

# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



### Caso clínico

## Sarcoidosis subcutánea como manifestación inicial de sarcoidosis sistémica

### Subcutaneous sarcoidosis as the initial manifestation of systemic sarcoidosis

Constanza Ramírez<sup>a,\*</sup>, Eliana Faúndez<sup>a</sup>, M. Pilar Valdés<sup>a</sup>, Raúl de la Fuente<sup>b</sup> y Laura Carreño<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup>Médico cirujano, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>c</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

#### Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica granulomatosa que afecta a diversos órganos. Los más afectados son pulmones, ganglios linfáticos, piel y ojos. Cerca del 10 a 35% de los pacientes con sarcoidosis sistémica presentan lesiones cutáneas que pueden preceder a las manifestaciones sistémicas. Estas se clasifican en lesiones específicas si la biopsia muestra granulomas «desnudos» o no específicas si constituyen un proceso inflamatorio reactivo con ausencia de granulomas. Dentro de las lesiones específicas se encuentra la sarcoidosis subcutánea o enfermedad de Darier-Roussy, que se manifiesta clínicamente como nódulos subcutáneos en extremidades, indoloros, con ausencia de inflamación superficial y cuya histología muestra una paniculitis de predominio lobulillar con presencia de granulomas sarcoideos.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con el eritema nudoso, paniculitis septal, que constituye la lesión inespecífica más frecuente de la sarcoidosis.

Se presentan 2 casos de sarcoidosis sistémica con manifestación cutánea inicial tipo sarcoidosis subcutánea.

#### Paciente 1

Mujer de 46 años, con antecedentes de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, miastenia gravis e hipotiroidismo. Consulta por un cuadro de un mes de evolución, caracterizado por aumento de volumen y múltiples nódulos subcutáneos dolorosos bilaterales en extremidades superiores e inferiores (fig. 1). Semanas después inicia disnea de mediano esfuerzo. Se realiza biopsia de las lesiones cutáneas cuyo estudio histopatológico revela una paniculitis de predominio lobulillar con granulomas «desnudos», sin vasculitis (fig. 2). Además, se realiza una biopsia transbronquial la cual es compatible con sarcoidosis pulmonar. La TC de tórax demuestra adenopatías hiliares y mediastínicas compatibles con sarcoidosis sistémica, sin signos de TBC. En el estudio complementario destaca un hemograma con leve eosinofilia, VHS elevada y enzima convertora de la angiotensina normal, PPD y baciloscopias negativas.

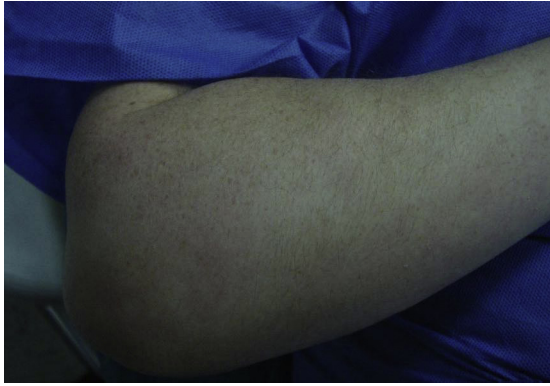
Se inició tratamiento con prednisona, 20 mg/día, por la enfermedad pulmonar concomitante, observando remisión de las lesiones cutáneas en 15 días. Dos años después, consulta

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [coni.ram@gmail.com](mailto:coni.ram@gmail.com) (C. Ramírez).

0213-9251/\$ – see front matter © 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

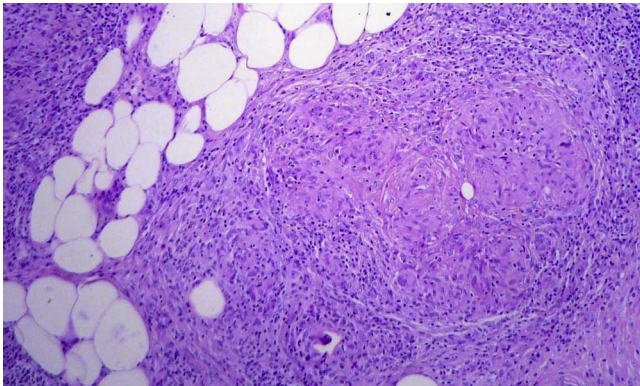
<http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2013.01.015>



**Figura 1 – Paciente 1. Se observan múltiples nódulos subcutáneos en brazos y antebrazos. Además presenta lesiones similares en extremidades inferiores.**



**Figura 3 – Paciente 2. Se observa edema e induración en extremidades inferiores.**



**Figura 2 – Paciente 1. Corte histológico que muestra en detalle la presencia de granuloma no necrosante «desnudo» en tejido subcutáneo.**

nuevamente por la misma sintomatología. Se indica terapia con colchicina 0,5 mg por vía oral y una crema de árnica tópica con remisión parcial de las lesiones cutáneas, descartándose reactivación sistémica.

