



Neurosarcoidosis, manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico y opciones terapéuticas

Neurosarcoidosis, clinical manifestations, diagnostic approach and therapeutic options

¹**Dra. Annekey Badilla Nelson**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-4973-7612>

Recibido
26/02/2022

Corregido
14/03/2022

Aceptado
31/03/2022

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica mediada por el sistema inmunológico, caracterizada por la presencia histológica de granulomas no caseificantes. Aunque su mayor prevalencia es la afección pulmonar, un porcentaje es a nivel de sistema nervioso. Este es un cuadro de presentación variable en el tiempo, con compromiso de parénquima cerebral, y cuyas estructuras están contenidas principalmente en el hipotálamo y la hipófisis, en nervios craneales centrales y periféricos, meninges y vasos sanguíneos tanto arteriales como venosos, siendo múltiples sus presentaciones clínicas, que van desde trastornos neuropáticos, mielitis transversa, disfunción neuroendocrina y cuadros miopáticos. Aunque en la mayoría de ocasiones se asocia con otra afección orgánica concomitante, un porcentaje pequeño se da como manifestación aislada en su presentación clínica. Muchos métodos diagnósticos en la actualidad están disponibles para confirmar o descartar dicha patología, aunque el diagnóstico definitivo se realiza solo mediante comprobación histológica. Hay criterios clínicos, imagenológicos y de laboratorio ya establecidos que permiten realizar el abordaje diagnóstico. Los glucocorticoides son la piedra angular de tratamiento, especialmente en la etapa aguda, mientras que los agentes ahorradores de esteroides son de elección en la terapia prolongada, para minimizar la toxicidad de los esteroides, y los agentes biológicos pueden ayudar en casos refractarios o con severidad inicial del cuadro. La neurosarcoidosis es una enfermedad con devastadoras secuelas funcionales para el individuo que la presenta, pero se ha demostrado un resultado funcional más favorable a través del tiempo, posiblemente debido a un reconocimiento temprano y a una terapia agresiva con glucocorticoides e inmunosupresores.

PALABRAS CLAVE: sarcoidosis, neuroimagen, glucocorticoides, inmunosupresores.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease mediated by the immune system, characterized by the histological presence of non-caseating granulomas, although its highest prevalence is pulmonary involvement, a percentage is at the level of the nervous system, this being a variable presentation over time. and with compromise of both brain parenchyma and



its contained structures mainly hypothalamus and pituitary, central and peripheral cranial nerves, meninges and both arterial and venous blood vessels, with multiple clinical presentations ranging from neuropathic disorders, transverse myelitis, neuroendocrine dysfunction and myopathic conditions. Although most of it is associated with another concomitant organic condition, a small percentage occurs as an isolated manifestation in its clinical presentation, many diagnostic methods are currently available to confirm or rule out this pathology, although the definitive diagnosis is made only by histological verification; There are already established clinical, imaging and laboratory criteria that allow the diagnostic approach to be carried out. Glucocorticoids are the cornerstone of treatment, especially in the acute stage, while steroid-sparing agents are of choice in prolonged therapy to minimize steroid toxicity, while biological agents can help in refractory or severe cases. Neurosarcoidosis is a disease with devastating functional sequelae for the individual who presents it, but a more favorable functional outcome has been shown over time, possibly due to early recognition and aggressive therapy with glucocorticoids and immunosuppressants.

KEY WORDS: sarcoidosis, neuroimaging, glucocorticoids, immunosuppressive agents.

¹Médica general, graduada de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). cod. [MED14833](#). Médica en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica Correo: anni-bella@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es un trastorno granulomatoso no infeccioso y multisistémico que está mediado por el sistema inmunológico, lo que refleja la respuesta a una situación aún no identificada antígena (1); producto de esto, genera lesiones caracterizadas por la presencia de granuloma no caseificante a nivel histológico (2).

La sarcoidosis puede afectar prácticamente a cualquier órgano, incluido el sistema nervioso, con la prevalencia informada de afectación neurológica entre el 3% y el 10% de pacientes. Sin embargo, la verdadera prevalencia de la neurosarcoidosis podría ser mucho más alta, ya que los estudios post-mortem informan que solo la mitad de los pacientes con neurosarcoidosis fueron reconocidos ante mortem (1).

Los granulomas sarcoides pueden ocurrir en cualquier sustrato anatómico del sistema nervioso, sin embargo, a nivel central ocurren presentaciones bien definidas que

pueden clasificarse como neuropatías craneales, enfermedad meníngea, parénquima cerebral (incluida la enfermedad pituitaria-hipotalámica) y la enfermedad de la médula espinal. Además, el sistema nervioso periférico se ve afectado en forma de neuropatía periférica y miopatía (1); añadida a esta, hay presentaciones aún menos comunes que involucran los vasos tanto venosos como arteriales, siendo un caso muy raro el compromiso sarcoide del seno cavernoso (3).

Los glucocorticoides son la piedra angular de tratamiento, especialmente en la etapa aguda, mientras que los agentes ahorradores de esteroides, como metotrexato, micofenolato de mofetilo y azatioprina, son de elección en la terapia prolongada, para minimizar la toxicidad de los esteroides (1); y los agentes biológicos, como lo es el factor de necrosis antitumoral, pueden ayudar en casos refractarios (4). Aun así, hay casos graves o con compromiso muy agresivo de estructuras nerviosas que ameritan terapias combinadas

o escalonamiento a terapias más agresivas, a fin de evitar las secuelas neurológicas resultantes (3).

