

11212

14

2 ej

S.S.A

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

PROFESORA DEL CURSO: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ.

DIRECTORA DEL CURSO: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ.

ASESORA : DRA. BLANCA MARIA DE LOURDES ALONZO
ROMERO PAREYON.

Jefe de enseñanza: Dr. Fermín Jurado Santa Cruz.

"GRANULOMA FACIAL" A PROPOSITO DE 3 CASOS
EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA, Y SU ESTUDIO COMPARATIVO
CON OTRAS LESIONES ERITEMATOSAS DE LA PIEL.

TESIS DE POSTGRADO
EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y MICOLOGIA

DRA. MARIA DE LA CONCEPCION TAMAYO VICTOR.

MEXICO, D.F.

FALLA DE ORIGEN

1987-1990

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1 A. PARTE

	Pág.
I INTRODUCCION	1 - 2
OBJETIVOS	3
II EL EOSINOFILO	4 - 7
III DERMATOSIS EOSINOFILICAS	9 - 18

2 A. PARTE

IV GRANULOMA EOSINOFILICO DE LA PIEL

-Antecedentes Históricos	19 - 22
-Sinonimia	23
-Definición	23
-Clasificación	23 - 25
-Epidemiología	26
-Etiopatogenia	26 - 30
-Cuadro clínico	31 - 32
-Histopatología	32 - 35
-Laboratorio	36
-Dx diferencial	36 - 57
-Relación con otros granulomas eosinófilos	58
-Tratamiento	59 - 67
-Pronóstico	67

3A. PARTE.

Pág.

V. ESTUDIO DE TRES CASOS

68 - 84

VI. CONCLUSIONES

85 - 86

BIBLIOGRAFIA

87 - 93

I INTRODUCCION

INTRODUCCION

El Granuloma Facial (GF) también llamado Granuloma Eosinofílico de la Piel (GEP), es una entidad nosológicamente definida cuya introducción a la literatura dermatológica es a mediados de los años 40; un hecho que llama la atención es que no se conozcan los agentes etiológicos, entendiéndose con ésto la dificultad para tratar estas lesiones.

En la actualidad todavía sigue prevaleciendo cierta confusión en cuanto al término de Granuloma Facial, identificado así reiteradamente en la literatura; lo mismo ocurre con los otros nombres como son, Granuloma Eosinofílico de la Piel, Perivasculitis Eosinofílica y Granuloma Facial con Eosinofilia, ya que ninguno de ellos le describe de forma individualizada.

El nombre de Granuloma Eosinofílico de la Piel ha sido empleado para diferentes enfermedades, por lo que esta denominación resulta confusa y sería más conveniente no utilizarla.

Nos debe quedar bien claro que la entidad conocida como Granuloma Eosinófilo del Hueso (del grupo de las histiocitosis X) nada tiene que ver con el Granuloma Facial, desafortunadamente mantienen una relación estrecha por la coincidencia del nombre.

Es preferible en la actualidad el término de Granuloma Facial, haciendo hincapié que no es exclusivo de la cara; pudiéndose observar lesiones en tórax, manos y extremidades.

Su cuadro clínico se asemeja a otras patologías que presentan lesiones eritematosas o infiltradas en la piel como es el lupus eritematoso, el linfocitoma cutáneo y la sarcoidosis, entre otras.

En el aspecto histopatológico, su estudio ha revelado un denso infil-

trado en dermis, por lo que habrá que distinguirlo de aquellas entidades que cursen también con un infiltrado celular superficial como es el caso del eritema elevatum diutinum y la micosis fungoide. Son criterios sustanciales del Granuloma Facial, la vasculitis leucocitoclástica y la presencia de eosinófilos en número considerable.

La motivación para realizar este trabajo nació del estudio de un paciente con esta enfermedad ,lo que permitió en lo subsecuente ,el diagnóstico de 2 casos más en el lapso de 2 años, teniendo como base los antecedentes del primero. Estas observaciones sugerirían de algún modo, que el padecimiento no es tan infrecuente como parece.

Por lo tanto, dado que el Granuloma Facial es un padecimiento presente en la consulta dermatológica, debería formar parte del diagnóstico diferencial de todas las lesiones eritemato-infiltradas, por lo que en el presente trabajo se hará especial énfasis en dicho capítulo.

OBJETIVOS

- 1.- REVISION Y ACTUALIZACION DEL TEMA.**
- 2.- PRESENTAR LOS 3 CASOS DE GRANULOMA FACIAL ESTUDIADOS EN EL CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA EN EL PERIODO DE 2 AÑOS.**
- 3.- INCLUIR AL GRANULOMA FACIAL COMO PARTE DEL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES ERITEMATO-INFILTRADAS.**
- 4.- COMPARAR NUESTRAS OBSERVACIONES CON LAS DE LA LITERATURA.**

II EL EOSINOFILO

EL EOSINOFILO es una célula que ha sido individualizada de los polimorfonucleares neutrófilos por tener características particulares. Por un lado, su afinidad tintorial y morfológicamente, por poseer un núcleo bilobulado.

Célula identificada por primera vez por *Warthon-Jones*, quien la describió como un "corpúsculo granular compuesto", sin embargo el crédito se le ha dado a *Paul Ehrlich* (1879), quien varios años después se encargó de estudiarla y diferenciarla de otras células sanguíneas.

Desde principios de siglo se conoce la asociación de la eosinofilia sanguínea y/o tisular a enfermedades parasitarias, alérgicas, inmunológicas, neoplásicas, sin embargo, no es raro observar la participación del eosinófilo en otros trastornos como son la atopia, urticaria y algunas gastroenteritis, siendo todavía difícil establecer con certeza el papel exacto que el eosinófilo desempeña en algunos de éstos.

Es una célula de tamaño pequeño que mide entre 10 y 15 micras de diámetro. Su característica más sobresaliente son los gránulos citoplasmáticos, los cuales contienen las proteínas que le confieren las características tintoriales acidófilas.

Los gránulos que contiene son de dos tipos: los grandes y los pequeños. Los primeros se encuentran adheridos a la membrana celular y contienen proteínas básicas, una neurotoxina, hidrolasas lisosomales, histaminasa y peroxidasa. Los segundos, contienen arilsulfatasa B y fosfatasa ácida.

A estas sustancias, sobre todo a una proteína básica, se deben las diferentes funciones del eosinófilo como la neutralización de la heparina, activación de la papaína, y degranulación del basófilo humano, siendo tóxica también para los parásitos y sus larvas. Tiene la capacidad a través de ellas de suprimir la respuesta inflamatoria (histaminasa, arilsulfatasa B).

La membrana celular característicamente es bastante resistente a solventes como la acetona y a los cambios de osmolaridad. Contiene lisofosfolipasa, proteína que interviene en la formación de los cristales de Charcot-Leyden que in vivo se encuentran en esputo, tejidos y heces así como en los procesos que cursan con eosinofilia como el asma, neumonía eosinofílica, rinitis y larva migrans (2).

Su actividad enzimática es notable y ello explica su participación en procesos inflamatorios produciendo sustancias inhibitoras de las acciones del neutrófilo.

Los receptores que tiene, son para el fragmento Fc de la IgG, IgE y para las fracciones C3, C3b, C3d y C4 del complemento, para H1 y H2 de histamina. Hay también receptores intracelulares para estrógenos y glucocorticoides.

El eosinófilo se produce en la médula ósea a partir de una célula madre específica y le corresponde el 3-6% del total de granulocitos de la médula ósea (3, 5).

Su síntesis se lleva a cabo por un mecanismo todavía desconocido, aunque se cree que en su producción intervienen los linfocitos T.

Se almacenan en la médula ósea donde permanecen unos tres días siendo liberados a la sangre por diversos estímulos y de allí se transportan a los tejidos (3).

El mecanismo que aumenta el número de eosinófilos tienen mucho en común con la respuesta inmune, es decir, es mediada por linfocitos, específica y existe una memoria inmunológica que permite el aumento de la respuesta al segundo estímulo. Los glucocorticoides, la adrenalina, las infecciones bacteriana y el estrés disminuyen su liberación.

Circulan poco tiempo por la sangre, normalmente se encuentran entre 0 y 350 células por ml, en cuenta total (2,5,9).

Se acumula principalmente en los tejidos y sobre todo en los epitelios expuestos al ambiente: piel, tracto respiratorio, aparato digestivo, tracto genital femenino y glándula mamaria .

Es eosinofilia cuando el número de eosinófilos excede a 350 por ml en sangre periférica y tisularmente cuando se observan más de 3 por campo (2,9).

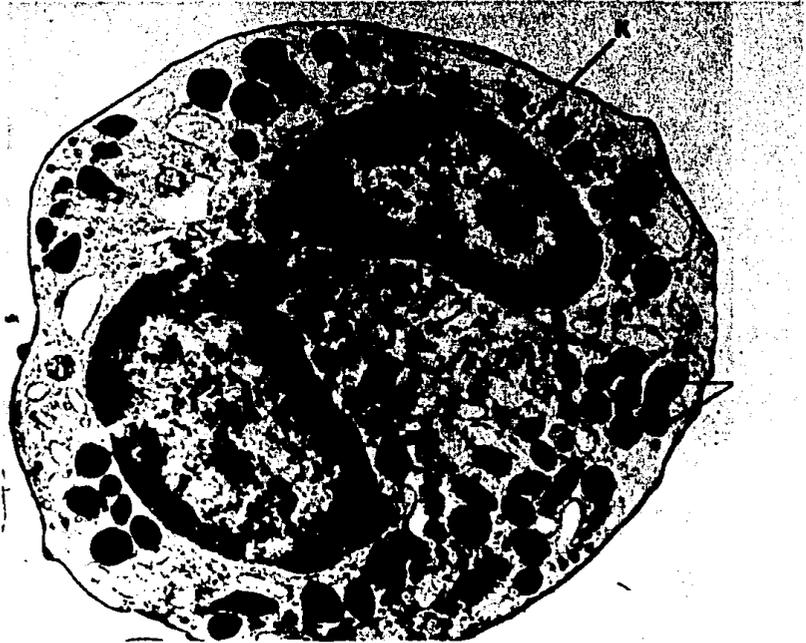
Resumiendo, el eosinófilo es un granulocito altamente especializado, que entre sus funciones, las que están claramente definidas son dos, su helmintoxicidad y su poder citotóxico sobre las células diana (como en el síndrome hipereosinofílico).

Todavía no hay explicación de su presencia por ejemplo, en la respuesta inflamatoria, específicamente cuando ocurre en la piel.

Y falta aún determinar dónde y cuándo el eosinófilo realiza un papel modulador de la respuesta y cuándo éste ejerce un efecto citotóxico.

EL EOSINOFILO Y LAS ENFERMEDADES CUTANEAS . El eosinófilo se encuentra con cierta frecuencia en sangre y también en infiltrados inflamatorios de varias enfermedades dermatológicas (8), por lo que no tendría aparentemente ningún significado específico. Sin embargo , hay padecimientos en los cuales su presencia en el infiltrado tiene valor diagnóstico, como el eritema tóxico del recién nacido, pentigoide y reacciones agudas a fármacos. Se deduce que el papel que juega el eosinófilo en la respuesta inflamatoria de estos padecimientos, sea de tipo inmunológico. Otras enfermedades quedan aún sin explicación .

Se consideran 3 los patrones básicos de eosinofilia: 1) eosinofilia hística localizada (picadura de insectos), 2) eosinofilia sanguínea sin infiltración hística (reacciones medicamentosas) y 3) eosinofilia en ambas localizaciones (pentigoide, síndrome de Wells, síndrome hipereosinofílico)(8).



Microscopía electrónica de un granulocito eosinófilo

(15 000 X).

III DERMATOSIS EOSINOFILICAS

LOS PROCESOS que tienen en común eosinofilia a nivel de los tegumentos, han quedado comprendidos bajo la denominación de Eosinofilias Cutáneas.

Mascaró en 1982, propuso una clasificación sencilla y didáctica basándose sólo en el sustrato histológico (2,3).

1. Pustulosis eosinofílicas.

- Eritema tóxico neonatorum.
- Erupción papulovesiculosa de la infancia.
- Pustulosis eosinofílica de Ofuji.

2. Espongiosis eosinofílicas.

- Incontinencia pigmentaria.
- Espongiosis eosinofílica o prepénfigo.
- Síndrome hipereosinofílico.

3. Acanthis eosinofílicas.

- Bromides.
- Pénfigo vegetante.
- Piodermatitis vegetante de Hallapou.

4. Bulosis eosinofílicas.

- Penfigoide.
- Pénfigo.
- Dermatitis herpetiforme.

5. Granulomas eosinofílicos.

- Nódulo post-escabiótico.
- Granuloma por picadura de insecto.
- Reticuloide actínico.
- Linfomas (micosis fungoide).
- Gnathostomiasis.
- Paniculitis eosinofílica de Wells.
- Fascitis eosinofílica.

6. Vasculitis eosinofílicas.

- Enfermedad de Churg-Strauss.
- Eritema elevatum diutinum.
- Periarteritis nodosa.
- Granulomatosis de Wegener.
- Granuloma eosinofílico de la piel.

7. Neoplasias con eosinofilia.

- Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

LAS DERMATOSIS EOSINOFILICAS son un grupo de padecimientos que se distingue particularmente por el gran número de eosinófilos presentes en los tejidos. Algunos de éstos son alteraciones predominantemente cutáneas y otras son enfermedades sistémicas con manifestaciones cutáneas (2,10). A continuación se señalan todos estos síndromes con sus características más notables, recalcando que el denominador común a todos, es la presencia de eosinófilos en la piel.

1. Pustulosis eosinofílicas.

A. Eritema tóxico neonatorum. Fue descrito por *Meyerhofen* en 1927 . Es un proceso frecuente puesto que afecta a 1 de 10 hasta 1 de 40 recién nacidos. Antes de las 24 horas de vida aparecen lesiones eritematosas o pápulas que rápidamente evolucionan a pústulas estériles, en dorso, pecho, abdomen, muslos y a veces, cara y piel cabelluda. Cualquér zona puede hallarse afectada. El estado general es bueno y es frecuente una eosinofilia sanguínea.

La histología muestra un acúmulo perifolicular de eosinófilos. El proceso cura rápida y espontáneamente.

B. Erupción papulovesiculosa de la infancia . Fue descrita por *Capputo* en Italia, con las características del eritema tóxico neonatorum pero se presenta en lactantes de dos meses o mayores.

C. Enfermedad de Ofuji. Se caracteriza por la aparición de pápulas de uno a dos milímetros que pronto dan lugar a pústulas y confluyen en placas. Las lesiones son pruriginosas.

Afectan a las regiones seborreicas, cara, parte anterior y poste--

rior del tronco así como las extremidades.

Habitualmente se acompaña de eosinofilia sanguínea .

