



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

GRADO EN MEDICINA

Trabajo Fin de Grado

Estudio clínico-patológico de Sarcoidosis Subcutánea.
"Clinicopathological Study of Subcutaneous Sarcoidosis."

Patricia Isabel Jomarrón Gutiérrez

Profesora: M. Carmen González Vela

Codirector: Susana Armesto Alonso

Santander, junio 2024

Contenido

Resumen.....	5
Palabras clave.....	6
Lista de abreviaturas, siglas, símbolos, etc.....	9
1. Introducción.....	11
2. Desarrollo del Tema.....	16
2.1. Sarcoidosis: definición y etiología.....	16
2.1.1. Prevalencia e Incidencia.....	17
2.1.2. Edad y sexo.....	18
2.2. Análisis estadístico.....	28
2.3. Aprobación ética.....	28
3. Resultados.....	28
1. Discusión.....	30
8. Conclusiones.....	33
9. Referencias citadas.....	36
ANEXO: Figura 1.....	41
Anexo Figura 4.....	42

Resumen

Introducción: La Sarcoidosis es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida que afecta fundamentalmente a adultos jóvenes, es una enfermedad granulomatosa multisistémica que no solo afecta la piel, sino que también puede afectar los ganglios linfáticos, los ojos y los pulmones. La Sarcoidosis subcutánea es una variante rara de esta enfermedad. Nuestro objetivo es describir las características clínico-patológicas de un grupo de pacientes con Sarcoidosis subcutánea, investigar la relación que existe entre las lesiones en la piel, la severidad y el pronóstico de la enfermedad.

Metodología: Se estudiaron veintidós pacientes diagnosticados de Sarcoidosis subcutánea entre 1999 y 2023 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla mediante biopsia cutánea. Se analizaron las características clínico-patológicas, tratamiento y evolución de la enfermedad.

Resultados: La edad media al momento del diagnóstico fue de 53 años. En 19 pacientes (86,4%), los nódulos subcutáneos constituyeron el motivo de consulta. La afectación pulmonar se detectó en 13 pacientes, principalmente en los estadios I y II. Solo dos pacientes presentaron signos sistémicos adicionales. Ocho pacientes mostraron niveles elevados de enzima convertidora de angiotensina (media de 104 U/L). Doce pacientes (54,5%) recibieron tratamiento, principalmente corticosteroides sistémicos y todos los pacientes excepto uno, tuvo una evolución clínica favorable.

Conclusiones: La Sarcoidosis subcutánea suele estar vinculada a una forma leve de compromiso sistémico, su pronóstico general es favorable, con independencia del tratamiento administrado. Los nódulos sarcoideos podrían representar una manifestación inicial de la enfermedad sistémica, ofreciendo así la posibilidad de establecer un diagnóstico precoz sin recurrir a procedimientos histológicos invasivos.

Palabras clave

Sarcoidosis cutánea, Sarcoidosis subcutánea, granulomas, diagnóstico de sarcoidosis, curso y tratamiento de sarcoidosis.

Abstract

Introduction: Sarcoidosis is a systemic autoimmune disease of unknown etiology that primarily affects young adults. Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease which not only affects the skin but can also involve the lymph nodes, eyes, and lungs. Subcutaneous sarcoidosis is a rare variant of this condition. This study aimed to describe the clinicopathological characteristics of a group of patients with subcutaneous sarcoidosis and to analyze the relationship between skin lesions, disease severity, and prognosis.

Methods: We included 22 patients with biopsy-confirmed subcutaneous sarcoidosis, diagnosed between 1999 and 2023 at the Marqués de Valdecilla University Hospital. Clinical and histopathological features, treatment strategies, and disease courses were evaluated.

Results: The mean age at diagnosis was 53 years. In 19 patients (86.4%), subcutaneous nodules were the reason for consultation. Thirteen patients (59%) showed pulmonary involvement, mainly in stages I and II. Only two patients (9%) exhibited additional systemic manifestations. Eight patients (36%) had elevated angiotensin-converting enzyme levels, with a mean value of 104 U/L. Twelve patients (54,5%) received treatment, mainly systemic corticosteroids, and all patients except for one had a favorable clinical outcome.

Conclusions: Subcutaneous sarcoidosis is often associated with a mild form of systemic involvement and generally presents a favorable prognosis, regardless of the treatment administered. Sarcoid nodules may represent an early manifestation of systemic disease, offering the opportunity for early diagnosis and reducing the need for invasive histological procedures.

Keywords: Cutaneous sarcoidosis, subcutaneous sarcoidosis, granulomas, sarcoidosis diagnosis, sarcoidosis treatment and course.

Lista de abreviaturas, siglas, símbolos, etc.

TLR: Toll-Like Receptor.

APC: Células Presentadoras de Antígenos.

HLA: Antígeno Humano Leucocitario.

SCS: Sarcoidosis Subcutánea.

MHC: Major Histocompatibility Complex.

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina.

ICD: Distrito Cutánea Inmunocomprometido.

LP: Lupus Pernio.

TC: Tomografía Computarizada.

PDE4: Inhibidores de la Fosfodiesterasa 4.

TBC: Tuberculosis.

PCR: Proteína C Reactiva.

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

FVC: Capacidad Vital Forzada.

FEV1: Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Minuto.

DLCO: Capacidad de Difusión Pulmonar para Monóxido de Carbono.

DE: Desviación Estándar.

PFP: Pruebas de Función Pulmonar

1. Introducción

La historia de la sarcoidosis ha estado siempre íntimamente relacionada con la dermatología. Aunque se describió por primera vez hace más de un siglo; en 1877 por Jonathan Hutchinson, cirujano y dermatólogo en Londres, con la posterior notificación de su histopatología por Boeck, se sabe muy poco sobre la epidemiología y los factores genéticos que contribuyen a su desarrollo y forma de expresión, aún en estudio y discusión, por lo que esta enfermedad se describe con frecuencia como un enigma clínico. (1,2)

La sarcoidosis es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la formación de granulomas de células epitelioides no caseificantes.(3)

No existen estadísticas claras sobre la incidencia de la sarcoidosis a nivel mundial. Sin embargo, según diversos autores, la incidencia de la enfermedad varía entre 1 y 15 casos por cada 100,000 personas en diferentes regiones del mundo(2) (4). Según un registro realizado en España entre octubre del 2000 y septiembre del 2001, que incluyó datos de 37 centros, la sarcoidosis se identificó como la segunda causa más frecuente de enfermedad pulmonar intersticial, solo superada por la fibrosis pulmonar idiopática. En este estudio, se registraron 76 casos de sarcoidosis, representando el 14,9% del total de enfermedades pulmonares intersticiales detectadas.(5)

Afecta principalmente a adultos jóvenes entre los 20 y 50 años, concentrándose en grupos con vínculos cercanos. Su aparición parece estar influida por factores como la etnia, ciertas ocupaciones, exposiciones ambientales y elementos microbianos, que desencadenan una respuesta inflamatoria prolongada, culminando en la formación del granuloma característico de la enfermedad. (3)

La sarcoidosis se distingue por una amplia gama de manifestaciones clínicas y radiológicas. El diagnóstico se basa principalmente en la identificación de granulomas no caseificantes de células epitelioides, observados mediante biopsia en distintos tejidos u órganos afectados.(2,6)

Se puede clasificar según el tipo de inicio, el curso de la enfermedad y los órganos involucrados. Las manifestaciones clínicas abarcan desde formas asintomáticas hasta variantes progresivas y recurrentes. Se asocian a ella síndromes como el de Löfgren y el de Heerfordt.

