

ASPECTE HISTOPATOLOGICE ÎN AFECȚIUNILE GRANULOMATOASE

HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF GRANULOMATOUS DISEASES

OLGUȚA ANCA ORZAN*, IRINA TUDOSE**

București

Rezumat

Afecțiunile granulomatoase reprezintă un grup de boli cu etiologie și cu manifestări clinice variate care au în comun formarea de granuloame (la nivel cutanat sau al altor organe), evidențiabile la examenul histopatologic.

Denumirea de granulom provine din limba latină—granulum (granula) +oma (rezultatul unei acțiuni), iar din punct de vedere histopatologic se definește ca o colecție organizată de histiocyte.

În funcție de aspectul histopatologic, ținându-se cont de tipul celular predominant, aranjamentul histiocitelor, absența/prezența și tipul necrozei, precum și cantitatea, distribuția și compoziția infiltratului inflamator, afecțiunile granulomatoase pot fi împărțite în cinci categorii: granuloame epitelioid, cunoscute și sub denumirea de „naked granuloma”, granuloame tuberculoide, granuloame în palisadă, granuloame supurative și granuloame de corp străin.

Cuvinte cheie: granulom epitelioid, „naked granuloma”, granulom tuberculoid, granulom în palisadă, granulom supurativ, granulom de corp străin, reacție granulomatoasă.

Summary

Granulomatous diseases are a group of various disorders, having different etiology and clinical findings, but with the same histopathological features (cutaneous or other organ granulomas).

The term „granuloma” comes from the latine—granulum (grain) +oma (the result of an action), and it is defined as a collection of histiocytes.

Based on histological features, taking into account the main cellular type, the histiocyte arrangement, the absence/presence and type of necrosis, as well as the amount, the distribution and composition of the inflammatory infiltrate, the granulomatous disorders can be divided into five categories: epithelioid granuloma („naked granuloma”), tuberculoid granuloma, palisade granuloma, suppurative granuloma and foreign body granuloma.

Key word: epithelioid granuloma, „naked granuloma”, tuberculoid granuloma, palisade granuloma, suppurative granuloma, foreign body granuloma, granulomatous reaction.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 79-87

* Spitalul Clinic Universitar de Urgență „Elias”, București

** Spitalul Clinic de Dermato-venerologie “Scarlat Longhin”, București

Descrierea elementelor celulare conținute în infiltratul granulomatos

Histiocitele, denumite și macrofage, își au originea în măduva osoasă de unde sunt eliberate în circulația sangvină îndreptându-se către țesuturi sub formă de monocite. În condițiile unei stimulări corespunzătoare, monocitele se transformă în macrofage care se pot prezenta sub forma celulelor epitelioid și a celulelor gigante multinucleate. (1)

Macrofagele îndeplinesc un rol extrem de important în procesul de fagocitoză, fiind capabile să ingere particule mari (microorganisme, detritusuri celulare, etc.), cât și în reacțiile imunologice mediate celular și umoral, prin procesarea și prezentarea antigenului și secreția unor molecule bioactive (citokine, factori de creștere, factori chemotactici, de coagulare, enzime, fracțiuni ale complementului, etc).

Din punct de vedere histopatologic, monocitele sunt, în general, greu de diferențiat de limfocite deoarece ambele tipuri celulare au caracteristici similare: nucleu hiperrom, rotund și citoplasmă redusă cantitativ. (1)

Macrofagele sau histiocitele, au dimensiuni mai mari decât monocitele, au citoplasma mai palid colorată, nucleul rotund-ovalar și membrana nucleară bine vizibilă. Există situații în care macrofagele nu pot fi diferențiate morfologic de fibroblaste sau de celulele endoteliale, situații în care este utilă efectuarea de teste imunohistochimice. Markerii imunohistochimici pozitivi pentru macrofage sunt KiM1p și KP (CD68). (2)

Celulele epitelioid și histiocitele epitelioid se dezvoltă din macrofage, în special, în urma reacțiilor de hipersensibilitate întârziată. Sunt denumite astfel datorită asemănării cu celulele epiteliale: au nucleul rotund-ovalar, central situat și citoplasma abundentă, eozinofilă. Se găsesc fie grupate sub forma granuloamelor epitelioid, fie amestecate printre limfocite, macrofage și celule gigante de corp străin. (1)

Celulele (histiocite) gigante sunt celule mari, multinucleate. Există mai multe tipuri de celule gigante, dar niciunul nu este specific unei anumite afecțiuni. Se descriu astfel:

1. Celule gigante de corp străin care conțin numeroși nuclei neregulat distribuiți la

Main cells of the granulomatous reaction

Histiocytes, also called macrophages have their origin in the bone marrow. They are released into the blood flow and travel to the tissues as monocytes. On proper stimulation monocytes develop into macrophages which are epithelioid and foreign body giant cells (1).

