

Estudio clínico y patológico de las reacciones cutáneas crónicas por picadura de espina de erizo de mar (*Paracentrotus lividus*, Lamarck)

J. Carlos de la Torre Fraga

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.

Resumen.—*Introducción:* las manifestaciones patológicas causadas por los erizos de mar han sido clasificadas en reacciones inmediatas y tardías. Las reacciones tardías se corresponden con lesiones cutáneas comúnmente denominadas «granulomas por erizo de mar» (GEM). Estos granulomas, de patogenia no totalmente aclarada, aparecen meses después de la picadura con la espina y han sido calificados como granulomas alérgicos de cuerpo extraño con morfología predominante sarcoidea.

Material y métodos: se realizó un estudio clínico y patológico descriptivo sobre 50 biopsias procedentes de 35 pacientes con lesiones diagnosticadas de GEM, producidas por picadura de espina de erizo *Paracentrotus lividus*. Se procedió al estudio de las muestras para detección e identificación de partículas de material extraño y se investigó la presencia de ADN de micobacterias en tejido de biopsias mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con amplificación de un fragmento que codifica para el gen 16S rARN y subsiguiente análisis de restricción enzimática que permite la identificación a nivel de especie.

Resultados: el GEM resultó más frecuente en varones con una edad media de 35 años y un tiempo de evolución medio de 7,5 meses. La presentación clínica más habitual, observada en un 80% de los casos, fue la denominada forma nodular, con predominio de localización en dorso de manos. Se identificaron distintos patrones histológicos. En un 70% predominaba un patrón granulomatoso, más frecuentemente de tipo cuerpo extraño y sarcoideo. Se identificó la presencia de un patrón de tipo granuloma necrobiótico. Un 50% de las biopsias mostraron características de umbilicación y/o perforación. Se identificaron partículas de material extraño en ocho biopsias (16%). En siete pacientes (21%) se detectó ADN de micobacterias con patrón específico de *M. marinum* en tres casos.

Conclusiones: este estudio nos ha permitido tipificar las manifestaciones clínicas del GEM por picadura de espinas de *P. lividus*. Histológicamente estas lesiones muestran un espectro de manifestaciones, algunas de las cuales no han sido descritas previamente en la literatura. En algunos casos se ha identificado mediante PCR la presencia de ADN de micobacterias. Nuestros hallazgos permiten sugerir que diversos mecanismos patogénicos pueden estar implicados en el GEM.

Palabras clave: granuloma por erizo de mar, granuloma por equinodermos, *Mycobacterium marinum*, *Paracentrotus lividus*.

de la Torre Fraga JC. Estudio clínico y patológico de las reacciones cutáneas crónicas por picadura de espina de erizo de mar (*Paracentrotus lividus*, Lamarck). *Actas Dermosifilogr* 2002;93(1):11-21.

CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF CHRONIC CUTANEOUS REACTIONS CAUSED BY PUNCTURE WOUND WITH SEA-URCHIN SPINES (*PARACENTROTUS LIVIDUS*, LAMARCK)

Abstract.—*Introduction:* The pathologic manifestations caused by sea-urchin have been classified as immediated and delayed reactions. Delayed reactions are cutaneous lesions commonly designated as «sea-urchin granulomas» (SUG). These granulomas of uncertain pathogenesis develop several months after an injury with the spines of the sea-urchin and have been classified as allergic foreign-body granulomas with sarcoid morphology.

Material and methods: We studied the clinical and pathologic features of 50 biopsies obtained from 35 patients diagnosed of SUG, caused by injuries with the spines of the sea-urchin *Paracentrotus lividus*. We searched the presence of foreign-body material and investigated the presence of mycobacterial DNA in biopsy specimens by PCR amplification of a DNA fragment encoding 16S rRNA gene and subsequent restriction enzyme analysis enabling identification to the species level.

Results: SUG was more frequent in male patients with a median age of 35 years and a median duration of the disease of 7.5 months. The most common clinical presentation, observed in 80% of our cases, was the nodular type affecting the dorsum of hands. We identified several histopathologic patterns. In 70% a granulomatous pattern was predominant, frequently of foreign-body and sarcoidal type. We also identified a necrobiotic granulomatous pattern. 50% of our biopsies showed features of umbilication and/or perforation. We identified foreign-body material in eight biopsies (16%). In seven patients (21%) mycobacterial DNA was detected with an enzyme restriction pattern specific of *Mycobacterium marinum* in three cases.

Conclusions: The present study allowed us to disclose the clinical manifestations of SUG due to injuries with *P. lividus* spines. Histologically these lesions showed a spectrum of changes, some of them not previously described in the literature. In some cases we demonstrated presence of mycobacterial DNA. Our findings allowed us to suggest that different pathogenic mechanisms may be implicated in the development of SUG.

Key words: Sea-urchin granuloma, echinoderm granuloma, *Mycobacterium marinum*, *Paracentrotus lividus*.

Correspondencia:

Carlos de la Torre. Plaza América, 3, 5.º D. 36211 Vigo.

Aceptado el 2 de julio de 2001.

Este trabajo obtuvo el accésit del Premio Glaxo-SmithKline 2001 para tesis doctorales.

INTRODUCCIÓN

Los erizos de mar son equinodermos, invertebrados marinos, pertenecientes a la clase *Echinoidea*, caracte-

rizados por un esqueleto calcáreo de placas suturadas que forman una caja sólida, la testa, sobre la cual se articulan las espinas y los pedicelarios^{1, 2}.

Los erizos de mar pueden producir lesiones en el ser humano, tanto con sus espinas como con los pedicelarios. Las espinas por su forma y composición pueden en algunas especies penetrar la piel con facilidad y fragmentarse en el interior de la misma, pudiendo además en otras inyectar sustancias venenosas o irritantes. Los pedicelarios en algunas especies pueden asimismo tener un tamaño que posibilite la producción de lesiones e inyección de sustancias venenosas³⁻¹¹.

Las reacciones producidas han sido clasificadas en reacciones de tipo inmediato y reacciones de tipo tardío, y van desde simples lesiones mecánicas que siguen al pinchazo hasta cuadros tóxicos sistémicos^{5, 12, 13}. Las lesiones más características corresponden a lesiones cutáneas crónicas de morbilidad variable denominadas como granulomas por erizo de mar (GEM)^{4, 14-23}. La patología producida es, por tanto, muy variada y depende del tipo de erizo causante y del mecanismo de producción de las lesiones. Para su correcta evaluación los estudios sobre esta patología deberían hacer referencia tanto al tipo de lesiones como al erizo causante y su mecanismo de producción. Lessios²¹ ha propuesto que la patología se clasifique en la ocasionada por erizos venenosos y la causada por erizos capaces únicamente de infligir lesiones mecánicas.