El objetivo de esta revisión es identificar las estructuras neurológicas que le confieren a la neurosarcoidosis su afección orgánica, así como definir las diferentes manifestaciones clínicas que se presentan en el compromiso del sistema nervioso tanto periférico como central, establecer los hallazgos que correlacionan los métodos imagenológicos y de laboratorio para generar el abordaje diagnóstico, y describir las opciones terapéuticas que se utilizan tanto en la fase aguda como de mantenimiento de la enfermedad.

METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica se realiza mediante una búsqueda en las bases de datos de UpToDate, Cochrane, Clinicalkey, SciELO, AccessMedicina y LILACS. Para ello, se utilizaron criterios de inclusión mediante búsquedas relacionadas a “sarcoidosis”, “neurosarcoidosis”, “neuroimagen en sarcoidosis”, “diagnóstico en neurosarcoidosis” y “tratamiento neurosarcoidosis”. Por su parte, los criterios de exclusión fueron artículos con más de cinco años de antigüedad desde su publicación, y aquellos que no estuvieran relacionados con los temas de búsqueda.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis, como entidad multisistémica, puede afectar cualquier parte del cuerpo, siendo mayormente documentada en la literatura la afectación intratorácica (pulmones y ganglios linfáticos mediastínicos) como la más común, y se presenta en el 90% de los pacientes. La sarcoidosis cutánea y ocular también es

común, pero el corazón, el hígado, el sistema nervioso y prácticamente todos los demás órganos también pueden verse afectados (1). Generalmente, comprende un espectro variable de presentación clínica desde las formas asintomáticas, pasando por las formas autolimitadas de curso inherentemente benigno hasta las formas crónicas con daño orgánico acumulado y un peor pronóstico. Con frecuencia, las formas asintomáticas son usualmente diagnosticadas de forma incidental (5).

En los órganos afectados es de importancia la toma de biopsia, ya que, por lo general, se necesita tejido para diagnosticar la sarcoidosis y excluir otras entidades como otros trastornos granulomatosos, infecciones y neoplasias (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis puede ser asintomática en una proporción sustancial de pacientes, dificultando la determinación de su verdadera incidencia y prevalencia. La sarcoidosis puede afectar a todas las razas y se puede ubicar en cualquier localización geográfica (2).

Es importante resaltar que existe variación no solo en la prevalencia de la enfermedad, sino en su forma de presentación de acuerdo con la raza, siendo más frecuentes las formas crónicas y el compromiso ocular en la población afrodescendiente y las formas asintomáticas en la demás población (5). La mayoría de los pacientes (70%) se encuentran entre las edades de 25 y 45 años al momento del diagnóstico, y un segundo pico en la incidencia ocurre después de los 50 años (1). Las mayores tasas ocurren en países escandinavos y en personas afroamericanas, y su predominio a nivel global es en las mujeres (2).

La evidencia clínica de afectación neurológica de la sarcoidosis se informa en el 5% al 10% de todos los casos de sarcoidosis, pero clínicamente oculta la neurosarcoidosis se descubre en la autopsia en un 10 a 15% adicional. De pacientes con neurosarcoidosis, del 10% al 17% nunca desarrollan una enfermedad sistémica, lo cual es una condición denominada neurosarcoidosis aislada (1).

Es importante destacar que tanto los factores genéticos como los ambientales influyen en la sarcoidosis (1), esto se ha documentado debido a que parientes de primer y segundo grado de pacientes con sarcoidosis, tienen una incidencia cinco veces mayor, lo que indica una predisposición genética (2).

A nivel ocupacional, la exposición a entornos ricos en microbios como moho y hongos en la atención médica y entornos agrícolas, y los laboratorios de animales, se asocia con una mayor incidencia. Aunque la sarcoidosis no es una enfermedad infecciosa, se cree que la exagerada respuesta inmune a los antígenos es el mecanismo probable y, por lo tanto, la exposición microbiana puede jugar un papel indirecto. La mayor incidencia de la sarcoidosis se encuentra en los órganos que están más en contacto con el medio ambiente (los pulmones, la piel y los ojos) y los ganglios linfáticos que drenan. La incidencia de sarcoidosis en fumadores de cigarrillos es un tercio de la incidencia que, en no fumadores, presumiblemente debido al efecto inmunosupresor de la exposición al tabaco (1).

FISIOPATOLOGÍA

La formación de granulomas en la sarcoidosis es presumiblemente provocada por un antígeno que el sistema inmunológico

no elimina por completo (1). Los granulomas tienen la función de confinar el antígeno y proteger el tejido circundante, pero la inflamación descontrolada, especialmente en estructuras como el corazón, el ojo, o el cerebro, es perjudicial (2).

