

# Granulomas sarcoideos cutáneos desarrollados alrededor de cuerpos extraños durante el tratamiento con interferón $\alpha$ y ribavirina en un paciente con hepatitis C crónica

César C. Álvarez-Cuesta<sup>a</sup>, Susana Blanco<sup>a</sup>, Eloy Rodríguez-Díaz<sup>a</sup>,  
Cristina Galache<sup>a</sup> y Antonio Martínez-Merino<sup>b</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Dermatología y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

**Resumen.**—La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica caracterizada por la formación de granulomas epitelioides no caseificantes en distintos órganos y tejidos, entre ellos la piel. Su etiología aún permanece sin aclarar pero, probablemente, su origen sea multifactorial.

En el caso que se presenta se imbrican varios de los factores etiopatogénicos que se han involucrado en la formación de los granulomas sarcoideos, como las alteraciones inmunológicas, en nuestro paciente relacionadas con el tratamiento con interferón y ribavirina, los cuerpos extraños y los agentes infecciosos.

**Palabras clave:** granulomas sarcoideos, cuerpos extraños, interferón, ribavirina, hepatitis C.

## CUTANEOUS SARCOID GRANULOMAS WHICH DEVELOPED AROUND FOREIGN BODIES IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C DURING TREATMENT WITH ALPHA INTERFERON AND RIBAVIRIN

**Abstract.**—Sarcoidosis is a multisystemic disease characterized by the formation of non-caseating epithelioid granulomas in different organs and tissues, among them the skin. Its etiology is still not clear, but it is probably multifactorial in origin. In the case we are presenting, several of the etiopathogenic factors that have been involved in the formation of sarcoid granulomas overlap, such as immunological disorders, related in our patient to treatment with interferon and ribavirin, foreign bodies and infectious agents.

**Key words:** sarcoid granulomas, foreign bodies, interferon, ribavirin, hepatitis C.

## INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica caracterizada por la formación de granulomas epitelioides no caseificantes en distintos órganos y tejidos<sup>1</sup>. Aproximadamente el 25 % de los pacientes con sarcoidosis desarrollan lesiones cutáneas, por lo general en los estadios iniciales<sup>2</sup> y en ocasiones como única forma de manifestación de la enfermedad<sup>3</sup>. Estas lesiones cutáneas pueden ser específicas, es decir, secundarias a la infiltración de la piel por granulomas, dando lugar a formas clínicas muy diversas<sup>4</sup>, o bien reactivas como por ejemplo el eritema nudoso<sup>5</sup>. El diagnóstico de sarcoidosis se establece cuando se excluyen otras enfermedades granulomatosas y a los datos clínicos y/ o radiológicos se suma el hallazgo histológico de granulomas sarcoideos en uno o más tejidos o bien una prueba de Kveim positiva<sup>6</sup>.

Aunque su causa permanece desconocida, se han implicado varios factores en su etiopatogenia. Parece

que cuando un antígeno específico actúa sobre un individuo genéticamente predispuesto, se desencadena una respuesta aberrante de la inmunidad celular. Los macrófagos presentan el antígeno a los linfocitos T *helper* CD4 tipo 1 (Th1) y estos linfocitos se activan y liberan interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleucina-2 y otras citocinas. Como consecuencia de ello se produce una proliferación clonal de linfocitos y macrófagos, un reclutamiento de los linfocitos y monocitos circulantes en los tejidos y una diferenciación de los macrófagos en células epitelioides, que dan lugar a la formación de los granulomas<sup>7</sup>. Entre los antígenos ambientales que se han postulado como posibles desencadenantes de esta respuesta inmunitaria se encuentran fundamentalmente los agentes infecciosos y los cuerpos extraños.

En el caso clínico que presentamos a continuación se imbrican varios de los factores que se involucran en la formación de los granulomas sarcoideos, como son las alteraciones inmunológicas, inducidas en nuestro caso por el tratamiento con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y ribavirina, los cuerpos extraños y los agentes infecciosos.