La *histopatología* destaca pústulas eosinofílicas que afectan principalmente los folículos, disociando sus vainas epiteliales.

2. Espongiosis eosinofílicas.

Este grupo comprende las lesiones vesiculosas de la *incontinencia pigmentaria* , *espongiosis eosinofílica* o *prepéfigo* y el *síndrome hipereosinofílico*.

A. *Incontinencia pigmentaria*. *Genodermatosis* que afecta al 97% de las mujeres ya que se transmite en forma dominante ligada al X. Cursa con tres etapas evolutivas : la *vesiculosa-ampollosa*, la *verrugosa* y la *pigmentaria*. Las lesiones se disponen en las caras laterales del tronco y sobre todo en extremidades. Se acompaña de eosinofilia periférica. Puede acompañarse de alteraciones dentarias, esqueléticas, oculares y retardo mental en 10% de los casos.

La *histopatología* de la fase vesicular es la que corresponde a la *espongiosis eosinofílica*, observando vesículas *intraepidérmicas multiloculares* por *espongiosis* conteniendo abundantes eosinófilos.

B. *Espongiosis eosinofílica o prepéfigo*. Descrita por *Emmerson y Wilson-Jones* en 1968. Afecta sobre todo mujeres, de más de 40 años con manifestaciones cutáneas que recuerdan a la *dermatitis herpetiforme*.

La importancia de este proceso es su carácter *premonitorio* con relación al *péfigo vulgar*.

La *histopatología* se caracteriza por la presencia de eosinófilos en la epidermis en zonas *espongióticas* que pueden llegar a formar vesículas. Puede coexistir *acantolisis*.

C. Síndrome hipereosinofílico. Es una alteración de causa desconocida que afecta sobre todo al sexo masculino, de raza blanca, en la 4a. y 5a. décadas de la vida. Se caracteriza por la presencia de eosinofilia periférica en ausencia de otra enfermedad sistémica aparente.

Para el diagnóstico se necesitan los siguientes criterios: 1) eosinofilia mayor de 1500 por mm³ por más de 6 meses; 2) ausencia de problemas parasitarios, alérgicos o de otro tipo asociadas con eosinofilia; 3) signos y síntomas de daño orgánico siendo más importantes los de corazón, hígado y pulmones.

Las lesiones cutáneas asociadas son frecuentes pero inespecíficas. La mayoría de los pacientes presenta una erupción papular, eritematosa y pruriginosa o placas urticarianas.

La histopatología muestra infiltración perivascular eosinofílica.

3. Acantosis eosinofílicas.

Bromides, pénfigo vegetante y piodermatitis vegetante de Hallopeau.

A. Bromides. Estas se observan sobre todo cuando se administran los jarabes que contienen en su preparación dicho halógeno. Actualmente es un padecimiento raro. Afecta niños y las lesiones consisten en placas de aspecto vegetante.

La histopatología muestra acantosis con papilomatosis y abscesos intraepidérmicos con gran contenido de eosinófilos.

B. Pénfigo Vegetante. Es una variante del pénfigo vulgar que afecta sobre todo pliegues inguinales y axilares en forma de placas vegetantes, eritematosas y exudativas.

La histopatología en su fase crónica, presenta una reacción pseudoepiteliomatosa con algunos eosinófilos, aunque también es posible observar una ampolla intraepidérmica suprabasal.

C.Piodermitis vegetante de Hallopeau. Forma benigna de pénfigo vegetante que se caracteriza por pústulas y vegetaciones sobre todo en nuca y piel cabelluda.

La histopatología en fases tempranas muestra pústulas y pequeñas hendiduras que luego se transforman en cavidades repletas de eosinófilos.

La epidermis y dermis pueden observar el cuadro histológico de espongiosis eosinofílica . Hay acantolisis.

La fase vegetante tardía histológicamente es semejante a lo observado en el pénfigo vegetante.

4. Bulosis eosinofílicas.

Pentigoide, pénfigo y dermatitis herpetiforme.

A. Pentigoide. Común en los extremos de la vida , que se caracteriza por ampollas tensas, grandes, que se rompen dejando extensas áreas de erosión. Afecta mucosas y el estado general.

La histopatología se caracteriza por una ampolla subepidérmica. Por inmunofluorescencia es posible observar depósitos de IgG, complemento y properdina en la unión dermoepidérmica. Se observan abundantes eosinófilos en y por debajo de la ampolla.

B. El pénfigo y la dermatitis herpetiforme. Son padecimientos en los que se puede encontrar eosinofilia cutánea y periférica, pero en forma menos constante y en los que no ha sido posible correlacionar ambos eventos, como en el caso del pentigoide.

5. Granulomas con eosinofilia. Dérmicos e hipodérmicos (o profundos)

A. Dérmicos. Entre ellos cabe mencionar los de origen parasitario como los nódulos post-escabióticos. Se localizan en axilas, escroto, pene y son nódulos de color café-rojizo, de 10-12 mm aproximadamente, muy pruriginosos y persisten por semanas o meses a pesar de un tratamiento adecuado.

La histopatología se compone de un infiltrado inflamatorio que contiene células linfoides y numerosos eosinófilos.

Dentro de este grupo se encuentran también los granulomas por picadura de insecto con hallazgos histopatológicos semejantes al anterior.

También en los linfomas como el síndrome de Sézary y la micosis fungoide eritrodérmica o en placas se observan eosinófilos en el infiltrado tisular. Pseudolinfomas, como el reticuloide actínico.

Finalmente, el grupo de las histiocitosis que cursa con una proporción diferente de eosinófilos según se trate de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian, o granuloma eosinófilo del hueso. La proporción de eosinófilos en este último es importante.

B. Profundos. Entre ellos figuran los de larva migrans profunda o gnatostomiasis humana, la paniculitis eosinofílica de Wells y la fascitis eosinofílica.

- Gnatostomiasis. Es una alteración que ha sido estudiada por Wenceslao Ollague en Ecuador. Afecta sobre todo adultos que han ingerido peces o crustáceos infectados por el parásito.

Se caracteriza por afectar tronco y extremidades, presentando placas eritematosas infiltradas y bien limitadas de varios centímetros de diámetro,

migratorias, que desaparecen en 8 días , reapareciendo, en éstos o en sitios diferentes. Las lesiones son recidivantes y su tratamiento no es específico.

La histopatología se caracteriza por infiltración Inflamatoria de polimorfonucleares en dermis, predominando los eosinófilos entre los septos y adipocitos del tejido celular subcutáneo. La unión dermohipodérmica se encuentra conservada.

-Paniculitis eosinofílica de Wells. Este padecimiento afecta principalmente adultos sin predominio de sexo. Las lesiones cutáneas muy polimorfas, consisten en placas eritemato-edematosas, urticariformes , dolorosas, muy semejantes a una celulitis bacteriana. La evolución de las lesiones es muy prolongada y son recidivantes.

La etiología es desconocida aunque se sugiere se debe a hipersensibilidad a diversos antígenos. Los pacientes presentan eosinofilia periférica hasta en un 48%.

La histopatología en fases tempranas se constituye por un infiltrado denso de eosinófilos en la epidermis. Son características las "figuras en llama" que corresponden a acúmulos focales de colágena desordenada acompañada de eosinófilos e histiocitos.

-Fascitis eosinofílica. Padecimiento raro descrito por *Shulman* en 1974, parecido a la esclerodermia y que afecta a varones y niños con antecedentes de ejercicio físico brusco.

Los pacientes presentan inflamación simétrica difusa en extremidades, que se acompaña de dolor y síntomas generales. No presentan Raynaud. Y tienen eosinofilia periférica hasta en un 30% de los casos.

Los anticuerpos antinucleares pueden ser positivos. Algunos casos

evolucionan a esclerosis sistémica progresiva . Se menciona la asociación a púrpura trombocitopénica y a la anemia aplásica.

La histopatología muestra engrosamiento de la fascia con infiltrados que contienen un número variable de eosinófilos.

6. Vasculitis eosinofílicas.

Este grupo comprende desde las vasculitis alérgicas leucocitoclásticas a la granulomatosis alérgica de Churg-Strauss, el eritema elevatum diutinum, la periarteritis nodosa, la granulomatosis de Wegener y el Granuloma Facial.

-Granuloma Eosinofílico de la Piel (GEP). Alteración exclusivamente cutánea de etiología desconocida, que aparece en ambos sexos de edades medias .

Las lesiones se localizan principalmente en la cara y menos frecuentemente en otras localizaciones del cuerpo. Consiste en una o varias placas de color rojo-parduzco, que característicamente muestran dilatación de los orificios foliculares . Rara vez son sintomáticas.

Los resultados con los distintos tratamientos, son poco satisfactorios.

La histopatología es diagnóstica . Hay infiltrados con disposición perivascular de leucocitos polimorfonucleares, eosinófilos e histiocitos que dejan una banda libre subepidérmica de tejido conectivo normal.

Por inmunofluorescencia se deduce que es una vasculitis leucocitoclástica.

7. Neoplasias eosinofílicas.

- Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia. Es una enfermedad descrita por *Kimura* en 1948 (10), poco frecuente. Se caracteriza por lesiones localizadas con mayor frecuencia en oreja, mejillas y región parotídea o piel cabelluda. Son nódulos subcutáneos, del color de la piel o rojos que suelen acompañarse de prurito y eosinofilia hasta en el 75%.

La histopatología es diagnóstica . Las lesiones tempranas presentan proliferación angioides con células endoteliales muy voluminosas e irregulares. Existe un granuloma con linfocitos y abundantes eosinófilos .

El tratamiento es la excisión local. Pueden usarse también los corticoesteroides intralesionales.

Con este grupo se cierra el capítulo que concierne a las dermatosis eosinofílicas.

IV GRANULOMA FACIAL

ANTECEDENTES HISTORICOS

- 1937 *Nanta y Gadrat* usaron por vez primera el término "granuloma eosinofílico de la piel" (11,12), al referirse al caso de un enfermo reportado por ellos que tenía lesiones ulceradas en la boca y ano de origen tuberculoso. Estos mismos autores incluyen en esta categoría un caso de *Freund* y otro de *Pautrier* y cols.
- 1940 En este año *Lichtenstein y Jaffe* describen el granuloma eosinófilo del hueso que pertenece al grupo de las histiocitosis X (12).
- 1945 *Wigley* publicó el primer caso verdadero de granuloma facial en una mujer con cuatro lesiones en cara (13).
- 1946-1947 Otros casos reportados como granuloma eosinofílico de la piel son revisados por *Buley* (1946), *Weidman* (1947), *Lewis y Cormia* (1947)(14).
- 1947 *Lever* comunica su primer caso de granuloma facial y duda aún si el eritema elevatum diutinum, el granuloma eosinófilo del hueso y el granuloma eosinofílico de la piel estaban o no relacionados (15).
- 1947 *Weidman* clasificó la lesión de *Nanta y Gadrat* como tuberculosis cutis orificialis, el de *Freund* como micosis fungoide atípica y el de *Pautrier* como un caso de difícil diagnóstico (16).

En este mismo año, *Weidman* propuso una clasificación para los granulomas cutáneos que cursan con eosinofilia. Los dividió en 2 grupos: el idiopático o leucótico y el sintomático o inflamatorio. *Weidman*, advirtió también que los casos que habían sido reportados como granuloma eosinofílico de la piel fueron en realidad un grupo heterogéneo de enfermedades con eosinofilia tisular.

1948

Allen, emplea el término de granuloma eosinofílico dérmico para definir el sustrato tisular de las reacciones persistentes a picaduras de insecto (12).

Lever en este mismo año describió la posibilidad de lesiones extrafaciales y en zonas no fotolumínicas.

Publicó 3 casos, uno con localización extrafacial, remarcando las diferencias entre los estadios tempranos y tardíos (17).

1950

Lever y cols. por un lado y *Cobane* por otro, definieron histológicamente el cuadro de granuloma facial y lo separaron de otras enfermedades granulomatosas (18,19).

Cobane, *Straith* y *Pinkus* utilizan la denominación de "granuloma facial con eosinofilia" separándolo ya definitivamente del granuloma eosinófilo del hueso (20).

- 1951 *Pinkus* al revisar este capítulo, plantea las situaciones dermatológicas en las que aparece una eosinofilia tisular, distinguiendo 3 grupos: 1) las formas obligatorias, 2) situaciones en las que la eosinofilia tisular está generalmente presente y 3) aquellas otras en las que puede estar ocasionalmente presente.
- 1952 *Pinkus* lo denomina simplemente "granuloma facial" y resume sus características clínico-patológicas más importantes (21).
- 1959 *Johnson, Higdon y Helwing* recopilaron 15 casos, afirmando que no existe relación entre el granuloma facial y el granuloma eosinófilo del hueso. Ellos mismos especularon que el mecanismo patogénico de las lesiones es una reacción Ag-Ac o reacción de hipersensibilidad con tejido de choque en los pequeños vasos sanguíneos y tejido perivascular (14).
- 1966 *Pedace y Perry* revisan las características clínicas e histológicas de 21 casos de los cuales dos tienen localizaciones infrecuentes, uno en cara y antebrazos y otro con lesiones en cara, cuello, tronco y brazos (22).
- 1967 *Kaplan y Gray* informaron el primer caso de granuloma facial en un paciente de raza negra (23).

1978

Niebaer y cols. concluyen en su trabajo que es una vasculatitis leucocitoclástica crónica con daño al tejido por un mecanismo semejante al fenómeno de Arthus (24).

1981

Novales y Ortiz, publican el primer caso en la literatura mexicana(19).

SINONIMIA

Granuloma facial,

Perivasculitis eosinofílica,

Granuloma facial con eosinofilia y

Granuloma eosinofílico de la piel.

DEFINICION

Podría definirse el granuloma facial, en sentido estricto, como una entidad poco frecuente, de etiología desconocida, que presenta las características macro y microscópicas bien individualizadas, las cuales permiten considerarlo como una entidad nosológica aparte (12).

Aparece en ambos sexos en las edades medias , en todas las razas, sobre todo la blanca (25).

Se localiza casi exclusivamente en la piel de la cara y menos frecuentemente en otros sitios (26). Son placas únicas o múltiples , ovaladas, no dolorosas, de color rojo-parduzco, característicamente con orificios foliculares dilatados y algunas telangiectasias en su superficie.

Es resistente a los diferentes tratamientos y puede haber involución espontánea ,aunque rara (25).

CLASIFICACION

En la progresión de los intentos por clasificar las lesiones del gra-

muloma facial, es imprescindible mencionar los trabajos de *Weidman y Pinkus* (12), quienes han sido importantes pilares en el estudio de esta enfermedad. Por ello, a continuación se señalan estos trabajos, sólo por interés histórico.

La denominación de "granuloma eosinófilo" ha traído una serie de confusiones como se puede observar en los artículos publicados con este nombre.