Los granulomas sarcoides consisten en dos partes: el núcleo y la corteza. El núcleo es una colección de apretados racimos de macrófagos, células gigantes, células epitelioides y linfocitos T CD4 +. La corteza es una colección de linfocitos, predominantemente linfocitos T CD8 + y linfocitos B (2). En la etapa inicial, los macrófagos agregados son convertidos en células epitelioides. Las células epitelioides luego se organizan en un grupo hasta que forman un granuloma inmaduro. Las células T activadas se acumulan en sitios de inflamación, esto conduce a una mayor activación y expresión de citocinas y quimiocinas, factor de necrosis tumoral, todas producidas por células T y macrófagos, por lo que se convierte en un importante mediador de la formación y mantenimiento de granulomas maduros (2). Además, hay proliferación de fibroblastos con colágeno y su deposición conduce a la fibrosis (1). En el sistema nervioso central, los granulomas sarcoides suelen afectar las meninges basales, con infiltración secundaria de nervios craneales y obstrucción de flujo de LCR (1). Los granulomas tienden a ser perivasculares y pueden extenderse hacia el parénquima del cerebro y la médula espinal (2). Los granulomas también ocurren en nervios periféricos y músculos (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Afecta sintomáticamente al 5%-16% de los pacientes, de los cuales el 90% presentan

manifestaciones en otros órganos. En ocasiones, es la forma de comienzo de la enfermedad o, por el contrario, puede acontecer años después del diagnóstico inicial. Cursa con patrón de presentación monofásico, recurrente o crónico. Cualquier estructura neurológica es susceptible de ser afectada (2).

Neuropatía craneal

La neuropatía craneal es la manifestación más común. Ocurre en aproximadamente el 60% de todos los pacientes con neurosarcoidosis (1). Se ha informado la afectación de todos los pares craneales (2), siendo los pares craneales II, VII y VIII los más frecuentemente afectados (4).

La afectación del nervio facial (VII) se presenta como unilateral o bilateral (hasta en uno de cada tres pacientes). La parálisis del nervio facial es la presentación más común (4). El Síndrome de Heerfordt (parotiditis, parálisis del nervio facial, uveítis anterior y fiebre de bajo grado) es una manifestación rara de la parálisis del nervio facial en neurosarcoidosis (7).

La neuritis óptica o afectación del nervio óptico (II) representa del 7% al 35% de los casos de neurosarcoidosis bilateral. La afectación es un poco más común que la enfermedad unilateral (1). Las presentaciones típicas incluyen pérdida visual subaguda, dolor retrobulbar y edema de papila en la exploración oftalmológica. Debe reconocerse temprano y tratarse de forma agresiva, para prevenir la pérdida visual permanente. La pérdida de visión en la neurosarcoidosis también puede deberse con menos frecuencia a la compresión extrínseca del nervio óptico (4).

La afectación del nervio vestibulococlear (VIII) da como resultado una pérdida auditiva

neurosensorial intermitente o persistente y disfunción vestibular con vértigo, que se observa en el 3% al 17% de los pacientes con neurosarcoidosis. Se ha documentado afección del sexto par con su consiguiente parálisis como complicación de aumento de presión intracraneal debido a infiltración granulomatosa (4).

Afectación meníngea

La meningitis representa del 10% al 20% de los casos de neurosarcoidosis (1), aunque la frecuencia de afectación leptomeníngea subclínica detectada en los estudios de imagen es mucho más alta. Los pacientes suelen presentar cefalea de inicio subagudo a crónico, síntomas constitucionales y signos de irritación meníngea. También puede ocurrir meningitis crónica asintomática (4).

La afectación leptomeníngea es típica y tiene predilección por la base del cráneo. La hidrocefalia puede ser una consecuencia de la meningitis sarcoides y puede ser comunicante (participación de granulaciones aracnoides) u obstructiva (compresión del acueducto o granulomas dentro el cuarto ventrículo). Además de la enfermedad leptomeníngea, la inflamación dural (paquimeningitis) también puede ocurrir. En ocasiones, puede haber una masa que imita un meningioma (4).

Afectación de parénquima cerebral

Los pacientes con enfermedad del parénquima cerebral pueden presentar convulsiones y dolor de cabeza. Aproximadamente un 20% de los pacientes con neurosarcoidosis presentan signos y síntomas de problemas cognitivos, y se ha determinado incluso demencia subcortical.

En cuanto a los trastornos del comportamiento, se informa que la depresión está presente en un 60%-66% de los pacientes, y otras manifestaciones neuropsiquiátricas, incluida la psicosis, se desarrollan hasta en un 20% (7).

Las convulsiones pueden ser focales o generalizadas, y generalmente se asocian con masa intracraneal, encefalopatía, vasculopatía o hidrocefalia (1). Las convulsiones en pacientes con sarcoidosis a menudo son difíciles de controlar, y el tratamiento requiere tanto fármacos antiepilépticos como glucocorticoides, para abordar la anomalía subyacente (4).

La aterosclerosis asociada con la inflamación crónica por sarcoidosis es probablemente el factor principal de accidente cerebrovascular, porque los pacientes con sarcoidosis tienen un mayor riesgo de otras enfermedades ateroscleróticas, como infarto de miocardio y enfermedad arterial periférica (4).

Las lesiones de masas granulomatosas intracraneales pueden verse en cualquier parte del sistema nervioso central, y pueden presentarse como una masa solitaria o múltiples nódulos (1). Estas lesiones masivas pueden causar déficit neurológico focal, convulsiones y síntomas de aumento presión intracraneal (4).

