

Sarcoidosis cutánea: preámbulo de la enfermedad sistémica

Cutaneous sarcoidosis: Preamble of the systemic disease

Mabel González-Escudero^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8657-5996>

Noel David Pérez-Acosta^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-7838-7482>

Lázaro Roque-Pérez^{1,4} <https://orcid.org/0000-0002-5944-6694>

Yaisel Alfonso-Alfonso^{1,5} <https://orcid.org/0000-0001-5007-4209>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba

²Hospital General Provincial Universitario Mártires del 9 de Abril. Villa Clara, Cuba.

³Policlínico Universitario Idalberto Revuelta. Villa Clara, Cuba.

⁴Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande. Villa Clara, Cuba.

⁵Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: noelpa@infomed.sld.cu

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa, multisistémica, de causa desconocida y con múltiples manifestaciones clínicas. La característica histopatológica esencial son los granulomas uniformes no caseificantes con escasos linfocitos periféricos (granulomas desnudos). Se presenta el caso de un paciente masculino de 62 años que acudió a Cuerpo de Guardia por presentar tos seca, falta de aire, inflamación de ganglios axilares y lesiones en piel, en forma de placas, máculas y otras de aspecto psoriasiforme. Las manifestaciones clínicas, los resultados de los exámenes complementarios y al hacer el diagnóstico diferencial con otras afecciones que cursan con hallazgos similares, se llegó al diagnóstico de sarcoidosis sistémica. El paciente evolucionó favorablemente con el tratamiento indicado. El compromiso cutáneo de la sarcoidosis representa un desafío dada la variada presentación de esta entidad y los diagnósticos diferenciales a considerar.

Palabras clave: sarcoidosis; granuloma; manifestaciones cutáneas; biopsia.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown etiology with multiple clinical manifestations. The essential histopathologic feature is uniform non-caseating granulomas with few peripheral lymphocytes (naked granulomas). We present the case of a 62-year-old male patient who came to the emergency room due to a dry cough, shortness of breath, swollen axillary glands and skin lesions, in the form of plaques, macules, and others with a psoriasiform appearance. The clinical manifestations, the results of the complementary tests and when making the differential diagnosis with other conditions that present similar findings, the diagnosis of systemic sarcoidosis was reached. The patient evolved favorably with the indicated treatment. The cutaneous involvement of sarcoidosis represents a challenge given the varied presentation of this entity and the differential diagnoses to be considered.

Keywords: sarcoidosis, granuloma; cutaneous manifestations; biopsy

Recibido: 20/09/2020

Aceptado: 16/02/2021

Introducción

La sarcoidosis fue por primera vez reconocida en 1869 por Carl William Boeck, dermatólogo noruego, y posteriormente por Jonathan Hutchinson en 1877, célebre cirujano y dermatólogo inglés. A más de 140 años de sus primeras descripciones, esta enfermedad sigue generando interés y misterio.⁽¹⁾

Es una enfermedad granulomatosa, multisistémica, de causa desconocida y con un gran abanico de manifestaciones clínicas. Posee una distribución bimodal (25-35 y 45-55 años, respectivamente), y el sexo femenino es el más afectado. La característica histopatológica esencial son los granulomas uniformes no caseificantes con escasos linfocitos periféricos (granulomas desnudos).⁽²⁾

De las manifestaciones clínicas destaca la afectación pulmonar (90 %), cutánea (35 %), ganglios linfáticos, hepatoesplénica, ocular, de glándulas exocrinas (parótidas), entre otras. Generalmente las lesiones de la piel son asintomáticas y se dividen en específicas e inespecíficas, y la forma papular es la más frecuente. Si bien la afectación cutánea de la

sarcoidosis puede aparecer a lo largo de la evolución, la presentación al inicio de la enfermedad suele ser lo más común, por lo que la biopsia y el estudio histopatológico de la lesión permite el diagnóstico precoz.⁽²⁾

El tratamiento de la sarcoidosis cutánea es similar al de la enfermedad sistémica. Los corticoides orales constituyen la alternativa más eficaz. También los corticoides tópicos o intralesionales se han utilizado con éxito en la afectación cutánea.⁽³⁾

Se consideran de segunda línea medicamentos como el metrotexato y los antipalúdicos como la cloroquina y la hidroxiclороquina, estos últimos en particular para los pacientes con enfermedad cutánea e hipercalcemia.⁽³⁾

Por ser esta una entidad difícil de explicar y entender, además de ser escasamente diagnosticada en nuestro medio, se decide presentar este caso clínico con el objetivo de describir el proceso diagnóstico de un paciente con sarcoidosis sistémica.

