

# PANICULITA GRANULOMATOASĂ – SARCOIDOZA NODULARĂ SUBCUTANATĂ

Nadia Radics, Laura Damian, Simona Rednic

Clinica de Reumatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu-Hațieganu“, Cluj-Napoca

## PREZENTAREA CAZULUI

Pacientul MR, în vârstă de 48 de ani, din mediul urban, se internează pentru apariția unor formațiuni nodulare eritematoase diseminate la nivelul trunchiului, membrilor superioare și inferioare, fără a fi însoțite de semne constituționale sau febră și în absența expunerii la medicamente sau alergeni și fără contact de tuberculoză cunoscut. Antecedentele eredo-colaterale nu sunt remarcabile, însă din antecedentele personale patologice menționăm faptul că pacientul a suferit în urmă cu 4 ani un infarct miocardic acut pentru care s-a efectuat *by-pass* aorto-coronarian, fiind în tratament cu metoprolol 50 mg/24 h, aspirină 75 mg/24 h și simvastatin 20 mg/24 h. Mai trebuie adăugat faptul că pacientul nu este fumător însă consumă relativ frecvent (3-4 ori/săptămână) alcool.

Boala actuală a debutat relativ brusc, în urmă cu aproximativ 5 ani, prin apariția unor episoade recurente, afirmativ cu caracter sezonier (iarna), de paniculită la nivelul trunchiului, membrilor superioare și inferioare, pentru care a urmat mai multe cure de corticoterapie în doze medii (40 mg → 0 mg/24 h), fără însă a fi influențat net apariția/dispariția acestor leziuni.

Examenul obiectiv relevă un pacient cu *status* constituțional ectomorf, *tipus robustus*, cu multiple formațiuni nodulare (figura 1) dispuse la nivelul trunchiului, membrilor superioare și inferioare, extrem de profunde, de consistență fermă, nedureroase, însă cele apărute la locul efectuării biopsiei cutanate erau sensibile (braț drept, fesa dreaptă), de dimensiuni variabile (10-30 mm) și în stadii diferite de evoluție: unele eritematoase, altele mai vechi hiperpigmentate. De asemenea, se evidențiază cicatrici hipertrofice la locul prelevării biopsiei cutanate (figura 2). La examinarea sistemului osteo-articular se constată aplatarea lordozei lombare, test Schober = 13 cm, manevra Lasegue și cele pentru articulațiile sacroiliace negative bilateral. În rest, examenul obiectiv nu a evidențiat modificări patologice.



Figura 1



Figura 2

La acest moment al observației, s-au prefigurat următoarele posibilități de diagnostic:

- paniculită nodulară Weber-Christian, ținând cont de caracterul episodic al leziunilor cutanate, tendință la formare de noduli, distribuția relativ simetrică la nivelul corpului,
- vasculită sistemică, dată fiind recurența și diseminarea erupției nodulare precum și istoricul de infarct miocardic acut la un pacient tânăr (< 50 ani),
- *lupus profundus*, în contextul dezvoltării în profunzime a formațiunilor nodulare, unele cu tendință la atrofie cutanată,
- sarcoidoză cu manifestări cutanate, dată fiind prezența leziunilor eritem nodos-like precum și tendința la dezvoltare de leziuni hipertrofice la nivelul cicatricilor cutanate,
- paniculită asociată unui deficit de alfa-1-antitripsină la un pacient relativ tânăr cu leziuni cutanate recidivante,
- paniculită asociată unei afecțiuni pancreatice cronice, având în vedere consumul de alcool și

- paniculită asociată unei spondilartropatii enterale, fruste din punct de vedere al manifestărilor digestive, luând în considerare modificările relevate de examenul clinic al sistemului osteo-articular (ștergerea lordozei lombare și testul Schober sub valorile normale).

