



Reacción Sarcoidosis-like en Paciente a Tratamiento con Pembrolizumab en Adenocarcinoma de Pulmón Enfermedad Avanzada

Reporte de Caso

Jorge del Rio Fernández¹, Adán Rodríguez González¹, Elías Alejandro Alberrán Coria², Verónica Velasco Duránte¹, Claudia Alvargonzález Fernández², Esmeralda Mateo Álvarez³ y Lucía Palacio Aller²

¹ Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, Asturias, España

² Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, Asturias, España

³ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cabueñas, Gijón, Asturias, España

Fecha de recepción del manuscrito: 28/Octubre/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 26/Noviembre/2025

Fecha de publicación: 06/Enero/2026

DOI: 10.5281/zenodo.18166913

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

La sarcoidosis es una toxicidad poco frecuente de la inmunoterapia. Es necesario prestar atención a las diferentes manifestaciones para iniciar el tratamiento a tiempo y evitar confundirla con la progresión tumoral. Normalmente se controla bien con tratamiento corticoideo, valorando en cada caso si mantener o no la inmunoterapia. Se lleva a cabo una revisión del estado del arte, ilustrando un caso clínico. **Rev Med Clin 2026;10(1):e06012610004**

Palabras clave—Sarcoidosis, Inmunoterapia, Diagnóstico diferencial

Abstract— Sarcoidosis-like Reaction in a Patient Treated with Pembrolizumab for Advanced Adenocarcinoma of the Lung

Sarcoidosis is a rare toxicity of immunotherapy. Attention must be paid to the different manifestations in order to start treatment in time and avoid confusing it with tumour progression. It is usually well controlled with corticosteroid treatment, assessing in each case whether or not to continue immunotherapy. A review of the current state of the art is carried out, illustrating a clinical case. **Rev Med Clin 2026;10(1):e06012610004**

Keywords—Sarcoidosis-like, Immunotherapy, Differential diagnoses

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha supuesto un cambio en el escenario del tratamiento oncológico, suponiendo un mecanismo de acción distinto al de otras terapias y logrando en algunos casos una respuesta terapéutica duradera. Sin embargo esta alteración en el sistema inmunológico causa un perfil de reacciones adversas idiosincrásico del que vamos conociendo más a medida que las indicaciones terapéuticas y la duración de estos tratamientos aumentan.

El tratamiento inmunoterápico se efectúa a través de diferentes mecanismos.

Un empleo extendido en la práctica clínica es el bloqueo de los puntos de control inmunitario mediante anticuerpos monoclonales.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la proteína de superficie PD-1 (proteína de muerte celular programada). Su unión impide que el ligando para PD-1 expresado en las células tumorales interactúe con dicha proteína, evitando así la señal inhibidora de la migración, proliferación y acción citotóxica del linfocito T.

Las reacciones adversas más frecuentes en este escenario son en su mayoría cutáneas, en forma de exantemas, y también músculo-esqueléticas, tiroideas y respiratorias.

Se han descrito hasta la fecha pocos casos de reacciones granulomatosas secundarias a la inmunoterapia.³⁻¹⁷

Se presenta el caso clínico de un paciente tratado en el Hospital Universitario de Cabueñes, en Asturias.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 61 años de edad diagnosticado de un adenocarcinoma de pulmón estadio IV en septiembre de 2022.

Como antecedentes médicos el paciente es ex-fumador, presenta un hipotiroidismo subclínico con autoinmunidad negativa y un síndrome de intestino irritable.

El paciente presenta, a nivel de PET/TC, realizado para una mejor filiación de las lesiones, una captación patológica a nivel de las siguientes estructuras: Un nódulo espiculado en el pulmón derecho, tres lesiones hepáticas en lóbulo izquierdo, adenopatías a nivel supraclavicular derecho, hiliares derechas, axilar izquierdo, retrocavo pretraqueal y a nivel de ilíaca interna y externa derechas, imagen nodular en cola de páncreas, lesión muscular en glúteo menor derecho, lesiones óseas líticas en C6 y en onceava cabeza costal derecha.

Datos de contacto: Jorge del Rio Fernández, Los Prados, 395, Periurbano-Rural, 33394 Gijón, Asturias, España, Tel: (+34) 697870899, jorgedelrio.onco@gmail.com

La biopsia hepática por aguja gruesa mostró una infiltración por adenocarcinoma pobremente diferenciado, con un estudio inmunohistoquímico que orientaba o bien hacia un origen digestivo alto o bien hacia un origen pulmonar.