Correspondencia:

César Cosme Álvarez-Cuesta.

Martínez de Vega, 4, 3.º 33600 Mieres. Asturias. España.

Correo electrónico: cesarcosme@hotmail.com

Aceptado el 2 de octubre de 2003.



Fig. 1.—Nódulos en el dorso de la mano coincidiendo con el trayecto de las venas.



Fig. 2.—Pequeñas cicatrices en la superficie de uno de los nódulos en la flexura antecubital.

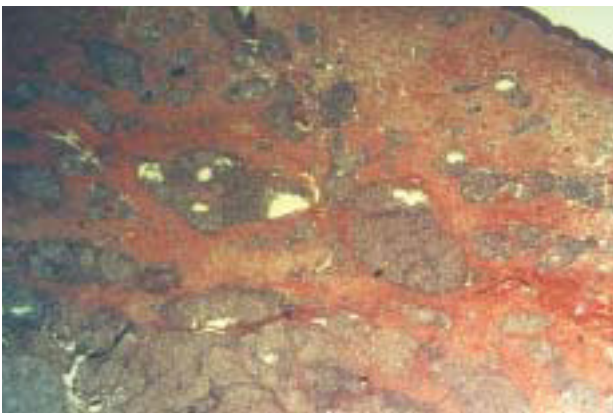


Fig. 3.—Múltiples granulomas epitelioides no caseificantes en dermis media y profunda (hematoxilina-eosina,  $\times 50$ ).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 46 años de edad, carpintero, fumador de aproximadamente 30 paquetes/año, había padecido tuberculosis pulmonar en la juventud y

presentaba actualmente una hepatitis C crónica activa para la cual recibía tratamiento con IFN- $\alpha_{2b}$  pegilado (una inyección subcutánea de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a la semana) y ribavirina (1 g/día) desde hacía aproximadamente 4 meses. El paciente había sido adicto a drogas por vía parenteral, hábito que según refería había abandonado hacía ya más de 10 años. Fue enviado a nuestra consulta procedente del Servicio de Gastroenterología por referir la aparición progresiva, desde hacía 15 días, de unas lesiones cutáneas discretamente dolorosas localizadas en ambos antebrazos, acompañadas de una llamativa astenia, pero sin otros síntomas generales asociados. En la exploración dermatológica se podían palpar varios nódulos de 2-3 cm de diámetro, bien delimitados y con una superficie discretamente eritematosa localizados en el dorso de las muñecas y en la superficie de extensión de los antebrazos. Llamaba la atención que los nódulos seguían una distribución que coincidía con el trayecto de las venas (fig. 1) y que en su superficie se observaba una pequeña cicatriz deprimida que se correspondía con los antiguos pinchazos para la inyección parenteral de las drogas (fig. 2). No existían lesiones cutáneas en otras partes del tegumento y tampoco se palpaban adenopatías en ninguna de las cadenas ganglionares.

Se realizó biopsia de uno de los nódulos y el estudio histopatológico mostró, bajo una epidermis normal, la presencia en la dermis media y profunda y tejido celular subcutáneo de numerosos granulomas epitelioides no caseificantes con escaso infiltrado linfocitario en la periferia (fig. 3). Estos granulomas estaban constituidos por células epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo Langhans y cuerpo extraño (fig. 4), muchas de ellas dispuestas alrededor de un material que resultó ser birrefringente cuando se visualizó con el microscopio de luz polarizada (fig. 5). Mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el material de la biopsia se detectó genoma de *Mycobacterium tuberculosis* en las lesiones cutáneas; sin embargo, la tinción de Ziehl-Neelsen y los cultivos, tanto para micobacterias como para hongos, fueron negativos.

Dentro de los estudios complementarios realizados destacaba una discreta leucopenia (leucocitos 2.760/ $\mu\text{l}$ ) atribuible al tratamiento con IFN- $\alpha$ . El estudio de coagulación, el proteinograma, las pruebas de función hepática y renal y el calcio en sangre y en orina estaban dentro de los límites de la normalidad. La enzima convertora de la angiotensina en sangre estaba algo elevada (83 U/l; normal, 8-52). En los estudios radiológicos realizados (radiografía de tórax y tomografía computarizada [TC] pulmonar) no se encontraron hallazgos patológicos. La exploración oftalmológica y el electrocardiograma fueron rigurosamente normales.

