

Sarcoidosis cutánea

Yolanda Fortuño, Isabel Gallego y Joaquim Marcoval

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. España.

Resumen.—La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que suele afectar a individuos jóvenes y a adultos de mediana edad y que con frecuencia se presenta con adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados pulmonares y lesiones oculares y cutáneas. Las lesiones cutáneas se clasifican en inespecíficas y específicas o granulomatosas. Cuando están presentes, las lesiones cutáneas granulomatosas son especialmente importantes, porque una simple biopsia de piel puede permitir el diagnóstico de la enfermedad y evitar exploraciones más agresivas. La presente revisión pretende analizar las formas más frecuentes de lesiones cutáneas observadas en la sarcoidosis sistémica, insistiendo en su relación con la afectación de otros órganos y en su significado pronóstico en cuanto a la evolución de enfermedad.

Palabras clave: sarcoidosis, sarcoidosis cutánea, eritema nudoso.

CUTANEOUS SARCOIDOSIS

Abstract.—Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown etiology that usually affects young people and middle-aged adults. It often presents with bilateral hilar adenopathies, pulmonary infiltrates and eye and skin lesions. The skin lesions are classified as non-specific and specific or granulomatous. When granulomatous skin lesions are present, they are especially important, because the disease can be diagnosed with a simple skin biopsy, thus avoiding more aggressive procedures. This review seeks to analyze the most frequent forms of skin lesions observed in systemic sarcoidosis, putting emphasis on their relationship with the involvement of other organs and what they mean to the prognosis with regard to the progress of the disease.

Key words: sarcoidosis, cutaneous sarcoidosis, erythema nodosum.

INTRODUCCIÓN

La historia de la sarcoidosis ha estado siempre íntimamente relacionada con la dermatología. Tanto es así que el primer caso publicado de sarcoidosis, atribuido a Hutchinson en 1877, corresponde a un paciente con múltiples placas purpúricas en manos y pies que fueron inicialmente consideradas manifestaciones de gota¹. Posteriormente Hutchinson describió nuevos casos y sugirió que representaban una forma de enfermedad cutánea no reconocida hasta este momento². Las descripciones posteriores también estaban centradas sobre todo en manifestaciones dermatológicas de la enfermedad, de forma que aún no se apreciaba la naturaleza sistémica de la sarcoidosis. Besnier³ utilizó por primera vez el término lupus pernio en 1889. El término sarcoidosis se debe a Boeck⁴, que denominó a unas lesiones cutáneas similares a las del caso inicial de Hutchinson como «*multiple benign sarkoid of the skin*». Utilizó el término «sarcoide» porque consideraba que las lesiones eran similares a un sarcoma, pero eran benignas. Otros dermatólogos autores de importantes contribuciones en el estudio de la enfermedad

son Schaumann y Kveim. Schaumann fue el primero en darse cuenta de que la sarcoidosis era una enfermedad sistémica con manifestaciones cutáneas diversas y también fue el primero en apreciar que podía cursar sin lesiones cutáneas⁵. Kveim⁶ observó que la inoculación intradérmica de tejido sarcoide de un ganglio linfático de un paciente con sarcoidosis era capaz de inducir una lesión papulosa de sarcoidosis en 12 de 13 pacientes.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica que afecta de manera predominante al pulmón y los ganglios linfáticos^{1,7}. Suele afectar a jóvenes y adultos de mediana edad y con frecuencia se presenta con adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados pulmonares y lesiones oculares y cutáneas. El diagnóstico se establece cuando los hallazgos clinicorradiológicos están apoyados por la presencia de granulomas no caseificantes¹. Deben excluirse los granulomas de causas conocidas y las reacciones sarcoides locales.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis es una enfermedad de distribución mundial que afecta a personas de todas las razas, todas las edades y de ambos sexos. Tiene predilección por presentarse en adultos jóvenes por debajo de los 40 años y por ciertos grupos étnicos y raciales⁷. A pesar de que por el momento no existe un estudio epidemiológico preciso, diversos datos sugieren que en la patogenia de la sarcoidosis

Correspondencia:
Joaquim Marcoval.
Servicio de Dermatología. Hospital de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/ n. Hospitalet de Llobregat.
08907 Barcelona. España.
jmarcoval@csub.scs.es

Recibido el 5 de noviembre de 2003.
Aceptado el 18 de noviembre de 2003.

pueden participar factores genéticos y uno o varios agentes ambientales, probablemente infecciosos⁸.

La aparición preferente de la enfermedad en ciertas áreas geográficas, en ciertas ocupaciones y en determinadas estaciones del año, apoya la posibilidad de que exista un agente causal ambiental para la sarcoidosis. Existen varios estudios que describen brotes de la enfermedad agrupados en diferentes localizaciones geográficas, como en la isla de Man, en Suecia o en Japón⁹⁻¹². También se ha descrito la aparición de brotes estacionales de sarcoidosis en países como Japón, Suecia y Nueva Zelanda, y en Grecia y España más del 50 % de casos se presentan entre abril y junio^{8,13-17}. Por último, la existencia de brotes ocupacionales de sarcoidosis entre personal sanitario, pilotos de avión, bomberos y oficinistas^{8,9,18,19}, también sugiere que uno o varios agentes ambientales puedan estar implicados en su patogenia.

Por otra parte, las importantes diferencias en la incidencia y severidad de la enfermedad entre distintos grupos raciales sugieren la participación de factores genéticos. Los escandinavos y los afroamericanos presentan una prevalencia mucho mayor que el resto de razas¹². Numerosos estudios indican que la sarcoidosis se produce de forma más aguda y grave en pacientes de raza negra que en el resto de grupos étnicos^{20,21} y la afectación extratorácica, como la uveítis o el eritema nudoso, es más frecuente en negros de Estados Unidos, portorriqueños y escandinavos²².

BASE GENÉTICA

Numerosas evidencias sugieren que existe una importante base genética en la patogenia de la sarcoidosis. Además de las diferencias en prevalencia entre diferentes razas también se ha observado una mayor incidencia en familiares de primer o segundo grado de pacientes afectados de sarcoidosis^{8,21,23,24}. Sin embargo, la sarcoidosis no es la enfermedad de un solo gen sino que es una enfermedad genética muy complicada cuya predisposición viene determinada por una gran variedad de genes. Los antígenos de histocompatibilidad HLA-B7 y HLA-B8 son los alelos de clase I más relacionados con la enfermedad^{12,25,26}. En cuanto a los de clase II, se han detectado diferentes haplotipos implicados en la resistencia o predisposición a la enfermedad, pero no ha sido todavía establecido un patrón distintivo de alelos de clase II^{12,27,28}. Una región cromosómica importante en la patogenia de la sarcoidosis se encuentra en la región centromérica del cromosoma 16. Esta región es determinante en la susceptibilidad para las enfermedades inflamatorias intestinales^{29,30} y el síndrome Blau. El síndrome Blau es un trastorno granulomatoso autosómico dominante, que se manifiesta en la infancia y que presenta muchas similitudes con la sarcoidosis³¹. En la vecindad de esta región del cromosoma 6 se encuentran muchos genes que codifican citocinas, como el gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

INMUNOPATOGENIA

Las enfermedades granulomatosas se consideran el resultado de la respuesta inmunológica a la presentación continuada de un antígeno degradado de forma incompleta^{12,32}. La enfermedad se origina cuando un estímulo antigénico desconocido estimula la activación de las células T quiescentes, generando una liberación de citocinas^{33,34}. Estas citocinas inducirán el reclutamiento, activación y proliferación de células mononucleares y, finalmente, la formación de granulomas. La estimulación antigénica persistente determinará la perpetuación de los granulomas y la evolución clínica de la enfermedad.

Linfocitos y citocinas

La introducción hace más de dos décadas de la técnica de lavado broncoalveolar (LBA) permitió acceder a las células que componían el infiltrado inflamatorio de la sarcoidosis pulmonar. En 1981, Hunninghake y Crystal³⁵ demostraron que el infiltrado inflamatorio estaba formado predominantemente por linfocitos T. Se sabe que en la sarcoidosis, en especial en formas agudas, se produce un aumento de células T alveolares, sobre todo de tipo CD4+. Existen dos tipos funcionales diferentes de células T CD4+ en función del patrón de citocinas que liberan^{36,37}. El tipo Th1 libera interleucina (IL-2), interferón gamma (INF- γ) y linfotocinas y está relacionado con la inmunidad mediada por células. El tipo Th2 libera IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y está relacionado con la inmunidad humoral. En la sarcoidosis se ha observado que las células T alveolares liberan espontáneamente citocinas Th1^{38,39}, mientras que las citocinas Th2 están ausentes⁴⁰. La citocina clave para inducir la respuesta Th1 es la IL-2, que es secretada predominantemente por macrófagos alveolares⁴¹. Se ha demostrado que un aumento de la secreción de IL-2 es un indicador de mal pronóstico en la sarcoidosis^{42,43}.

Macrófagos y TNF- α

Los linfocitos y las células presentadoras de antígenos secretan abundantes citocinas y factores quimiotácticos de monocitos en el curso de la sarcoidosis^{44,45}, lo cual provoca un aumento absoluto de macrófagos en los tejidos y la formación de granulomas. El estado activo de estos macrófagos en la sarcoidosis se ha demostrado por la liberación masiva y espontánea de citocinas⁴⁴⁻⁴⁷. Hace 15 años, en dos estudios se identificó un aumento en la liberación de TNF- α por los macrófagos alveolares en pacientes con sarcoidosis^{48,49}. Actualmente, ésta es la citocina más estudiada y el punto clave en el mantenimiento de la inflamación y la formación del granuloma^{34,50}. Además, el TNF- α estimula la proliferación de fibroblastos y aumenta la síntesis de colágeno y de esta manera se considera responsable de la evolución a la fibrosis pulmonar en la sarcoidosis⁵¹. La determinación de los valores de TNF- α en el fluido del LBA puede ayudar a identificar subgrupos de

pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad³⁴. También se ha observado que los pacientes que responden a corticoides presentan un descenso de los valores de TNF- α en los macrófagos alveolares^{49,52}, mientras que los pacientes con enfermedad progresiva o los que no responden presentan valores elevados de TNF- α ⁵³. Una posible explicación es que el TNF- α disminuye la sensibilidad de los monocitos humanos a la dexametasona⁵⁴. Estos hallazgos sugieren que las estrategias terapéuticas anti-TNF- α pueden ser beneficiosas en el tratamiento de la sarcoidosis.

Además de la liberación de citocinas, otros factores pueden estar implicados en la perpetuación de la respuesta granulomatosa. Recientemente se ha observado que la persistencia de los granulomas en la sarcoidosis puede ser debida a la reducción de los fenómenos de apoptosis en los macrófagos del granuloma debida a una reducción en la expresión de p21⁵⁵.

