

GRANULOMUL FACIAL: OBSERVAȚII ASUPRA UNUI CAZ

A. OANȚĂ*, S. ROGOZ**, M. IRIMIE*

Brașov

Rezumat

Introducere: Granulomul facial este o afecțiune rară, caracterizată clinic prin una sau mai multe plăci sau noduli, bine delimitate, de colorație roșie-violacee sau brună, localizate îndeosebi la nivelul feței dar și extrafacial. O serie de aspecte histologice precum prezența eozinofilelor facilitează diagnosticul de granulom facial.

Caz clinic: Pacient în vârstă de 59 ani este consultat pentru prezența a două plăci de colorație roșie-brună, bine delimitate, cu suprafața mamelonată, cu dimensiuni de 2,5 cm și respectiv 1,5 cm, asimptomatice, localizate la nivelul feței. Histopatologic la nivelul dermului mijlociu și profund este prezent un infiltrat inflamator polimorf localizat îndeosebi perivascular și format din polinucleare neutrofile și eozinofile, histiocite, limfocite, plasmocite. Infiltratul celular respectă epidermul și anexele pilosebacee, iar capilarele sunt afectate. Examenul clinic și histopatologic au stabilit diagnosticul de granulom facial. Tratamentul a constat în injecții intralezionale cu betametazonă urmate de aplicații de unguent cu tacrolimus 0,1% cu dispariția aproape completă a leziunilor.

Discuții: Etiopatogenia granulomului facial rămâne neclară cu implicarea expunerilor la soare sau considerarea acestuia ca o formă de vasculită mediată de complexe imune generate de un răspuns de tipul fenomenului Arthus localizat. În privința tratamentului nu există medicații eficiente și specifice, fiind încercate o serie de tratamente medicale și chirurgicale.

Concluzie: Localizarea granulomului facial la nivelul feței precum și evoluția cronică, recidivantă după diverse terapii constituie adesea o problemă terapeutică.

Cuvinte cheie: granulom, eozinofile, tacrolimus.

Summary

Introduction: Granuloma faciale is an uncommon dermatosis characterized by single or multiple sharply demarcated, asymptomatic, red-purple or brown plaques or nodules, usually occurring over the face, but occasionally extrafacial involvement was noted. Some histological characteristics as presence of eosinophil granulocytes facilitate the diagnosis of granuloma faciale.

Clinical case: A 59-year-old male patient presented with two well demarcated, asymptomatic, reddish-brown plaques, with a smooth surface with prominent follicular orifices, 2,5 cm and respectively 1,5 cm in diameter, on his face. Histopathological examination showed polymorphous inflammatory infiltrate located in the papillary and reticular dermis comprising of neutrophils, eosinophils, histiocytes, lymphocytes and plasmocytes, predominantly with perivascular pattern, sparing the epidermis and periappendageal areas, but the capillaries were affected. Clinical and histopathological examinations have been sustained diagnosis of granuloma faciale. The patient was treated with intralesional betamethasone followed by almost complete resolution of lesions.

Discussion: The etiology of granuloma faciale remains unknown. It has been suggested that actinic exposure may play an important role or this may be a form of vasculitis mediated by circulating immune complexes due to a localized Arthus-like response. There are not an efficient and specific medication of granuloma faciale, therefore, many different medical and surgical therapies have been tried.

Conclusion: Location on the face and chronic relapsing course after various therapies make granuloma faciale a problem of treatment.

Key words: granuloma, eosinophils, tacrolimus.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 13-18

* Universitatea Transilvania Brașov, Departamentul de Dermatologie.

