

# Granulomas cutáneos en inmunodeficiencia común y variable

## Cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency

Mariela Delgado Miranda<sup>1</sup>, Juliana Martínez del Sel<sup>2</sup>, Alberto Devès<sup>3</sup>, Miguel Allevato<sup>4</sup>, Hugo Cabrera<sup>5</sup>

### Resumen

La inmunodeficiencia común y variable (ICV) es una inmunodeficiencia primaria con expresión inmunofenotípica heterogénea y de etiología desconocida. Esta patología comprende un amplio grupo de desórdenes, entre los que se destacan disminución en los niveles de inmunoglobulinas G (IgG) y A (IgA), con niveles fluctuantes de inmunoglobulina M (IgM), y recuento variable de linfocitos B (LB). Entre las complicaciones inflamatorias a largo plazo se describe la presencia de granulomas no caseosos estériles en pulmones, bazo, hígado y piel. Se presenta una paciente de 56 años con ICV y granulomas cutáneos y esplénicos (Dermatol Argent 2010;16(2):139-142).

**Palabras clave:** granulomas cutáneos, granulomas esplénicos, inmunodeficiencia común y variable, inmunodeficiencia.

### Abstract

The common variable immunodeficiency (CVI) is a primary immune deficit. It has a diverse immunophenotypic expression and its aetiology is unknown. This pathology involves numerous disorders in which the low levels of immunoglobulins G (IgG) and A (IgA) along with fluctuating levels of IgM and lymphocytes B are the main characteristics. The long term inflammatory complications usually described are non caseous sterile granulomas in lungs, spleen, liver and skin. We present a 56 year old female patient with CVI with cutaneous and splenic granulomas (Dermatol Argent 2010;16(2):139-142).

**Key words:** cutaneous granulomas, splenic granulomas, common variable immunodeficiency, immunodeficiency.

### ABREVIATURAS

HBV: virus de hepatitis B
HCV: virus de hepatitis C
HIV: virus de inmunodeficiencia humana
ICV: inmunodeficiencia común y variable
IgG: inmunoglobulina G
IgA: inmunoglobulina A
IgM: inmunoglobulina M
IV: intravenoso/a
PAMO: punción aspiración de médula ósea
PPD: prueba de tuberculina (2UT)
TAC: tomografía axial computada
VO: vía oral

**Fecha de recepción:** 29/12/2008 | **Fecha de aprobación:** 5/2/2009

1. Ex médica becaria.
2. Médica de planta.
3. Jefe de División Patología Clínica.
4. Jefe de División.
5. Profesor Titular Consulto UBA.

Hospital de Clínicas "José de San Martín". Cátedra y División Dermatología. CABA, Rep. Argentina.

### Correspondencia

Dra. Juliana Martínez del Sel: Paraguay 2629 8º 26, CABA, Rep. Argentina.  
Tel: 15-4-491-7259 | judelsel@yahoo.es

### Caso clínico

Mujer de 56 años que consulta por lesiones en cara y miembros inferiores de aparición progresiva, asintomáticas, de 2 meses de evolución.

#### Antecedentes personales:

- Linfoma no Hodgkin, tratado con quimioterapia y radioterapia, en 1982.
- ICV diagnosticada en 1998, en tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en forma mensual.

**Foto 1.** Múltiples lesiones papulosas eritematosas infiltradas en cara, a predominio de región centrofacial, con compromiso de semimucosa labial.

**Foto 2.** Lesiones papulosas eritematosas infiltradas.

**Examen físico dermatológico:** múltiples lesiones de aspecto papuloso, eritematosas, de aproximadamente 3-5 mm de diámetro, infiltradas, asintomáticas, que comprometen cara y extremidades inferiores (**Fotos 1, 2 y 3**).

**Examen físico general:** esplenomegalia; no se palpan adenopatías.

**Estudio histopatológico:**

- a. Cara: epidermis con capa córnea hiperqueratósica y leve elongación de crestas interpapilares; dermis reticular con esbozos de granuloma con abundantes linfocitos (**Foto 4a**).
- b. Muslo: epidermis con capa córnea hiperqueratósica y leve elongación de crestas interpapilares; dermis reticular con esbozos de granuloma con abundantes linfocitos que rodean área de necrosis; no se observan células atípicas.