Lichtenstein y Jaffe en 1940, describieron el granuloma eosinófilo del hueso(12), padecimiento que queda incluido en el grupo de las histiocitosis X y está separado por completo del granuloma facial, este último considerado ya como una entidad clínica e histológica bien diferenciada.

Posteriormente en 1945, *Wigley* hace mención de otra forma, que *Lever* más tarde vuelve a describir como granuloma eosinófilo cutáneo.

Por otro lado, *Allen* en 1948, emplea el término de granuloma eosinófilo dérmico para definir el sustrato tisular de las reacciones a picadura de insecto.

Por esto se comprende que *Weidman* en 1947, propusiese una clasificación de los granulomas cutáneos que cursan con eosinofilia, en dos grupos: 1) el idiopático o leucótico y 2) el sintomático o inflamatorio (16).

El idiopático agrupaba a enfermedades como la leucemia, micosis fungoide, enfermedad de Hodgkin y el linfosarcoma.

El sintomático incluye a enfermedades como las infecciosas específicas, reacciones tóxicas y el eritema elevatum diutinum. En este grupo, *Weidman* incluye al granuloma facial, pero todavía es una clasificación que ofrece confusiones.

Pinkus en 1951(12), plantea todas aquellos padecimientos con lesiones cutáneas, en las que aparece una eosinofilia tisular, distinguiendo así 3 grupos:

1) Las formas obligatorias de eosinofilia tisular. Enfermedad de Hodgkin y micosis fungoide, reacciones alérgicas , dermatitis herpetiforme y pénfigo vegetante, leucemia eosinófila y eosinofilia tisular.

2) Formas en que la eosinofilia tisular está generalmente presente. Reticulogranuloma y el granuloma facial.

3) Formas en las que la eosinofilia tisular puede estar ocasionalmente presente. Como las enfermedades inflamatorias de otra naturaleza y varios tipos de tumores.

Debido a su etiología aún oscura, no ha sido fácil clasificar las lesiones del Granuloma Facial , siendo la clasificación de *Mascaró* la que considero más acertada, misma que ya ha sido revisada previamente.

EPIDEMIOLOGIA

El Granuloma Eosinofílico de la piel es una entidad que aparece en ambos sexos, pero se observa con cierto predominio en el masculino en proporción 2:1(26).

Puede presentarse a cualquier edad, generalmente lo hace entre los 30 y 60 años (12), siendo más frecuente la edad media . En la literatura mundial ,el enfermo más joven es un niño de 10 años y el mayor es de 76 años (27).

La mayoría de los casos se ha reportado en la raza blanca (14,28); también se conocen en negros y japoneses (27).

No hay tendencia familiar(19) y la enfermedad tampoco parecer ser regional(14).

ETIOPATOGENIA

La etiología es todavía desconocida, por lo tanto, la patogenia es poco precisa.

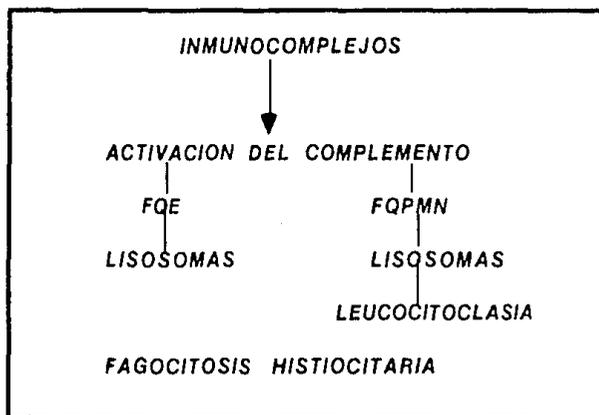
Hasta ahora los estudios de inmunofluorescencia han sugerido que se trata de una reacción antígeno-anticuerpo o reacción de hipersensibilidad, con tejido de choque a nivel de los pequeños vasos sanguíneos y el tejido alrededor de ellos en la dermis superior principalmente (14,29).

Se piensa que la reacción se establece en la forma siguiente: primero, el depósito de inmunocomplejos activa complemento por la vía clásica, con lo que se producen el factor quimiotáctico de polimorfonucleares neutrófilos (FQPMN) y el de eosinófilos (FQE)(30).

Los polimorfonucleares una vez en el sitio de choque, se encargan de fagocitar a los inmunocomplejos y sus lisosomas degranulan, provocando entonces lisis celular y vascular. Estos hechos traducen vasculitis leucocitoclástica.

Por otra parte, los eosinófilos cuando llegan al mismo lugar, igualmente fagocitan y degranulan.

Por último, los histiocitos cumplen también su función fagocitaria con los restos celular(30).



Hipótesis de la etiopatogenia del GEP.

Este fenómeno ya ha sido reproducido por diversos agentes, sin embargo no todos han podido ser comprobados. Johnson y cols. propone a los focos de infección, luz solar, traumatismos y drogas como posibles factores desencadenantes (14).

INFECCION. En los estudios de este mismo autor, no se ha comprobado la existencia de microorganismos en áreas afectadas ; no obstante, no se descarta la posibilidad que toxinas y productos bacterianos antigénicos distantes puedan producir estas lesiones. Las más frecuentes han sido focos estreptocócicos, le siguen las caries dentarias, sinusitis, artritis séptica y acné rosácea.

Recientemente, *Frankel y cols.* (1988) comunicaron un caso de tiña facial (por *Trichophyton rubrum*) con histopatología de granuloma facial(31). Estos autores sugieren que los enfermos con lesiones poco características clínicamente, pero con cuadro histopatológico de GF, se considere la etiología micótica y por lo tanto, se realicen los estudios correspondientes.

EXPOSICION SOLAR. Debido a la localización de las lesiones, más frecuentemente en cara, se ha considerado el efecto de las radiaciones solares.

Los hechos observados en pacientes que empeoran sus lesiones con la exposición solar y la mejoría con fotoprotectores (14,19), apoyan la hipótesis lumínica.

Se ha informado también de la aparición de lesiones en zonas cubiertas del cuerpo, por lo tanto se cuestiona el efecto de la luz solar como causa de la enfermedad.

Por lo tanto, se deduce que hay evidencia, pero no pruebas de que la fotosensibilidad juegue un papel en la patogenia.

TRAUMA. Ha habido enfermos con antecedentes de traumatismos en los sitios en que después aparecían lesiones. Este hecho tampoco ha sido de observación general.

DROGAS Es sabido que las drogas pueden producir una gran va--

riedad de reacciones , algunas de ellas han recordado las que se ven en GF.

Las sulfonamidas pueden producir necrosis fibrinoide con infiltrado celular compuesto por eosinófilos.

Se ha tratado de buscar explicación del material acidófilo observado alrededor de los vasos sanguíneos en lesiones de GF. Este material es bastante parecido al que presenta el eritema elevatum diutinum y al material "fibrinoide" de las enfermedades de la colágena.

Esta substancia fibrinoide en el granuloma facial es PAS positivo y se tiñe de color amarillo con Van Gieson, de color púrpura con cristal violeta y azul con hematoxilina.

Estos hallazgos sugieren el carácter fibrinoide de esta substancia.

Hace algunos años, se discutía acerca del origen de este material. Y se pensaba que podía tratarse de fibrina o algún otro componente de la sangre, o resultado de la degeneración de la colágena o bien que era debido a la precipitación de la substancia fundamental.

Altshuler y Angevine concluyeron que este material resultaba de la precipitación de los mucopolisacáridos ácidos de la substancia fundamental. La causa desencadenante de tal circunstancia probablemente era un derivado proteico alcalino, obtenido de la interacción tejido y agente agresor.

Gitlin, Craig y Janeway, utilizando antisuero de conejo marcado con fluoresceína, contra fibrina humana, concluyeron que por lo menos, parte de este material, era fibrina.

Estas mismas lesiones han sido producidas experimentalmente en animales. Se ha demostrado un aumento de la permeabilidad vascular, turgencia y

necrosis fibrinoide del tejido conectivo así como la presencia de un infiltrado alrededor de los pequeños vasos sanguíneos.

En conclusión y como comentario final, se puede decir que todavía se sabe poco con certeza acerca de la patogenia de estas lesiones. Sin embargo, de acuerdo a las observaciones de varios autores se cree en la actualidad, que la patogénesis del granuloma facial es, en principio, una reacción antígeno-anticuerpo o de hipersensibilidad con cambios específicos de vasculitis leucocitoclástica como lo señalan los estudios histopatológicos (32,33).

CUADRO CLINICO

La topografía más frecuente de esta dermatosis es la cara (34), de la que afecta principalmente nariz (puente nasal), mejilla y frente. También regiones pre y post-auricular, mentón y región temporal.

*La localización extrafacial es excepcional, la primera fue comunicada por *Lever* en 1948 (17), quien informó de 3 casos, uno de ellos con una lesión en región temporal derecha de 6 meses de evolución y que fue extirpada quirúrgicamente, a los 4 meses le aparecieron 4 lesiones en dorso: dos sobre la escápula izquierda y dos en el hombro derecho.*

Diversos autores han confirmado la localización poco habitual del granuloma facial, fuera de la cara (26).

Foss en 1947, comunica un caso de *diseminación al dorso.*

Okun y cols. en 1965, publican el caso de un enfermo con lesiones en cara y dorso de mano (35).

Pedace y Perry en 1966, encuentran 2 casos de localización atípica, uno con lesiones en cara y antebrazo izquierdo y otro que las presentaba en cara, cuello, tórax anterior y brazos (22).

Clínicamente son manchas, pápulas, nódulos o placas infiltradas (36). La placa y el nódulo son las lesiones más observadas (14).

Son eritematosas cuando se trata de elementos nuevos, eritemato-violáceos o color castaño oscuro (37) si son lesiones viejas como consecuencia del depósito de hemosiderina (11).

La superficie es lisa con orificios foliculares dilatados como dato sobresaliente y diagnóstico en muchos casos, dando un aspecto de "piel de naranja"

(11)(pero sin tapones foliculares).

Puede haber telangiectasias que se ingurgitan con la exposición solar.

Las lesiones pueden ser únicas o más frecuentemente es que sean múltiples (rara vez más de 5) pudiendo llegar hasta diez (Pedace y Perry).

Su tamaño varía de pocos milímetros a varios centímetros (8 cm), con un borde bien limitado. Son circulares u ovals.

Generalmente son asintomáticas, pero alguna vez pueden ocasionar prurito ya sea espontáneo o desencadenado por roce o exposición solar (26). Rara vez se ulceran o forman costras (20).

Su crecimiento es lento, de meses a años y su curso indolente. Una vez alcanzado el periodo de estado, el aspecto clínico ya no se modifica .

Se menciona de algunos casos con exacerbación de las lesiones con la exposición solar, la ansiedad, y el calor.

Ocasionalmente ocurre la involución espontánea, como el caso de Magnin y cols. entre otros, después de un episodio febril.

La evolución previa a la desaparición es larga (de 2 meses a 10 años en la serie de Pedace y Perry). Se han visto algunas recidivas.

El estado general del enfermo nunca se afecta y no hay ataque sistémico (20). Tampoco se encuentran enfermedades concomitantes que sean importantes ni alteraciones óseas asociadas.

HISTOLOGIA

La histopatología del granuloma facial es diagnóstica (19).

La epidermis es normal, acantósica o poco atrófica con aplanamiento de los procesos interpapilares (19).

Es característica la zona del colágeno subepidérmica libre de infiltrados (zona de grenz), lo mismo que el respeto por los anexos, aunque Pedace encontró un caso con compromiso folicular y tres sin zona de grenz ,pero el infiltrado no penetraba la epidermis (11).

El infiltrado es polimorfo, compuesto por neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, histiocitos, mastocitos, células plasmáticas, fibrocitos (38,39) y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño, estas últimas descritas por Guill y Aton (30,40).

Predomina en los dos tercios superiores de la dermis ,aunque puede tomar el tejido graso. Pinkus (1950), en su detallada descripción ya remarcaba el compromiso también del subcutáneo, así como el predominio del neutrófilo en el infiltrado de lesiones iniciales (11). El límite inferior con la hipodermis es poco neto.

Es importante señalar que el infiltrado se distribuye especialmente alrededor de los vasos, donde aparte de ser más denso, es compacto (12).

Lever distingue dos estadios, uno temprano y otro tardío. En el primero, predominan los polinucleares neutrófilos, a veces picnóticos, los que aparecen entre eosinófilos muy numerosos, así como células que se disponen irregularmente, formando en algunos puntos masas compactas (12).

Igualmente, pero en menor número, se ven histiocitos, los que contienen melanina o material graso, aunque es poco frecuente el aspecto xantomatoso que el mismo Lever ha señalado.

Los capilares son muy numerosos y se localizan en el centro de

mayor infiltrado; están dilatados con un endotelio turgente. Hay ligera extravasación de glóbulos rojos.

La colágena puede mostrar en algún sitio, degeneración fibrinoide. Las fibras reticulares se conservan. Por el contrario, falta el tejido elástico.

En el estadio tardío, *Lever* menciona la disminución de los eosinófilos y de los neutrófilos y un aumento de los linfocitos y de los fibrocitos, así como fibrosis de las paredes vasculares. El infiltrado se distribuye en focos separados por haces de colágena.

Al estadio temprano también se le ha llamado "leucocítico" y al tardío "fibrótico", pudiendo presentarse ambos aspectos en un mismo corte (19).

En la etapa "leucocítica" los vasos se encuentran alterados con neutrófilos alrededor de éstos y polvillo nuclear (leucocitoclasia)(38). En las etapas tempranas hay pocos hematíes extravasados.

En algunos cortes, se ha encontrado hemosiderina (38) en las partes superiores de la dermis, dentro y fuera de los histiocitos como consecuencia de pequeñas hemorragias perivasculares.

Son frecuentes los depósitos de un material acidófilo alrededor de los vasos sanguíneos (14).

Según *Degos*, en lesiones jóvenes, los eosinófilos no son abundantes y predominan los neutrófilos (41). Por su parte, *Pedace y Perry* opinan que la eosinofilia del tejido es un hecho necesario para el diagnóstico histológico de granuloma facial y el no encontrarla haría dudar del diagnóstico.

Estudios de inmunofluorescencia directa realizados por *Schroeter y cols.* han demostrado inmunoglobulinas del tipo de la IgG principalmente (32,42), IgM, IgA y Complemento (C3/C4) en la zona de la Membrana Basal, notándose una banda gruesa, también alrededor de los capilares de la dermis superior con un patrón granular (29). *Nieboer y Kalsbeek* han

obtenido resultados similares. Se ha descrito también el patrón lineal de fluorescencia (Rusin).

Cream y cols. demostraron que los inmunocomplejos desaparecen a las 18 horas de producirse la reacción de Arthus.

Estos hallazgos sólo se han encontrado en la piel afectada y no en la piel sana (19).

Para otros, la fluorescencia ha sido negativa en vasos e infiltrados (30).

