



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

Lesiones cutáneas específicas en pacientes con neurosarcoidosis



J. Marcoval^{a,*}, A. Iriarte^b, G. Rocamora^b, S. Martínez-Yélamos^c y J. Mañá^d

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Interna, Clínicas Corachan y Sagrada Familia, Barcelona, España

Recibido el 27 de marzo de 2023; aceptado el 3 de julio de 2023

PALABRAS CLAVE

Neurosarcoidosis;
Sarcoidosis;
Piel

Resumen La sarcoidosis del sistema nervioso (neurosarcoidosis [NS]) es poco frecuente, pero puede ser grave y producir secuelas importantes. Analizamos los tipos de lesión cutánea específica en pacientes con NS y su utilidad para el diagnóstico de la enfermedad. De un total de 58, 16 presentaron lesiones cutáneas específicas (27,6%). De ellos, 14 eran mujeres y dos varones (edad mediana 50 años [rango 20-84]), que presentaron 24 tipos de lesiones neurológicas (siete neuropatía craneal, cuatro parenquimatosa, tres meníngea, tres mielopatía, uno hipofisaria, dos hidrocefalia y cuatro neuropatía periférica) y 20 lesiones cutáneas específicas (seis máculo-pápulas, nueve placas, uno lupus pernio y cuatro sarcoidosis de las cicatrices [dos pacientes con máculo-pápulas y dos con placas presentaron también sarcoidosis de las cicatrices]). Las lesiones cutáneas estaban presentes al diagnóstico de la NS en 13 casos. Ante la sospecha de esta enfermedad hay que descartar la presencia de lesiones cutáneas específicas cuya biopsia puede acelerar el diagnóstico.

© 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/>).

KEYWORDS

Neurosarcoidosis;
Sarcoidosis;
Skin

Specific Cutaneous Lesions in Patients With Neurosarcoidosis

Abstract Neurosarcoidosis is an uncommon but potentially serious disease of the central nervous system that can cause major sequelae. We analyzed the presence and diagnostic usefulness of specific cutaneous lesions in 58 patients with neurosarcoidosis. Sixteen patients (27.6%) had specific cutaneous lesions (14 men and 2 women; mean age, 50 years [range, 20-84 years]). Twenty-four types of neurological lesions were observed: cranial neuropathy (n=7), parenchymal lesions (n=4), meningeal lesions (n=3), myelopathy (n=3), pituitary lesions (n=1), hydrocephalus (n=2), and peripheral neuropathy (n=4). Twenty types of specific cutaneous lesions were observed: maculopapular lesions (n=6), plaques (n=9), lupus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmarcoval@bellvitgehospital.cat (J. Marcoval).

pernio (n = 1), and scar sarcoidosis (n = 4). These last lesions coexisted with maculopapular lesions in 2 patients and plaques in another 2. Specific cutaneous lesions were present at diagnosis of neurosarcoidosis in 13 patients. Recognition of specific cutaneous lesions in a patient with suspected neurosarcoidosis is important as biopsy can accelerate diagnosis.

© 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

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica que afecta con una mayor frecuencia a los pulmones, los ojos y la piel. Las lesiones cutáneas específicas (granulomas) se producen en 9-37% de pacientes. Suelen clasificarse en máculo-pápulas, placas, lupus pernio, sarcoidosis subcutánea y sarcoidosis de las cicatrices y pueden aportar información sobre el pronóstico de la enfermedad sistémica¹. La afectación del sistema nervioso o neurosarcoidosis (NS) es menos frecuente, pero puede ser más grave y producir importantes secuelas²⁻⁵. Su diagnóstico no suele ser fácil por la dificultad de obtener biopsias del sistema nervioso, pero la presencia de lesiones cutáneas específicas en los pacientes con una NS puede facilitararlo y aportar información pronóstica.

Nuestro objetivo fue analizar los tipos de lesiones cutáneas específicas en los pacientes con una NS y su utilidad diagnóstica.