Se manifiesta de manera aguda, subaguda o crónica, siendo la forma aguda la de mejor pronóstico, con remisiones completas en los primeros dos años, en algunos casos, puede resolverse espontáneamente sin dejar secuelas a largo plazo. Los síntomas constitucionales, como fatiga, pérdida de peso y fiebre, son inespecíficos y pueden aparecer en todas las variantes de la enfermedad.(7,8)

Aunque los pulmones son el órgano más comúnmente afectado, la enfermedad no se limita a ellos. La sarcoidosis cutánea se presenta en el 15,9% de los pacientes, aunque suelen pasar desapercibidas debido a su variabilidad, por ejemplo: eritema nudoso, lesiones maculopapulares, áreas de hiper- e hipopigmentación, queloides y nódulos subcutáneos. (9,10) Por ello es considerada como una gran simuladora en la práctica dermatológica. Aunque no ocasiona discapacidad física, sí impacta en aspectos psicológicos y sociales de los pacientes. Estas lesiones suelen mostrar inflamación granulomatosa prominente, y su diagnóstico puede confirmarse mediante biopsia cutánea.(11,12)

Las lesiones por sarcoidosis cutánea se dividen en: 1) lesiones no específicas, en las cuales hay ausencia de granuloma, y 2) lesiones específicas, en las cuales se demuestran granulomas no caseosos. (11,12). Aproximadamente el 60 % de los pacientes presentan lesiones específicas, siendo las pápulas y máculas las más comunes (35 %), seguidas de las placas (19 %). Este subtipo también incluye nódulos subcutáneos (Sarcoidosis subcutánea).

Cuando la sarcoidosis se presenta inicialmente con afectación cutánea, se debe investigar cuidadosamente la posible implicación de órganos sistémicos. El curso clínico de la enfermedad variará según el tipo de lesión cutánea, y el tratamiento debe personalizarse para cada paciente, buscando ofrecer el máximo beneficio clínico y mejorar su calidad de vida.

Para la realización de este trabajo se analizaron artículos en las bases de datos **PubMed, Scopus, Cochrane Library y Embase, UNICO** utilizando palabras clave como: “*sarcoidosis cutánea*”, “*sarcoidosis subcutánea*”, “*diagnóstico de sarcoidosis*”, “*curso de la sarcoidosis*”, “*manejo de la sarcoidosis subcutánea*”, “*tratamiento sarcoidosis cutánea*”. incluyéndose estudios sobre el curso y el diagnóstico de la sarcoidosis en los últimos 5 años.

Dado la escasez de casos documentados de sarcoidosis en su variante subcutánea (SCS), el pronóstico de los pacientes que presentan enfermedad sistémica con esta variante de sarcoidosis aún no está claramente establecido.

El propósito de este trabajo es estudiar una serie de pacientes que presentan SCS, evaluar sus características clínicas y explorar la severidad y el pronóstico de esta enfermedad.

Objetivos Principales:

Describir las características clínicas y patológicas de los pacientes con Sarcoidosis subcutánea en la zona sanitaria Santander, Cantabria, en un periodo de 24 años.

Objetivos Secundarios

- 1- Revisión de los hallazgos histológicos de los casos de SCS.
- 2- Caracterización clínico-patológica de la Sarcoidosis subcutánea
- 3- Evaluación de la actividad de la enfermedad mediante los niveles de (ECA)
- 4- Relación entre las lesiones de Sarcoidosis subcutánea con la gravedad y pronóstico de la enfermedad.

2. Desarrollo del Tema

2.1. Sarcoidosis: definición y etiología

(...) Patogénesis

La sarcoidosis se caracteriza por la formación de granulomas no caseificantes de células epitelioides en uno o varios órganos y tejidos. El pulmón es el órgano más comúnmente afectado, presente en más del 90 % de los casos, seguido por los ganglios linfáticos, la piel y los ojos. Aunque es una enfermedad sistémica descubierta desde hace más de un siglo, su etiología sigue siendo desconocida en el momento actual.(3)

La formación de granulomas se produce por una respuesta patológica del organismo frente a un material antigénico, que tiene el objetivo de crear una barrera que limite su propagación y prevenga un daño sistémico.

Los granulomas de células epitelioides están vinculados a una respuesta inflamatoria local y sistémica, que conlleva a la activación de la inmunidad innata y adaptativa. La inmunidad innata responde activando las células fagocíticas que tienen receptores como los *Toll-like receptors* (TLR), cuyo objetivo es reconocer y procesar el material antigénico. Los macrófagos y células dendríticas, células presentadoras de antígenos (APC), capturan el granuloma y lo presentan a los linfocitos Th1 a través de moléculas HLA de clase II, que están genéticamente determinadas. Todo esto permite que los macrófagos ingieran el antígeno y lo destruyan mediante mecanismos enzimáticos.(3,13)

Este proceso induce la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mientras que los antígenos son presentados en moléculas MHC de clase I o II para activar a las células T. Múltiples estudios destacan una fuerte asociación de la sarcoidosis con quimiocinas Th1, particularmente con una alta expresión de interferón gamma (IFN- γ), IL-12 e IL-18. Además, se ha sugerido que la respuesta Th17 también desempeña un papel relevante en la enfermedad.(14) Sin embargo, aunque mediadores como

IFN- γ , IL-2 y otras citocinas son fundamentales en la formación del granuloma, no son exclusivos de la sarcoidosis, ya que también intervienen en otras enfermedades granulomatosas como la esquistosomiasis (Th2) y la tuberculosis (Th1).(15,16)

La fibrosis es la consecuencia de una inflamación crónica no tratada, que ocurre debido a una respuesta insuficiente de las células T reguladoras para suprimir la sobreexpresión de TNF- α o IFN- γ . En cuanto a la influencia genética, la región del MHC en el cromosoma 6 ha mostrado una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar sarcoidosis, ya que los genes del MHC son fundamentales para la presentación y regulación de la inmunidad adaptativa.

En un ámbito microbiológico, se ha propuesto a *Cutibacterium acnes* como un posible agente etiológico, dada la alta frecuencia de material genético de esta bacteria en los granulomas de sarcoidosis en comparación con granulomas de control. Además, las células T de pacientes con sarcoidosis muestran una respuesta inmunitaria exagerada hacia *C. acnes* en comparación con células T normales, lo que refuerza esta hipótesis.(17)

2.1.1. Prevalencia e Incidencia

(...) La sarcoidosis sistémica es una enfermedad global, puede manifestarse en personas de cualquier edad, género, etnia o raza. Los estudios epidemiológicos sobre esta enfermedad se han visto limitados debido a varios factores, como las diferencias significativas en cuanto a las manifestaciones clínicas, ausencia de consenso en la definición de casos, la baja sensibilidad diagnóstica, la heterogeneidad de los subfenotipos clínicos y las desigualdades en el acceso a los servicios de salud.(18,19)

Las evidencias disponibles sugieren que las tasas más altas de prevalencia e incidencia se reportan en el norte de Europa, Estados Unidos y la India variando entre de 1 a 15 por cada 100,000 personas en países como Corea del Sur, Taiwán, Japón y España, hasta 140 a 160 por cada 100,000 personas en Suecia y Canadá.(11).