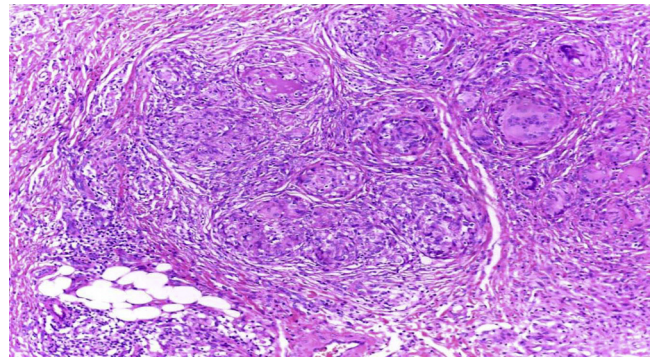
## Paciente 2

Varón de 45 años, sin antecedentes mórbidos. Inicia cuadro de un mes de evolución con afectación del estado general, sin fiebre y con lesiones induradas no dolorosas en extremidades inferiores (fig. 3). En la analítica solo destaca VHS 28 y PPD negativa. El estudio histopatológico revela una paniculitis mixta sin vasculitis y presencia de granulomas no necrosantes en la hipodermis de tipo sarcoídeo (fig. 4). Se solicita una radiografía de torác y TC de torác que muestran adenopatías hiliares compatibles con sarcoidosis. Se aconsejó tratamiento con prednisona, a dosis de 1 mg/kg/día durante un mes para bajar la dosis a 20 mg/día hasta la remisión parcial de las lesiones.

## Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que afecta con mayor frecuencia a pulmones, ganglios linfáticos, piel y ojos. Se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos en los órganos afectados. La etiología exacta de esta enfermedad aún se desconoce, se ha asociado con factores autoinmunes, genéticos, infecciosos y medioambientales<sup>1-5</sup>. Entre el 10 y el 35% de los pacientes con sarcoidosis sistémica presentan lesiones cutáneas<sup>6</sup>. A pesar de que habitualmente se presentan a lo largo de la enfermedad sistémica, se ha descrito que pueden constituir la primera e incluso la única manifestación de la enfermedad<sup>7,8</sup>. Se considera que la asociación de lesiones cutáneas con afectación sistémica es un indicador de mayor gravedad de la enfermedad.

Las lesiones inespecíficas tienen múltiples manifestaciones clínicas: lesiones atróficas, ulceradas, necrosantes, verrugosas, hipopigmentadas, patrón ictiosiforme, eritema multiforme, calcificaciones, prurigo, eritrodermia y placas alopecias. El tipo de lesión inespecífica más importante es el eritema nudoso que se presenta en un 3-25% de los casos de sarcoidosis<sup>9</sup>.



**Figura 4 – Paciente 2. Corte histológico que muestra presencia de granulomas no necrosantes en tejido subcutáneo de tipo sarcoídeo.**

Las lesiones específicas más importantes son: máculas, pápulas, placas, lupus pernio, sarcoidosis de cicatrices y sarcoidosis subcutánea o enfermedad de Darier-Roussy.

En los 2 casos presentados, la sarcoidosis se manifestó inicialmente como una sarcoidosis subcutánea. Esta entidad también es llamada enfermedad de Darier-Roussy, pues fueron los primeros autores en definirla en 1904<sup>10</sup>. Constituye una manifestación poco frecuente de la sarcoidosis con una incidencia entre el 1,5-6%, siendo más frecuente en mujeres después de la quinta década<sup>11</sup>. Clínicamente se observan nódulos subcutáneos en extremidades, indolores, móviles y sin signos de inflamación en la superficie cutánea<sup>12</sup>. Su presencia se ha asociado con afectación sistémica de sarcoidosis<sup>7</sup>.

La histopatología demuestra una paniculitis de predominio lobulillar sin vasculitis, con presencia de pequeños granulomas «no caseosos» por la ausencia de necrosis central y «desnudos», ya que están rodeados por una discreta corona de linfocitos. Están compuestos por histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas que podrían ser de tipo Langhans o cuerpo extraño. Característicamente, las células gigantes de este granuloma pueden contener «cuerpos asteroides» (compuestos por lipoproteínas y gránulos de lipomucoproteínas), «cuerpos en concha» (cuerpos de Schauffmann) o partículas cristalinas. Aunque los granulomas pueden estar próximos entre sí, no suelen confluir. En ocasiones se observa su calcificación<sup>13</sup>. Habitualmente la epidermis y la dermis se observan sanas, ya que esta entidad no es el resultado de la extensión de una sarcoidosis hacia la grasa subcutánea, sino que es un trastorno inflamatorio que afecta exclusivamente a la grasa subcutánea. A pesar de esto, en ocasiones se observa un infiltrado linfocitario dérmico perivascular superficial y profundo<sup>13</sup>.