Las lesiones de tipo tardío, de tipo GEM, ha sido a su vez clasificadas según su morfología clínica en lesiones de tipo nodular y lesiones de tipo difuso^{5, 13, 15, 24}. Estas lesiones ocurren meses después de la picadura y son consideradas como granulomas de cuerpo extraño de tipo alérgico^{6, 8, 9, 14, 24-26}.

Reacciones de tipo inmediato

Son aquellas que siguen directamente al traumatismo de la picadura con las espinas o los pedicelarios:

- Dolor o quemazón, localizado en el área de punción, con frecuencia muy intenso y desproporcionado con la magnitud del traumatismo producido, y tan llamativo que para algunos autores puede tener valor diagnóstico en la anamnesis. Puede durar desde minutos hasta días y en ocasiones se acompaña de dolor muscular localizado, entumecimiento o parestesias. La herida puede sangrar profusamente y acompañarse de un halo de eritema y edema. El orificio de penetración ocasionalmente queda tatuado con pigmentos de la espina. Las picaduras con espinas de miembros de géneros *Areosoma* y *Ashtenosoma* que poseen la punta de las espinas aborales encerradas en un saco venenoso pueden ser extremadamente dolorosas, así como las producidas por el *Diadema antillarum*^{6, 7, 9, 10, 15, 19, 27-30}.

- Infección secundaria con supuración, en general más relacionada con el ambiente bacteriano de las aguas que con la flora bacteriana presente en los erizos^{7, 8, 31-35}.
- Eritema exudativo multiforme. Referido por Haddad y relacionado con picadura por espina de *Arbacia lixula* (ouríço-do-mar preto) en aguas del litoral brasileño³⁶.
- Reacciones sistémicas. Infrecuentes y ocasionadas por el contacto o heridas causadas por especies venenosas^{3, 6-11, 21, 37, 38}. Se han relacionado con la intensidad y número de las picaduras³⁹, aunque son más frecuentes en las lesiones causadas por los pedicelarios de algunas especies tropicales. El veneno de *Tripneustes* y *Toxopneustes* parece especialmente potente. Se han descrito cuadros con sintomatología general con náuseas, síncope, parestesias, ataxia, dificultad respiratoria aguda, etc. Las toxinas pueden ser neurotrópicas y se han descrito casos de parálisis de nervios faciales que persistieron hasta horas, así como cuadros de tipo meningoencefalitis y con sintomatología polineurítica de tipo síndrome de Guillain-Barre^{30, 40}. Ha sido descrita una reacción sistémica con sintomatología neurológica y muscular y erupción cutánea que persistió meses hasta la eliminación de fragmentos de la espina, aunque la relación causa-efecto no pudo ser comprobada⁴¹⁻⁴³. También se ha informado de algún caso de muerte⁴⁴.

Reacciones tardías

Aunque se han descrito reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado con erupciones pruriginosas y eccematosas, éstas son infrecuentes^{8, 45-48}, siendo los granulomas las reacciones tardías habituales, que se manifiestan tras un período de latencia largo, de 2 a 12 meses. Éstos pueden presentarse como lesiones nodulares localizadas en el área de la herida o un proceso inflamatorio difuso¹³.

Actualmente se cree que los síntomas son producidos por una toxina polipeptídica, termolábil y liberadora de histamina^{10, 49, 50}. Se ha postulado que el epitelio de las espinas pueden secretar venenos y producir sustancias de tipo catecolaminas o mucopolisacáridos^{4, 37}. También se ha relacionado la sintomatología con una quinona²¹ y se ha sugerido que la primina (2-pentil-6 metoxi-1,4 benzoquinona) pueda ser la sustancia causante de la hipersensibilidad⁴⁷.

La primera descripción de granulomas por picadura de espina de erizo de mar fue definida como una reacción tuberculoide⁵¹ y Moynahan y Montgomery⁴ ante el hallazgo de bacterias ácido-alcohol resistentes llegaron a cuestionarse si los granulomas por equinodermos eran una forma de micobacteriosis. Témime²⁴ en un estudio

experimental con inoculación en la piel de la cobaya describió una reacción de tipo cuerpo extraño planteando el diagnóstico diferencial con las tuberculides, la sarcoidosis y los granulomas silicóticos. Posteriormente, Kinmont¹⁵ describió su carácter sarcoideo, aunque descartó la posibilidad de relación con berilio, circonio o sílice, así como la presencia de bacterias o una reacción de tipo Koebner con evolución a sarcoidosis.

Dado que las espinas de los erizos de mar están compuestas fundamentalmente por carbonato cálcico, considerado inmunológicamente inerte, se ha propuesto que los granulomas representarían una reacción inmune a un antígeno desconocido¹⁵. Proteínas producidas por el epitelio de las espinas o sustancias que puedan penetrar con la picadura (toxinas de los pedicelarios o glándulas venenosas, bacterias, arena, fango, algas, etc.) han sido propuestos como posibles agentes, aunque las investigaciones no hayan podido demostrar la presencia de sustancias u organismos capaces de inducir estos granulomas^{20, 52-54}.

El *Paracentrotus lividus* es la especie más abundante y de mayor aprovechamiento en nuestras costas y constituye la especie más frecuentemente involucrada en los casos de lesiones en nuestro medio. Su morfología y su disposición gregaria formando auténticos «campos de erizos» en aguas someras de fondos rocosos propicia heridas con sus espinas, que penetran en la piel desarticulándose con facilidad y fragmentándose. Las espinas no son tan afiladas como en otras especies, lo que requiere cierta presión para penetrar en la piel, y el papel de los pedicelarios debido a su tamaño es poco relevante, como lo es el posible papel de las toxinas que pudieran contener^{15, 20, 25, 29, 55}. A pesar de que las heridas provocadas por espinas de erizo de mar sean un accidente relativamente frecuente, estas lesiones son raras y en la mayoría de los casos banales, siendo la literatura relacionada con este tipo de patología escasa y la aportación bibliográfica española prácticamente inexistente^{9, 27, 38, 55, 56}. En nuestra área geográfica la recolección de erizos con fines alimentarios propicia una mayor incidencia de este tipo de patología⁵⁷.

Con relación a *P. lividus* se han descrito^{9, 20, 24, 27}: heridas punzantes con dolor e inflamación local seguidas de resolución; infecciones microbianas secundarias; reacciones de hipersensibilidad de tipo eccematoso; retención de fragmentos con daño a piel, tejidos blandos osteoarticulares y nervios y quistes de implantación; lesiones crónicas granulomatosas con afectación de la piel o estructuras articulares y linfedema de manos de tipo síndrome de Secrétan^{29, 58}.