**Inmunohistoquímica:** Infiltrado linfoide predominantemente CD3+ con escasas células CD20+, CD30- (**Foto 4b**); no se hallan microorganismos con técnica de PAS.

**Diagnóstico histológico:** inflamación necrotizante dérmica con esbozos de reacción granulomatosa.

**Cultivos microbiológicos** para gérmenes comunes, hongos y micobacterias: negativos.

**Exámenes complementarios:** hemograma: pancitopenia (secundaria a hiperesplenismo); proteinograma electroforético: hipogammaglobulinemia; dosaje de enzima convertidora de angiotensina: dentro de parámetros normales; serología para HIV, HBV y HCV: negativos; PPD: negativa; PAMO: hiperplasia linfoide sin infiltración neoplásica; TAC de tórax y abdomen: patrón intersticial bilateral, esplenomegalia con imágenes subcapsulares inespecíficas interpretadas como granulomas.

**Tratamiento:** meprednisona 40 mg/día VO + minociclina 100 mg/día VO.

**Evolución y seguimiento:** a los 6 meses de tratamiento se constata resolución completa de la dermatosis en miembros inferiores, observándose máculas hiperpigmentadas residuales. En cara persisten algunas lesiones, menos infiltradas. El compromiso esplénico muestra franca disminución. La paciente continúa por su ICV con inmunoglobulinas IV en forma mensual.

## Comentarios

Las inmunodeficiencias son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. La característica común a todas ellas es la susceptibilidad aumentada a las infecciones.



Foto 3. Mismas lesiones en muslos.

Se las puede clasificar en dos grandes grupos:

- Congénitas o primarias: obedecen a una alteración genética, ya sea hereditaria o por mutaciones *de novo*.
- Secundarias o adquiridas: se presentan como consecuencia de otra situación clínica, como desnutrición proteico-energética o infecciones, entre ellas por HIV.

A veces una inmunodeficiencia primaria ocasiona una inmunodeficiencia secundaria, lo que dificulta el diagnóstico adecuado.

Las inmunodeficiencias primarias se subclasifican, a su vez, en siete grupos. La ICV se encuentra en el grupo 2: deficiencia predominantemente de anticuerpos. Su característica más importante es la presencia de hipogammaglobulinemia a expensas principalmente de IgG.<sup>1-3</sup> Aproximadamente 1 de cada 25.000 individuos de raza caucásica padece esta enfermedad, que afecta por igual a hombres y a mujeres.

Aunque no se conoce con certeza su etiología, se cree que estos errores de la respuesta inmune están asociados con defectos genéticos del sistema mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6.<sup>1</sup> La alteración fenotípica que caracteriza a todos los enfermos con ICV es el fallo en el proceso de diferenciación de las células B y, en consecuencia, una secreción anormalmente baja de inmunoglobulinas. Cerca del 50% presenta también alteración tanto en los linfocitos T como en la presentación antigénica por parte de los monocitos y células dendríticas, lo que da lugar a una respuesta deficiente a los antígenos.<sup>4-6</sup>

Las manifestaciones clínicas principales son infecciones respiratorias y gastrointestinales repetitivas. Esto puede conducir al desarrollo de bronquiectasias y síndrome de malabsorción. Algunos pacientes presentan, además, lesiones granulomatosas y/o enfermedades autoinmunes.<sup>7</sup> La incidencia de neoplasias en pacientes con ICV es alta, principalmente de estirpe linfoide (linfoma no Hodgkin) y de tubo digestivo.<sup>7,8</sup>

Las lesiones granulomatosas cutáneas reactivas se relacionan mayoritariamente con algunos grupos de inmunodeficiencias primarias. Constituyen una manifestación peculiar de la ICV. Pueden localizarse en distintos órganos, como pulmón, ganglios linfáticos, tubo digestivo y piel. Hasta el 20% de los pacientes presentan granulomas en bazo. La infiltración de hígado

puede ser causa de hipertensión portal y progresar a cirrosis hepática. Por lo general, los granulomas resuelven con el tratamiento de la enfermedad subyacente. En nuestra paciente, las lesiones se localizaban en piel, con afectación de cara y miembros inferiores, y en bazo.