Esta discrepancia en cuanto a los resultados de inmunofluorescencia directa, se podría explicar por la diferencia en el tiempo de evolución de las lesiones (30).

Por microscopía electrónica, se ha comprobado mayor cantidad de eosinófilos e histiocitos de los vistos mediante microscopía óptica (32).

Los eosinófilos se encuentran muchas veces degranulados y los histiocitos, vacuolados, conteniendo material graso además de numerosos lisosomas que digieren el material celular.

En el interior de los histiocitos no se han apreciado gránulos de Langerhans y sí cristales de Charcot-Leyden (32).

LABORATORIO

Los estudios generales de laboratorio y rayos X son normales (43). Ocasionalmente se ha observado eosinofilia leve en sangre periférica (34), lo que habla a favor de una respuesta de hipersensibilidad dentro de la patogenia de algunos granulomas faciales.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente los padecimientos con los que debe diferenciarse el Granuloma Facial son los siguientes: lupus eritematoso en especial la variedad tímica, sarcoidosis, granuloma eosinófilo del hueso con afectación cutánea, leucemides y la micosis fungoide, granuloma anular en su forma nodular, infiltración linfocítica de Jessner-Kanof, eritema elevatum diutinum, granuloma a cuerpo extraño, erupción polimorfa a la luz, sífilis secundaria y terciaria, tuberculosis cutánea, botón de oriente, acné, farmacodermias, histoplasmosis, coccidioidomicosis, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, granuloma por insectos, eritema pigmentado fijo, lepra tuberculoide reaccional, enfermedad de Bowen, nevos, hemangiomas, urticaria pigmentosa, xantoma y xantogranuloma juvenil (11,14).

Como puede notarse, la lista de enfermedades es muy extensa, siendo común a todas ellas, lesiones maculares o elevadas, de color rojo-parduzco, con la salvedad de que es posible encontrar datos distintivos a cada una, sin embargo los casos atípicos o en las etapas iniciales de un padecimiento pueden ofrecer cierta dificultad diagnóstica. En estas circunstancias una biopsia cutánea será útil para establecer el diagnóstico definitivo (14). De hecho, el Granuloma Facial es una entidad en la que no pensamos al primer momento, en principio, esto se entiende por

lo poco que se le conoce y luego, por la mayor frecuencia con que se observan otras enfermedades, probablemente de más relevancia en cuanto a la morbilidad y riesgo potencial de producir la muerte del paciente.

Histopatológicamente se nos plantean algunas patologías cuya semejanza radica fundamentalmente en la densidad y distribución superficial de sus infiltrados, en la presencia de banda libre de tejido colágeno normal, subepidérmica y en las alteraciones a nivel de vasos sanguíneos.

Si bien es cierto que casi todas ellas, están expuestas a parecerse al cuadro histopatológico del Granuloma Facial en una fase de su evolución, hay que reconocer también que todas estas entidades o la mayoría, poseen datos que las identifica y constituyen las bases para su diagnóstico. Sobresalen en este campo, el eritema elevatum diutinum, el lupus eritematoso, linfocitoma cutáneo, liquen plano, linfoma, micosis fungoide, enfermedad de Hodgkin, granuloma por picadura de insecto, histiocitosis, urticaria pigmentosa, erupción por drogas y erupción polimorfa lumínica.

LUPUS ERITEMATOSO TUMIDUS

Esta variante clínica poco frecuente del lupus eritematoso, se manifiesta por nódulos en cara, piel cabelluda, mamas, porción superior de muslos y zonas glúteas. Las lesiones son firmes, bien definidas y puede verse en la piel suprayacente, lesiones típicas de lupus eritematoso discoide. Con el paso del tiempo, se disipa la duda con respecto al diagnóstico, al notar que la superficie cutánea se hunde, con la aparición de depresiones profundas.

La histopatología muestra una paniculitis linfocitaria trabecular y lobulillar (44).



Fig.1. Lupus Eritematoso Tímido.



Fig. 2. Lepra Tuberculoides.

LEPRA TUBERCULOIDE REACCIONAL

Clínicamente, los enfermos acusan lesiones que súbitamente aparecen en la piel, edematosas e hiperémicas, los bordes se elevan y pueden ulcerarse y descamar. Son descritas como lesiones "en pastilla" y siempre se acompañan de trastornos de la sensibilidad.

SARCOIDOSIS

El "lupus pernio" o "lupus púrpura" es una de las variantes morfológicas de esta entidad que se ve más frecuentemente en mujeres mayores de 40 años, originarias de las Antillas. Las lesiones se localizan en nariz, mejillas y orejas. Los nódulos pequeños o grandes placas son de color púrpura que aparecen insidiosamente y cursan asintomáticos; más tarde se ulceran y ocurre perforación del tabique nasal.

Coinciden las manifestaciones cutáneas con sarcoidosis del aparato respiratorio, quistes óseos y de la glándula lagrimal.

La histopatología que demuestra granulomas epitelioides con una prueba de Kveim-Siltzback, confirma el diagnóstico de sarcoidosis (46,47).

LINFOMA CUTANEO

En la etapa tumoral o de nódulos (fase tardía) de los Linfomas Cutáneos de Células T, los nódulos van apareciendo de novo o a partir de una placa previa; son de color pardo-rojizo o rojo purpúreo, de superficie lisa, con clerta -



Fig.3. Lepra Tuberculoide Reaccional.



Fig.4. Linfoma Cutáneo.

predilección a localizarse en cara y pliegues del cuerpo. Se ulceran e infectan secundariamente.

Los elementos cutáneos del Linfoma Cutáneo de Células B, pueden estar conformados por placas o nódulos indurados, de superficie lisa y de coloración que va desde el rojo hasta el ciruela, aislados o múltiples y de forma asimétrica. Comúnmente es una masa firme, insensible que se fija a planos profundos y que siempre es necesario palpar lo que a simple inspección pasaría por alto.

En ambas situaciones se precisa de una biopsia cutánea, con el fin de detectar aceleradamente estos tumores, que son de crecimiento rápido y fatal (48,49).

SIFILIS SECUNDARIA

Las lesiones papulosas del secundarismo sífilítico pueden simular una extensa variedad de dermatosis. Se sitúan preferentemente en las comisuras bucales, surco nasogeniano, palmas y plantas, pliegue submamario o axilar. Las pápulas son de color rojo-cobrizo y asintomáticas lo que las pudiera hacer semejantes en un momento de la evolución del Granuloma Facial .

Los antecedentes de infección previa, el estado general levemente tóxico, la microadenopatía indolora y las reacciones serológicas fuertemente positivas confirmarían una infección por T. pallidum .

GRANULOMA EOSINOFILO DEL HUESO CON AFECTACION CUTANEA

Son pápulas amarillentas, escamosas y firmes de consistencia, que se erosionan y ulceran. Es común que se presenten en niños y se asocien a lesiones óseas. Son radiosensibles, mientras que las del Granuloma Facial rara vez lo son, no se ulceran ni dañan a otros órganos (14).



Fig.5. Sífilis Secundaria.



Fig 6. Hemangioma.

ERITEMA ELEVATUM DIUTINUM

Son placas simétricas y persistentes, de color rojo o púrpura, que se localizan en el dorso de las manos y superficies extensoras de extremidades. Es común observar sintomatología general y en ocasiones, las artralgias vienen a ser las primeras manifestaciones de la enfermedad.

En caso de duda, el estudio microscópico será concluyente.

INFILTRACION LINFOCITICA DE LA PIEL (Jessner-Kanof)

Comienza por pequeñas pápulas rojizas, discoides, que crecen hacia la periferia, algunas de ellas dejando un centro sano; se localizan preferentemente en la cara. No se observan orificios foliculares dilatados (50,51).

LINFOCITOMA CUTANEO

Son lesiones nodulares o en placas; los nódulos generalmente son solitarios, firmes, de coloración pardo-rojizo o rojo purpúreo y como regla, la superficie es lisa. Evoluciona por meses o años pudiendo desaparecer espontáneamente. Coincide con el Granuloma Facial su preferencia a localizarse en la cara. El linfocitoma cutáneo es una lesión radiosensible (49).

HEMANGIOMAS

Son tumores, en esencia, de componente vascular, común en niños. Los hay de capilares inmaduros, maduros o mixtos.

Los primeros, también llamados hipertróficos o en "fresa", son congénitos o aparecen poco después del nacimiento. Tienen predilección por la cabeza.

En el comienzo es una mancha eritematosa que posteriormente se

transforma en una verdadera tumoración de color rojo brillante que crecerá rápidamente . Antes de los 7 años de edad han desaparecido en su totalidad.

La aparición a temprana edad de los hemangiomas, su tendencia a desaparecer en la niñez y la histopatología que muestra neoformaciones vasculares, fundamentan el diagnóstico de estos tumores (52).

NEVO SEBACEO

Neoformación que aparece en la niñez y se localiza especialmente en la piel cabelluda, observándose también en la frente, región temporal, nariz, mejillas o tronco.

Es una placa alopecica, lineal u ovoide, de color amarillo-naranja y de superficie lisa; más tarde se vuelve polilobulada con superficie más rugosa o vegetante.

Histopatológicamente, es un tumor de anexos.

XANTOGRANULOMA JUVENIL

Pequeño tumor que aparece en edades tempranas, más del 50% en menores de 6 años; raro en adultos. Suele presentarse en tronco y cara principalmente. Su coloración varía del amarillo hasta el café-rojizo, de consistencia firme y son asintomáticos. Se ha relacionado con lesiones oculares y viscerales, leucemia y neurofibromatosis.

El inicio temprano de las lesiones poco duraderas y la histopatología característica de histiocitos espumosos y células gigantes tipo touton, descartan totalmente un Granuloma Facial (52).



Fig.7. Nevo Sebáceo.



Fig.8. Xantogranuloma Juvenil.

LIQUEN SIMPLE

Se constituye por placas asimétricas, a menudo únicas, que se distribuyen en sitios que son fácilmente accesibles por el rascado como es la nuca, el antebrazo y la parte inferior de la pierna y el tobillo. La liquenificación es un dato que siempre está presente (53).

FARMACODERMIAS

Pueden aparecer con distintos patrones morfológicos, ninguno específico de este cuadro, sin embargo, la aparición brusca de lesiones, el prurito intenso, la presentación por brotes y la desaparición espontánea o al suspender el medicamento sospechoso, son algunos detalles que sugieren una alteración de este orden (54).

- ERITEMA PIGMENTADO FIJO

Farmacodermia que se compone de lesiones que pueden aparecer en cualquier sitio, siendo común en párpados, alrededor de la boca y en el glande.

Son manchas eritematosas, bien limitadas, a veces con vesículas o ampollas. Es recidivante y a medida que el proceso reincide por el uso persistente de un medicamento causal, las lesiones adquieren un pigmento negrozco. Son intensamente pruriginosas.

La base del diagnóstico está en la evolución por brotes de las lesiones en el mismo sitio, con el antecedente de ingesta de medicamentos en forma repetida (54).

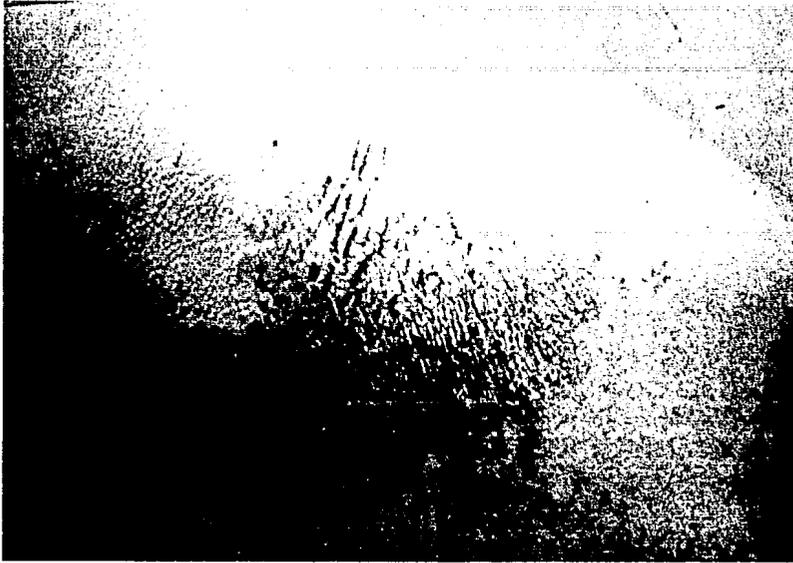


Fig.9. Liquen Simple.



*Fig.10. Dermatitis Reaccional
(medicamentosa).*

URTICARIA

Es considerado como un evento reaccional y recidivante. Su origen casi siempre radica en la ingestión e inyección de productos farmacológicos.

Clinicamente, son ronchas de forma y número variable, con aspecto de "piel de naranja", eritematosas, que intempestivamente se localizan en cualquier parte. El prurito es la regla.

Se distingue del Granuloma Facial debido a su cuadro clínico transitorio. La anamnesis sugiere el diagnóstico (52,54).

NEVO DISPLASICO

Neoformación de componente melanocítico que aparece especialmente en la adolescencia; su localización más frecuente es el tronco.

Son lesiones planas o elevadas, de coloración irregular, que varía del café claro al café oscuro sobre un fondo rosado, sus bordes son irregulares que con el tiempo suelen extenderse hacia la periferia y van cambiando tanto clínica como histológicamente.

La topografía en tronco, la incidencia del nevo displásico en varios miembros de una familia en algunos casos, así como las características histopatológicas típicas, constituyen los pilares del diagnóstico (45).



Fig.11. Eritema Pigmentado Fijo.



Fig. 12. Urticaria.



Fig.13. Nevo Displásico.

A continuación se hará la descripción de algunos padecimientos cuyo cuadro histopatológico que deberá ser distinguido del Granuloma Facial, recalcando que varios de ellos forman parte también del diagnóstico diferencial clínico que ya en su oportunidad fueron señaladas.

ERITEMA ELEVATUM DIUTINUM

La histopatología muestra un denso infiltrado que se distribuye especialmente alrededor de los vasos; está compuesto principalmente por neutrófilos, a diferencia del Granuloma Facial, donde es el eosinófilo la célula predominante. Existe también fragmentación de los núcleos de algunos neutrófilos con la producción de "polvillo nuclear". En esencia se trata también de una vasculitis, con depósitos de material fibrinoide alrededor de los vasos.

No existe banda libre de colágeno respetada, por abajo de la epidermis; los fenómenos de vasculitis leucocitoclástica son más intensos y con la inmunofluorescencia directa la membrana basal no fluoresce (30,38,51).

LUPUS ERITEMATOSO

Es cierto que el lupus eritematoso comparte con el Granuloma Facial ciertas características histopatológicas como es el infiltrado en parches, con la misma tendencia a disponerse alrededor de los anexos; éste está constituido básicamente por células linfoides siendo aquí la participación del eosinófilo, muy pobre. En dermis se produce edema y vasodilatación con extravasación de eritrocitos.

