

# Granulomatosis sarcoidea necrosante con compromiso sistémico

MARÍA ELENA CEBALLOS\*, MARIANA KAHN CH.\*\*, JOSÉ HORMAZÁBAL F.\*\*\*, CARMEN TORRES\*\*\*\*, MAITE OYONARTE W.\*\*\*\*\*, JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.\*\*\*\*\*, MANUEL MENESES C.\*\*\*\*\* y SARA CHERNILO S.\*\*\*\*\*

## Necrotizing sarcoid granulomatosis with systemic involvement

*A 70-year-old mapuche female presented with a 1 year history of weight loss, bilateral red painful eyes and corneal ulcer that evolved into perforation and uveal herniation with complete visual loss. Reddish and painful nodules appeared on the distal aspect of both lower extremities, that ulcerated after months. A thoracic CT scan showed multiple pulmonary nodules. Infectious diseases were ruled out. An open lung biopsy and a skin biopsy were performed and both showed non-caseating necrotizing granulomas and granulomatous arteritis. Steroids and cyclophosphamide were started with complete regression of skin and pulmonary lesions within a month. Corneal transplantation was done. After 6 months follow-up, the patient is on low-dose of steroids, free of disease with partial vision recovery.*

**Key words:** Sarcoid, necrotizing granulomatosis; arteritis.

## Resumen

*Mujer mapuche de 70 años quien en el curso de 1 año presentó baja de peso, ojo rojo bilateral y úlcera corneal que evolucionó hacia la perforación con herniación uveal y pérdida de la visión. Posteriormente se agregaron lesiones nodulares, violáceas, sensibles, algunas ulceradas en las zonas distales de ambas extremidades inferiores. La TAC de tórax demostró múltiples nódulos pulmonares. Tras un estudio exhaustivo se descartaron la tuberculosis y otras infecciones. Tanto la biopsia de las lesiones cutáneas como la biopsia pulmonar obtenida mediante toracotomía confirmaron la presencia de granulomas necrotizantes no caseificantes y arteritis granulomatosa. Se trató con esteroides y ciclofosfamida con mejoría de su condición general y regresión de las lesiones cutáneas y pulmonares en menos de 1 mes. Se realizó un trasplante de cornea. A los seis meses de seguimiento continúa en tratamiento, no ha presentado recaídas y tiene recuperación parcial de la visión.*

**Palabras clave:** granulomatosis sarcoidea necrosante, vasculitis.

## Introducción

Liebow describió, por primera vez, en 1973 la granulomatosis sarcoidea necrosante, entidad que distinguió del resto de las vasculitis granulomatosas del pulmón a saber: granulomatosis de Wegener, enfermedad de Wegener limitada, granulomatosis linfomatoide y granulomatosis broncocéntrica<sup>1</sup>.

La granulomatosis sarcoidea necrosante es una enfermedad de causa desconocida, muy poco frecuente<sup>2</sup>. Inicialmente se la describió como una entidad limitada al pulmón, sin embargo, existen algunos pocos casos en los cuales se presenta como una enfermedad sistémica en los que además del compromiso pulmonar existe compromiso pleural, hepático, esplénico, ocular, cutáneo y del sistema nervioso central<sup>2,3</sup>.

\* Becada de medicina interna, Universidad de Los Andes.

\*\* Interna, Universidad de Los Andes.

\*\*\* Becado medicina Interna, Universidad de Chile.

\*\*\*\* Becada de oftalmología, Universidad de Chile.

\*\*\*\*\* Instituto Nacional del Tórax.

Presentamos el caso de una paciente con una granulomatosis sarcoidea necrosante con compromiso sistémico, caracterizado por compromiso ocular bilateral que la llevó a la ceguera, extensas lesiones cutáneas en las extremidades inferiores y nódulos pulmonares múltiples. El diagnóstico se confirmó al demostrar lesiones idénticas en la piel y en los pulmones consistentes en granulomas necrotizantes no caseificantes y arteritis granulomatosa en ausencia de microorganismos u otros agentes infecciosos.