Con el diagnóstico de granulomas sarcoideos cutáneos con ausencia de afectación sistémica,

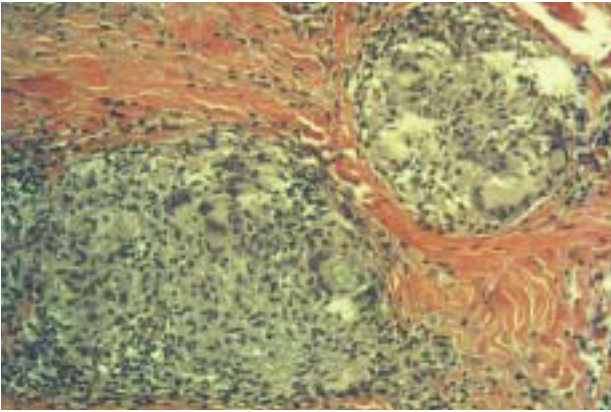


Fig. 4.—Células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño y tipo Langhans alrededor de partículas de material extraño (hematoxilina-eosina,  $\times 400$ ).

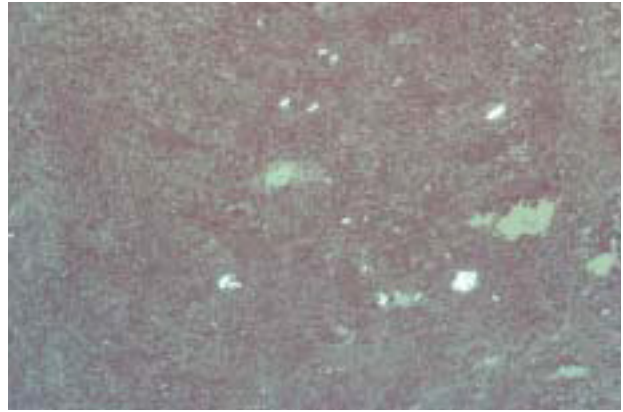


Fig. 5.—Partículas birrefringentes (microscopio de luz polarizada,  $\times 200$ ).

desarrollados alrededor de cuerpos extraños e inducidos por el tratamiento con IFN- $\alpha$  y ribavirina, se procedió a suspender este tratamiento. Al cabo de varias semanas las lesiones cutáneas regresaron por completo y se normalizó la cifra de leucocitos.

## DISCUSIÓN

Los interferones son citocinas que actúan activando la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos Th1 y se usan para el tratamiento de distintas enfermedades por sus propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. El tratamiento con IFN- $\alpha$  en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) puede producir distintos tipos de reacciones adversas cutáneas, las cuales son más frecuentes aún cuando se administra combinado con la ribavirina<sup>8</sup>. Entre otras, puede producir eritema y necrosis en el lugar de la inyección, xerosis, prurito, eccemas, erupciones liquenoides, acné, alopecia transitoria, alteraciones ungueales, fotosensibilidad e, incluso, necrólisis epidérmica tóxica<sup>9,10</sup>. Además, el tratamiento con IFN- $\alpha$  y la infección crónica por el VHC se han implicado en el desarrollo y exacerbación de distintas enfermedades de base autoinmune<sup>11</sup>, como hipertiroidismo e hipotiroidismo, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, psoriasis, y sarcoidosis. Desde la primera descripción por Abdi et al<sup>12</sup> de una sarcoidosis pulmonar inducida por el interferón  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) en un paciente con carcinoma renal, cada vez son más los casos publicados de esta enfermedad desencadenados o agravados por este tratamiento. Probablemente la activación de los linfocitos T *helper*, provocada por el IFN- $\alpha$  y potenciada por su combinación con la ribavirina, sea la que induzca la formación de granulomas en