2.1.2. Edad y sexo

(...) La sarcoidosis se diagnostica fundamentalmente en mujeres (52%), generalmente en la cuarta y quinta década de la vida, con una edad media en el momento del diagnóstico de 41 años. (10,20) Las poblaciones afroamericanas, en particular las mujeres afroamericanas, tienen más probabilidades de desarrollar las manifestaciones dermatológicas de la enfermedad.(1,4)

2.3 Características Ambientales y Genéticas

El desarrollo de la sarcoidosis implica una combinación de factores como la predisposición genética y la exposición ambiental, muy frecuentemente relacionada con el entorno laboral, sustancias desconocidas o antígenos microbianos.(19). Diversas ocupaciones y exposiciones ambientales se han asociado con la sarcoidosis, incluyendo la exposición a ambientes con moho, insecticidas en entornos laborales, trabajos agrícolas, metalurgia, labores de bombero, contacto con polvo inorgánico, polvo de sílice y manipulación de materiales de construcción. (2)

El papel de los factores genéticos en la sarcoidosis se ve respaldado por las diferencias en las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad entre distintos grupos raciales y étnicos, así como por la agrupación familiar de casos. Los estudios de asociación genómica han puesto de manifiesto que los factores genéticos identificados no solo influyen en el riesgo de aparición de la enfermedad, sino también en su evolución clínica y en los órganos afectados. Además, la combinación de ciertas variantes genéticas con el hábito de fumar incrementa significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad. (13)

Sarcoidosis Cutánea

La afectación de la piel se observa en aproximadamente el 15-25 % de los pacientes con sarcoidosis. (22) Presenta diversas morfologías clínicas y simula múltiples procesos patológicos, lo que exige que los médicos mantengan un alto nivel de sospecha durante la evaluación. Los hallazgos clínicos dependen fundamentalmente del tipo de piel del paciente y de la cronicidad de la enfermedad. (13) Las manifestaciones dermatológicas se clasifican en lesiones

específicas, las cuales presentan granulomas no caseificantes identificados histopatológicamente, y lesiones inespecíficas, que son resultado de procesos reactivos sin formación de granulomas. Una característica notable de la sarcoidosis cutánea es su tendencia a afectar zonas con cicatrices previas debido a traumatismos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad es una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos, complementados con la exclusión de otras patologías que también producen granulomas. Es fundamental indagar sobre posibles exposiciones ambientales y realizar una exploración física exhaustiva, que incluya una evaluación oftalmológica.

Se recomienda realizar diferentes estudios como: radiografía de tórax, electrocardiograma, biometría hemática, niveles de calcio, pruebas de función renal y hepática, medición de la enzima convertidora de angiotensina, pruebas de función tiroidea y la prueba de tuberculina.(19)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) tiende a elevarse en la Sarcoidosis debido a que en los macrófagos que se acumulan en los granulomas producen grandes cantidades de ECA. Es un marcador que apoya el diagnóstico, pero no es específico de la Sarcoidosis ya que puede elevarse en otras enfermedades como tuberculosis, silicosis y diabetes. En algunos pacientes, si la ECA baja con el tratamiento, puede indicar mejoría de la enfermedad.

La biopsia cutánea es de suma importancia ya que la histopatología es una herramienta indispensable para el diagnóstico. El hallazgo histológico característico es la presencia de granulomas, que suelen distribuirse de manera homogénea en la dermis. En algunos casos, forman una banda subepidérmica, pueden extenderse al tejido graso subcutáneo e, incluso, adoptar una disposición perianexal menos frecuente. Estos granulomas son típicamente no caseificantes y están compuestos por histiocitos mononucleares, con poco o ningún infiltrado inflamatorio circundante, razón por la cual se denominan "granulomas desnudos".

Otros hallazgos incluyen necrosis, cuerpos extraños birrefringentes o no birrefringentes, y vasculitis granulomatosa. En ocasiones puede presenciarse una banda libre de lesiones en la dermis papilar, así como cuerpos de Schaumann y cuerpos asteroides. (20)

Tipo de lesiones.

Las lesiones son frecuentemente múltiples y pueden afectar a cualquier región de la piel, incluyendo cuero cabelludo, uñas, mucosa genital u oral, extremidades, cabeza/cuello y tronco. Los pacientes pueden presentar de forma simultánea diferentes tipos de lesiones. Sin embargo, su incidencia y tipo de lesión varía de acuerdo con la raza y el género.(21) Las lesiones por sarcoidosis cutánea se dividen en: 1) lesiones no específicas, en las cuales hay ausencia de granuloma, y 2) lesiones específicas, en las cuales se demuestran granulomas no caseosos.(22–25)

Lesiones no específicas

El eritema nodoso es la lesión cutánea no específica más frecuente en la sarcoidosis, con una prevalencia que varía entre el 3 % y el 25 %. Es menos común en población de raza negra (4 %) y más frecuente en población caucásica (31 %), ya que en el examen histológico no se observan granulomas. (25)

Se considera un marcador agudo de sarcoidosis, probablemente desencadenado por el proceso inflamatorio activo. La inflamación del tejido graso subcutáneo genera nódulos dolorosos, calientes y de consistencia firme, cuyo color puede variar de eritematoso a violáceo o marrón. Estas lesiones suelen aparecer en las espinillas y tienen un curso autolimitado de 6 a 8 semanas. Histológicamente, se caracteriza por inflamación septal en torno al tejido adiposo, y en algunos casos, se observan agregados radiales de macrófagos conocidos como nódulos de Miescher.

La tríada de eritema nodoso, linfadenopatía hilar bilateral en la radiografía de tórax y síntomas articulares como artritis en tobillos, muñecas y codos, se define como el síndrome de Löfgren. Aunque esta fase inicial puede ser severa, tiene un

pronóstico favorable, con tendencia a una remisión espontánea. Además, la presencia de eritema nodoso se asocia con mejores resultados clínicos. (26,22)

Lesiones específicas

Aproximadamente el 60 % de los pacientes presentan este tipo de lesiones, siendo las pápulas y máculas las más comunes (35 %), seguidas de las placas (19 %). Este subtipo también incluye nódulos subcutáneos (sarcoidosis de Darier-Roussy), lupus pernio (11 %), úlceras (8 %) y sarcoidosis en cicatrices (5,4-13,8 %).

Entre las presentaciones menos comunes se encuentran la eritrodermia, alopecia (ya sea cicatricial o no cicatricial), lesiones verrucosas, ictiósicas, psoriasiformes, linfedema y lesiones hipopigmentadas. (21)

Pápulas/máculas

Las maculopápulas son lesiones pequeñas, de menos de 1 cm de diámetro, que pueden variar en color desde rojo-marrón hasta púrpura, con mínima infiltración y leves alteraciones epidérmicas. En algunos casos, presentan tonalidades más claras, como amarillo-marrón, hipopigmentado o similares al tono de la piel. Estas pápulas suelen destacar por un característico tinte translúcido amarillo-marrón sobre un fondo rojizo. (26)

Un rasgo distintivo de estas lesiones granulomatosas es el característico color conocido como "jalea de manzana". Algunas pueden presentar un centro umbilicado y, ocasionalmente, agruparse formando patrones anulares. Su localización más común es en la cara y el cuello, especialmente en los párpados, alrededor de las órbitas, en los pliegues nasolabiales y en la región occipital del cuello.

Estudios recientes sugieren que áreas sometidas a traumatismos repetitivos, como las rodillas, pueden ser sitios predispuestos para el desarrollo de sarcoidosis papular. (22)

Placas

Las placas se caracterizan por ser lesiones con una frecuencia similar a la de las pápulas. Pueden afectar a brazos, glúteos, cuero cabelludo, espalda o cara. Se relacionan con formas crónicas de la enfermedad pulmonar y uveítis y posiblemente con mayor cicatrización o hipopigmentación como secuela.(25)

Las placas suelen ser más gruesas, únicas o múltiples, menos numerosas, de forma redonda u ovalada y tienen una apariencia indurada y elevada. Estas reflejan un infiltrado más extenso en comparación con las pápulas, mayores de 1 cm de tipo eritematosas o anulares, cuyo centro es más claro y se pueden encontrar granulomas no caseificantes en toda la dermis.(25)

Diferenciar entre sarcoidosis papular y en placas es importante debido a su relevancia pronóstica. Además, las placas tienden a resolverse dejando cicatrices persistentes con mayor frecuencia que las lesiones papulares.(21)