### Caso clínico

Mujer chilena, de 72 años, de origen mapuche, sin antecedentes personales ni familiares de importancia. La paciente se desempeñó durante 30 años como asesora del hogar en Santiago. No era fumadora. Refería un cuadro de un año de evolución de baja de peso de aproximadamente 12 kilos y disnea de esfuerzo a las tres cuerdas. Ocho meses previos a la consulta había presentado disminución de la visión y ojo rojo bilateral de evolución progresivos. Consultó en ese período en oftalmología donde se diagnosticó una infección ocular y se indicó tratamiento con antibióticos tópicos. La paciente abandonó posteriormente los controles. Cuatro meses previos a la consulta en nuestro hospital notó la aparición de lesiones rojo violáceas, pruriginosas y sensibles en las extremidades inferiores. Consultó en dermatología donde se realizó una biopsia de piel que fue interpretada como probable eritema indurado de Bazin, por lo que fue derivada al Instituto Nacional del Tórax.

Al examen físico se apreciaba una paciente lúcida, orientada temporal y espacialmente. Destacaba al examen ocular supuración bilateral y disminución de la agudeza visual. Al examen pulmonar había crepitaciones en la base pulmonar izquierda. El examen cardíaco y abdominal no presentaban alteraciones. En la piel de las extremidades inferiores existían múltiples lesiones nodulares violáceas, algunas excavadas, de aproximadamente 0,5 centímetros de diámetro, sensibles a la palpación. Estas eran de predominio distal y comprometían la cara anterior, lateral y posterior de las piernas (Figura 1).

Entre los exámenes realizados destacaban un hemograma con hematocrito de 44%, leucocitos 6.400/ $\mu$ L; 6% eosinófilos, 1% baciliformes, 69% segmentados, 16% linfocitos, 7% monocitos. Plaquetas 350.000/ $\mu$ L. La VHS era de 44mm/h. En el perfil bioquímico sólo destacaba elevación de las fosfatasa alcalinas hasta 341 U/L (VN



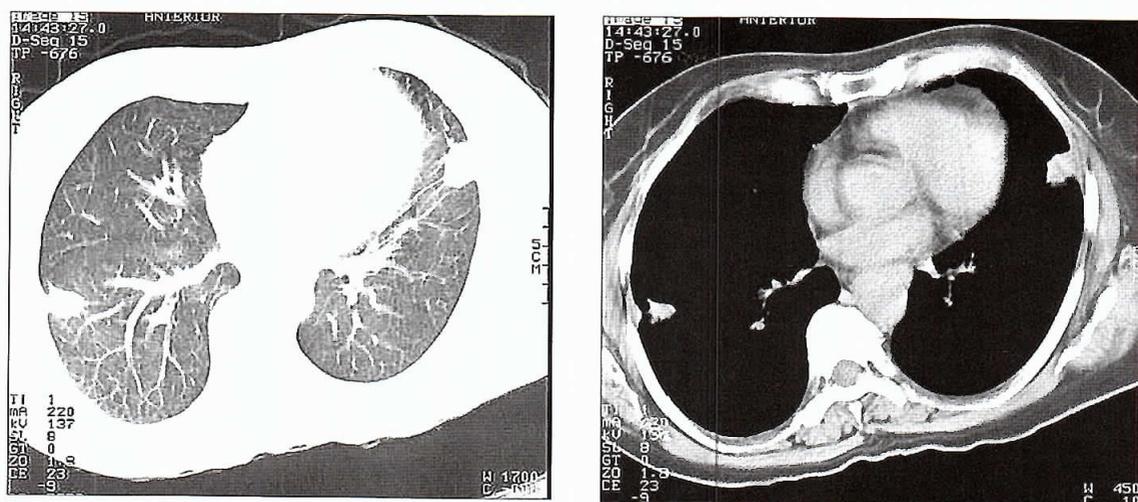
**Figura 1.** Lesiones nodulares, rojo violáceas, algunas ulceradas en piernas y pies.

