

Granulomas no infecciosos

Non-infectious granulomas.

Ana Cristina Ruiz.¹

1. Instructora de dermatopatología. Programa de dermatología, facultad de medicina, universidad CES. Medellín, Colombia.

Resumen

La dermatitis granulomatosa es definida como un patrón inflamatorio caracterizado por la presencia de granulomas. Representa un reto diagnóstico para los patólogos debido a que cuadros histológicos idénticos son producidos por varias causas, y una causa única puede producir varios patrones histológicos. En general, todos los infiltrados granulomatosos requieren la exclusión de agentes infecciosos o cuerpo extraño, mediante tinciones especiales para microorganismos y polarización. Tenemos que tener en cuenta al momento de observar un preparado histológico que existen muchas entidades inflamatorias y algunas tumorales que pueden tener un patrón de reacción granulomatosa como hallazgo histopatológico característico.

Se presentarán cinco casos, cuatro de ellos de naturaleza inflamatoria y uno tumoral, todos ellos con una histología en la mayoría de los casos con granulomas o con hallazgos que simulan la presencia de estos.

PALABRAS CLAVE: granuloma, sarcoidosis, granuloma anular.

Summary

Granulomatous dermatitis is defined as a distinctive inflammatory pattern characterized by the presence of granulomas, representing a diagnostic challenge for pathologists given the identical histologic pattern produced by several entities, and inversely a unique cause may itself produce several histologic patterns. In general, all granulomatous infiltrates require the exclusion of an infectious agent or foreign body by means of special stains required for microorganisms and polarized microscopy. However, it must be considered that at the time of observing a histologic section many inflammatory and some tumoral conditions, may exhibit a granulomatous pattern reaction as a characteristic histologic finding.

It will be presenting five cases, four of which have an inflammatory nature, and one tumoral. In all cases the histology will mostly exhibit granulomas or findings that simulate them.

KEY WORDS: granuloma, sarcoidosis, granuloma annulare.

Correspondencia:

Ana Cristina Ruiz.

Email: mauriana@une.net.co

Recibido: Enero 15 de 2008

Aceptado: Febrero 25 de 2008

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La dermatitis granulomatosa es un patrón de reacción a varios antígenos orgánicos e inorgánicos. De acuerdo con el concepto actual, "granuloma" se define como una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por la colec-

ción de histiocitos activados, células epitelioides y células gigantes multinucleadas que pueden, o no, estar rodeados por linfocitos y mostrar, o no, necrosis central.

La dermatitis granulomatosa se ha dividido en varios grupos según su etiología (infecciosa o no infecciosa) y según la morfología de los granulomas.¹ (TABLA 1). Este

Tipo	Enfermedad
Sarcoidales	Sarcoidosis, queilitis granulomatosa, reacción a cuerpo extraño, infecciones.
Tuberculoide	No infeccioso: rosácea, acné agminata, dermatitis perioral, enfermedad de Crohn. Infeccioso: TBC, lepra, sífilis.
Necrobióticos/en palizada	Granuloma anular, necrobiosis lipoidica, xantogranuloma necrobiótico, nódulos reumatoides.
Supurativo	Infecciones, bacterias, micobacterias, hongos, parásitos, pioderma gangrenoso, ruptura de quistes o folículos.
Misceláneos	Sarcoma epitelioides, liquen nitidus, dermatitis granulomatosa intersticial, reacción granulomatosa intersticial a drogas.

TABLA 1: patrones histológicos de dermatitis granulomatosa.

artículo revisará las dermatitis granulomatosas no infecciosas con casos ilustrativos de los grupos mencionados anteriormente.

Primer caso

Mujer de 82 años. Consultó por un mes de evolución de múltiples pápulas eritematosas en los párpados y en las axilas. Algunas de ellas dejaban cicatriz (FIGURA 1). La biopsia evidenció la presencia de granulomas en la dermis con necrosis de caseificación (NC), rodeada por macrófagos epitelioides y células gigantes multinu-



FIGURA 1: pápulas eritematosas en las axilas.