Pacientes y métodos

Se seleccionaron los pacientes con una NS diagnosticada en nuestro hospital entre 1980 y 2022 que habían presentado lesiones cutáneas específicas. El centro es un hospital universitario de tercer nivel que proporciona asistencia a una población de aproximadamente un millón de personas. La afectación cutánea granulomatosa fue confirmada histopatológicamente en todos los casos. El diagnóstico de sarcoidosis sistémica se realizó según los criterios clásicos: cuadro clínico y radiológico compatible; demostración histológica de granulomas no caseificantes que involucran uno o más tejidos, o una prueba de Kveim positiva; y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas.

Todos los pacientes con una sarcoidosis fueron seguidos prospectivamente. Las investigaciones incluyeron la historia clínica, los exámenes físico y oftalmológico, la radiografía de tórax, los perfiles hematológicos y bioquímicos estándar (incluidos el nivel de calcio sérico, las enzimas hepáticas, las pruebas de función renal y el nivel sérico de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]), la prueba cutánea de la tuberculina y las de función pulmonar (capacidad vital forzada y de difusión de monóxido de carbono). Fueron monitoreados con evaluación clínica y radiografía de tórax cada tres meses hasta la inactividad de la enfermedad y, posteriormente, una vez al año.

Las lesiones cutáneas específicas se clasificaron en máculo-pápulas, placas, lupus pernio, sarcoidosis de las cicatrices y sarcoidosis subcutánea.

Las historias clínicas se revisaron retrospectivamente para obtener los siguientes datos: sexo, raza, edad en el momento del diagnóstico de las lesiones cutáneas, tipos de lesión cutánea específica (máculo-pápulas, placas, lupus pernio, sarcoidosis de las cicatrices y sarcoidosis subcutánea) y el tipo de afectación neurológica (parenquimatosa, pares craneales [PC], meníngea, hipofisaria, mielopatía y neuropatía periférica).

Resultados

De un total de 728 pacientes con una sarcoidosis sistémica diagnosticada en nuestro hospital, 58 (8%) presentaron una NS. De estos, 16 mostraron lesiones cutáneas específicas confirmadas histológicamente (27,6%) y fueron incluidos en el estudio. Había 14 mujeres y dos varones con unas edades comprendidas entre los 20 y 84 (mediana de 50 años). En estos 16 se detectaron 24 tipos de lesiones neurológicas: afectación de los PC en siete casos, parenquimatosa en cuatro, meníngea en tres, mielopatía en tres, hipofisaria en uno, hidrocefalia en dos y neuropatía periférica en cuatro.

Los 16 pacientes incluidos en el estudio presentaron un total de 20 lesiones cutáneas específicas: seis máculo-pápulas, nueve placas, uno lupus pernio y cuatro sarcoidosis de las cicatrices (dos con máculo-pápulas y dos con placas presentaron simultáneamente sarcoidosis de las cicatrices). En 13 casos las lesiones cutáneas estaban presentes en el debut de la NS y contribuyeron a su diagnóstico.

En siete pacientes las lesiones cutáneas específicas y la NS se manifestaron clínicamente de forma simultánea, en seis casos aparecieron antes las lesiones cutáneas (entre seis meses y 10 años antes) y solo en tres la NS se manifestó previamente a las lesiones cutáneas (entre uno y ocho años antes).

La **figura 1** muestra imágenes clínicas de algunas de las lesiones cutáneas e imágenes de lesiones de NS obtenidas mediante resonancia nuclear magnética.

La **tabla 1** muestra las lesiones cutáneas asociadas a cada tipo de afectación neurológica.

Las formas crónicas de lesión cutánea específica (placas y lupus pernio) fueron las que observamos con una mayor frecuencia. Las placas fueron la lesión cutánea específica más frecuente en los pacientes con afectación del sistema nervioso central (parenquimatosa, de los PC, meníngea e hidrocefalia), mientras que las máculo-pápulas fueron las lesiones cutáneas más frecuentes en los pacientes con afectación del sistema nervioso periférico (SNP).