Nosotros hemos investigado las lesiones cutáneas crónicas producidas en nuestro medio tras picadura por espinas de *P. lividus*, tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico, sobre un grupo de 35 pacientes y 50 biopsias, fijándonos como objetivos:

- Describir las características clínicas y evolutivas de estas lesiones.
- Establecer los aspectos histológicos de estas lesiones y la posible existencia de un patrón histológico predominante.
- Valorar la existencia de posibles factores patogénicos condicionantes de estos granulomas por picadura de espina de erizo de mar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado las características clínicas de 35 pacientes diagnosticados de granuloma por erizo de mar recogidos en el ámbito del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de Pontevedra entre 1990 y 1999. Los criterios de inclusión fueron rígidos, recogiendo únicamente aquellos casos con claro antecedente de lesión provocada por espina de erizo de mar y más de 2 meses de evolución como criterio de cronicidad. Se excluyeron aquellos casos con patología exclusivamente articular, aquellos con antecedente dudoso de lesión secundaria a picadura por espina de erizo de mar o aquellos en los que no fue realizada toma de biopsia de las lesiones.

La encuesta epidemiológica recogía los datos de edad, sexo, actividad y estación en la que se produjo la lesión. Los datos clínicos recogidos fueron: sintomatología inicial y el tiempo de evolución de las lesiones actuales, así como la morfología, número y localización de las mismas y presencia o ausencia de patología osteoarticular asociada.

El protocolo incluía, en la mayoría de los casos, las exploraciones y determinaciones analíticas tendentes a descartar patología subyacente, fundamentalmente alteraciones inmunológicas, procesos granulomatosos asociados o diátesis sarcoidea^{59, 60}.

En algunos de los casos se realizaron exploraciones radiológicas y con ecografía para tratar de identificar restos de espina o material extraño en lesiones complicadas o que precisaban tratamiento quirúrgico.

Se estudiaron un conjunto de variables histopatológicas, siendo analizadas por tres observadores independientemente. Fundamentalmente se estableció presencia o ausencia de reacción granulomatosa y patrón histológico predominante de reacción inflamatoria. Los patrones de predominio granulomatoso se clasificaron atendiendo a sus características histológicas en los tipos clásicos: granulomas de tipo cuerpo extraño, sarcoideo, tuberculoide, supurativo y necrobiótico; los restantes patrones no granulomatosos se agruparon para su posterior clasificación según el patrón histológico de inflamación predominante. De forma adicional se analizaron otros parámetros histológicos como: inflamación acompañante, presencia y tipo de afectación epidérmica, presencia o ausencia

de necrosis, microabscesos y fibrosis y presencia de material extraño.

Todas la biopsias fueron investigadas para la detección de BAAR con la tinción de Ziehl-Neelsen y de partículas birrefringentes mediante examen con luz polarizada. En algunos de los casos se realizó estudio microbiológico de la muestra.

Se realizó el estudio de las características morfológicas y el análisis elemental de la composición de las espinas de *P. lividus* recogidos en nuestras costas, y se investigó el material extraño identificable en las biopsias mediante microscopio de barrido y un sistema de microanálisis por dispersión de energías de rayos X (EDAX)⁶¹⁻⁶³.

Adicionalmente sobre 41 biopsias fijadas en formol e incluidas en parafina se investigó la presencia de *Mycobacterium marinum* mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Siguiendo los procedimientos descritos para estas técnicas⁶⁴⁻⁶⁶ se utilizaron cebadores específicos para amplificación de un fragmento de ADN que codifica para el gen 16S rARN de las micobacterias y su posterior análisis de restricción mediante las enzimas *Apa* I y *Ban* I, que proporcionan patrones específicos para la especie.

Los datos recogidos fueron volcados en un programa informático de análisis estadístico (SPSS v6.01, SPSS Inc. Chicago III), realizándose el análisis descriptivo. Los estudios de asociación de varios caracteres se realizaron mediante tablas de contingencia y el estadístico exacto de Fisher. Para la asociación del tiempo de latencia y la presencia de enfermedad granulomatosa se empleó el test para pruebas no paramétricas de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Resultados epidemiológicos

Se estudiaron 35 pacientes (n=35) con edades comprendidas entre los 14 y los 60 años, con una edad media de 35 años. La distribución por sexos fue de 31 del sexo masculino (88,6%) y cuatro del sexo femenino (11,4%).

La distribución de casos en relación a la actividad que propició la picadura fue: 15 casos en actividades de tipo recreativo (42,9%), 11 casos en actividades profesionales relacionadas con el medio marino (31,4%) y 9 casos (25,7%) en actividades directamente relacionadas con la extracción y recolección del erizo de mar. El 75% de los casos relacionados con actividades recreativas se produjo en los meses de verano, mientras que un 85% de los casos de actividad recolectora se produjeron en otoño e invierno.

Respecto al tiempo de evolución, la media fue de 12,02 meses, con una desviación estándar de 11,53 y una mediana de 7,5 meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 60 meses.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Edad
Mínima: 14 años
Máxima: 60 años
Media: 35,03 años
Sexo
Hombres: 31 (88,6%)
Mujeres: 4 (11,4%)
Actividad
Recolección: 9 (25,7%)
Profesional: 11 (31,4%)
Recreativa: 15 (42,9%)
Tiempo de evolución
Mínimo: 2 meses
Máximo: 60 meses
Mediana: 7,5 meses
Número de lesiones
Única: 11 casos (31,4%)
< de 10: 8 casos (22,9%)
11-30: 14 casos (28,6%)
> 30: 2 casos (5,7%)
Morfología lesional
Tipo nodular: 28 casos (80%)
Tipo difuso: 4 casos (11,4%)
Tipo mixto: 3 casos
Localización
Manos: 30/35 (85,7%)
Antebrazos y codos: 9/35 (25,7%)
Pies: 14/35 (40%)
Piernas y rodillas: 17/35 (48,6%)

Resultados clínicos (tabla 1)

En nuestra serie sólo un 45,5% de los casos refirieron síntomas de dolor tras la picadura con duración inferior a 24 horas. La inflamación con o sin supuración de la lesión se observó en un 60% de los pacientes (21 pacientes).

La morfología de las lesiones se ha adaptado de las descripciones previas de la literatura que las divide en lesiones de tipo nodular y de tipo difuso. Las lesiones de tipo nodular se corresponderían en nuestra terminología con lesiones papulosas o papulotuberosas. Este tipo de lesiones fue observado en 28 casos (80%) (fig. 1). Las lesiones de tipo difuso que corresponden a infiltraciones difusas se observaron en cuatro casos (11,4%).

La tendencia al agrupamiento de las lesiones se observó en un 42,8% (15 casos) (fig. 2) y la presencia de tatuaje central en un 20% (7 casos). Un aspecto frecuente fue la presencia de umbilicación central de las lesiones del tipo nodular, identificable en un 68,5%.

En cuanto al número de lesiones la distribución de la frecuencia fue: lesión única, 11 (31,4%); menos



FIG. 1.—Granuloma por erizo de mar. Lesiones del denominado «tipo nodular», con lesiones papulosas y papulotuberosas localizadas en dorso de mano. Nótese la umbilicación central en algunas de las lesiones.

de 10 lesiones, 8 (22,9%); de 11 a 30 lesiones, 14 (28,6%), y con un número superior al de 30 lesiones, 2 pacientes (5,7%) (fig. 3).