35-129 U/L). Dos exámenes de orina fueron normales. Se realizaron 2 baciloscopías de expectoración que resultaron negativas tanto al examen directo como los cultivos a 60 días. Se realizó un PPD en 2 oportunidades separados por menos de 1 mes, siendo ambos de 0 mm. La electroforesis de proteínas reflejó un aumento en el porcentaje relativo de albúmina y disminución de alfa y gammaglobulinas. El estudio inmunológico se observa en la Tabla 1. Destaca leve aumento de la inmunoglobulina A a 475 mg/dl. El ANA y el FR fueron positivos a título bajo. El ANCA fue negativo. Los niveles de complemento fueron normales y las crioglobulinas negativas.

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio de Inmunología

	Valores	Valores normales
IgG	1.400 mg%	710-1.520 mg%
IgA	475 mg%	90-310 mg%
IgM	110 mg%	40-250 mg%
FR	(+) 320 UI/ml	hasta 20 UI/ml
ANA	(+)1/40 homogéneo	hasta 20
C3	130	100-200 mg%
C4	55,8	15-58 mg%
Crioglobulinas	(-)	
ANCA	(-)	

IgG: Inmunoglobulina G, IgA: Inmunoglobulina A, IgM: Inmunoglobulina M, FR: factor reumatoideo, ANA: Anticuerpo antinuclear, C3: Complemento 3, C4: Complemento 4, ANCA: Anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos.



**Figura 2 a y 2 b.** Cortes de tomografía axial computarizada de tórax en fase de parénquima (a) y mediastino (b) que muestran lesiones nodulares de bordes irregulares en lóbulo y lóbulo inferior derecho.

La radiografía de tórax mostró imágenes nodulares múltiples en la lóbulo y en el lóbulo inferior derecho. La tomografía axial computada de tórax evidenció imágenes irregulares, algunas de aspecto residual organizado, sugerente de TBC o metástasis (Figura 2).

Se realizó una fibrobroncoscopia que fue informada normal. El recuento celular del lavado broncoalveolar fue de  $15 \times 10^6$  células, con un 89% de segmentados y 11% de macrófagos. El cultivo corriente y cultivo de Koch (MGIT) fueron negativos. El estudio de células neoplásicas fue negativo. Las biopsias transbronquiales no fueron concluyentes.

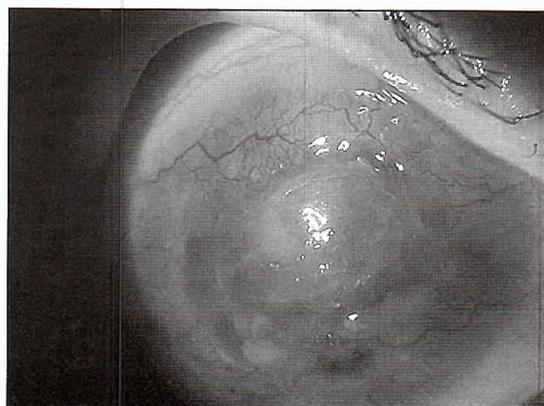
Se realizó una nueva biopsia de las lesiones cutáneas descartándose el eritema indurado de Bazin, sin poder establecer un diagnóstico de certeza. Fue reevaluada por oftalmología donde se observó que el ojo izquierdo presentaba una perforación corneal paracentral con herniación uveal asociada a pérdida subsecuente de la cámara anterior. En el ojo derecho la córnea estaba adelgazada con amenaza de perforación. Se sospechó un proceso vasculítico atípico activo bilateral de córnea, sin compromiso del polo posterior (Figura 3).