La afectación del parénquima cerebral también puede tomar la forma de enfermedad cerebrovascular, así como de una vasculitis, trombosis del seno dural o compresión extrínseca de vasos por granulomas, causando accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracraneal y encefalopatía generalizada (6). En los accidentes cerebrovasculares isquémicos, las arterias perforantes son más frecuentemente involucradas; los infartos son a menudo pequeños y comúnmente

involucran a la región de ganglios basales, tálamo y tronco encefálico (6). El accidente cerebrovascular isquémico embólico puede ocurrir por miocardiopatía y arritmias asociadas a sarcoidosis cardíaca (4).

Una manifestación poco común de alteración neurológica es la marcha atáxica como primera manifestación, aunque su presentación es rara es una posibilidad diagnóstica a tomar en cuenta ante estos cuadros aislados (8).

Disfunción neuroendocrina

Los granulomas dentro del parénquima cerebral pueden causar manifestaciones variadas, dependiendo de la ubicación, el tamaño y la velocidad de desarrollo del proceso inflamatorio (1). La neurosarcoidosis tiene predilección por el hipotálamo y la hipófisis, dando lugar a una serie de alteraciones neuroendocrinas que incluyen hipotiroidismo, hipogonadismo, alteración en los ejes de la hormona del crecimiento y el cortisol, y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) (6).

La infiltración de granulomas de la glándula hipofisaria y el hipotálamo se observa en 2% a 8% de pacientes con neurosarcoidosis. La polidipsia y poliuria como resultado de la diabetes insípida son las presentaciones clínicas más comunes, seguidas de signos y síntomas de hiperprolactinemia (amenorrea, galactorrea y disminución de la libido) como resultado de una disfunción hipotalámica (1). Las manifestaciones raras de la sarcoidosis hipotalámica incluyen hiperfagia y obesidad debido a la afectación del centro de saciedad, variaciones extremas de temperatura corporal debido a la participación del regulador de temperatura corporal, insomnio, y cambios de

personalidad (1). Todas estas alteraciones reflejan la afectación hipotálamo-hipofisaria granulomatosa, frecuentemente irreversible a pesar del tratamiento inmunosupresor (2).

Enfermedad de la médula espinal

Se pueden encontrar granulomas sarcoides en porciones intramedulares, intradurales y extradurales de la médula espinal, y tienen predilección por la médula espinal torácica y cervical, siendo la región torácica la más comúnmente afectada, seguida de la cervical (4). La aparición subaguda a crónica con parestesias y tetra- o paraparesia y debilidad por debajo del nivel de la médula espinal afectada son las más comunes presentaciones (2).

Otras manifestaciones incluyen dolor de espalda, dolor radicular, alteración propioceptiva, disfunción del esfínter y síndrome de la cola de caballo (1). Pueden tener síntomas que empeoran gradualmente durante meses antes de que se haga el diagnóstico de afectación de la médula espinal (9). La mielitis puede abarcar más de tres segmentos vertebrales (longitudinalmente extensos) (1); por tanto, la neurosarcoidosis es una imitación importante del trastorno del espectro la neuromielitis óptica (7). El compromiso aislado de la médula espinal, sin evidencia cerebral o sistémica de enfermedad, es extremadamente raro, y se describe solo unas pocas veces en la literatura, pero se debe tomar en consideración si se presenta hallazgos imagenológicos y se pueda demostrar histológicamente (10).

Neuropatía periférica

La prevalencia de neuropatía periférica entre pacientes con neurosarcoidosis se encuentra entre el 2% y el 6%.

Los patrones notificados de neuropatía de fibras grandes incluyen mononeuropatía, polirradiculopatía, síndrome de Guillain-Barré y síndrome distal simétrico. Asimismo, polineuropatía, que podría ser sensoriomotora, principalmente motora o principalmente sensorial (4).

La neuropatía de fibras pequeñas que causa dolor crónico y parestesia también se ha visto en pacientes con sarcoidosis (3). La neuropatía de fibras pequeñas en la sarcoidosis se denomina paraneurosarcoidosis, reflejando que no se debe a invasión granulomatosa directa de las fibras pequeñas, sino más bien es debido a un efecto distante de los mediadores inflamatorios circulantes (4). Además, hay otros síntomas asociados como hiperhidrosis / hipohidrosis, disautonomía cardiovascular, dismotilidad gastrointestinal, síntomas de sequedad y disfunción sexual y de la vejiga, resultado de la neuropatía autonómica de fibras pequeñas (1), esto debido muchas veces a infiltración granulomatosa o vasculitis (2).

La neuropatía de fibras pequeñas debe ser atribuida a sarcoidosis solo en pacientes con sarcoidosis sistémica bien establecida o neurosarcoidosis, tras descartar otras causas. Los estudios de conducción nerviosa son insensibles a la presencia de neuropatía de fibras pequeñas (4).

Afectación neuromuscular

Aunque se ha encontrado afectación muscular subclínica en 50% a 80% de los pacientes con sarcoidosis en los estudios de imagen o en la autopsia, en los casos sintomáticos la miopatía se informa en solo el 1,4% al 2,3% de los pacientes con sarcoidosis crónica. La miopatía es el tipo más común, y se caracteriza por debilidad

muscular progresiva que afecta principalmente a los músculos proximales, aunque se ha informado un patrón predominante distal. La miositis es rara y tiene una presentación similar a la de la polimiositis (1). El tipo nodular de miopatía se ve más con frecuencia en hombres y se manifiesta como rigidez, dolor y nódulos palpables (4).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Punción lumbar

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) puede mostrar evidencia de inflamación del sistema nervioso central. La presión de apertura del LCR puede estar elevada, hay pleocitosis, alto contenido de proteínas y, a veces, baja concentración de glucosa, índice de IgG elevado (1), y la presencia de bandas oligoclonales, sobre todo en casos de afectación meníngea y del parénquima cerebral (4).