The macrophages have an important role both in the phagocytosis process, being able to ingest large particles (microorganisms, cellular detritus, etc), and in the cellular and humoral immunological reactions, processing and presenting the antigen and releasing bioactive molecules (cytokines, growth, chemotactic and coagulation factors, enzymes, fractions of the complement, etc).

Accordingly to the histological features, the monocytes are, in general, difficult to distinguish by the lymphocytes as both cells have similar features: a rounded, dark nucleus and scanty cytoplasm. (1)

Macrophages or histiocytes are larger cells than the monocytes, with a lightly stained cytoplasm, a rounded nucleus with a well visible nuclear membrane. There are cases when the macrophages cannot be morphological differentiated by fibroblasts or endothelial cells. In these situations the immunohistochemical exams could be helpful since the macrophages are positive for KiM1p and KP (CD68). (2)

The epithelioid cells or histiocytes develop from macrophages, especially secondary to delayed hypersensitivity reactions. They are termed "epithelioid" because of their resemblance to epithelial cells: rounded, central placed nucleus and an eosinophilic cytoplasm. These histiocytes can be found either in groups, forming the epithelioid granulomas, or among lymphocytes, macrophages and foreign body giant cells. (1)

Giant cells (histiocytes) are large, multinucleate cells. There are several types of giant cells, but none is specific for a certain disease:

1. Foreign body giant cells contain numerous nuclei, uneven distributed in the cytoplasm. They are found in all foreign body reactions and several tumors;

- nivelul citoplasmei. Se întâlnesc în toate reacțiile de corp străin și în unele tumori;
2. Celule gigante Langhans în care nucleii sunt aranjați sub formă de potcoavă la periferie. Apar în procese infecțioase, inclusiv TBC;
 3. Celule gigante de tip Touton în care există numeroși nucleii situați în jurul unei citoplasme centrale, condensate, iar între nucleii și membrana celulară se găsesc incluzii lipidice. Aceste incluzii nu pot fi evidențiate pe secțiunile la parafină, pentru vizualizarea acestora fiind necesară efectuarea de secțiuni la gheață și colorații special Sudan III și Scharlac. Celulele gigante de tip Touton sunt întâlnite în xantoame, xantogranulom juvenil, dermatofibrom xantomatos și reacții de corp străin. (3)

Clasificarea histopatologică a afecțiunilor granulomatoase

În funcție de aspectul histopatologic, ținându-se cont de tipul celular predominant, aranjamentul histiocitelor, absența/prezența și tipul necrozei, precum și cantitatea, distribuția și compoziția infiltratului inflamator, afecțiunile granulomatoase pot fi împărțite în cinci categorii:

1. granuloame epitelioid, cunoscute și sub denumirea de „naked granuloma”
 2. granuloame tuberculoide
 3. granuloame în palisadă
 4. granuloame supurative
 5. granuloame de corp străin
1. **Granulomul epitelioid** (fig.1, 2, 3) este alcătuit din celule epitelioid grupate în derm, cu un infiltrat inflamator minim sau absent („naked granuloma”). Întrucât modificarea histopatologică „specifică” din sarcoidoză este considerată ca fiind granuloamul epitelioid, acesta a mai fost denumit și granulom sarcoidal. Cu toate acestea, el nu este specific sarcoidozei, mai putând fi întâlnit și în alte dermatite granulomatoase, de exemplu ca răspuns la un corp străin (beriliu, zirconiu, siliciu, pigment din tatuaje) (4), la un agent

2. Langhans giant cells have the nuclei arranged as a horseshoe at the periphery of the cell. They are found in infectious conditions, including tuberculosis;
3. Touton giant cells have numerous nuclei placed around a central and condensate cytoplasm, and between the nuclei and the membrane cell there are inclusions with lipids. The lipids are dissolved by usual fixation and tissue preparation (paraffin sections). They can be identified on frozen sections using Sudan III and Scharlac stains. Touton giant cells are found in xanthomas, juvenil xanthogranuloma, xantomatos dermatofibroma and foreign body reactions. (3)

Histopathological classification of granulomatous diseases

Based on histological features, taking into account the main cellular type, the histiocyte arrangement, the absence/ presence and type of necrosis, as well as the amount, the distribution and composition of the inflammatory infiltrate, the granulomatous disorders can be divided into five categories:

1. epithelioid granuloma („naked granuloma”)
2. tuberculoid granuloma
3. palisading granuloma
4. suppurative granuloma
5. foreign body granuloma.