Lo anterior más la hiperqueratosis con tapones foliculares, la atrofia epidérmica y la degeneración hidrópica de la basal, con cuerpos coloides, son características que reunidas a la vez, sugieren fuertemente el diagnóstico de lupus eritematoso (38).



Fig. 14. Lupus Erythematosus.

MICOSIS FUNGOIDE

El corte histopatológico está representado por un infiltrado celular polimorfo que consta principalmente de histiocitos, células linfoides, eosinófilos, células plasmáticas, neutrófilos y fibroblastos, que se distribuyen en banda en la dermis superior; mientras que en la dermis inferior, se agrupa en parches centrado habitualmente por un vaso sanguíneo que no muestra cambios destructivos.

*El hallazgo de microabscesos de *Pautrier* en la epidermis unido a la presencia de las "células de micosis" dentro de un infiltrado celular polimorfo y epidermotropo, constituyen en su conjunto los criterios para el diagnóstico .*

HISTIOCITOSIS X (GRANULOMA EOSINOFILO DEL HUESO)

La biopsia revela en la dermis un proceso de tipo granulomatoso, rico en histiocitos los cuales sobresalen por su gran tamaño (células reticulares); los eosinófilos aparecen en número variable. El infiltrado invade y destruye la epidermis.

En contraste, el Granuloma Facial que también posee un infiltrado celular polimorfo en dermis, la célula que destaca es el eosinófilo, observándolo distribuido por todo el corte. La alteración vascular degenerativa en el Granuloma Facial es un rasgo distintivo y la epidermis nunca llega a ser invadida por dicho infiltrado (18,20,38).

LIQUEN PLANO

La histopatología se caracteriza por hiperqueratosis ortoqueratósica, hipergranulosis, acantosis en "diente de sierra", licuefacción de la basal así como cuerpos coloides, tanto en epidermis inferior como en la dermis papilar. Distintivamente hay un infiltrado dérmico de predominio linfocitario en -

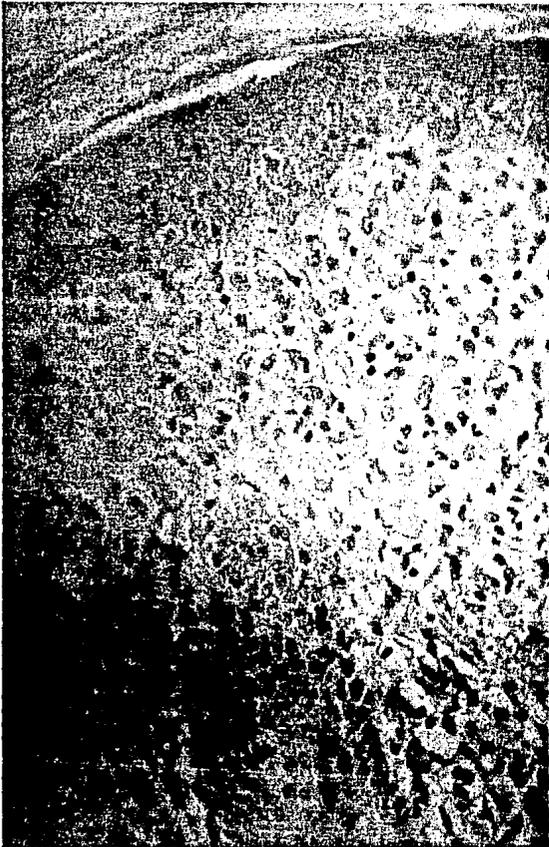


Fig.15.Arriba. Histiocitosis X.

Fig.16.Abajo (40X). Histiocito:



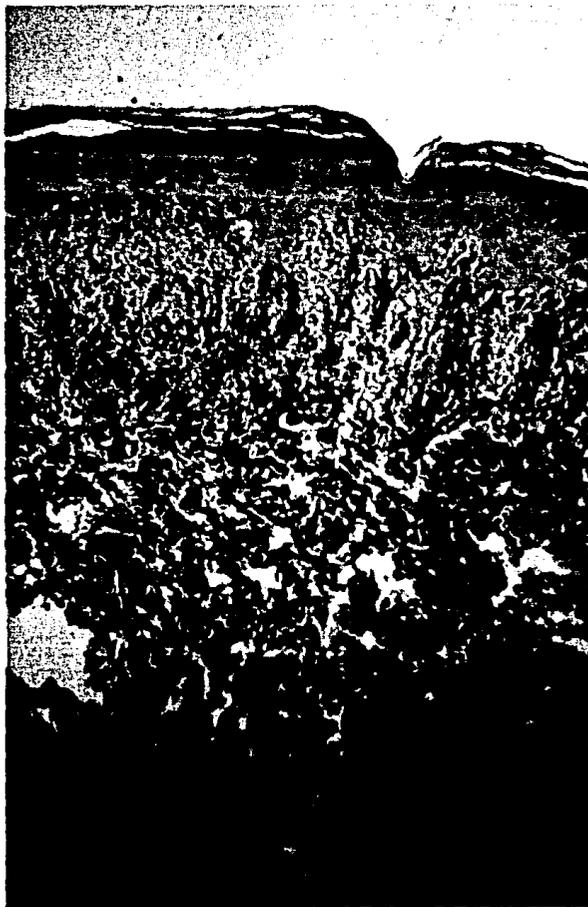


Fig.17. Liquen Plano.

banda que se adhiere a la epidermis.

No hay banda de tejido colágeno normal subepidérmica ni vasculitis; en el infiltrado no existen eosinófilos (52).

MASTOCITOSIS

El cuadro histopatológico es un evento infiltrativo en el cual el contribuyente citológico de mayor importancia es el mastocito que se localiza alrededor de los vasos; puede contener moderadas cantidades de eosinófilos. En ocasiones para el diagnóstico se precisa de tinciones especiales.

No hay vasculitis ni zona de grenz; la célula que predomina es el mastocito que se identifica por sus típicas granulaciones intracelulares (38).

LEPRA LEPRMATOSA

Se caracteriza por un infiltrado celular de tipo granulomatoso, que se extiende por toda la dermis hasta el tejido celular subcutáneo; constituido principalmente por macrófagos de abundante citoplasma y separado de una epidermis aplanada por una zona estrecha de tejido colágeno inalterado (38).

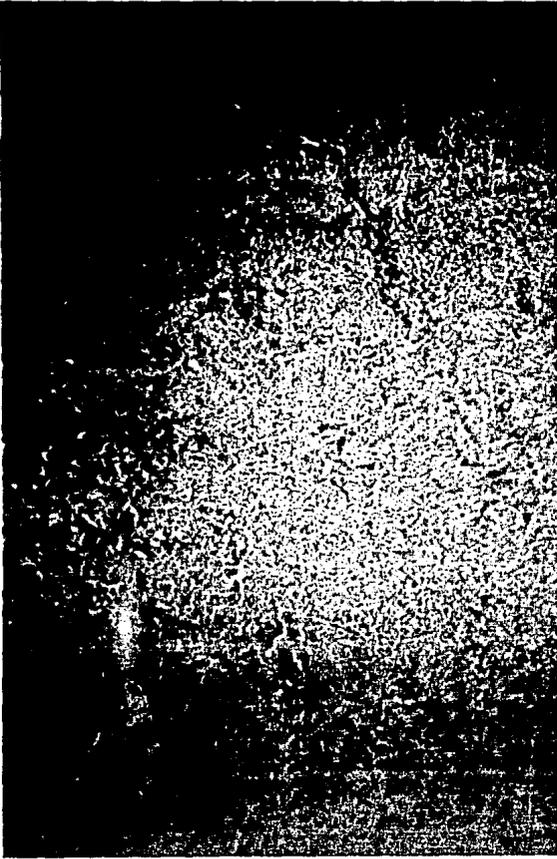


Fig.18. Mastocytosis.

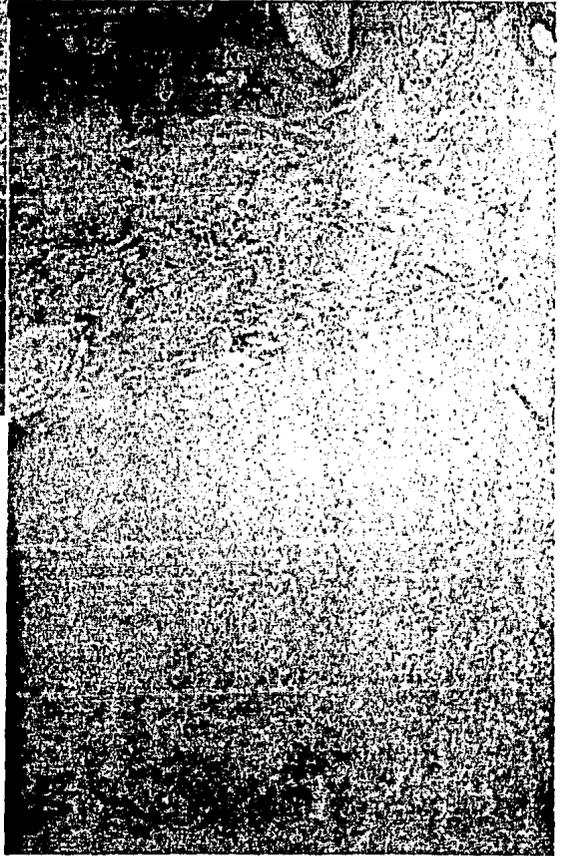


Fig.19. Lepra Lepromatosa.

RELACION CON OTROS GRANULOMAS EOSINOFILOS

Los estudios de *Johnson* y cols. confirman una vez más que el *Granuloma Facial* no tiene nada en común con el granuloma eosinófilo del hueso. Estos dos tipos de granuloma eosinófilo fueron incluidos en el pasado dentro de un grupo heterogéneo de enfermedades siendo una de las razones, el primer caso publicado por *Lever*, cuya histopatología mostraba células espumosas que sugerían un fenómeno de lipidización o xantomatización (18). Más tarde, *Pinkus* y cols. al establecer las diferencias entre ambas patologías, señaló que este fenómeno de "lipidización" es un proceso inespecífico que ha sido observado tanto en el granuloma eosinófilo del hueso como en la enfermedad de *Hand-Shüller-Christian*, sin que esto indique que exista un vínculo entre la histiocitosis X y el *Granuloma Facial*.

TRATAMIENTO

Las lesiones del Granuloma Facial son especialmente resistentes a todo tipo de manejo y puesto que su etiología no está bien clara, no es posible contar con un tratamiento específico.

Es interesante la observación, de que los distintos métodos de tratamiento, tienen mecanismos de acción que no se relacionan en nada, uno con el otro y por lo tanto, al no saber con exactitud qué es lo que ocurre en la patogenia de esta enfermedad, hará difícil contar con un tratamiento satisfactorio.

Se han intentado varias alternativas, obteniéndose distintos resultados: cloroquinas por vía oral, radioterapia, excisión quirúrgica e inyección intralesional (Arundell et al, 1960). Se han conseguido resultados alentadores algunas veces, con PUVA, dapsona, clotazimina, láser de argón (55) o dióxido de carbono (56), pero éstos son en principio, de difícil valoración puesto que no se cuenta todavía con estudios de casuística significativa y segundo, por la existencia comprobada de curaciones espontáneas.

- Radiación:

Fue usada con mucho entusiasmo a mediados de los años 50 aunque los resultados con este método fueron desalentadores; hoy en día, se usa sólo ocasionalmente. Será preciso recordar que las lesiones del Granuloma Facial son radiorresistentes, a diferencia del granuloma eosinófilo del hueso. A últimas fechas, se ha descrito otra forma de tratamiento que ha sido empleada con éxito y que consiste en la destrucción local con rayo láser de argón; este rayo es dirigido contra este tipo de lesiones puesto que los colores rojo-parduzco que caracteriza al Granuloma Facial, resultan ser selectivamente, blanco de este tipo de radiaciones. El rayo queda en el

espectro de luz entre el azul y el verde, es decir , entre los 488 y 514 nanómetros (Provost).

- Cirugía:

La excisión quirúrgica amplia puede ser una buena alternativa, sobre todo si la lesión es bastante accesible a las manos del cirujano. Técnicamente puede resultar complicada, más aún cuando se encuentra en cara (57), con el inconveniente también de recidivas en el sitio de la cicatriz o el riesgo de que aparezcan más lesiones (19). Se ha empleado la dermoabrasión con resultados variables (29,58).

- Congelamiento:

Para este método se han empleado el nitrógeno líquido y el dióxido de carbono sólido . Este último es usado con éxito, especialmente en caso de lesiones múltiples o diseminadas por todo el cuerpo (Pedard); se maneja un lápiz de CO₂ de un tamaño adecuado . para la superficie donde va a ser aplicado, ejerciendo una presión moderada durante un tiempo conveniente para que se produzca un congelamiento sólido. Varias horas más tarde, pueden observarse signos de inflamación y el nacimiento de una ampolla, por lo que se le deberá advertir sobre esto al enfermo. Pocos días después, esta reacción va desapareciendo con la involución simultánea del Granuloma Facial.

Orfuss comenta sus buenos resultados manejando la crioterapia. La técnica con nitrógeno líquido, puede llevarse a cabo usando sencillamente un aplicador de algodón, mismo que después de sumergir en el recipiente de nitrógeno líquido, se coloca sobre la superficie del Granuloma Facial. Los resultados posteriores observados en la lesión , son datos de inflamación y formación de ampollas.

Para otros, la respuesta con esta técnica ha sido decepcionante (59) en contraste con el paciente presentado por Verdeguer y cols.(60) que respondió favorablemente a la crioterapia cuando habían fracasado previamente otros tratamientos. Se utilizó nitrógeno líquido en aplicadores de algodón, calculando que el tiempo de descongelación fuera superior a un minuto. Tras 4 aplicaciones, cada una a un espacio de 15 días, se pudo observar un aplanamiento casi total de las lesiones, permaneciendo tan sólo eritema residual secundario a la aplicación del nitrógeno líquido (60).

Nicke/ha tratado a 3 de sus pacientes de Granuloma Facial con hielo seco, congelando suficientemente profundo, con lo que se logró aplanamiento de las lesiones en forma permanente (42).

La experiencia con el método de congelamiento ha sido buena, pero de cualquier modo, no se puede garantizar la curación definitiva puesto que pueden aparecer recidivas.

-Electrodeseccación:

Como otros tratamientos, los resultados finales son variables.

. . .