Examinările paraclinice au pus în evidență o valoare crescută a creatinkinazei (CK) (336 ui/l) și hipercolesterolemie (colesterol = 236 mg/dl). Sindromul inflamator a lipsit (VSH = 6 mm/h, proteină C-reactivă negativă), hemoleucogramă, probele hepatice și cele renale, nivelurile serice ale lacticodehidrogenazei (LDH), enzimelor de colestază și amilazelor au fost normale. Anticorpii antinucleari și cei anti-citoplasmă neutrofilică au fost negativi. Nu s-a pus în evidență antigenul HBs sau anticorpii anti virus hepatitic C. Pacientul nu a fost considerat eligibil pentru determinarea infecției HIV. Imunograma și nivelul complementului seric (C3, C4) au fost în parametrii normali. Radiografia pulmonară a pus în evidență accentuarea desenului pulmonar interstițial, calcifieri hilare și pahnlepleurita biapicală, mai degrabă fără semnificație patologică. Probele funcționale ventilatorii au fost în limite normale, iar capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon la nivelul membrane alveolo-capilare nu s-a efectuat din motive obiective. S-a efectuat și intradermoreacția la tuberculină care a fost la 72 de ore, în valoare de 10 mm, Palmer II, însă este de menționat că la o săptămână de la efectuarea acesteia pacientul a prezentat la locul injectării o importantă reacție hipertrofică/nodulară eritematoasă, interpretată ca fenomen *Koebner-like* (figura 3). Deși radiografia pulmonară nu a decelat adenopatie hilară, am efectuat dozarea enzimei de conversie a angiotensinei, care a fost la un nivel superior valorilor normale (55 ui/l). Prezența unui nivel seric crescut al CPK, fără a fi însoțit de nivel crescut al LDH sau de simptome musculare a ridicat suspiciunea unei miopatii în contextul terapiei cu statine, însă nu s-a exclus nici varianta unei miopatii sarcoidozice (nu s-a efectuat biopsie musculară), cunoscut fiind faptul ca 50-80% dintre pacienții cu

sarcoidoză au granuloame musculare fără manifestări clinice musculare (5). Radiografia de bazin pentru articulațiile sacroiliace nu a decelat aspect de sacroiliită. Ecografia abdominală a decelat ficat de dimensiuni normale, însă cu aspect steatozic, restul organelor abdominale normale. Electrocardiografia a relevat ritm sinus, AV în 60/min, unda Q în avR și unda R în V1, precum și aplatizarea undei T în V5-V6.

Biopsia cutanată și examenul histopatologic al unei formațiuni nodulare subcutanate a evidențiat epiderm ușor atrophic și infiltrat limfocitar redus, dispus perivascular în derm. La nivelul țesutului subcutanat era prezent un bogat infiltrat inflamator alcătuit din limfocite, plasmocite și polinucleare neutrofile, dispus predominant lobular și focal septal. Au existat structuri granulomatoase cu celule gigante multinucleate de corp străin și celule epiteloid predominante lobular și focal septal, precum și aspectul de lipogranulom și numeroase histiocite cu citoplasmă spumoasă intralobular, aspectul histopatologic pledând pentru paniculită granulomatoasă (granulom epiteloid necazeificat).

Diagnosticul final a fost de *sarcoidoză cutanată nodulară (boala Darier-Roussy), cardiopatie ischemică, infarct miocardic vechi, hipercolesterolemie, steatoză hepatică*.

Tratamentul indicat a constat în regim alimentar hiposodat, hipolipidic, imunosupresie cu azatioprină 150 mg/24 h și pentoxifiliuna retard 1.200 mg/24 h pentru rolul imunomodulator. Tratamentele anterioare, adresate bolilor asociate, au fost menținute.

## DISCUȚII

Paniculitele granulomatoase reprezintă un grup de afecțiuni caracterizate prin inflamația țesutului celular subcutanat, de etiologie necunoscută, fiind decrie în asociere cu infecții (*Streptococcus*, *Yersinia*, bacilul Koch), boli sistemice inflamatoare (lupus eritematos sistemic, vasculite sistemice, sindrom antifosfolipidic, sarcoidoză, spondilartropatii enterale) și boli limfoproliferative (1, 2). Conform aspectului histologic, acestea se clasifică în patru grupuri:

- Lobulare, fără vasculită, de tipul paniculitei Weber Christian sau celei asociate afecțiunilor pancreatice cronice sau deficitului de alfa-1-antitripsină.
- Lobulare cu vasculită, de tipul eritemului indurat (nume dat de Bazin, când a evidențiat histologic necroză cazeoasă și a asociat apariția leziunilor cu prezența tuberculozei).
- Septale fără vasculită, prototipul clasic fiind reprezentat de eritemul nodos. Din aceeași categorie



Figura 2

face parte paniculita subacută migratorie (Boala Vilanova), precum și paniculitele asociate sclerodermiei, fasciitei cu eozinofile sau dermatomiozitei.

- Septale cu vasculită, de tipul poliarteritei cutanate sau a paniculitei asociate tromboflebitei.

Această clasificare este practică, însă oarecum simplistă, deoarece de cele mai multe ori în clinică se întâlnesc aspecte mixte, cum este și cazul de față (3). Deși este cunoscută afectarea sistemică din cadrul paniculitei Weber-Christian, fiind citate chiar cazuri de cardită interstițială (4), care ar putea explica până la un punct patologia cardiacă asociată a pacientului, lipsa febrei, elevarea ECA precum și aspectul histopatologic mixt (predominant lobular, însă focal septal), nu au susținut acest diagnostic.

