

CASO CLÍNICO

Dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada asociada a uveítis refractaria, con buena respuesta a talidomida

Palisade neutrophilic and granulomatous dermatitis associated to refractory uveitis, with good response to thalidomide

Claudia Salas¹, Lilia Zapata¹, Ferdinand De Amat¹, Freddy Mostajo¹, Marisol Vela¹, Mauricio Postigo²

RESUMEN

La dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada (DGNP) presenta una clínica heterogénea. Su etiología aún se desconoce pero se postula que el depósito de complejos inmunes iniciaría el cuadro, y por ello su frecuente asociación con enfermedades sistémicas autoinmunes. Presentamos el caso de una paciente mujer de 49 años con DGNP asociada a uveítis autoinmune, quien desarrolla glaucoma secundario por lo cual no pudo recibir tratamiento con corticoides; el resto de tratamientos usados fue de poca utilidad. Ante el progreso del cuadro cutáneo y oftálmico se decide el uso de infliximab, con poca respuesta cutánea pero sí con mejoría de la uveítis; al no poder continuar con dicho tratamiento se intenta el uso de talidomida, dadas sus propiedades inmunomoduladoras, obteniéndose mejor respuesta tanto cutánea como oftálmica, la cual se mantiene hasta el momento del presente reporte. La talidomida es un fármaco que por mucho tiempo fue dejado de lado por las graves reacciones adversas que causó en Europa en los años 60. Actualmente se han encontrado nuevas utilidades para esta droga dentro del campo dermatológico, la dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada podría ser un nuevo uso que se sumaría a los descritos hasta el momento.

Palabras clave: Dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada, Dermatitis granulomatosa intersticial, Talidomida.

SUMMARY

Palisade neutrophilic and granulomatous (PNGD) dermatitis has an heterogeneous clinical presentation. Its etiology is still unknown but it has been postulated that deposition of immune complexes would be the triggering event and hence the frequent association with autoimmune systemic diseases. We report the case of a 49-year-old female patient with PNGD associated to autoimmune uveitis, who developed secondary glaucoma, and therefore could not receive treatment with corticosteroids; other given treatments were of little use. Given the progress of cutaneous and ophthalmic illness we decided to use infliximab, with poor cutaneous response but with uveitis improvement; unable to continue with such treatment we decided to try thalidomide given its immunomodulatory properties. We obtained better response in both cutaneous and ophthalmic illness until the time of this report. Thalidomide is a drug that was long overlooked due to the serious adverse reactions caused in Europe in the 60's. New uses for this drug have been currently found, mainly in dermatologic field; palisade neutrophilic and granulomatous dermatitis could be a new use of this drug in addition to those described so far.

Keywords: Palisade neutrophilic and granulomatous dermatitis, Granulomatous interstitial dermatitis, Thalidomide.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada (DGNP) fue descrita inicialmente por Churg y Strauss en 1951, bajo el nombre de granulomatosis alérgica¹. Posteriormente se le dan otros nombres, aún en la actualidad es llamada de

distintas maneras; aunque se han agrupado diversas entidades con histología similar. El diagnóstico suele ser difícil, ya que al inicio las lesiones pueden simular otros cuadros, tanto clínica como histológicamente, variando además ambas características en el tiempo. Es importante, de llegar a este diagnóstico, hacer una buena historia clínica dada la asociación casi en el 100% de

¹ Médico asistente del servicio de Dermatología. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa-Perú.

² Médico asistente del servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa-Perú.
Correspondencia: Claudia Salas a clau_aqp@hotmail.com.

los casos con enfermedades sistémicas autoinmunes; incluso se considera que la DGNP podría ser marcador de la actividad en dichas patologías.

