

Sarcoidosis cutánea

Cutaneous sarcoidosis

Olga Pérez¹, María S. Villoldo¹, Roberto Schröh², Alberto Woscoff³, Hugo Amante¹

Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica, y el compromiso cutáneo se estima en un 25% de los casos. Para arribar a este diagnóstico, es necesario un minucioso estudio clínico e histopatológico y exámenes complementarios. Dada la cronicidad que muestran algunos casos, se recomiendan terapéuticas poco agresivas. Presentamos a una paciente con sarcoidosis cutánea de 5 años de evolución. Se indicaron corticoides tópicos e intralesionales y antipalúdicos, sin respuesta. Luego, meprednisona VO en dosis decreciente y tacrolimus 0,1% ungüento, lo cual produjo aplanamiento de la lesión, que persistió eritematosa y dolorosa. Continuó con tacrolimus tópico, con marcada y sostenida mejoría de la lesión (Dermatol Argent 2009;15(4):282-284).

Palabras clave: sarcoidosis cutánea, tacrolimus tópico, meprednisona.

Abstract

Although sarcoidosis is a systemic granulomatous disease, cutaneous lesions are the sole manifestation in approximately 25% of patients. The diagnosis rests on appropriate clinical and laboratory studies, and the presence of non-caseating granulomas on a skin biopsy. A woman with cutaneous sarcoidosis for five years is described. Topical and intralesional steroids and antimalarial drugs were ineffective. Although oral meprednisone and 0.1% tacrolimus ointment were useful, erythema and pain persisted. Long-term topical tacrolimus treatment lead to marked and lasting improvement (Dermatol Argent 2009;15(4):282-284).

Key words: cutaneous sarcoidosis, topical tacrolimus, meprednisone.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica; se estima que el compromiso cutáneo está presente en el 25% de los casos.¹

Sus manifestaciones clínicas se dividen en específicas típicas y atípicas y en inespecíficas.² Las lesiones específicas presentan, en la histopatología, el granuloma sarcoidal,³ caracterizado por histiocitos epitelioides con células gigantes multinucleadas y escaso a nulo infiltrado linfocitario perigranuloma. Dentro de las lesiones específicas típicas se incluyen: microtubérculos, macrotubérculos, placas persistentes, erupción maculopapulosa y lupus pernio. En las específicas atípicas: sarcoidosis cicatrizal, formas psoriasiformes, eritrodérmicas, ictiosiformes, eritematosas e hipo-hiperpigmentadas.

El eritema nodoso acompañado de anergia tuberculínica impone descartar esta enfermedad y es el principal exponente de las lesiones inespecíficas.

Caso clínico

Paciente de 42 años, sexo femenino.

Antecedentes personales: s/p.

Motivo de consulta: lesión supraciliar derecha, de cinco años de evolución, con ligero ardor y dolor.

Fecha de recepción: 30/9/08 | **Fecha de aprobación:** 9/10/08

1. Médico dermatólogo.

2. Médico dermatólogo.

3. Profesor Titular Consulto Dermatología UBA.
Sanatorio Güemes. CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia

Olga Gabriela Pérez: Francisco Acuña de Figueroa 1240. CABA, Rep. Argentina.
Tel. 4959-8200 | operez@intramed.net

Examen físico: placa eritematosa con escamas superficiales de configuración anular (**Foto 1**).

Con diagnóstico presuntivo de sarcoidosis *versus* granuloma anular, se obtienen muestras para estudio histopatológico y estudio microbiológico.

Estudio histopatológico: las secciones muestran un proceso inflamatorio dérmico granulomatoso no necrotizante revestido por epidermis adelgazada. Está caracterizado por granulomas redondeados separados por dermis indemne. Destacan células epiteloides y gigantes multinucleadas tipo Langhans, rodeadas por escaso infiltrado linfomonocitario. La escasa información hace que se los denomine tubérculos "desnudos". La coloración de Ziehl-Nielsen no revela bacilos ácido-alcohol resistentes.

Diagnóstico: inflamación granulomatosa dérmica sarcoidal compatible con sarcoidosis cutánea (**Foto 2**).

Exámenes complementarios: estudio microbiológico micológico y búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes: no se obtuvo desarrollo de gérmenes.

