

Paniculitis granulomatosa sarcoidal asociada a inhibidores de puntos de control inmunológico: un evento adverso cutáneo inmunomediado poco frecuente

Anamá Di Prinzio[✉], Julia Riganti[✉], Ana C. Torre[✉] y Luis D. Mazzuocolo[✉]

Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

RESUMEN

Los medicamentos inhibidores de puntos de control inmunológico (IPI), o inhibidores del *checkpoint*, se han asociado a diversos efectos adversos inflamatorios y autoinmunes, denominados eventos adversos inmunomediados (irAE). Entre los irAE, las toxicidades dermatológicas son las más prevalentes; los más frecuentes son el exantema maculopapular, el prurito y las erupciones de tipo liquenoide y psoriasiforme.

Palabras clave: sarcoidosis, cáncer, inmunoterapia, punto de control inmunitario.

Sarcoidal Granulomatous Panniculitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Rare Immune-Mediated Cutaneous Adverse Event

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors (ICIs), or checkpoint inhibitors, have been associated with various inflammatory and autoimmune adverse effects, known as immune-related adverse events (irAEs). Among irAEs, dermatological toxicities are the most prevalent, with maculopapular rash, pruritus, and lichenoid and psoriasiform eruptions being the most common.

Keywords: Sarcoidosis, cancer, immunotherapy, immune checkpoint.

INTRODUCCIÓN

El CTLA-4 y el PD-1 son puntos de control del sistema inmunológico que regulan su funcionamiento para proteger al organismo de su activación anómala y sus consecuencias. En las neoplasias malignas, su función puede estar alterada por el microambiente tumoral, el cual favorece la evasión de las células del cáncer al control inmunitario. Los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPI) o inhibidores del *checkpoint*, como el ipilimumab, el pembrolizumab, el nivolumab y el avelumab, entre otros, constituyen un importante avance en el tratamiento oncológico. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción único, su uso se ha vinculado

con un conjunto de efectos adversos denominados inmunomediados (irAE). Los IrAE cutáneos aparecen en un porcentaje variable de los pacientes (0,65-22%).¹⁻⁷ Los más frecuentes son el exantema maculopapular y el prurito, seguidos por las erupciones liquenoides, psoriasiformes y el penfigoide ampollar.⁴⁻⁷ Se comunica el caso de un paciente que presentó sarcoidosis cutánea durante el tratamiento con pembrolizumab, el cual es un IrAE infrecuente.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 58 años, con cáncer de pulmón estadio IV en tratamiento con pemetrexed,

Autora para correspondencia: anama.diprinzio@hospitalitaliano.org.ar, Di Prinzio A.

Recibido: 16/05/2024 Aceptado: 04/12/2024

DOI: <http://doi.org/10.51987/rev.hosp.ital.b.aires.v45i1.354>

Cómo citar: Di Prinzio A, Riganti J, Torre AC, Mazzuocolo LD. Paniculitis granulomatosa sarcoidal asociada a inhibidores de puntos de control inmunológico: un evento adverso cutáneo inmunomediado poco frecuente. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2025;45(1):e0000354

pembrolizumab y carboplatino. Consultó por lesiones cutáneas de 30 días de evolución, que comenzaron 2 meses después del inicio de la medicación. Al examen físico se observaban placas eritematoamarronadas, ovoides, de 5 a 10 cm de diámetro, de límites difusos, sobre las cuales asentaban nódulos de 1 a 2 cm de diámetro, asintomáticos, localizadas en la cara anterior y externa de ambas piernas (Fig. 1). Los estudios de laboratorio evidenciaron resultados dentro de los parámetros normales. Los cultivos de piel para bacterias, micobacterias y hongos fueron negativos y descartaron infección. La histopatología de las lesiones cutáneas reveló una paniculitis granulomatosa de tipo sarcoidal (Fig. 2). La tomografía computarizada de tórax evidenció un nodulillo de 3 mm en lóbulo superior izquierdo que no se había observado en estudios previos. Si bien esto podía corresponder a progresión de la enfermedad oncológica, no era posible descartar que fuera sarcoidosis, dada la elevada asociación del compromiso cutáneo y pulmonar en esta patología. El cuadro se interpretó como enfermedad granulomatosa sarcoidal asociada a pembrolizumab sobre la base de los informes recientes y de que, hasta la fecha, no se encontraron comunicaciones de asociación de este tipo de enfermedades con el carboplatino o el pemetrexed. Una manera de realizar esta distinción podría haber sido mediante una prueba terapéutica con corticoides sistémicos. Sin



Figura 1. Placas eritematosas sobre las que asientan nódulos de 1 a 2 cm de diámetro, asintomáticos, en la cara anterior de la pierna derecha.