Sarcoidoza este o afecțiune cronică sistemică, marca acesteia fiind prezența granuloamelor epiteloide necazeoase, ce se pot răspândi practic în orice organ, principalul afectat fiind plămânul (90% dintre cazuri). Afectarea cutanată apare în 20-35% dintre cazuri, nefiind obligatorie asocierea manifestărilor sistemice. Cea mai frecventă leziune, deși nespecifică, asociată sarcoidozei este eritemul nodos, care, dacă se asociază cu febră, alterarea stării generale, artralgiile și limfadenopatia hilară, constituie așa-zisul sindrom Lofgren. Dintre leziunile mai puțin frecvente, însă înalt specifice, sunt lupusul *pernio* (care imprimă pacientului un prognostic mai nefavorabil), papulele și plăcile sarcoidozice, sarcoidoză cicatricială, leziunile psoriaziforme, lichenoidale, vasculitice, verucoase sau ichtioziforme (5, 6, 9).

Sarcoidoza nodulară subcutanată, numită și boala Darier/Roussy, după numele anatomopatologului și dermatologului francez Ferdinand-Jean Darier, același care a descris și *acanthosis nigricans*, keratoză foliculară, dermatofibrosarcomul și eritemul anular, apare de regulă la începutul bolii (sarcoidozei), se caracterizează prin prezența nodulilor cutanați, fermi, roșii-vioacei, de regulă nedureroși, dispuși la nivelul trunchiului și extremităților (5).

Dintre parametrii de laborator utilizați în diagnosticul sarcoidozei sunt de amintit prezența leucopeniei/limfopeniei, eozinofiliei și hipercalcemiei/hipercalcemiei. Angiotensin-convertaza este utilă diagnosticului, deși nu este specifică, putând a fi crescută și în hipertiroidism, tuberculoză, lepră, ciroză alcoolică, diabet zaharat, infecția cu HIV și limfoame (7, 8). Aspectul bioptic de granulom epiteloide necazeificat se poate întâlni și în alveolitele alergice, berilioza, histoplasmoză sau expunerea la aluminiu/zirconiu/titan. Alte teste necesare pentru diagnosticul pozitiv sunt testul Kveim, computer-tomografia toracică, lavajul bronhoalveolar și scintigrafia de corp întreg cu Ga67 (5, 6, 7).

În ceea ce privește tratamentul, încă există controverse dacă este justificabilă inițierea ei, având în vedere faptul că la 30-60% dintre pacienți boala are evoluție autolimitată (9). Corticoterapia în doze medii rămâne prima opțiune, iar în cazurile rezistente sau al recidivelor, se poate apela la terapia imunosupresoare cu metotrexat, hidroxiclorochină, azatioprină sau ciclofosfamidă, iar date mai recente relatează rezultate favorabile în cazul utilizării terapiei anti-TNFalfa (10, 11, 12).

## BIBLIOGRAFIE

1. Singh NK, Singh DS – Weber-Christian disease – febrile relapsing non-suppurative nodular panniculitis. *J Postgrad Med*, 1984, 30: 49-50.
2. Willemze R, Jonsen PM, Cerroni C et al – Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood Journal* 2008, 111: 838-845.
3. Miscellaneous syndromes involving skin and joint – Panniculitides, „Primer of Rheumatic Diseases”, 2001 12th Ed: 445-448.
4. Wilkinson PJ, Harman RRM, Tribe CR – Systemic nodular panniculitis with cardiac involvement. *J Clin Pathol*, 1974, 27: 808-812.
5. Katta R – Cutaneous sarcoidosis: A dermatology masquerader. *J Am Fam Phys*, 2002, 65: 223-229.
6. Satoshi N, Akemi Y, Yoshio H, Hajme I – Sarcoidosis with two types of cutaneous sarcoid: scar infiltration and subcutaneous nodular type of skin sarcoid. *Rinsho Derm J*, 2003, 45: 1814-1815.
7. Yotsumoto Y – Longitudinal observations of serum angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis with and without treatment. *Chest*, 1982, 82: 556-559.
8. Kruit A, Ruven HJ, Grutters JC, van den Bosch JM – Angiotensin-converting enzyme 2 haplotypes are associated with pulmonary diseases phenotypes in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Dif Lung Dis*, 2005, 22: 195-203.
9. Efferen LS – The challenge of sarcoidosis. *Chest J*, 2001, 120: 697-699.
10. Moller R – Treatment of sarcoidosis from basic science point of view. *Int Med J*, 2003, 253: 31-40.
11. Judson MA – An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids – the six phases. *Chest J*, 1999, 115: 1158-1165.
12. Heffernan MP, Smith DI – Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*, 2006, 1: 17-19.