Presentación del caso

Paciente masculino, de color de piel blanca y 62 años de edad, con antecedentes patológicos personales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde hacía 15 años e hipertensión arterial desde hacía 10 años, para lo cual llevaba tratamiento con enalapril (20 mg) e hidroclorotiacida (25 mg). En esta ocasión acudió al internista por presentar tos seca, falta de aire y lesiones en la piel, en forma de placas, máculas y otras de aspecto psoriasiforme; todas estas lesiones llamaban poderosamente la atención. Ingresó en la Sala de Medicina Interna para un mejor estudio y tratamiento, valorado además por Dermatología y Neumología.

Datos positivos al interrogatorio:

- Ingreso en otra institución un año antes, por exacerbación del cuadro respiratorio crónico.
- Lesiones cutáneas de más de 2 años de evolución con biopsia y baciloscopía anterior (negativa).
- Tos sin expectoración y falta de aire en esta ocasión.
- Decaimiento, poco apetito y pérdida de peso.
- Inflamación de los miembros inferiores.
- Lesiones en la piel de la espalda, el cuello y los codos.

Datos positivos al examen físico:

- Palidez cutáneo-mucosa.
- Adenopatías en la región axilar izquierda e inguinal derecha.
- Polipnea.
- Se auscultaban sibilantes en ambos campos pulmonares.
- Lesiones cutáneas:
 - Placas en numerosas, provenientes de la confluencia de pápulas de color eritematovioláceo, con centro atrófico, disposición anular, localizadas en la espalda y el cuello (Fig. 1).
 - Máculas en número de 2, acrómicas, en la espalda con sensibilidad conservada (Fig. 2).
 - Lesiones de aspecto psoriasiforme, en placas anulares o serpiginosas, en ambos codos (Fig. 3).



Fig. 1 - Lesiones en forma de placas de coloración eritematoviolácea, algunas lesiones adoptan una configuración anular.



Fig. 2 - Máculas acrómicas en la región paravertebral izquierda.



Fig. 3 - Lesiones de aspecto psoriasiforme, bilaterales y simétricas, que se hallaron en ambos codos.

Exámenes complementarios:

- Hemoglobina: 76 g/L, Leucograma: $5,6 \times 10^9$ (células polimorfonucleares: 0,62; linfocitos: 0,18; eosinófilos: 0,20), velocidad de sedimentación globular: 46 mm/h.
- Amilasa en sangre: 116 U; antígeno para hepatitis B: negativo; anticuerpo contra la hepatitis C: negativo; VIH: negativo; serología: no reactiva; calcio en plasma: 2,9 mmol/L.
- Electrocardiograma: Bloqueo de la rama derecha del haz de Hiz.
- Rayos X de tórax anteroposterior: Opacidad no homogénea de aspecto inflamatorio que interesa ambos vértices pulmonares, más marcado hacia el derecho.

- TAC de pulmón: Se observan lesiones hipodensas irregulares hacia ambos vértices pulmonares que impresionan lesiones fibróticas, posiblemente en relación con tuberculosis antigua. No se demuestran otras alteraciones mediastínicas-pulmonares.
- Biopsia de pulmón: negativa de células neoplásicas.
- Lavado broncoalveolar: negativo de células neoplásicas y de bacilo ácido alcohol resistente. Epitelio bronquial con metaplasia escamosa.
- Biopsia de ganglio (región axilar izquierda): ganglio linfático que muestra alteraciones histológicas en correspondencia con linfadenitis granulomatosa no caseificante. Deben descartarse: sarcoidosis, tuberculosis, micobacteriosis atípica e infecciones por hongos.
- Tinciones y cultivos para micobacterias y hongos: negativos en ganglio y esputos.
- Biopsia cutánea: primera biopsia (2 años antes) compatible con granuloma anular. Se descarta enfermedad de Hansen. La segunda biopsia muestra patrón de dermatitis granulomatosa no caseificante en posible relación con el planteamiento clínico de sarcoidosis. Descartar otras: sífilis, tuberculosis y micobacteriosis.
- Colon por enema: no alteraciones colónicas mediante este estudio.
- Endoscopia superior: gastritis eritematosa erosiva.

Se piensa en sarcoidosis sistémica por el compromiso pulmonar, ganglionar y cutáneo; y fueron principalmente las lesiones de la piel las que orientaron el diagnóstico. Las lesiones cutáneas fueron la expresión clínica evidente de la enfermedad, y constituye la primera manifestación del compromiso sistémico. El paciente evolucionó favorablemente con corticoide oral 1 mg/kg/día, seguido de una disminución paulatina hasta lograr la inactivación clínica. Se administró, además, un corticoide tópico.