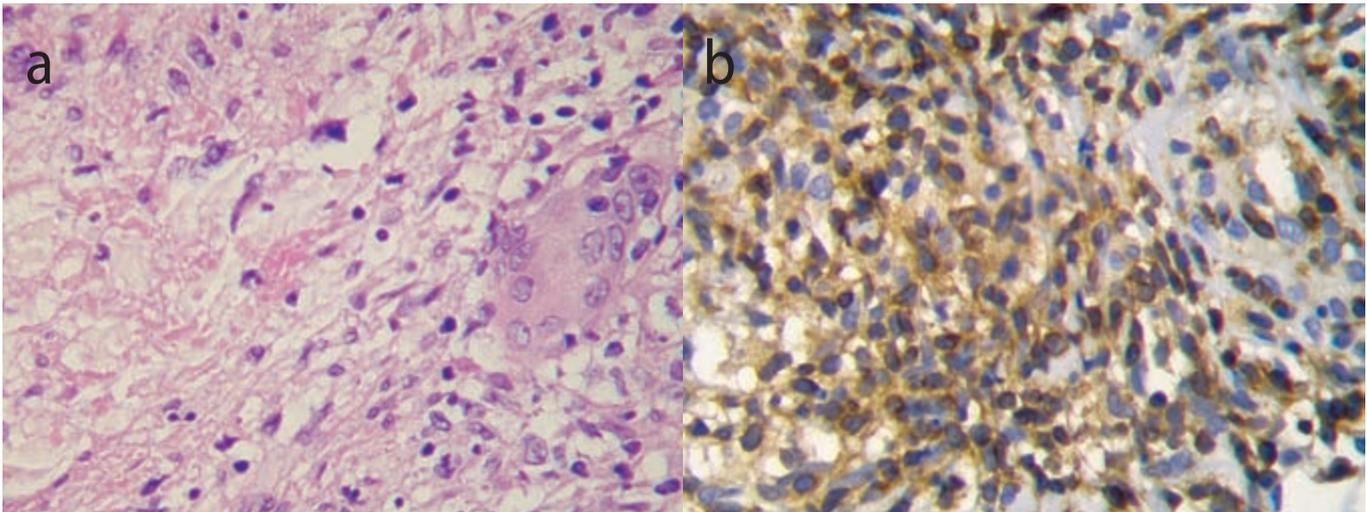
Tras la exclusión de otras causas de las lesiones granulomatosas (principalmente infecciones y sarcoidosis) y conociendo la implicancia que tienen diferentes citoquinas en la activación e inhibición de los granulomas, se ha propuesto que estos podrían formarse por el desequilibrio inmunológico de base y constituir una manifestación más de la enfermedad. Los linfocitos de pacientes con ICV presentan *in vitro* un déficit de interleuquina 4 y de interferón gamma. Estas citoquinas, al igual que la prostaglandina E2 y la dexametasona, inhiben la formación de granulomas,<sup>7</sup> con lo cual en estos pacientes se vería facilitado el desarrollo de tales lesiones.

La aparición de lesiones cutáneas en pacientes con una inmunodeficiencia primaria obliga a seguir un algoritmo diagnóstico, en el que el estudio tanto histológico como microbiológico de la lesión es obligatorio.<sup>7</sup> Ante el hallazgo de lesiones granulomatosas, y tras descartar su origen infeccioso (principalmente por bacterias, micobacterias y hongos), debe considerarse la posibilidad de una sarcoidosis asociada, que se excluirá mediante pruebas analíticas y de imágenes. En algunas ocasiones será la evolución clínica la que permitirá diagnosticar o descartar la asociación con sarcoidosis.