1. **Epithelioid granuloma** (fig. 1, 2, 3) is a collection of epithelioid cells throughout the dermis, without or with minimal associated lymphocyte infiltrate (“naked granuloma”). Because the “specific” histopathological changes in sarcoidosis were considered to be the epithelioid granulomas, they were also called sarcoidal granulomas. However, these are not specific for sarcoidosis, as they can be also found in several granulomatous dermatitis as a response to a foreign material (beryllium, zirconium, silica, tattoo pigments) (4), to infectious agents (5), in immunodeficiency disorders (6),

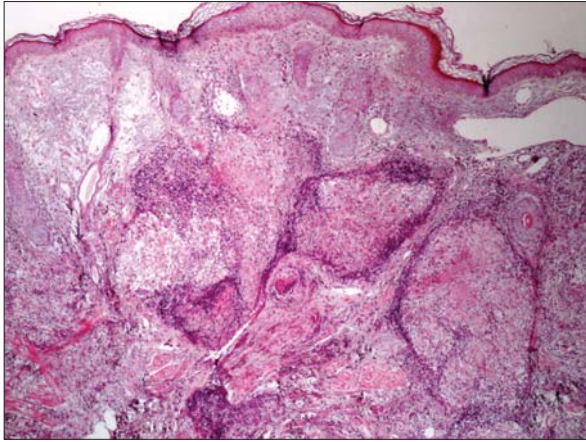


Fig. 1. Multiple granuloame de tip epitelioid (HEx40). Multiple epithelioid granulomas (HEx40).

Fig. 1. Multiple epithelioid granulomas type (HEx40). Multiple epithelioid granulomas (HEx40).

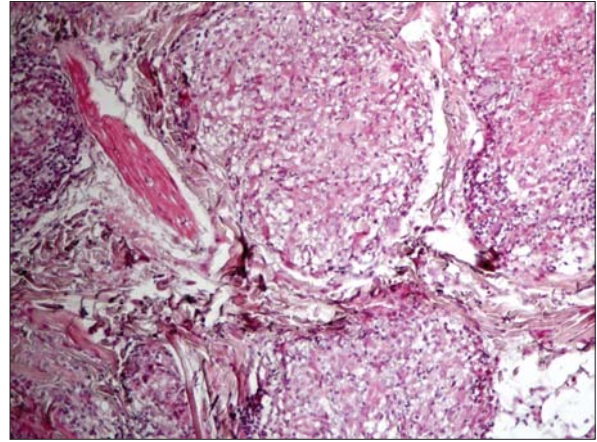


Fig. 2. Granuloame epitelioid care nu confluează (HEx100). Non-coalescing epithelioid granulomas (HEx100).

Fig. 2. Epithelioid granulomas not confluence (HEx100). Non-coalescing epithelioid granulomas (HEx100).

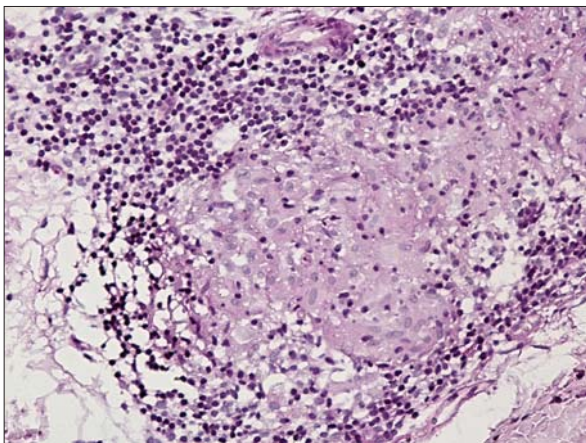


Fig. 3. Granulom epitelioid înconjurat de infiltrat inflamator limfocitar și fără necroză fibrinoidă sau de cazeificare (HEx200). Epithelioid granuloma surrounded by a lymphocytic infiltrate with neither fibrinoid nor caseation necrosis (HEx200).