** Spitalul Clinic de Copii Brașov, Laboratorul de Anatomie Patologică.

Introducere

Granulomul facial (GF) este o afecțiune rară, de etiologie necunoscută, publicându-se cazuri izolate și rareori loturi formate din puțini pacienți [1]. Clinic GF se prezintă ca una sau mai multe plăci, noduli sau papule, de colorație roșie-brună sau violacee, asimptomatice, localizate îndeosebi la nivelul feței și rareori extrafacial. Evoluția afecțiunii este cronică, lent progresivă. Deși GF nu prezintă un aspect histopatologic caracteristic, o serie de trăsături precum prezența eozinofilelor sunt utilizate de dermatopatolog în practica de rutină. Histopatologic GF este considerat o variantă de vasculită fără a se putea stabili cu exactitate patogenеза precum și relația cu alte forme de vasculită precum erythema elevatum diutinum (EED).

GF este o afecțiune benignă dar localizarea la nivelul feței, evoluția cronică și tendința la recidivă după diverse medicații pun probleme terapeutice.

Caz clinic

Pacient în vârstă de 59 ani este consultat pentru prezența a două leziuni localizate la nivelul feței și apărute în urmă cu 4 ani. Antecedentele personale și heredocolaterale sunt fără importanță.

Clinic pacientul prezenta două plăci de colorație roșie-brună, bine delimitate, având suprafața mamelonată, cu dimensiuni de 2,5 cm respectiv 1,5 cm, de consistență fermă, asimptomatice, localizate la nivelul frunții și



Fig. 1. Două plăci de colorație roșie-brună, cu suprafața mamelonată, localizate la nivelul frunții și hemifeței drepte

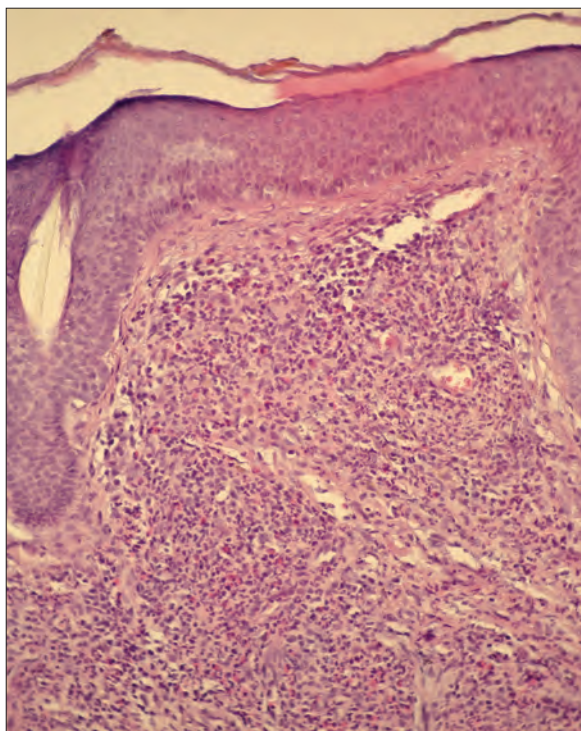


Fig. 2. Infiltrat inflamator dens la nivelul dermului mijlociu și profund, separat de epiderm de o bandă îngustă de derm normal (Grenz zone)

hemifeței drepte (fig. 1). Examenul histopatologic evidențiază un epiderm atrofic cu prezența în dermul mijlociu și profund a unui infiltrat polimorf format dintr-un amestec de polinucleare neutrofile și eozinofile, histiocite, limfocite, plasmocite, localizat predominant perivascular. Infiltratul celular respectă epidermul de care este separat printr-o bandă de țesut conjunctiv normal și anexele pilo-sebacee. Capilarele din derm prezintă vasodilatație și afectare endotelială (fig. 2, 3). Bilanțul clinic și paraclinic au fost normale.

Tratamentul a fost efectuat cu injecții intra-lesionale cu betametazonă urmate de aplicații de unguent cu tacrolimus 0,1% conducând la o remitere semnificativă a leziunilor (fig. 4).