Al mes siguiente, a pesar de los resultados negativos para tuberculosis, se decidió iniciar tratamiento anti tuberculoso de prueba ante la pérdida inminente de la visión. El tratamiento se suspendió a los pocos días de iniciado por presentar un extenso exantema urticarial.

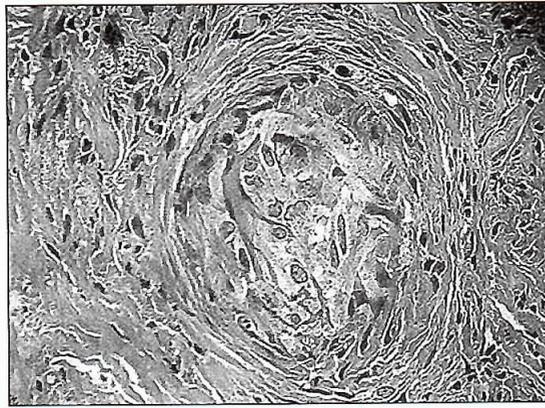
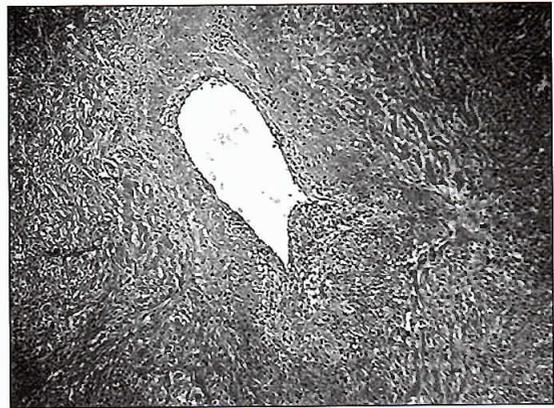
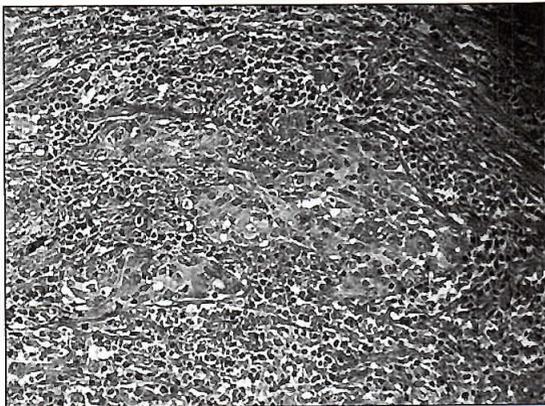
Se decidió hospitalizar para ser reevaluada por distintos especialistas: oftalmólogos, neumólogos, dermatólogos y patólogos, y para efectuar biop-

sia pulmonar. Se revisó la biopsia cutánea en la cual se describen lesiones granulomatosas no caseificantes. La PCR para micobacterias extraída de esta biopsia fue negativa. En relación a lo oftalmológico, se planteó la posibilidad de una vasculitis, con compromiso ocular y, por la gravedad del cuadro, se sugirió iniciar tratamiento inmunosupresor. Concomitantemente se efectuó una videotoracoscopia. Por la presencia de adherencias pulmonares sin colapso pulmonar, se convirtió a una toracotomía mínima. Se resecaron 2 nódulos.

La biopsia del pulmón mostró un proceso inflamatorio crónico granulomatoso necrosante, con compromiso vascular característico de sarcoides necrosante. La revisión de la biopsia de la



**Figura 3.** Fotografía al biomicroscopio. Se observa pérdida de la arquitectura y transparencia corneal con importante infiltración y fusión superior.



**Figura 4.** Cortes histológicos de la biopsia de un nódulo pulmonar: a) Imagen panorámica que muestra áreas de proceso inflamatorio linfohistiocitario en partes granulomatoso. b) Compromiso vascular en medio del proceso inflamatorio rodeado de necrosis. c) Lesión granulomatosa con formación de algunas células gigantes.

piel permitió identificar las mismas lesiones histológicas (Figura 4).