Dados los hallazgos en las pruebas de imagen se orientó el caso hacia un adenocarcinoma de origen pulmonar.

Los estudios moleculares fueron negativos para EGFR y ALK. El TPS PD-L1 fue del 70%.

El paciente recibió tratamiento paliativo con radioterapia a nivel de C6, finalizada a principios de octubre de 2022, y tratamiento corticoideo.

Con fecha del 26 de octubre de 2022, al encontrarse el paciente en condiciones de suspender los corticoides, se inició una primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada con pembrolizumab.

A principios de diciembre de 2022 ya se pudo suspender la analgesia de tercer escalón.

Tras el 3º ciclo, a mediados de diciembre de 2022, el paciente comenzó a presentar un cuadro diarreico. Tras descartar causa infecciosa con coprocultivo negativo se inició corticoterapia a razón de 1 mgr/kg/día. En el plazo de 1 mes se hizo desescalada hasta suspensión, reiniciando el pembrolizumab con el 4º ciclo pautado el día 18 de enero de 2023.

A finales de marzo de 2023, tras el 6º ciclo, ya se retiró el corsé cervical.

Se pautó el 7º ciclo con pauta de 400 mgr cada 6 semanas. Se tuvo que retrasar el 8º ciclo por reaparición de la diarrea, que se controló con dosis baja de prednisona.

Tras el 8º ciclo, recibido el 04 de mayo de 2023, el paciente refiere heces con aspecto esteatorreico, así como dispepsia postprandial con sensación de distensión abdominal. Se solicitó estudio de amilasa, lipasa, anticuerpo anti-transglutaminasa, elastasa fecal y coprocultivo, resultando todo anodino. Se pautó durante unos días enzimas pancreáticas y rifaximina.

Con fecha del 28 de junio se retoma el pembrolizumab, 9º ciclo, pero volviendo a la dosis trisemanal.

En los siguientes ciclos fue necesario ajustar diferentes dosis de prednisona, entre 10-20 mgr al día, ante cuadros de diarrea ocasional.

En octubre de 2023, tras el 12º ciclo, ya sin tratamiento corticoideo, el paciente acudió al Servicio de Urgencias ante clínica de inflamación ocular, etiquetado como síndrome de ojo seco.



A principios de noviembre el paciente presentó inflamación parotídea bilateral, palpebral, sequedad a nivel de boca y la sequedad ocular ya conocida.

Se instauró nueva pauta de prednisona, desescalando desde 20 mgr/día y manteniendo de manera más continuada la dosis de prednisona 5 mgr/día.

Hubo resolución del cuadro.

Para la sequedad de boca se pautó pilocarpina 5 mgr/8h sin éxito.

En TC de febrero de 2024 se apreciaba una estabilización de las lesiones conocidas pero aparición de adenopatías torácicas.

Dado el mantenimiento de la respuesta en el resto de niveles, el encontrarse el paciente asintomático y ante la posibilidad de un origen inflamatorio de los hallazgos por la inmunoterapia, se decidió continuar con el tratamiento.

En marzo de 2024 aparición de lesiones cutáneas en miembros inferiores, bilaterales, y nódulo subcutáneo en párpado superior izquierdo.

Valorado el paciente en consulta de Dermatología, ante la sospecha de una sarcoidosis-like se biopsió el nódulo subcutáneo y la lesión cutánea en la rodilla izquierda.

Las biopsias cutáneas realizadas en la rodilla izquierda y la ceja izquierda mostraron unas imágenes similares. En dermis superior y media se observaron varios granulomas de diferentes tamaños, bien delimitados, no necrotizantes, integrados principalmente por histiocitos, células gigantes multinucleadas tipo Langhans, fibroblastos y un leve infiltrado inflamatorio periférico linfoplasmocitario. No se observaron cuerpos de Schaumann ni asteroides, si bien en algún histiocito se apreciaban algunos cuerpos de inclusión birrefringentes. Las tinciones de PAS y Ziehl-Neelsen fueron negativas para presencia de hongos y bacilos ácido-alcohol resistentes.

Se aplicó tratamiento corticoideo tópico sobre las lesiones. Se continuó con pembrolizumab y se realizó TC preferente a los 3 meses.

El TC informa de progresión a nivel torácico, con crecimiento del nódulo situado en base pulmonar derecha, aparición de más nódulos, crecimiento de adenopatías mediastínicas e hiliares y de la adenopatía supraclavicular derecha y sospecha de patrón linfagítico en base pulmonar izquierda.