Sarcoidosis subcutánea o Sarcoidosis de Darier–Roussy

La Sarcoidosis subcutánea (SCS) es la menos común entre las lesiones específicas de la sarcoidosis cutánea entre 1.4 a un 16% y muchas veces es subdiagnosticada. (25,26) Su incidencia es mayor en la cuarta década de la vida y es más frecuente en mujeres que en hombres. Se presenta como múltiples nódulos redondos u ovalados, solo palpables de 0,5-2 cm, del color de la piel, firmes, móviles y asintomáticos o ligeramente dolorosos, que suelen aparecer en un patrón bilateral y asimétrico en las extremidades.(10) Puede coexistir con otro tipo de lesiones por sarcoidosis incluyendo eritema nodoso o placas, y se ha asociado a linfadenopatía hiliar y fibrosis pulmonar. (3,21)

La sarcoidosis en cicatrices

Las lesiones de Sarcoidosis cutánea también pueden manifestarse en cicatrices preexistentes, que pueden originarse por lesiones quirúrgicas, quemaduras o tatuajes. Las áreas de piel previamente dañada actúan como base para el concepto de "distrito cutáneo inmunocomprometido" (ICD, por sus siglas en inglés), término que describe zonas cutáneas con disfunción inmunológica

adquirida, lo que las hace propensas al desarrollo de trastornos oportunistas como infecciones, tumores y enfermedades granulomatosas. (26)

Clínicamente, estas lesiones se presentan como pápulas, placas, nódulos y eritemas de bordes poco definidos. Cuando los granulomas no caseificantes infiltran las cicatrices, estas, previamente inactivas, adquieren una apariencia violácea y se tornan sensibles. Los granulomas sarcoideos pueden infiltrarse en tatuajes antiguos o áreas que contengan materiales extraños. También pueden surgir en sitios de otras inyecciones, como las de silicona o las inyecciones desensibilizantes.

La sarcoidosis en cicatrices puede aparecer tras un episodio de eritema nodoso durante la fase aguda de la enfermedad. En la enfermedad crónica, se asocia con complicaciones como afectación pulmonar y mediastínica a largo plazo, uveítis, linfadenopatía periférica, quistes óseos o agrandamiento de las glándulas parótidas. (26)

Lupus pernio

El lupus pernio (LP) es la lesión cutánea más distintiva de la sarcoidosis. El mecanismo exacto de su desarrollo en casos de sarcoidosis es desconocido. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con sarcoidosis de larga duración. Se presenta en la nariz, la cara media y las mejillas como placas rojas a violáceas, endurecidas, con escamas superficiales poco frecuentes que dejan cicatrices telangiectásicas. Existe una estrecha asociación entre la sarcoidosis del tracto respiratorio superior y el LP, y ambos son indicadores de sarcoidosis crónica.(23)

Los pacientes con LP tienen una alta tasa de afectación intratorácica, del tracto respiratorio superior, ocular, quistes óseos y compromiso del sistema reticuloendotelial. En comparación con otros tipos de sarcoidosis cutánea, se ha observado una mayor frecuencia de involucramiento óseo, especialmente en los dedos de las manos y pies, en pacientes con LP. (21)

Es una lesión cutánea desfigurante de la sarcoidosis que es muy difícil de tratar y frecuentemente tiene un impacto psicosocial significativo en la calidad de vida del paciente. En ocasiones se ha reportado de forma concomitante con perforación

del tabique nasal. Su curso es crónico y en muchos casos refractario al tratamiento.(12,27)

Sarcoidosis angiolumpoides de Brocq-Pautrier

Es una presentación poco común, más frecuente en mujeres, localizada en la región malar, puente de la nariz y periorbitaria. Consiste en telangiectasias, placas anaranjadas-rojizas con un componente de telangiectasias. En población taiwanesa, estas lesiones son más frecuentes y se acompañan de afección ocular.(25)

Diagnóstico diferencial

La sarcoidosis es un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico diferencial de estas lesiones es importante e incluye: granuloma anular, necrobiosis lipóidica, silicosis, manifestaciones cutáneas similares a la enfermedad de Crohn, xantogranuloma necrobiótico, infecciones por micobacterias atípicas, lepra, leishmaniasis, sífilis y síndrome de Melkersson-Rosenthal. (25)

Tratamiento

Identificar las lesiones cutáneas es crucial, ya que facilitan un diagnóstico temprano de la enfermedad sistémica. Algunas lesiones poseen valor pronóstico y pueden ofrecer pistas sobre la evolución de la enfermedad. Las lesiones específicas suelen estar vinculadas a peores desenlaces y presentan mayores desafíos terapéuticos en comparación con las no específicas.(28)

Aunque las lesiones cutáneas de la sarcoidosis rara vez generan complicaciones graves o amenazan la vida, su impacto estético puede afectar significativamente el bienestar emocional de los pacientes. (29)

El manejo de la sarcoidosis suele implicar un enfoque multidisciplinario, y el tratamiento se determina según el sistema orgánico más gravemente afectado. Las terapias dirigidas a la piel deben considerarse si la sarcoidosis cutánea es el órgano primario afectado y/o si las lesiones son sintomáticas.(12)

Terapias locales

- **Esteroides tópicos:** Son la primera línea de tratamiento para la Sarcoidosis cutánea. Los esteroides tópicos (clobetasol, halobetasol) pueden tratar adecuadamente la enfermedad leve y deben aplicarse dos veces al día hasta que las lesiones se resuelvan.
- **Inyecciones intralesionales:** Las inyecciones de triamcinolona (2.5–20 mg/mL, según el tamaño de la lesión y el sitio anatómico) son efectivas, aunque pueden requerirse tratamientos repetidos para lograr y mantener la respuesta. Sin embargo, el uso local de corticosteroides puede causar atrofia e hipopigmentación, especialmente notable en pacientes con piel más oscura.
- **Inhibidores tópicos de calcineurina:** Alternativa en áreas de piel delgada, como los párpados.
- **Retinoides tópicos:** Aunque los datos son limitados, pueden ayudar con la despigmentación y descamación, pero pueden causar irritación.
- **Inhibidores tópicos de JAK:** Estudios recientes sugieren su posible beneficio en el tratamiento de enfermedades granulomatosas cutáneas, incluida la sarcoidosis.(30–32)
- **Láser de colorante pulsado:** Ha sido utilizado, aunque existen reportes de empeoramiento de la sarcoidosis tras su uso, por lo que debe emplearse con precaución.(30)

Tratamientos sistémicos

En situaciones donde las lesiones cutáneas son más extensas o las terapias tópicas resultan ineficaces, los antimaláricos, como la hidroxicloroquina y la cloroquina, constituyen agentes sistémicos de primera elección. El manejo de la Sarcoidosis cutánea frecuentemente demanda un enfoque multidisciplinario, que puede incluir tanto tratamientos locales como sistémicos dependiendo de la gravedad y extensión de las lesiones. A continuación, se resumen las opciones terapéuticas:

1. Terapias sistémicas

1. **Antimaláricos (hidroxicloroquina y cloroquina):** Son de primera línea para la Sarcoidosis cutánea extensa. La respuesta puede tomar de 3 a 6 meses, previenen la presentación antigénica y se requiere monitoreo regular por efectos secundarios como cardiotoxicidad y alteraciones visuales.

- **Antibióticos tetraciclinas:** Como alternativa de primera línea, se utiliza más comúnmente doxiciclina en lugar de minociclina debido al riesgo de pigmentación en los granulomas.

2. **Agentes antiinflamatorios alternativos:**

- **Inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4):** Como pentoxifilina y apremilast.
- **Corticosteroides sistémicos:** Eficaces para el manejo inicial, pero se desaconseja su uso crónico debido a efectos secundarios significativos.