Discusión

La sarcoidosis es un trastorno multisistémico de causa desconocida, caracterizado por inflamación granulomatosa no caseificante. Afecta al parénquima de casi cualquier órgano y los síntomas intratorácicos son los más frecuentes.⁽⁴⁾

Es más frecuente en países de clima templado, y afectando todas las razas, ambos sexos y edades, aunque son raros los casos pediátricos. La raza negra presenta una mayor frecuencia de afectación y formas clínicas más graves.^(5,6)

Latinoamérica es una región con baja incidencia, probablemente por diferencias genéticas y de exposición ambiental a determinados antígenos o por la falta de programas de diagnóstico; así como por la alta prevalencia de otras enfermedades granulomatosas endémicas (tuberculosis, lepra, micosis profundas) que confunden el diagnóstico.⁽¹⁾

En Cuba, el primer caso informado corresponde al municipio de Moa, en la provincia de Holguín, según informa Monier en 1991.⁽¹⁾

La sarcoidosis es el prototipo de respuesta inmunitaria compartimentalizada. Se observa una intensificación de la inmunidad celular a nivel pulmonar y en otros sitios de afectación sarcoidótica. En contraste, se observa inmunidad celular deprimida a nivel de la circulación periférica.⁽⁵⁾

Las respuestas inflamatorias del pulmón sarcoideo están reguladas por una compleja red de citocinas interrelacionadas (TNF, IL-1, IL-6, IL-12, entre muchas otras).⁽⁵⁾

La importancia del factor de necrosis tumoral (TNF) en su patogenia es apoyada por estudios que demostraron la eficacia de las terapias biológicas con anti-TNF en el tratamiento de algunos pacientes.⁽⁵⁾

La causa de la sarcoidosis aún no se conoce por completo y parece aceptable la hipótesis de una patogenia multifactorial. Existen cuatro teorías aún no demostradas que postulan: un *factor inmunitario*: los granulomas no caseificantes se producen por la hiperreactividad del sistema inmunitario mediado por células T-colaboradoras CD4+ helper del subtipo Th1; un *factor genético*: la susceptibilidad genética se ha asociado con un alelo de la butirofilina similar 2 (BTNL2), que actúa como molécula coestimuladora en la activación de los linfocitos T y con los alelos HLA-1, HLA-B8 y HLA-DR3, localizados en el cromosoma 6p; uno *infeccioso*: se han estudiado múltiples agentes infecciosos incluidos micobacterias, retrovirus, clamidias, causantes de micosis profundas, micoplasma, corinobacterias, espiroquetas, nocardia, virus (VEB, CMV, HEV, HHV8), *Propionibacterium acnes*; y uno *ambiental*: se ha asociado a talco, polen, berilio o la oxalosis, polvos como hierro y titanio, productos de madera y combustible. También exposiciones laborales como trabajadores de la salud, bomberos o trabajadores de portaaviones. Para algunos autores sería una suma de factores precipitantes.⁽⁶⁾

Aproximadamente el 30 % de los pacientes que comienza con la forma cutánea, desarrollará compromiso sistémico de algunos meses a años.⁽⁶⁾

La sarcoidosis cutánea puede ser un síntoma precoz de una probable afectación sistémica asintomática (9-37 %), la cual guardará relación con la extensión de la superficie corporal afectada. Si bien antes se consideraba que las manifestaciones cutáneas no tenían

implicación en el pronóstico de la enfermedad, en la actualidad cada vez más se describe esta real y fuerte asociación, que constituye incluso la única manifestación inicial en más del 50-80 % de los casos.⁽²⁾

Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis se clasifican en específicas y no específicas. Las lesiones específicas son las que desde el punto de vista histológico muestran granulomas sarcoideos, afectan al 9-15 % de los casos, cuyas formas más frecuentes son las máculo-papulares o placas, que suelen ser marrón rojizas, de superficie lisa y aparecen en la cara, los labios, el cuello, el tórax superior y las extremidades; lupus pernio, que afecta la nariz, las orejas y las mejillas; sarcoidosis subcutánea o enfermedad de Darier Roussy, con nódulos subcutáneos indoloros sin afectación de la piel suprayacente; o la infiltración de cicatrices previas. Las lesiones inespecíficas son resultado de un proceso reactivo sin la formación de granulomas; entre estas se incluye el eritema nudoso (25 % de los casos), eritema multiforme, prurigo y calcinosis cutis.⁽⁷⁾

Otras manifestaciones atípicas de sarcoidosis incluyen las formas ulcerativas, anular, morfeiforme, eritrodérmica, papular, ictiosiforme e hipopigmentada,⁽⁷⁾ esta última presente en el paciente.

