

GRANULOMA FACIAL – REVISÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

João Alves¹, Elvira Bártolo²

¹Interno do 3.º ano da Formação Específica em Dermatovenereologia/Resident Dermatology and Venereology

²Chefe de Serviço de Dermatovenereologia/Consultant Chief Dermatology and Venereology

Serviço de Dermatovenereologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – Introdução: O granuloma facial é uma doença rara cujas características clínicas e histopatológicas têm sido apenas descritas em casos isolados ou séries limitadas. **Material e métodos:** Realizou-se estudo retrospectivo dos doentes com granuloma facial diagnosticados no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta, entre 2001 e 2012. Foram estudados dados demográficos, clínicos e histopatológicos, procedendo-se ainda a revisão da literatura. **Resultados:** No período estudado foram diagnosticados 7 casos de granuloma facial, 5 em mulheres e 2 em homens. A idade média foi de 56 anos. Cinco tinham uma única lesão enquanto 2 tinham múltiplas lesões, todas localizadas na face. Em 6 casos constata-se a presença de uma zona de Grenz. O infiltrado inflamatório era misto, predominantemente linfocitário (6 casos) e estendia-se até à derme reticular (4 casos). A presença de leucocitoclasia, ectasia vascular e necrose fibrinóide foi detectada em 6, 5 e 4 casos, respectivamente. Fibrose, hemossiderina e eritrócitos extravasados foram encontrados em 3, 2 e 1 caso, respectivamente. **Conclusões:** Os resultados obtidos suportam a maioria dos dados publicados até à data. Ao contrário do descrito, o granuloma facial foi mais frequente em mulheres. A caracterização pormenorizada desta doença é importante para permitir o seu reconhecimento clínico e histopatológico, facilitando consideravelmente o diagnóstico diferencial com outras dermatoses mais frequentes.

PALAVRAS-CHAVE – Granuloma facial; Eosinófilos; Vasculite.

GRANULOMA FACIALE – A CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW

ABSTRACT – Introduction: Granuloma faciale is an uncommon disease. Clinical and histopathological features have been described only in case reports or small series. **Material and methods:** A retrospective study from 2001 to 2012 of patients with granuloma faciale diagnosed at the Department of Dermatology of Garcia de Orta Hospital was performed. The demographic, clinical and histopathological features were evaluated and a review of the literature was performed. **Results:** During this period, seven granuloma faciale were diagnosed in 5 women and 2 men. The mean age was 56 years. Five patients had a single lesion while 2 had multiple lesions, all of them located on the face. In 6 cases a Grenz zone was identified. The inflammatory infiltrate was mixed, predominantly lymphocytic (6 cases), and extended to the reticular dermis (4 cases). Leukocytoclasia, vascular ectasia and fibrinoid necrosis were detected in 6, 5 and 4 cases, respectively. Fibrosis, hemosiderin and extravasated erythrocytes were found in 3, 2 and 1 patients, respectively. **Conclusions:** The obtained results support most of the published data. Unlike to the literature, granuloma faciale was more common in women. The detailed characterization of this disease is important to its clinical and histopathological recognition, facilitating the differential diagnosis with other more common dermatoses.

KEY-WORDS – Granuloma; Face; Facial dermatoses.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.
No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received - Março/March 2013; Aceite/Accepted – Abril/April 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Artigo Original

Correspondência:

Dr. João Alves
Serviço de Dermatovenereologia
Hospital Garcia de Orta, Almada
Av. Torrado da Silva
2801-951, Almada, Portugal
E-mail: alves.joaovitor@gmail.com

INTRODUÇÃO

O granuloma facial é uma doença rara de etiologia desconhecida, caracterizada pela presença de nódulos ou placas eritematosas na face, de evolução progressiva e crónica¹⁻³. Em relação à etiopatogenia os dados até hoje revelados apontam para uma vasculite crónica onde os eosinófilos e linfócitos têm importante papel³. Pela raridade da patologia as características clínicas e histológicas foram apenas descritas em casos clínicos isolados ou em séries limitadas, sendo o diagnóstico, ainda hoje, um desafio para o dermatologista e para o dermatopatologista⁴.

