

## SARCOIDOSIS SUBCUTÁNEA CON COMPROMISO SISTÉMICO: DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

MARÍA AGUSTINA BALAGUÉ, SABRINA MERENZON, MARÍA SUSANA MORALES

División de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía,  
Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** María Agustina Balagué, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, Gral. Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** mabalague@gmail.com

**Recibido:** 16-X-2024

**Aceptado:** 25-III-2025

### Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que afecta la piel en hasta el 35% de los casos. La forma clínica subcutánea es una manifestación específica, subdiagnosticada y poco frecuente que se asocia a compromiso sistémico.

En este trabajo se describen los casos de tres pacientes con diagnóstico de sarcoidosis subcutánea asociada a compromiso sistémico con seguimiento a largo plazo. En los tres casos, las lesiones cutáneas constituyeron el motivo de consulta por el cual se logró arribar al diagnóstico de sarcoidosis sistémica con compromiso pulmonar y ganglionar. Dos de los pacientes presentaron reactivación de la enfermedad a lo largo del seguimiento, evidenciando las posibles remisiones y exacerbaciones. Se destacan las manifestaciones cutáneas como indicadores clave para el diagnóstico temprano de sarcoidosis y la necesidad de un seguimiento continuo para monitorear la evolución de la enfermedad.

**Palabras clave:** sarcoidosis, sarcoidosis subcutánea, enfermedad granulomatosa

describes the cases of three patients diagnosed with subcutaneous sarcoidosis associated with systemic involvement, with long-term follow-up. In all three cases, the cutaneous lesions were the primary reason for consultation, which led to the diagnosis of systemic sarcoidosis with pulmonary and lymph node involvement. Two of the patients experienced disease reactivation during follow-up, highlighting the potential for remission and exacerbation. Cutaneous manifestations are emphasized as key indicators for the early diagnosis of sarcoidosis and the necessity of continuous follow-up to monitor disease progression.

**Key words:** sarcoidosis, subcutaneous sarcoidosis, granulomatous disease

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología y patogenia aún desconocida. Afecta con mayor frecuencia los pulmones, los ganglios linfáticos, los ojos y la piel, pero cualquier órgano puede verse afectado y se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes en el estudio histológico<sup>1</sup>. El compromiso pulmonar se presenta en el 90% de los casos, seguido por el cutáneo que se observa en el 25-35% de los casos<sup>2,3</sup>.

Las manifestaciones cutáneas se clasifican en específicas e inespecíficas, según la presencia o ausencia de granulomas no caseificantes en la histología, respectivamente. Las específicas pueden ser una manifestación temprana

### Abstract

**Subcutaneous sarcoidosis with systemic involvement: diagnosis and long-term evolution**

Sarcoidosis is a multisystemic disease that affects the skin in up to 35% of cases. Subcutaneous sarcoidosis is a specific, underdiagnosed, and infrequent manifestation that is associated with systemic involvement. This study

de la enfermedad sistémica crónica e incluyen lupus pernio, sarcoidosis en cicatrices, lesiones maculopapulares, nódulos subcutáneos y placas<sup>2,4</sup>. Dentro de las inespecíficas, se destaca el eritema nodoso (EN). En la literatura existen escasos reportes de casos de pacientes con sarcoidosis subcutánea (SSc) por ser una enfermedad subdiagnosticada. Esta entidad está asociada a compromiso sistémico<sup>5,6</sup>.

En el presente trabajo describimos tres pacientes que presentaron SSc asociada a enfermedad sistémica. En todos los casos se llevó a cabo el procedimiento de toma de consentimiento informado para la publicación de los mismos.

### Caso clínico 1

Mujer de 41 años de edad, consultó por presentar nódulos subcutáneos en miembros superiores e inferiores y placas eritematovioláceas en ambas rodillas, sin otros síntomas asociados (Fig. 1A). La biopsia informó la presencia de granulomas no necrotizantes compuestos por células epitelioides en dermis e hipodermis (Fig. 1B). Se descartó la existencia de hongos, bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y materiales extraños, lo que permitió establecer diagnóstico de sarcoidosis. Los estudios de laboratorio no mostraron hallazgos patológicos, y las evaluaciones en neumología, oftalmología y cardiología descartaron afectación sistémica. Se instauró tratamiento con corticoides a una dosis de 1 mg/kg/día, observán-

dose una buena respuesta. Con posterior pérdida de seguimiento.

