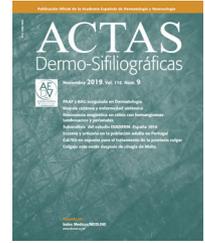




ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## COMUNICACIÓN BREVE

# Reacciones sarcoideas relacionadas con inhibidores de puntos de control inmunitario

C. Torrecilla-Vall-Llossera<sup>a,\*</sup>, A. Jucglà Serra<sup>a</sup>, J. Molinero Caturla<sup>a</sup>,  
C. Moreno-Vílchez<sup>a</sup>, R.M. Penín Mosquera<sup>b</sup> y J. Marcoval Caus<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 14 de noviembre de 2022; aceptado el 1 de marzo de 2023

### PALABRAS CLAVE

Sarcoidosis;  
Granulomas;  
Inhibidores de puntos  
de control  
inmunitario;  
Inmunoterapia

### KEYWORDS

Sarcoidosis;  
Granulomas;  
Immune checkpoint  
inhibitors;  
Immunotherapy

**Resumen** Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) pueden producir toxicidades cutáneas inmunomediadas entre las que se encuentran las reacciones sarcoideas. Nuestro objetivo fue analizar retrospectivamente los datos clínicos e histológicos de los pacientes en tratamiento con ICI que desarrollaron reacciones sarcoideas cutáneas entre 2019 y 2022. Se incluyeron siete pacientes (seis mujeres y un varón, con una edad mediana de 65 años). La mediana de tiempo de instauración de la clínica fue de 4 meses y la forma de presentación más frecuente fue la sarcoidosis papulosa de las rodillas, seguida de la sarcoidosis subcutánea. En todos se confirmó el diagnóstico histológicamente y no se observaron diferencias respecto a la sarcoidosis idiopática. Solo en dos casos fue preciso retirar la inmunoterapia. Las reacciones sarcoideas por ICI suelen ser leves y no suelen requerir la interrupción del tratamiento. Es fundamental obtener una confirmación histológica para distinguirlas de la progresión tumoral. © 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Sarcoid-like Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors

**Abstract** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) can cause immune-mediated cutaneous adverse events, including sarcoid-like reactions. The aim of this study was to retrospectively analyze clinical and histologic data from patients who developed cutaneous sarcoid-like reactions between 2019 and 2022 while under treatment with ICIs. We studied 7 patients (6 women and 1 man) with a median age of 65 years. Median time to onset of symptoms was 4 months. The most common presentation was papular sarcoidosis of the knees followed by subcutaneous sarcoidosis. Diagnosis was confirmed histologically in all cases, and no differences

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ctorrecillav@bellvitgehospital.cat](mailto:ctorrecillav@bellvitgehospital.cat) (C. Torrecilla-Vall-Llossera).

were observed relative to idiopathic sarcoidosis. Discontinuation of ICI therapy was required in just two patients. ICI-induced sarcoid-like reactions tend to be mild and generally do not require treatment discontinuation. Histologic confirmation is essential for distinguishing these reactions from tumor progression.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) son cada vez más utilizados en el tratamiento de distintas neoplasias malignas. Su mecanismo de acción favorece la aparición de un nuevo espectro de toxicidades conocidas como «acontecimientos adversos relacionados con la inmunidad», entre los que se encuentran las reacciones sarcoideas<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo fue estudiar las características clínicas e histológicas de las lesiones cutáneas compatibles con reacciones sarcoideas relacionadas con ICI en nuestro hospital y valorar si había diferencias respecto a las lesiones de sarcoidosis idiopática.

## Material y métodos

Se estudiaron retrospectivamente los casos de reacciones sarcoideas por ICI diagnosticados entre enero de 2019 y septiembre de 2022, e identificados a partir del registro iconográfico del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). Se trata de un hospital universitario que proporciona asistencia terciaria a una población de aproximadamente 1 millón de personas. Se recogieron datos demográficos (edad, sexo, neoplasia de base, inmunoterapia recibida, antecedentes de enfer-