El caso que presentamos a continuación se asocia a uveítis autoinmune, desarrollando glaucoma secundario. Se intentaron diversos esquemas de tratamiento sin lograr la remisión del cuadro, a excepción de la talidomida con la que finalmente se logra controlar tanto el cuadro cutáneo como la uveítis.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 49 años de edad, natural y procedente de Arequipa, casada y de ocupación profesora; sin antecedentes patológicos de importancia hasta julio del 2007 cuando empieza a presentar cuadros repetidos de uveítis hipertensiva (**Fotografía 1**) refractaria a tratamiento convencional. En octubre del 2007 es operada por un cuadro de glaucoma agudo secundario a los repetidos episodios de uveítis, los cuales continúan durante aproximadamente dos años. A finales del 2007 la paciente presenta pápulas eritematosas en miembros inferiores, de crecimiento lento, formando placas y tomando un color marrón en su centro; dichas lesiones se extienden a muslos y glúteos, apareciendo algunas en abdomen y antebrazos, asociadas a prurito y leve descamación (**Fotografía 2**). Finalmente presenta artralgias a predominio de codos y rodillas.



Fotografía 1. Cuadro de uveítis con glaucoma secundario al inicio de la enfermedad.

Entre las pruebas de laboratorio se encontraron los perfiles hepático y lipídico dentro de rangos normales, así como los niveles de glucosa, creatinina y urea; igualmente el hemograma, las pruebas de función renal y tiroidea y la deshidrogenasa láctica estaban dentro de los valores esperados. La prueba de VDRL fue negativa, del mismo modo que lo fueron las pruebas virales para infecciones agudas. La paciente tuvo IgG positivo para citomegalovirus, en cambio ANA y ANCA c y p fueron negativos, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva fueron



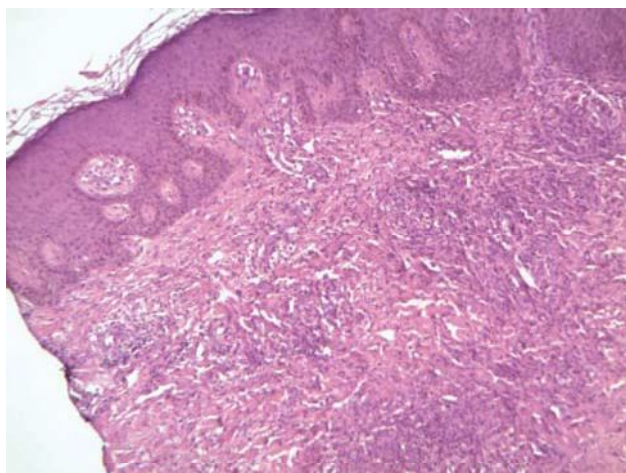
Fotografía 2. Lesiones en placa, parduzcas y de borde elevado en miembros inferiores.

persistentemente positivas con una tendencia al aumento; el factor reumatoide se hizo positivo en agosto del 2008.

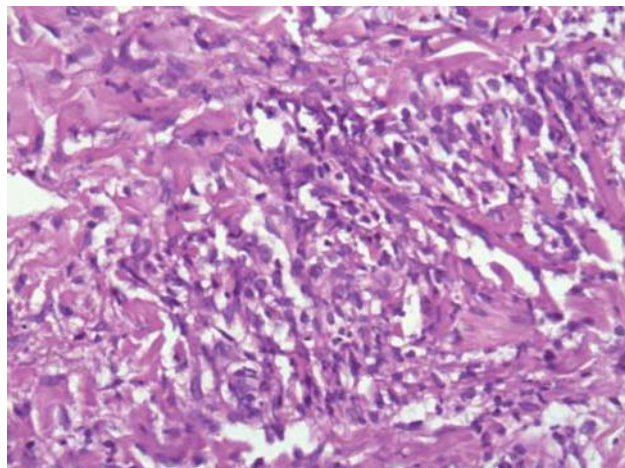
Como parte del estudio se tomaron biopsias de piel en varias oportunidades, la primera en diciembre del 2007 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, en la cual se observó un infiltrado inflamatorio mixto a predominio neutrofilico, perivascular e intersticial, tanto en dermis superficial como profunda, con ocasionales células gigantes multinucleadas, áreas de necrobiosis del colágeno y polvo nuclear neutrofilico perivascular. En la epidermis se apreció acantosis irregular e hiperpigmentación de la capa basal. Se concluyó que la paciente presentaba una dermatitis neutrofilica compatible con granulomatosis de Wegener, y de manera más alejada la posibilidad de necrobiosis lipídica o granuloma anular.