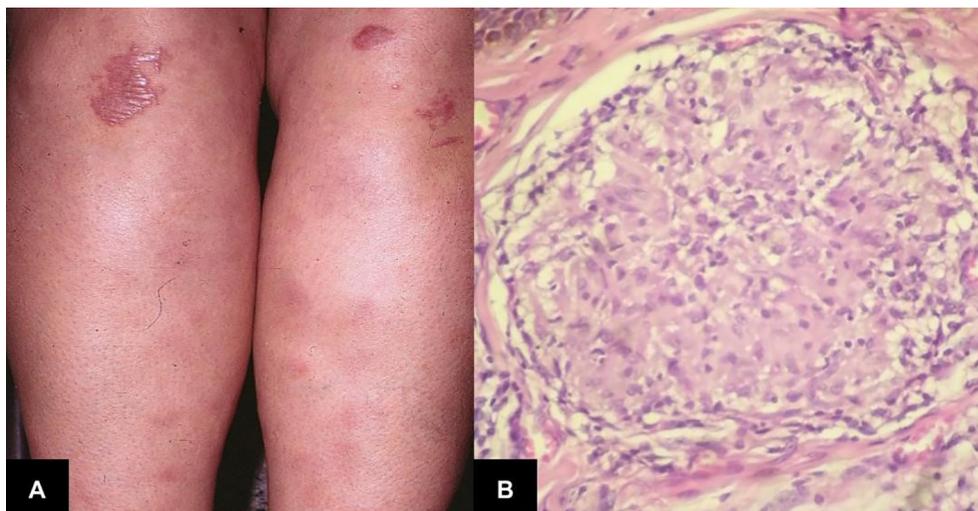
Diez años después, presentó una reactivación de su enfermedad, caracterizada por nódulos subcutáneos y la infiltración de cicatrices, una de ellas producida por la biopsia quirúrgica escisional de uno de los nódulos. La biopsia cutánea mostró granulomas epitelioides no necrotizantes y descartó la presencia de hongos, BAAR y materiales extraños.

Se realizaron estudios de laboratorio y de imágenes, los cuales mostraron una elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de la eritrosedimentación (VSG), mientras que los niveles de calcemia y calciuria se encontraron dentro de los valores normales. El test de Mantoux fue negativo. La radiografía de tórax presentó hallazgos compatibles con el estadio II de la enfermedad. No se encontraron otros signos de compromiso sistémico. Se instauró tratamiento con corticoides a una dosis de 1 mg/kg/día, con descenso paulatino, con una buena evolución del cuadro clínico. Continuó seguimiento en conjunto con neumología sin presentar síntomas y signos de actividad durante 5 años.

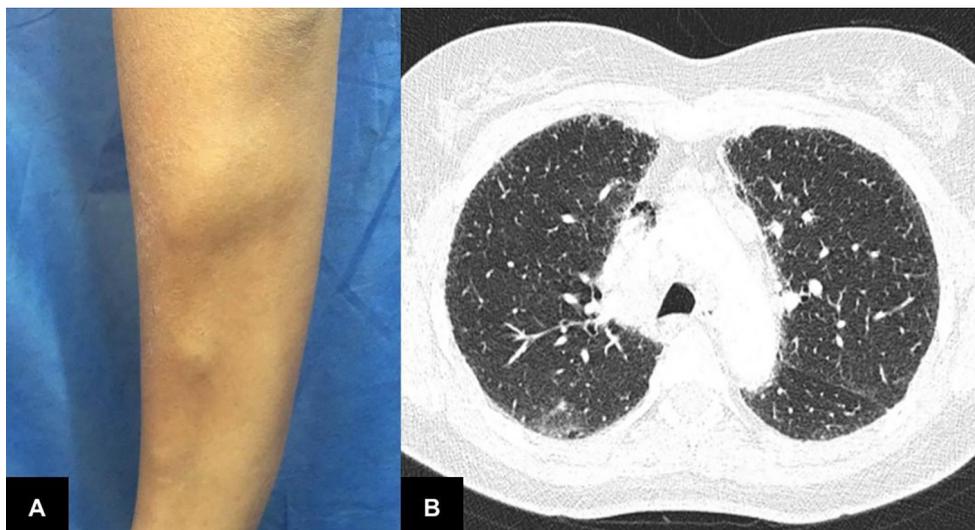
### Caso clínico 2

Mujer de 57 años de edad, consultó por presentar nódulos subcutáneos en miembros superiores e inferiores y dos placas eritematovioláceas en región interescapular, asociadas a linfadenopatías cervicales de 11 meses de evolución (Fig. 2A). La biopsia cutánea informó la presencia de epidermis adelgazada y granulomas dérmicos