Discuții

Granulomul facial (GF) este o afecțiune cutanată benignă rară de cauză necunoscută. Denumit anterior și granulomul Lever sau granulomul cu eozinofile a fost inițial descris de Pasini [2]. Lever și Leeper [3] recunosc pentru

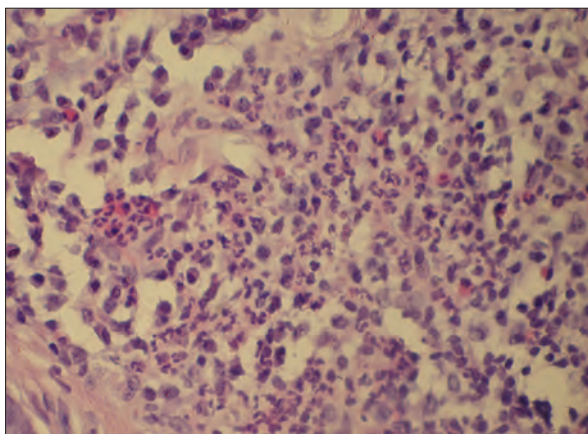


Fig. 3. Infiltrat inflamator polimorf constituit din polinucleare neutrofile și eozinofile, limfocite, plasmocite



Fig. 4. Aspectul clinic după 2 luni de tratament

prima dată GF ca o entitate distinctă separându-l de granulomul cu eozinofile al oaselor și de boala Hand-Schuller-Christian. Pinkus [4] sugerează în același an denumirea de granulom facial.

GF pare a fi o afecțiune subestimată, afectând de obicei bărbații de rasă albă, fiind publicate rare cazuri și la japonezi și negri. Vârsta medie de apariție este de 45 ani. Intervalul de timp scurs între apariția leziunilor și stabilirea diagnosticului este diferit variind de la câteva luni la câțiva ani, intervalul relativ lung de timp scurs până la consultație fiind explicat prin creșterea lentă a leziunii.

GF este localizat predominant la nivelul feței: frunte, nas, obraz, sprâncene. Localizările extra-faciale se pot întâlni pe scalp, trunchi, membrele superioare și inferioare, acestea putând fi izolate dar de obicei asociate cu leziuni faciale. De obicei în GF se întâlnesc leziuni multiple în general între două și cinci.

Clinic GF se prezintă sub formă de papule, noduli sau plăci de culoare roșie-violacee sau roșie-brună, bine delimitate, cu suprafața adesea mamelonată datorită orificiilor foliculare dilatate, sau netedă acoperită uneori de telangiectazii, leziuni de consistență fermă sau elastică, cu dimensiuni cuprinse între câțiva milimetri și câțiva centimetri. Leziunile sunt de obicei asimptomatice, pruritul fiind rar întâlnit. Expunerea la soare poate conduce la pigmentarea leziunilor.

În GF nu apar modificări de laborator, doar apariția unei hipereozinofilii. GF nu se asociază

cu afectarea organelor interne cu excepția cazurilor în care leziunile sunt extinse [5].

GF se caracterizează printr-o evoluție cronică, cu tendință de recidivă după diverse tratamente medicale sau chirurgicale. În unele cazuri se poate remarca o progresie a bolii cu creșterea de volum a leziunilor existente sau apariția de noi leziuni. Dispariția spontană a leziunilor este excepțională.

Histopatologic în GF epidermul este normal sau ușor atrofic. Dermul este sediul unui infiltrat inflamator polimorf localizat îndeosebi în dermul mediu și superficial dar cu extindere uneori în dermul profund sau hipoderm, dispus difuz sau localizat îndeosebi perivascular. Infiltratul este constituit dintr-un amestec de polinucleare eozinofile, clasic constituind elementul principal de diagnostic dar putând uneori lipsi, polinucleare neutrofile adesea picnotice, plasmocite, limfocite, mastocite și histiocite (uneori de talie mare și spumoase) [6]. Infiltratul celular respectă epidermul de care este totdeauna separat de o bandă de țesut conjunctiv normal („Grenz-zone”) și anexele pilo-sebacee. Frecvent sunt prezente resturi nucleare asociate infiltratului neutrofilic mărturie a fenomenului de leucocitoclazie și foarte rar pot fi prezenți și mici foliculi limfoizi localizați [6]. În privința capilarelor din derm se poate constata o discretă creștere a numărului lor, o vasodilatație cu turgescență endotelială și îngroșarea peretelui. Uneori pot fi observate și aspecte de vasculită leucocitoclastică cu degenerescența fibrinoidă a peretelui capilarelor [6].