3. **Inmunosupresores:**

- **Metotrexato:** Primera línea en pacientes no respondedores a tratamientos tópicos o antimaláricos. La respuesta puede tomar hasta 6 meses.
- **Micofenolato mofetilo, azatioprina y leflunomida:** Alternativas cuando el metotrexato falla o está contraindicado, aunque los datos son limitados para Sarcoidosis cutánea.
- **Inhibidores de TNF (adalimumab, infliximab y etanercept):** Altamente efectivos en casos resistentes, especialmente en lupus pernio. Los índices de respuesta alcanzan el 90 %. (33)

4. **Materiales y Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo de casos de pacientes diagnosticados de sarcoidosis entre 1999 y 2023 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Los datos se obtuvieron de una base de datos analizada previamente de pacientes diagnosticados y en seguimiento por Sarcoidosis sistémica.(34) El diagnóstico se estableció conforme a los criterios enunciados por la American Thoracic Society, la European Respiratory Society y la World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (ATS/ERS/WASOG), los cuales incluyen:1) una presentación clínica y radiológica compatible; 2) evidencia histológica de granulomas no caseificantes; y 3) exclusión de otras enfermedades granulomatosas. (35) El estadio radiológico según la clasificación de Scadding fue determinado por un radiólogo experto, a partir de radiografías de tórax y/o tomografía computarizada torácica (TC).

Para la selección de los casos de Sarcoidosis subcutánea se tuvieron en cuenta los pacientes que presentan granulomas no caseificantes en dermis profunda y/o panículo adiposo con tinciones y/o cultivos negativos para micobacterias y/o hongos y ausencia de otras enfermedades granulomatosas. La presencia de tuberculosis (TBC), se descartó mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o mediante la PCR para micobacterias realizada en la muestra de biopsia. Todos los pacientes fueron sometidos a pruebas para descartar TBC en el momento del diagnóstico, mostrando toda una reacción intradérmica negativa en la prueba de Mantoux o resultados negativos en los ensayos de liberación de interferón-gamma.

Las variables recopiladas incluyeron sexo, edad al momento del diagnóstico, tipo de lesión cutánea, localización y número de nódulos subcutáneos (únicos o múltiples), presencia de otras lesiones cutáneas por sarcoidosis, manifestación clínica inicial, afectación específica de otros órganos, estadio radiológico, resultados de pruebas de laboratorio, pruebas de función pulmonar y régimen terapéutico. Los resultados de laboratorio obtenidos en la visita inicial incluyeron enzima convertidora de angiotensina (ECA), Proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), calcio sérico y urinario. Los niveles séricos de ECA fueron determinados mediante ELISA, y se consideraron normales aquellos comprendidos entre 20–95 µg/L. Los datos de espirometría recogidos incluyeron la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer

segundo (FEV1), la relación FEV1/FVC y la capacidad de difusión pulmonar para monóxido de carbono (DLCO). En cuanto al tratamiento, se documentó el tipo de fármaco utilizado, su duración y si hubo respuesta al tratamiento.

2. 2.2. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas se presentaron como números absolutos y porcentajes (%). Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa IBM SPSS Statistics para Windows, versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EE. UU.), considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

1. 2.3. Aprobación ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de Cantabria (2025.107) y se llevó a cabo conforme a las últimas modificaciones de la Declaración de Helsinki (octubre de 2024).

1. 3. Resultados

3.1. Hallazgos histológicos

Un total de 82 (35,4,6%) de 237 pacientes con sarcoidosis tenían afectación cutánea y 22 (9,2%) de 237 sarcoidosis presentaban características histológicas de SCS. Todos los pacientes presentaron un infiltrado granulomatoso compuesto por granulomas sarcoideos sin necrosis formados por células epitelioides con escaso componente linfocítico y presencia de células gigantes multinucleadas en panículo adiposo (Fig.1) En la mayoría de nuestros pacientes, las células gigantes de tipo cuerpo extraño predominaron sobre las células gigantes de tipo Langhans. La epidermis fue normal en todos los casos en los que se pudo evaluar (1 muestra no incluía la epidermis). La distribución del infiltrado granulomatoso en el panículo fue tanto lobulillar como lobulillar y septal (Fig. 3). Se observó afectación dérmica asociada a la subcutánea en 10 casos. Los casos que mostraban afectación dérmica se incluyeron en el estudio ya que la clínica era muy

concordante con SCS (Figura 3). La presencia de tuberculosis se descartó mediante tinción de Ziehl-Neelsen o PCR de micobacterias realizada en las biopsias. Se excluyeron otras afecciones granulomatosas, como infección fúngica profunda, necrólisis lipídica y reacciones granulomatosas a cuerpo extraño.

3.2. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

Las características clínicas de los 22 pacientes se presentan en la (Tabla 1). En nuestro estudio se observó un claro predominio del sexo femenino, 9 hombres y 13 mujeres, lo que representa el 59,1%. La edad al momento del diagnóstico en los hombres fue de 50 ± 9 años y en las mujeres 53 ± 10 (media $\pm$ desviación estándar) (figura 4) En 19 pacientes (86,4%), los nódulos subcutáneos constituyeron el motivo de consulta. La localización más frecuente fueron las extremidades inferiores en 12 pacientes, otras localizaciones fueron 9 casos en extremidad superior, 3 en cabeza, 1 en cuello, y 3 en tronco. (figura 5). Siete pacientes (31,81%) presentaron otras lesiones cutáneas por sarcoidosis, tanto lesiones específicas como pápulas, placas o sarcoidosis en cicatrices como lesiones inespecíficas entre ellas eritema nudoso. La afectación pulmonar fue evaluada primeramente por radiografía de tórax, luego mediante tomografía computarizada (TC), en uno de los casos se realizó una tomografía de emisión de positrones (PET). Se diagnosticó afectación pulmonar en 13 de los 22 pacientes, 9 presentaron Estadio I de Sarcoidosis (40,9%), 3 pacientes Estadio II (13,63%) y solo 1 paciente en Estadio III (4,54%). Diez de los 13 pacientes con enfermedad pulmonar se sometieron a pruebas de función respiratoria (PFR) y a pruebas de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Se realizaron exploraciones adicionales dirigidas a determinar otras afectaciones no cutáneas, incluyendo evaluación oftalmológica y reumatológicas. Otros tipos de afectación sistémica fueron artritis en un caso, abdomen (1), bazo (1) y tres pacientes fueron diagnosticados de uveítis.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante los niveles de enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Tabla 2). Todos los pacientes, excepto tres, contaban con determinación de ECA. Se observaron niveles elevados de ECA en 8 de los 22 pacientes (36,36%) (rango: 0–207 U/L; media: 104 U/L; rango normal

en nuestro laboratorio: (20–95 U/L). Ninguno de los pacientes desarrolló hipercalcemia (rango: 8–9,9 mg/mL; media: 9,25 mg/mL; rango normal en nuestro laboratorio: 8,4–10,4 mg/mL).

Doce de los 22 pacientes recibieron tratamiento, 10 tenían enfermedad extracutánea y los otros 2 presentaban múltiples lesiones cutáneas. La dosis recibida fue de 0,5 mg/kg. Se añadió tratamiento con Metrotexato a 4 pacientes que cursaban con artritis (Artritis Reumatoide o Artritis asociada a la Sarcoidosis). Todos los pacientes presentaron resolución de la enfermedad, excepto uno, quien ha experimentado varios brotes recurrentes de nódulos subcutáneos. Este paciente recibió además tratamiento con hidroxicloroquina

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados por dermatólogos. Aquellos con afectación extracutánea fueron seguidos por especialistas en reumatología, oftalmología y neumología, quienes decidieron la indicación del tratamiento sistémico. La duración del seguimiento varió entre 6 meses y 10 años, dependiendo del momento del diagnóstico.

1. Discusión

Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis se dividen en específicas e inespecíficas. La Sarcoidosis subcutánea constituye una forma infrecuente dentro de las lesiones cutáneas específicas de esta enfermedad. (22–25) Se caracteriza por la aparición de nódulos firmes, asintomáticos, cubiertos por piel de aspecto normal, localizados principalmente en antebrazos y piernas.(36) El diagnóstico se basa en una combinación del cuadro clínico y la histopatología.