El perfil de LCR no es específico para sarcoidosis, y se puede observar en la meningitis viral y otras enfermedades inflamatorias no infecciosas o en enfermedades del sistema nervioso central, como el lupus eritematoso sistémico. Además, el análisis de LCR suele ser normal en pacientes con neuropatía craneal aislada. Por lo tanto, el análisis del LCR es más útil para excluir otras enfermedades (como la meningitis infecciosa y la carcinomatosis meníngea) que para confirmar el diagnóstico de neurosarcoidosis (4).

La enzima convertidora de angiotensina en el líquido cefalorraquídeo aumenta la sospecha de neurosarcoidosis, pero es limitada su utilidad y no es diagnóstica (9). En un estudio, los niveles medios de enzima convertidora de angiotensina en LCR no

fueron significativamente diferentes entre pacientes

con o sin neurosarcoidosis, y la sensibilidad (66,7%) y la especificidad (67,3%) de este ensayo fueron deficientes. Todavía puede ser útil en algunos pacientes, como una indicación para buscar más de cerca neurosarcoidosis (4).

Hallazgos de neuroimagen

La resonancia magnética cerebral y de medula espinal son las modalidades de imagen más sensibles para detectar anomalías en el parénquima cerebral, leptomeninges, duramadre y médula espinal. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas se reduce significativamente después de la exposición a glucocorticoides, y no son sensibles a la neuropatía craneal (4).

- A nivel de parénquima cerebral: los hallazgos a nivel de parénquima cerebral son múltiples lesiones de la sustancia blanca periventricular, centrum semiovale y corona radiada que se observan comúnmente en pacientes con neurosarcoidosis y, por lo general, no se resuelven con el tratamiento ni se correlacionan con discapacidad clínica, por lo que su importancia en la neurosarcoidosis no está clara, y también se puede observar en la esclerosis múltiple y la vasculopatía (4). Otra forma de presentación que también se observa es una masa intraparenquimatosa o lesiones nodulares que a menudo se confunden con un tumor o enfermedad desmielinizante (11). Los hallazgos de la resonancia magnética con relación a hipófisis e hipotálamo incluyen engrosamiento y

realce de contraste de la glándula pituitaria o el tallo, a veces con extensión al hipotálamo y a menudo multifocal (7).

- A nivel de leptomeninges y duramadre: en las diferentes técnicas de resonancia magnética utilizadas en cada estudio, la sarcoidosis leptomeníngea se ve mejor con imágenes ponderadas en T1 con contraste mejorado. El realce difuso o nodular de las leptomeninges con predilección por las meninges supraselares y basales frontales es el hallazgo típico de la resonancia magnética, sin embargo, la afectación meníngea basal no es específica para la neurosarcoidosis, porque se puede ver en varias condiciones, como tuberculosis, carcinomatosis meníngea y granulomatosis con poliangeítis (4). El realce leptomeníngeo alrededor del hipotálamo y el tallo hipofisario es común y podría observarse de forma aislada o en asociación con la participación de leptomeninges basales (11). La afectación de la duramadre por sarcoidosis puede presentarse como masas focales o engrosamiento difuso de la duramadre que realza de manera homogénea en las imágenes potenciadas en T1 con contraste. Estos hallazgos pueden simular un meningioma y metástasis dures, pero la enfermedad de la duramadre se puede distinguir de la enfermedad leptomeníngea por la falta de afectación de los surcos corticales y la cisterna alrededor de la base del cerebro (6).

Nervios craneales

Los hallazgos típicos de la resonancia magnética de la neuropatía craneal incluyen agrandamiento y realce del

nervio craneal afectado en T1 potenciado con contraste en las imágenes. Sin embargo, los signos y síntomas clínicos de la neuropatía craneal tienen correlación deficiente con anomalías en la resonancia magnética, porque algunos pacientes presentaban anomalías en la resonancia magnética sin ningún síntoma clínico, mientras que otros tienen síntomas clínicos con resonancia magnética normal (4).

Médula espinal

Los hallazgos incluyen lesiones intramedulares, edema medular y signos de aracnoiditis y paquimeningitis (8). Suele haber señal T2 hiperintensidad y realce poscontraste de las lesiones, especialmente en una distribución subpial dorsal que a veces implica el cordón central y conduce a la apariencia conocida como el "Signo del tridente", dato sugestivo de neurosarcoidosis (7).

Datos orientadores sobre posible mielitis por sarcoidosis incluyen un patrón subpial del cordón dorsal de realce de gadolinio ≥ 2 segmentos espinales y persistencia de realce durante > 2 meses a pesar del tratamiento (7).

BIOPSIA

Dada la naturaleza invasiva de la biopsia del sistema nervioso, la confirmación histopatológica a menudo no es factible. Además, los resultados falsos negativos son comunes, con hasta un 30% a 40% de las biopsias del parénquima cerebral y meninges que no confirman el diagnóstico (4).