individuos genéticamente predispuestos. Las formas de presentación más frecuentes son la pulmonar y la cutánea, que aparece hasta en el 50% de los casos en sus distintas formas clínicas (como placas, nódulos o infiltración de cicatrices), aunque también pueden verse afectados otros órganos y tejidos como corazón, hígado y otros<sup>13</sup>. El tiempo medio de aparición entre el inicio del tratamiento y la aparición de la enfermedad varía entre las 2 semanas y los 49 meses<sup>14</sup> y es característico su buen pronóstico, con tendencia espontánea a la resolución tras suspender éste o reducir la frecuencia de su administración, tal y como ha sucedido en nuestro paciente.

En lo que se refiere al hallazgo de cuerpos extraños en los granulomas sarcoideos, es bien conocida la tendencia de la sarcoidosis a afectar zonas donde previamente ha habido una lesión cutánea, como las cicatrices o los tatuajes<sup>15,16</sup>. Parece que en esta enfermedad la capacidad del sistema inmunitario para eliminar partículas de material extraño, muchas veces inaparentes o no detectables, está alterada y éstas actuarían como un estímulo o «foco de atracción» para la formación de los granulomas en individuos predispuestos. Así pues, hoy ya no se acepta la teoría tradicional en la que la demostración de cuerpos extraños en las lesiones granulomatosas cutáneas excluía el diagnóstico de sarcoidosis<sup>17,18</sup>. Marcoval et al<sup>18</sup> identificaron cuerpos extraños en las lesiones granulomatosas cutáneas en 14 de 65 pacientes (22%) con sarcoidosis sistémica. Las formas cutáneas más frecuentes en su estudio fueron la sarcoidosis papulosa de las rodillas, la subcutánea y la sarcoidosis de las cicatrices. Existe un caso muy similar al nuestro en la bibliografía inglesa, descrito por Eberlein-König et al, en el que, 4 meses después de haber iniciado tratamiento con IFN- $\alpha_{2a}$  en un paciente con hepatitis crónica C, aparecieron granulomas sarcoideos alrededor de cuerpos extraños en zonas de piel previamente dañadas por un traumatismo. En el caso



que hemos presentado, la presencia de los cuerpos extraños encontrados en la biopsia de las lesiones cutáneas se relacionó con la antigua adicción del paciente a drogas parenterales contaminadas.

Por último, es interesante recordar que varios estudios han intentado involucrar a distintos microorganismos, como *Propionibacterium* spp.<sup>19</sup> y herpes virus tipo 8<sup>20</sup>, pero fundamentalmente a las micobacterias (*Mycobacterium avium* y *complex*) en la patogenia de la sarcoidosis. Varios autores han detectado mediante PCR, al igual que en nuestro paciente, ADN de *M. avium* y de *M. tuberculosis* tanto en las lesiones cutáneas<sup>21</sup> como en otros tejidos de pacientes diagnosticados de sarcoidosis, llegando hasta el 71,7 % de los casos en un estudio reciente<sup>22</sup>. Se postula que, al igual que sucede con los cuerpos extraños, la formación de los granulomas sarcoideos podría ser el resultado de una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad retardada iniciada frente a los antígenos de las micobacterias. Otros autores, sin embargo, no han conseguido identificar micobacterias en las lesiones tisulares de los pacientes con sarcoidosis<sup>23</sup>, y se apoyan además en otros datos adicionales para discutir este papel de los agentes infecciosos en la patogenia de esta enfermedad. Así, la técnica de la PCR no distingue entre microorganismos vivos o muertos y es una técnica fácilmente contaminable; por otra parte, no se ha conseguido el crecimiento de micobacterias tras el cultivo de los tejidos afectados por la sarcoidosis; y finalmente ni la vacunación frente a la micobacteria ha conseguido disminuir la incidencia de esta enfermedad ni el tratamiento antituberculoso es efectivo para su curación<sup>25,26</sup>. Así pues, no existen aún datos concluyentes al respecto y serán precisos más estudios estandarizados para poder aclarar este hecho.