Para el diagnóstico histológico de la Sarcoidosis subcutánea (SCS) se han propuesto los siguientes criterios: 1) Presencia de nódulos subcutáneos típicos, indoloros, localizados principalmente en las extremidades. 2) Hallazgos histopatológicos característicos: granulomas epitelioides desnudos con escasa infiltración linfocitaria, localizados en el tejido subcutáneo y 3) descartar otras infecciones o granulomatosis sistémicas.

La SCS es una forma poco frecuente de lesión específica de sarcoidosis que se ha observado entre un 1,4 % y un 6% de los pacientes con sarcoidosis sistémica (37). Ando y colaboradores identificaron nueve casos de sarcoidosis subcutánea (SCS) en 130 pacientes diagnosticados de sarcoidosis, lo que representa una prevalencia del 6.9%. (38). En nuestra serie hemos observado un porcentaje mayor que los publicados en la literatura (37,38). Esta mayor prevalencia puede ser por incluir pacientes con presencia de granulomas sarcoideos, además de en el panículo adiposo, en dermis, tanto superficial como profunda. Marcoval y colaboradores, solo incluyeron a casos con granulomas en panículo y en dermis profunda (37). Otra justificación posible es la gran experiencia de los dermatólogos de nuestro hospital. En este sentido, el diagnóstico de la SCS requiere una alta sospecha clínica, ya que puede manifestarse en etapas tempranas de la enfermedad sistémica. (37) En nuestra serie 19 de 22 pacientes presentaron nódulos subcutáneos como la manifestación clínica inicial que permitió el diagnóstico de sarcoidosis. Además, el diagnóstico en la biopsia cutánea evitó la necesidad de realizar una biopsia de los ganglios hiliares, lo que contribuyó a reducir la morbilidad asociada.

En concordancia con otros autores, nuestra serie confirma una mayor incidencia en mujeres (59,1%), siendo las extremidades inferiores la localización más frecuente (54,55%). (38) (39). En otras series publicadas la localización más frecuente es la extremidad superior. (37)(40)

En nuestra serie de casos de SCS se diagnosticó afectación pulmonar en 13 (59%) de los 22 pacientes. Otros tipos de afectación sistémica fueron artritis (1), abdomen (1), bazo (1) y uveítis (3). Ahmed y col. publicaron una serie de 21 casos de SCS, con afectación pulmonar en 16 casos, 3 casos de artritis, y 2 de uveítis.(39) . Observamos una prevalencia considerable de linfadenopatía hiliar bilateral, presente en 12 pacientes (54.55%). Además, ninguno de nuestros pacientes desarrolló complicaciones crónicas o graves, como la fibrosis pulmonar. Estos hallazgos apoyan la teoría que la SCS es una variante de sarcoidosis cutánea frecuentemente vinculada a una enfermedad sistémica de bajo impacto (41).

Por otro lado, tres de los pacientes de nuestra serie con nódulos únicos presentaban enfermedad sistémica. Por lo tanto, según nuestros datos, la extensión del compromiso subcutáneo no parece predecir la presencia de enfermedad sistémica.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es producida por células epitelioides derivadas de macrófagos activados y se ha asociado con la carga total de granulomas presentes en el organismo. En este contexto, se ha planteado que los niveles de ECA pueden reflejar la actividad de la enfermedad.(40) Asimismo, diversos estudios han demostrado que la administración de prednisona puede inducir una disminución en los niveles de ECA. En nuestra serie, sólo 8 de los 22 pacientes (36,36%) presentaron elevación de esta enzima y su magnitud no se correlacionó de forma concluyente con el pronóstico, al igual que los resultados obtenidos por otros autores (41)

La coexistencia de distintos tipos de lesiones cutáneas específicas ha sido documentada en series previas.(37) En nuestro estudio 7 pacientes presentaron además otras lesiones cutáneas. Cinco pacientes presentaban lesiones específicas como pápulas, placas o sarcoidosis en cicatrices, mientras pacientes manifestaron lesiones inespecíficas (eritema nudoso). Además, los infiltrados en cicatrices y las lesiones en placa fueron más frecuentes en pacientes con afectación pulmonar, en particular aquellos con enfermedad pulmonar en estadio II.

¿¿¿De todos los pacientes 21 tuvieron una regresión completa de la lesión con tratamiento con corticoides orales o tópicos, lo que pudiera sugerir que la Sarcoidosis subcutánea tiene un buen pronóstico???(41)

Si bien nuestra investigación sobre la Sarcoidosis subcutánea (SCS) proporcionó hallazgos relevantes, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo de casos, existe el riesgo de sesgos inherentes derivados del uso de registros previos, posibles irregularidades en la recopilación de datos y la falta de control sobre todas las variables implicadas.

Otro aspecto que considerar es el reducido tamaño muestral, limitado a 22 pacientes con SCS, lo cual podría restringir la capacidad para captar la variabilidad clínica de la enfermedad en diferentes grupos poblacionales. Además, al haberse desarrollado en un único centro, la extrapolación de los resultados a otras poblaciones o contextos asistenciales podría verse comprometida.

Cabe señalar también la ausencia de comparaciones con otras alternativas terapéuticas o con cohortes más amplias, lo que habría enriquecido el análisis sobre la eficacia de distintos tratamientos. Superar estas limitaciones en futuras investigaciones será clave para avanzar en una comprensión más integral y precisa de la SCS.

No obstante, consideramos relevante informar nuestros resultados, ya que respaldan la importancia de descartar enfermedad sistémica ante la manifestación de Sarcoidosis subcutánea. Nuestros hallazgos concuerdan con los reportados en otras series publicadas: la Sarcoidosis subcutánea parece ser un marcador de buen pronóstico en la enfermedad sistémica.

8. Conclusiones

Nuestros resultados revelan que la Sarcoidosis subcutánea es una enfermedad granulomatosa con un claro predominio en las mujeres, entre 53 o más años, la localización más frecuente de las lesiones subcutáneas fue en las extremidades, con compromiso de miembros inferiores seguidas de las superiores. La afectación sistémica más frecuente es la pulmonar, aunque no con formas clínicas graves. Se observó una prevalencia considerable de linfadenopatía hiliar bilateral. Por lo que la SCS parece ser la única forma de sarcoidosis cutánea frecuentemente vinculada a una enfermedad sistémica de bajo impacto, por otra parte, los niveles de enzima ECA no parecen correlacionarse con la extensión de la afectación cutánea. El pronóstico de SCS es en general favorable, demostrado una la evolución clínica satisfactoria en la mayoría de los pacientes, independientemente del tratamiento administrado.

Asimismo, proponemos que los nódulos sarcoideos podrían representar una manifestación temprana de la enfermedad sistémica. En este sentido un examen físico detallado y la capacidad de identificar estas lesiones cutáneas no solo constituyen herramientas diagnósticas valiosas, sino que también ofrecen la posibilidad de evitar procedimientos histológicos más invasivos.

Desarrollar, además, estudios implicando la combinación de factores como la predisposición genética y la exposición ambiental.