MICROORGANISMOS IMPLICADOS EN LA PATOGENIA

Para establecer de manera epidemiológica un agente causal infeccioso se requiere el aislamiento del agente en los individuos afectados y la provocación de la enfermedad al inocular el supuesto agente infeccioso a un individuo sano. Hasta la fecha estas premisas no se han cumplido en la sarcoidosis. Por otra parte, como comentaremos posteriormente, nunca se ha descrito ningún caso de transmisión de sarcoidosis al realizar un test de Kveim.

Diversos agentes infecciosos como las micobacterias, algunos parásitos y algunos hongos, son capaces de producir respuestas granulomatosas y se han propuesto como posibles etiologías de la enfermedad¹². También se ha sugerido que algunos agentes no infecciosos estarían implicados en la patogenia de la sarcoidosis, como el polen de los pinos, el talco, el aluminio, el berilio y el circonio, aunque ninguno de ellos ha sido fehacientemente confirmado como factor etiológico^{12,56-58}. Todos estos agentes tienen en común su persistencia en los tejidos por su lenta biodegradabilidad, lo que parece ser un prerrequisito fundamental para la formación del granuloma.

Las similitudes patológicas entre la tuberculosis pulmonar y la sarcoidosis han sugerido un posible papel etiológico para las micobacterias en la sarcoidosis. El hallazgo de residuos de ácido α -diaminopipélico y de ácido micólico⁵⁹, así como de ácidos grasos de micobacterias⁶⁰ en las lesiones de sarcoidosis, sugieren su participación en la patogenia de la enfermedad. Otros estudios han detectado anticuerpos frente a micobacterias en pacientes con sarcoidosis, aunque trabajos más recientes no han confirmado estos hallazgos^{61,62}. De forma similar, también se ha publicado el aislamiento de formas L de micobacterias en hemocultivos de pacientes con sarcoidosis⁶³ pero posteriores estudios no han detectado diferencias con el grupo control⁶⁴.

En los últimos años se han llevado a cabo múltiples estudios en los que se ha tratado de detectar la presencia de ADN de micobacterias en diferentes tejidos de pacientes con sarcoidosis^{12,65-84}. En estos estudios la positividad oscila entre el 4,2 y el 80 % de casos⁶⁵⁻⁸⁴ (tablas 1 y 2). Hay un gran número de razones que pueden explicar la variabilidad de los resultados obtenidos, como variabilidad en función de la técnica usada en el procesamiento del ADN, posibilidad de contaminación durante el proceso de extracción del ADN, cantidad de ADN utilizado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y segmento de ADN diana escogido⁸⁵.

Por otro lado, la ausencia de necrosis caseosa en la mayoría de casos, la poca frecuencia con la que se identifica el microorganismo, el hecho de que nunca se haya cultivado éste en tejido sarcoide y la falta de respuesta al tratamiento tuberculostático junto a la anergia tuberculínica, van en contra de que las micobacterias sean el agente etiológico de la sarcoidosis¹².

Propionibacterium acnes es una bacteria comensal que suele ubicarse en la piel e intestino de individuos sanos y que genera reacciones granulomatosas cuando se inocula en

TABLA 1. ESTUDIOS QUE CONSIGUEN DEMOSTRAR LA PRESENCIA DE ADN DE MICOBACTERIAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON SARCOIDOSIS

	Casos positivos/total de casos
Saboor et al (1992) ⁶⁵	10/20
Thakker et al (1992) ⁶⁶	2/20
Bocart et al (1992) ⁶⁷	2/22
Fidler et al (1993) ⁷⁰	7/16
Popper et al (1994) ⁷¹	2/15
Richter et al (1996) ⁷³	2/24
El-Zaatari et al (1996) ⁷⁴	8/9
Popper et al (1997) ⁷⁶	11/35
Cannone et al (1997) ⁷⁷	2/30
Li et al (1999) ⁷⁹	16/20
Ishige et al (1999) ⁸⁰	3/15
Ikonomopoulos et al (1999) ⁸¹	9/25
Grosser et al (1999) ⁸²	42/65
Klemen et al (2000) ⁸³	3/4

TABLA 2. ESTUDIOS QUE NO CONSIGUEN DEMOSTRAR LA PRESENCIA DE ADN DE MICOBACTERIAS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON SARCOIDOSIS

	Casos positivos/casos totales
Gerdes et al (1992) ⁶⁸	0/14
Lisby et al (1993) ⁶⁹	0/18
Ghossein et al (1994) ⁷²	0/10
Vokurka et al (1997) ⁷⁵	0/15
Wilsher et al (1998) ⁷⁸	0/23

animales de experimentación⁸⁶. En diversos trabajos se han detectado evidencias que sugieren un posible papel de *P. acnes* en la patogenia de la sarcoidosis. En un estudio realizado en 1999 se detectó una mayor cantidad de genoma de *Propionibacterium* en muestras de pacientes afectados de sarcoidosis⁸⁰ y en otro estudio internacional en el que colaboraron Japón, Italia, Alemania e Inglaterra, se detectó ADN de *Propionibacterium* en todas las muestras de ganglios de pacientes con sarcoidosis frente al 7-60 % en los casos control⁸⁴. Por último, en un reciente estudio, Gazouli et al⁸⁷ demostraron la presencia de ADN de *P. granulorum* en muestras de pacientes afectados de sarcoidosis.

Otros agentes infecciosos que han sido propuestos por algunos estudios pero desmentidos por otros incluyen *Rickettsia helvetica*⁸⁸, *Chlamydia pneumoniae*^{89,90}, *Borrelia burgdorferi*⁹¹⁻⁹⁴, virus de Epstein-Barr¹² y virus del herpes simple tipo 8⁹⁵⁻⁹⁷.

SARCOIDOSIS CUTÁNEA

Las lesiones cutáneas de la sarcoidosis se clasifican en específicas y no específicas⁵. Las lesiones específicas son aquellas que histológicamente presentan granulomas sarcoides. Las lesiones inespecíficas son aquellas lesiones observadas con mayor frecuencia en pacientes portadores de una sarcoidosis sistémica pero que también pueden observarse aisladas o asociadas a otras enfermedades y cuya biopsia no permite el diagnóstico de la enfermedad^{5,98}. Las lesiones específicas más frecuentes son maculopápulas, placas, lupus pernio, sarcoidosis de las cicatrices y sarcoidosis subcutánea^{5,98-102}. La lesión no específica más importante es el eritema nudoso. Las lesiones cutáneas son más frecuentes en mujeres que en varones (2:1) y más frecuentes en la raza negra que en miembros de otras razas⁵. James y Williams¹⁰³ observaron lesiones cutáneas en el 28 % de sus pacientes, de los cuales el 11 % correspondían a lesiones específicas y el 17 % a eritema nudoso.

LESIONES ESPECÍFICAS DE SARCOIDOSIS

Se producen lesiones cutáneas específicas de sarcoidosis entre el 9 y el 37 % de pacientes con sarcoidosis sistémica^{100,104-110}. Aunque pueden aparecer en cualquier momento en la progresión de la enfermedad, suelen producirse al inicio de ésta y los pacientes son con frecuencia diagnosticados por el dermatólogo¹¹¹. También pueden ser un hallazgo de la exploración física en el estudio inicial del paciente que consulta por sintomatología sistémica⁹⁸ y, por este motivo, es especialmente importante que en la evaluación inicial de todo paciente con sospecha de sarcoidosis se examine toda la superficie cutánea. Puesto que la biopsia cutánea es inocua y fácil de realizar, constituye un procedimiento diagnóstico no invasivo de gran utilidad que permite evitar técnicas diagnósticas agresivas⁹⁸ y acortar el tiempo preciso para el diagnóstico de la sarcoidosis sistémica¹¹².

La presencia o ausencia de lesiones cutáneas específicas en conjunto, carece de significado pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad sistémica^{98,111,113,114}. Únicamente en el estudio de Olive y Kataria se detectó una asociación entre presencia de lesiones cutáneas específicas y la presencia de linfadenopatía y hepatosplenomegalia¹¹⁵. Sin embargo, como después se comentará con mayor detalle, algunos tipos de lesiones cutáneas se asocian a formas agudas y otras a formas más crónicas y de evolución menos favorable.

La sarcoidosis es una de las enfermedades que puede producir una mayor variedad de lesiones cutáneas. Continuamente se están describiendo nuevas formas clínicas atípicas que simulan otras enfermedades de la piel, pero que presentan una histología granulomatosa típica de sarcoidosis. Sin embargo, consideramos que es mejor agrupar las lesiones específicas de sarcoidosis según su significado pronóstico en cuanto a la evolución de la enfermedad sistémica, más que por sus características estrictamente morfológicas. Por dicho motivo hablaremos de maculopápulas agrupando a lesiones más o menos superficiales que evolucionan en semanas o pocos meses, aunque algunas máculas estén algo infiltradas o algunas pápulas puedan confluir formando placas, a veces de configuración anular; hablaremos de placas si son más infiltradas y profundas y de evolución más lenta, incluyendo también lesiones redondeadas, sobreelevadas y persistentes que en realidad corresponderían estrictamente a lesiones nodulares; hablaremos de lupus pernio si las lesiones son de curso extremadamente crónico, de tonalidad más violácea y con cierta tendencia a la cicatrización; hablaremos de sarcoidosis de las cicatrices ante cicatrices previamente normales que se vuelven eritematosas e infiltradas y que presentan granulomas sarcoides a nivel histológico; hablaremos de sarcoidosis subcutánea únicamente en casos de infiltrados granulomatosos sarcoides limitados a tejido subcutáneo, con dermis suprayacente normal.

Desde el punto de vista clínico, las características propias de las lesiones granulomatosas de sarcoidosis se deben a la presencia de densas acumulaciones de granulomas de células epitelioides en la dermis¹¹⁶. El color oscila entre amarillo-ocre y marrón-violáceo, siendo este último más marcado en el lupus pernio. Al realizar una diascopia persiste una coloración pálida amarillo-grisácea. La epidermis está raramente afectada y en algunas formas clínicas puede observarse algún grado de dilatación vascular¹¹⁶.