Fig. 3. Epithelioid granuloma surrounded by lymphocytic inflammatory infiltrate without fibrinoid necrosis or cazeificare (HEx200). Epithelioid granuloma Surrounded by a lymphocytic infiltration with fibrinoid cloud neither caseation necrosis (HEx200).

infecțios (5), în sindroame de imuno-deficiență (6), boli limfoproliferative (7) și erupții postmedicamentoase (8).

2. **Granulomul tuberculoid** se formează prin gruparea histiocitelor (multinucleate – de tip Langhans și epitelioid), înconjurate de o coroană limfocitară, iar în centru, uneori, de o zonă de necroză de cazeificare. Cu ajutorul colorației Ziehl-Neelson pot fi identificați bacilii (de culoare roz pe fond albastru deschis, bacili cu lungimea de 4 nm), mai ales în zona centrală de necroză de cazeificare. Granuloamele de tip tuberculoid apar în infecțiile cu *Mycobacterium tuberculosis* sau alte mycobacterii atipice. Granu-

lymphoproliferative disorders (7) and drug eruptions (8).

2. **Tuberculoid granuloma** is a collection of histiocytes (multinucleate –Langhans type and epithelioid histiocytes) surrounded by a dense lymphocytic infiltrate and sometimes with a central caseation necrosis. Ziehl-Neelson stain identifies acid fast bacilli, especially in the zone of necrosis (the bacilli are colored in pink on a light blue background and they are 4 nm in diameter). The tuberculoid granulomas are seen in infections with *Mycobacterium tuberculosis* or atypical mycobacteria. In leprosy, the granulomas are perivascular and along the

loamele din lepră sunt mai alungite, cu dispoziție, mai ales, perivasculară și perineurală. Se mai pot dezvolta și după vaccinarea BCG și după imunoterapie, în sifilis secundar tardiv (asociază numeroase plasmocite), dermatita periorală, rozaceea granulomatoasă, boala Crohn cutanată și cheilita granulomatoasă (sindrom Melkerson-Rosenthal).

3. **Granulomul în palisadă** (fig. 4, 5) este alcătuit dintr-o zonă centrală de degenerescență a colagenului și/sau necroză înconjurată de histiocite epitelioid și celule gigante. Pot fi clasificate în granulome „albastre” datorită depozitelor de mucină (granulom inelar) (fig. 6, 7) sau datorită prafului nuclear neutrofilic (dermatită granulomatoasă și neutrofilică în palisadă sau granulomul Churg-Strauss) și roșii datorită hialinizării colagenului (necrobioză lipoidică, xantogranulom necrobiotic) (fig. 8), depozitelor de fibrină (noduli reumatoizi) sau eozinofilelor degradate (sindrom Wells și sindrom Churg-Strauss).
4. **Granuloamul supurativ** (fig. 9, 10) conține pe lângă celule gigante numeroase neutrofile și o zonă de necroză tisulară.

perineurovascular bundles. These granulomas can also occur after BCG vaccination and after immunotherapy, in late secondary syphilis (numerous plasmocytes associated), perioral dermatitis, granulomatous rosacea, cutaneous Crohn disease and granulomatous cheilitis (Melkerson-Rosenthal syndrome).

3. **Palisading granuloma** (fig. 4, 5) is characterized by a central zone of altered collagen and/or necrosis, surrounded by epithelioid and giant multinucleate histiocytes. They can be classified in “blue” granulomas due to mucin (granuloma annulare) (fig. 6, 7) or due to neutrophilic nuclear dust (palisading granulomatous and neutrophilic dermatitis or Churg-Strauss dermatitis), and “red” granuloma due to degenerated collagen (necrobiosis lipoidica, necrobiotic xanthogranuloma), (fig. 8) deposits of fibrin (rheumatoid nodules) or altered eosinophils (Wells syndrome and Churg-Strauss syndrome).
4. **Suppurative granuloma** (fig. 9, 10) contains in addition to histiocytes, numerous neutrophils and, possible, a

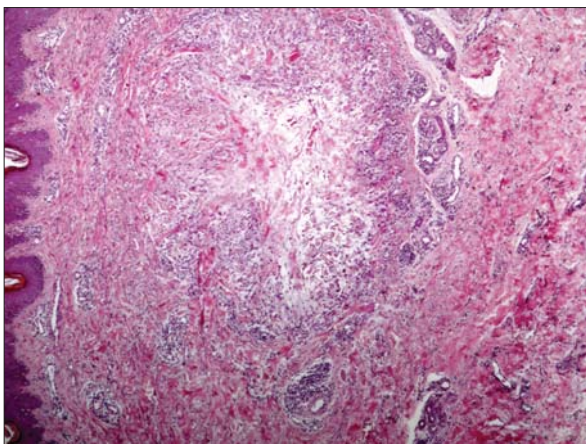


Fig. 4. Granulom în palisadă -fibre de colagen îngroșate și degenerate (HEX40). Palisading granuloma -degenerated collagen fibers (HEX40).