9. Referencias citadas

1. Stojšić J, editor. Sarcoidosis - Diagnosis, Research, and Therapy of a Granulomatous Disease. IntechOpen; 2024.
2. Oliver LC, Zarnke AM. Sarcoidosis: An Occupational Disease? Vol. 160, Chest. Elsevier Inc.; 2021. p. 1360–7.
3. Brito-Zeron P, Sellares J, Perez-Alvarez R. Avances en sarcoidosis [Internet]. Marge Books; 2020. 236 p. Available from: <https://elibro.net/es/lc/unican/titulos/127222>
4. Hena KM. Sarcoidosis Epidemiology: Race Matters. Front Immunol. 2020 Sep 15;11.
5. Fernández Fabrellas DE, Fernández Fabrellas E. Epidemiología de la sarcoidosis. Vol. 43, Arch Bronconeumol. 2007.
6. Starshinova A, Berg E, Rubinstein A, Kulpina A, Kudryavtsev I, Kudlay D. Chronic Sarcoidosis: Diagnostic Difficulties and Search for New Criteria of Inflammatory Activity (A Case Report and Literature Review). J Clin Med. 2024 Nov 19;13(22):6974.
7. Drent M, Costabel U, Crouser ED, Grunewald J, Bonella F. Misconceptions regarding symptoms of sarcoidosis. Lancet Respir Med. 2021 Aug;9(8):816–8.
8. Partin M CKCRHM. Sarcoidosis: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2024;109(1):19–20.
9. Ahmed YA, Yusuf WH, Almubarak AJ, Ali MA, Tharwat S. Darier-Roussy Subcutaneous Sarcoidosis Masquerading as Multiple Abscesses: A Report of a Rare Case. Cureus. 2024 Jun 8;
10. Gullapalli D, Vangara A, Kolagatla S, Ganti SS, Depa J. Subcutaneous Sarcoidosis. Cureus. 2023 Nov 27;
11. Ezech N, Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. Dermatol Clin. 2023 Jul;41(3):455–70.
12. Spagnolo P, Kouranos V, Singh-Curry V, El Jammal T, Rosenbach M. Extrapulmonary sarcoidosis. J Autoimmun. 2024 Oct;103323.
13. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. New England Journal of Medicine. 2021 Sep 9;385(11):1018–32.
14. Elżbieta R, Iwona K, Joanna B, Karina JR, Piotr R. Role of fibrocytes and endothelial progenitor cells among low-differentiated CD34+ cells in the progression of lung sarcoidosis. BMC Pulm Med. 2020 Dec 20;20(1):306.

15. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med* [Internet]. 2020;173:106161. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120303012>
16. Cho I, Ji AL. Type 1 innate lymphoid cells: a biomarker and therapeutic candidate in sarcoidosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2024 Sep 3;134(17).
17. Lee S, Birnie D, Dwivedi G. Current perspectives on the immunopathogenesis of sarcoidosis. *Respir Med* [Internet]. 2020;173:106161. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120303012>
18. Arkema E V., Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep;26(5):527–34.
19. Ezeh N, Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Dermatol Clin* [Internet]. 2023;41(3):455–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863523000220>
20. Abed Dickson M, Hernández BA, Marciano S, Mazzuocolo LD. Prevalence and characteristics of cutaneous sarcoidosis in Argentina. *Int J Womens Dermatol*. 2021 Jun;7(3):280–4.
21. Koneti J, Cherukuri SP, Gadde S, Kalluru R, Chikatimalla R, Dasaradhan T. Sarcoidosis and Its Dermatological Manifestations: A Narrative Review. *Cureus*. 2022 Aug 16;
22. Abed Dickson M, Hernández BA, Marciano S, Mazzuocolo LD. Prevalence and characteristics of cutaneous sarcoidosis in Argentina. *Int J Womens Dermatol*. 2021 Jun;7(3):280–4.
23. RANDHAWA KS, LEE BW, MICALI G, BENSON BE, SCHWARTZ RA. Cutaneous sarcoidosis: Lupus pernio and more. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2022 Jun;157(3).
24. Lai J, Almazan E, Le T, Taylor MT, Alhariri J, Kwatra SG. Demographics, Cutaneous Manifestations, and Comorbidities Associated with Progressive Cutaneous Sarcoidosis: A Retrospective Cohort Study. *Medicines*. 2023 Oct 12;10(10):57.
25. Vélez Arroyave C, Chavarriaga Restrepo A, Pinto Peñaranda LF, Echeverri García AF, Márquez Hernández JD, Chiquito García S. The skin as a reflection of a polymorphous disease: Sarcoidosis. Case report. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2023 Jul 1;30(3):270–6.
26. Youn P, Francis RJ, Preston H, Lake F. Subcutaneous sarcoidosis (<scp>Darier–Roussy</scp> sarcoidosis) with extensive disease on positron emission tomography: A case report and review of the literature. *Respirol Case Rep*. 2022 May 10;10(5).

27. Lhote R, Annesi-Maesano I, Nunes H, Launay D, Borie R, Sacré K, et al. Clinical phenotypes of extrapulmonary sarcoidosis: an analysis of a French, multi-ethnic, multicentre cohort. *European Respiratory Journal*. 2021 Apr;57(4):2001160.
28. Obijiofor C, Sikora M, Moshiri AS, Alam M, Lo Sicco KI, Imadojemu S, et al. Clinicopathologic features, demographics, disease burden, and therapeutics in alopecic sarcoidosis: a case series and systematic review. *Int J Womens Dermatol*. 2024 Sep 13;10(3):e181.
29. Abdelghaffar M, Hwang E, Damsky W. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2024;45(1):71–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272523123000734>
30. Singh K, Wang A, Heald P, McNiff JM, Suozzi K, King B, et al. Treatment of angiolupoid sarcoidosis with tofacitinib ointment 2% and pulsed dye laser therapy. *JAAD Case Rep*. 2021 Jan;7:122–4.
31. Talty R, Damsky W, King B. Treatment of cutaneous sarcoidosis with tofacitinib: A case report and review of evidence for Janus kinase inhibition in sarcoidosis. *JAAD Case Rep*. 2021 Oct;16:62–4.
32. Alam M, Fang V, Rosenbach M. Treatment of cutaneous sarcoidosis with tofacitinib 2% ointment and extra virgin olive oil. *JAAD Case Rep*. 2021 Mar;9:1–3.
33. Dai C, Shih S, Ansari A, Kwak Y, Sami N. Biologic Therapy in the Treatment of Cutaneous Sarcoidosis: A Literature Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun 20;20(3):409–22.
34. Fernández-Ramón R, Gaitán-Valdizán JJ, Sánchez-Bilbao L, Martín-Varillas JL, Martínez-López D, Demetrio-Pablo R, et al. Epidemiology of sarcoidosis in northern Spain, 1999-2019: A population-based study. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 May 20];91:63–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095362052100162X>
35. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 15;201(8):e26–51.
36. Calzado L, Galera CM^a, Arrue I, Rodríguez-Peralto JL, López S, Guerra A, et al. Sarcoidosis subcutánea como primera manifestación de enfermedad sistémica. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Aug;96(6):379–81.
37. Marcoval J, Mana J, Moreno A, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis-clinicopathological study of 10 cases. *British Journal of Dermatology*. 2005 Oct;153(4):790–4.
38. Yamamoto T. Subcutaneous sarcoidosis: a report of 13 cases and its association with extracutaneous sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(2):242–5.

39. Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: Is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? J Am Acad Dermatol. 2006 Jan;54(1):55–60.
40. Youn P, Francis RJ, Preston H, Lake F. Subcutaneous sarcoidosis (<scp>Darier–Roussy</scp> sarcoidosis) with extensive disease on positron emission tomography: A case report and review of the literature. Respir Case Rep. 2022 May 10;10(5).
41. CEDIRIAN S, COMELLINI V, CHESSA MA, RAVAIOLI GM, MISCIALI C, NAVA S, et al. Subcutaneous sarcoidosis: a case series from a single center. Italian Journal of Dermatology and Venereology. 2024 May;159(3).