Ante el diagnóstico de sarcoides necrosante en la piel y el pulmón se asumió que las lesiones oculares eran de la misma causa. Con el fin de evitar la progresión del daño en el ojo derecho se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona 500 mg IV diarios por tres días para pasar luego a prednisona oral 40mg diarios adicionando ciclofosfamida 150 mg al día. Se mantuvo este esquema por un mes, reemplazándose posteriormente la ciclofosfamida por azatioprina para disminuir la probabilidad de efectos secundarios. Con el esquema descrito se obtuvo una excelente respuesta con regresión casi total de las lesiones cutáneas y pulmonares en el plazo de 1 mes. Luego se realizó queratoplastía en el ojo izquierdo, mejorando su agudeza visual al movimiento de la mano a 50 cm. El ojo derecho detuvo su adelgazamiento.

La paciente fue trasladada a un centro geriátrico y 6 meses después del alta se encontraba en excelentes condiciones, había recuperado peso, tenía visión y permanecía en tratamiento con prednisona 15 mg más azatioprina 100 mg al día.

## Discusión

La granulomatosis sarcoidea necrosante es una enfermedad infrecuente. En una revisión publicada el año 2000 se señala que hasta esa fecha se habían publicado 116 casos, de los cuales solamente 62 tenían confirmación histológica<sup>2</sup> como ocurrió en el caso que presentamos. Es una enfermedad que predomina en mujeres, entre la tercera y la séptima década de la vida<sup>2,4</sup>, aunque puede presentarse también en niños<sup>5,6</sup> o en personas de edad avanzada. Es asintomática hasta en el 25% de los casos<sup>7</sup>. En la radiografía de tórax es característico el hallazgo de nódulos pulmonares múltiples, a veces cavitados, e incluso calcificados<sup>7,8</sup>. Menos frecuentemente puede presentarse como un nódulo pulmonar solitario<sup>7</sup>. En ocasiones es la TAC la que hace evidentes los nódulos<sup>8</sup>. La forma de presentación más frecuente es la de un cuadro de fiebre, sudoración, baja de peso y fatigabilidad, acompañado de síntomas respiratorios inespecíficos tales como tos, disnea y/o dolor pleurítico<sup>2,4,7,8</sup>. El compromiso sistémico como el que presenta el caso que describimos es más infrecuente aún. Se describe afectación prefe-

rente de los ojos y del sistema nervioso central<sup>3,7</sup>, aunque también se ha descrito compromiso del hígado y bazo<sup>3,7,9</sup>, sistema nervioso periférico<sup>3,7</sup>, ganglios<sup>7</sup>, pleura y piel<sup>7,10</sup>.

En el diagnóstico diferencial de esta condición están básicamente la tuberculosis y la granulomatosis de Wegener. La tuberculosis se excluyó en este caso al no poder aislarse *M. tuberculosis* en las múltiples muestras de expectoración ni en el lavado broncoalveolar. Tampoco se lograron identificar micobacterias utilizando tinción de Ziehl-Neelsen y PCR en las muestras histológicas. El PPD negativo también excluía esta posibilidad. No obstante lo anterior y ante la amenaza de pérdida de la visión, la paciente recibió inicialmente tratamiento antituberculoso. Esta conducta se tomó también en otros casos que han sido publicados<sup>2,3</sup>. La granulomatosis de Wegener parecía menos probable en la paciente que comunicamos por la ausencia de compromiso rinosinusal y renal y la negatividad de los ANCA. Ambas posibilidades se excluyeron definitivamente una vez realizada la biopsia. Existe consenso en que el diagnóstico definitivo de granulomatosis sarcoidea necrosante se realiza con el estudio histológico obtenido de los órganos comprometidos. Los hallazgos típicos son la necrosis angiocéntrica y los granulomas confluentes con células epitelioides y gigantes, así como la presencia de vasculitis granulomatosa en las paredes de los pequeños vasos; a menudo se asocia con necrosis de la pared vascular y del parénquima pulmonar, lo que la distingue de la sarcoidosis<sup>2,7,9</sup>.