MACULOPÁPULAS

Las lesiones maculopapulosas constituyen en algunas series la forma más frecuente de lesión cutánea específica de sarcoidosis^{5,98,102,115} (fig. 1). Esta forma incluye lesiones no sobrelevadas y sólo discretamente infiltradas y lesiones sobrelevadas de menos de 1 cm de diámetro. Ambas son de coloración eritematomarrónácea y presentan escasa lesión

epidérmica. Suelen localizarse en la cara, principalmente alrededor de los ojos y en los pliegues nasolabiales, aunque también pueden encontrarse en la parte occipital del cuello y extremidades y, raramente, en el tronco y las membranas mucosas^{5,99-101}. Las lesiones papulosas pueden simular xantelasmas, acné rosácea, lupus eritematoso, sífilis secundaria, tricoepiteliomas, adenoma sebáceo y granuloma anular¹¹⁷. A la diascopia presentan el típico color en jalea de manzana característico de las lesiones granulomatosas y según algunos autores suelen tener un aspecto más opaco que el lupus vulgar, simulando granos de arena¹¹⁶. En muchos casos son transitorias y parecen presagiar el inicio de la enfermedad⁹⁹. En otros casos las pápulas pueden extenderse o confluir para formas lesiones anulares o placas^{5,118}. Las lesiones maculopapulosas suelen asociarse a formas agudas de sarcoidosis como adenopatías hiliares, uveítis aguda, adenopatías periféricas o infiltración parotídea y suelen desaparecer en menos de 2 años^{100,114,119}. En este sentido implican un pronóstico más favorable que otras formas de lesión específica de sarcoidosis^{98,116}.

Recientemente se ha descrito una nueva variante clínica asociada con frecuencia a eritema nudoso, denominada sarcoidosis papulosa de las rodillas. Se trata de lesiones papulosas agrupadas en ambas rodillas, muchas veces con algunas lesiones dispuestas linealmente, lo cual les confiere un aspecto liquenoide¹²⁰ (fig. 2). Histológicamente se ha observado la presencia de cuerpos extraños en una elevada proporción de pacientes (10 de 13 casos) y se considera una forma de transición entre sarcoidosis papulosa y sarcoidosis de las cicatrices. Es signo de buen pronóstico, puesto que suele asociarse eritema nudoso y formar parte del síndrome de Löfgren¹²⁰. Se observa con mayor frecuencia cuando es buscada de manera prospectiva en pacientes con eritema nudoso, ya que las lesiones suelen ser transitorias y, si no son valoradas por un dermatólogo, pueden pasar inadvertidas.

PLACAS

Las lesiones en forma de placa son casi tan frecuentes como las maculopápulas^{98,121}. Consisten en placas redondeadas u ovaladas, infiltradas al tacto, de coloración eritematomarrónacea^{5,98,101} (fig. 3). Cuando se realiza una diascopia se observan diminutos puntos amarillo-grisáceos, más oscuros que los nódulos en jalea de manzana del lupus vulgar⁵. Las placas presentan un infiltrado granulomatoso más profundo y un curso más crónico que las maculopápulas. En general son lesiones más gruesas, menos numerosas y más lentas en desarrollarse y desaparecer⁵. Pueden localizarse en las extremidades, cara, cuero cabelludo, espalda y nalgas^{98,101}. Las placas pueden adoptar una configuración anular mediante extensión periférica y curación central, y esta morfología es especialmente frecuente en la frente, cara y cuello^{100,116} (figs. 4 y 5). En una serie se observaron lesiones anulares en 32 de 188 pacientes con lesiones sarcoides cutáneas¹¹⁴. En algunos casos las placas pueden curar con cicatrización, lo que conduce a alopecia cicatrizal permanente en el cuero



Fig. 1.—Aspecto clínico de lesiones maculopapulosas en extremidades.



Fig. 2.—Lesiones papulosas en rodillas, algunas de ellas dispuestas linealmente. Esta forma clínica suele asociarse a formas agudas de sarcoidosis (síndrome de Löfgren).



Fig. 3.—Lesiones cutáneas de sarcoidosis en la espalda en forma de placas de coloración eritematomarrónacea. Algunas de las lesiones adoptan una configuración anular.

cabelludo^{5,99,100,113}. Las placas pueden simular lupus vulgar, necrobiosis lipóidica, morfea, lepra y leishmaniasis¹¹⁷. Suelen ser persistentes y con frecuencia se asocian a formas crónicas de sarcoidosis, como adenopatías hiliares persistentes, infiltrados pulmonares, fibrosis pulmonar, adenopatías periféricas, esplenomegalia o uveítis



Fig. 4.—Aspecto típico de una placa anular en la frente.



Fig. 5.—Placa anular en la cara lateral de cuello, de evolución muy crónica y con cicatrización en el centro de la lesión.

crónica^{98,113-115,119,122}. Al contrario que el lupus pernio, las placas no están asociadas a quistes óseos ni a lesiones en tracto respiratorio superior⁹⁹. Los pacientes con lesiones en forma de placa suelen presentar sarcoidosis de curso crónico, con persistencia de actividad de la enfermedad durante más de 2 años en la mayoría de casos^{98,114}.

LUPUS PERNIO

El lupus pernio es la lesión cutánea más característica de la sarcoidosis^{98,101}. Tiende a afectar a personas de mayor edad que otras formas de sarcoidosis, es dos veces más frecuente en mujeres¹¹⁶ y es sobre todo frecuente en mujeres de raza negra^{1,102,116,123}. Suele producirse en

pacientes con sarcoidosis de larga evolución y es uno de los marcadores de enfermedad fibrótica crónica^{1,123}. En la serie de Veien et al¹¹⁴, de un total de 188 pacientes con lesiones cutáneas sarcoides 22 correspondían a lupus pernio. Desde el punto de vista clínico consiste en nódulos y placas de coloración rojo-violácea, induradas al tacto, localizadas de forma más o menos simétrica en nariz, mejillas, orejas, labios y frente^{5,101,116} (fig. 6). En algunos casos pueden observarse pequeños nódulos de aspecto granulomatoso a la diascopia en la periferia de las lesiones¹¹⁶ (fig. 7). Como norma general, las lesiones cutáneas crónicas de sarcoidosis no son dolorosas ni pruriginosas, no tienden a ulcerarse¹ y no son tan mutilantes como el lupus vulgar¹¹⁶. Sin embargo, a diferencia de formas más agudas, las lesiones de lupus pernio pueden ser desfigurantes, pueden producir alopecia cicatrizal¹¹⁶ y pueden precisar reconstrucción mediante cirugía plástica^{116,124}. Cuando la nariz se encuentra afectada, con frecuencia también existe infiltración granulomatosa de la mucosa nasal y del tejido óseo y, en algunos casos, ulceración y perforación septal¹⁰¹. En efecto, en más de la mitad de los casos, el lupus pernio se asocia a sarcoidosis del tracto respiratorio superior (nasal, faríngea y/o laríngea)^{114,123,125,126}, sobre todo en pacientes con lesiones en el margen de las ventanas nasales¹²⁷. En cuanto a su significado pronóstico respecto a la evolución de la enfermedad sistémica, el lupus pernio se asocia de manera característica a fibrosis pulmonar, uveítis crónica y quistes óseos⁹⁹. En una serie de 35 casos de lupus pernio se produjo afectación intratorácica en el 74 % de los casos, sarcoidosis del tracto respiratorio superior en el 54 %, quistes óseos en el 43 %, lesiones oculares crónicas en el 37 %, adenopatías periféricas en el 37 % y otras lesiones cutáneas específicas, en particular placas crónicas, en el 26 %¹²³. Los dedos afectados por lesiones de lupus pernio suelen presentar quistes óseos⁵ y cuando está afectada la falange terminal las uñas suelen ser distróficas¹²⁸.

El lupus pernio suele seguir un curso extremadamente crónico (desde 2 a 25 años)^{99,119}. La totalidad de casos descritos por Veien et al¹¹⁴ (22 pacientes con lupus pernio) presentaban enfermedad crónica activa a los 2 años de seguimiento.

SARCOIDOSIS DE LAS CICATRICES

La sarcoidosis de las cicatrices consiste en la infiltración granulomatosa de cicatrices antiguas y constituye uno de los más característicos signos clínicos de la enfermedad^{98,116}. Puede ser la única manifestación cutánea de la sarcoidosis y debe buscarse siempre que se plantee este diagnóstico¹¹⁶. La sarcoidosis de las cicatrices se ha observado en 26 de 188 pacientes con lesiones específicas de sarcoidosis¹¹⁴. Puede producirse tanto en cicatrices secundarias a intervenciones quirúrgicas, como a traumatismos, acné, punciones venosas, vacunaciones o test de Mantoux^{116,129}. También es conocida la propensión de la sarcoidosis de localizarse en antiguos tatuajes, fenómeno que puede considerarse una variante de la sarcoidosis de las cicatrices^{100,130-134}.



Fig. 6.—Lesiones infiltradas en ventana nasal de un paciente con lupus pernio, que suelen asociarse a la presencia de lesiones en el tracto respiratorio superior.

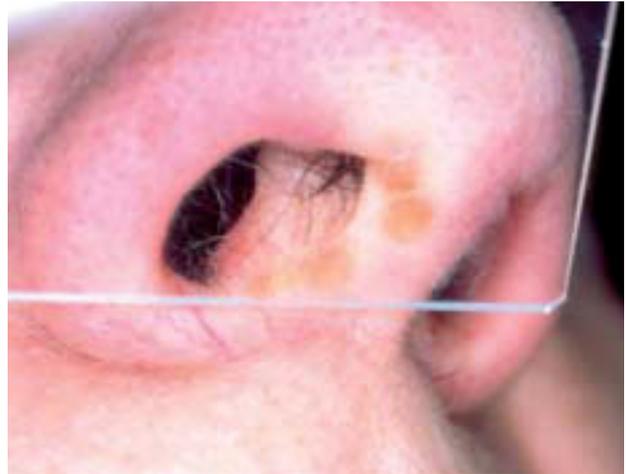


Fig. 7.—Aspecto de las lesiones de la figura 6 a la diascopia.

Cínicamente las cicatrices se vuelven eritematosas o purpúricas e induradas, mostrando la presencia de granulomas a nivel histológico (fig. 8). Con frecuencia se localizan en las rodillas¹¹⁶. La infiltración de las cicatrices tiende a persistir de acuerdo con la actividad de la sarcoidosis sistémica^{5,100,113,119}. En la fase aguda, la sarcoidosis de las cicatrices puede desarrollarse a continuación de un eritema nudoso y entonces tiene utilidad diagnóstica¹¹⁶. Sin embargo, con mayor frecuencia se asocia a afectación pulmonar y mediastínica de larga evolución, uveítis, adenopatías periféricas, quistes óseos o infiltración parotídea^{99,100}. Por otra parte, cambios en las cicatrices observados en pacientes con sarcoidosis en remisión sugieren una reactivación de su enfermedad^{102,135}. Un total de 22 de 26 pacientes con sarcoidosis de las cicatrices descritos por Veien et al¹¹⁴ presentaron enfermedad activa crónica a los 2 años del diagnóstico.