Laboratorio: glucemia 73 mg/dl; GR 4,5 millones/mm³; hematocrito 37,8%; Hb 12 g/dl; GB 9.300/mm³; plaquetas 150.000/mm³; VSG 41 mm/1ra hora (1 a 15); uremia 33 mg/dl; calcemia 8,17 mg/dl; creatinemia 0,42 mg/dl; Bil. total 0,4 mg/dl; Bil. directa 0,11 mg/dl; FAL 272 U/l; TGP 17 U/l; TGO 16 U/l; proteínas totales 7,05 g/dl; albúmina 3,56 g/dl; ECA 10 UI/l (8 a 52); calciuria 108 mg/24 horas.

PPD: negativa.

Radiografía de tórax, manos y pies: s/p.

TAC de tórax con cortes de alta resolución: s/p

Prueba de difusión con CO: s/p

ECG: s/p

Interconsultas con oftalmología, neurología y neumonología: no relevantes.

Diagnóstico: sarcoidosis cutánea.

Tratamiento: clobetasol crema, 2 veces por día, con controles cada quince días.

A los 2 meses de seguimiento y ante la escasa mejoría se agregan infiltraciones con acetona de triamcinolona cada quince días. Al mes y medio de control se observa aplanamiento de la lesión. En este lapso se indica continuar con clobetasol crema, 2 veces por día, con controles cada quince días. La paciente regresa al mes con recaída de la lesión.

Inicia tratamiento con hidroxiclороquina 400 mg/día en 2 tomas diarias, la cual debe ser suspendida por erupción generalizada que remite al discontinuarla.

Continúa con meprednisona 40 mg/día con descenso gradual y tacrolimus 0,1% ungüento, 2 veces por día, durante dos meses hasta la suspensión del esteroide. Ante la presencia de eritema y dolor se deci-

Foto 1. Placa eritematoescamosa de 5 años de evolución.

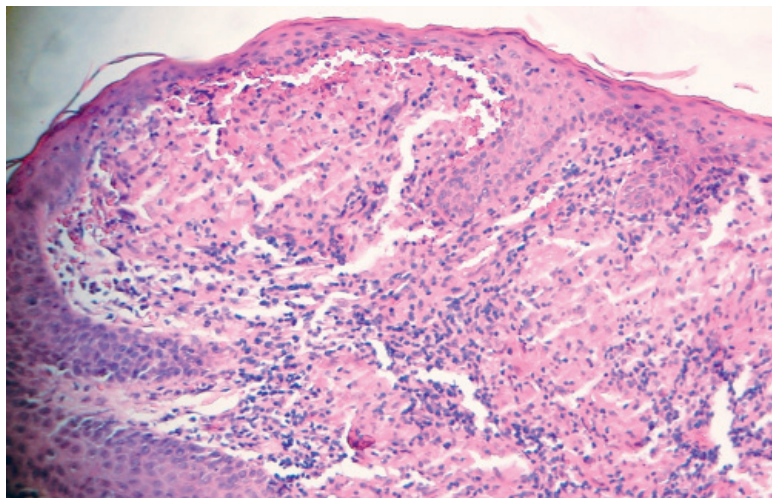


Foto 2. Dermis con histiocitos epiteloides y células gigantes multinucleadas, escasos linfocitos circundantes. (H-E, 100X).

de continuar con tacrolimus 0,1% dos veces por día durante 1 mes más, con acentuada mejoría (**Foto 3**). No hubo nuevas lesiones, luego de 1 año y medio de haber iniciado los diferentes tratamientos.

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad de etiología desconocida. Estudios recientes que emplean análisis citométrico, proteómico y genómico han permitido reconocer el gen BTNL 2 como un marcador de susceptibilidad a sarcoidosis y la identificación de la peroxidasa-catalasa micobacteriana como un potencial "antígeno sarcoidal" que conduce a la formación del granuloma.⁴ Estos estudios se efectuaron en sarcoidosis pulmonar. La etiopatogenia permite comprender parcialmente la respuesta a diversas drogas.

Foto 3. Mantenimiento con tacrolimus 0,1% ungüento, luego de 1 mes de suspensión de esteroides sistémicos.

Las enfermedades granulomatosas se consideran el resultado de un estímulo antigénico desconocido; ello conduce a la activación de las células T que genera la liberación de citoquinas.

El antígeno desconocido es fagocitado por las células presentadoras de antígenos (CPA) o células dendríticas.⁵ Luego, el material antigénico procesado es transportado a la superficie, donde activa a las células T CD4+. Esto lleva a la producción de citoquinas Th1: INF- γ , IL-2 e IL-12. Se observa incremento de TNF- α que aumenta, a su vez, la secreción de citoquinas que elevan el reclutamiento de macrófagos en el granuloma.