Respecto a la localización de las lesiones se observó la siguiente distribución: 30 de los 35 casos (85,7%) presentaban lesiones en las manos, 17 de 35 casos (48,6%) piernas y rodillas, 9 de 35 (25,7%) en antebrazos y codos y 14 de 35 en los pies (40%). En la localización más frecuente, las manos, el 62,9% de los casos mostraban afectación del dorso de las mismas. Localizaciones infrecuentes fueron ungueal en 3 casos (fig. 4) y cuero cabelludo y pared abdominal con 1 caso cada una de ellas.

La afectación articular acompañante fue objetivada en 9 de los 35 pacientes (25,7%). Los resultados analíticos obtenidos, incluyendo determinación de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y exploración con Multitest® (bioMérieux), no mostraron en conjunto valores anormales.

Las exploraciones complementarias realizadas evidenciaron que la ecografía realizada en 12 pacientes



FIG. 2.—Granuloma por erizo de mar. Agrupamiento lesional, en «perdigonada».



FIG. 3.—Granuloma por erizo de mar. Numerosas lesiones en paciente dedicada a la extracción de erizos.

resultó un método de mayor utilidad que la radiografía simple en la detección de fragmentos de la espina dado que fue posible su localización en 9 casos. El cultivo para micobacterias en tejido se realizó en 11 pacientes, siendo negativo en todos los casos.

Resultados histológicos (tablas 2 y 3)

Se realizó sobre 50 biopsias (n=50) procedentes de los 35 pacientes. En primer lugar se valoró la existencia o ausencia de reacción granulomatosa y se clasificaron las diferentes biopsias atendiendo al patrón predominante.

La presencia de granulomas fue identificada en 39 de las biopsias (78%), mientras que la ausencia de los mismos se observó en 11 biopsias (22%). Como patrón predominante, sin embargo, los patrones granulomatosos fueron identificados en un 70% y en un 30% predominaban patrones no granulomatosos. Los patrones más frecuentes fueron el de tipo cuerpo extraño (13 casos, 26%) y el sarcoideo (10 casos, 20%) (fig. 5). Destaca la observación de granulomas de tipo necrobiótico



FIG. 4.—Granuloma por erizo de mar. Lesiones evolucionadas y afectación de lámina ungueal.

TABLA 2. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS. PATRONES DE INFLAMACIÓN

<i>Patrón de inflamación</i>	<i>Número de biopsias (%)</i>
Granuloma tipo cuerpo extraño	13 (26%)
Granuloma tipo sarcoides	10 (20%)
Granuloma tipo necrobiótico	6 (12%)
Granuloma tipo supurativo	4 (8%)
Granuloma tipo tuberculoideo	2 (4%)
Otros patrones	15 (30%)
Dermatitis supurativa	6 (12%)
Dermatitis crónica no específica	6 (12%)
Dermatitis crónica y fibrosis	2 (4%)
Fibrosis	1 (2%)

en empalizada, observada en 6 casos (12%) (fig. 6), mientras que en 2 casos el patrón predominante fue clasificado como tuberculoide y en 5 casos como granuloma supurativo. Entre los patrones no granulomatosos 6 casos mostraron un patrón de tipo dermatitis supurativa, con infiltrados de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos que ocasionalmente se disponían en cúmulos o microabscesos dérmicos (12%) y otros 6 casos (12%) un patrón de dermatitis crónica con infiltrados de tipo mononuclear y distribución preferente perivascular.

La afectación epidérmica fue observada en un 68% de las biopsias, bien como hiperplasia, exocitosis/ espon-

TABLA 3. GRANULOMA POR ERIZO DE MAR. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

<i>Características histológicas</i>	<i>Número de biopsias (%)</i>
Epidermis	
Hiperplasia	33 (66%)
Espangiosis/exocitosis	26 (52%)
Umbilicación	15 (30%)
Perforación	10 (20%)
Profundidad infiltrado	
Dermis superficial	17 (34%)
Dermis profunda	19 (38%)
Tejido subcutáneo	8 (16%)
Fascia	6 (12%)
Necrosis	16 (32%)
Microabscesos	19 (38%)
Fibrosis	
Difusa	19 (38%)
Concéntrica	11 (22%)
Material extraño	
Partículas refráctiles	8 (16%)
Espacios vacuolares	11 (22%)

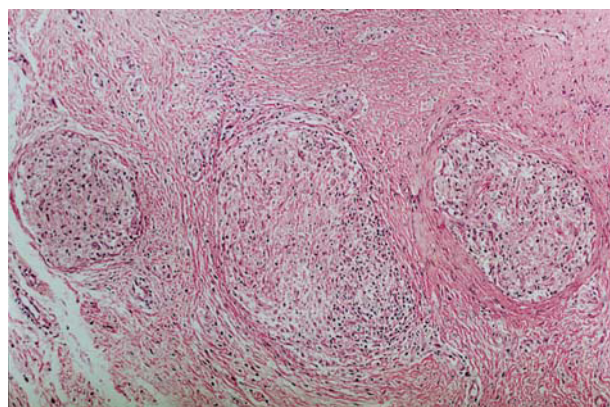


FIG. 5.—Granuloma por erizo de mar. Detalle del patrón sarcoides con granulomas desnudos de células epiteloides y fibrosis (HE 40).

giosis o umbilicación/ perforación. La umbilicación y la perforación se observaron en 15 y 10 casos, respectivamente (30% y 20%).

La profundidad del infiltrado mostró un predominio de lesiones que alcanzaban la dermis profunda (19 casos, 38%), con 8 casos de afectación de hipodermis (16%) o fascia (12%). En 17 casos (34%) los cambios estaban limitados a dermis superficial y media.

Otros hallazgos dérmicos destacables fueron la presencia de necrosis en un 40% de las biopsias, siendo su localización central en los granulomas en 11 casos (22%) y dérmica en 9 casos (18%), y la presencia de microabscesos presente en 19 de las biopsias (38%). La presencia de material extraño, identificable como partículas no polarizables de aspecto cristalino, fue identificada en 8 casos (16%), aunque la presencia de espacios vacuolares vacíos rodeados de células gigantes multinucleadas o una corona de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos se observó en 11 casos (22%) (fig. 7).

Como otros hallazgos de relevancia desde el punto de vista histopatológico cabe señalar la presencia en

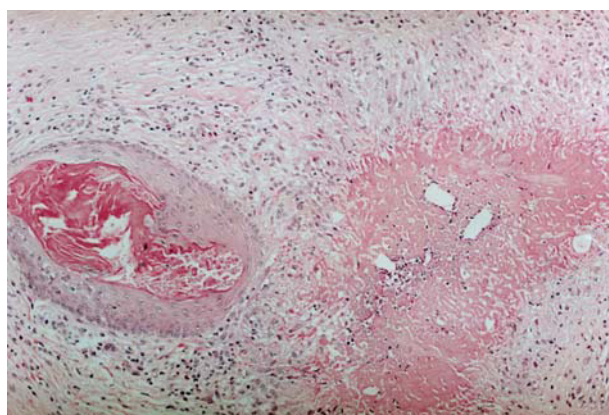


FIG. 6.—Granuloma por erizo de mar. Presencia de necrobiosis con empalizada. Nótese la presencia de microquiste adyacente (HE 40).