Desde el punto de vista patogénico se ha considerado que la sarcoidosis de las cicatrices representa un fenómeno de Köbner¹¹⁶. Sin embargo, el hecho de que puede producirse años después del traumatismo va en contra de esta explicación. Por otra parte, en los últimos años se ha descrito la presencia de material exógeno en una significativa proporción de pacientes con lesiones específicas de sarcoidosis^{136,137} y se ha sugerido que dicho material, presente con frecuencia en las cicatrices, puede actuar como estímulo antigénico responsable de la inducción de la formación de granulomas en un punto concreto en un paciente que está desarrollando en este momento una sarcoidosis sistémica^{129,136-138}.

SARCOIDOSIS SUBCUTÁNEA

Es una forma poco frecuente de lesión específica de sarcoidosis que se ha observado en el 6% de los pacientes con sarcoidosis sistémica en una serie¹⁰⁶ y en el 1,4% en otra¹³⁹. La mayoría de casos se han producido en mujeres,

sobre todo en la quinta y sexta décadas de la vida¹⁴⁰. Clínicamente consiste en lesiones nodulares subcutáneas, móviles, de consistencia firme, de entre 0,5 y 2 cm de diámetro, no dolorosas y sin afectación epidérmica^{5,98,141}. Pueden oscilar entre 1 a 100 en número y suelen localizarse en las extremidades¹⁴¹ (fig. 9). Son especialmente frecuentes en los antebrazos y también se han descrito en las manos en forma de hinchazón asintomática fusiforme de los dedos¹⁴².

Al contrario que el eritema nudoso, las lesiones de sarcoidosis subcutánea son indoloras y de color de piel normal y pueden persistir durante mucho más tiempo¹³⁹. Aunque anteriormente se consideraba que solía aparecer en etapas tardías de la enfermedad^{106,141}, artículos más recientes afirman que las lesiones subcutáneas constituyen la primera manifestación de la enfermedad en más del 50% de casos¹⁴⁰ y pueden ser la única manifestación inicial de la misma¹⁴³. Aunque la evolución de los pacientes en los casos publicados es en general favorable, en el estudio realizado por Kalb et al¹⁴¹ la presencia de lesiones específicas subcutáneas no ayudó a predecir el curso de la enfermedad ni la respuesta al tratamiento.



Fig. 8.—Sarcoidosis de las cicatrices. Se observa una cicatriz eritematosa e infiltrada en codo.

El diagnóstico diferencial debe incluir toda causa de nódulo subcutáneo sin afectación epidérmica como quistes epidérmicos, lipomas, nódulos reumatoideos, esclerodermia morfea, metástasis cutáneas y lesiones menos frecuentes como tuberculosis y micosis profundas^{141,144}. También se han descrito casos que simulan carcinoma de mama¹⁴⁵.

LESIONES INESPECÍFICAS. ERITEMA NUDOSO

El eritema nudoso es la forma más frecuente de lesión cutánea inespecífica de sarcoidosis y con frecuencia también es la manifestación inicial de la enfermedad¹⁴⁶. Es el marcador de la sarcoidosis aguda y benigna y tiende a afectar a personas más jóvenes (edad media de 30 años) que las lesiones cutáneas infiltrativas (edad media 48 años)¹¹⁴. Del análisis de varias series de diferentes países se desprende que la sarcoidosis es la causa del eritema nudoso en el 37 % de los casos (oscilando entre el 11 y 74 %) ¹⁴⁶. Por otra parte, la prevalencia del eritema nudoso en la sarcoidosis oscila entre el 4 y el 35 % ¹⁴⁶, y en un amplio estudio realizado a nivel mundial fue del 17 % ¹⁰⁸.

La asociación entre eritema nudoso y adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueal derecha, con o sin infiltrados pulmonares, es conocida como síndrome de Löfgren ¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. El síndrome de Löfgren es más frecuente en algunas áreas geográficas y en determinadas razas. La mayor incidencia se ha observado en mujeres jóvenes de raza blanca de países nórdicos e Irlanda ^{107,149,151-153} y también es la forma más frecuente de sarcoidosis en España, donde representa más del 40 % de los casos ^{109,110,154,155}. Badrinas et al ¹⁴ describieron la variación estacional de su incidencia en España, puesto que casi la mitad de sus 186 casos se iniciaron en primavera. Estos brotes estacionales sugieren que un factor ambiental no identificado podría desempeñar un papel importante en la etiología de la enfermedad ^{14,16,154}. En el síndrome de Löfgren las lesiones de eritema nudoso



Fig. 9.—Las lesiones de sarcoidosis subcutánea son a menudo más palpables que visibles. En este caso pueden observarse lesiones nodulares recubiertas por piel de aspecto normal en antebrazo.

pueden acompañarse de fiebre, poliartalgias y uveítis anterior. Las adenopatías mediastínicas en ocasiones pueden ser unilaterales o únicamente paratraqueales, produciendo dificultades en el diagnóstico diferencial con tuberculosis y enfermedades linfoproliferativas. Sólo aproximadamente la mitad de los pacientes tienen elevados los valores de la enzima convertidora de la angiotensina. Aunque estos valores no son indicadores de la actividad de la enfermedad, un valor normal está asociado a buen pronóstico ^{155,156}. Aunque se ha sugerido que en casos característicos el diagnóstico puede ser aceptado sin confirmación histológica, se ha recomendado la biopsia del músculo gastrocnemio como procedimiento diagnóstico poco agresivo ^{110,155}. El pronóstico del síndrome de Löfgren es muy bueno, puesto que es una enfermedad autolimitada que suele volverse inactiva en el primer año de evolución ^{16,150,151,155,157-159}.

En general, cuando la sarcoidosis cursa con eritema nudoso, ésta suele evolucionar como una enfermedad benigna y autolimitada ^{146,158,160,161}. En una serie de 251 pacientes con sarcoidosis que se manifestaron con eritema nudoso, en el 83 % de los casos la enfermedad remitió en menos de 2 años y únicamente el 16 % de los pacientes presentaba enfermedad activa a los 2 años del diagnóstico ¹⁵⁸. En un estudio multivariante, Mañá et al ¹⁶⁰ demostraron que la ausencia de eritema nudoso constituye un factor de riesgo para la persistencia de actividad de la enfermedad.

Otras lesiones inespecíficas que pueden producirse asociadas a sarcoidosis, aunque con una frecuencia muy inferior, incluyen calcificaciones, prurigo y eritema multiforme ^{5,102}.

HISTOPATOLOGÍA

Los cambios histológicos son similares en todos los órganos afectados por la enfermedad ^{116,162}. La característica esencial es la repetición monomorfa de agregados de células epitelioides que forman unos granulomas pequeños y uniformes, que se conocen como granulomas sarcoides ^{116,162-164}. Con frecuencia se observan algunos linfocitos en el margen de los granulomas, pero suelen ser escasos y por este motivo se habla de granulomas desnudos ^{116,162}. Los granulomas suelen contener pocas o ninguna células gigantes, en general tipo Langhans, que pueden ser algo más abundantes en lesiones antiguas ¹⁶⁵, aunque se han descrito casos de corta duración con abundantes células gigantes ¹⁶⁶. La presencia de necrosis caseosa es rara en las lesiones de sarcoidosis ^{162,167}. Sin embargo, pueden observarse discretos focos de necrosis de coagulación en el centro de algunos granulomas sarcoides en regresión ¹⁶⁸. Aunque según los libros de texto la epidermis no suele estar afectada en la sarcoidosis, en un reciente estudio 49 de 62 casos presentaron cambios epidérmicos (hiperqueratosis, acantosis, paraqueratosis o atrofia epidérmica) ¹⁶⁹. También se han descrito fenómenos de eliminación transepidermica ¹⁷⁰.

Las células gigantes pueden contener cuerpos de inclusión¹¹⁶. Los cuerpos de Schaumann son estructuras laminares concéntricas, basófilas, de 100 μ de diámetro, compuestas de lipomucoglucoproteínas impregnadas de calcio y hierro; los cuerpos asteroides miden entre 10 y 15 μ , están constituidos por fibras de colágeno y morfológicamente tienen un cuerpo central rodeado por espículas radiales, que le dan una imagen en paraguas abierto¹¹⁶. Ninguno de estos cuerpos es específico de sarcoidosis, puesto que se han observado también en otros procesos granulomatosos como tuberculosis, lepra y beriliosis¹⁶²⁻¹⁶⁴. Siempre se había considerado que la presencia de cuerpos extraños exógenos en el interior de un granuloma cutáneo era un argumento en contra del diagnóstico de sarcoidosis. Sin embargo, recientemente diversos estudios han detectado cuerpos extraños en una considerable proporción de pacientes con lesiones específicas de sarcoidosis (22-24%)^{136,137} y sugieren que su presencia no excluye necesariamente el diagnóstico de la enfermedad^{136,137,171}.

Durante el desarrollo del granuloma las células epitelioides se vuelven más numerosas y compactas y aumenta el número de células gigantes^{116,162}. Con el tiempo se desarrolla fibrosis, que es la causa de la cicatrización propia de las lesiones de mayor tiempo de evolución. Cuando el granuloma involuciona, la fibrosis se extiende desde la periferia hacia el centro del mismo, con desaparición gradual de las células epitelioides¹⁶⁸.

LA PIEL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SARCOIDOSIS SISTÉMICA

El diagnóstico de la sarcoidosis se basa en la presencia de un cuadro clinicoradiológico compatible, la demostración histológica de granulomas no caseificantes con tinciones y cultivos negativos para micobacterias y hongos y la exclusión de otras enfermedades granulomatosas¹. En la práctica diaria suelen surgir dificultades a la hora de demostrar la presencia de granulomas. Por dicho motivo, cuando se sospecha el diagnóstico de sarcoidosis es en especial importante detectar la presencia de lesiones en la piel, puesto que una simple biopsia cutánea puede evitar procedimientos diagnósticos agresivos⁹⁸.

Otro procedimiento diagnóstico en el cual la piel está implicada es el test de Kveim-Siltzbach. El test de Kveim-Siltzbach fue utilizado por primera vez por Kveim⁶ en 1941 mediante la inoculación de extractos obtenidos a partir de adenopatías de pacientes con sarcoidosis. El test fue a continuación validado por Siltzbach^{172,173} en varios estudios sobre un elevado número de pacientes y en la actualidad se obtiene a partir de tejido esplénico de pacientes portadores de sarcoidosis. El test de Kveim-Siltzbach es positivo en el 70-90% de pacientes con síndrome de Löfgren^{155,174}. En pacientes con enfermedad intersticial pulmonar aislada, pacientes con sarcoidosis limitada a órganos extratorácicos o aquellos con enfermedad de evolución crónica (más de 2 años), los

índices de positividad se reducen al 25-50%^{173,174}. Por otra parte, pueden producirse reacciones falsamente positivas sólo en el 0,7-2% de los controles, con lo cual un test de Kveim-Siltzbach positivo apoya el diagnóstico de sarcoidosis con un alto grado de especificidad¹⁷⁵. El agente responsable de la reacción granulomatosa todavía es desconocido, a pesar de múltiples estudios dirigidos a su identificación^{174,176-178}.