En abril del 2008 (cuatro meses después de la primera biopsia) se tomó una segunda biopsia, observándose un infiltrado inflamatorio nodular en dermis superficial y profunda, predominantemente perivascular y perianexial compuesto por linfocitos, histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y neutrófilos, y en algunas áreas histiocitos de distribución intersticial. Se concluyó que se trataba de una dermatitis granulomatosa de origen medicamentoso o intersticial (DGI). Finalmente en agosto del 2008 (ocho meses después se la primera muestra) se toma una tercera biopsia en la que por los hallazgos se concluyó en una dermatitis granulomatosa intersticial. Las coloraciones de PAS, Zn y Alcian Blue fueron negativas, descartando otros diagnósticos como granuloma anular generalizado, Churg-Strauss, necrobiosis lipídica y TBC cutánea (**Fotografías 3 y 4**).

Se decide iniciar tratamiento con prednisona que luego se suspende debido al cuadro de glaucoma; posteriormente se usa hidroxiclороquina y metotrexate. La paciente fue referida al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y dada la ausencia de respuesta del cuadro a los tratamientos convencionales se decide usar ciclosporina, también con mala



Fotografía 3. En la dermis se observa un infiltrado inflamatorio mixto a predominio neutrofílico, perivascular e intersticial, superficial y profundo. HE10X.



Fotografía 4. Infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y neutrófilos, en algunas áreas histiocitos de distribución intersticial. HE 40X.

respuesta por lo cual se realiza junta médica con los servicios de Oftalmología y Reumatología decidiéndose iniciar infliximab. La paciente presenta estabilización el cuadro oftalmológico pero mejoría parcial del cuadro cutáneo; se decide entonces el uso de talidomida tanto por sus propiedades anti-TNF α como por el reporte de una mejor respuesta cutánea y estabilidad en las lesiones oftálmicas. La paciente presentó remisión del cuadro de uveítis y al momento del presente reporte continúa con la medicación sin recaídas (**Fotografías 5 y 6**).

DISCUSIÓN

La dermatitis granulomatosa neutrofílica en empalizada es una entidad que agrupa desordenes cutáneos con cuadros clínicos heterogéneos pero con una histología similar, y además tienen en común la frecuente asociación a enfermedades sistémicas, la mayoría de carácter autoinmunitario.



Fotografía 5. Posterior al tratamiento con talidomida la paciente presenta remisión del cuadro de uveítis.



Fotografía 6. Remisión completa del cuadro cutáneo posterior al tratamiento con talidomida.

Esta entidad ha sido nombrada de diversas formas, llevando estos múltiples nombres a confusión. Inicialmente se le describió como síndrome de Churg-Strauss en 1951, en ese momento se le da el nombre de granulomatosis alérgica¹, posteriormente Dicken y Winkelmann hacen el reporte de una serie de siete pacientes con granulomas dérmicos en empalizada que imitaban a los granulomas alérgicos descritos previamente por Churg y Strauss². En 1993 Akerman describe las bandas lineares acordonadas subcutáneas e induradas llamadas "signo de sogá", patognomónicas de la dermatitis granulomatosa intersticial o síndrome de Ackerman (otro de los nombres que ha recibido esta entidad)³. En 1994 Chu et al proponen el término dermatitis granulomatosa y neutrofílica en empalizada para unificar estas entidades, notando en ellas la presencia de complejos inmunes⁴. En 1996 Wilmoth y Permiciaro confirman la asociación de DGNP con enfermedades sistémicas autoinmunes, reportando 21 casos positivos de 22 con enfermedades autoinmunes⁵.