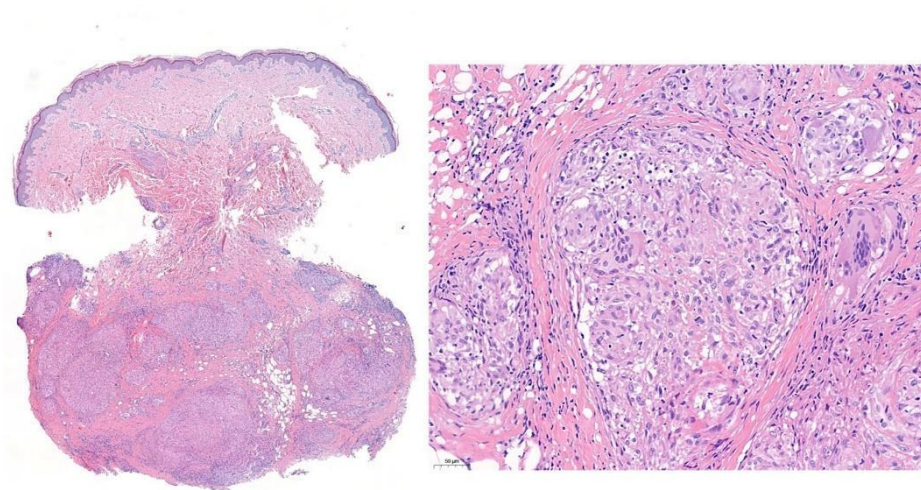
Tabla 1: Características clínicas de los pacientes con Sarcoidosis Subcutánea.

N	Sexo	EdadDiag	Manif. Clínica	Localización	Número	Afectacion. sistémica	PFR
1	H	55	Piel	Extremidad Superior y Cabeza	múltiple	Pulmón I	1
2	M	58	Piel	Extremidad Inferior	múltiple	Pulmón I	1
3	M	53	Piel	Tronco y Extremidad Inferior	múltiple	Pulmón I	0
4	M	59	Piel	Extremidad Inferior	múltiple	No	0
5	M	67	Piel	Extremidad Inferior y Extremidad Superior	múltiple	Pulmón I	0
6	M	61	Piel	Extremidad Inferior y Extremidad Superior	múltiple	Pulmón I	1
7	M	42	Pulmón	Extremidad Inferior	Simple	Pulmón I	1
8	M	59	Piel	Extremidad Inferior	Simple	No	0
9	M	36	Piel	Tronco y Extremidad Superior	múltiple	Uveítis	1
10	M	38	Piel	Extremidad Inferior y Extremidad Superior	múltiple	Pulmón I	0
11	H	41	Piel	Extremidad Superior	Simple	No	0
12	H	39	Piel	Cuello	múltiple	No	0
13	M	48	Piel	Extremidad Inferior	múltiple	No	0
14	H	60	Piel	Cabeza	múltiple	Pulmón III	1
15	H	65	Piel	Extremidad Inferior	múltiple	Pulmón I	1
16	M	56	Piel	Extremidad Inferior	Simple	No	0
17	H	55	Pulmón	Extremidad Superior	Simple	Pulmón I, Articular	1
18	H	41	Piel	Tronco y Extremidad Superior	múltiple	No	0
19	H	52	Piel	Extremidad Superior	múltiple	Uveítis	0
20	M	48	Piel	Cabeza	Simple	Pulmón abdomen	II/ 1
21	M	66	Piel	Extremidad Superior	múltiple	Pulmón Bazo	II/ 0
22	H	49	Ojo	Extremidad Inferior y Extremidad Superior	múltiple	Uveítis/ Pulmón II	2

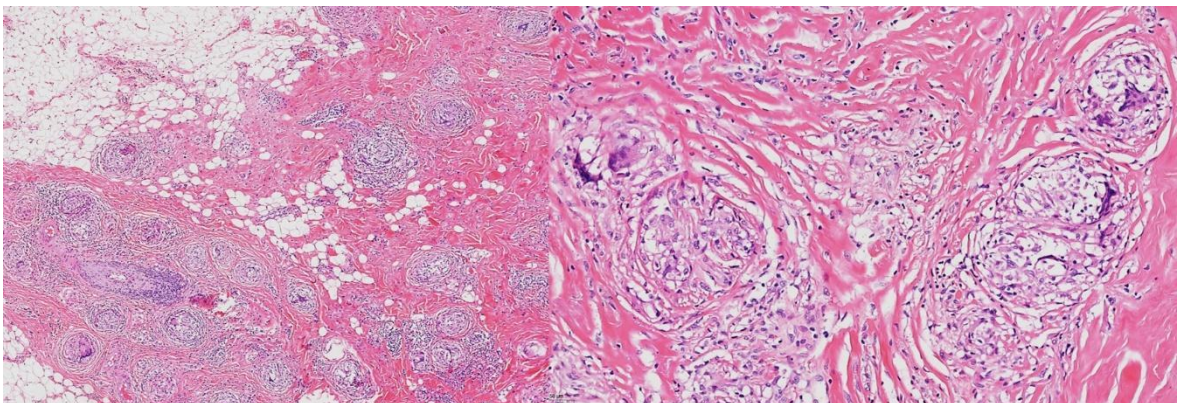
ANEXO: Figura 1. Múltiples nódulos subcutáneos en la cara extensora del antebrazo derecho. Las lesiones eran indoloras y tenían una consistencia firme.



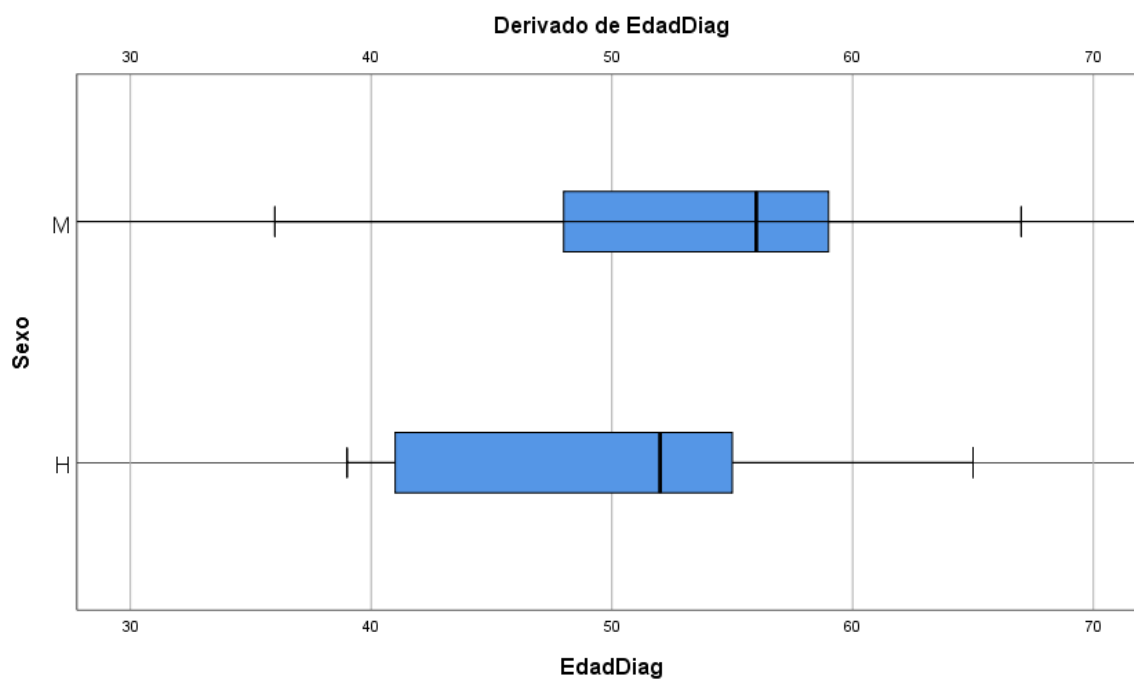
ANEXO. Figura 2. En la biopsia cutánea se encontraron múltiples granulomas no caseosos que infiltraban la dermis profunda y el tejido subcutáneo.



Anexo. Figura 3. Presencia de abundantes granulomas sarcoideos en panículo adiposo. Se reconocen granulomas no necrotizantes con células gigantes multinucleadas y fibrosis.



Anexo Figura 4. Distribución de edad y sexo en la población de estudio.



Anexo: Figura 5 Porcentaje de nódulos subcutáneos según la localización.