En los últimos años la utilización del test Kveim-Siltzbach se ha visto muy limitada, sobre todo debido a la dificultad en acceder a la suspensión de Kveim. Además, en los años 1990 algunos autores habían desaconsejado su uso debido a la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos o de la propia sarcoidosis y habían propuesto una moratoria en el uso del test¹⁷⁹. Sin embargo, la meticulosa preparación de los extractos de tejido esplénico, que incluye irradiación, pasteurización y congelación, convierten en remota la posibilidad de transmisión^{180,181}. Por otra parte, nunca se ha descrito ningún caso de transmisión de enfermedad infecciosa alguna mediante el test de Kveim-Siltzbach¹⁸⁰. La discusión sobre este tema se ha reactivado en los últimos años debido a la posibilidad de transmisión de la encefalopatía espongiiforme bovina^{182,183}. En la actualidad, el Spongiform Encephalopathy Advisory Committee y el Committee on the Safety of Medicines han establecido que sólo bazos obtenidos de pacientes de países libres de la enfermedad pueden ser usados en la elaboración de la suspensión de Kveim^{182,183}. En el Reino Unido se ha suspendido el test. Sin embargo, en Estados Unidos de América éste todavía se utiliza y la American Thoracic Society, la European Thoracic Society y la World Association on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, siguen recomendando el uso del test de Kveim-Siltzbach¹.

El diagnóstico de la sarcoidosis sistémica puede ser muy difícil en algunos casos, en especial en aquellos pacientes en los cuales sólo un órgano está afectado. Es sobre todo problemática la neurosarcoidosis¹⁸⁴, en la cual las exploraciones precisas para el diagnóstico pueden estar asociadas a graves complicaciones. Es en estos casos en los cuales el test de Kveim-Siltzbach puede seguir estando indicado como procedimiento diagnóstico.

FORMAS ATÍPICAS

Se han descrito gran variedad de lesiones cutáneas granulomatosas clínicamente atípicas en pacientes con sarcoidosis¹¹⁶. Se trata de formas muy poco frecuentes, pero que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas con histología granulomatosa. Por ejemplo, cabe tener en cuenta que la sarcoidosis cutánea puede ser causa de alopecia¹⁸⁵⁻¹⁹⁰, lesiones atróficas¹⁹¹, lesiones ulceradas¹⁹²⁻¹⁹⁶ o incluso de eritrodermia^{116,197,198}. En personas de raza negra las lesiones hipopigmentadas son especialmente frecuentes¹⁹⁹⁻²⁰¹. También se han descrito con cierta frecuencia lesiones ictiosiformes²⁰²⁻²⁰⁴, formas liquenoides²⁰⁵⁻²⁰⁷ y lesiones tipo granuloma anular²⁰⁸. Otras formas menos frecuentes incluyen lesiones se-

dotumorales²⁰⁹, lesiones que simulan neoplasia de mama^{210,211}, lesiones verrugosas^{116,212}, lesiones psoriasiformes²¹³⁻²¹⁵, lesiones similares a lupus eritematoso¹¹⁶, pústulas foliculares⁵, erupción papulosa en áreas fotoexpuestas⁵, eritema palmar^{214,216}, lesiones queratósicas en palmas simulando psoriasis o sífilis¹¹⁶ y erupción granulomatosa pruriginosa²¹⁷. Las lesiones específicas de sarcoidosis pueden producirse en localizaciones peculiares como la vulva²¹⁸, el escroto²¹⁹ o la uña²²⁰⁻²²². Finalmente, el desarrollo de edema de extremidades inferiores, en general unilateral, también puede ser una manifestación poco común de sarcoidosis^{223,224}.

TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS CUTÁNEA

El tratamiento de elección de la sarcoidosis con significativa afectación sistémica es la administración de corticoides por vía oral^{1,98,146}. La dosis recomendada para la sarcoidosis pulmonar es de 30 a 40 mg de prednisona al día, con reducción gradual hasta dosis de 5-10 mg al día o a días alternos mantenidas durante al menos un año^{1,98}. En casos de uveítis grave, neurosarcoidosis o afectación cardíaca sintomática pueden ser precisas dosis de 1 mg/kg/día^{1,98}. En pacientes que precisan la administración mantenida de corticoides puede considerarse el tratamiento con antimaláricos y citotóxicos¹. Las lesiones cutáneas en general responden al tratamiento de la enfermedad sistémica^{117,146,225,226} pero con frecuencia recidivan al bajar la dosis de corticoides¹⁴⁶. Las lesiones cutáneas no suelen ser por sí solas indicación para tratamiento con corticoides sistémicos y éstos tan sólo pueden estar indicados en lesiones que cursen con importante cicatrización, como placas de evolución crónica y lupus pernio⁹⁸.

Cuando no hay afectación visceral significativa que justifique el tratamiento con corticoides, las opciones de tratamiento para las lesiones cutáneas son limitadas¹⁴⁶ puesto que las recomendaciones terapéuticas suelen estar basadas en datos anecdóticos y no hay ensayos clínicos controlados que demuestren que un tratamiento sea superior a otros^{7,117}, de forma que cada paciente debe ser considerado de manera individual.

Tratamientos no sistémicos

En algunos casos aislados, las lesiones cutáneas han respondido a corticoides tópicos potentes^{227,228} o a infiltraciones intralesionales de acetónido de triamcinolona a concentraciones de 2 a 5 mg/ml^{101,229,230}. En ocasiones se han utilizado la crioterapia y la radioterapia^{116,231}. El láser de dióxido de carbono (CO₂) o el láser de colorante pulsado pueden ser útiles para lesiones de lupus pernio²³²⁻²³⁵, aunque también se han descrito reacciones adversas en forma de ulceración de lesiones cutáneas de sarcoidosis inducida por el tratamiento con láser en una de ellas²³⁶. Otros tratamientos quirúrgicos utilizados son la

dermoabrasión, la exéresis quirúrgica y el injerto para formas ulceradas y cirugía plástica para lesiones cicatrizales^{237,238}. También se ha descrito la respuesta de la sarcoidosis cutánea a terapia fotodinámica tópica²³⁹.

Tratamientos sistémicos

Antipalúdicos

Siltzbach y Teirstein²⁴⁰ publicaron en 1964 un estudio sobre el tratamiento de la sarcoidosis con cloroquina. Dichos autores trataron una serie de 43 pacientes con sarcoidosis intratorácica o cutánea en la que obtuvieron mejoría de las lesiones en más de la mitad de los casos. Desde entonces se considera que la cloroquina en dosis de 250 a 500 mg/día o la hidroxicloroquina en dosis de 200 a 400 mg/día^{241,242} son particularmente útiles en el tratamiento de lesiones cutáneas crónicas y pueden ser utilizadas para reducir las dosis precisas de corticoides en casos sobre todo graves^{98,101}.

Citotóxicos

De todos los inmunosupresores evaluados hasta el momento, el metotrexato parece ser el más eficaz¹⁰¹. También se han utilizado azatioprina y clorambucilo, pero los resultados obtenidos con estos fármacos han sido menos satisfactorios¹⁰¹. La administración de metotrexato en dosis de 15 mg/semana se utiliza cada vez con mayor frecuencia para pacientes con enfermedad crónica y puede ser eficaz frente a enfermedad pulmonar y cutánea^{226,243-245}.

Otros tratamientos

La administración de alopurinol en dosis de 100 a 300 mg/día durante varios meses se ha mostrado efectiva en algunos casos de sarcoidosis cutánea²⁴⁶⁻²⁴⁹. La talidomida ha sido eficaz en pacientes que no respondieron a otros tratamientos²⁵⁰⁻²⁵² y su mecanismo de acción se ha analizado recientemente²⁵³. También hace poco Baughman et al²⁵⁴ han tratado 15 pacientes con lupus pernio con talidomida. En 10 de 12 casos valorables las lesiones mejoraron objetivamente y los autores consideran que constituye un tratamiento efectivo para formas crónicas de sarcoidosis cutánea y que puede ser una alternativa útil a los corticoides orales²⁵⁴. Entre otros tratamientos utilizados destaca la isotretinoína, que ha sido efectiva en algunos pacientes^{255,256}, mientras que la respuesta a ciclosporina ha sido variable¹¹⁶. La PUVA (psoraleno y luz ultravioleta) ha sido utilizada con éxito en casos de sarcoidosis hipopigmentada²⁵⁷ y eritrodérmica²²⁶. En raras ocasiones se han utilizado otros tratamientos como tranilast²⁵⁸, melatonina²⁵⁹ y prospidina²⁶⁰.

Entre los artículos publicados en los últimos 2 años destaca la remisión completa de las lesiones cutáneas en 8 de 12 pacientes mediante minociclina en dosis de 200 mg/día²⁶¹, la efectividad de micofenolato en 5 pacientes con sarcoidosis mucocutánea y variable grado de afectación sistémica que no habían respondido a otros tratamientos²⁶² y

la remisión completa de las lesiones de 3 pacientes que no habían mejorado con otros tratamientos mediante la administración oral de ácido fumárico²⁶³. Finalmente, también en los últimos años se ha publicado la respuesta de diversos casos de sarcoidosis cutánea a infliximab²⁶⁴⁻²⁶⁷ y etanercept²⁶⁸, lo cual sugiere que la inhibición del factor de necrosis tumoral puede ser útil como tratamiento de la sarcoidosis.