Fig. 4. Granuloma in the palisade-thick collagen fibers and degenerated (HEX40). Granuloma-degenerated collagen Palisading Fibers (HEX40).

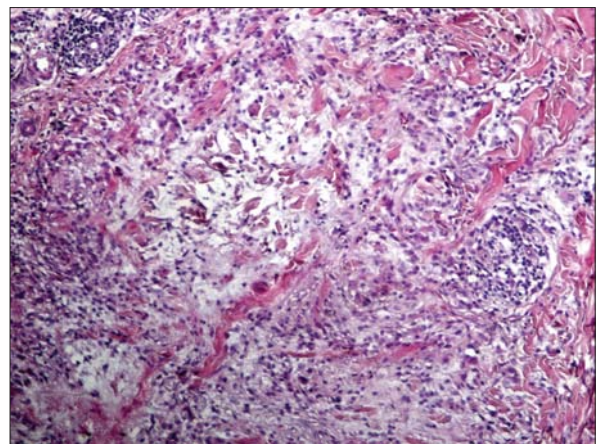


Fig. 5. Granulom în palisadă (HEX100). Palisading granuloma (HEX100).

Fig. 5. Granuloma in the palisade (HEX100). Palisading granuloma (HEX100).

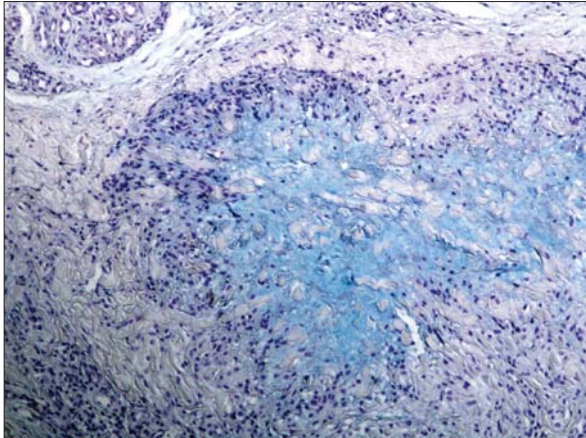


Fig. 6. Granulom inelar -depozite centrale de mucină cu histiocite dispuse în palisadă în periferie (AAx100). Granuloma annulare - central deposits of mucin (AAx100).
 Fig. 6. Granuloma annular-central mucin deposits with histiocyte arranged in the peripheral palisade (AAx100). Annular granuloma-central deposits of mucin (AAx100).

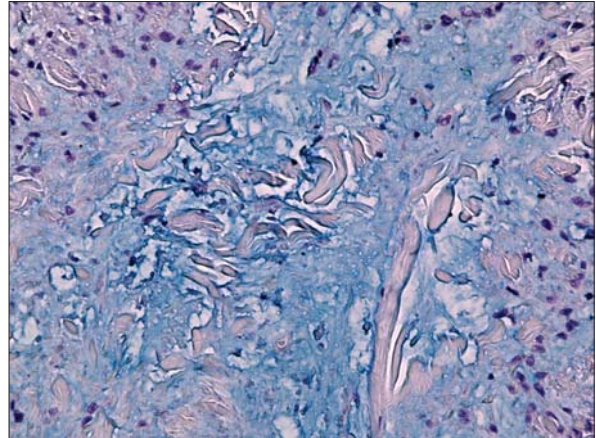


Fig. 7. Granulom inelar -depozite de mucină (AAx200). Granuloma annulare -deposits of mucin (AAx200).
 Fig. 7. Granuloma annular-mucin deposits (AAx200). Annular granuloma-deposits of mucin (AAx200).