**Figura 1** | A: Nódulos subcutáneos en miembros inferiores y placas eritematovioláceas en ambas rodillas. B: Granuloma no necrotizante con escasa corona de linfocitos



**Figura 2** | | A: Nódulos subcutáneos en el antebrazo izquierdo. B: Corte axial de una tomografía computarizada de tórax. Ventana pulmonar. Opacidades nodulillares multilobares bilaterales, opacidades reticulares subpleurales bilaterales y adenomegalias mediastinales



e hipodérmicos no necrotizantes y descartó la presencia de hongos, BAAR y materiales extraños. Los resultados de laboratorio mostraron valores elevados de ECA y VSG, con valores normales de calcemia y calciuria. El test de Mantoux fue negativo. La tomografía de tórax evidenció infiltrados multilobares bilaterales y adenomegalias en mediastino, en región perivascular latero-aórtica izquierda, axilar y en cadenas ilíacas (Fig. 2B). Se realizó evaluación cardiológica y oftalmológica en la cual se descartó compromiso. Se arribó al diagnóstico de sarcoidosis e inició tratamiento con meprednisona 1 mg/kg/día con posterior descenso paulatino. La paciente presentó desaparición de las lesiones cutáneas después de un mes de tratamiento. La tomografía de tórax control a los 4 meses no mostró lesiones pulmonares. Durante un año de seguimiento con neumología, no presentó reactivaciones cutáneas ni pulmonares.

### Caso clínico 3

Mujer de 40 años de edad, con antecedente de asma, consultó por presentar nódulos subcutáneos en miembros inferiores de 8 meses de evolución. La biopsia cutánea mostró múltiples granulomas no necrotizantes en hipodermis y se descartó la presencia de hongos, BAAR y materiales extraños. El laboratorio informó valores elevados de VSG, con niveles de calcemia y calciuria normales. El test de Mantoux fue negativo. En la radiografía de tórax

se evidenció compromiso pulmonar en estadio I. Se realizó evaluación cardiológica y oftalmológica en la cual se descartó compromiso. Con el diagnóstico de sarcoidosis realizó tratamiento con meprednisona 1 mg/kg/día asociado a hidroxicloroquina 200 mg/día con posterior remisión de su enfermedad tras 8 meses de tratamiento. Continuó seguimiento en conjunto con neumonología.

Cinco años después, la paciente presentó una reactivación caracterizada por la aparición de placas eritematosas, nódulos subcutáneos y múltiples úlceras que asentaban sobre la región anterior de ambas piernas. El laboratorio informó valores elevados de VSG. Los estudios de imagen revelaron la presencia de un infiltrado intersticioalveolar difuso bilateral en la radiografía de tórax, así como formaciones nodulillares en el mediastino y la axila, acompañadas de nódulos retroperitoneales prevertebrales y formaciones nodulillares intraabdominales en la tomografía de tórax. Se descartó infección por micobacterias mediante esputo y test de Mantoux. En la espirometría se evidenció un defecto ventilatorio restrictivo moderado con compromiso obstructivo leve de la pequeña vía aérea. Se inició tratamiento con corticoides, observándose una respuesta clínica favorable.

### Discusión

La SSC o enfermedad de Darier-Roussy constituye una manifestación específica poco frecuen-

te de sarcoidosis<sup>7</sup>. Suele observarse en mujeres de edad media y se caracteriza por la aparición de múltiples nódulos indoloros, firmes y móviles, con un diámetro variable, recubiertos por piel levemente eritematosa o normocoloreada. Estos nódulos se localizan en las extremidades, especialmente en los antebrazos, con una distribución bilateral y asimétrica<sup>4,7</sup>. En algunos casos pueden adoptar una disposición lineal<sup>7</sup>.

La histología muestra granulomas no caseificantes característicos, formados por histiocitos epitelioides, células gigantes y macrófagos. Los mismos son pequeños y están rodeados por un infiltrado linfocítico mínimo compuesto en su mayoría por linfocitos T, por lo que se los denomina "granulomas desnudos". Afectan el pánículo adiposo a nivel lobar y en menor medida a nivel septal. Se ha descrito la presencia de fibrosis y partículas extrañas en casos de SSc<sup>4,5,8,9</sup>.