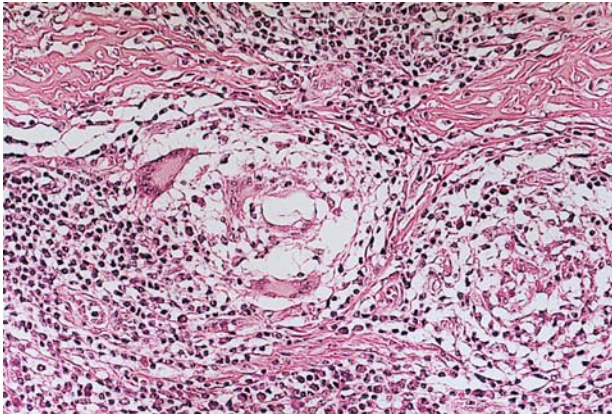


FIG. 7.—Granuloma por erizo de mar. Detalle de presencia de cuerpo extraño con partícula de aspecto cristalino en espacio vacuolar rodeado de células multinucleadas (HE 200).

4 casos de microquistes epidermoides y la presencia de siringometaplasia escamosa en 1 caso.

La cuantificación elemental y el difractograma de fragmentos de espina y de fragmentos identificados en tejido de biopsia fue superponible. El peso% del Si fue de 0,562, con un porcentaje atómico de 0,494. En la composición mineralógica de las espinas se detectó una fase del 96,6% de carbonato cálcico-magnésico (Ca,Mg) CO₃ (carta JCPDS 43-0687).

No se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante técnicas histológicas de tinción de Ziehl-Neelsen. De las 41 biopsias en las que se realizó el estudio mediante PCR, en 8 de ellas, correspondientes a 7 de 33 pacientes (21,2%), se obtuvo la amplificación de un fragmento de 924 bp que codifica para subunidad pequeña del ribosoma de micobacterias, y que en 3 casos correspondían, con patrones de restricción específicos, a *Micobacterium marinum* (fig. 8).

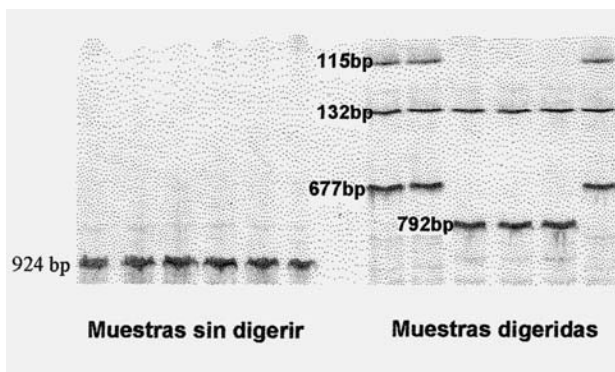


FIG. 8.—Reacción en cadena de la polimerasa. Izquierda: amplificación de un fragmento de 924 bp que codifica para el gen 16S rARN de micobacterias. Derecha: digestión con Apa I. Las calles 1, 2 y 6 muestran patrones específicos de *M. marinum* (fragmentos de 677, 132 y 115 bp).

DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas producidas por erizo de mar, denominadas por Fisher como dermatitis por erizo de mar^{5, 13} son muy variadas, y van desde simples heridas penetrantes banales hasta cuadros sistémicos^{13, 55}. La manifestación más significativa la constituyen las reacciones cutáneas de tipo tardío con lesiones de morbilidad variable denominadas como GEM^{14, 18, 19, 22}. Estos granulomas han sido clasificados como granulomas de cuerpo extraño de tipo sarcoideo^{15, 25, 26, 67}.

Aunque las lesiones causadas por erizos de mar son accidentes frecuentes en las actividades en medio marino, los GEM son brevemente mencionados en la literatura médica^{9, 55}. Para su correcta evaluación los estudios deberían hacer referencia a la especie de erizo y la patología resultante²¹. Dado que los estudios realizados^{6, 24, 27, 38} hasta la actualidad corresponden a descripciones de casos aislados o pequeñas series con descripciones clínicas e histológicas variables, e incluso diferentes interpretaciones patogénicas, nosotros hemos realizado un estudio clinicopatológico sobre las lesiones cutáneas crónicas producido por picadura de espinas del *P. lividus*.

Debe señalarse que la muestra del presente estudio constituye con toda probabilidad la más amplia, dado que la más extensa que hemos recogido publicada tan sólo incluye 9 casos³⁸ y que aporta, a nuestro juicio, aspectos novedosos significativos.

Aunque se considera una patología rara, su incidencia probablemente sea mayor de lo publicado^{30, 55}. Existe una importante limitación para establecer la incidencia de esta patología dado que un buen número de casos presenta patología leve que no requiere asistencia médica y otros casos no son diagnosticados. Nuestra serie ofrece como datos significativos un marcado predominio del sexo masculino (88,6%) y una edad media de 35 años. Estos datos se corresponden con el hecho de que la exposición a la picadura por espinas de erizos de mar, tanto en actividades de tipo profesional (pesca, recolección de erizos, etc.) como recreativo (buceo, natación en playa, etc.), involucra tradicionalmente y en mayor medida a hombres de edades relativamente jóvenes.

Los factores de riesgo están relacionados con actividades que suponen un encuentro y exposición con los erizos de mar. Debido a factores ecológicos ya comentados en el caso de *P. lividus*, este accidente es más frecuente en zonas de fondo rocoso que en playas arenosas⁵⁷. Un 57,1% de estos accidentes tuvo carácter profesional, la mitad de los cuales se observó en actividades de extracción de los erizos, realizada mediante buceo en áreas de fondos rocosos del exterior de las rías de las costas gallegas⁵⁷. El 45% de estos casos se produjo en invierno debido a que el período dedicado a esa actividad está regulado y se desarrolla

durante los meses de octubre a junio, mientras que en los casos relacionados con actividades recreativas, como era de esperar, un 75% de los accidentes tuvo lugar durante los meses de verano.

En la literatura se ha señalado un tiempo de formación del granuloma de 2 a 12 meses^{14, 15, 24, 55}. El tiempo de evolución de los granulomas en nuestra serie fue de 7,5 meses. Los síntomas iniciales que siguen a la picadura no se recogían en nuestra serie en todos los casos, refiriendo los pacientes en general síntomas leves y de escasa duración (en un 45,5% el dolor fue leve y de duración inferior a 24 horas, y en un 28,5% no se manifestó dicha sintomatología), hallazgos que podrían justificarse con lo expuesto previamente sobre la baja toxicidad de las toxinas del *P. lividus*^{4, 15}.