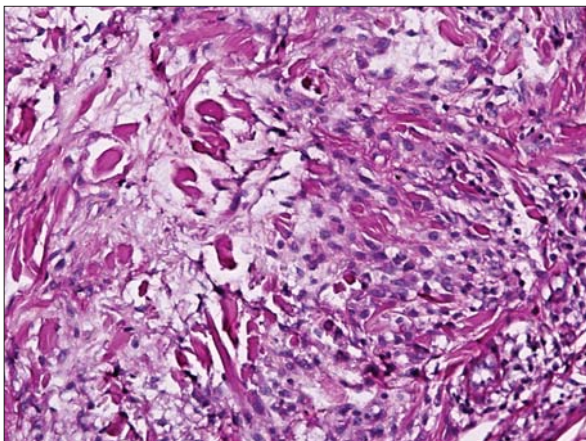


Fig. 8. Granulom în palisadă -fibre de collagen îngroșate și fragmentate (PASx200). Palisading granulomma -thickened and altered collagen fibers (PASx200).

Fig. 8. Granuloma in the palisade-thickened and fragmented collagen fibers (PASx200). Palisading granulomma-thickened and altered collagen Fibers (PASx200).

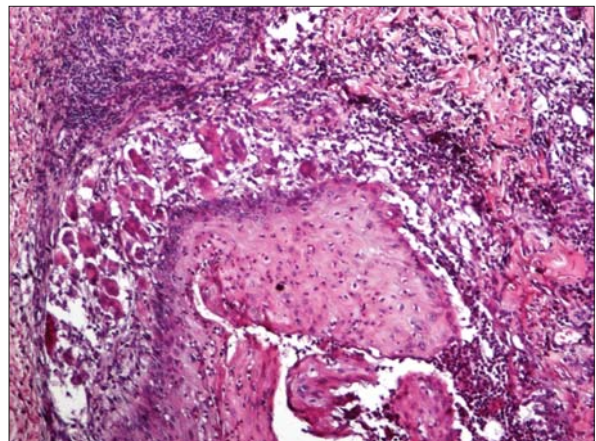


Fig. 9. Granulom supurativ (HEx100). Suppurative granuloma (HEx100).

Fig. 9. Suppurative granuloma (HEx100). Suppurative granuloma (HEx100).

Cele mai frecvente situații în care apar reacții granulomatoase supurative cutanate sunt datorate agenților infecțioși (micoze profunde, boala ghearelor de pisică, etc) și corpurilor străini (cel mai adesea conținutul unui chist rupt). (9)

5. **Granulomul de corp străin** (fig. 11, 12, 13) apare ca reacție la materiale exogene

central necrosis. The two most common causes of suppurative granulomatous reaction in the skin are infectious agents (deep fungi, cat scratch disease, etc) and foreign body (most commonly the contents of a ruptured cyst).(9)

5. **Foreign body granuloma** (fig. 11, 12, 13) is developed as a reaction to exogenous

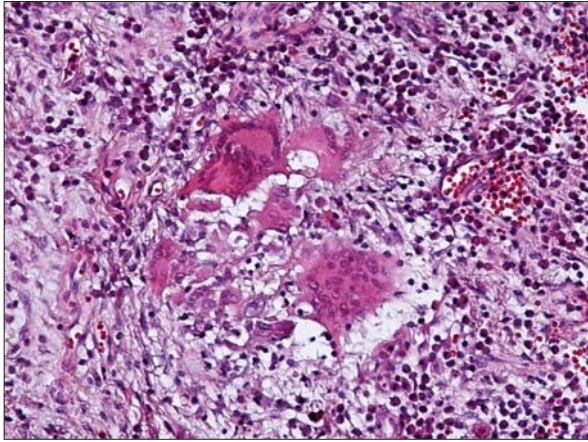


Fig. 10. Granulom supurativ (HEx200). Suppurative granuloma (HEx200).

Fig. 10. Granulom suppurative (HEx200). Suppurative granuloma (HEx200).

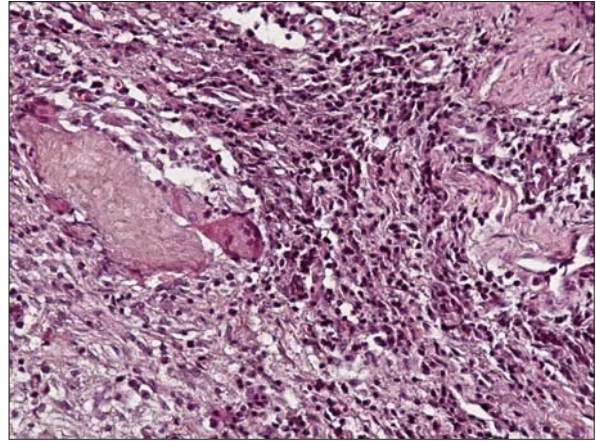


Fig. 11. Reacție de corp străin în jurul unor fragmente de keratină de la nivelul tije foliculului pilos (HEx200). Foreign body reaction around fragments of keratin from a hair follicle (HEx200).