En el caso de biopsia cuando hay afección de nervios periféricos, es importante tomar tejido tanto del músculo como del nervio, ya

que esto permite un examen de ambos tejidos y mejor rendimiento diagnóstico, debido a que puede haber afectación muscular subclínica en hasta el 90% de las biopsias nerviosas (y esto también puede ayudar a distinguir la sarcoidosis de la lepra, pues esta última solo implica nervios periféricos y no músculo) (7).

La biopsia de piel puede demostrar una disminución de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas y denervación de la glándula sudorípara, que es sugestivo de neuropatía de fibra pequeña atribuido a neurosarcoidosis (4).

VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN NERVIOSA Y ELECTROMIOGRAFÍA

Los estudios de conducción nerviosa y electromiografía son las principales pruebas utilizadas en la identificación de la neuropatía sarcoide y, por lo general, muestran cambios compatibles con la pérdida axonal, caracterizada por amplitudes nerviosas reducidas y potenciales de fibrilación (con lesiones agudas o en curso) en la distribución nerviosa afectada de manera desmielinizante primaria. Ocasionalmente, se informan anomalías y pueden manifestarse con latencias, disminución de la velocidad de conducción y bloqueo de la conducción del nervio motor (6). En caso de las fibras pequeñas, los estudios cursan normales (4).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis requiere la integración de manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio y de imagen con la histopatología. La biopsia no siempre es factible en la neurosarcoidosis, por el riesgo

de permanentes déficits neurológicos inducidos por el procedimiento.

En 2018, el grupo de consenso del consorcio de neurosarcoidosis emitió criterios de diagnóstico para neurosarcoidosis que abarcan afectación tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso periférico (1).

Los criterios afirman la centralidad de la histopatología para el diagnóstico; por lo tanto, se definió que para muy probable neurosarcoidosis se requiere biopsia de tejidos neurales afectados, tanto centrales como periféricos. La demostración de patología sarcoidea con tejido no neuronal permite el diagnóstico de probable neurosarcoidosis, y en ausencia de biopsia, posible neurosarcoidosis puede diagnosticarse en función de los hallazgos clínicos, de diagnóstico por imágenes y de laboratorio (12).

En el caso de la sarcoidosis del sistema nervioso periférico, los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía no muestran cualquier hallazgo específico que sugiera sarcoidosis. Por tanto, la confirmación histológica del tejido afectado es necesaria para un diagnóstico de neurosarcoidosis periférica, y se requiere evidencia de enfermedad sistémica para un diagnóstico de probable neurosarcoidosis periférica (12).

Es importante recordar que las imágenes sistémicas son útiles para demostrar la sarcoidosis en tejidos extraneurales y proporcionan posibles objetivos para la biopsia.

Como el 90% de los pacientes con sarcoidosis tienen afectación pulmonar y mediastínica, una radiografía de tórax y la tomografía computarizada de tórax son estudios iniciales valiosos (4).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En general, la neurosarcoidosis cursa con cuadros poco frecuentes, que son aislados sin otras manifestaciones sistémicas y manifestaciones en cualquier sistema y de forma variable; por ello, la sospecha diagnóstica se dirige principalmente a causas comunes que a nivel de prevalencia e incidencia son causas frecuentes, y se enlistan de manera general en la **tabla 1**

TRATAMIENTO

A diferencia de la sarcoidosis pulmonar, la resolución espontánea de la neurosarcoidosis es poco común (a excepción de la parálisis del nervio facial), y el tratamiento generalmente está indicado para minimizar morbilidad y secuelas permanentes a largo plazo (4).

El compromiso del sistema nervioso central en la fase aguda de la enfermedad tiene un pronóstico favorable, mientras que en el curso crónico responde menos favorablemente (5).

Los posibles efectos secundarios de los tratamientos, especialmente las infecciones oportunistas, deben equilibrarse con beneficios potenciales. En ausencia de datos de ensayos clínicos, el tratamiento de la neurosarcoidosis se basa en observaciones de series de casos e informes de casos (4).

El objetivo de la inmunosupresión en la neurosarcoidosis es minimizar el riesgo de lesión neurológica por inflamación granulomatosa. En muchos pacientes, el objetivo puede ser la remisión completa de la respuesta neuroinflamatoria; en otros, la supresión de la respuesta inflamatoria, incluso si no se logra la remisión completa, puede ser el equilibrio adecuado de riesgo terapéutico (14).

Dado esto, la decisión de iniciar, aumentar, disminuir o suspender la medicación debe ser individualizada, y clasificar a los pacientes con neurosarcoidosis en casos leves, moderados y graves, puede proporcionar un marco útil para las decisiones de tratamiento, de este modo esquemas sugeridos podrían implementarse. (4) y esa clasificación se puede basar en criterios como la neurolocalización y el grado de discapacidad neurológica (3).

Así, en casos leves, tales como parálisis aislada del nervio facial sin otros hallazgos de resonancia magnética y meningitis aséptica, 40 mg/d de prednisona durante 1 mes seguido de una disminución gradual puede ser adecuado (4).