Existen casos descritos en la literatura donde se ha observado la coexistencia de otras lesiones clásicas de sarcoidosis junto con SSc, lo cual también evidenciamos en nuestra serie de casos<sup>2</sup>. En el primero se observó coexistencia de nódulos subcutáneos y placas al inicio de la enfermedad y que luego de 10 años de remisión presentó infiltración de cicatrices. Esta última forma de sarcoidosis se caracteriza por ser marcador de reactivación de la enfermedad<sup>4</sup>. El segundo caso presentó múltiples nódulos subcutáneos que coexistieron con dos placas infiltradas de sarcoidosis en región interescapular. El tercer caso inició su enfermedad con nódulos subcutáneos que luego evolucionó con una reactivación en forma de placas, nódulos subcutáneos y úlceras.

La SSc tiene una incidencia del 1.4 a 6% de los pacientes con sarcoidosis sistémica (SS). Puede presentarse al inicio de la enfermedad, asociada a otros hallazgos sistémicos de sarcoidosis, como en los casos 2 y 3, o como la única manifestación de la enfermedad, como fue la forma de inicio del caso 1, así como también durante el curso de la SS.

Cuando se sospecha SS, es crucial evaluar las manifestaciones cutáneas, ya que suelen encontrarse al inicio de la enfermedad y pueden facilitar el diagnóstico histológico de esta afección, evitando procedimientos más invasivos<sup>7</sup>. Los pacientes con manifestaciones cutáneas de-

ben ser evaluados en búsqueda de compromiso sistémico. En caso de no ser hallado al inicio de la enfermedad, es importante continuar con un seguimiento a largo plazo debido a la posibilidad de desarrollar afectación sistémica durante su curso, como en el caso 1<sup>4</sup>.

El diagnóstico de sarcoidosis, en nuestra serie, se realizó por la correlación de las características clínicas, de laboratorio y radiológicas, acompañadas por los hallazgos histológicos de granulomas no caseificantes, tras descartar infecciones por micobacterias u hongos y otras enfermedades granulomatosas<sup>4,5</sup>.

Se recomienda realizar una historia clínica detallada, examen físico, evaluación oftalmológica, radiografía de tórax, electrocardiograma y test de función pulmonar (espirometría y capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono). En el análisis de laboratorio, se debe incluir la medición de los niveles séricos y urinarios de calcio, función hepática, renal y los niveles séricos de ECA. Esta última representa una alteración no específica de la sarcoidosis, se correlaciona con la carga granulomatosa y se encuentra elevada en más de la mitad de los pacientes<sup>1,4</sup>.

La SSc presenta una frecuente asociación con la enfermedad pulmonar en estadio I (linfadenopatías hiliares bilaterales sin infiltrado pulmonar) y tiene un pronóstico de actividad de dos años de duración<sup>4,5,9</sup>. Lopez-Schmitz y col., en una serie de 19 pacientes con SSc observaron afectación pulmonar en 10 pacientes (52.6%) principalmente estadios I y II<sup>10</sup>. En nuestras tres pacientes, la consulta inicial fue en dermatología, donde las manifestaciones cutáneas permitieron diagnosticar SS con compromiso pulmonar en estadios I y II. Todas presentaron niveles elevados de ECA y VSG, sin hipercalcemia ni hiper calciuria.

Además de compromiso pulmonar otros hallazgos sistémicos descritos incluyen, uveítis, hepatoesplenomegalia, sarcoidosis cardiacas y neurosarcoidosis<sup>8</sup>. En nuestra casuística ninguna paciente presentó dichas alteraciones.

Los principales diagnósticos diferenciales en nuestra serie fueron: EN, tuberculosis, micosis profundas, linfomas, lipomas, y calcinosis, los cuales fueron descartados mediante histopatología y cultivos<sup>7,8</sup>. El EN se descartó dado que

esta entidad presenta nódulos redondeados dolorosos, recubiertos por piel eritematosa, con una distribución simétrica predominante en la región pretibial y paniculitis septal en el estudio histológico. El EN se asocia a sarcoidosis aguda con adenopatías hiliares bilaterales y fiebre, constituyendo el síndrome de Löfgren, el cual tiene un pronóstico favorable y usualmente resolución espontánea<sup>4,7</sup>.

El pronóstico depende de la extensión y la gravedad del compromiso sistémico. Aunque las manifestaciones cutáneas no suelen conllevar una morbimortalidad significativa, pueden tener un impacto estético considerable y estar asociadas con el pronóstico de la enfermedad sistémica<sup>4</sup>.