O objectivo deste estudo consistiu em analisar as características clínicas e histológicas de todos os doentes com granuloma facial diagnosticados no nosso Serviço entre 2001 e 2012, ajudando ao seu reconhecimento clínico e histopatológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo com recurso aos processos clínicos, base iconográfica e exames histológicos dos granulomas faciais diagnosticados no nosso Serviço entre 2001 e 2012. Foram estudados dados demográfico-clínicos (idade, sexo, número de lesões,

localização e diagnóstico clínico) e histológicos (características do infiltrado inflamatório, presença de zona de grenz, necrose fibrinóide, leucocitoclasia, ectasia vascular, eritrócitos extravasados, deposição de hemossiderina e fibrose). Procedeu-se ainda a revisão da literatura.

RESULTADOS

Entre 2001 e 2012 foram diagnosticados no Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta 7 casos de granuloma facial (Tabela 1). Cinco eram mulheres (71%) e 2 homens (29%). A idade média foi de 56 anos. O mais novo tinha 31 e o mais velho 79 anos. Cinco (71%) tinham uma única lesão enquanto 2 (29%) tinham múltiplas lesões. Todas se localizaram na face. Dos doentes com uma única lesão, 3 localizavam-se nas regiões malaras (Fig. 1), 1 no nariz e 1 na região temporal (Fig. 2). Dos doentes com múltiplas lesões, um homem tinha 3 lesões na região frontal, malar e pavilhão auricular, enquanto que uma mulher tinha 3 lesões na região malar. Os diagnósticos clínicos suspeitos foram sarcoidose (2), lúpus discóide crónico (2), rosácea (1), eczema (1) e reacção a picada de artrópode.

As características histopatológicas estudadas estão descritas na tabela 2 e ilustradas nas figuras 3 e 4.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos doentes com diagnóstico de granuloma facial

DOENTE	SEXO	IDADE	NÚMERO DE LESÕES	LOCALIZAÇÃO	SUSPEITA CLÍNICA
1	F	54	1	Malar	Rosácea
2	M	55	3	Malar, fronte, pav auricular	Sarcoidose
3	M	79	1	Nariz	Reacção a picada
4	F	47	1	Temporal	Eczema
5	F	54	3	Malar	Lúpus discóide
6	F	31	1	Malar	Sarcoidose
7	F	69	1	Malar	Lúpus discóide



Fig 1 - Placa eritematosa, relativamente bem delimitada, localizada na região malar no doente n.º2.



Fig 2 - Placa eritematosa, bem delimitada, com bordos elevados, localizada na região temporal na doente n.º4.

Tabela 2 - Características histopatológicas dos granulomas faciais diagnosticados

N.º DOENTE HISTOLOGIA		1	2	3	4	5	6	7
Infiltrado	Profundidade	Derme reticular	Derme papilar	Derme reticular	Derme reticular	Derme reticular	Derme papilar	Derme reticular
	Densidade	Escasso	Denso	Denso	Denso	Denso	Escasso	Escasso
	Distribuição	Peri-vascular	Difuso	Peri-vascular	Difuso	Peri-vascular	Peri-vascular	Peri-vascular
	Eosinófilos	+	+	++	+++	+	+	+
	Neutrófilos	++	+	++	+	+	+	+
	Linfócitos	+	+++	+++	+++	+++	+++	+
	Macrófagos	-	++	+	-	+	-	-
	Plasmócitos	-	-	+	+	-	+	-
Zona de Grenz		+	+	+	+	+	+	-
Ectasia vascular		+	+	+	-	-	+	+
Leucocitoclasia		+	+	+	+	+	+	-
Necrose fibrinóide		-	+	+	-	+	+	-
Eritrócitos extravazados		-	-	+	-	-	-	-
Hemossiderina		-	+	+	-	-	-	-
Fibrose		-	+	+	-	+	-	-