Colagenul suferă uneori o alterare fibrinoidă iar rețeaua elastică este parțial distrusă. Depozitele de hemosiderină sunt frecvente și sunt datorate extravazării hematiilor, cauza colorației brune a leziunilor [6].

După un anumit timp de evoluție aspectul histologic se modifică, numărul de polinucleare neutrofile și eozinofile diminuează, pe când numărul limfocitelor și histiocitelor crește. Există o fibroză progresivă care înlocuiește infiltratul celular [1].

Studiul ultrastructural evidențiază abundența eozinofilelor adesea nesurprinse la microscopia optică, numeroase histiocite cu activitate macrofagică intensă și cu aspect spumos, precum și a cristalelor Charcot-Leyden [1, 7].

Imunofluorescența este de obicei negativă dar se pot evidenția depozite granulare sau în bandă de IgG și complement și mai puțin de IgA și IgM dispuse de-a lungul membranei bazale sau în jurul pereților vasculari [1].

Diagnosticul diferențial al GF se face atât clinic cât și histologic:

A. Clinic GF trebuie diferențiat de: granulomul inelar, lupusul tumidus, lucita polimorfă, infiltratul limfocitar Jessner-Kanof, limfocitomul cutanat benign, mastocitoza, hemato-dermie, boala Kaposi, de care se diferențiază prin aspectul său particular.

Argumentele histologice principale care pledează pentru GF sunt:

- banda îngustă de collagen care separă infiltratul celular de epiderm, respectarea anexelor precum și absența epidermo-tropismului;
- caracterul difuz al infiltratului și bogăția sa în polinucleare îndeosebi eozinofile.

Alte două criterii inconstante ajută la stabilirea diagnosticului de GF:

- fragmente de polinucleare cu prezența unui material eozinofil în jurul vaselor;
- fibroza.

B. Diagnosticul histologic de GF impune diferențierea de alte aspecte histopatologice:

- *Hiperplazia angioliimfoidă cu eozinofile* și *boala Kimura* se caracterizează printr-o localizare mai profundă, adesea hipodermică, și prin prezența hiperplaziei vasculare cu prezența de celule epiteloide. În boala Kimura pot fi prezenți foliculi limfoizi cu centrul clar.
- Relația dintre GF și *erythema elevatum diutinum* (EED), considerate de unii autori [8] ca și

variante ale aceleiași afecțiuni, se bazează pe faptul că leziunile de GF pot să nu conțină eozinofile, pot să prezinte modificări vasculare asemănătoare cu EED și pot să prezinte localizări extrafaciale. Totuși diferențele EED față de GF privind localizarea leziunilor, aspectul histologic și asocierea cu alte afecțiuni interne susțin considerarea celor două afecțiuni ca entități distincte [8].