El tratamiento de la sarcoidosis depende de la gravedad de la enfermedad sistémica<sup>7</sup>. La remisión espontánea es frecuente, sin embargo, el 50% de los pacientes requieren tratamiento<sup>11</sup>. Se incluyen aquellos que desarrollen compromiso sistémico pulmonar o extrapulmonar progresivo, lesiones cutáneas desfigurantes, ulcerativas o con tendencia a dejar cicatrices, hipercalcemia, afectación ocular, sarcoidosis cardíaca o neurosarcoidosis, donde se vuelve imperativo su abordaje terapéutico para evitar complicaciones<sup>4,7,11</sup>.

La mayoría de las drogas prescritas en la sarcoidosis son utilizadas de forma *off-label*. Los corticoides orales son la primera línea con reducción gradual. Se debe tener en cuenta que el uso de dosis altas y por tiempo prolongado es

limitado por los efectos adversos de esta droga<sup>12</sup>. Algunos autores usan corticoides como puente hasta que los ahorradores de esteroides sean efectivos. Se recomienda limitarlos a 3-6 meses, reduciéndolos gradualmente y combinándolos con ahorradores como metotrexato, azatioprina o mofetil micofenolato<sup>4,7,11</sup>. La hidroxicloroquina, un antipalúdico con propiedades antiinflamatorias, ha demostrado ser eficaz en pacientes con sarcoidosis cutánea y pulmonar, hipercalcemia y en neurosarcoidosis. Los anti-TNF- $\alpha$  utilizados como tercera línea de tratamiento incluyen al infliximab y adalimumab. Se ha descrito también la utilización de rituximab y de baricitinib (anti JAK 1-2)<sup>11,13</sup>.

Las tres pacientes recibieron corticoides como monoterapia, con buena respuesta. Solo en el caso 3 se añadió hidroxicloroquina. Todas mostraron involución de las lesiones cutáneas, linfáticas y pulmonares. El tratamiento debe individualizarse según el curso clínico, comorbilidades y tolerancia a los efectos adversos.

Destacamos la importancia de la piel en el diagnóstico de la sarcoidosis, ya que es fácilmente accesible para inspección, palpación y biopsia. Los nódulos subcutáneos pueden indicar SS y deben investigarse. Es esencial un seguimiento prolongado debido a sus remisiones y exacerbaciones. Dado que la SSc es poco frecuente, aportamos al conocimiento de sus características en nuestro medio.

---

**Conflictos de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.
2. Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 55-60.
3. Mehrzad R, Festa J, Bhatt R. Subcutaneous sarcoidosis of the upper and lower extremities: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019; 7: 2505-12.
4. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Presse Med* 2012; 41: e355-74.
5. Marcoval J, Penín RM, Mañá J. Histopathological features of subcutaneous sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 2020; 42: 233-43.
6. Ando M, Miyazaki E, Hatano Y, et al. Subcutaneous sarcoidosis: a clinical analysis of nine patients. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2277-81.
7. Marcoval J, Moreno A, Mañá J, et al. Subcutaneous sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2008; 26: 553-6.

8. Haritha K, Satya RS, Rao GR, et al. Is Subcutaneous Sarcoidosis, a marker for systemic disease? *Indian Dermatol Online J* 2022; 13: 288-9.
9. Pérez-Alvarez R, Brito-Zerón P, Kostov B, et al. Systemic phenotype of sarcoidosis associated with radiological stages. Analysis of 1230 patients. *Eur J Intern Med* 2019; 69: 77-85.
10. Lopez-Sundh A, Maestre-Orozco T, Gonzalez-Vela M, et al. Subcutaneous sarcoidosis: A case series of 19 patients. *J Postgrad Med* 2021; 67: 154-7.
11. Obi ON, Saketkoo LA, Russell A-M, et al. Sarcoidosis: Updates on therapeutic drug trials and novel treatment approaches. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 991783.
12. Cohen E, Lheure C, Ingen-Housz-Oro S, et al. Which first-line treatment for cutaneous sarcoidosis? A retrospective study of 120 patients. *Eur J Dermatol* 2023; 33: 680-5.
13. Russo G, Laffitte E. Successful therapy of severe and refractory cutaneous sarcoidosis with baricitinib. *Acta Dermato-Venereologica* 2024; 104: adv39970-adv39970.