La relación entre sarcoidosis y granulomatosis sarcoidea necrosante permanece mal definida<sup>2</sup>. Churg y colaboradores en una publicación en la cual describen 12 casos de granulomatosis sarcoidea necrosante sugieren que esta entidad es probablemente una variedad de sarcoidosis o está estrechamente relacionada con ella<sup>4</sup>. Si bien es cierto que los hallazgos histológicos y las manifestaciones clínicas de ambas condiciones contienen suficientes diferencias como para ameritar distintas denominaciones, no es menos cierto que entre ambas existen suficientes similitudes que permiten considerarlas como pertenecientes a una misma familia de trastornos. Ya en la comunicación inicial de Churg y colaboradores se describía una paciente con granulomatosis sarcoidea necrosante en el pulmón, además de uveítis, quien también presentaba granulomas no caseificantes en los ganglios hiliares. Esta simultaneidad de lesiones propias de la sarcoidosis clásica y de la granulomatosis sarcoidea necrosante en un mismo paciente ha sido reconocida

por otros autores<sup>2</sup>.

El diagnóstico de esta condición requiere siempre de una biopsia del parénquima pulmonar<sup>3,10</sup>, como ocurrió en nuestra paciente.

La evolución de esta enfermedad es generalmente benigna con regresión espontánea o bien inducida por el tratamiento con esteroides e incluso inmunosupresores en casos de riesgo vital.

Es conveniente tener presente esta condición en pacientes que consultan por nódulos pulmonares múltiples acompañados de compromiso cutáneo, ocular o de otros órganos.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo de oftalmología del Hospital del Salvador y al Dr. Eduardo Sabbagh por el apoyo imagenológico.

### Bibliografía

- 1.- LIEBOW A A. The J. Burns Amberson lecture: Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1-17.
- 2.- STRICKLAND-MARMOL L B, FESSLER R G, ROJIANI A M. Necrotizing sarcoid granulomatosis mimicking an intracranial neoplasm: clinicopathologic features and review of the literature. *Mod Pathol* 2000; 13: 909-13.
- 3.- DYKHUIZEN R S. Necrotizing sarcoid granulomatosis with extrapulmonary involvement. *Eur Respir J* 1997; 10: 245-7.
- 4.- CHURG A. Pulmonary angitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol* 1983; 14: 868-83.
- 5.- HEINRICH D. Necrotizing sarcoid granulomatosis: a rarity in childhood. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 407-11.
- 6.- TAUBER E, WOJNAROWSKI C, HORCHER E, et al. Necrotizing sarcoid granulomatosis in a 14-yr-old female. *Eur Respir J* 1999; 13: 703-5.
- 7.- CUADRA LLOPATER L, BARREIRO LÓPEZ B, FORCADA GUIU P. Granulomatosis sarcoidea necrosante. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 355-6.
- 8.- RODRÍGUEZ-GÓMEZ F, BORRERO MARTÍN J J, MERINO MUÑOZ D, PUJOL DE LA LLAVE E. Self limited necrotizing sarcoid granulomatosis. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 676.
- 9.- POPPER H H, KLEMEN H, COLBY T V, CHURG A. Necrotizing sarcoid granulomatosis is it different from nodular sarcoidosis? *Pneumologie* 2003; 57: 268-71.
- 10.- SHIRODARIA C C, NICHOLSON A G, HANSELL D M, WELLS A U, WILSON R. Lesson of the month: Necrotizing sarcoid granulomatosis with skin involvement. *Histopathology* 2003; 43: 91-3.

Correspondencia a:  
Sara Chernilo S.  
E-mail: sarachernilo@yahoo.es