embargo, ante la posibilidad de que esta interfiriera con el tratamiento oncológico, se decidió no realizarla. Se indicó clobetasol 0,05% en crema una vez al día durante 1 mes y luego tacrolimus 0,1% en ungüento. Evolucionó con resolución parcial de las lesiones cutáneas en 2 meses, pero también con progresión de su enfermedad oncológica, con deterioro del estado general, aumento del número de metástasis a distancia, y falleció un año después.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis cutánea es un IrAE infrecuente de los IPI.⁴⁻⁶ Se propone que su aparición podría estar relacionada con un incremento de linfocitos Th1 y Th17 debido al bloqueo del CTLA-4 o a una reacción paradójica a los anti-PD-1, debido a que se ha observado que los pacientes con sarcoidosis tienen una expresión aumentada de PD-1 en las células T.^{3,8}

La sarcoidosis asociada a ICI afecta a ambos sexos por igual y la edad media de diagnóstico es 54 años en los hombres y 57 en las mujeres. Las neoplasias subyacentes incluyeron principalmente el melanoma (75%), seguido de otros cánceres. A su vez, se destaca que ha sido comunicada con mayor frecuencia con anti-PD-1 en monoterapia y en esquemas combinados, que con anti-CTLA-4 ipilimumab como monoterapia.⁸ La mediana de tiempo transcurrida entre el inicio de tratamiento y el desarrollo de la sarcoidosis observada es de 2 a 3 meses (rango 2-29 meses).^{4-6,9}

La enfermedad se suele presentar con afectación de los ganglios linfáticos mediastinales y pulmonar. La incidencia de compromiso cutáneo es desconocida y la afectación exclusiva de la piel parece ser excepcional.^{8,10} Este suele manifestarse con nódulos eritematosos (similar a una paniculitis o eritema nodoso), como en el caso comunicado, o con una erupción maculopapular inespecífica. Con menor frecuencia, su presentación es atípica, con afectación del rostro, de piel tatuada o cicatrices.^{8,9}

El diagnóstico de la sarcoidosis cutánea y su asociación con enfermedad sistémica se realiza sobre la base del cuadro clínico, los estudios complementarios y los hallazgos de la histología de las lesiones cutáneas (Tabla 1). El estudio histopatológico de la piel afectada revela granulomas epitelioides no caseificantes.⁹ Es fundamental la exclusión de otros diagnósticos diferenciales.

El tratamiento recomendado en los casos con afectación cutánea localizada son los corticoides tópicos de alta potencia, mientras que en los casos con lesiones cutáneas extensas, compromiso pulmonar sintomático o afectación de otros órganos se sugieren los corticoides sistémicos (CS) y suspender los IPI. Su reintroducción se debe considerar luego del control del cuadro y la reducción de la dosis de CS ≤ 10 mg/kg/día de meprednisona o equivalentes.²⁻⁴ El pronóstico de este irAE es variable y depende del estado clínico del paciente y la gravedad del cuadro.¹⁰ Si bien se ha observado que el desarrollo de determinados IrAE podría estar relacionado con una mejor respuesta tumoral, se desconoce si esto sucede en los pacientes con sarcoidosis asociada a IPI dado lo infrecuente de su presentación.²⁻⁴ En un estudio reciente, Chanson y cols.

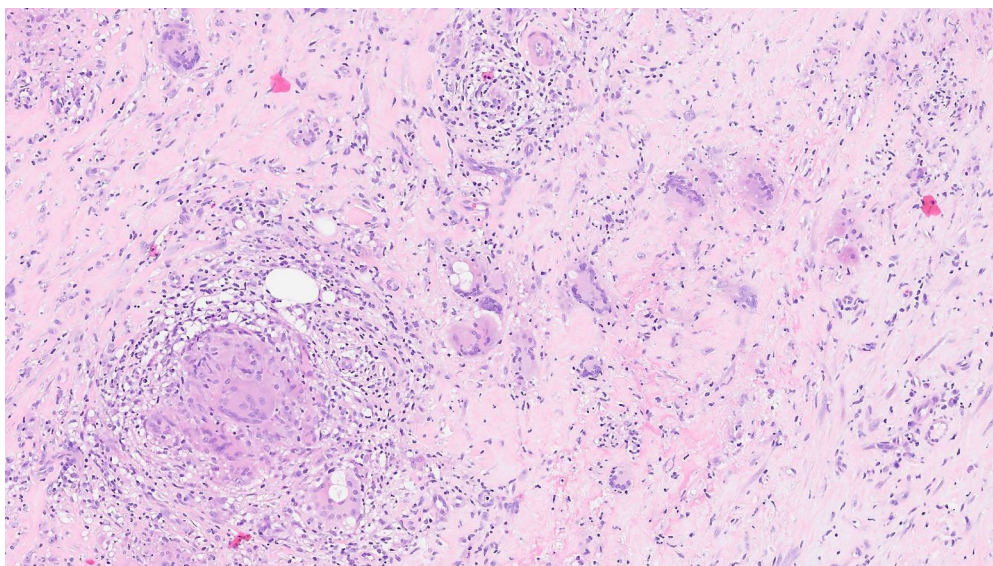


Figura 2. Paniculitis granulomatosa de tipo sarcoidal (Hematoxilina y eosina, ×400)