Artigo Original

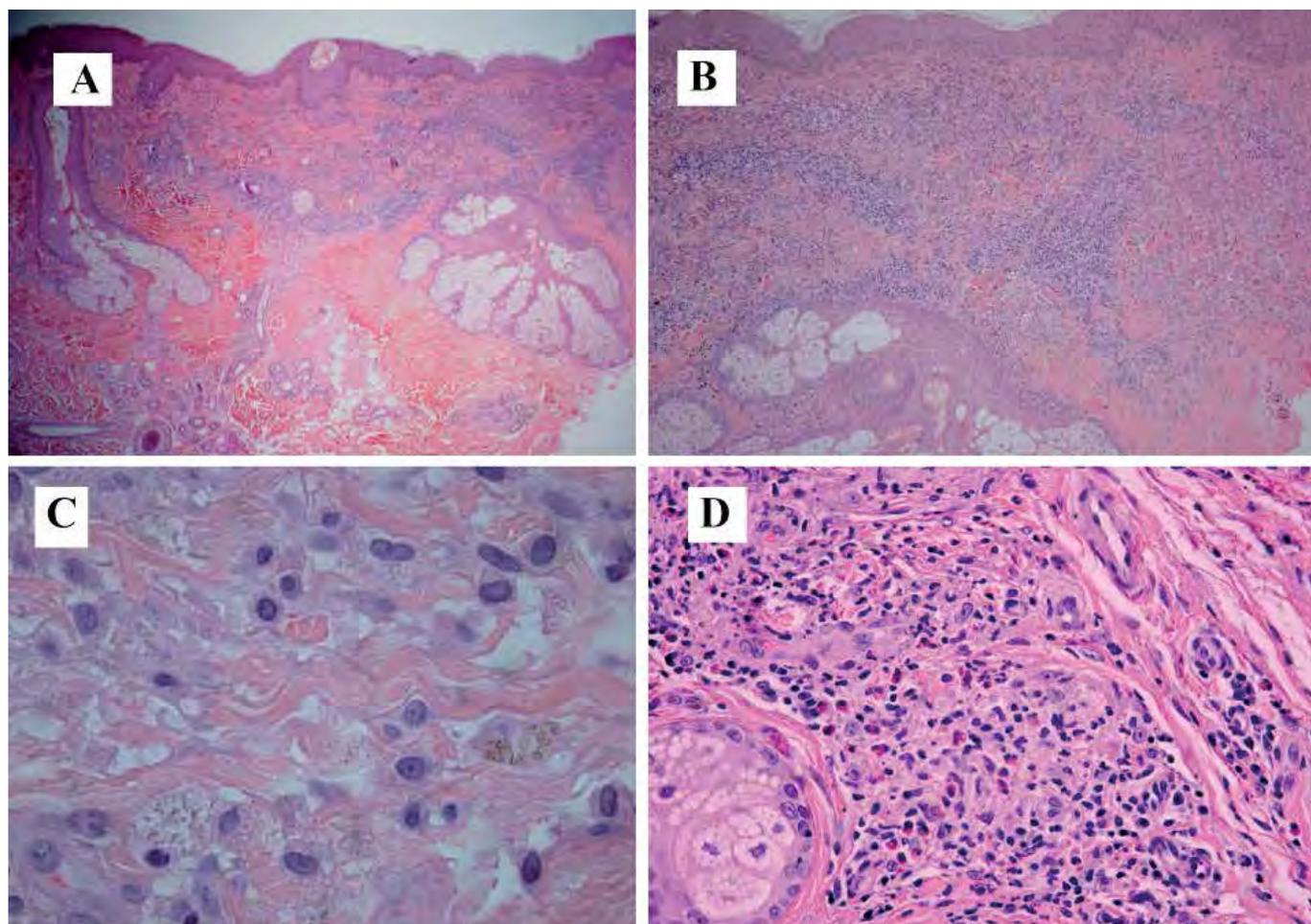


Fig 3 - Aspectos histopatológicos do infiltrado inflamatório. A) e B) Infiltrado dérmico, misto, denso e difuso, separado da epiderme por uma zona de Grenz (H&E, 40x); C) Infiltrado inflamatório composto essencialmente por macrófagos. Deposição de hemossiderina (H&E, 400x); D) Infiltrado constituído por linfócitos, eosinófilos e neutrófilos (H&E, 100x).

Em 6 dos 7 casos (85,7%) constatava-se a presença de uma zona de Grenz. O infiltrado inflamatório dispunha-se principalmente em redor dos vasos (71%) e estendia-se predominantemente até à derme reticular (57%), e em 43% dos casos atingia apenas a derme papilar. Em nenhum caso o infiltrado atingiu a hipoderme. Este era denso em 4 casos e escasso em 3, sendo constituído por vários tipos de células. Na maioria dos casos (86%) era predominantemente linfocitário, mas num caso predominaram os neutrófilos. Em 71% das amostras verificava-se ectasia vascular. Em 6 dos 7 casos constatou-se leucocitoclasia e, em 4 casos, necrose fibrinóide. A presença de eritrócitos extravasados foi apenas detectada numa amostra. A deposição de hemossiderina foi evidente em 2 casos (29%). Quarenta e três por cento das amostras demonstravam fibrose, predominantemente perivascular.