En casos moderados, como meningitis crónica, neuropatías craneales múltiples y parénquima enfermedad, metilprednisolona intravenosa 1000 mg/d durante 3 a 5 días, seguido de prednisona oral 60 mg/d a 80 mg/d durante 1 mes, seguido de una disminución lenta, puede ser requerido. En estos casos, en el inicio temprano de agentes ahorradores de esteroides, se debe considerar el uso de micofenolato de mofetilo o metotrexato, y continuarlo durante 2 a 3 años (4).

En casos graves, como la neuropatía óptica y la enfermedad de la médula espinal, se debe considerar el inicio de infliximab, además de los esteroides y agentes ahorradores de esteroides (4).

La opinión de los expertos y los pequeños estudios retrospectivos apoyan un tratamiento temprano y agresivo para los casos graves de neurosarcoidosis, ya que las recaídas son frecuentes (3).

Se debe resaltar que los tratamientos enfocados en el manejo de los síntomas y la rehabilitación también son importantes en la

| Tabla 1. Diagnósticos diferenciales en la neurosarcoidosis | | |
|---|--|---|
| Imagenológicos | Histológicos | Presentación clínica |
| Hallazgos radiológicos a nivel de SNC: esclerosis múltiple, vasculopatía, neoplasias. | Causas infecciosas que cursan con formación de granulomas: tuberculosis, histoplasmosis, otros tipos de mycobacterium. | Causas inflamatorias que cursan con afección sistémica y neurológica: Síndrome de Sjögren, enfermedad por igG4, lupus eritematosos sistémico, miopatías inflamatorias. |
| Hallazgos radiológicos a nivel de médula espinal: neuromielitis óptica, neoplasias medulares o a nivel de meninges. | Causas inflamatorias que cursan con formación de granulomas: vasculitis asociadas a anca, inmunodeficiencia común variable. Causas neoplásicas: linfomas. | Enfermedades inmunitarias, metabólicas, tóxico-farmacológicas, infecciosas y neoplásicas con clínica neurológica: esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, causas metabólicas o tóxicas de compromiso medular, causas infecciosas o inflamatorias de pérdida visual subaguda y parálisis facial, tumoraciones o vasculopatías con pérdida auditiva. |

Fuente: Chavarriaga-Restrepo A, López-Amaya J, Mesa-Navas M, Velásquez-Franco C. Sarcoidosis: muchas caras, una enfermedad. Revisión narrativa de la literatura. 2019 Jul-Sep;32(3):191-203.

atención integral de los pacientes con neurosarcoidosis (7).

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son la piedra angular y de primera línea del tratamiento de la neurosarcoidosis (4). Su eficacia para el tratamiento de la neurosarcoidosis se ha demostrado en varios estudios observacionales, aunque la tasa de respuesta parece ser menor que en la sarcoidosis pulmonar (15).

Es importante tomar en consideración que una parte significativa de los pacientes con neurosarcoidosis será refractaria a tratamiento con glucocorticoides, o

experimentarán una reaparición de la actividad de la enfermedad cuando intenten reducirse a niveles más tolerables o con dosis más seguras (7).

Agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides

Los pacientes con neurosarcoidosis suelen tener una buena respuesta a los glucocorticoides en dosis altas. Sin embargo, algunos pacientes no toleran los efectos adversos asociados con tratamiento inicial de dosis alta o ameritan tratamiento prolongado con dosis bajas, por lo que se utilizan como tratamiento de segunda línea el metrotexate, la ciclofosfamida,



micofenolato de mofetilo, la azatioprina y la talidomida, cada uno con estudios variables que demuestran la eficacia en cuanto a uso sobre esta entidad patológica (16).

En muchos casos se utiliza tratamiento combinado con glucocorticoides, pero es aún un tratamiento controvertido por los numerosos efectos secundarios (6). Sin embargo, dadas las circunstancias en que los agentes como azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo pueden tomar varios meses para lograr efectos inmunosupresores completos clínicamente, durante ese periodo puede ser útil continuar la administración oral glucocorticoides (7).

Agentes biológicos

Los ensayos clínicos se han realizado en primera instancia con infliximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral alfa, el cual es una citoquina importante para la formación de granulomas (10), e induce la apoptosis mediante citotoxicidad dependiente del complemento y dependiente de anticuerpos (7).

Su eficacia se ha demostrado con casos que han fracasado con la terapia convencional, por lo que el infliximab se ha convertido en una piedra angular en el tratamiento de casos refractarios o casos severos de neurosarcoidosis (6). En cuanto a otras terapias biológicas, como adalimumab y rituximab, los datos son muy escasos (15).

CONCLUSIONES

La sarcoidosis sigue siendo una entidad con manifestaciones multisistémicas variables y dependientes del sustrato orgánico que esté siendo afectado, y del cual amerita diagnóstico confirmatorio mediante histología con demostración de granulomas

no caseosos. Si bien a nivel de sistema nervioso el compromiso puede ser central o periférico, son las afecciones a nivel de médula espinal, nervios craneales (principalmente el óptico y el vestibulococlear) y los vasos sanguíneos, ya sea arteriales o venosos, los que de no tratarse de manera oportuna generan secuelas, como pérdida de movilidad de dos o cuatro extremidades, pérdida visual y auditiva, así como las secuelas de un evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico, y los propios de trombosis de senos venosos; y junto a estos, las afecciones neuropsiquiátricas como la depresión o psicosis, lo que le confiere a esta patología pérdida de funcionalidad al individuo e impacto negativo en la calidad de vida de quien lo padece.