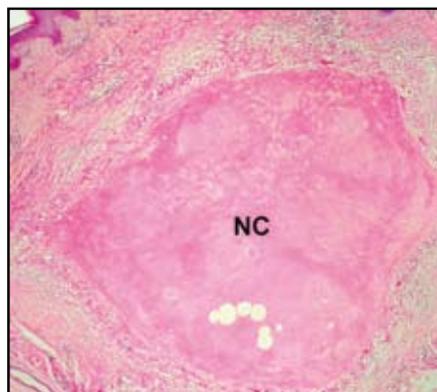


FIGURA 2: se observan granulomas dérmicos con necrosis de caseificación.

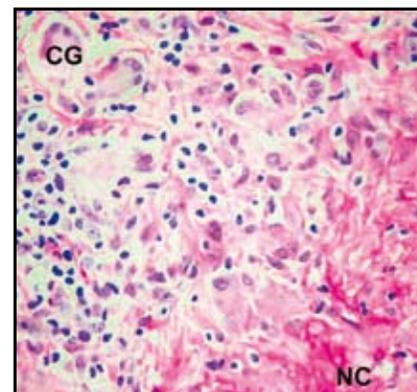


FIGURA 3: detalle de la patología en donde se evidencian macrófagos epitelioides y CG.

cleadas (CG) (FIGURAS 2 Y 3). Las tinciones de ZN, plata metenamina y PAS fueron negativas para micobacterias y hongos.

Su diagnóstico es:

1. TBC.
2. Lupus miliar diseminado.
3. Foliculitis por *Demodex folliculorum*.
4. Sarcoidosis.

Respuesta: Acné Agminata (AA)

Sinónimos: Lupus miliar y diseminado facial, actinitis, tuberculide papular. Erupción rara consistente en pápulas rojizas y café en la porción centroracial particularmente en los párpados. El compromiso extrafacial es muy raro siendo el más frecuente en las axilas.^{2,3}

Siendo la histología de la lesión muy similar a la tuberculosis, se presumió por mucho tiempo que esta era su etiología, pero todos los estudios realizados para identificar infección por micobacterias no han demostrado una asociación con ésta, y en efecto ningún paciente ha mejorado con la terapia antituberculosa. Otros han considerado el AA como sinónimo de rosácea granulomatosa. Sin embargo, la presentación clínica, la ausencia de lesiones típicas de rosácea y la falta de respuesta al tratamiento están en contra de esta posibilidad, y se considera una entidad aparte.

Se ha sugerido que las lesiones se desarrollan debido a una inusual reacción granulomatosa a folículos rotos.⁴ Los diagnósticos diferenciales histológicos más importantes son todas aquellas condiciones que produzcan granulomas con necrosis de caseificación. La tuberculosis es la principal, siendo necesario descartarla mediante estudios microbiológicos y tinciones especiales, contando al mismo tiempo con técnicas de biología molecular para



FIGURA 4: se observa placa anular eritematosa de borde papular.

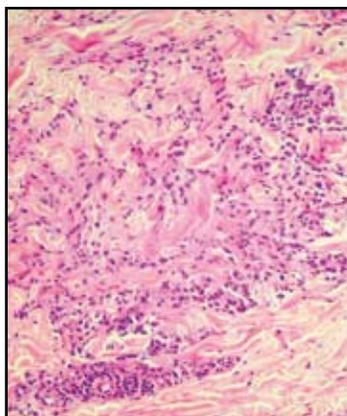


FIGURA 5: linfocitos e histiocitos localizados en la dermis media en patrón intersticial.

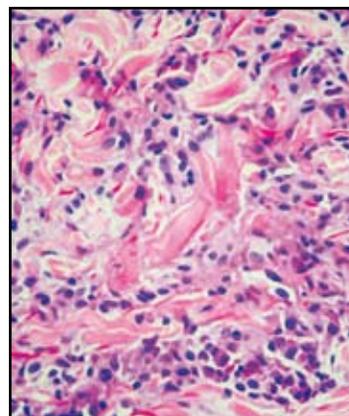


FIGURA 6: acercamiento de la figura 5. Se aprecia el depósito de mucina entre las fibras de colágeno.

los casos más difíciles.⁵ También se ha descrito pacientes que desarrollan una respuesta granulomatosa axilar con la exposición a zirconio contenido en antitranspirantes, pero en ella se observan granulomas de tipo sarcoidal.

Otro diagnóstico diferencial es la sarcoidosis donde los granulomas son predominantemente “desnudos” y “no necrotizantes”. En las lesiones puramente faciales los diagnósticos diferenciales más importantes son la rosácea granulomatosa y la dermatitis peri-oral, pero en estos los granulomas son habitualmente no necrotizantes.

