset panniculitis with uveitis and systemic granulomatosis: a new clinicopathologic entity. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):707-9.
4. Hoffmann A, Milman N, Byg K. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr*. 2004;93:30-6.
5. Nathan N, Marcelo P, Houdouin V, Epaud R, Blic J, Valeyre D, *et al*. Lung sarcoidosis in children: update on disease expression and management. *Thorax*. 2015;70:537-42.
6. Gedalia A, Khan TA, Shetty AK, Dimitriadis VR, Espinoza LR. Childhood sarcoidosis: Louisiana experience. *Clin Rheumatol*. 2016;35(7):1879-84.
7. Sarens IL, Casteels I, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, Chédeville G, *et al*. Blau Syndrome-Associated Uveitis: Preliminary Results From an International Prospective Interventional Case Series. *Am J Ophthalmol*. 2018;187:158-66.

8. Caso F, Costa L, Rigante D, Vitale A, Cimaz R, Lucherini OM, *et al.* Caveats and truths in genetic, clinical, autoimmune and autoinflammatory issues in Blau syndrome and early onset sarcoidosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:1220-9.
9. De Inocencio J, Mensa-Vilaro A, Tejada-Palacios P, Enriquez-Merayo E, González-Roca E, Magri G, *et al.* Somatic NOD2 mosaicism in Blau syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):484-7.
10. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jul 4;5(1):45.
11. Rose´ CD, Pans S, Casteels I, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, *et al.* Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jun;54(6):1008-16.
12. Wang L, Rosé CD, Foley KP, Anton J, Bader-Meunier B, Brissaud P, *et al.* S100A12 and S100A8/9 proteins are biomarkers of articular disease activity in Blau syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1299-304.
13. Nagakura T, Wakiguchi H, Kubota T, Yamatou T, Yamasaki Y, Nonaka Y, *et al.* Tumor Necrosis Factor Inhibitors Provide Longterm Clinical Benefits in Pediatric and Young Adult Patients with Blau Syndrome. *J Rheumatol.* 2017;44(4):536-8.
14. Milman N, Hoffmann AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. *Eur Respir J.* 2008 Mar;31(3):592-8.
15. Nathan N, Sileo C, Calender A, Pacheco Y, Rosental PA, Cavalin C, *et al.* Pediatric sarcoidosis. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2019;29:53-9.