DISCUSSÃO

O granuloma facial foi descrito pela primeira vez como granuloma eosinofílico facial por Lever em 1950⁵. Apesar das suas características clínicas e histopatológicas serem conhecidas por dermatologistas e dermatopatologistas, a descrição e pormenorização tem sido apenas referida em casos clínicos isolados ou em pequenas séries⁴.

O granuloma facial é uma doença mais frequente em indivíduos de meia-idade, predominando ligeiramente no sexo masculino, podendo ocorrer também em crianças^{1,2}. Trata-se duma patologia crónica, alternando períodos de remissão com recidivas². Clinicamente pode manifestar-se como nódulos ou placas eritematosas, vermelhas ou vermelho-acastanhadas,

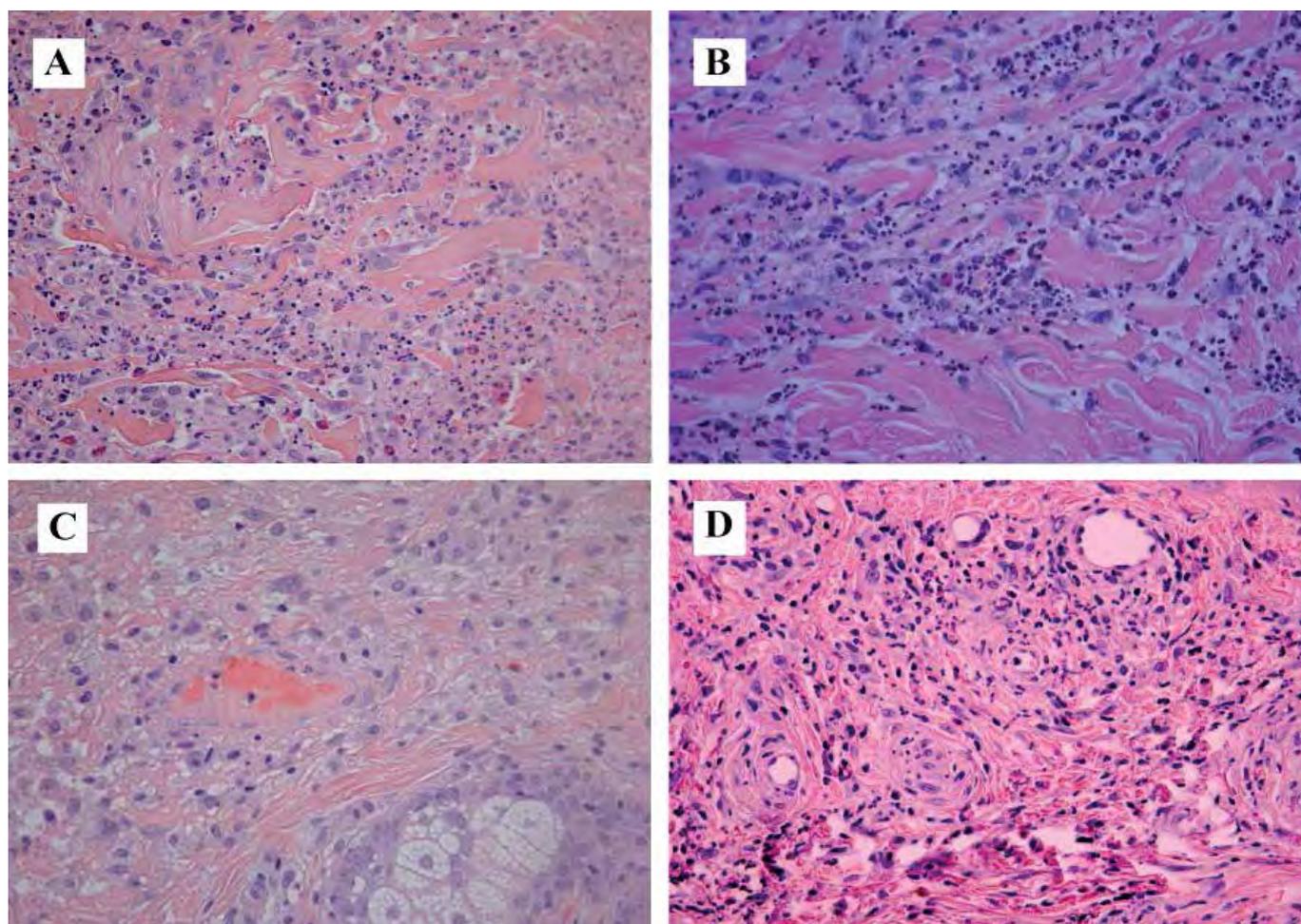


Fig 4 - Alterações histopatológicas associadas ao granuloma facial. A), B) Infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, com leucocitoclasia (H&E, 100x); C) Necrose fibrinóide (H&E, 100x); D) Infiltrado inflamatório com ectasia vascular (H&E, 100x).