Segundo caso

Mujer de 25 años con placa asintomática, anular, eritematosa, de borde papular, localizada en el flanco izquierdo, de tres meses de evolución (**FIGURA 4**).

En la histopatología se observó un aumento en la dermis media de la celularidad intersticial (entre los haces de colágeno) a expensas de linfocitos e histiocitos, apreciándose además depósito de mucina (**FIGURA 5 Y 6**).

El diagnóstico más apropiado es:

1. Dermatitis granulomatosa intersticial.
2. Micosis fungoides granulomatosa.
3. Granuloma anular variedad intersticial.
4. Síndrome de Wells.

Respuesta: Granuloma anular variedad intersticial (GAI)

El granuloma anular (GA) es una dermatosis común caracterizada por la disposición anular de pápulas, placas y con menor frecuencia nódulos o parches. Las variantes clínicas más frecuentes del GA incluyen: localizada, generalizada, subcutánea y perforante, siendo la primera la

más común. La causa del GA es desconocida.^{6,7}

Típicamente se han reconocido dos patrones histológicos, uno de granulomas en palizada y otro intersticial. En el primero la dermis contiene un infiltrado inflamatorio compuesto por histiocitos, linfocitos y ocasionalmente células gigantes, dispuestos en un patrón en palizada alrededor de un foco de colágeno degenerado. El segundo patrón histológico, denominado intersticial, difuso o incompleto, se caracteriza por histiocitos presentes entre los haces de colágeno sin apreciarse focos granulomatosos y con menor degeneración del colágeno. Característicamente estas fibras están separadas por mucina.

El patrón histológico intersticial puede verse tanto en el GA localizado como en el generalizado. El diagnóstico del GA intersticial es difícil, ya que en algunos casos es tan sutil que puede pasar desapercibido, requiriéndose numerosos seriados del tejido, cortes histológicos de muy buena calidad y especialmente un patólogo que haya visto varios casos previamente.

Los diagnósticos diferenciales histológicos más importantes del GA intersticial son, entre otros, la micosis fungoides granulomatosa, donde se observan linfocitos atípicos intersticiales y epidermotropismo;⁴ la reacción intersticial a drogas, donde la degeneración del colágeno es poco común; el infiltrado inflamatorio, que puede contener eosinófilos y pueden observarse cambios liquefoides; y finalmente la dermatitis granulomatosa intersticial, donde hay neutrófilos y eosinófilos en el infiltrado y degeneración basofílica del colágeno.⁸

Tercer caso

Hombre de quince años con múltiples pápulas asintomáticas brillantes, “en cabeza de alfiler” (1 mm o 2 mm), localizadas en ambos brazos y antebrazos de varios meses de evolución (**FIGURA 7**).

En la biopsia de piel se observó una lesión localizada entre dos papilas dérmicas, delimitada por extensiones epidérmicas en forma de “tenazas” (FIGURA 8).

Su diagnóstico es:

1. Granuloma anular perforante.
2. Liquen nítido.
3. Liquen plano.
4. Queratosis pilaris.

Respuesta: Liquen nítido (LN)

Desorden de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de pápulas color piel, brillantes, puntiformes, localizadas en los brazos, el pecho, el abdomen y los genitales. La relación entre liquen plano (LP) y LN ha sido debatida por muchos años. La co-existencia de ambas enfermedades en algunos pacientes y la similitud de ciertas lesiones hicieron pensar por muchos años que el LN



FIGURA 7: pequeñas pápulas color piel en el antebrazo.



FIGURA 8: se observa en la biopsia una lesión que ocupa un par de papilas dérmicas, delimitada por extensiones epidérmicas en forma de “tenazas”.

era una variante de LP. Sin embargo, en la actualidad se favorece la separación de estas dos entidades basándose en características tanto clínicas como inmunológicas e histológicas.⁶ Existen algunas variedades clínicas de LN como son: “palmoplantar”,⁹ “vesicular”, “purpúrica”,¹⁰ “perforante”,¹¹ “actínico” y de “membranas mucosas”. En la histología de algunos casos se observa un infiltrado de predominio histiocítico con células gigantes multinucleadas que adquieren un aspecto más granulomatoso. En otros casos los cambios epidérmicos son muy notables, observándose numerosos cuerpos citoides y caída de pigmento.⁴ El diagnóstico diferencial histológico más importante del LN es el LP (TABLA 2).