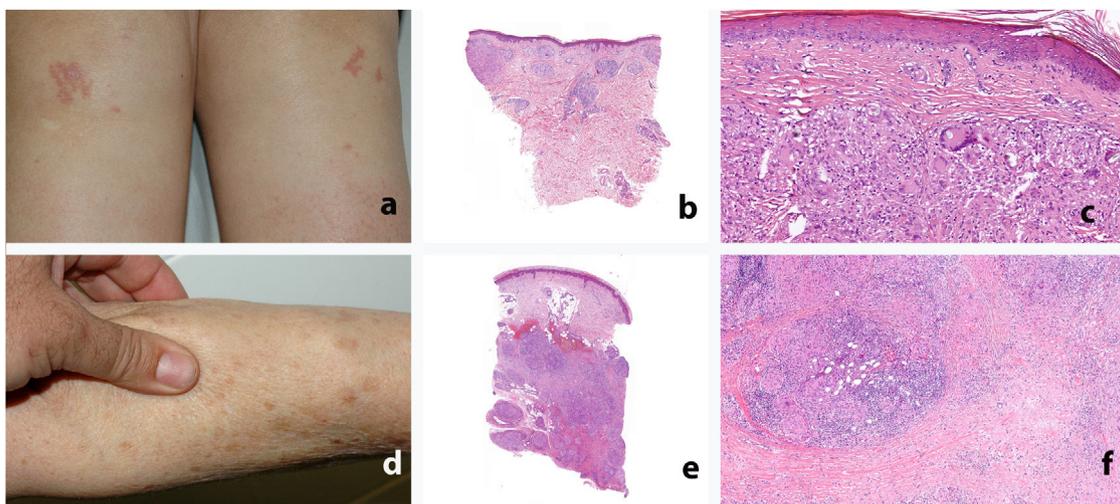
medades autoinmunes), clínicos (tipo de lesiones cutáneas y localización, afectación extracutánea, gravedad del cuadro y necesidad de tratamiento específico y/o de suspensión del ICI), analíticos (función renal y valores de enzima convertidora de angiotensina, calcemia y enzimas hepáticas) e histológicos (tipo y localización de los granulomas, presencia de cuerpos extraños, de corona de linfocitos, de necrosis o de fibrosis, cambios epidérmicos), y se llevó a cabo un estudio descriptivo.

## Resultados

Se identificaron 7 pacientes (6 mujeres y 1 varón), con una edad mediana de 65 años (rango: 44-74). Ninguno tenía antecedentes de enfermedades autoinmunes antes de iniciar la inmunoterapia.

Seis pacientes recibieron inmunoterapia en monoterapia (3 un fármaco anti-PD1, y otros 3, uno anti-PDL1) y uno recibió la combinación de un anti-PDL1 con un anti-CTLA-4. Entre las neoplasias de base la más frecuente fue el melanoma (3 pacientes), seguida del carcinoma de endometrio (2), de tiroides (1) y de pulmón (1).

La mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el diagnóstico de la sarcoidosis fue de 4 meses (rango: 2-9) y la forma de presentación cutánea más frecuente fue la sarcoidosis papulosa de las rodillas, que estuvo presente



**Figura 1** Aspecto clínico e histológico de las reacciones sarcoideas relacionadas con ICI. a-c) Sarcoidosis papulosa de las rodillas. Los granulomas están localizados predominantemente en la dermis superficial y es frecuente observar la presencia de cuerpos extraños. d-f) Sarcoidosis subcutánea. Los granulomas están prácticamente limitados al tejido celular subcutáneo, rodeados de una mayor cantidad de linfocitos e importante fibrosis.

en 5 de los 7 pacientes. Tres pacientes presentaron nódulos subcutáneos, uno placas infiltradas en la frente y en la zona alta de la espalda y, por último, una paciente presentó infiltración por granulomas de xantelasma preexistentes (caso publicado en la literatura)<sup>2</sup>.

A nivel extracutáneo, los órganos más afectados por orden de frecuencia fueron los ganglios hiliares y mediastínicos (4 pacientes), el pulmón (3 pacientes, en forma de múltiples nódulos pulmonares de pequeño tamaño), las articulaciones<sup>2</sup>, y un paciente tuvo una nefritis túbulo-intersticial granulomatosa aguda. Ningún paciente presentó afectación ocular, cardíaca, hepática o del sistema nervioso central.

En todos los pacientes se realizó una biopsia cutánea para confirmar histológicamente el diagnóstico, así como biopsias de los demás órganos afectados. En todos los pacientes se descartó progresión de su neoplasia, así como infección por hongos y micobacterias, a través de tinciones y de cultivos de los tejidos.

Se revisaron las biopsias cutáneas de todos los pacientes, observando granulomas formados por agregados de histiocitos epitelioides con escaso componente linfocítico. En los pacientes con sarcoidosis papulosa de las rodillas los granulomas estaban localizados predominantemente en la dermis superficial y era frecuente observar la presencia de cuerpos extraños (se hallaron en 3 de los 4 pacientes biopsiados). En cambio, en los pacientes con sarcoidosis subcutánea los granulomas estaban prácticamente limitados al tejido celular subcutáneo, rodeados de una mayor cantidad de linfocitos, y se observaba presencia de fibrosis en 2 de los 3 pacientes (tabla 1 y fig. 1). Desde un punto de vista histológico no se observaron diferencias respecto a la sarcoidosis idiopática.