bem delimitadas, localizadas caracteristicamente na face^{1-3,6}. Em regra a superfície é rugosa, sendo possível evidenciar ostium foliculares dilatados e pequenas telangiectasias (Figs. 1 e 2). Podem ser únicas ou múltiplas, ocorrendo com mais frequência no nariz, regiões malares, fronte e pavilhões auriculares, podendo eventualmente associarem-se lesões extrafaciais. Dentro destas, as mais frequentes são no tronco, couro cabeludo e membros superiores^{1,6,7}. Em geral as lesões faciais coexistem ou precedem o desenvolvimento das lesões extrafaciais³. A dermatose é frequentemente assintomática, mas pode associar-se a prurido ligeiro². A única manifestação extracutânea que tem sido associada ao granuloma facial é a denominada fibrose angiocêntrica eosinofílica que se caracteriza pelo desenvolvimento de lesões granuloma facial-like na mucosa oral e vias

aéreas superiores. A sua presença deve ser suspeitada caso um doente com granuloma facial conhecido tenha sinais ou sintomas respiratórios ou sinusais. Nenhuma outra associação sistémica foi comprovada e os exames laboratoriais são na maioria das vezes normais, podendo, eventualmente, detectar-se apenas eosinofilia³. O diagnóstico clínico do granuloma facial é difícil, sendo muitas vezes confundido com outras dermatoses benignas ou malignas, nomeadamente lupus discóide, sarcoidose, reacção a picada de artrópode, carcinoma basocelular ou linfoma^{1,2,8}. O exame histopatológico é fundamental para o diagnóstico definitivo.

A etiopatogenia é desconhecida, mas é considerado por muitos autores como uma vasculite crónica, mediada por imunocomplexos^{2,3}. Os dados que apoiam esta hipótese são a presença frequente de vasculite na

Artigo Original

histologia, por vezes associada a necrose fibrinóide, a deposição granular de IgG e complemento ao longo da junção dermo-epidérmica, em redor dos folículos pilosos e no interior das paredes dos vasos na imuno-fluorescência, a presença de eritrócitos extravasados e a deposição de hemossiderina na histopatologia^{1,3}. É reconhecido um importante papel do infiltrado linfocitário no desenvolvimento das lesões, provavelmente induzido por mecanismos dependentes do INF- γ ². Como a maioria das lesões cutâneas surge em áreas fotoexpostas foi também, inicialmente, atribuída importância ao dano actínico no desenvolvimento desta patologia. Porém, este dado não explica o aparecimento de lesões extrafaciais, sendo, por isso, uma teoria menos defendida³.

Na nossa série verificou-se predomínio do sexo feminino, ao contrário do descrito na literatura. A dermatose atingiu apenas a face, não se constatando lesões extra-faciais. Dois doentes (n.º 2 e 5) tinham múltiplas lesões. Em nenhum caso a suspeita clínica foi de granuloma facial, confirmando a dificuldade do diagnóstico clínico.

O tratamento é difícil e as recorrências frequentes, mesmo após excisão cirúrgica^{2,3}. Diversos tratamentos foram propostos com resultados contraditórios. Corticóides tópicos ou intralesionais, dermoabrasão, laserterapia, electrocirurgia e crioterapia são os mais utilizados. Estão ainda descritos sucessos terapêuticos com corticóides sistémicos, dapsona, clofazimina, anti-palúdicos e PUVA terapia¹⁻³.

As características histopatológicas do granuloma facial estão extensamente descritas, embora a frequência relativa de cada alteração histológica tenha sido pouco estudada^{3,4}. Não existem critérios de diagnóstico histopatológicos bem definidos, embora algumas alterações histológicas, como a presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório, têm sido admitidas como relativamente específicas, sendo usadas muitas vezes na prática clínica como ferramenta útil para o diagnóstico histológico¹. Classicamente, o granuloma facial caracteriza-se pela presença de um infiltrado inflamatório denso (Fig. 3), nodular, ocupando a região média da derme, podendo atingir a derme profunda e hipoderme. Tipicamente poupa a derme superficial e folículos pilosos, formando a denominada zona de Grenz. Por vezes o infiltrado é escasso e tende a concentrar-se nas regiões perivasculares. É polimorfo, composto por grande número de eosinófilos e neutrófilos, por vezes com leucocitoclasia (Fig. 4), em associação com plasmócitos, mastócitos, macrófagos e linfócitos. Por vezes identifica-se aumento do número dos vasos sanguíneos dérmicos, que se