Histopatología	Liquen Nítido	Liquen plano
Hiperqueratosis	Variable y focal	Usualmente presente
Paraqueratosis	Presente	Ausente
Infiltrado	Focal, en 1 a 3 papilas	En banda y más extenso
Linfocitos	Variable	La célula predominante
Histiocitos	Variable, casi siempre presentes	Muy pocos
Células gigantes	Ocasionales	Ninguna
Disqueratocitos	Ocasionales	Muy comunes

TABLA 2: comparación entre histopatología de LP y LN.

Cuarto caso

Mujer de 28 años, residente en Apartadó (Antioquia), con úlcera en el antebrazo derecho de tres años de evolución (FIGURA 9). La paciente se había sometido a múltiples tratamientos sin mejoría.

En la biopsia se observan agregados nodulares dérmicos de células epitelioides, en cuyo centro se identifica degeneración mixoide. Estos nódulos tienen aspecto granulomatoso. Las células epitelioides muestran atipia focal y mitosis anormales. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica para los marcadores citoqueratina, EMA, vimentina, CD68, CD34 y CD99. Se observó positividad para los tres primeros marcadores y negatividad para los restantes (FIGURAS 10 Y 11).

Teniendo en cuenta los hallazgos morfológicos y la inmunohistoquímica su diagnóstico es:

- Tuberculosis cutánea.
- Carcinoma escamocelular fusocelular.
- Melanoma fusocelular.



FIGURA 9: úlcera de bordes infiltrados localizada en el antebrazo.

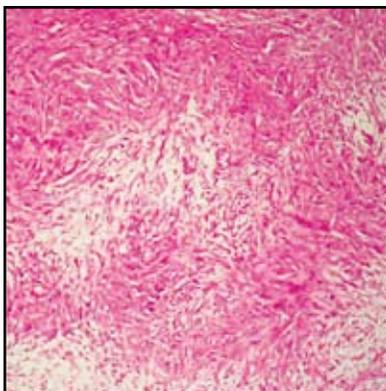


FIGURA 10: Nódulos dérmicos de aspecto granulomatoso.

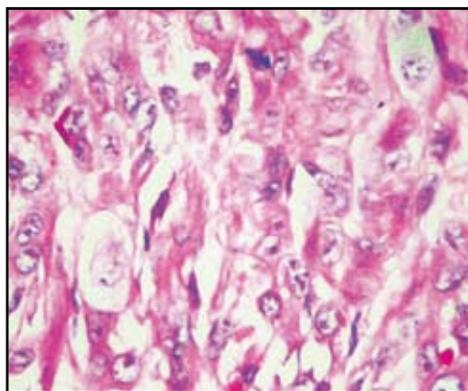


FIGURA 11: Acercamiento que muestra células epitelioides con atipia y figuras mitóticas.

- Sarcoma epitelioides.
- Dermatofibrosarcoma protuberans.

Respuesta: Sarcoma Epitelioides (SE)

Tumor raro de linaje desconocido, descrito por Enzinger en 1970. Tiene localización dérmica, subcutánea y en vainas tendinosas. La mayor parte de las veces es un nódulo indoloro, de crecimiento lento, que afecta generalmente a los hombres entre los 20 años y los 40 años. Los sitios más frecuentes son la muñeca y las manos, seguidos de las extremidades, la cabeza, el cuello y el tronco. Clínicamente es común la presencia de nódulos satélites y recurrencia local, teniendo potencial metastásico principalmente a los ganglios linfáticos y al pulmón.^{12,13,14} Histológicamente el tumor está compuesto por nódulos múltiples de células epitelioides o fusocelulares, algunas veces con células gigantes.

En el centro de los nódulos se observa necrosis y en

menor proporción degeneración mixoide o fibrinoide, adquiriendo apariencia histológica de proceso granulomatoso, cambio que puede confundir al patólogo, y efectuar un diagnóstico incorrecto.¹⁵

Existen cuatro formas histológicas: clásico, de célula grande/rabdoide, fibromatoso y angiomatoide. La inmunohistoquímica es fundamental para el diagnóstico. Más del 90% de los casos son positivos para vimentina, cóctel de citoqueratina y EMA y hasta el 60% son positivos para CD34.^{12,14} Los diagnósticos diferenciales histológicos a considerar son lesiones inflamatorias granulomatosas, carcinoma pobremente diferenciado, sarcomas y melanoma.