Dentro de las opciones de manejo, se menciona al PUVA (Psoralenos + radiación UltraVioleta A). Los psoralenos se aplican tópicamente, seguidos de la exposición a UVA. En un caso que curó, se administró como dosis total, 24 joules, 0.5 joules, 3 veces por semana durante 7-8 semanas (Hudson). En otro paciente que se trató de la misma forma, después del fracaso previo con dapsona, se consiguió la desaparición completa de la lesión a los 6 meses. Recibió un total de 24

joules, repartidos de la siguiente manera:

- Semanas de la 1-6.....0.5 joules, 3 veces a la semana.
- Semanas de la 7-81 joule, 3 veces a la semana.
- Semanas de la 9-101.5 joules, 3 veces a la semana.

La lesión casi no era visible al llegar a la semana 10 de tratamiento.

Los psoralenos tópicos más UVA son bien tolerados por los enfermos y la única reacción adversa observada fue eritema, descamación y un poco de dolor. En relación al mecanismo de acción de los psoralenos + UVA, se cree que actúan a nivel de las células endoteliales y del infiltrado dérmico que compone a las lesiones del Granuloma Facial (61).

- Tratamiento Medicamentoso:

-CORTICOIDES. Estos medicamentos han sido empleados durante varios años y algunas veces han resultado útiles.

Administrados por vía oral o intramuscular no deben usarse para tratar Granulomas Faciales. Estos no cambian el resultado final de las lesiones y sólo ofrecen una mejoría temporal, además que cuando se administran a largo plazo, producen efectos adversos más serios todavía que la enfermedad en sí (57).

Los corticoides tópicos pueden ser una mejor opción. Se ha utilizado el acetato de metilprednisolona (Depo-medrol) en una lesión que medía 3 x 3 x 0.75 mm, en 2 inyecciones. La primera dosis fue de 1 cc de 40 mg y la segunda, de 80 mg, el paciente toleró la primera dosis y a la segunda observó efectos secundarios como fuertes cefaleas. Los autores, tomando en consideración tales --

efectos, sugirieron que la dosis total administrada debería ser de 40 mg en una sola aplicación (62).

La dexametasona (Deronil) en inyecciones directas sobre la lesión, ofrece resultados notorios (21). Se utilizó en una lesión pequeña, la que desapareció por completo al término de 2 semanas; otras de mayor tamaño, han recibido en total, 12 aplicaciones de dexametasona, es decir, 0.1 cc cada vez, con buenos resultados (62), a veces se logran regresiones sólo parciales.

La triamcinolona intralesional, generalmente en una concentración de 2.5-5 mg/ml puede ser efectiva. Las aplicaciones pueden repetirse semanalmente, de manera homogénea para conseguir un aplanamiento más regular, sin producir deformidades en los bordes de la lesión (57).

Un paciente fue tratado con acetónida de triamcinolona 5 mg/ml con la técnica de múltiples punturas. Se recomienda emplear concentraciones entre 0.5-1 ml/cm² de superficie y no más de 25 mg por lesión. A veces son necesarias hasta 7 sesiones y pueden llegar a producir cicatrices atróficas deprimidas (26). Se utilizó también dosis de 10 mg/ml cada 2 ó 3 semanas (58).

En otra persona se ha utilizado metilprednisolona intralesional, la cual redujo el tamaño de la lesión, pero sólo temporalmente (63).

Los corticoides tópicos en ungüento o en crema, han logrado el aplanamiento sólo de algunos granulomas. El método oclusivo probablemente sea la técnica más efectiva para aplicar esteroides tópicos (57).

Se han empleado otros medicamentos por vía sistémica como los antimaláricos (64), dapsona (11), clofazimina, isoniazida y arsenita de potasio (Rusín).

-ANTIMALARICOS. Quizá por la noción que se tiene del Granuloma

Facial como un padecimiento desencadenado en parte, por las radiaciones solares, se han utilizado fotoprotectores tópicos y cloroquina, pero con resultados no tan buenos (31). El sulfato de cloroquina a dosis de 200 mg diarios ha producido resolución lenta de las lesiones (Bergfeld). Un enfermo fue tratado con fosfato de cloroquina (Aralen) 1-2 tabletas al día, los resultados con este tratamiento se dejaron ver muy lentamente (63) y al final tuvo que recibir 3 tratamientos adicionales con rayos X .

Curtis tiene la experiencia con cloroquina, notando mejoría de las lesiones a los 8 meses de tratamiento (63).

La cloroquina como se sabe, puede producir retinopatía que se relaciona con su uso prolongado, por lo que debe prescribirse con mucho cuidado . Debido al riesgo potencial de daño visual, es preciso mantener al enfermo bajo vigilancia oftalmológica (con especial interés de los campos visuales) durante todo el tiempo que se mantenga el tratamiento. Es necesario un examen visual previo al comienzo del tratamiento con esta droga (57).

-DAPSONA. Se ha usado con mejores resultados. Se inicia con una dosis de 25-50 mg/día y luego se aumenta a 100-200 mg si no hay signos de intolerancia al medicamento.

*Se menciona el caso de un enfermo con Granuloma Facial al que se le instituyó tratamiento con dapsona a dosis de 25 mg diarios durante un mes. Al año, había completa involución de la lesión sin señales de recidiva (65). Sin embargo, otro paciente fue manejado con dosis de 50 mg al día por 3 meses, dosis que posteriormente fueron aumentadas a 100 mg durante un mes, sin obtener ningún resultado positivo (60). Resultados similares, poco satisfactorios, han sido señalados también por otros autores, como *Ortiz FJ* y cols. que describen un caso manejado con dapsona a dosis de 100 mg diarios en combinación con prednisona oral 10 mg al*

día durante los primeros meses, que pese al tratamiento, las lesiones permanecieron sin cambios.

La utilización de dapsona en el tratamiento del Granuloma Facial se basa en su efecto antiinflamatorio (40). Esta droga tiene la particularidad de alcanzar altas concentraciones en áreas de inflamación 10 veces más que en los tejidos normales (45). A dosis terapéuticas, interfiere con la reacción citotóxica de mieloperoxidasas, pero no inhiben la liberación de enzimas lisosomales. El daño tisular por acción de estas enzimas, se evitaría entonces mediante el efecto ejercido de la dapsona sobre el sistema de mieloperoxidasa (40), al bloquear el proceso de la quimiotaxis de polimorfonucleares, que en condiciones naturales este evento se encargaría de liberar a mieloperoxidasas provocando liberación enzimática y daño celular y de vasos sanguíneos, dando origen a una respuesta inflamatoria exagerada, con acumulación de detritus celulares y aumento de la quimiotaxis. Esta droga, por lo tanto, sería capaz de bloquear la citotoxicidad y con ello, los cambios inflamatorios.

La dapsona, es un medicamento ampliamente utilizado en un sinnúmero de alteraciones dermatológicas, pero no se encuentra libre de efectos secundarios y que deberá emplearse sólo después de contar con resultados de laboratorio como son la biometría hemática con cuenta de glóbulos rojos y blancos y plaquetas, química sanguínea para valarar la función renal y hepática, urianálisis y la determinación de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa en los glóbulos rojos. Los exámenes se solicitarán previamente a la utilización de este medicamento, luego cada semana al inicio y después menos frecuentemente, a menos que haya algún cambio en la dosis o en el cuadro clínico. Aunque generalmente es bien tolerada, se pueden observar algunos efectos secundarios, como es la hemólisis o metahemoglobinemia, trombocitopenia, neuropatía periférica, daño hepato-renal y una reacción de hipersensibilidad generalizada (40).

-CLOFAZIMINA. Recientemente ha sido mencionada al dar buenos resultados en un caso Granuloma Facial (57), con una dosis de 300 mg por día durante 3 meses hizo desaparecer varias lesiones en un paciente de raza negra, sin relapso alguno en los meses de seguimiento (27,57).

El mecanismo de acción exacto de la clofazimina no se conoce, pero probablemente intervenga su efecto inmunomodulador ya conocido y demostrado en - en la reacción leprosa. Debido a la similitud entre los infiltrados dérmicos que presentan tanto la reacción leprosa como el Granuloma Facial, motivó su empleo en este último padecimiento.

-FENILBUTAZONA. A dosis de 100 mg 3 veces al día, se han observado resultados similares con esta droga (34), recordando que este medicamento no está exento de toxicidad.

En vista de los resultados con los diferentes métodos de tratamiento que ya han sido revisados, la mayoría de los dermatólogos prefieren comenzar el tratamiento con las alternativas más seguras, libres de riesgo y menos costosas, como corticoides intralesionales (67,69) o métodos por congelamiento (70). El láser de argón parece ser una buena alternativa (57,71) si se cuenta con los medios adecuados. La valoración del enfermo deberá hacerse con sumo cuidado, puesto que la necesidad de tratar estas lesiones va a depender de varios factores como son la edad y sexo del paciente, la localización, cosmética y la rapidez con la que se desarrolla la lesión (22,73).

La medicación sistémica como la cloroquina, dapsona, clofazimina o fenilbutazona, todos tienen efectos secundarios y es mejor utilizarlos como último recurso (57).

De lo anterior puede concluirse, que como la respuesta a

cualquiera de los tratamientos mencionados no se puede predecir, será en la mayoría de los casos más factible y recomendable una conducta expectante, a menos que algunos de los factores antes referidos haga que el médico inicie un tratamiento.

PRONOSTICO

El Granuloma Facial es una alteración crónica (74), de curso benigno (67,75) y recurrente (27,76) que eventualmente puede involucionar espontáneamente (77,78,79). El daño que produce es exclusivo de la piel y el estado general del enfermo nunca se ve afectado (80), no habiéndose reportado alteraciones a nivel de otros órganos.

V ESTUDIO DE 3 CASOS

CASO No. 1

1.- FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: *Rodríguez Torija Isaac.*
EDAD: 46 años. SEXO: *Masculino.*
ESTADO CIVIL: *Casado.*
OCUPACION: *Empleado .*
RESIDENCIA: *México, D.F.*
DOMICILIO: *Calle 27 # 69. Col. Valentín Gómez Farías.*
EXPEDIENTE: *8408-88.*
FECHA DE ESTUDIO: *14 de marzo de 1988.*

HISTORIA CLINICA DERMATOLOGICA

2.- TOPOGRAFIA:

Dermatosis localizada a cara de la que afecta región malar izquierda.
Unilateral.

3.- MORFOLOGIA:

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por una placa infiltrada, de color café-parduzca, ovalada, de 0.8 x 1 cm. La superficie es lisa con aspecto de "piel de naranja". Asintomática de evolución crónica.

4.- RESTO DE PIEL Y ANEXOS:

5.- INTERROGATORIO:

Refiere su padecimiento de una evolución de 8 meses, comenzando con una " manchita roja" en mejilla izquierda tras una exposición prolongada al sol, aumentando progresivamente su tamaño. Niega tratamientos previos.

6.- OTROS DATOS:

El interrogatorio por aparatos y sistemas y la exploración física son normales.

MOTIVO DE CONSULTA:

Incertidumbre del paciente de que su lesión pudiera tratarse de un proceso maligno.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO PRESUNTIVO:

Linfocitoma cutáneo Vs. Granuloma Facial.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO DEFINITIVO:

Granuloma Facial.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS NECESARIOS:

6-abril-1988

Biometría Hemática: Hb=17.1%, Hto=49 cc%,
Leucocitos=7,100, linfocitos=35%, monocitos=2%,
eosinófilos=2%, basófilos=0%, neutrófilos=61%,
en banda= 1 %, segmentados=60%.

Química Sanguínea: glucosa=97mg%, urea=23
mg%, creatinina= 0.87 mg%, ácido úrico= 7.6
mg%.

Histopatología: *Epidermis atrófica, la desembocadura de los folículos pilosos está dilatada y contiene queratina. En toda la dermis superficial, media y profunda hay un denso infiltrado que deja*

una estrecha banda libre subepidérmica de tejido conectivo . El infiltrado se sitúa alrededor de vasos y anexos y está constituido por linfocitos y numerosos eosinófilos. Los vasos muestran engrosamiento de sus paredes, algunas están casi ocluidas y contienen en sus paredes linfocitos, así como leucocitoclasia. En dermis superficial los vasos están dilatados, otros más congestionados. En el resto del corte no hay alteraciones.

TRATAMIENTO:

- 1) Extirpación total de la lesión.
- 2) Protector solar tópico.

EVOLUCION:

- Abril-1988 *Se optó por la extirpación quirúrgica de la lesión; indicando seguidamente un protector solar tópico.*
- Julio-1988 *El paciente presentó recidiva en el sitio de la cicatriz, con un nuevo elemento en la nariz, por lo que se inició terapia con dapsona 100 mg diarios.*
- Octubre-1989 *Buena evolución; las lesiones aparecían aplanadas; en una de ellas (la de nariz) la curación era evidente periféricamente, dejando pigmentación residual café-obscura.*
- Observaciones: *El paciente no regresó a subsiguientes valoraciones.*



Caso No. 1. Granuloma Facial.



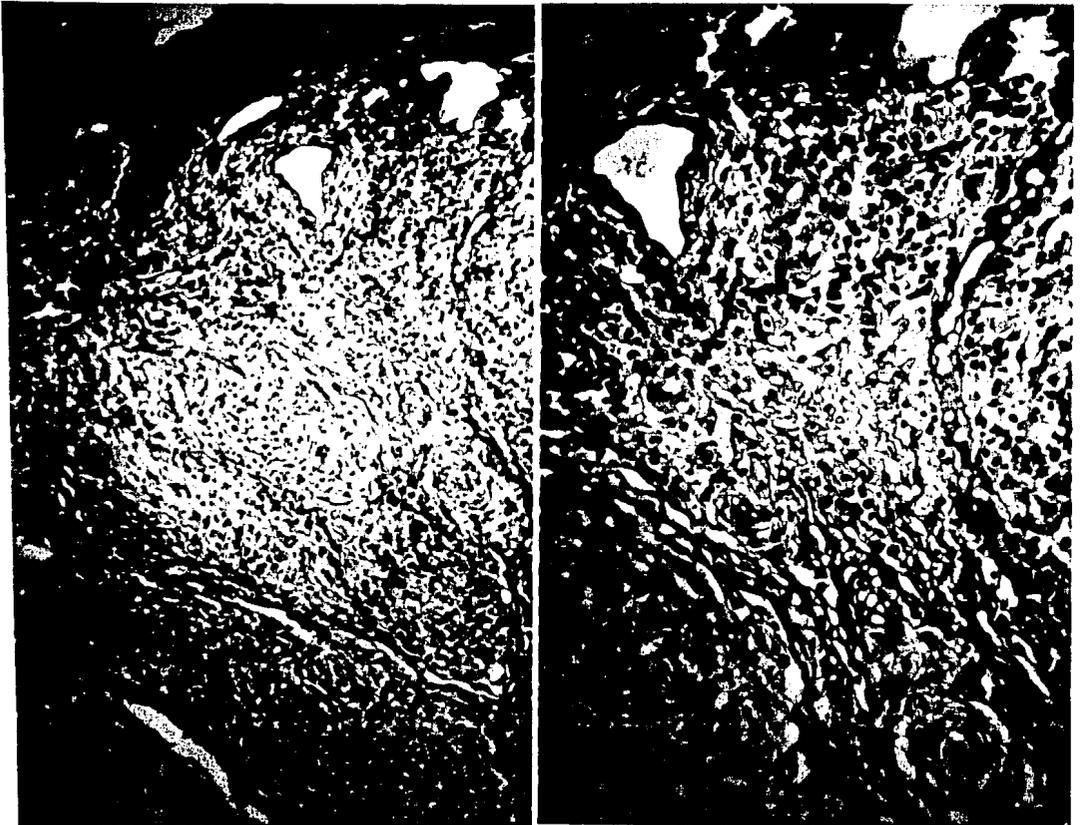
Acercamiento que muestra la típica coloración café-parduzca con los orificios foliculares dilatados.