encontram dilatados (Fig. 4d), com endotélio proeminente e com parede vascular infiltrada por eosinófilos, neutrófilos e depósitos de fibrina. A necrose fibrinóide (Fig. 4c) e a extravasão eritrocitária são também alterações associadas. Lesões mais antigas poderão ainda revelar fibrose e deposição de hemossiderina (Fig. 3c)^{1-3,7}. As alterações histopatológicas relacionam-se com o tempo de evolução das lesões, podendo encontrar-se vasculite, necrose fibrinóide e infiltração neutrofilica e eosinofílica em lesões recentes e infiltrado linfo-histiocitário e fibrose nas lesões antigas^{1,3}. Nos estadios avançados o diagnóstico diferencial com eritema *elevatum diutinum* pode ser ainda mais difícil². Outros diagnósticos diferenciais incluem a hiperplasia angiolinfóide com eosinofilia e o tumor miofibroblástico inflamatório cutâneo. A primeira é morfológicamente distinta do granuloma facial, sendo característica a proliferação de vasos com endotélio proeminente. No tumor miofibroblástico, ao contrário do granuloma facial, é possível identificar proliferação miofibroblástica^{2,3}. As lesões de eritema *elevatum diutinum* tendem a concentrar-se nas superfícies extensoras dos membros e, histologicamente, têm maior número de neutrófilos e fibrose, com menor número de eosinófilos. A zona de Grenz é também menos definida. A presença da zona de Grenz e infiltrado inflamatório misto permite o diagnóstico diferencial com dermatoses neutrofilicas, vasculite leucocitoclásica e reacção a picada de artrópode².

Na nossa série a presença da zona de Grenz e leucocitoclasia foram as alterações histopatológicas mais encontradas. A ectasia vascular e a necrose fibrinóide foram identificadas em mais de metade das amostras. A presença de fibrose, deposição de hemossiderina e eritrócitos extravasados foram os achados menos frequentes. O infiltrado inflamatório encontrado, à semelhança do descrito na literatura, é polimorfo, composto por uma mistura variável de linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e plasmócitos. Localizou-se predominantemente na derme papilar e reticular, sem atingir a hipoderme, disposto maioritariamente em redor dos vasos sanguíneos. Os linfócitos foram o tipo celular maioritário (6 dos 7 casos), e em todas as amostras foram ainda identificados eosinófilos e neutrófilos.

CONCLUSÕES

O granuloma facial é uma doença rara, de difícil reconhecimento clínico e de etiopatogenia desconhecida. Entre 2001 e 2012 foram diagnosticados 7 casos na nossa Instituição. A caracterização clínica e histológica

pormenorizada desta dermatose é fundamental para permitir o reconhecimento clínico e identificação histopatológica, facilitando consideravelmente o diagnóstico diferencial com outras patologias mais frequentes, muitas vezes confundidas com a mesma.

BIBLIOGRAFIA

1. Ortonne N, Wechsler J, Bagot M, Grosshans E, Cribier B. Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:1002-9.
2. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mckee P. Granuloma faciale. *In: McKee P, Calonje E, Granter S, editors McKee's Pathology of the Skin with clinical correlations.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p. 681-684.
3. Marcoval J, Moreno A, Peyr J. Granuloma faciale: a clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:269-73.
4. LeBoit PE. Granuloma faciale. A diagnosis deserving dignity. *Am J Dermatopathol.* 2002; 24:440-3.
5. Lever WF, Lane CG, Dowling JG, Spangler AS. Eosinophilic granuloma of the skin. Report of three cases. *Arch Derm Syphil.* 1948; 58:430-8.
6. De D, Kanwar AJ, Radotra BD, Gupta S. Extrafacial granuloma faciale: report of a case. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:1284-6.
7. Khaled A, Jones M, Zermani R, Fazaa B, Baccouche K, Ben Jilani S, et al. Granuloma faciale. *Pathologica.* 2007; 99:306-8.
8. Kamalpour L, Gammon B, Larsen F, Cashman R, Cockerell C. A finding of granuloma faciale associated with basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2009; 36:1103-4.