Las terapias convencionales para la sarcoidosis son: corticoides, antimaláricos y metotrexato, o combinaciones de ellos.⁶

Es posible que los corticoides inhiban la transcripción de citoquinas proinflamatorias, aumenten la expresión de IK β (quinasa β), que a su vez inhibe la activación del factor nuclear kappa β , restableciendo el desbalance de la respuesta Th1 y Th2; es decir, suprimen la formación del granuloma. En los casos localizados de sarcoidosis cutánea, se recomiendan los corticoides de alta potencia como propionato de clobetasol, 2 veces por día, con o sin oclusión. También las infiltraciones con triamcinolona intralesional, cada 2-4-semanas. La terapia sistémica se reserva para las lesiones desfigurantes o destructivas, extensas o casos refractarios al tratamiento localizado. La dosis de prednisona varía de 40 a 80 mg/día.⁶

Los agentes antimaláricos comprenden la cloroquina e hidroxicloroquina. Se piensa que los antimaláricos, al aumentar el pH de los lisosomas de las CPA, inhiben la digestión de proteínas por hidrolasas ácidas, previniendo el procesamiento y posterior presentación del antígeno a las células T CD4+. La dosis máxima de cloroquina es de 3,5 mg/kg/día y la de hidroxicloroquina, de 6,5 mg/kg/día.⁶

El metotrexato, a dosis antiinflamatorias, actuaría suprimiendo la formación del granuloma. La indicación sería posterior al fracaso del tratamiento con corticoides, o en combinación con éstos.

Otras terapias incluyen: pentoxifilina, tetraciclinas, isotretinoína, leflunomida, talidomida, clorambucilo, melatonina, ciclosporina, allopurinol y cirugía láser.⁶

El tacrolimus es un macrólido inmunosupresor aislado del *Streptomyces tsukubaensis* que modula las respuestas mediadas por las células T mediante

la inhibición del factor de transcripción NF-AT (factor nuclear de células T activadas). Son escasas las publicaciones sobre el empleo de tacrolimus tópico en el tratamiento de la sarcoidosis cutánea. En 2002,⁷ en un caso se empleó la combinación de esteroides sistémicos con tacrolimus y en otros pacientes como único agente, con mejoría significativa sin recaídas y desaparición del granuloma.⁸⁻¹⁰ Se postula que su mecanismo de acción residiría en la inhibición del TNF- α producido tanto por los macrófagos como las células T y por inhibición de la acumulación de células Th1 en los granulomas.⁷ Las experiencias actuales con agentes anti-TNF- α dan resultados variables.¹¹

Conclusión

Los corticoides, antipalúdicos y metotrexato son las terapias de primera línea.

La bibliografía relacionada con tacrolimus tópico y sarcoidosis cutánea es escasa. Estimamos que esta medicación ha sido efectiva para mantener la mejoría una vez suspendidos los corticoides.

Referencias

1. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997;336:1224-1234.
2. Locurscio A, Morichelli M, Caonici L, Fiducia M y cols. Sarcoidosis cutánea. Revisión bibliográfica a propósito de dos casos. Arch Argent Dermatol 2005;55:229-237.
3. Ball NJ, Kho GT, Martinka M. The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty-eight cases. J Cutan Pathol 2004;31:160-168.
4. Noor A, Knox K. Immunopathogenesis of sarcoidosis. Clin Dermatol 2007; 25:250-258.
5. Moller DR. Treatment of sarcoidosis from a basic science point of view. J Intern Med 2003;253:31-40.
6. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. J Am Acad Dermatol 2007;56:69-83.
7. Kaloh N, Mihara H, Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. Br J Dermatol 2002;147:154-156.
8. Green CM. Topical tacrolimus for the treatment of cutaneous sarcoidosis. Clin Exp Dermatol 2007;32:457-458.
9. Vano-Galván S, Fernández Guarino M, Carmona LP, Harto A, et al. Lichenoid type of cutaneous sarcoidosis: great response to topical tacrolimus. Eur J Dermatol 2008;18:89-90.
10. De Francesco V, Cathryn AS, Piccirillo F. Successful topical treatment of cutaneous sarcoidosis with macrolide immunomodulators. Eur J Dermatol 2007;17:454-455.
11. Graves J, Nunley K, Heffernan M. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (Part 2 of 2). J Am Acad Dermatol 2007;56:55-79.