Tal como estableciera Baden⁹, las lesiones tienden a producirse fundamentalmente en las manos al recogerlos, en el cuerpo o las extremidades al golpearse contra ellos o en los pies al caminar. En nuestra serie un 85,7% de los pacientes presentaban lesiones en las manos, un 40% en los pies, un 25,7% en los antebrazos o codos y un 48,6% en las piernas y rodillas.

Cuando se afectaban las manos en un 62,9% las lesiones se localizaban en el dorso de las mismas. Como localizaciones raras se incluyen tres casos de afectación ungueal, ya observada en la literatura²³, así como localización abdominal en un caso y otro en cuero cabelludo. En nuestro estudio el número de lesiones varió entre lesión única, presente en 11 pacientes hasta incontables lesiones. La existencia de lesiones múltiples se justifica por observarse en pacientes que pertenecen a colectivos repetidamente expuestos al contacto con los erizos. Con frecuencia las lesiones aparecen agrupadas en un patrón que Baran denominara «en perdigonada»²² debido a la disposición de las espinas y a la capacidad del erizo para dirigir las y agruparlas en respuesta a un estímulo.

La morfología predominante (80%) fue la de lesiones papulosas, papulotuberosas y papulonodulares, correspondientes al denominado «tipo nodular». En un 11% la afectación fue del «tipo difuso». Aspectos clínicos llamativos y descritos previamente^{6, 8, 9, 24, 55} como la presencia de tatuaje central de las lesiones, relacionado con pigmentos de las espinas, y la umbilicación central de las lesiones se observaron en un 43% y un 20% de nuestros casos, siendo rasgos que a nuestro entender pueden tener un valor semiológico ante traumatismos punzantes en medio marino.

La afectación osteoarticular es la manifestación más temida dado que puede dar lugar a incapacidades con algún caso que precisó amputación, aunque generalmente cursa como una sinovitis de cuerpo extraño de buen pronóstico^{3, 17, 20, 25, 27, 55, 68-72}. En nuestra serie, que excluía explícitamente aquellos casos de patología exclusivamente articular, encontramos

nueve casos (25%) con manifestaciones de este tipo, precisando en algunos casos tratamiento quirúrgico.

El GEM ha sido tipificado en la literatura como un granuloma de tipo sarcoideo, aunque existen casos en las que se describen otros patrones de reacción inflamatoria^{25, 67, 73}. En nuestra serie, sobre lesiones establecidas, pero con una amplia variabilidad en cuanto al tiempo de evolución, hemos encontrado diferentes patrones, no siempre de naturaleza granulomatosa.

En 15 de las biopsias estudiadas el patrón era predominantemente no granulomatoso, aunque en cuatro biopsias se observaba la presencia de granulomas focales pobremente desarrollados. Estos casos fueron calificados como dermatitis supurativa (seis casos, 12%), dermatitis crónica (seis casos, 12%), dermatitis crónica y fibrosis (dos casos, 4%) y fibrosis cicatricial residual (un caso).

En un 70% el patrón fue predominantemente granulomatoso. Contrariamente a lo referido en la literatura, únicamente en 10 de las 50 biopsias pudo observarse un patrón sarcoideo puro (20%). En 13 biopsias el patrón predominante era de tipo granuloma por cuerpo extraño (26%), en 2 (4%) de tipo tuberculoide y en 4 (8%) de tipo granuloma supurativo. Es aspecto más llamativo fue la identificación en 6 biopsias (12%) de granulomas de tipo necrobiótico o en empalizada. Este patrón descrito tanto en granulomas por cuerpo extraño como infecciosos, incluyendo el *M. marinum*, no había sido descrito en el GEM⁷⁴⁻⁷⁶. En consecuencia nuestras observaciones amplían el espectro de las manifestaciones histológicas en dicha patología.

En el análisis estadístico hemos encontrado una relación entre el tiempo de latencia y la formación de granulomas ($p : 0,015$). El tiempo de latencia para los casos con presencia de reacción granulomatosa fue de 12,4 meses, mientras que en los casos sin reacción granulomatosa fue de 6,2 meses.

Los cambios epidérmicos traducen aspectos clínicos significativos del GEM como son la umbilicación o el aspecto queratósico de algunas lesiones. Nosotros hemos observado afectación epidérmica en un 68% de las muestras de biopsia. La umbilicación histológica fue observada en 25 casos y la perforación en 10 casos; estos aspectos traducen un fenómeno de eliminación transepidérmica y suponen suficiente evidencia para incluir al GEM entre las dermatosis perforantes⁷⁷⁻⁷⁹.

El microanálisis de fragmentos de espina de *P. lividus* fue superponible al mencionado en otros trabajos y similar al del material extraño obtenido de tejido de biopsia. En la literatura sólo ocasionalmente se refiere la presencia de material extraño, que en un caso excepcional fue identificado como perteneciente a algas^{19, 22}. En nuestro estudio la presencia de material extraño fue detectada únicamente en ocho biopsias (16%). Más frecuente resultó la observación de

espacios vacuolares que en ocasiones aparecían rodeados de una corona de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos o células gigantes, lo que permitiría sugerir un proceso activo de fagocitación de material extraño.

Las tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes fueron negativas. El estudio mediante PCR con cebadores específicos que codifican para el gen 16S rARN de las micobacterias fue positivo en 8 de las 41 biopsias analizadas, correspondientes a 7 pacientes. Mediante análisis de restricción con enzimas *Apa I* y *Ban I* se obtuvieron patrones específicos para *M. marinum* en 3 casos, siendo los otros muy similares⁶. Cuatro de los casos positivos correspondían a inflamación granulomatosa, aunque no se observó asociación estadística significativa con ningún patrón histológico determinado ni con la presencia de microabscesos o necrosis. Debe notarse que esta variabilidad es la observada en casos de infección cutánea por micobacterias atípicas^{80,81}. Aunque la implicación del *M. marinum* en la patogenia del GEM había sido previamente sugerida, hasta la actualidad sólo hay registrados el caso de Moynahan y Montgomery con identificación de BAAR y un solo caso comprobado de infección por *M. marinum* tras picadura por espina de erizo de mar^{4,15,30}. La detección e identificación de *M. marinum* en algunos de los granulomas supone un hallazgo de especial relevancia por sus posibles implicaciones patogénicas e incluso terapéuticas.

En nuestra serie hemos identificado la presencia de microquistes epidermoides en cuatro casos, eventualidad ya observada por Témime²⁴, quién sugirió la posibilidad de que se tratara de quistes de implantación de un fragmento de la epidermis con la espina. Esta posibilidad, aunque discutible, ha sido admitida también en casos de heridas penetrantes en áreas palmoplantares⁸². También hemos identificado un caso de sirin-gometaplasia escamosa, proceso reactivo descrito en diferentes entidades, aunque nunca relacionado con el GEM; la presencia en nuestro caso de su hallazgo en un cuadro de dermatitis supurativa estaría de acuerdo con el argumento de Metcalf y Maize de que el estímulo podría ser la necrosis de las glándulas ecrinas⁸³.