En cuanto a las lesiones inespecíficas (no granulomatosas), el eritema nudoso no precisa por sí mismo tratamiento inmunosupresor. La administración oral de antiinflamatorios no esteroideos (en particular ácido acetilsalicílico o indometacina) o de yoduro potásico suele ser suficiente para aliviar la sintomatología asociada a la paniculitis⁹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/ WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Hutchinson J. Case of Mortimer's malady. *Arch Surg* 1898; 9:307-14.
- Besnier M. Lupus pernio de la face: Synovites fungueuses (scrofulo-tuberculeuses) symétriques des extrémités supérieures. *Ann Dermatol Syphiligr* 1899;10:33-6.
- Boeck C. Multiple benign sarkoid of the skin. *J Cutan Genitourinary Dis* 1899;17:543-50.
- Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: Definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986;4:35-45.
- Kveim A. En ny og specifik kutan-reaksjon ved Boek sarkoid. *Nord Med* 1941;9:169-72.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336:1224-34.
- Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-8.
- Stewart IC, Davidson NM. Clustering of sarcoidosis. *Thorax* 1982;37:398-9.
- Parkes SA, Baker SB, Bourdillon RE. Incidence of sarcoidosis in the Isle of Man. *Thorax* 1985;40:284-7.
- Hills SE, De Parkes SAC, Backer SB. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man-2: Evidence for space-time clustering. *Thorax* 1987;42:427-30.
- Du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Int Med* 2003;253:4-17.
- Badrinas F, Mañá J, Fernández-Nogués F. Recurrent sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1989;6:63-64.
- Badrinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet* 1989;2:455-6.
- Panayias S, Theodorakopoulos P, Bouras A, Constantopoulos S. Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece. *Lancet* 1991;338:510-1.
- Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al. Acute sarcoid arthritis: Occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheum* 1995;34:45-50.
- Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. *Eur Respir J* 1998;12:1197-9.
- Kern DG, Neill MA, Wreen DS, Varone JC. Investigation of a unique time-space cluster of sarcoidosis in firefighters. *Am Rev Resp Dis* 1993;148:974-80.
- Edmondstone WM. Sarcoidosis in nurses: Is there an association? *Thorax* 1988;43:342-3.
- Edmondstone WM, Wilson AG. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. *Br J Dis Chest* 1985;79: 27-36.
- Rybicki BA, Major M, Papovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-years study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-41.
- Bresnitz EA, Stolley PD, Israel HL, Soper K. Possible risk factors for sarcoidosis: A case control study. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:632-42.
- McGrath DS, Daniil Z, Foley P. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2000;55:751-4.
- Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM. Familial aggregation of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care* 2001;164:2085-91.
- McIntyre JA, McKee KT, Loadholt CB, Mercurio S, Lin I. Increased HLA-B7 antigen frequency in South Carolina blacks in association with sarcoidosis. *Transplant Proc* 1977;9:173-6.
- Lenhart K, Kolek V, Bartova A. HLA antigens associated with sarcoidosis. *Dis Markers* 1990;8:23-9.
- Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y. Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:688-91.
- Berlin M, Fogdell-Hann A, Orelup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1601-5.
- Hugot JPP, Laurent C, Gower-Rousseau JM. Mapping of susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1997;379:821-3.
- Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357: 1925-8.
- Tromp G, Kuivaniemi H, Raphael S. Genetic linkage of familial granulomatous inflammatory arthritis, skin rash, and uveitis to chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1996;59: 1097-107.
- Eklund A. Aetiology, pathogenesis and treatment of sarcoidosis. *J Int Med* 2003;253:2-3.
- Conron M, Du Bois RM. Immunological mechanism in sarcoidosis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:543-54.
- Ziegenhagen MW, Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med* 2003;253:18-30.
- Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *J Int Med* 1981;305:429-34.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.

37. Romagnani S. Th1 and Th2 in human disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80:225-35.
38. Pinkston P, Bitterman PB, Crystal RG. Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *N Engl J Med* 1983;308:793-800.
39. Robinson BWS, McLemore T, Crystal RG. γ interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1985;75:1488-95.
40. Walker C, Bauer W, Braun RK. Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1038-48.
41. Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing Th cells. *J Exp Med* 1993;177: 1199-204.
42. Müller-Quernheim J, Pfeifer S, Kienast K, Zissel G. Spontaneous interleukin 2 release of bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis is a codeterminator of prognosis. *Lung* 1996;174:243-53.
43. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 1586-92.
44. Car BD, Meloni F, Luisetti M, Semenzato G, Gialdrone-Grassi G, Walz A. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:655-9.
45. Standlford T, Rolfe M, Kunkel S. Macrophage inflammatory protein-1 α expression in interstitial lung disease. *J Immunol* 1993;151:2852-63.
46. Homolka J, Müller-Quernheim J. Increased interleukin 6 production by bronchoalveolar lavage cells in patients with active sarcoidosis. *Lung* 1993;171:173-83.
47. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1979-82.
48. Bachwich PR, Lynch JP, Larrick J, Spengler M, Kunkel SL. Tumor necrosis factor production by human sarcoid alveolar macrophages. *A J Pathol* 1986;125:421-5.
49. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, Lower EE. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990;115:36-42.
50. Ziegenhagen MW, Schrum S, Zissel G, Zipfel PF, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Increased expression of proinflammatory chemokines in bronchoalveolar lavage cells of patients with progressing idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *J Invest Med* 1998;46:223-31.
51. Mornex JF, Leroux C, Greenland T, Ecochard D. From granuloma to fibrosis in interstitial lung disease: Molecular and cellular interactions. *Eur Respir J* 1994;7:779-85.
52. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with azathioprine/ prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999;14:1117-22.
53. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, Müller-Quernheim J. Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:185-90.
54. Franchimont D, Martens H, Hagelstein MT. Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: Potential regulation of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2834-9.
55. Xaus J, Besalduch N, Comalada M, et al. High-expression of p21^{Waf1} in sarcoid granulomas: A putative role for the long lasting inflammation. *J Leukoc Biol* 2003;74:295-301.
56. Shelley WB, Hurley HL. The allergic origin of zirconium deodorant granulomas. *B J Dermatol* 1958;70:75-101.
57. Williams WJ. Beryllium disease. Pathology and diagnosis. *J Soc Occup Med* 1977;27:93-6.
58. Farber HW, Fairman RP, Glauser FL. Talc granulomatosis: Laboratory findings similar to sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:258-61.
59. Nethercott SE, Strawbridge WG. Mycolic acid and DAP residues are present in sarcoid lesions. *Lancet* 1956;271: 1132-4.
60. Vaneck J, Schwarz J. Demonstration of acid-fast rods in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1970;101:395-400.
61. Chapman JS, Baum J, Clark J, Speight M. Mycobacterial antibodies in immunoglobulines IgA and IgM of patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:612-7.
62. Milman N, Andersen AB. Detection of antibodies in serum against *M. Tuberculosis* using western blot technique. Comparison between sarcoidosis and healthy subjects. *Sarcoidosis* 1993;10:29-31.
63. Almenoff PL, Johnson A, Lesser M, Matmann LH. Growth of acid fast L forms from the blood of patients with sarcoidosis. *Thorax* 1996;51:530-3.
64. Brown ST, Brett I, Almenoff PL, Lesser M, Terrin M, Teirstein AS. Recovery of cell wall-deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects. *Chest* 2003;123:413-7.
65. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992;339:1012-5.
66. Thakker B, Black M, Foulis AK. Mycobacterial nucleic acids in sarcoid lesions. *Lancet* 1992;339:1537.
67. Bocart D, Lecossier D, De Lassence A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1992;145: 1142-8.
68. Gerdes J, Richter E, Rusch-Gerdes S. Mycobacterial nucleic acids in sarcoid lesions. *Lancet* 1992;339:1536-7.

69. Lisby G, Milman N, Jacobsen GK. Search for *Mycobacterium paratuberculosis* DNA in tissue from patients with sarcoidosis by enzymatic gene amplification. *APMIS* 1993;101: 876-8.
70. Fidler H, Rook GA, Johnson NM, McFadden J. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue affected by sarcoidosis. *BMJ* 1993;306:546-9.
71. Popper HH, Winter W, Hofler G. DNA of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in tuberculosis and sarcoidosis detected by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1994;101:738-41.
72. Ghossein RA, Ross DG, Salomon RN, Rabson AR. A search for mycobacterial DNA in sarcoidosis using polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1994;101:733-7.
73. Richter E, Greinert U, Kirsten D. Assessment of mycobacterial DNA in cells and tissues of mycobacterial and saroid lesions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:375-80.
74. El-Zaatari FA, Naser SA, Markesich DC, Kalter DC, Engstand L, Graham DY. Identification of *Mycobacterium avium complex* in sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 1996;34: 2240-5.
75. Vokurka M, Lecossier D, Du Bois RM, et al. Absence of DNA from mycobacteria of the M. tuberculosis complex in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1000-3.
76. Popper HH, Klemen H, Hoefler G, Winter E. Presence of mycobacterial DNA in sarcoidosis. *Hum Pathol* 1997;28: 796-800.
77. Cannone M, Vago L, Porini G. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA using nested polymerase chain reaction in lymph nodes with sarcoidosis, fixed in formalin and embedded in paraffin. *Pathologica* 1997;89: 512-6.
78. Wilsher ML, Menzies RE, Croxson MC. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax* 1998;53:871-4.
79. Li N, Bajoghi A, Kubba A, Bhawan J. Identification of mycobacterial DNA in cutaneous lesions of sarcoidosis. *J Cutan Pathol* 1999;26:271-8.
80. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999;354: 120-3.
81. Ikonomopoulos JA, Gorgoulis VG, Zacharatos PV, et al. Multiplex polymerase chain reaction for the detection of mycobacterial DNA in cases of tuberculosis and sarcoidosis. *Mod Pathol* 1999;12:854-62.
82. Grosser M, Luther T, Muller J. Detection of M. tuberculosis DNA in sarcoidosis: Correlatation with T-cell response. *Laboratory Invest* 1999;79:775-84.
83. Klemen H, Husain AN, Cagle PT, Garrity ER, Popper HH. Mycobacterial DNA in recurrent sarcoidosis in the transplanted lung. A PCR-based study on four cases. *Virchows Arch* 2000;436:365-9.
84. Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:198-204.
85. Mangiapan G, Hance AJ. Mycobacteria and sarcoidosis: An overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 1995;12:20-37.
86. Ichiyasu H, Suga M, Matsukawa A. Functional roles of MCP-1 in Propionibacterium acnes-induced, T-cell mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukoc Biol* 1999;65:482-91.
87. Gazouli M, Ikonomopoulos J, Trigidou R, Foteinou M, Kittas C, Gorgoulis V. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40: 3060-3.
88. Nilsson K, Pahlson C, Lukinius A, Ericksson L, Nilsson L, Lindquist O. Presence of Rickettsia helvetica in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis. *J Infect Dis* 2002;185:1128-38.
89. Blasi F, Rizzato G, Gambacorta M. Failure to detect the presence of *Chlamydia pneumoniae* in sarcoid pathology specimens. *Eur Respir J* 1997;10:2609-11.
90. Mills GD, Allen RK, Timms P. *Chlamydia pneumoniae* DNA is not detectable within sarcoidosis tissue. *Pathology* 1998;30:295-8.
91. Hua B, Li QD, Wang FM, Ai CX, Luo WC. *Borrelia burgdorferi* infection may be the cause of sarcoidosis. *Chin Med J* 1992;105:560-3.
92. Morris JT, Longfield RN. Sarcoidosis and ELISA for *Borrelia burgdorferi*. *South Med J* 1994;87:590-1.
93. Arcangeli G, Calabro S, Cisno F, Zambotto FM, Drigo R, Ferrareso A. Determination of antibodies of *Borrelia burgdorferi* in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994;11:32-3.
94. Martens H, Zollner B, Zissel G, Burdon D, Schalaak M, Müller-Quernheim J. Anti- *Borrelia burgdorferi* immunoglobulin seroprevalence in pulmonary sarcoidosis: A negative report. *Eur Respir J* 1997;10:1356-8.
95. Di Alberti L, Piattelli A, Artese L. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997;350:1655-61.
96. Belec L, Mohamed AS, Lechapt-Zalcman E, Authier FJ, Lange F, Gherardi RK. Lack of HHV-8 sequences in sarcoid tissues of French patients. *Chest* 1998;114:948-9.
97. Lebbe C, Agbalika F, Flageul B. No evidence for a role of human herpes virus type 8 in sarcoidosis: Molecular and serological analysis. *Br J Dermatol* 1999;141:492-6.
98. 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.
99. James DG. Dermatological aspects of sarcoidosis. *QJM* 1959;28:109-24.
100. Scadding JG, Mitchell DN. Sarcoidosis of the skin. En: Scadding JG, Mitchell DN, editors. *Sarcoidosis*. London: Chapman & Hall Medical, 1985; p. 181-206.
101. Sharma OP. Sarcoidosis of the skin. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999; p. 2099-106.
102. English III JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:725-43.