La etiología de la DGNP es aún desconocida. Se ha postulado el depósito de complejos inmunes en los vasos sanguíneos como evento inicial y desencadenante de la activación de complemento, degradación de colágeno y reacción granulomatosa⁴. El desarrollo de la DGNP en pacientes con silicosis pulmonar apoya el rol de la respuesta Th1 y el aumento de la apoptosis de linfocitos⁶. También se ha asociado el uso de anti-TNF α como infliximab, etanercept, adalimumab, y lenalidomida al desarrollo de la DGNP y mejoría de las lesiones luego de su suspensión, lo que indicaría que este mecanismo sería importante en la patogénesis de la DGNP⁷.

Finan y Winkelmann sugieren que la recurrencia o la presencia de la DGNP usualmente coinciden con el agravamiento de las enfermedades de fondo. También proponen que su presencia indicaría un pobre pronóstico en el caso de pacientes con artritis reumatoide (AR), ya que en los 27 pacientes que analizaron fue necesario tratamientos más agresivos para el control de la AR y con el cual además mejoraron las lesiones cutáneas⁸.

El análisis de inmunofluorescencia que hacen Deng et al identifica depósitos de fibrina, IgM o IgG y C3 principalmente en la superficie de los vasos, otros autores también confirman este hallazgo⁷. Kim et al identifican en los granulomas histiocitos epitelioides CD68+ con infiltración de linfocitos CD8+; proponiendo que éstos producirían los granulomas y serían importantes en la patogénesis de la DGNP, siendo estas dos células los efectores principales de las lesiones que se pueden apreciar en dicha patología⁹.

Chu et al sugieren que hay un espectro histológico también variado. Las lesiones tempranas tendrían cambios de vasculitis leucocitoclástica con infiltrados neutrofilicos densos y degeneración focal del colágeno. Lesiones más desarrolladas se presentarían como granulomas en empalizada rodeados de restos leucocitoclásticos, fibrina y colágeno alterado. Las lesiones crónicas mostrarían granulomas en empalizada con fibrosis dérmica y polvo neutrofilico⁴. Otros autores encuentran en lesiones tempranas características que sugieren urticaria y en las lesiones más desarrolladas características clásicas de vasculitis leucocitoclástica con áreas extensas de colágeno degenerado en la dermis, sin fibrosis dérmica en ningún estadio¹⁰.

Los diagnósticos diferenciales se deben hacer clínica e histológicamente, dependiendo del tiempo de las lesiones. En el caso de la urticaria, ambas patologías son histológicamente indistinguibles; en la vasculitis leucocitoclástica en cambio hay características que pueden ayudar a diferenciarlas; por otro lado en el caso de vasculitis leucocitoclástica idiopática el infiltrado está en la dermis superficial y las áreas de degeneración del colágeno no son prominentes, mientras que en la DGNP el infiltrado está en toda la dermis y la degeneración del colágeno se observa de manera difusa¹⁰. En el caso del granuloma anular los infiltrados son en parche y

no son densos, los núcleos de los histiocitos no son grandes ni pleomórficos y no se observan en ellos figuras mitóticas. En la DGI los infiltrados de histiocitos son difusos y densos con núcleos pleomórficos y grandes, en los que se puede observar algunas figuras mitóticas; además en la DGNP los infiltrados son frecuentemente en banda y más densos en la parte profunda de la dermis, en el granuloma anular intersticial suelen ser en la parte más superficial¹⁰.

Otra característica de la DGNP que permite su diferenciación es la degeneración de colágeno basofílica en la profundidad, dentro de los granulomas de histiocitos; también se puede observar neutrófilos y eosinófilos pero con colecciones perivasculares de linfocitos escasas o ausentes¹⁰.

En la revisión que realizaron Hantash et al, de los casos reportados en la literatura hasta el 2008 (92 en total) encuentran que el promedio de edad de presentación fue de 49 años, siendo más frecuente en mujeres (72%). La distribución de las lesiones fue predominantemente en extremidades (78.8%), siendo las superiores las más afectadas (51.1%). La resolución espontánea de las lesiones sólo se observó en 20% de los casos¹¹.