Quinto caso

Mujer de 41 años con año y medio de evolución de placas y nódulos eritematosos, asintomáticos, en el tórax y en los brazos (**FIGURA 12**). En los exámenes paraclínicos se



FIGURA 12: placas eritematosas localizadas en los brazos.

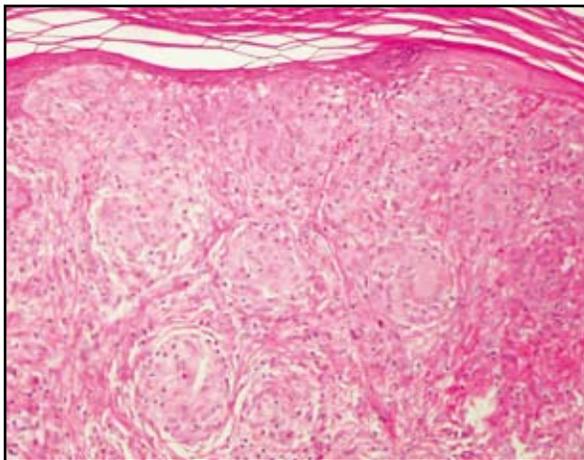


FIGURA 13: se observan granulomas desnudos localizados en la dermis.

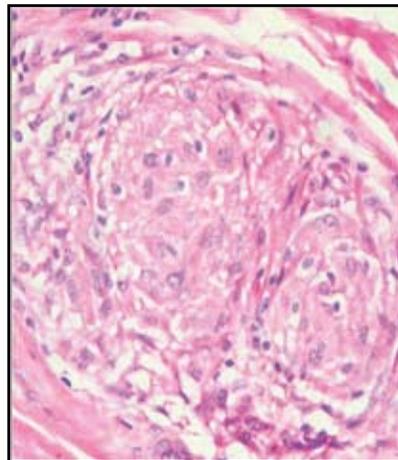


FIGURA 14: se observan granulomas desnudos conformados por macrófagos epitelioides.

encontró aumento en la sedimentación e hipercalcemia. Se realizó Rx de tórax y TAC, observándose adenopatías parahiliares.

La biopsia evidenció en la dermis numerosos granulomas “desnudos” sin collarete de linfocitos (de tipo sarcoidal) conformados por macrófagos epitelioides, algunos con células gigantes multinucleadas y sin necrosis de caseificación (**FIGURAS 13 Y 14**). En la biopsia ganglionar se identificaron hallazgos similares. Las tinciones especiales realizadas en ambas biopsias (piel y ganglio linfático) fueron negativas tanto para hongos (PAS y plata metenamina) como para micobacterias (ZN).

Su diagnóstico es:

1. Proceso infeccioso (hongos o micobacterias)
2. Enfermedad de Crohn metastásica.
3. Linfoma.
4. Sarcoidosis.

Respuesta: Sarcoidosis

Es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta más comúnmente el pulmón, pero que también a menudo compromete los ganglios linfáticos mediastinales y periféricos, el hígado, el bazo, la piel, los ojos y la glándula parótida. El dermatólogo es a menudo el primero en considerar el diagnóstico de sarcoidosis, debido a que aproximadamente el 25% de los casos tiene compromiso cutáneo. Este puede ocurrir antes, en forma coincidente o después del compromiso sistémico.

Clínicamente las lesiones cutáneas se dividen en dos categorías: específicas y no específicas. Las lesiones específicas tienen granulomas sarcoidales en la biopsia, mientras que las no específicas son procesos reactivos tales como eritema nodoso, eritema multiforme, calcificaciones y prurigo. La morfología clínica más frecuente de las lesiones específicas son máculas y pápulas, pero pueden observarse otras lesiones cutáneas del tipo de placas, nódulos, lupus pernio, infiltración de cicatrices preexistentes y tatuajes.^{15,16,17,6}

Los cambios típicos en la biopsia de lesiones específicas de sarcoidosis son agregados de histiocitos epitelioides con poca o nula respuesta inflamatoria. Estos granulomas desnudos o sarcoidales no son específicos de sarcoidosis y pueden verse como respuesta a agentes infecciosos, material extraño, desórdenes por inmunodeficiencia, desórdenes linfoproliferativos y reacciones medicamentosas.¹⁸ El diagnóstico de sarcoidosis debe ser de exclusión, basado fundamentalmente en los hallazgos negativos de las condiciones anotadas previamente.