Las pruebas de laboratorio mostraron una elevación de enzima convertidora de angiotensina en 3 pacientes; no se objetivó hipercalcemia ni elevación de enzimas hepáticas en ningún paciente. En los pacientes con afectación pulmonar o adenopática se llevaron a cabo pruebas funcionales respiratorias, y en la mitad de ellos se observó una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

La mayoría de pacientes presentaron un cuadro leve y autolimitado, sin necesidad de tratamiento específico ni de suspensión del ICI, excepto dos pacientes, que tuvieron un curso clínico más agresivo, con afectación renal y pulmonar, que requirió suspender la inmunoterapia e iniciar corticoides sistémicos a dosis entre 0,5 y 1 mg/kg/día, seguido de mantenimiento con hidroxicloquina.

En cuanto a la neoplasia de base, 4 pacientes consiguieron una remisión completa o parcial, 2 pacientes fallecieron por progresión de la neoplasia y uno de ellos mantuvo la enfermedad estable.

## Discusión

La sarcoidosis asociada a la inmunoterapia con ICI aparece en alrededor del 5% de los pacientes hacia los 5 meses de tratamiento<sup>3,4</sup> y es más frecuente en los pacientes en tratamiento con anti-CTLA-4, y especialmente en los que llevan doble inmunoterapia, en los que además puede ser más precoz y más grave<sup>4-7</sup>.

A la hora de establecer el diagnóstico es fundamental la confirmación histológica para poder diferenciarlo de una

Tabla 1 Información histológica recogida de las biopsias cutáneas de los 7 pacientes estudiados

Localización biopsia	Tipo granuloma	Localización granulomas	Cuerpo extraño	Corona linfocitos	Necrosis central	Epidermis	Dermatitis interfase	Eosinófilos	Fibrosis
1 Antebrazo	Sarcoideo	Subcutáneos	-	++	-	Normal	-	-	Sí
2 Rodilla	Sarcoideo	Dermis sup	Sí	-	-	Normal	-	-	-
3 Espalda	Sarcoideo	Dermis sup	-	-	-	Normal	-	-	-
4 Antebrazo	Sarcoideo	Subcutáneos	-	++	Sí	Normal	-	-	Sí
5 Rodilla	Sarcoideo	Dermis sup+retic	-	-	Sí	Normal	-	-	-
6 Rodilla	Sarcoideo	Dermis sup	Sí	+	-	Hiperqueratosis focal	-	-	-
7 Dedo mano	Sarcoideo	Subcutáneos	-	+	-	Normal	-	-	-
Párpado	Sarcoideo	Dermis	Sí	+	-	Normal	-	-	-
Rodilla	Sarcoideo	Dermis sup+retic	Sí	+	-	Ortoqueratosis	-	-	-

+: escasa cantidad. ++: moderada cantidad. -: ausencia; retic: reticular; sup: superficial.

progresión tumoral, especialmente en los casos con lesiones pulmonares y mediastínicas, que pueden ser indistinguibles en las pruebas de imagen, incluso en la PET-TC<sup>8</sup>. El dermatólogo tiene un papel importante, pues uno de cada cinco pacientes tiene afectación cutánea y la piel es un órgano accesible para la biopsia<sup>7</sup>. El diagnóstico correcto va a determinar la actitud sobre el tratamiento oncológico.

La mayoría de reacciones sarcoideas por ICI son leves y autolimitadas, como en nuestros pacientes, por lo que cada vez se tiende a ser menos agresivo y a limitar el tratamiento a pacientes muy sintomáticos o con afectación cardíaca, renal, neurológica u ocular<sup>4,9</sup>. En estos casos se administran tandas de corticoides sistémicos e hidroxicloquina, y raramente se requieren inmunosupresores<sup>10</sup>. Las manifestaciones cutáneas pueden tratarse con corticoides tópicos, aunque es frecuente que se resuelvan espontáneamente<sup>3,6</sup>.