Caso No.1. Recidiva en la cicatriz de la mejilla.



Caso No. 1. Nueva lesión de Granuloma Facial en nariz.



Caso No.1

Izquierda (HE 10X). Epidermis aplanada; con banda de tejido colágeno normal subepidérmica. Dermis con denso infiltrado constituido por linfocitos y eosinófilos.

Derecha (HE 20X). Vasos sanguíneos dilatados, otros congestionados.

Abajo: vaso totalmente ocluido.

CASO No. 2

1.- FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: Franco López Margarita.

EDAD: 44 años. SEXO: Femenino.

ESTADO CIVIL: Casada.

OCUPACION: Hogar.

RESIDENCIA: México, D.F.

DOMICILIO: Sur 145 # 206. Col. Gabriel Ramos Millán.

EXPEDIENTE: 10730-89.

FECHA DE ESTUDIO: 30 de marzo de 1989.

HISTORIA CLINICA DERMATOLOGICA

2.- TOPOGRAFIA:

Dermatosis localizada a frente y mejilla derecha. Unilateral.

3.- MORFOLOGIA:

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por 3 placas infiltradas, circulares, de bordes netos y de color eritemato-parduzco; miden de 0.5 a 2 cm de diámetro mayor, con telangiectasias y orificios foliculares dilatados en su superficie. Asintomática de evolución crónica.

4.- RESTO DE PIEL Y ANEXOS:

Distrofia ungueal en algunos dedos de manos.

5.- INTERROGATORIO:

Inició su padecimiento actual hace 8 meses con la aparición de "ronchas" en

cara, mismas que han enrojecido y aumentado su tamaño; no ha empleado ningún tratamiento.

6.- OTROS DATOS:

Ninguno.

MOTIVO DE CONSULTA:

Persistencia de las lesiones.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO PRESUNTIVO:

Linfocitoma cutáneo Vs. Granuloma Facial.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO DEFINITIVO:

Granuloma Facial.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS NECESARIOS:

5-abril-1989

Biometría Hemática: Hb= 10.2 g%, Hto=32cc,
VSG=6mm/h. Leucocitos=6,300, linfocitos=43%,
monocitos=4%, eosinófilos=0%, basófilos=0%,
segmentados=53%.

Química Sanguínea: glucosa=97 mg%, urea=29
mg%, creatinina=0.70 mg%.

Examen General de Orina: densidad= 1020,
pH=6.5; cristales de oxalato de calcio abundantes.

Mayo-1989

Biometría Hemática: Hb= 17.03 g%,
Hto=51cc%.

Coproparasitoscópico en serie: 3 muestras
negativas.

27-julio-1989

Biometría Hemática: Hb=16 g%, Hto=50 cc%,
VSG=6mm/h.

Histopatología: *Epidermis adelgazada, se conservan algunos procesos interpapilares, la desembocadura de alguno de los folículos pilosos está dilatada y llena de queratina.*

En dermis superficial, media y profunda se encuentra un denso infiltrado que deja una banda libre subepidérmica de aspecto normal. El infiltrado está constituido por linfocitos numerosos, focos de eosinófilos e histiocitos. El infiltrado se sitúa alrededor de los vasos, algunos de ellos están dilatados y muestran material fibrinoide en sus paredes. Se advierte también polvo nuclear. Los folículos pilosebáceos se encuentran normales. El tejido celular subcutáneo no muestra alteraciones. Diagnóstico: Granuloma Facial.

TRATAMIENTO:

- 1) *Extirpación quirúrgica completa de una de las lesiones (frente).*
- 2) *DDS 100 mg diarios (debido a la existencia de otra lesión en mejilla)*

EVOLUCION:

Marzo-1989

Se efectuó excisión quirúrgica total de una de las lesiones (frente).

Mayo-1989

Se inició tratamiento con DDS 100 mg/día debido a la existencia de 2 lesiones más en mejilla, añadiendo un protector solar tópico.

Octubre-1989

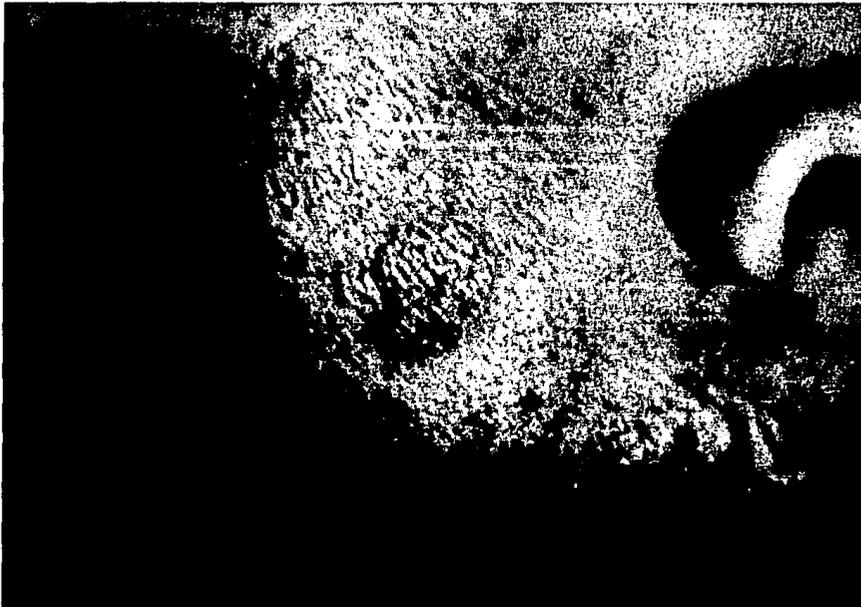
Buena evolución; no observando recidivas en cicatriz de la lesión tratada hace 7 meses; continúa el tratamiento con DDS a las mismas dosis, notándose un franco aplanamiento de las otras lesiones en mejilla, con desaparición de los orificios foliculares pero persistiendo aún el color rojo-violáceo.

Observaciones:

La paciente no acudió a la cita siguiente de control.

Arriba. Caso No 2. Granuloma Facial

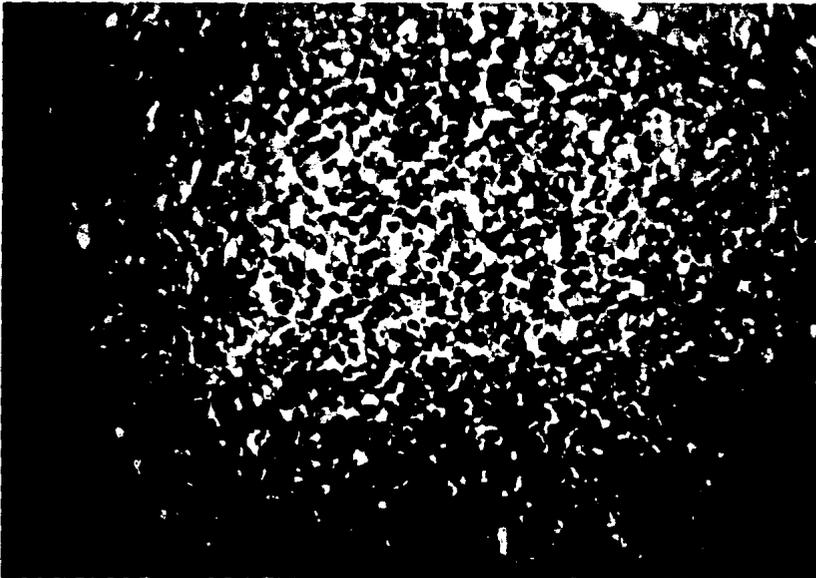
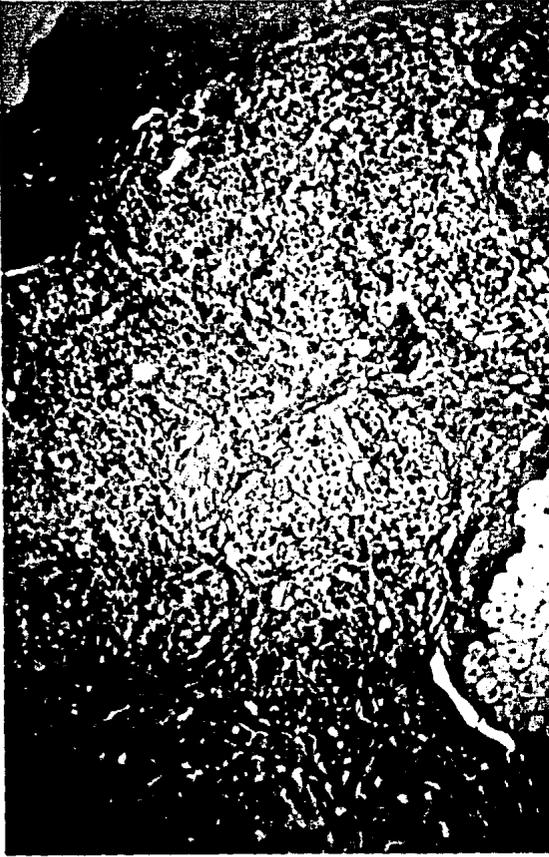
Abajo. Se puede apreciar el aspecto de "piel de naranja".



Caso No.2

Arriba (HE 10X). Banda de tejido
colágeno normal subepidérmica.
Denso infiltrado que abarca hasta
dermis profunda.

Abajo (HE 20X). El infiltrado
está constituido por linfocitos,
eosinófilos e histiocitos.



CASO No. 3

1.- FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: Rivera Partida José Emilio.

EDAD: 35 años. SEXO: Masculino.

ESTADO CIVIL: Casado.

OCCUPACION: Chofer.

RESIDENCIA: Estado de México.

DOMICILIO: Playa Raqueta # 53. Col. Jardines Morelos.

EXPEDIENTE: 31842-89.

FECHA DE ESTUDIO: 9 de septiembre de 1989.

HISTORIA CLINICA DERMATOLOGICA

2.- TOPOGRAFIA:

Dermatosis localizada a cara afectando dorso de nariz y mejillas a nivel del área cigomática y cerca del pabellón auricular izquierda (a un centímetro). Bilateral y simétrica.

3.- MORFOLOGIA:

Dermatosis constituida por una placa eritemato-infiltrada, de forma irregular que mide 1.5 x 3 cm, con superficie regular en la que se aprecian los orificios folliculares dilatados y algunas telangiectasias; otras placas son circulares de 0.3 cm de diámetro con demás características similares. Asintomática de evolución crónica.

4.- RESTO DE PIEL Y ANEXOS: Sin alteraciones.

5 . - INTERROGATORIO:

Inició su hace 1 año con un "granito" en la punta de la nariz que fue creciendo hasta alcanzar el tamaño actual; más tarde fueron apareciendo otras de menor tamaño en cara. No especifica tratamientos anteriores.

6.- OTROS DATOS:

No se registraron datos anormales por Interrogatorio ni por exploración física.

MOTIVO DE CONSULTA:

Persistencia de lesiones.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO PRESUNTIVO:

Lupus Túmido, Pseudolinfoma Vs. Granuloma Facial.

DIAGNOSTICO DERMATOLOGICO DEFINITIVO:

Granuloma Facial.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS NECESARIOS:

Biometría Hemática y Examen General de Orina= normales.

Química Sanguínea: urea, creatinina normales, ácido úrico ligeramente por arriba de los niveles normales (7.9 mg%).

Histopatología: Epidermis con procesos interpapilares aplanados. En dermis superficial, media y profunda, un infiltrado moderadamente denso constituido por linfocitos, polimorfonuclea-

res y algunos eosinófilos. Numerosos vasos dilatados y presencia de polvo nuclear.

TRATAMIENTO:

1) Dapsone 100 mg diarios.

EVOLUCION:

Octubre-1989

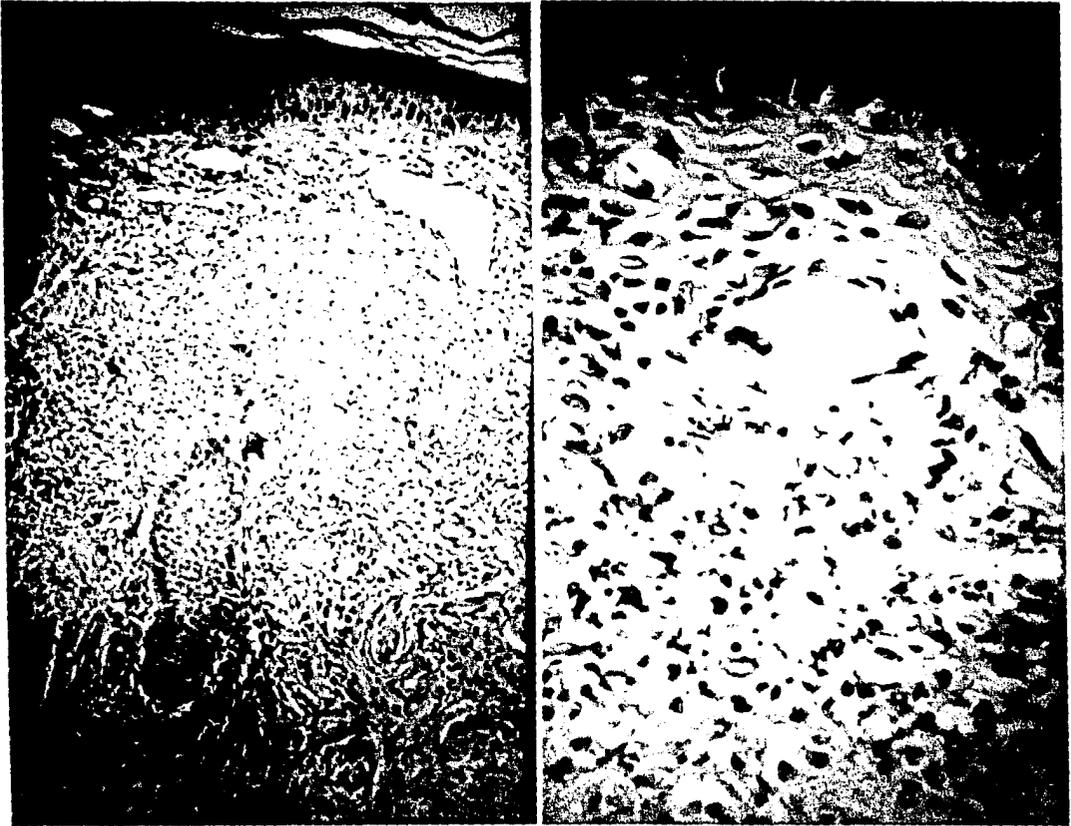
En vista de la localización (punta nasal) difícilmente abordable con cirugía, el tratamiento empleado fue dapsone 100 mg diarios. Pudo haber sido una buena alternativa la crioterapia.