El paciente recibe el 20º ciclo de tratamiento el día 26 de abril de 2024.

Tras dicho ciclo, con los resultados del TC, la aparición de una lesión abultada subcutánea en antebrazo derecho, con nuevas imágenes cutáneas a nivel de ambos codos, sumando al riesgo de aparición de clínica respiratoria, se decidió inicio de corticoterapia sistémica, iniciando con pauta de 1 mgr/kgr/día el día 17 de mayo de 2024, con descenso precoz, ya que el paciente no presentaba otros síntomas.

En la analítica se objetivaba un filtrado glomerular algo afectado pero el sistemático y sedimento de orina, la ratio albúmina-creatinina y la ratio proteína-creatinina no mostraban signos de afectación parenquimatosa.

Se solicitó biopsia de la adenopatía supraclavicular derecha, pero en la ecografía realizada el día 03 de junio no se apreciaban adenopatías sospechosas.

Dicha adenopatía se encontraba presente al diagnóstico del proceso tumoral y había disminuido durante la inmunoterapia.

Se decidió realizar un TC precoz.

A principios de septiembre de 2024 el paciente acudió a Urgencias a causa de una cefalea. Se apreció en TC cerebral una lesión cerebral. La RMN confirmó dicho hallazgo, no hallando más lesiones, pero en el TC corporal se apreciaron múltiples implantes subcutáneos de nueva aparición. La biopsia de uno de ellos fue compatible con metástasis de adenocarcinoma de origen pulmonar.

Dados los pocos meses transcurridos desde la suspensión de la inmunoterapia se inició un tratamiento de segunda línea con carboplatino + pemetrexed, con mala respuesta, objetivándose crecimiento de los implantes.

Recibió el tercer y último ciclo el día 05 de noviembre de 2024.

Se amplió el perfil genómico del tumor en la biopsia de la recidiva, sin hallar mutaciones accionables.

A causa del deterioro clínico no se llegó a realizar un tratamiento radioterápico a nivel cerebral.

Se inició un tratamiento y seguimiento sintomático del paciente por parte del Servicio de Cuidados Paliativos Domiciliarios. Finalmente se produjo el exitus letalis del paciente el día 09 de enero de 2025 en su domicilio.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica. Su diagnóstico requiere generalmente de tres elementos: hallazgos clínicos/radiológicos compatibles, diagnóstico histológico de granulomas no necrotizantes y exclusión de agentes concretos que hayan podido motivarla¹. La manifestación típica radiológica de la sarcoidosis es la presencia de adenopatías hiliares bilaterales. Aproximadamente el 50% de



Figura 1: Lesiones cutáneas liqueniformes

los pacientes presentarán manifestaciones extrapulmonares, siendo las más frecuentes las lesiones cutáneas, la uveítis y el ojo seco, la hipercalciuria, hipercalcemia, inflamación de glándula parótida y salivales y la parálisis del nervio facial.²

La sarcoidosis es indistinguible de la reacción adversa tipo sarcoidosis, con un patrón similar en cuanto a órganos afectados, la histología y las manifestaciones clínicas.³

Se ha estimado una incidencia del 3,7% para la inmunoterapia de agente único, siendo mayor el riesgo para los anticuerpos anti-CTLA4, y del 6,3% para la inmunoterapia en combinación, con un intervalo de tiempo en su aparición de entre 3 y 5 meses.⁴⁻⁶

Se cree que los anticuerpos anti-CTLA4 estimulan la activación, proliferación y polarización de los linfocitos T CD4+ en células proinflamatorias tipo linfocitos Th1 y 17, incrementando la producción de citoquinas proinflamatorias tipo IL17 y TNF alfa, promoviendo el desarrollo de fibrosis y la estimulación de monocitos que formarán los granulomas epiteloides.^{7,8}

En cuanto a la granulomatosis causada por agentes anti-PD1 parece estar implicada también la vía mTOR. La interacción PD-1/PD-L1 causa un descenso de la expresión de PI3K en los linfocitos T, con un descenso a su vez de AKT y mTOR, permitiendo la polarización hacia linfocitos T reguladores. Sin embargo la disfunción PD-1/PD-L1 incrementa la expresión de PI3K/AKT/mTOR e induce la conversión de los linfocitos T reguladores hacia Th17.⁷⁻¹⁰