Por tanto, y como conclusión, el caso presentado ha servido para hacer unas consideraciones generales sobre la etiopatogenia todavía tan poco aclarada y probablemente multifactorial de la sarcoidosis. Es importante recordar la posible aparición de esta enfermedad durante el tratamiento cada vez más utilizado con IFN- $\alpha$  y ribavirina, y que todos los pacientes en los que se encuentren granulomas sarcoideos cutáneos, incluso en presencia de partículas de material extraño, deben ser evaluados para descartar una afectación sistémica. Además, por las razones anteriormente expuestas, el hallazgo de ADN de micobacterias en las biopsias cutáneas debe ser interpretado con cautela y siempre de forma individualizada en el contexto de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 2001;44:725-43.
2. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. N Engl J Med 1997;336:1224-34.
3. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. J Am Acad Dermatol 1987;16:534-40.
4. Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: Definitions and types of lesions. Clin Dermatol 1986;4:35-45.
5. Mana J, Marcoval J, Graells J, Salazaar A, Pyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis: Relationship to systemic disease. Arch Dermatol 1997;133:882-8.
6. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. Medicine 1999;78:65-111.
7. Grunewald J, Olerup O, Persson U, Ohrn MB, Wigzell H, Eklund A. T-cell receptor variable region gene usage by CD4+ and CD8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood of sarcoidosis patients. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:4965-9.
8. Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Chohuela E. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alpha plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. Arch Dermatol 1999; 135:1000-1.
9. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: A review and update. J Am Acad Dermatol 2001;44:159-79.
10. Manjón-Haces JA, Vázquez-López F, Gómez-Díez S, Hidalgo García Y, Pérez-Álvarez R, Soler-Sánchez T, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. Acta Derm Venereol 2001;81:223.
11. Ranani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. Acta Haematol 2002;107:133-44.
12. Abdi EA, Nguyen GK, Ludwig RN, Dickout WJ. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. Cancer 1987;59:896-900.
13. Cogrel O, Doutre MS, Marliere V, Beylot-Barry M, Couzigou P, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis during interferon alpha and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. Br J Dermatol 2002;146:320-4.
14. Eberlein-Konig B, Hein R, Abeck D, Engst R, Ring J. Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developing in sites of previous skin injury after systemic interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. Br J Dermatol 1999; 140:370-2.
15. Rodríguez L, González A, Suárez I, San Miguel P, Álvarez C. Un caso inusual de sarcoidosis de las cicatrices. Actas Dermosifiliogr 2003;94:28-31.
16. Fernández MI, Blázquez N, Bravo J, Martín A. Granulomas de cuerpo extraño o sarcoidosis cutánea. Actas Dermosifiliogr 2002;93:537-40.
17. Walsh NM, Hanly JG, Tremaine R, Murray S. Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. Am J Dermatopathol 1993;15:203-7.
18. Marcoval J, Mana J, Moreno A, Gallego I, Fortuno Y, Peyri J. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. Arch Dermatol 2001; 137:427-30.

19. Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, Kohno K, Azuma A, Sato K, et al. Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from *Propionibacterium acnes* DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:256-65.
20. Di Alberti L, Piattelli A, Artese L, Favia G, Patel S, Saunders N, et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues. *Lancet* 1997;350:1655-61.
21. Li N, Bajoghli A, Kubba A, Bhawan J. Identification of mycobacterial DNA in cutaneous lesions of sarcoidosis. *J Cutan Pathol* 1999;26:271-8.
22. Gazouli M, Ikonopoulou J, Trigidou R, Foteinou M, Kittas C, Gorgoulis V. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3060-3.
23. Wilsher ML, Menzies RE, Croxson MC. *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissues affected by sarcoidosis. *Thorax* 1998;53:871-4.
24. Degitz K. Detection of mycobacterial DNA in the skin. *Arch Dermatol* 1996;132:71-5.
25. Sutherland I. Mycobacteria and sarcoidosis: BCG ineffective against sarcoidosis. *BMJ* 1993;306:1270.