Según la literatura, en más de la mitad de los casos se suspende la inmunoterapia al diagnosticar las reacciones sarcoideas con el objetivo de eliminar el desencadenante<sup>7</sup>. Sin embargo, cada vez tenemos mayor evidencia de que estas reacciones tienen un curso benigno y de que, en los casos leves, mantener la inmunoterapia no comporta un empeoramiento<sup>2</sup>. Por todo esto, ligado a la importancia que tiene el tratamiento de la neoplasia en la supervivencia del paciente, se cree que, excepto en los casos graves, debe priorizarse el mantenimiento del ICI<sup>7,9,10</sup>.

Estudios recientes sugieren que los pacientes en tratamiento con ICI que desarrollan reacciones sarcoideas tienen un pronóstico favorable en lo que refiere a su neoplasia de base<sup>2,7,11-13</sup> y una mayor supervivencia respecto a los grupos control, incluso ajustando la supervivencia por otras variables como la edad, el tipo de tratamiento, las líneas de tratamiento recibidas y el tumor de base<sup>14</sup>.

Como limitaciones de este trabajo hay que destacar que se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo y con un número reducido de pacientes.

En resumen, las reacciones sarcoideas cutáneas relacionadas con la inmunoterapia remedian clínica e histológicamente las diferentes formas de sarcoidosis cutánea. Suelen tener un curso leve y autolimitado, y su aparición se ha asociado a una mayor supervivencia de los pacientes, por lo que, siempre que sea posible, debe priorizarse el mantenimiento de la inmunoterapia. Aunque los hallazgos clínicos, analíticos y radiológicos sean sugestivos de reacción sarcoidea, se recomienda obtener una confirmación histológica, pues el principal diagnóstico diferencial es la progresión tumoral.

## Financiación

No se ha dispuesto de ninguna ayuda financiera para la realización de este manuscrito.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin*

2. Dermatology. 2018;19:345–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>.
3. Marcoval J, Moreno-Vílchez C, Llobera-Ris C, Torrecilla-Vall-Llossera C, Penín RM. Sarcoidosis induced by atezolizumab presenting with xanthelasma infiltration. *Am J Dermatopathol*. 2021;43:980–3, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000002079>.
4. Dimitriou F, Frauchiger AL, Urosevic-Maiwald M, Naegeli MC, Goldinger SM, Barysch M, et al. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment. *Melanoma Res*. 2018;28:230–6, <http://dx.doi.org/10.1097/CMR.0000000000000437>.
5. Cabanié C, Ammari S, Hans S, Pobel C, Laparra A, Danlos FX, et al. Outcomes of patients with cancer and sarcoid-like granulomatosis associated with immune checkpoint inhibitors: A case-control study. *Eur J Cancer*. 2021;156:46–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.015>.
6. Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R, Litvinov IV. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A dermatology perspective on management. *J Cutan Med Surg*. 2021;25:59–76, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475420943260>.
7. Chanson N, Ramos-Casals M, Pundole X, Suijkerbuijk K, de Barros e Silva MJ, Lidar M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. *Eur J Cancer*. 2021;158:208–16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.041>.
8. Apalla Z, Kemanetzi C, Papageorgiou C, Bobos M, Manoli M, Fotiadou C, et al. Challenges in sarcoidosis and sarcoid-like reactions associated to immune checkpoint inhibitors: A narrative review apropos of a case. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14618, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14618>.
9. González-Cruz C, Bodet D, Muñoz-Couselo E, García-Patos V. Mediastinal FDG-positive lymph nodes simulating melanoma progression: Drug-induced sarcoidosis like/lymphadenopathy related to ipilimumab. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e237310, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-237310>.
10. Rubio-Rivas M, Moreira C, Marcoval J. Sarcoidosis related to checkpoint and BRAF/MEK inhibitors in melanoma. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102587, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102587>.
11. Gaughan EM. Sarcoidosis, malignancy and immune checkpoint blockade. *Immunotherapy*. 2017;9:1051–3, <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2017-0128>.
12. Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, Hadaschik E, Ugurel S, Gratsias E, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer*. 2020;131:18–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.024>.
13. Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, Vamvakaris IN, Judson MA, Syrigos KN. Sarcoidosis-like reactions induced by checkpoint inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1076–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.031>.
14. Tetzlaff MT, Nelson KC, Diab A, Staerckel GA, Nagarajan P, Torres-Cabala CA, et al. Granulomatous/sarcoid-like lesions associated with checkpoint inhibitors: A marker of therapy response in a subset of melanoma patients. *J Immunother Cancer*. 2018;6:14, <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0323-0>.
15. Tang K, Seo J, Tiu BC, Le TK, Pahalyants V, Raval NS, et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy. *JAMA Dermatol*. 2022;158:189–93, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.5476>.