Zapata González y otros⁽⁸⁾ describen otras manifestaciones cutáneas inespecíficas poco comunes tales como acropaquia, edema en miembros inferiores, pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet. Se describe también en las mucosas, en el cuero cabelludo y las uñas. La sarcoidosis psoriasiforme constituye una forma infrecuente de la enfermedad, representa el 0,9 % de las manifestaciones cutáneas.

El compromiso cutáneo en la sarcoidosis, aunque frecuente, representa un desafío para el médico especialista al realizar el diagnóstico, dada la variada presentación de esta entidad y los diagnósticos diferenciales a considerar. Las lesiones papulosas y maculopapulosas son vistas con más frecuencia, en forma de placas de coloración eritematomarronáceas, y algunas de ellas adoptan una configuración anular, como el caso en cuestión, simulando un granuloma anular, lepra e infecciones fúngicas, entre otros diagnósticos. El paciente presentó, además, lesiones de aspecto psoriasiforme en los codos, descritas en la literatura como forma infrecuente.

El diagnóstico de la sarcoidosis es un proceso secuencial que incluye la recolección de información clínica, el estudio histológico en la cual se documenta inflamación granulomatosa, exclusión de infección y otras causas conocidas de formación de granulomas y compromiso de al menos dos órganos; en general no se requiere confirmación histológica del segundo órgano.⁽⁸⁾

En la práctica clínica, la medición de los niveles de enzima convertidora de angiotensina, la calcemia, la radiografía simple de tórax, la gammagrafía y la realización de pruebas de cribado, como el Mantoux o Quantiferon, inicialmente indican afectación sarcoidea sistémica.⁽⁴⁾

La investigación estándar es la tomografía axial computarizada de alta resolución y evalúa la afectación pulmonar, fortalece la confianza en el diagnóstico e identifica los ganglios anormales de la biopsia.⁽⁹⁾

Aunque la presencia de granulomas no necrotizantes es un sello de la sarcoidosis, no son patognomónicos, ya que también pueden ocurrir en otras enfermedades como las neoplasias malignas (“reacción similar sarcoidosis”), las infecciones (hongos, tuberculosis y micobacterias atípicas), el síndrome de inmunodeficiencia variable común, las enfermedades por exposición a agentes inhalados (por ejemplo, beriliosis, neumonitis por hipersensibilidad), las enfermedades pulmonares inducidas por fármacos y la vasculitis.⁽³⁾ Por lo tanto, es importante excluir estas causas de inflamación granulomatosa identificables.

Aunque los granulomas necrotizantes se han descrito en la sarcoidosis, son poco comunes en esta enfermedad y debería sospecharse un diagnóstico alternativo.⁽³⁾

Se describen como causas comunes de granulomas necrotizantes la histoplasmosis, las infecciones micobacterianas no tuberculosas, los nódulos reumatoideos, la granulomatosis de Wegener, la tuberculosis, los trastornos linfoproliferativos,⁽³⁾ así como coccidiomicosis, lepra, leishmaniasis y sífilis,⁽⁷⁾ entre otras entidades que pueden ser diagnosticadas erróneamente como sarcoidosis.

La sarcoidosis generalmente posee un buen pronóstico, con una resolución espontánea en casi el 60 %. Sin embargo, algunos pacientes progresan a una enfermedad crónica con una mortalidad del 1-6 %, y son los factores de riesgo de progresión la raza negra, edad más de 40 años, lupus pernio, afectación cutánea extensa, afectación de la mucosa nasal, uveítis crónica, hipercalcemia crónica, nefrocalcinosis, lesiones óseas, enzima convertidora de angiotensina muy elevada, alteraciones en el estudio del lavado bronquioalveolar (CD4/CD8 > 3,5; linfocitosis > 28 %), neurosarcoidosis y afectación cardíaca.⁽²⁾

Si la terapia con prednisona o los fármacos de segunda línea no controlan la enfermedad, actualmente se considera como siguiente paso la elección de un anti-TNF.⁽⁵⁾

Hasta el momento, el infliximab es el anti-TNF más estudiado, con dos ensayos controlados aleatorizados que ponen de manifiesto su eficacia. Por su parte, el rituximab

puede ser considerado otra opción terapéutica, aunque su mecanismo de acción es incierto.⁽⁵⁾

Otros tratamientos alternativos utilizados contra la sarcoidosis cutánea son tetraciclinas, talidomida, mofetil micofenolato, isotretinoína, azatioprina, alopurinol, tranilast, terapia fotodinámica, fonoforesis con hidrocortisona, clofazimina, terapia biológica (adalimumab, infliximab, etanercept) y cirugía con laserterapia.^(2,7,10)

La sarcoidosis es una enfermedad que puede afectar cualquier órgano, por lo que se requiere un tratamiento multidisciplinario. Sus manifestaciones cutáneas tienen una amplia variedad de lesiones, por lo que, ante la presencia de lesiones cutáneas indicativas de esta afección, se debe iniciar un protocolo de pruebas complementarias dirigidas a confirmar el diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento oportuno. La piel es un órgano accesible para la toma de biopsias, por lo que implica una baja morbilidad para el paciente.