- *Vasculita fibrozantă cronică localizată a pielii* este o entitate caracterizată prin fibroză și infiltrate inflamatorii de tipul GF și EED, dar se diferențiază de acestea prin aspectul clinic. Totuși Ortonne și colab. [9] consideră că GF, EED și vasculita fibrozantă cronică localizată a pielii ar aparține aceleiași afecțiuni, GF putând prezenta și leziuni extrafaciale multiple. Se poate pune întrebarea dacă GF reprezintă varianta cutanată a unui proces inflamator comun care se poate dezvolta și extracutanat. Astfel se poate sugera că *fibroza angiocentrică cu eozinofile*, o tumoră inflamatorie care afectează tractul respirator superior ar fi o variantă mucoasă a GF [10] la fel ca și *polipul fibros inflamator*, o tumoră neobișnuită a tractului gastro-intestinal diferită de tumorile inflamatorii miofibroblastice [11, 12]. GF, fibroza angiocentrică cu eozinofile și polipul fibros inflamator al tractului digestiv prezintă câteva similitudini: apar în țesuturi aflate la interfața dintre mediul extern și cel intern (piele, tract respirator superior, tract digestiv), sunt afecțiuni cronice fără etiologie clară, nu prezintă manifestări sistemice, prezintă asemănări morfologice cu existența unui infiltrat inflamator cronic care conține eozinofile și a fibrozei.
- *Pseudotumorile inflamatorii miofibroblastice* sunt rar localizate la nivel cutanat și se caracterizează printr-o proliferare miofibroblastică care nu se regăsește în GF [1].
- *Granuloamele de etiologie infecțioasă*: micotice, luetice, etc;
- *Boala Wegener* la debut poate avea afectare cutanată cu localizare electiv facială. În cursul acestei afecțiuni apar granuloame polimorfe sărace în eozinofile cu numeroase celule gigante centrate de focare de necroză precum și prezența unei vasculite necrozante difuze afectând arteriolele și venulele [13].

- *Histiocitoza X* în forma xantomatoasă impune diferențierea de formele tardive de GF care prezintă celule spumoase și/sau celule gigante.
- *Înțepăturile de insectă* pot da imagini de granuloame inflamatorii cu eozinofile. Infiltratul este însă mai profund cu posibilitatea existenței unei reacții de corp străin iar epidermul este hiperplazic.

Etiopatogenia GF este necunoscută. Influența soarelui a fost evocată prin agravarea leziunilor după expunerea la soare. Topografia facială selectivă și raritatea GF la negri sunt argumente indirecte în favoarea rolului factorului solar în declanșarea acestei dermatoze. Totuși factorul solar nu poate explica leziunile extrafaciale [14]. Actualmente se sugerează că GF ar fi o formă de vasculită mediată de complexe imune generate de un răspuns de tipul fenomenului Arthus localizat [8, 15, 16].

În privința tratamentului GF, nu există în prezent medicații eficiente și specifice, încercându-se o serie de tratamente medicale și chirurgicale. Au fost utilizate excizia chirurgicală, dermabrazia [17], electrocauterizarea, crioterapia [18, 19, 20], laserul cu argon [21], laserul cu CO₂ [22].

Alte medicații utilizate cu eficiență diferită sunt: topicele cu corticoizi, injecțiile intralezionale cu corticosteroizi, injecțiile intralezionale cu aur, clofazimina, antimalaricele, izoniazida, PUVA [23], radioterapia. Dapsona pare să fie medicația cea mai eficientă [24, 25, 26], iar recent topicul cu tacrolimus s-a arătat și el eficient în GF [27]. În cazul prezentat începerea tratamentului cu injecții intralezionale cu betametazonă urmate de aplicații cu tacrolimus a condus la dispariția aproape completă a leziunilor.

Concluzii

Diagnosticul de GF este pus în urma examinării clinice și histologice. Diagnosticul rămâne dificil în formele extrafaciale sau cu aspect anatomo-clinic apropiat de alte afecțiuni, în special de hiperplazia angiolimfoidă cu eozinofile și boala Kimura. Localizarea GF la nivelul feței, evoluția cronică și recidivele post-terapeutice constituie adesea o problemă terapeutică.