Aunque no es nuestra intención en el presente trabajo aportar una interpretación del mecanismo de formación del granuloma por erizo de mar, nuestros hallazgos permiten intuir la posibilidad de implicación de diversos mecanismos patogénicos.

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Jaime Toribio Pérez, director del presente trabajo, y al profesor Ángel Carracedo por su valiosa ayuda, así como a mis compañeros del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de Pontevedra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyman LH. The invertebrates. The enterozoelous coelomates-Phylum Echinodermata. New York & London: McGraw-Hill Co.; 1995.
2. Barnes RD. Equinodermos. En: Zoología de los invertebrados. México: Interamericana. McGraw-Hill; 1989. p. 837-913.
3. O'Neal RL, Halstead BW, Howard LDJ. Injury to human tissues from sea urchin spines. Calif Med 1964;101:199-202.
4. Moynahan EJ, Montgomery PR. Echinoderm granuloma: a skin lesion resulting from injury by the spines of sea-urchins inhabiting temperate waters? A new mycobacterial infection. Br J Clin Pract 1968;22:265-9.
5. Fisher AA, Orris WL. Aquatic contact dermatitis. Cutis 1973; 12:687-95.
6. Baden HP, Burnett JW. Injuries from sea urchins. South Med J 1977;70:459-60.
7. Kizer KW. Marine envenomations. J Toxicol Clin Toxicol 1983-84;21:527-55.
8. Burnett JW, Calton GJ, Morgan RJ. Venomous sea urchins. Cutis 1986;38:151.
9. Baden HP. Injuries from sea urchins. Clin Dermatol 1987; 5:113-7.
10. Burnett JW, Burnett MG. Sea urchins. Cutis 1999;64:21-2.
11. Scharf MJ, Daly JS. Bites and stings of terrestrial and aquatic life. En: Freedberg IA, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, et al, editores. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5.ª ed. New York: The McGraw-Hill Co; 1999. p. 2655-76.
12. Fisher AA. Atlas of aquatic dermatology. New York: Grune & Stratton; 1978.
13. Fisher AA. Aquatic contact dermatitis. Contact dermatitis. 3.ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p. 801-42.
14. Rocha G, Fraga S. Sea urchin granuloma of the skin. Arch Dermatol 1962;85:146-8.
15. Kinmont PDC. Sea-urchin sarcoidal granuloma. Br J Dermatol 1965;77:335-43.
16. Piovano PB, Pippione M, Sartoris S. Granulomi multipli negli arti superiori da riccio di mare. Minerva Dermatol 1968;43:538-42.
17. Bazex A, Bazex J, Albarel N. Granulome à piqûres d'oursins avec lésions osseuses sous-jacentes. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1975;82:153.
18. Warin AP. Sea-urchin granuloma. Clin Exp Dermatol 1977; 2:405-7.
19. Haneke E, Kolsch I. Seeigelgranulome. Hautarzt 1980; 31:159-60.
20. Beeching NJ, Morgan HV, Lloyd AL. Sea-urchin granuloma of the toe. Practitioner 1982;226:1567-71.
21. Lessios HA. Los erizos de mar panameños. Las lesiones que causan y su tratamiento. Rev Med Panama 1983;8: 56-71.
22. Baran R, Perrin C. «Shot-gun-like» eruption due to sea-urchin granulomas. Eur J Dermatol 1992;2:506-8.
23. Haneke E, Tosti A, Piraccini BM. Sea urchin granuloma of the nail apparatus: report of 2 cases. Dermatology 1996;192:140-2.
24. Témime P. Les lésions cutanées casuées par les piquants d'oursins. Etude clinique, histologique et expérimentale. Presse Med 1953;61:1509-11.