Fig. 11. Foreign body reaction around the fragments of keratin from hair follicle stem (HEx200). Foreign body reaction around fragments of keratin from the hair follicle (HEx200).

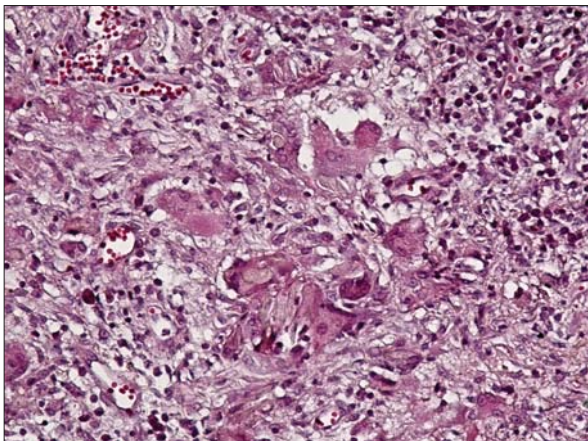


Fig. 12. Reacție de corp străin -celule gigante multinucleate cu resturi de keratină intracitoplasmatică (HEx200). Foreign body reaction - multinucleated giant cells with intracytoplasmic fragments of keratin (HEx200).

Fig. 12. Foreign-body reaction with multinucleated giant cells and intracytoplasmic keratin debris (HEx200). Foreign-body reaction with multinucleated giant cells intracytoplasmic fragments of keratin (HEx200).

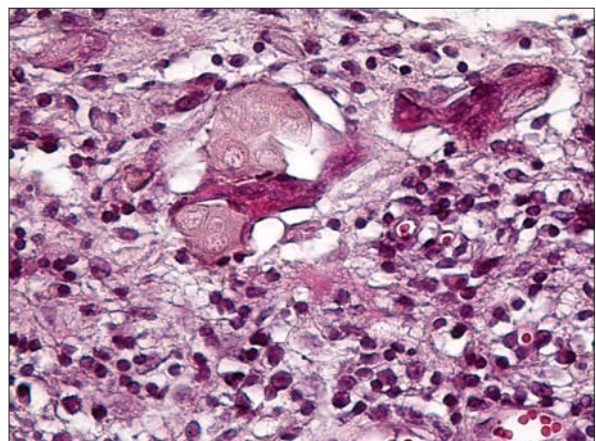


Fig. 13. Celule gigante de corp străin cu resturi de keratină intracitoplasmatică (HEx400). Multinucleated giant cells with intracytoplasmic fragments of keratin (HEx400).

Fig. 13. Foreign body giant cells with intracytoplasmic keratin debris (HEx400). Multinucleated giant cells with intracytoplasmic fragments of keratin (HEx400).

(așchii, materiale de sutură, siliciu, sticlă) sau materiale endogene (urați, calciu, keratină, păr). Din punct de vedere histopatologic poate avea aspect de granulom epidelioid, în palisadă sau supurativ.

material (splinters, sutures, mouthparts of a tick) and to endogenous material (hair, keratin, calcium, etc). It must be noted that foreign bodies can induce any type of granuloma formation, i.e. sarcoidal, tuberculoid, palisading and suppurative.

Table 1. Clasificarea afecțiunilor granulomatoase

Granuloame epitelioid	Granuloame tuberculoide	Granuloame în palisadă		Granuloame supurative	Granuloame de corp străin
- sarcoidoză - reacții de corp străin (tatuaje, siliciu, etc)	- TBC - infecții cu mycobacterii atipice - lepră - sifilis terțiar - rozacee granulomatoasă - boala Crohn cutanată - cheilita granulomatoasă - leishmania	Granuloame "albastre" - mucină: granulom inelar - neutrofile: granulomatoza Wegener	Granuloame "roșii" - collagen hialinizat: • necrobioza lipoidică - depozite de fibrină: • nodul reumatoid - eozinofile de generate: • sindrom Well's • sindrom Churg-Strauss	- infecții - chiste foliculare rupte - corpi exogeni - corpi endogeni	- materiale exogene (așchii, materiale de sutură, siliciu, sticlă) - materiale endogene (urați, calciu, keratină, păr).