Un estudio publicado en 2017, basado en análisis del genoma (GWAS) y microarrays, en una cohorte de pacientes afectos de sarcoidosis y en una cohorte sana, analizó que había una sobre-expresión de PD-1 en los linfocitos T CD4+, lo que conllevaba una disminución en la capacidad proliferativa de los linfocitos T al producirse un arresto en la fase S

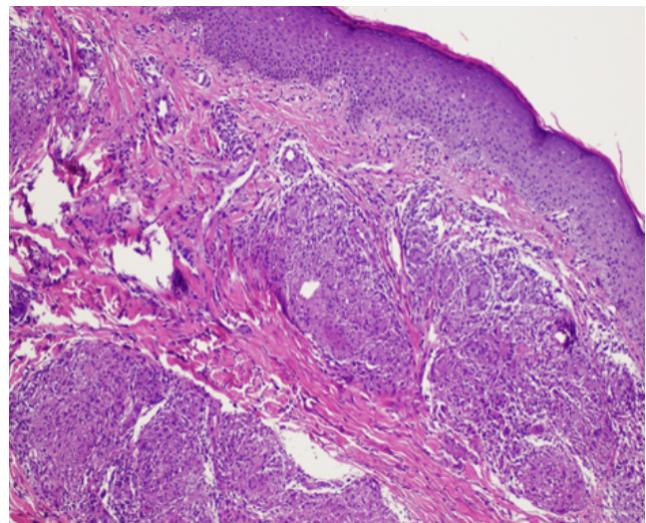


Figura 2: Hematoxilina-eosina. Granulomas en rodilla

del ciclo celular, y conduciendo al transtorno inmunológico que subyace en la sarcoidosis.¹¹

Esto es contrario a lo analizado en las vías de acción de la inmunoterapia, no estando por tanto aún definido el mecanismo causal.

Se han descrito varios casos de reacción tipo sarcoidosis en pacientes con enfermedad oncológica a tratamiento con inmunoterapia,³⁻¹⁷ especialmente en pacientes afectos de melanoma.^{12,13} Una hipótesis establece que estos pacientes tienen niveles elevados de LTh17 en sangre previos a la aparición de la reacción granulomatosa.¹³ En muchos casos esta reacción adversa cursa de manera indolente, sin necesidad de instaurar un tratamiento corticoideo sistémico ni de interrumpir la inmunoterapia.^{3,4,6,12} En varios estudios retrospectivos se ha reportado un bajo riesgo de recaída al reintroducir la inmunoterapia.³

CONCLUSIÓN

La sarcoidosis-like se trata de una complicación poco frecuente del tratamiento inmunoterápico con anticuerpos monoclonales. Si su manejo no requiere de dosis elevadas de corticoides no es necesario suspender la inmunoterapia, a no ser que los signos progresen y se esté comprometiendo la calidad de vida del paciente al insistir con el tratamiento oncológico paliativo. Llegar a un diagnóstico histológico es esencial para no asimilar de manera errónea un cambio de estadio con todo lo que ello implicaría.

REFERENCIAS

- [1] Karl W. Thomas, MD, Gary W. Hunninghake, MD. Sarcoidosis. JAMA, June 25 2003- Vol. 289 , No. 24.
- [2] Pascal Sèze, Yves Pacheco, François Durupt, Yvan Jamilioux, Mathieu Gerfaud-Valentin, Sylvie Isaac, Loïc Boussel, Alain Calender, Géraldine Androdias, Dominique Valeyre and Thomas El Jammal. Sarcoidosis: A Clinical Over-