En el caso de nuestra paciente seguimos las pautas del protocolo, llegando por exclusión y por correlación clínico-patológica al diagnóstico final.

El tratamiento debe ir dirigido al problema inmunitario específico de base. En el caso de la ICV se utilizan inmunoglobulinas IV en forma mensual o quincenal, a razón de 200 a 400 mg/kg. Únicamente en aquellos casos en que las lesiones cutáneas evolucionan tórpidamente o ante la presencia o coexistencia con granulomas en otros órganos se plantea la utilización de corticoides tópicos, intralesionales o, incluso, sistémicos (prednisona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día VO.<sup>7</sup>

También se ha descrito el uso de otros inmunomoduladores como la interleuquina 2, la ciclosporina A y algunos de los agentes biológicos,<sup>7,8</sup> y la minociclina, por su acción antigranulomatosa.<sup>9</sup> En nuestra paciente se decidió realizar tratamiento con meprednisona VO + minociclina VO debido a la coexistencia de granulomas cutáneos y esplénicos. A los 6 meses de iniciado este esquema, se constató resolución completa de las lesiones en miembros inferiores, ob-



**Foto 4. a.** Biopsia de cara. Esbozos de granulomas en dermis reticular (H-E). **b.** Inmunohistoquímica. Infiltrado linfocitario predominantemente CD3+.

servándose máculas residuales hiperpigmentadas y disminución del tamaño de las lesiones de bazo.

## Conclusiones

Las lesiones cutáneas granulomatosas pueden ser un signo temprano de una inmunodeficiencia primaria, como primera manifestación del trastorno inmunológico, o una complicación tardía de la enfermedad. Resulta de fundamental importancia descartar otras causas de granulomas, entre ellas la asociación con sarcoidosis y principalmente las infecciones, dado que se trata de pacientes inmunocomprometidos.

Presentamos este caso por tratarse de una entidad infrecuente, como aporte a la bibliografía nacional, dado que no hemos encontrado publicaciones de ICV y granulomas cutáneos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los doctores Lucila Donatti, Carla Minaudo y Ariel Sehtman.

## Referencias

1. Serra H, Vettorazzi L. Inmunodeficiencia común y variable. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2004;38:60-75.
2. Ortega Martos L, López Medina JA, Peña Ortega JA. Diagnóstico clínico de las inmunodeficiencias primarias. *Vox Paediatrica* 2000;8(2):30-34.
3. Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica: Inmunodeficiencias primarias: informe del Registro Argentino. *Arch Argent Pediatr* 2001;99:263-268.
4. Iglesias J. Inmunodeficiencia variable común. Revisión. *Allergol Immunopathol* 2001;29:113-115.
5. Mitra A, Pollock B. Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol* 2005;153:194-199.
6. Mollet J, García Patos V, Castells A. Granulomas cutáneos sarcoideos asociados a inmunodeficiencias primarias. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91 (Supl. 2):s96.
7. Mollet J, García Patos V. Granulomas cutáneos reactivos e inmunodeficiencias primarias. *Piel* 2000;15:267-271.
8. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, et al. Common Variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372:489-502.
9. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:69-83.

## Estimados/as colegas:

Estamos aunando esfuerzos para indexar *Dermatología Argentina* en Medline. Uno de los puntos que se evalúan es el factor de impacto de la publicación, que está directamente relacionado con la citación del material publicado en diferentes revistas científicas. Tomando como referencia una estrategia diseñada por nuestros colegas españoles, les sugerimos que cuando remitan artículos para publicación a revistas dermatológicas internacionales, traten de incluir citas de *Dermatología Argentina*. Es muy probable que encuentren algún trabajo reciente de autores argentinos al respecto en *Dermatología Argentina* que les sirva como referencia. Recuerden, además, que desde el punto de vista de la evaluación sólo serán válidos los artículos de los últimos años. Pueden emplear la página web [www.dermatolarg.org.ar](http://www.dermatolarg.org.ar) para buscarlos. Muchas gracias.