Observaciones:

El paciente desertó del estudio.



Caso No. 3 . Granuloma Facial.



Caso No.3

Izquierda (HE 10X). Epidermis aplanada. Banda de tejido colágeno normal. Dermis con denso infiltrado inflamatorio. Numerosos vasos dilatados en dermis superficial.

Derecha (HE 40X). Linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos alrededor de un vaso sanguíneo.

VII CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- *El Granuloma Facial es una entidad clínica e histopatológica bien definida.*
- 2.- *El Granuloma Facial se presentó en ambos sexos; 2 casos en hombres y uno en una mujer.*
- 3.- *La edad de aparición predominó en nuestros casos, en la 5a. década de la vida, lo cual es semejante a lo reportado en la literatura.*
- 4.- *La dilatación de orificios foliculares se presentó en los 3 pacientes que estudiamos, siendo éste un dato constante y útil en el diagnóstico de este padecimiento.*
- 5.- *Los 3 casos mostraron lesiones de distribución exclusivamente facial lo que confirma una vez más la preferencia del Granuloma Facial por esta localización.*
- 6.- *En uno de los casos después del tratamiento con extirpación quirúrgica, sobrevino los 7 meses una recidiva en la cicatriz post-lesional y tiempo más tarde aparecieron nuevas lesiones similares; observaciones que también han sido descritas previamente.*
- 7.- *Uno de los enfermos al que le fue extirpada completamente una de sus lesiones (caso No. 2), no mostró recidiva los 4 meses de seguimiento, con resultados cosméticos aceptables; hechos que en ningún momento pueden garantizar la curación definitiva de la enfermedad ya que las recurrencias han sido*

observadas a tiempos diferentes.

- 8.- Los 3 casos coincidieron entre sí, en el tiempo de evolución de sus lesiones, previamente al diagnóstico, que fue de 8 meses y 1 año.*
- 9.- En los 3 casos el uso de dapsona formó parte del tratamiento ,ya que en 2 de ellos también se practicó tratamiento quirúrgico, no pudiendo efectuarse un seguimiento a mediano plazo debido a la deserción de los pacientes.*

BIBLIOGRAFIA

- 1 .- Sodeman y Sodeman. *Fisiopatología Clínica*. México: Interamericana S.A. DE C.V., 1983:603.
- 2 . - Gutiérrez E. *Dermatosis Eosinofílicas*. *Dermatología Rev Mex*. 1989; 33:106-111.
- 3 . - Mascaró JM. EOSINOFILIAS CUTANEAS. *Arch Argent Dermat*. 1982;32: 29-32.
- 4 . - Pinkus SH. *Enfermedades cutáneas eosinófilas*. In Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana S. A., 1988: 1492.
- 5 .- WellerPF. *Eosinófilos y leucocitos polimorfonucleares*. In Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana S.A., 1988:558-561.
- 6 . - Copenhagen WM. *Tratado de Histología*. Interamericana, 1981: 214-216.
- 7 . - Bargmann. *Histología y Anatomía macroscópica Humanas*. España: 317-320.
- 8 . -Tunue A. *El eosinófilo . Estructura, función y su participación en patología cutánea*. *Piel*. 1987;2:233-240.
- 9 . - Balcells A. *La clínica y el laboratorio*. México: Editorial Marín, S.A., 1981: 175-179.
- 10.- Achenbach RE, Schroh RG y Palacios A. *HIPERPLASIA ANGIOLINFOIDE CON EOSINOFILIA Y MUCINOSIS FOLICULAR*. *REV ARG DERM*. 1987;68;67-71.
- 11 . - Achenbach RE, Schroh RG. *GRANULOMA FACIAL -ESTADIO TEMPRANO-*. *Rev Arg Derm*. 1989;70:12-15.
- 12 . - Cabre J. González JA. *Sobre el denominado granuloma facial eosinófilo*. *Actas Dermo Sif*. 1973;64:463-472.
- 13 , , Wigley JEM. *Sarcoid of Boek?. Eosinophilic Granuloma*. *Br J Dermatol*. 1945; ~~32~~:68-69.

- 14.- Johnson WC, Higdon RS, Helwing EB. *Granuloma Faciale*. Arch Dermatol. 1959;79:42-52.
- 15.- Lever WF. EOSINOPHILIC GRANULOMA OF THE SKIN. Arch Dermatol. 1947;55:194-211.
- 16.- Weidman FD. THE "EOSINOPHILIC GRANULOMAS" OF THE SKIN. Arch Dermat & Syph. 1947;55:155.
- 17.- Lever WF, Lane CG, Dowling JE, Spangler AS. EOSINOPHILIC GRANULOMA OF THE SKIN. Report of three cases. Arch Derm Syph. 1948;58:430-438.
- 18.- Lever WF and Leeper RW. EOSINOPHILIC GRANULOMA OF THE SKIN. Arch Derm Syph. 1950;62:85-96.
- 19.- Novales J, Ortiz Y. GRANULOMA FACIAL. COMUNICACION DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA. Dermatología Rev Mex. 1981;25:371-383.
- 20.- Cobane JH, Straith CL, Pinkus. Facial granuloma with eosinophilia. Arch Dermatol Syph. 1950;61:442-454.
- 21.- Pinkus H. Granuloma faciale. Dermatol. 1952;105:85.
- 22.- Pedace JF and Perry H. Granuloma Faciale. A Clinical and Histopathology Review. Arch Derm. 1966;94:386-395.
- 23.- Koplon y cols. "Granuloma faciale. First reported case in a negro". Arch Derm Syph. 1967;96: 188-192.
- 24.- Nieboer C, Kalsbeck GL. Immunofluorescence studies in granuloma eosinophilicum faciale. J. Cutan Pathol. 1978;5:68-75.
- 25.- Jacyk WH. Facial Granuloma in a Patient Treated With Clotazimine. Arch Dermatol. 1981;117:597-598.
- 26.- Feinsilber DG, Magnin PH, Schroh RG. GRANULOMA FACIAL DE LOCALIZACION INFRECUENTE. Rev Arg Derm. 1987;68:325-330.

- 27.- Ortiz FJ y cols. *Granuloma facial atípico. Actas Dermo-Sif.* 1989;80:573-576.
- 28.- Marshall LTC, Guill MC, James COL. *Facial Granuloma Responsive to Dapsone Therapy. Arch Dermatol.* 1982;118:322-335.
- 29.- Rusin LJ et al. *Disseminated Granuloma Faciale. Arch Dermatol.* 1976;112:1575-1577.
- 30.- Hernández J y cols. *Granuloma facial. Estudio de un caso. Actas Dermo-Sif.* 1989;7:541-544.
- 31.- Frankel DH et al. *Tinea of the face caused by Tricophyton rubrum with histologic changes of granuloma faciale. J Am Acad Dermatol.* 1988;18:403-406.
- 32.- Schnitzler L, Verret JL and Schubert B. "Granuloma faciale. Ultrastructural study of three cases". *J Cutaneous Path.* 1977;5:123-133.
- 33.- Schroeter AL, Copeman PWN, Jordan RE. *Immunofluorescence of Cutaneous Vasculitis Associated With Systemic Disease. Arch Dermatol.* 1971;104:255-259.
- 34.- Burgdorf WHC, Goltz RW. *Granuloma Facial. In Fitzpatrick TB. Dermatologia en Medicina General. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana S.A., 1988:1472-1475.*
- 35.- Okun MR, Bauman L, Minor D. *Granuloma Faciale With Lesions on the Face and Hand. Arch Derm Syph.* 1965; 92:78-80.
- 36.- Eller and Eller. *Granuloma Eosinophilic of the Skin. TUMOR OF CONNECTIVE TISSUE ORIGEN. USA: 63-67.*
- 37.- Arnold HL, Odom RB, James WD. *In Andrews. Disease of the Skin. USA:WB SAUNDERS COMPANY, 1990:833-837.*
- 38.- Lever WF, Lever GS. *Histopathology of the skin. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1983:174-176.*

- 39.- Pinkus H, Mehregan AH. *A Guide to Dermatohistopathology*. New York: APPLETON-CENTURY-CROFTS,1976:335.
- 40.- Guill MA, Aton JK. *Facial Granuloma Responsive to Dapsone Therapy*. *Arch Dermatol*. 1982;118:332-335.
- 41.- Degos R. *Granulomes éosinophiliques*. In *Dermatologie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences,1979:545-546b.
- 42.- Brown M. *Granuloma Faciale*. *Arch Dermatol*.1974;110:477-478.
- 43.- Degos MMR, Delort J y Hewitt J. *Granulome éosinophilique facial (nouveau)*. *Bull Soc Fr Derm Syph*.1954;61:95-96.
- 44.- Sontheimer et al. *Lupus Eritematoso*. In Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana S.A.,1988:2012-2013.
- 45.- Hernández PE. *Clinica Dermatológica*. San Salvador:UCA Editores,1987:238-240.
- 46.- James DG. *Sarcoidosis de la piel*. In Fitzpatrick TB. *Dermatología Medicina General*. Buenos Aires: Edit Médica Panamericana S.A., 1988:2093.
- 47.- de Graciansky P, Boule S y M . *Atlas de Dermatología*. Paris:LIBRERIA MALOISE S.A.,1969:32.
- 48.- Patterson JAK, Edelson RL. *Linfoma cutáneo de células T con infiltraciones leucémicas y linfomatosas de la piel*. In Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. Buenos Aires:Edit Médica Panamericana S.A. 1988:1233-1262.
- 49.- Günter B, Braun-Falco O. *Cutaneous Lymphomas, Pseudolymphomas and Related Disorders*.Berlin Heidelberg: Springer-Verlag,1983:415-463.
- 50.- Toonstra J et al. *Jessner's Lymphocytic infiltration of the Skin. A Clinical Study of 100 patients*. *Arch Dermatol*. 1989;25:1525-1530.
- 51.- Tunue y Moreno A. *"Placa eritematosa facial"*. *Piel*.1988;3:35-37.

- 52.- Arenas R. *Dermatología, Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. México: Mc Graw-Hill, 1987:99,361,508,537.
- 53.- du Vivier A et al. *Atlas de Dermatología Clínica*. México: Organización de Trabajos de Comunicación, S.A. de C.V., 1989:4.19.
- 54.- Saúl A. *Lecciones de Dermatología*. México: Francisco Méndez Cervantes, 1986:390-410.
- 55.- Apfelberg DB et al. *Expanded role of the argon laser in plastic surgery*. *J Dermatol Surg Oncol*. 1983;9:145.
- 56.- Weeland RG, Ashley JR, Smith DA et al. *Carbon dioxide laser treatment of granuloma faciale*. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984;10:730-733.
- 57.- Goltz RW. *Granuloma Faciale*. In Provost TT. *Current Therapy in Dermatology*. Philadelphia: B.C. DECKER INC, 1985-1986: 35-37.
- 58.- Berfeld WF, Tabatabai C. *Granuloma Faciale*. *Arch Dermatol*. 1970;101:246-247.
- 59.- Roestenberg A, Bogdonoff DR. *Granuloma faciale*. *Arch Dermatol*. 1962;65:551-552.
- 60.- Verdeguer JM y cols. *Granuloma faciale; Tratamiento con crioterapia*. *Actas Dermo-Sif*. 1986;77:515-518.
- 61.- Hudson LD. *Granuloma faciale: Treatment with topical psoralen and UVA*. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:559.
- 62.- Arundell FD and Burdick KH. *Granuloma Faciale Treated with Intradermal Dexamethasone*. *Arch Dermatol*. 1960;82:437-438.
- 63.- Lo Cricchio J, Curtis GH. *Granuloma faciale*. *Arch Dermatol*. 1963;88:466.
- 64.- Curtis GH, Grant DJ. *Granuloma Faciale (Eosinophilic)*. *Arch Dermatol*. 1959;79:356-357.

- 65.- Anderson CR. DAPSONE IN GRANULOMA FACIALE. *Lancet*.1975;1:642.
- 66.- CreamJJ, Bryceson ADM y Ryder G. DISAPPEARANCE OF IMMUNOGLOBULIN AND COMPLEMENT FROM THE ARTHUS REACTION AND ITS RELEVANCE TO STUDIES OF VASCULITIS IN MAN. *Br J Dermatol*.1971;84:106-109.
- 67.- Rook A. *Tratado de Dermatología*. México: EDICIONES DOYMA,1989:1262-1264.
- 68.- Millikan LE, Kocsard E. Drug Reactions. In Rook A. *Practical Management of the Dermatologic Patient*. Philadelphia: J.B. LIPPINCOT COMPANY,1986:55-56.
- 69.- Samman PD, Bett CG. Eosinophilic facial granuloma. *Br J Dermatol*.1973;199.
- 70.- Slatkin MH. Granuloma of Face. *Arch Dermatol*. 1955;72:185-186.
- 71.- Horn T. Long-Standing Erythematous Facial Plaques. *Arch Dermatol*.1985;121:1553-1554.
- 72.- Freitag DS, Chin R. Facial Granuloma with Nasal Destruction. *Chest*.1988;93:422-423.
- 73.- Savall R. Pápulas faciales con infiltrado granulomatoso. *Piel*.1987;2:39-40.
- 74.- Panja SK, Chaudhuri SN. Granuloma Faciale. *Ind J Dermatol*.1966;11:131-133.
- 75.- Degos MMR et al. Granulome éosinophilique facial. *Bull Soc Fr Derm Syph*.1954;61:9-11
- 76.- Fisher AA. Diagnosis: Facial Granuloma with Eosinophils. *Arch Dermatol*.1960;81:133.
- 77.- Tolmach JA. A Case for Diagnosis: Facial Granuloma with Eosinophils (Pinkus).*Arch Dermatol*.1959;80:632-633.
- 78.- Lewis GM and Cornia FE. EOSINOPHILIC GRANULOMA. Theoretical and Practical Considerations Based on the Study Case. *Arch Derm Syph*.1947;55:176-193.

79. - Reed WB. *Facial Granuloma*. Arch Derm.1971;104:467.

80. - Halprin KM. *Studies of Granuloma Faciale*. Arh Dermatol.1961;83:1011-1013.