Table 1. Classification of granulomatous diseases

Epithelioid granuloma	Tuberculoid granuloma	Palisading granuloma		Suppurative granuloma	Foreign body granuloma
- sarcoidosis - foreign body reactions (tattoo, sillicca, etc)	- tuberculosis - infections with atypical mycobacteria - leprosy - tertiary sifilis - granulomatous rozacea - cutaneous Crohn disease - granulomatous cheilitis - leishmania	"Blue" granulomas: - mucin: granuloma annulare - neutrophils: Wegener granulomatosis	"Red" granulomas: - degenerated collagen • necrobiosis lipoidică - deposits of fibrin • rheumatoid nodule - altered eosinophils • Well's syndromE • Churg-Strauss syndrome	- infections - ruptured infundibular cysts - foreign bodies	- exogenous materials (splinters, sutures, etc) - endogenous materials (hair follicles, keratin).

În ultima perioadă, date din literatură fac referire din ce în ce mai frecvent la un tip particular de granulom de corp străin, și anume granulomul apărut secundar injectării unei substanțe de tip „filler”. Utilizarea acestor „fillere” a crescut semnificativ în ultimul deceniu, crescând și incidența complicațiilor asociate utilizării acestei proceduri dermato-cosmetice. O trăsătură caracteristică a acestor reacții patologice este inflamația excesivă care cel mai adesea este granulomatoasă, dar poate fi și supurativă sau

Lately, there are more and more reports in the literature about a special type of foreign body granuloma, namely, the granuloma secondary to injection of a dermal filler agent. Along with the significant increased of using of dermal fillers, the number of complications associated to this technique has increased as well. A characteristic feature of these pathological reactions is the heavy inflammation which often it is a granulomatous one. There are cases when the type of the inflammatory infiltrate helps

limfo-plasmocitară. Există situații în care tipul infiltratului inflamator ajută la identificarea compoziției agentului cosmetic utilizat. Înțelegerea caracteristicilor histopatologice ale fillerelor este importantă pentru stabilirea unui diagnostic corect și pentru adoptarea unei conduite terapeutice corespunzătoare.

Intrat în redacție: 1.02.2011

identifying the type of the used cosmetic agent. Understanding of the histopathological features of the fillers used is important for a correct diagnosis, as well as for a correct therapeutic strategy. (10)

Received: 1.02.2011

Bibliografie/Bibliography

1. Lever W.F., Schamburg-Lever G. Histopathology of the Skin 6th Edition. J.B. Lippincott Company, p 51-53;
2. Lu K.Q. Granulomatosis in Clinical and Basic Immunodermatology by Gaspari A.A, Tyring S.K; Springer-Verlag London 2008, p 645-659;
3. Simmons J.R. Granulomas in Dermatopathology by Sanchez R.L, Raimer SS; *Landes Bioscience* 2001, p 110-124;
4. Callen J.P. The presence of foreign bodies does not exclude the diagnosis of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; p 137-485;
5. Ferrara G., Cannone M., Scalvenzi M., et al. Facial granulomatous diseases. A study of four cases tested for the presence of Mycobacterium tuberculosis DNA using nested polymerase chain reaction. *Am J Dermatopathol* 2001; p 23-28;
6. Levine T.S., Price A.B., Boyle S., Webster ADB. Cutaneous sarcoid-like granulomas in primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol* 1994; p 130-118;
7. Scarabello A., Leinweber B., Ardigo M., et al. Cutaneous lymphomas with prominent granulomatous reaction: a potential pitfall in the histopathologic diagnosis of cutaneous T and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2002; p 1226-1259;
8. Wendling J., Descamps V., Grossin M., et al. Sarcoidosis during combined interferon alpha and ribavirin therapy in two patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002; p 138-546;
9. Stander S., Boer A., Ackerman B. Rudiments: Granulomatous inflammation and granuloma: definitions and a critique of them. *Dermatopat: Practical & Conceptual* Oct-Dec 2003;
10. Mercer S.E., Kleinerman R., Goldenberg G., et al. Histopathologic identification of dermal filler agents. *J Drugs in Dermatol* 2010; p 1072-78.

Adresă de corespondență:
Correspondence adress:

Dr. Olguța Anca Orzan
E-mail: olguta@gmail.com