En esta misma revisión se describen las asociaciones encontradas en la literatura hasta ese momento, siendo artritis reumatoide la más común (26.8%), seguida de lupus eritematoso sistémico (11.3%); otras enfermedades de origen autoinmune asociadas incluyen a la enfermedad de Wegener, vasculitis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, arteritis de Takayasu, enfermedad de Still del adulto, crioglobulinemia mixta, artritis erosiva seronegativa, periarteritis nodosa, colitis ulcerativa crónica, esclerosis sistémica, fenómeno de Raynaud, tiroiditis autoinmune, poliartritis, pleuropericarditis de origen autoinmune, esclerosis múltiple, síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopenica, además de enfermedades infecciosas como la infección estreptocócica, SIDA, endocarditis bacteriana subaguda; inclusive se ha reportado asociación con neoplasias como linfomas (LNH y linfocítico) y cáncer de próstata metastásico. Hay un porcentaje de 6.2% en el cual no se describe asociaciones¹¹. Se han encontrado otras asociaciones con enfermedades sistémicas, como sarcoidosis¹², enfermedad celiaca y diabetes tipo 1¹³. La paciente que presentamos en este artículo presentó uveítis autoinmune de evolución tórpida, llegando a estabilizarse sólo con el tratamiento de infliximab y posteriormente la respuesta se mantuvo con talidomida hasta el momento del reporte.

Muchos tratamientos han sido exitosos, incluyendo el micofenolato mofetil para el control de LES y el compromiso renal de éste¹⁴. La mayoría de pacientes han sido tratados de acuerdo a los signos y síntomas de sus enfermedades de fondo: AINES, metotrexate, ciclosporina A, corticoides tópicos o sistémicos y etanercept intramuscular, aunque no en todos los casos los tratamientos han sido efectivos. Se ha reportado respuesta de pacientes con AR al uso de infliximab^{10,15,16}.

También se ha usado colchicina asociada a corticoides para el control de la enfermedad de Behcet con mejoría simultánea del cuadro de fondo y las lesiones cutáneas⁹.

La talidomida está aprobada por la FDA para el tratamiento del eritema nodoso leproso y mieloma múltiple, pero en la actualidad su re-emergencia como opción de tratamiento útil para muchos desórdenes dermatológicos es indudable; algunos de éstos son por ejemplo la estomatitis aftosa, prurigo nodular, sarcoidosis, prurigo actínico, enfermedad injerto versus huésped, histiocitosis de células de Langerhans, eritema multiforme, liquen plano, sarcoma de Kaposi, infiltrado linfocítico de Jessner, prurito urémico, pioderma gangrenoso, escleroderma, escleromixedema y necrobiosis lipóidica¹⁷.

La talidomida ejerce su acción en estos casos por su capacidad sedante activando el centro del sueño a nivel de SNC en algunos casos y por su efecto inmunomodulador, que se da por diversos mecanismos: inhibición de la fagocitosis por neutrófilos, inhibición de la quimiotaxis de monocitos y leucocitos; previene además la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos y estímulos antigénicos cambiando la respuesta Th1 a Th2; de igual modo disminuye el ratio CD4/CD8, disminuyendo el número de células CD4 e incrementando las CD8, disminuye la unión del VIH a las células CD4 bloqueando la expresión de CD26 en los linfocitos T, suprime la producción de IgM, inhibe el factor de necrosis tumoral alfa, inhibe a las II-8, II-12, potencia a las II-2, II-4 e II-5, potencia o aumenta la producción de interferón gamma, disminuye la expresión de MHC clase II y moléculas de adhesión celular, inhibe la

expresión de gen del NF-KB inducido por citoquinas, aumenta la expresión de CD40 y disminuye los linfocitos B en el bazo. La talidomida tiene otros mecanismos de acción además de regular la respuesta inmune como son el antagonismo de acetilcolina, histamina, prostaglandinas E2 y F2 y serotonina; también estabiliza la membrana lisosomal, inhibe el factor de crecimiento fibroblástico, disminuye la proliferación celular, de mielina, la fagocitosis y edema subperineural y disminuye la producción de radicales superóxido e hidróxido en sitios de inflamación¹⁸.