Conclusiones

El caso clínico demuestra la necesidad de considerar la sarcoidosis en pacientes con compromiso sistémico y lesiones cutáneas de diferente aspecto, para lograr un diagnóstico temprano que imponga un tratamiento oportuno. Sin embargo, el compromiso cutáneo representa un desafío dada la variada presentación de esta entidad y los diagnósticos diferenciales a considerar.

Referencias bibliográficas

1. Alomá Fortún D, Hernández Barrio J, García Escudero V. Sarcoidosis: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Finaly. 2016 [Acceso 28/08/2020];6(3):246-50. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342016000300008&lng=es
2. Ramírez Huaranga MA, Ramos Rodríguez CC, de la Rocha Vedia IV, García Arpad M, Murillo Lázaro C, Bellón Guardia M. Sarcoidosis cutánea: el preámbulo de una enfermedad sistémica paucisintomática. Reumatol Clin. 2015 [Acceso 28/08/2020];11(6):395-97. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/sarcoidosis-cutanea-el-preambulo-una/articulo/S1699258X15000297/>

3. Eva M. Carmona, Sanjay Kalra, Jay HR. Sarcoidosis pulmonar (“la gran simuladora”). Mayo Clin Proc. 2016 [Acceso 28/08/2020];91(7):946-54. Disponible en: <https://intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=89657&pagina=2>
4. Meneses CF, Egües CA, Uriarte M, Errazquin N, Valero Jaimes A, Maíz O, *et al.* Categorización diagnóstica según los criterios del First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (FIWOS) en una serie de 11 pacientes. Reumatol Clin. 2017 [Acceso 28/08/2020];13(1):25-9. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/categorizacion-diagnostica-segun-los-criterios/articulo/S1699258X1600005X/>
5. Amaral M. Sarcoidosis pulmonar: actualización y reporte de casos. Rev Urug Med Interna. 2016 [Acceso 28/08/2020];3:118-31. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a14.pdf>
6. Galeano AP, Vecchio E, Calzinari V, Velázquez C, Dilzician V, Guglielmone A, *et al.* Sarcoidosis cutánea. Rev Argent Dermatol. 2013 [Acceso 28/08/2020];94(4):22-24. Disponible en: <http://rad-online.org.ar/2014/01/01/sarcoidosis-cutanea/>
7. Montemayor-Sarmiento D, Navarrete-Solís J, González-Cabello D. Sarcoidosis con manifestaciones cutáneas y pulmonares. Dermatología Rev Mex. 2016 [Acceso 28/08/2020];60(2):167-171. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=64933>
8. Zapata González F, Vásquez Ochoa LA, Arroyave Sierra JE, Arredondo Ossa MI, Molina Vélez V, Del Río-Cobaleda DY. Sarcoidosis cutánea. Revista CES MEDICINA. 2014 [Acceso 28/08/2020];28(2):293-306. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a14.pdf>
9. Dempsey O, Paterson E, Kerr K, Denison A. Sarcoidosis. BMJ. 2009 [Acceso 28/08/2020];339:b3206. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b3206/rapid-responses>
10. Ramírez C, Faúndez E, Valdés MP, de la Fuente R, Carreño L. Sarcoidosis subcutánea como manifestación inicial de sarcoidosis sistémica. Piel (Barc). 2013 [Acceso 28/08/2020];28(7):387-90. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124287/Sarcoidosis-subcut%C3%A1nea-como-manifestaci%C3%B3n-inicial-de-sarcoidosis-sist%C3%A9mica.pdf?sequence=1>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no han recibido ayuda económica ni de otro tipo para la realización de este trabajo.

Contribución de los autores

Mabel González-Escudero: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información y redacción del artículo.

Noel David Pérez-Acosta: Participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información y redacción del artículo.

Lázaro Roque-Pérez: Participó en la concepción de la investigación y redacción del artículo.

Yaisel Alfonso-Alfonso: Participó en la concepción de la investigación y redacción del artículo.