El defecto principal que se halla con esta patología es que en muchas ocasiones las manifestaciones clínicas también se presentan en otros cuadros patológicos mucho más comunes, siendo esta entidad pocas veces considerada dentro del diagnóstico diferencial, y su necesidad de determinación histológica para el diagnóstico y descarte de otras entidades patológicas le confiere más dificultad para el tratamiento dirigido, en muchos casos termina siendo un diagnóstico que solo se realiza en los estudios post-mortem. Además, los estudios para el abordaje diagnóstico, si bien son orientadores, no son patognomónicos o diagnósticos, de modo tal que aun realizándolos se debe tener conocimiento de esta entidad para poder sospechar de ella y además establecer un alto índice de sospecha para brindar las opciones terapéuticas que pueden ser empleadas.

Si bien los glucocorticoides son la terapéutica de primera línea en este tipo de

patología, se ha demostrado que muchos casos son refractarios o ameritan altas dosis de estos para empezar a generar remisión sintomática, lo que acarrea efectos secundarios importantes que podrían generar otras enfermedades sobreañadidas a las ya presentes, por lo que es importante tener en consideración las otras terapias inmunosupresoras y las terapias biológicas, especialmente cuando los cuadros debutan con severidad o se muestra refractariedad, permitiendo combinaciones entre ellas para generar un buen efecto terapéutico sin los riesgos de toxicidad de las dosis altas y evitar las secuelas neurológicas resultantes, ya que el tratamiento eficaz minimiza sus efectos en el sistema nervioso central, pero solo la probabilidad diagnóstica y la severidad con que se presente el cuadro determinarán el empleo preciso de la terapia.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pawate S. Sarcoidosis and the Nervous System, CONTINUUM (MINNEAP MINN) 2020;26(3, NEUROLOGY OF SYSTEMIC DISEASE):695–715.
2. Albarrán F, Abbasi Pérez A, Pérez Gómez A, Álvarez-Mon Soto M. Sarcoidosis, Medicine. 2021;13(32):1822-34.
3. Shiva Barforoshi BA, Nikhil A. Patel BS, Alvin P, Singh MS, Terrence Li MD, Benjamin MD, A Rare Case of Steroid-Resistant Neurosarcoidosis of the Cavernous Sinus With Optic Neuropathy: A Case Report. The Neurohospitalist. 2021;11(4):356-359. doi: <https://doi.org/10.1177/1941874421993644>
4. Ungprasert P, Matteson E. Neurosarcoidosis. Rheum Dis Clin N Am. 2017;43:593–606. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2017.06.008>
5. Scott T. Neurosarcoidosis mimicry of MS: Clues from cases with CNS tissue diagnosis, Journal of the Neurological Sciences. 2021;429:117621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117621>.
6. Ramos-Casals M, Pérez-Álvarez R, Kostov B, Gómez-de-la-Torre R, Feijoo-Massó C, Chara-Cervantes J, et al. Clinical characterization and outcomes of 85 patients with neurosarcoidosis, Scientific Reports. 2021;11:13735. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92967-6>
7. Bradshaw M, Pawate S, Koth L, Cho T, Gelfand J. FAAN Neurosarcoidosis Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8:e1084. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001084>
8. Ramos-Clemente Romero J, Díaz-Carrasco D. Ataxia como primera manifestación de neurosarcoidosis, Neurolarg. 2016;8(1):68–70. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2015.05.003>
9. Nicolosi C, Carrera EJ, Heronemus M, Shivers J, Niehaus W. Neurosarcoidosis in acute inpatient rehabilitation: a case study Spinal Cord Series and Cases. 2020;6:99. doi: <https://doi.org/10.1038/s41394-020-00350-w>
10. Park B, Ray E, Bathla G, Bruch L, Streit J, Cho T. Single Center Experience with Isolated Spinal Cord Neurosarcoidosis, World Neurosurg. 2021:e1-e10: doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.09.089>
11. Sánchez R, Meseguer M, Alonso E, Alandete S. Hallazgos en las pruebas de imagen de la sarcoidosis. Med Clin (Barc). 2021;156(7):349–355.
12. Feizi P, Tandon M, Khan E, Subedi R, Prasad A, Chowdhary A, et al. Overcoming the Elusiveness of Neurosarcoidosis: Learning from Five Complex Cases. Neurol. Int. 2021;13:130–142. doi: <https://doi.org/10.3390/neurolint13020013>
13. Chavarriaga-Restrepo A, López-Amaya J, Mesa-Navas M, Velásquez-Franco C. Sarcoidosis: muchas caras, una enfermedad. Revisión narrativa de la literatura. 2019 Jul-Sep;32(3):191-203. doi: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.11>
14. Vedeler C. Neurosarcoidosis una serie de casos. 22 March 2021. Tidsskr Nor Legeforen. doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0361>
15. Carazo Barrios L, Abarca Costalago M, Hidalgo Conde A, Arnedo Díez de los Ríos R, García Portales R, García Martín G. Neurosarcoidosis: análisis de una serie de 20 pacientes. Med Clin (Barc). 2020;155(7):309–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.027>

16. Bathla G, Abdel-Wahed L, Agarwal A. Vascular Involvement in Neurosarcoidosis, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8:e1063. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001063>