103. James DG, Williams WJ. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Philadelphia: WB Saunders, 1985.
104. Longcope WT, Freiman DG. A Study of sarcoidosis. *Medicine* 1952;31:1-132.
105. Löfgren S, Stavenow S. Course and prognosis of sarcoidosis: Stockholm. *Am Rev Respir Dis* 1961;84:71-3.
106. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35:67-89.
107. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974;57: 847-52.
108. James DG, Neville E, Siltzbach LE. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;278:321-34.
109. Badrinas F, Morera J, Fité E, et al. Sarcoidosis en cataluña: analisis de 425 casos. *Med Clin* 1989;93:81-7.
110. Mañá J, Badrinas F, Morera J, Fité E, Manresa F, Fernández-Nogués F. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 1992;9: 118-22.
111. Hanno R, Needleman A, Eiferman RA, Callen JP. Cutaneous sarcoidal granulomas and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981;117:203-7.
112. Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest* 2003;123:330-2.
113. Hanno R, Callen JP. Sarcoidosis: A disorder with prominent cutaneous features and their interrelationship with systemic disease. *Med Clin North Am* 1980;64:847-66.
114. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:534-40.
115. Olive KE, Kataria YP. Cutaneous manifestations of sarcoidosis: Relationship to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements, and disease course. *Arch Intern Med* 1985;145:1811-4.
116. Gawkrödger DJ. Sarcoidosis. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/ Wilkinson/ Ebling Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science, 1998; p. 2679-702.
117. Young RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001;40:249-53.
118. Callen JP. Sarcoidosis. En: Callen JP, Jorizzo JL, Greer KE, Penneys NS, Piette WW, Zone JJ, editors. *Dermatological Signs of Internal Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1995; p. 293-300.
119. Sharma OP. Cutaneous sarcoidosis: Clinical features and management. *Chest* 1972;61:320-5.
120. Marcoval J, Moreno A, Mañá J. Papular sarcoidosis of the knees: A clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:75-8.
121. Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: Analysis of the features of 170 patients. *Respir Med* 2003;97:978-82.
122. Callen JP. Relationship of cutaneous sarcoidosis to systemic disease. *Clin Dermatol* 1986;4:46-53.
123. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, Carstairs LS, James DG. Lupus pernio. A clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985;112:315-22.
124. Shaw M, Black MM, David PKE. Desfiguring lupus pernio successfully treated with plastic surgery. *Clin Exp Dermatol* 1984;9:614-7.
125. Neville E, Mills RGS, Jash DK, MacKinnon DM, Carstairs LS, James DG. Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its association with lupus pernio. *Thorax* 1976;31:660-4.
126. Wilson R, Lund V, Sweatman M, Mackay IS, Mitchell DN. Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management. *Eur Respir J* 1988;1:269-72.
127. Jorizzo JL, Koufman JA, Thompson JN, White WL, Shar GG, Schreiner DJ. Sarcoidosis of the upper respiratory tract in patients with nasal rim lesions: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:439-43.
128. Mann RJ, Allen BR. Nail dystrophy due to sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1981;105:599-601.
129. Val-Bernal JF, Sánchez-Quevedo MC, Corral J, Campos A. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. An electron probe roentgenographic microanalytic study. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:471-4.
130. Rorsman H, Brehmer-Anderson E, Dahlquist I, et al. Tattoo granuloma and uveitis. *Lancet* 1969;2:27-8.
131. Kennedy C. Sarcoidosis presenting in tattoos. *Clin Exp Dermatol* 1976;1:395-9.
132. Sowden JM, Cartwright PH, Smith AG, Hiley C, Slater DN. Sarcoidosis presenting with a granulomatous reaction confined to red tattoos. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:446-8.
133. Collins P, Evans AT, Gray W, Levison DA. Pulmonary sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction. *Br J Dermatol* 1994;130:658-62.
134. Papageorgiou PP, Hongcharu W, Chu AC. Systemic sarcoidosis presenting with multiple tattoo granulomas and extra-tattoo cutaneous granuloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:51-3.
135. Caro I. Scar sarcoidosis. *Cutis* 1983;32:531-3.
136. Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Gallego I, Fortuño Y, Peyrí J. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:485-6.
137. Kim YC, Triffet MK, Gibson LE. Foreign bodies in sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 2000;22:408-12.
138. Walsh NMG, Hanly JG, Tremaine R, Murray S. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:203-7.
139. Vainsencher D, Winkelmann RK. Subcutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1984;120:1028-31.
140. Higgins EM, Salisbury JR, Du Vivier AWP. Subcutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:65-6.
141. Kalb RF, Epstein W, Grossman ME. Sarcoidosis with subcutaneous nodules. *Am J Med* 1988;85:731-6.
142. Curcó N, Pagerols X, Vives P. Subcutaneous sarcoidosis with dactylitis. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:434-5.
143. Ruiz de Erenchun F, Vázquez-Doval FJ, Idoate M, Leache A, Quintanilla E. Subcutaneous nodules as the first clinical manifestation of sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1992;17: 192-4.
144. Chiang JK, Ortiz-Ferrer LC, Remlinger K, Bronson DM. Subcutaneous nodules in a patient with hydrocephalus. *Arch Dermatol* 2002;138:259-64.

145. Mingins C, Williams MR, Cox NH. Subcutaneous sarcoidosis mimicking breast carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; 146:920-32.
146. Braverman IM. Sarcoidosis. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; p. 1777-83.
147. Löfgren S, Lundback V. The bilateral hilar lymphoma syndrome: A study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952;142:259-64.
148. Löfgren S, Lundback V. The bilateral hilar lymphoma syndrome: A study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952;142:265-73.
149. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand* 1953;145:424-31.
150. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. II. Clinical course and prognosis. *Acta Med Scand* 1953;145:465-74.
151. James DG. Course and prognosis of sarcoidosis: London. *Am Rev Respir Dis* 1961;84:66-70.
152. James DG, Thomson AD, Willcox A. Erythema nodosum as a manifestation of sarcoidosis. *Lancet* 1956;2:218-21.
153. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990;7:50-7.
154. Fité E, Alsina JM, Mañá J, Pujol R, Ruiz J, Morera J. Epidemiology of sarcoidosis in Catalonia: 1979-1989. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1996;13:153-8.
155. Mañá J, Gómez-Vaquero C, Montero A, et al. Löfgren's syndrome revisited: A study of 186 patients. *Am J Med* 1999;107:240-5.
156. Mañá J, Salazar A, Pujol R, Manresa F. Are the pulmonary function tests and the markers of activity helpful to establish the prognosis of sarcoidosis? *Respiration* 1996;63: 298-303.
157. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *BMJ* 1961;2:1165-72.
158. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983;52:525-33.
159. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982. II. Course and prognosis. *Sarcoidosis* 1990;7:113-8.
160. Mañá J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: A multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994;61:219-25.
161. Cancrini C, Angelini F, Colavita M, et al. Erythema nodosum: A presenting sign of early onset sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:337-9.
162. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1990; p. 441-2.
163. Kerdel FA, Moschella SL. Sarcoidosis: An updated review. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:1-19.
164. Rabinowitz OL, Zaim MT. A clinicopathological approach to granulomatous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:588-600.
165. Shapiro PE. Noninfectious granulomas. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 8^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; p. 317-40.
166. Drummond C, Savdie E, Kossard S. Sarcoidosis with prominent giant cells. *Australas J Dermatol* 2001;42:290-3.
167. Kuramoto Y, Shindo Y, Tagami H. Subcutaneous sarcoidosis with extensive caseation necrosis. *J Cutan Pathol* 1988; 15:188-90.
168. Barrier HJ, Bogoch A. The natural history of the sarcoid granuloma. *Am J Pathol* 1953;29:451-69.
169. Okamoto H. Epidermal changes in lesions of cutaneous sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 1999;21:229-33.
170. Batres E, Klima M, Tschén J. Transepidermal elimination in cutaneous sarcoidosis. *J Cutan Pathol* 1982;9:50-4.
171. Callen JP. The presence of foreign bodies does not exclude the diagnosis of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137: 485-6.
172. Siltzbach LE, Ehrlich JC. The Nickerson-Kveim reaction in sarcoidosis. *Am J Med* 1954;16:790-803.
173. Siltzbach LE. The kveim test in sarcoidosis. *JAMA* 1961; 178:136-42.
174. Mañá J, Pujol R, Salazar A, Morera J, Fité E, Badrinas F. La prueba de Kveim-Siltzbach en la Sarcoidosis. *Med Clin (Barc)* 1995;104:645-7.
175. Munro CS, Mitchell DN. The Kveim response: Still useful, still a puzzle. *Thorax* 1987;42:321-31.
176. Ishioka S, Fujihara M, Takaishi M, Yamakido M, Hosoda Y. Anti-Kveim monoclonal antibody. New monoclonal antibody reacting to epithelioid cells in sarcoid granulomas. *Chest* 1990;98:1255-8.
177. Klein JT, Horn TD, Forman JD, Silver RF, Teirstein AS, Moller DR. Selection of oligoclonal V β -specific T cells in the intradermal response to Kveim-Siltzbach reagent in individuals with Sarcoidosis. *J Immunol* 1995;154:1450-60.
178. Richter E, Kataria YP, Zissel G, Homolka J, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Analysis of the Kveim-Siltzbach test reagent for bacterial DNA. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1981-4.
179. Wigley RD. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993;341: 1284.
180. Du Bois RM, Geddes DM, Mitchell DN. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993;342:173.
181. De Silva RN, Will RG. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993;342:173.
182. Fernández A, Callejas JL, Palmero C, López J. Moratoria para el test de Kveim. *Med Clin (Barc)* 2001;117:358.
183. Mañá J. Moratoria para el test de Kveim-Réplica. *Med Clin (Barc)* 2001;117:359.
184. Zajizeck JP, Scolding NJ, Foster O, et al. Central nervous system sarcoidosis. Diagnosis and management. *Q J Med* 1999;92:103-17.
185. Felix RH. Alopecia of the shin. *Br J Dermatol* 1983;109: 66-7.
186. Maurice PDL, Goolamali SK. Sarcoidosis of the scalp presenting as scarring alopecia. *Br J Dermatol* 1988;119:116-7.