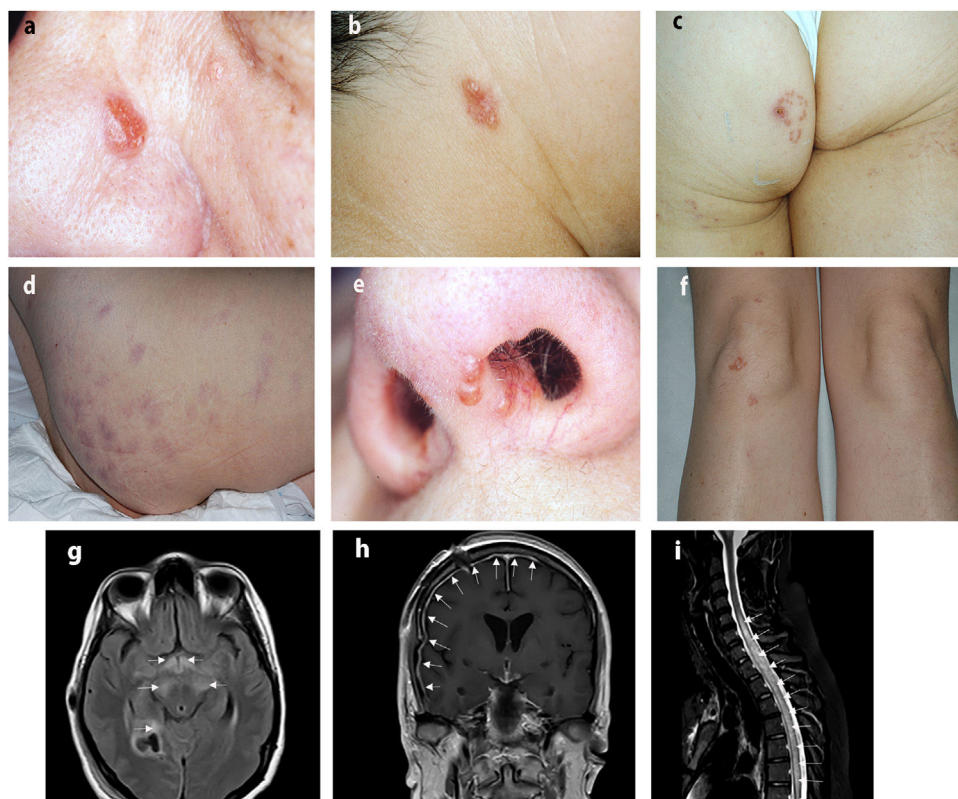


Figura 1 Imágenes clínicas de algunas lesiones cutáneas en pacientes con NS e imágenes de lesiones de NS obtenidas mediante resonancia nuclear magnética. a) Placa infiltrada en la nariz. b) Placa infiltrada en la cara lateral del cuello. c) Placa anular en el glúteo. d) Placas eritemato-violáceas en los glúteos. e) Lesiones de lupus pernio en la ventana nasal. f) Sarcoidosis papulosa de las rodillas. g) Resonancia nuclear magnética: secuencia FLAIR transversal que objetiva áreas de hiperintensidad mesencefálicas bilaterales y en hipotálamos. h) Resonancia nuclear magnética: secuencia T1 con gadolinio que muestra captación meníngea difusa. i) Resonancia nuclear magnética: secuencia STIR de médula con hiperintensidad del cordón medular compatible con mielitis transversa longitudinalmente extensa.

FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*; NS: neurosarcoidosis; STIR: *short-tau inversion-recovery*.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes y lesiones cutáneas asociadas a cada tipo de afectación neurológica

Lesiones neurológicas (24 tipos de lesión)	PC	Parénquima	Meningitis	Hidrocefalia	Hipófisis	Mielopatía	SNP
Lesiones cutáneas (20)							
Máculo-pápulas (6)	2	1	0	0	0	1	3
Placas (9)	4	3	3	2	1	2	1
Lupus pernio (1)	1	0	0	0	0	0	0
Cicatrices (4)*	1	0	1	0	0	1	1

PC: pares craneales; SNP: sistema nervioso periférico.

* Todos los pacientes con sarcoidosis de las cicatrices presentaron simultáneamente otras formas de lesión cutánea específica (dos pacientes presentaron máculo-pápulas y otros dos placas).

Discusión

Entre 5 y 10% de los pacientes con una sarcoidosis presentan una afectación neurológica clínicamente reconocible^{2,3}. La NS puede afectar el parénquima cerebral, los PC, las meninges, la médula espinal, el eje hipotalámico-hipofisario y el SNP^{2,4,5}. Las lesiones parenquimatosas representan 30-50% de casos de NS y pueden presentarse clínicamente

en forma de convulsiones, encefalopatía o déficits neurológicos focales^{2,6,7}. Mediante pruebas de imagen pueden observarse unas lesiones nodulares intraparenquimatosas únicas o múltiples con un edema circundante que pueden simular malignidad⁸. Son más frecuentes en el hipotálamo, el tronco encefálico y los hemisferios cerebrales⁹. Los PC pueden verse afectados por una infiltración granulomatosa, una enfermedad meníngea adyacente o como

consecuencia de un aumento de la presión intracraneal^{5,7}. La parálisis unilateral o bilateral del nervio facial representa hasta 65% de los casos de neuropatía craneal^{2,10}. El compromiso del nervio vestibulococlear produce pérdida de audición, tinnitus y vértigo y aparece en 6-17% de pacientes con NS^{11,12}. La neuropatía del trigémino ocurre en 12% de los casos de NS y se manifiesta con dolor y/o entumecimiento facial¹³. En 9% de aquellos con NS se produce diplopía por lesiones a nivel de los PC III, IV ó VI¹³. La neuropatía óptica se observa en un tercio de pacientes con NS y puede ser difícil de distinguir de la neuritis óptica producida por la esclerosis múltiple¹⁴. La meningitis sintomática se produce en 10-20% de casos de NS y clínicamente se presenta con cefalea que puede acompañarse de otros signos de irritación meníngea^{2,11}. Sin embargo, la resonancia magnética puede detectar lesiones meníngeas en 46-67% de los pacientes^{2,7}. Entre 15 y 20% de los que padecen NS presenta mielopatía. El diagnóstico a menudo se retrasa debido a un diagnóstico erróneo de mielopatía compresiva o mielitis transversa idiopática¹⁴. La afectación hipotálamo-hipofisaria ocurre en 6 a 9% de los pacientes con NS y produce alteraciones hormonales como hipotiroidismo, hipogonadismo, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y diabetes insípida central^{2,7,15,16}. El SNP está involucrado en 14-21% de casos de NS y el patrón más común es el de una polineuropatía axonal distal sensitivomotora con dolor y parestesias en guante y calcetín^{2,12}.

La NS suele manifestarse en la cuarta década de la vida y es algo más frecuente en mujeres (50-55%)^{2,6-8}. De acuerdo con estos datos de la literatura, en nuestros pacientes también predominan las mujeres (14 de 16 casos, 7:1) y la edad mediana fue de 50 años.

En cuanto al significado pronóstico de las lesiones cutáneas específicas de la sarcoidosis, las máculo-pápulas y la sarcoidosis subcutánea suelen producirse en pacientes con formas agudas de sarcoidosis sistémica mientras que las placas y el lupus pernio se asocian a formas crónicas y por tanto su presencia indica un peor pronóstico¹⁷. El significado pronóstico de la sarcoidosis de las cicatrices no está establecido¹⁷. Las formas crónicas de lesión cutánea específica (placas y lupus pernio) fueron las que observamos con una mayor frecuencia en nuestros pacientes con NS (10 casos), mientras que las formas agudas fueron menos frecuentes (máculo-pápulas, seis casos). Al analizar su relación con el tipo de lesión neurológica, las placas constituyeron la lesión cutánea más frecuente en los pacientes con una afectación del sistema nervioso central, mientras que las máculo-pápulas fueron las lesiones cutáneas más frecuentes en los que tienen afectación del SNP.