Tabla 1. Evaluación de pacientes con diagnóstico de sarcoidosis cutánea para valorar afectación sistémica. Tomada y modificada de Abdelghaffar M y cols.¹¹

-
- Historia clínica detallada
 - Examen físico completo
 - Estudios de laboratorio
 - Hemograma completo
 - Pruebas de función hepática y renal
 - Glucemia basal, ionograma sérico, calcemia, fosfatemia y magnesemia
 - QuantiFERON o PPD 2 UT de ser posible
 - TSH
 - 25-hidroxivitamina D
 - Dosaje sérico de enzima convertidora de angiotensina o del biomarcador IL-2R soluble [CD25]
 - Evaluación pulmonar
 - Radiografía de tórax de frente y perfil
 - Pruebas de función pulmonar
 - Considerar la derivación a Neumología
 - Evaluación cardíaca
 - Electrocardiograma
 - Si el paciente presenta antecedentes de presíncope, síncope, mareos o palpitaciones, se recomienda derivar a Cardiología
 - Evaluación oftalmológica
 - Considerar la derivación a Oftalmología
 - Considere la derivación a otros especialistas, según lo recuperado a través del interrogatorio, la anamnesis y los estudios de laboratorio
 - Seguimiento de los pacientes para detectar progresión a afectación sistémica
 - Anamnesis y examen físico completo anual
 - Laboratorio anual con hemograma y estudio metabólico completo
 - Dosaje de enzima convertidora de angiotensina o del biomarcador de la enfermedad si cambian los síntomas
 - Considerar la derivación a un especialista si cambian los síntomas
-

incluyeron 32 pacientes con sarcoidosis asociada a IPI. Observaron que este cuadro parece tener un comportamiento más benigno que el de la sarcoidosis idiopática, ya que se presenta con compromiso pulmonar más leve, suele ser asintomática, evoluciona con resolución espontánea y se asocia con una menor necesidad de terapia sistémica. Su aparición no implicaría necesariamente la suspensión de la inmunoterapia. El motivo de esta presentación benigna podría estar relacionado con el estrecho seguimiento con estudios de imágenes que se realiza en estos pacientes, lo que facilitaría un diagnóstico temprano de la enfermedad.⁸

Son necesarios un mayor informe de casos y nuevos trabajos de investigación para caracterizar a la población que padece este evento adverso y conocer sus implicaciones en el pronóstico de los pacientes.¹⁻⁴

Contribuciones de las autoras: Estudio del caso clínico, diseño y redacción del trabajo (ADP), Estudio del caso clínico. Participación en el tratamiento del paciente y toma de decisiones del caso (JR), Estudio del caso clínico, participación en la terapéutica del paciente, redacción de información del manuscrito y revisión (ACT), Revisión final del trabajo y aportes sobre el manuscrito (LDM).

Conflictos de intereses: Los autores declaran no poseer conflictos de intereses relacionados al contenido del presente trabajo.

Financiamiento: Los autores declaran que este estudio no recibió financiamiento de ninguna fuente externa

REFERENCIAS

1. Trilleras-Gómez AP, Hull KJ, Drew DZ. Case report and review of 7 similar cases in the literature: cutaneous sarcoidosis as side effect of pembrolizumab plus chemotherapy in stage IV squamous cell carcinoma of lung. *J Immunother*. 2021;44(2):90-94. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000351>.
2. Torres-Jiménez J, Esteban-Villarrubia J, García-Abellás P, et al. Sarcoidosis-like reactions in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: experience in a Spanish hospital. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(7):1474-1480. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02546-w>.
3. Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis. *Eur J Cancer*. 2020;131:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.024>.
4. Juan-Carpena J, Palazón-Cabanes JC, Blanes-Martínez M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermosifilogr*. 2022;113(4):376-387. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.005>.
5. Suozzi KC, Stahl M, Ko CJ, et al. Immune-related sarcoidosis observed in combination ipilimumab and nivolumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2016;2(3):264-268. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2016.05.002>.
6. Martínez Leboráns L, Esteve Martínez A, Victoria Martínez AM, et al. Cutaneous sarcoidosis in a melanoma patient under ipilimumab therapy. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):306-308. <https://doi.org/10.1111/dth.12380>.
7. Birnbaum MR, Ma MW, Fleisig S, et al. Nivolumab-related cutaneous sarcoidosis in a patient with lung adenocarcinoma. *JAAD Case Rep*. 2017;3(3):208-211. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2017.02.015>.
8. Chanson N, Ramos-Casals M, Pundole X, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: a usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. *Eur J Cancer*. 2021;158:208-216. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.041>.
9. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors : skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):345-361. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0336-3>.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>. Errata en: *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264-iv266. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy162>.
11. Abdelghaffar M, Hwang E, Damsky W. Cutaneous sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2024;45(1):71-89. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2023.08.004>.