187. Takahashi H, Mori M, Muraoka S, et al. Sarcoidosis presenting as a scarring alopecia: Report of a rare cutaneous manifestation of systemic sarcoidosis. *Dermatology* 1996; 193:144-6.
188. Katta R, Nelson B, Chen D, Roenigk H. Sarcoidosis of the scalp: A case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:690-2.
189. Rapp SE. An unusual case of hair loss. *Arch Dermatol* 2002;138:259-64.
190. Douri T, Chawaf AZ, Alrefae BA. Cicatrized alopecia due to sarcoidosis. *Dermatology Online J* 2003;9:16.
191. Hruza GJ, Kerdel FA. Generalised atrophic sarcoidosis with ulcerations. *Arch Dermatol* 1986;122:320-2.
192. Schwartz RA, Robertson DB, McNutt NS. Generalised ulcerative sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1982;118:931-3.
193. Mitchell IC, Sweatman MC, Rustin MHA, Wilsom R. Ulcerated and hypopigmented sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1062-5.
194. Verdegem TD, Sharma OP. Cutaneous ulcers in sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1987;123:1531-4.
195. Gupta AK, Haberman HF, From GLA, Lipa M. Sarcoidosis with extensive cutaneous ulceration. Unusual clinical presentation. *Dermatologica* 1987;174:135-9.
196. Albertini JG, Tyler W, Miller OF. Ulcerative sarcoidosis: Case report and review of the literature. *Arch Dermatol* 1997;133:215-9.
197. Simpson JR. Sarcoidosis with erythroderma and ulceration. *Br J Dermatol* 1963;75:193-8.
198. Morrison JGL. Sarcoidosis in a child presenting as an erythroderma with keratotic spines and palmar pits. *Br J Dermatol* 1976;95:93-7.
199. Cornelius CE, Stein KM, Hansaw WJ, Spot DA. Hypopigmentation and sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1973;108: 249-51.
200. Clayton R, Breathnach A, Martin B, Feiweil M. Hypopigmented sarcoidosis in the negro: Report of eight cases with ultrastructural observations. *Br J Dermatol* 1977;96: 119-25.
201. Thomas MRH, McKee PH, Black MM. Hypopigmented sarcoidosis. *JR Soc Med* 1981;74:921-3.
202. Griffiths CEM, Leonard JN, Walker MM. Acquired ichthyosis and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:296-8.
203. Banse-Kupin L, Pelachyk JM. Ichthyosiform sarcoidosis: Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:616-20.
204. Matarosso SL, Bruce S. Ichthyosiform sarcoidosis: Report of a case. *Cutis* 1991;47:405-8.
205. Pinkus H. How useful is biopsy in a lichenoid eruption? *Cutis* 1977;20:651-8.
206. Gange RW, Smith NP, Fox ED. Eruptive cutaneous sarcoidosis of unusual type. *Clin Exp Dermatol* 1978;3:299-306.
207. Seo SK, Yeum JS, Suh JC, Na GY. Lichenoid sarcoidosis in a 3-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 2001;18:384-7.
208. Lupton JR, Figueroa P, Berberian BJ, Sulica VI. Can granuloma anulare evolve into cutaneous sarcoidosis? *Cutis* 2000;66:390-2.
209. Bélaich S, Blanchet P, Crickx B, Grossin M, Levet R. Sarcoidose pseudo-tumorale dermohypodermique du menton. *Ann Dermatol Vénereol* 1982;109:741-2.
210. Takahashi R, Shibuya Y, Shijubo N, Asaishi K, Abe S. Mammary involvement in a patient with sarcoidosis. *Intern Med* 2001;40:769-71.
211. Klocker J, Duckers J, Morse R, Gupta A, Owen P. Ulcerative cutaneous sarcoidosis masquerading as metastatic carcinoma of the breast. *Age Ageing* 2002;31:77-9.
212. Schmunes E, Lantis LR, Hurley HJ. Verrucous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1970;102:665-9.
213. Burgoyne JS, Wood MG. Psoriasiform sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1972;106:896-8.
214. Greer KE, Harman LE, Kayne AL. Unusual cutaneous manifestations of sarcoidosis. *South Med J* 1977;70:666-8.
215. Fulton RA. Psoriasiform sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1984; 111(Suppl):52-3.
216. Makkar RP, Mukhopadhyay S, Monga A, Arora A, Gupta AK. Palmar erythema and hoarseness: An unusual clinical presentation of sarcoidosis. *Med J Aust* 2003;178:75-6.
217. Powell RF, Smith EB. Pruritic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1976;112:1465-6.
218. Tatnall FM, Barnes HM, Sarkany I. Sarcoidosis of the vulva. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:384-5.
219. McLaughlin SS, Linquist AM, Burnett JW. Cutaneous sarcoidosis of the scrotum: A rare manifestation of systemic disease. *Acta Derm Venereol* 2002;82:216-7.
220. Patel KB, Sharma OP. Nails in sarcoidosis: Response to treatment. *Arch Dermatol* 1983;119:277-8.
221. Kalb R, Grossman ME. Pterygium formation due to sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1985;121:276-7.
222. Cox NH, Gawkrödger DJ. Nail dystrophy in chronic sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1988;118:697-701.
223. Nathan MPR, Pinsker R, Chase PH, Elguezabel A. Sarcoidosis presenting as lymphoedema. *Arch Dermatol* 1974; 109:543-4.
224. Hoover RD, Stricklin G, Curry TW, Carmichael LC. Unilateral lower limb edema caused by infiltrative sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:498-500.
225. Crystal RG. Sarcoidosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998; p. 1922-8.
226. Veien NK. Cutaneous sarcoidosis: Prognosis and treatment. *Clin Dermatol* 1986;4:75-87.
227. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992;72:69-71.
228. Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: Successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol* 1995;131:617-8.
229. Bersani TA, Nichols CW. Intralesional triamcinolone for cutaneous palpebral sarcoidosis. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:561-2.
230. Russo G, Millikan LE. Cutaneous sarcoidosis: Diagnosis and treatment. *Compr Ther* 1994;20:418-22.

231. Frizzell B, Stith M, Jenrette J. Management of treatment-resistant cutaneous sarcoidosis with radiation. *Am J Clin Oncol* 2002;25:573-5.
232. Goodman MM, Alpern K. Treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *Lasers Surg Med* 1992;12: 549-51.
233. Stack BC, Hall PJ, Goodman AL, Perez IR. CO₂ laser excision of lupus pernio of the face. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:260-3.
234. Cliff S, Felix RH, Singh L, Harland CC. The successful treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *J Cutan Laser Ther* 1999;1:49-52.
235. Young HS, Chalmers RJ, Griffiths CE, August PJ. CO₂ laser vaporization for disfiguring lupus pernio. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:87-90.
236. Green JJ, Lawrence N, Heymann WR. Generalized ulcerative sarcoidosis induced by therapy with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Arch Dermatol* 2001;137:507-8.
237. Shaw M, Black MM, Davis PKB. Disfiguring lupus pernio successfully treated with plastic surgery. *Clin Exp Dermatol* 1984;9:614-7.
238. Collison DW, Novice F, Banse L, Rodman OG, Kelly AP. Split-thickness skin grafting in extensive cutaneous sarcoidosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15:679-83.
239. Karrer S, Abels C, Wimmershoff MB, Landthaler M, Szeimies RM. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis using topical photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2002; 138:581-4.
240. Siltzbach LE, Teirstein AS. Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1964;425:302-8.
241. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:487-9.
242. Zic JA, Horowitz DH, Arzubiga C, King LE. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. *Arch Dermatol* 1991;127:1034-40.
243. Webster GF, Razi LK, Sánchez M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:451-4.
244. Morin G, De Wazières B, Humbert P, Dupond JL. Effectiveness of methotrexate in a case of florid cutaneous sarcoidosis. *Ann Dermatol Vénereol* 1993;120:143-6.
245. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995;155:846-51.
246. Brechtel B, Hass N, Henz BM, Kolde G. Allopurinol: A therapeutic alternative for disseminated cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol* 1996;135:307-9.
247. Pfau A, Stolz W, Karrer S, Szeimies RM, Landthaler M. Allopurinol in der Behandlung der kutanen Sarkoidose. *Hautartz* 1998;49:216-8.
248. El-Euch D, Mokni M, Trojjet S, Khouaja A, Ben Osman A. Sarcoidosis in a child treated successfully with allopurinol. *Br J Dermatol* 1999;140:1184-5.
249. Antony F, Layton AM. A case of cutaneous acral sarcoidosis with response to allopurinol. *Br J Dermatol* 2000;142: 1052-3.
250. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:866-9.
251. Rousseau L, Beylot-Barry M, Doutre MS, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with low doses of thalidomide. *Arch Dermatol* 1998;134:1045-6.
252. Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide: A case report. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:835-8.
253. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* 2002; 102:225-36.
254. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122:227-32.
255. Waldinger TP, Ellis CN, Quint K, Voorhees JJ. Treatment of cutaneous sarcoidosis with isotretinoin. *Arch Dermatol* 1983;119:1002-5.
256. Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Tsambaos D. Cutaneous sarcoidosis: Complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol* 1998;78:457-9.
257. Patterson JW, Fitzwater JE. Treatment of hypopigmented sarcoidosis with 8-methoxypsoralen and long wave ultraviolet light. *Int J Dermatol* 1982;21:476-80.
258. Yamada H, Ide A, Sugiura M, Tajima S. Treatment of cutaneous sarcoidosis with tranilast. *J Dermatol* 1995;22: 149-52.
259. Cagnoni ML, Lombardi A, Cerinic MM, Dedola GL, Pignone A. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *Lancet* 1995;346:1229-30.
260. Samstov AV. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 1992; 31:385-91.
261. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001;137:69-73.
262. Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003;148:147-8.
263. Nowack U, Gambichler T, Hanefeld C, Kastner U, Altmeyer P. Successful treatment of recalcitrant cutaneous sarcoidosis with fumaric acid esters. *BMC Dermatol* 2002; 2:15.
264. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-4.
265. Baughman RP, Lower EE, Du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361:1111-8.
266. Meyerle JH, Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2003;2:413-4.
267. Mallbris L, Ljungberg A, Hedblad MA, Larsson P, Stahle-Backdahl M. Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:290-3.
268. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003;30:1864-7.