Bibliografie

1. Perrin C, Lacour J, Michiels JF, Grisoni P, Ortonne JP. – Granulome facial. *Ann Dermatol Venereol*. 1992; 119: 509-16.
2. Pasini A. – Granuloma eosinofilo. *Giorn Ital di Dermat e Sifil*. 1940; 81: 1-9.
3. Lever WF, Leeper RW. – Eosinophilic granuloma of the skin. *Arch Dermatol*. 1950; 62: 85-96.
4. Pinkus H. – Facial granuloma. *Dermatologica*. 1952; 105 (2): 85-99.
5. Ryan TJ. – Cutaneous vasculitis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. *Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998, p. 2195-6.
6. Ortonne N. – Granulome facial. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 602-3.
7. Schnitzler L, Verret JL, Schubert B. – Granuloma faciale: ultrastructural study of three cases. *J Cutan Pathol* 1977; 4: 123-3.
8. Marcoval J, Moreno A, Peyri J. – Granuloma faciale: A clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 269-73.
9. Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, Grosshans E, Cribier B. – Granuloma faciale: A clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1002-9.
10. Yung A, Wachsmuth R, Ramnath R, Merchant W, Myatt AE, Sheehan-Dare R. – Eosinophilic angiocentric fibrosis – a rare mucosal variant of granuloma faciale which may present to the dermatologist. *Br J Dermatol* 2005; 152: 574-6.
11. Johnstone JM, Morson BC. Inflammatory fibroid polyp of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 1978; 2: 349-61.
12. Markhlouf HR, Sobin LH. – Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract: how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *Hum Pathol* 2002; 33: 307-15.
13. Brocheriou C, Roquancourt A, Dagay MF. – Processus granulomateux cranio-faciaux. *Ann Pathol* 1986; 1: 13-22.
14. Burgdorf WHC. – Granuloma faciale. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999, p. 1138-40.
15. LeBoit PE. – Granuloma faciale. A diagnosis deserving dignity. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 440-3.
16. Carlson JA, LeBoit PE. – Localized chronic fibrosing vasculitis of the skin: an inflammatory reaction that occurs in settings other than erythema elevatum diutinum and granuloma faciale. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 698-705.

17. Bergfeld WF, Scholes HT, Roenigk HH Jr. – Granuloma faciale—treatment by dermabrasion. Report of a case. *Cleve Clin Q.* Oct 1970; 37(4): 215-8.
18. Dowlati B, Firooz A, Dowlati Y. – Granuloma faciale: successful treatment of nine cases with a combination of cryotherapy and intralesional corticosteroid injection. *Int J Dermatol.* Jul 1997; 36 (7): 548-51.
19. Maillard H, Grogard C, Toledano C, Jan V, Mchet L, Vaillant L. – Granuloma faciale: efficacy of cryosurgery in 2 cases. *Ann Dermatol Venereol.* Jan 2000; 127 (1): 77-9.
20. Zacarian SA. – Cryosurgery effective for granuloma faciale. *J Dermatol Surg Oncol.* Jan 1985; 11 (1): 11-3.
21. Apfelberg DB, Druker D, Maser MR, Lash H, Spence B Jr, Deneau D. – Granuloma faciale. Treatment with the argon laser. *Arch Dermatol.* Jul 1983; 119 (7): 573-6.
22. Wheeland RG, Ashley JR, Smith DA, Ellis DL, Wheeland DN. – Carbon dioxide laser treatment of granuloma faciale. *J Dermatol Surg Oncol.* Sep 1984; 10 (9): 730-3.
23. Hudson LD. – Granuloma faciale: treatment with topical psoralen and UVA. *J Am Acad Dermatol.* Apr 1983; 8 (4): 559.
24. Goldner R, Sina B. – Granuloma faciale: the role of dapsone and prior irradiation on the cause of the disease. *Cutis.* May 1984; 33 (5): 478-9, 482.
25. Guill MA, Aton JK. – Facial granuloma responsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol.* May 1982; 118 (5): 332-5.
26. van de Kerkhof PC. On the efficacy of dapsone in granuloma faciale. *Acta Derm Venereol.* Jan 1994; 74 (1): 61-2.
27. Marcoval J, Moreno A, Bordas X, Peyrí J. Granuloma faciale: treatment with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* Nov 2006;55(5 Suppl): S110-1.