El diagnóstico de esta entidad es clínico con confirmación histológica. El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras enfermedades granulomatosas, por lo que deberán solicitarse tinciones específicas de PAS, Ziehl-Nielsen y luz polarizada para descartar presencia de hongos, micobacterias o cuerpos extraños birrefringentes. La tuberculosis debe descartarse con exámenes como radiografía de tórax, PPD/Quantiferon®, cultivos específicos e histología con granulomas caseosos característicos. El eritema nudoso constituye un importante diagnóstico diferencial; clínicamente son nódulos dolorosos en extremidades inferiores con cambios inflamatorios en la superficie cutánea e histológicamente corresponde a un tipo de paniculitis septal con ausencia de granulomas sarcoideos lo que ayuda a diferenciar entre ambas entidades. Sin embargo, también se ha descrito una erupción de tipo eritema nudoso con cambios histológicos granulomatosos de sarcoidosis, lo que puede llevar a dificultades diagnósticas<sup>14,15</sup>.

El tratamiento de la sarcoidosis subcutánea es similar al de la enfermedad sistémica. Los corticoides orales en dosis de 1 mg/kg/día, seguidos de una disminución paulatina hasta lograr la inactivación clínica, constituyen la alternativa más eficaz. También los corticoides tópicos o intralesionales se han utilizado con éxito en la afectación subcutánea<sup>8,16</sup>. Otros tratamientos utilizados con resultados variables han sido: hidroxiclороquina, metrotrexato, los anti-TNF-alfa, minociclina, talidomida, colchicina e isotretinoína<sup>17,18</sup>.

El pronóstico depende de la afectación sistémica y de la cronicidad de la enfermedad. Se ha descrito que si las lesiones se presentan en el contexto de una sarcoidosis aguda con adenopatías hiliares tendrían mejor pronóstico que si se asocian a sarcoidosis crónica<sup>19,20</sup>. Las lesiones suelen resolverse de forma espontánea en 4 o 5 años, con el tratamiento corticoide se ha observado remisión en pocos meses.

En resumen, se presentan 2 casos de sarcoidosis subcutánea, por ser una manifestación infrecuente de esta entidad, que puede preceder a la afectación sistémica. Un correcto diagnóstico clínico-histológico de las lesiones cutáneas facilita el estudio y tratamiento oportuno de la enfermedad sistémica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sverrild A, Backer V, Kyvik K. Heredity in sarcoidosis—a registry-based twin study. *Thorax*. 2008;63:894–6.
- Newman L, Rose C, Bresnitz E, Rossman M, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1324–30.
- Moller D. Potential etiologic agents in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:465–8.
- Greene C, Meachery G, Taggart C, Rooney C, Coakley R, O'Neill S, et al. Role of IL-18 in CD4+ T lymphocyte activation in sarcoidosis. *J Immunol*. 2000;165:4718–24.
- Ota M, Amakawa R, Uehira K, Ito T, Yagi Y, Oshiro A, et al. Involvement of dendritic cells in sarcoidosis. *Thorax*. 2004;59:408–13.
- Samtsov A. Cutaneous Sarcoidosis. *Int Journal Dermatol*. 1992;31:385–91.
- Mangas C, Ribera-Pibernat M, Ferrándiz C. Sarcoidosis subcutánea. *Piel*. 2002;17:423–7.
- Sanz T, Araguez M, Fernandez J, Fraga J, García A. Sarcoidosis subcutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2000;91:321–6.
- Hanno R, Callen J. Sarcoidosis A disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with systemic disease. *Med Clin North Am*. 1980;64:847–66.
- Darier J, Roussy G. Un cas de tumeurs bénignes multiples: sarcoides sous-cutanéés ou tuberculides nodulaires hypodermiques. *Ann Dermatol Syphiligr*. 1904;5:144–9.
- Clayton R, Wood P. Subcutaneous nodular sarcoid. *Dermatologica*. 1974;149:51–4.
- Vainsencher D, Winkelmann RK. Subcutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 1984;120:1028–31.
- Requena L, Sánchez E. Panniculitis. Part I. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:325–61.
- Okamoto H, Mizuno K, Imamura S, Nagai S, Izumi T. Erythema nodosum-like eruption in sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:507–10.
- San Millán B, Fachal C, Allegue F. Nódulos subcutáneos como forma de presentación aguda de sarcoidosis. *Rev Esp Patol*. 2005;38:45–7.
- Navarro L, Maldonado R, Gispert F, Camacho L, Armario P. Nódulos subcutáneos como primera manifestación de sarcoidosis sistémica: respuesta al tratamiento con corticoides orales. *An Med Intern*. 1996;13:76–7.

17. Jones E, Callen J. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:487-9.
18. Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, Shupack JL. Weekly low dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:451-4.
19. Kalb R, Epstein W, Grossman M. Sarcoidosis with subcutaneous nodules. *Am J Med.* 1988;85:731-6.
20. Shidrawi R, Paradina F, Murray-Lyon I. Sarcoidosis presenting as multiple subcutaneous nodules. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:356-8.