Es interesante resaltar que las lesiones cutáneas contribuyeron al diagnóstico de la enfermedad en 13 de 16 pacientes (81,3%), en seis las lesiones cutáneas precedieron a las manifestaciones neurológicas y en siete se presentaron de forma simultánea y también contribuyeron al diagnóstico.

Las limitaciones de nuestro estudio son que se trata de un estudio retrospectivo y el limitado número de pacientes.

Los pacientes con NS pueden presentar lesiones cutáneas específicas, mayoritariamente en mujeres de entre 40 y 60

años. En conjunto, las lesiones cutáneas específicas más frecuentes fueron las placas, especialmente en aquellos con una afectación del sistema nervioso central, mientras que las máculo-pápulas fueron las lesiones cutáneas específicas más frecuentes en los que presentan una afectación del SNP. Ante la sospecha de NS es preciso explorar la piel para detectar la posible presencia de lesiones cutáneas específicas cuya biopsia puede acelerar el proceso diagnóstico y permitir instaurar precozmente el tratamiento y evitar posibles secuelas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mañá J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyrí J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol*. 1997;133:882-8.
- Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2016;16:220.
- Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2153-65.
- Jeny F, Bernaudin JF, Cohen Aubart F, Brillet PY, Bouvry D, Nunes H, et al. Diagnosis issues in sarcoidosis. *Respir Med Res*. 2020;77:37-45.
- Kellinghaus C, Schilling M, Lüdemann P. Neurosarcoidosis: clinical experience and diagnostic pitfalls. *Eur Neurol*. 2004;51:84-8.
- Lord J, Paz Soldan MM, Galli J, Salzman KL, Kresser J, Bacharach R, et al. Neurosarcoidosis: Longitudinal experience in a single-center, academic healthcare system. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e743.
- Carlson ML, White JR Jr, Espahbodi M, Haynes DS, Driscoll CLW, Aksamit AJ, et al. Cranial base manifestations of neurosarcoidosis: a review of 305 patients. *Otol Neurotol*. 2015;36:156-66.
- Sari L, Peker AA, Cesme DH, Alkan A. A Case of Neurosarcoidosis Mimicking Brain Tumor. *Curr Med Imaging*. 2021;17:657-9.
- Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM. MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:655-69.
- Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP. Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med*. 1997;157:1864-8.
- Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, Clifford DB, Tavee J, Pawate S, et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol*. 2018;75:1546-53.
- Barreras P, Stern BJ. Clinical features and diagnosis of neurosarcoidosis - review article. *J Neuroimmunol*. 2022;368:577871.
- Baughman RP, Weiss KL, Golnik KC. Neuro-ophthalmic sarcoidosis. *Eye Brain*. 2012;4:13-25.
- Murphy OC, Salazar-Camelo A, Jimenez JA, Barreras P, Reyes MI, Garcia MA, et al. Clinical and MRI phenotypes of sarcoidosis-associated myelopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e722.
- Dorman J, Warrior L, Pandya V, Sun Y, Ninan J, Trick W, et al. Neurosarcoidosis in a public safety net hospital: a

- study of 82 cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2019;36:25–32.
16. Blazin T, Prajapati D, Mohammed LLM, Dhavale M, Abdelaal MK, Nasibul Alam ABM, et al. Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction, Central Diabetes Insipidus, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion as the First Clinical Presentation of Neurosarcoidosis: Why Early Diagnosis and Treatment is Important? *Cureus.* 2020;12:e11481.
 17. Marcoval J, Mañá J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:739–44.