Conclusiones

Hay una superposición importante en la apariencia his-

tológica de las diferentes reacciones granulomatosas. La morfología por sí sola es rara vez específica y no puede ser usada como única herramienta diagnóstica en la identificación de enfermedades específicas. Por lo tanto los datos clínicos adecuados y un trabajo en conjunto pueden ayudar a elucidar una etiología específica haciendo una buena correlación clínico patológica.

Referencias

1. Mohan H, Bal A, Dhahi GP. Non-infectious granulomatous dermatitis. A clinicopathological study. *Journal of Cutaneous Pathology* 2006; 33: 767-71.
2. Bedlow A, Otter M, Axillary acné agminata (lupus miliaris disseminatus faciei). *Clinical and Experimental Dermatology*. 1998; 23: 125-8.
3. Farrar CW, Bell HK, Dobson CM, Sharpe GR. Facial and axillary acné agminata. *British Journal of Dermatology* 2003; 149: 1076.
4. Mckee P, Calonje E, Granter S. Granulomatous, necrobiotic and perforating dermatoses. En: Mckee P, Calonje E, Granter S editores. *Pathology of the skin*. 3ª Edición. Boston: Elsevier Mosby; 2005; 1459-62.
5. Ferrara G, Cannone M, Scalvenzi M, Delfino M, Staibano S, De Rosa G, *et al*. Facial granulomatous diseases: a study of four cases tested for the presence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA using nested polymerase chain reaction. *American Journal of Dermatopathology*. 2001; 23:8-15.
6. Campos-Munoz L, Diaz-Diaz RM, Quesada-Cortes A, Hernandez-Cano N, Martin-Diaz MA, Regojo-Zapata RM, *et al*. [Annular elastolytic giant cell granuloma: a case report located in non-sun exposed areas]. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(8):533-5.
7. Lynch JM, Barrett TL. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part I- the “blue” granulomas. *Journal of Cutaneous Pathology* 2004; 31: 353-61.
8. Klemke CD, Siebold D, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Goerdts S. Generalised annular elastolytic giant cell granuloma. *Dermatology* 2003;207(4):420-2.
9. Murillo EE, Sanchez YE, Lens RN. Lichen nitidus of the palms: a case with peculiar histopathologic features. *American Journal of Dermatopathology*. 1999;21: 161-4.
10. Val-Bernal JF. Purpuric generalized lichen nitidus: an unusual eruption simulating pigmented purpuric dermatosis. *Dermatology*. 2004; 208: 167-70.
11. Yoon TY, Kim J W, Kim MK. Two cases of perforating lichen nitidus. *Journal of Dermatology*. 2006; 33: 278-80.
12. Fletcher DM, Krishnana Unni K, Mertens F. Tumours of soft tissue and bone. *Pathology and Genetics. WHO classification of tumours*. IARC Press, Lyon, 2002.
13. Casanova M, Ferrari A, Collini P, Bisogno G, Alaggio R, Carli M *et al*. Epithelioid sarcoma in children and adolescents. A report from the Italian soft tissue sarcoma committee. *Cancer*. 2006; 106: 708-17.

14. Laskin W, Miettinen M. Epithelioid sarcoma. New Insights based on an extended immunohistochemical analysis. *Archives Pathology Laboratory Medicine*. 2003; 127:1161-8.
15. Mangas C, Fernández-Figueras MT, Fite E, Fernandez-Chico N, Sabat M, Ferrandiz C. Clinical spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2006; 33: 772-7.
16. Yanardag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis: analysis of the features in 170 patients. *Respiratory Medicine* 2003; 97: 978-82.
17. Antonovich D, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Archives of Dermatology*. 2005; 141: 869-72.
18. Ball NJ, Martinka K. The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty-eight cases. *Journal of Cutaneous Pathology* 2004; 31: 160-8.

Agradecimientos: a los doctores Juan Esteban Arroyabe y Norma González, por su colaboración con los casos de acné agminata y sarcoidosis respectivamente.