En nuestra revisión éste sería el primer caso de DGNP tratado con talidomida con respuesta favorable, luego de haber sido refractario a corticoides, ciclofosfamida, metotrexato, hidroxicloroquina y anti-TNF α .

CONCLUSIÓN

La dermatitis granulomatosa intersticial es una entidad recientemente descrita, en la cual la etiología no ha sido dilucidada, se propone una alteración en la respuesta inmune dadas sus asociaciones con enfermedades sistémicas autoinmunitarias. Tomando como punto de partida dicha afirmación es que decidimos iniciar tratamiento con talidomida en la paciente, una droga que en los últimos años re-emerge como opción terapéutica en múltiples entidades dermatológicas con muy buenos resultados. En nuestro conocimiento éste es el primer caso de DGNP tratado con talidomida con una respuesta francamente favorable tanto del cuadro cutáneo como de la uveítis asociada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHURG J, STRAUSS L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951;27(2):277-301.
2. DICKEN CH, WINKELMANN RK. The Churg-Strauss granuloma: cutaneous, necrotizing, palisading granuloma in vasculitis syndromes. *Arch Pathol Lab Med.* 1978;102(11):576-80.
3. ACKERMAN AB, GUO Y, VITALE PA. Clues to diagnosis in dermatopathology. 1a ed. Chicago: American Society of Clinical Pathology; 1992. 423 p.
4. CHU P, CONNOLLY MK, LEBOT PE. The histopathologic spectrum of palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vascular disease. *Arch Dermatol.* 1994;130(10):1278-83.
5. WILMOTH GJ, PERNICIARO C. Cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Winkelman granuloma): confirmation of the association with systemic disease. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 Pt 1):753-9.
6. COOPER GS, MILLER FW, GERMOLÉ DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(2-3):303-13.
7. DENG A, HARVEY V, SINA B, STROBEL D, BADROS A, JUNKINS-HOPKINS JM, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol.* 2006;142(2):198-202.
8. FINAN MC, WINKELMANN RK. The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine (Baltimore).* 1983;62(3):142-58.
9. KIM SK, PARK CK, PARK YW, JUN JB, YOO DH, BAE SC. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis presenting as an unusual skin manifestation in a patient with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(4):324-7.
10. SANGUEZA OP, CAUDELL MD, MENGESHA YM, DAVIS LS, BARNES CJ, GRIFFIN JE, et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):251-7.
11. HANTASH BM, CHIANG D, KOHLER S, FIORENTINO D. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis associated with limited systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(4):661-4.
12. MAHMOODI M, AHMAD A, BANSAL C, CUSACK CA. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in association with sarcoidosis. *J Cutan Pathol.* 2011;38(4):365-8. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01560.x.
13. BISWAS A, CHITTARI K, GEY VAN PITTIUS D, STEPHENS M, TAN BB. Palisaded neutrophilic and granulomatous dermatitis in a child with type I diabetes mellitus and coeliac disease. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):488-9.
14. GULATI A, PAIGE D, YAQOOB M, PROBY CM, CERIO R, HARWOOD CA. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis associated with systemic lupus erythematosus presenting with the burning rope sign. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):711-4.
15. LONG D, THIBOUTOT DM, MAJESKI JT, VASILY DB, HELM KF. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(6):957-61.
16. WOLLINA U, SCHÖNLEBE J, UNGER L, WEIGEL K, KOSTLER E, NÜSSLEIN H. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques and arthritis. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4-5):347-9.
17. CHEN M, DOHERTY S, HSU S. Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin.* 2010;28(3):577-86.
18. WU JJ, HUANG DB, PANG KR, HSU S, TYRING SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005;153(2):254-73.