- view from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021; 10, 766. <https://doi.org/10.3390/cells10040766>
- [3] Mariam Charkviani and Sandra M. Herrmann. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated sarcoidosis Reaction in the Kidney: Case Report. *Kidney Med.* 2023 May; 5(5): 100626. Published online 2023 Mar 13. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100626
- [4] Noémie Chanson, Manuel Ramos-Casals, Xerxes Pundole. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;158:208-216. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.041. Epub 2021 Aug 25.
- [5] Y Li, R R Flavell, R Juarez, M Chow, C Wu, K Tsai, A Daud, S C Behr. Retrospective study of the incidence of sarcoidosis-like reaction in patients treated with immunotherapy. *Clin Radiol*, 2023 Feb;78(2):e131-e136. doi: 10.1016/j.crad.2022.09.127. Epub 2022 Nov 4.
- [6] C Torrecilla-Vall-Llossera, A Jucglà Serra, J Moliner Caturla, C Moreno-Vilchez, R M Penín Mosquera, J Marcoval Caus. Sarcoid-like Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Actas Dermosifiliogr.* 2024 DOI: 10.1016/j.ad.2023.03.010
- [7] Haoqian Li, Fengchun Mu, Bing Zou, Linlin Wang. Pulmonary sarcoidosis-like reactions induced by sintilimab in esophageal cancer: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Aug 4;102(31):e34432. doi: 10.1097/MD.00000000000034432. DOI: 10.1097/MD.00000000000034432
- [8] Alberto Torres-Zurita, Lucía Vázquez-Montero, Laura Gallego-López, María Dolores Mediano-Rambla, and Luis de la Cruz-Merino. Sarcoidosis-like reaction induced by immune checkpoint inhibitor in a patient with hepatocellular carcinoma: a case report. *Front Immunol*. 2023; 14: 1150128. Published online 2023 Sep 13. doi: 10.3389/fimmu.2023.1150128
- [9] Ignacio Gayá García-Manso, María Del Mar García Ródenas, María Encarnación Barroso Medel, Francisco José Illán Gambín. Sarcoidosis-Like Granulomatous Reaction Associated With Pembrolizumab Immunotherapy. *Arch. Bronconeumol (Engl Ed)* 2018 Nov;54(11):592-593. doi: 10.1016/j.arbres.2018.04.010. Epub 2018 May 22.
- [10] Oadi N. Shrakeh, Yazan Abugharbieh, Yousef Abu Asbeh, Hani Hour, Iyad Awad, and Sami Bannoura. Sarcoid-like reaction and hypothyroidism induced by PD-1 inhibitor treatment in metastatic renal cell carcinoma: A case report and literature review. *BMC Pulm Med.* 2024; 24: 123. Published online 2024 Mar 8. doi: 10.1186/s12890-024-02943-9.
- [11] Mathew R. Birnbaum, BS, Michelle W. Ma, MD, Sarah Fleisig, MD, Stuart Packer, MD, Bijal D. Amin, MD, Mark Jacobson, MD, and Beth N. McLellan. Nivolumab-related cutaneous sarcoidosis in a patient with lung adenocarcinoma. *JAAD Case Rep.* 2017 May; 3(3): 208–211. Published online 2017 Apr 14. doi: 10.1016/j.jdcr.2017.02.015.
- [12] Audrey Melin, Émilie Routier, Séverine Roy, Pauline Pradere, Jerome Le Pavec, Thibaut Pierre, Noémie Chanson, Jean-Yves Scoazec, Olivier Lambotte, and Caroline Robert. Sarcoid-like Granulomatosis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun; 14(12): 2937. Published online 2022 Jun 14. doi: 10.3390/cancers14122937
- [13] Anna J Lomax, Helen M McGuire, Catriona McNeil, Clara J Choi, Peter Hersey, Deme Karikios, Kerwin Shannon, Sebastian van Hal, Urszula Carr, Anne Crotty, Sandeep K Gupta, Jane Hollingsworth, Haewon Kim, Barbara Fazekas de St Groth, Neil McGill. Immunotherapy-induced sarcoidosis in patients with melanoma treated with PD-1 checkpoint inhibitors: Case series and immunophenotypic analysis. DOI: 10.1111/1756-185X.13076.
- [14] Christine M. Cornejo, Paul Haun, Joseph English III, Misha Rosenbach. Immune checkpoint inhibitors and the development of granulomatous reactions. Review. Volume 81, issue 5, p1165-1175, November 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.051>.
- [15] Akiyoshi Katagiri, Hiroyuki Yamazaki, and Taro Ikeda. A case of sarcoidosis-like reaction associated with immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *IJU Case Rep.* 2022 Jan; 5(1): 15–18. Published online 2021 Sep 24. doi: 10.1002/iju5.12372
- [16] Terufumi Kubo, Yoshihiko Hirohashi, Tomohide Tsukahara, Takayuki Kanaseki, Kenji Murata, Tadashi Hasegawa, and Toshihiko Torigoe. Epithelioid granulomatous lesions express abundant programmed death ligand-1 (PD-L1): a discussion of adverse events in anti-PD-1 antibody-based cancer immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2021; 17(7): 1940–1942. Published online 2021 Feb 11.
- [17] Leonardo Chaves Machado, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca, Genival Viana de Oliveira Júnior, Gustavo Schvartsman, Rodrigo Caruso Chate. Sarcoid-like reaction induced by neoadjuvant immunotherapy in Stage III non-small cell lung cancer. 2024 Mar 29:22:eAI0810. doi: 10.31744/einsteinjournal/2024AJ0810.eCollection2024.