25. Cooper P, Wakefield MC. A sarcoid reaction to injury by sea urchin spines. *J Pathol* 1974;112:33-6.
26. Shapiro PE. Noninfectious granulomas. En: Elder D, editor. *Lever's histopathology of the skin*. Philadelphia: Lip-pincot-Raven Publisher; 1997. p. 317-40.
27. Strauss MB, MacDonald RI. Hand injuries from sea urchin spines. *Clin Orthop* 1976;216-8.
28. Newmeyer WLD. Management of sea urchin spines in the hand. *J Hand Surg (Am)* 1988;13:455-7.
29. Angelini G, Bonamonte D. Dermatoses aquatiques méditerranéennes. *Nouv Dermatol* 1997;16:280-6.
30. Thomas C, Scott S. All Stings considered. First aid and medical treatment of Hawai'i's marine injuries. Honolulu: University of Hawai'i Press; 1997.
31. Dreyfus P, Daupleix D. Synovite à piquant d'oursin associée a une inoculation pasteurélienne. *Nouv Presse Med* 1979;8:2199-200.
32. Daupleix D, Dreyfus P, Amouroux J. Les synovites à piquants. A propos d'un cas associant une synovite à piquants d'oursins et une pasteurellose. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1981;48:367-70.
33. Auerbach PS, Yajko DM, Nassos PS, Kizer KW, McCosker JE, Geehr EC, et al. Bacteriology of the marine environment: implications for clinical therapy. *Ann Emergency Med* 1987;16:643-9.
34. Guillet G, Labouche F. Pathologie cutanée marine des côtes bretonnes. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:253-7.
35. Guillet G. Dermatoses de la mer. *Objectif Peau* 1998;6:169-74.
36. Haddad VJ. Accidentes causados por animais venenosos marinhos. En: Joustra JPL, editor. *Dermatosis en ambiente marino*. XIV Congreso Ibero-latinoamericano de Dermatología, 1999. Málaga: Colegio ILA Dermatología 1999.
37. Russell FE. Marine toxins and venomous and posinous marine animals. *Adv Marine Biol* 1965;3:255-384.
38. Cracchiolo AD, Goldber L. Local and systemic reactions to puncture injuries by the sea urchin spine and the date palm thorn. *Arthritis Rheum* 1977;20:1206-12.
39. Auerbach PS. Marine envenomation. *N Engl J Med* 1991; 325:486-93.
40. Koerner M. Guillain-Barré Syndrome after sea urchin envenomation. *J Wilderness Medicine* 1993;4:463-4.
41. Kane HE. Clinical curio: hypersensitivity after a sea urchin sting [editorial]. *Br Med J* 1982;285:950.
42. Valentine GH. Hypersensitivity after a sea urchin sting [carta]. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1656.
43. Kane HE. Hypersensitivity after a sea urchin sting [noticias]. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:150.
44. Edean R. The venomous sea-urchin *Toxopneustes pileolus*. *Med J Australia* 1961;1:320.
45. Meneghini CL. Cases of sea urchin granuloma with positive intradermal tests to spine extracts. *Contact Dermatitis Newsletter* 1972;316.
46. Burke WA, Steinbaugh JR, O'Keele EJ. Delayed hypersensitivity reaction following a sea urchin sting. *Int J Dermatol* 1986;25:649-50.
47. Hausen BM, Faasch H, König WA. Primin as a source of sea-urchin hypersensitivity? *Contact Dermatitis* 1987;17: 319-21.
48. Asada M, Komura J, Hosohawa H, Akaeda T, Asada Y. A case of delayed hypersensitivity reaction following a sea urchin sting. *Dermatológica* 1990;180:99-101.
49. Feigen GA, Sanz E, Alender CB. Studies on the mode of action of sea urchin toxin-I. Conditions affecting release of histamine and other agents from isolated tissues. *Toxicol* 1966;4:161-75.
50. Feigen GA, Sanz E, Tomita JT, Alender CB. Studies on the mode of action of sea urchin toxin-II. Enzymatic and immunological behaviour. *Toxicol* 1968;6:17-43.
51. Gate J, Cuilleret P, Chaniel G, Bouquin H. Lésions papulo-nécrotiques à réaction histologique tuberculoïde dues à l'inclusion d'épines d'oursins. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1936;43:937-8.
52. Reginato AJ, Ferreiro JL, O'Connor CR, Barbarán C, et al. Clinical and pathologic studies of twenty-six patients with penetrating foreign body injury to the joints, bursae and tendon sheaths. *Arthritis Rheum* 1990;33:1753-62.
53. Monfrecola G. Skin diseases from the marine environment. En: Katsambas AD, Lotti TM, editores. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 536-40.
54. Burke WA. Coastal and marine dermatology. En: Smith ML, editor. *Environmental dermatology*, 2000. S. Francisco: American Academy of Dermatology; 2000.
55. On the Rocks [editorial]. *Lancet* 1974;1:1091-2.
56. Massmanian A. Dermatitis y dermatosis por animales marinos invertebrados y vertebrados acuáticos. En: *Dermatología AED*, editor. *Symposium sobre «Dermatología acuática»* 1998. Santander: 1998.
57. Gabin Sánchez C, Lorenzo de Dios F. El erizo de mar. Un recurso con futuro. En: Aula del Mar. Fundación Caixa Galicia, editor. *IV Congreso Nacional de Acuicultura*, 1993. Isla de Arosa: Alva; 1993. p. 1-23.
58. Angelini G, Vena A, Meneghini CL. Occupational traumatic lymphedema of the hands. *Dermatol Clin* 1990; 8:205-8.
59. Pucevich MV, Rosenberg EW, Bale GF, Terzakis JA. Widespread foreign-body granulomas and elevated serum angiotensin-converting enzyme. *Arch Dermatol* 1983; 119:229-34.
60. Crickx B. Bilan d'une sarcoïdose cutanée. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:581-2.
61. Forslind B. Clinical applications of scanning electron microscopy and X-ray microanalysis in dermatology. *Scanning Electron Microscop* 1984;1:183-206.
62. Forslind B. Clinical applications of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray analysis in dermatology: an update. *Scanning Electron Microsc* 1988; 2:959-76.
63. Val-Bernal JF, Sánchez-Quevedo MC, Corral J, Campos A. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. An electron probe roentgenographic microanalytic study. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:471-4.
64. Talaat AM, Reimschuessel R, Trucksis M. Identification of mycobacteria infecting fish to the species level using polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *Vet Microbiol* 1997;58:229-37.
65. Tonjun T, Welty DB, Jantzen E, Small PL. Differentiation of *Mycobacterium ulcerans*, *M. marinum* and *M. haemophilum*: mapping of their relationships to *M. tuberculosis* by fatty

- acid profile analysis, DNA-DNA hybridization, and 16S rRNA gene sequences analysis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:918-25.
66. Sobrido MJ, Barros F, Lema M, Rodríguez-Pereira C, For-teza J, Carracedo A. Assessing microsatellite instability with semiautomated fluorescent technology. Application to the analysis of primary brain tumours. *Electrophoresis* 2000;21:1471-7.
 67. Pimentel JC, Alves MC. Aspectos evolutivos, particularidades e possibilidade de caracterização etiológica dos ranulomas da pele de tipo sarcóide. *Acta Med Port* 1994; 7:237-41.
 68. Gottwald A, Willebrand H. Chronische Fingergelenkentzündung durch intraartikuläre Seeigelstachelimplantation. *Handchirurgie* 1972;4:45.
 69. Daupleix D, Dreyfus P, Bovier F, Borten J. Les arthrites à piquants d'oursin. À propos de deux nouveaux cas. *Rev Rhum Mal Osteartic* 1984;51:333-5.
 70. Haddad A, Chanu B, Aubert I, Rouffy J. Arthrite à piquant d'oursin: un nouveau cas. *Ann Med Interne (París)* 1989; 140:532-4.
 71. Ferreiro Seoane J. Foreign body synovitis. En: Schuma-cher RJ, Klippel JH, Koopman WJ, editores. *Primer of the rheumatic diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation; 1993. p. 278-9.
 72. Ferreiro Seoane JL, Gómez Rodríguez N. Sinovitis por cuerpo extraño. En: Pacual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. *Tratado de reumatología*. 1.ª ed. Madrid: Arán Edicio-nes, SA; 1998. p. 1125-9.
 73. Weedon D. Marine injuries. En: Weedon D, editor. *Skin pa-thology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997. p. 611-3.
 74. Street ML, Umbert-Millet IJ, Roberts GD, Su WPD. Non-tuberculous mycobacterial infections of the skin. Report of fourteen cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:208-15.
 75. Su WPD, Kuechle MK, Peters MS, Muller SA. Palisading granulomas caused by infectious diseases. *Am J Derma-topathol* 1992;14:211-5.
 76. Vignon-Pennament MD, Clerici T. Les granulomes palis-sadiques. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:615-9.
 77. Mehregan AH. Perforating dermatoses: a clinicopatholo-gic review. *Int J Dermatol* 1977;16:19-27.
 78. Laugier P. Éliminations transépidermiques. *Ann Derma-tol Venereol* 1977;104:597-602.
 79. Patterson JW. The perforating disorders. *J Am Acad Der-matol* 1984;10:561-81.
 80. Travis WD, Travis LB, Roberts GD, Su DW, Weiland LW. The histopathologic spectrum in mycobacterium marinum infection. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:1109-13.
 81. Bartralot R, Pujol RM, García-Patos V, Sitjas D, et al. Cuta-neous infections due to nontuberculous mycobacteria: his-topathological review of 28 cases. Comparative study bet-ween lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol* 2000;27:124-9.
 82. Greer KE. Epidermal inclusion cyst of the sole. *Arch Der-matol* 1974;109:251-2.
 83. Metcalf JS, Maize JC. Squamous syringometaplasia in lobu-lar et panniculitis and pyoderma gangrenosum. *Am J Der-matopathol* 1990;12:141-9.