

## Dermatitis granulomatosa sobre lesiones cicatrizales de herpes zóster

Juan Sopena<sup>a</sup>, Reyes Gamo<sup>a</sup>, Ignacio Alonso<sup>a</sup>, José Luis Rodríguez-Peralto<sup>b</sup> y Luis Iglesias<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Resumen.**—El desarrollo de lesiones granulomatosas sobre lesiones cicatrizales de herpes zóster es un fenómeno poco frecuente que se caracteriza clínicamente por la aparición de pápulas o nódulos de consistencia dura, infiltrados y de coloración rosada o violácea, de semanas a meses después de la infección viral.

En este artículo se presenta el caso de un varón de 73 años de edad, con antecedente de leucemia linfática crónica, que desarrolló una dermatitis granulomatosa localizada en el territorio metamérico previamente afectado por una infección por el virus del herpes zóster. Las lesiones muestran una expresión clínica excepcional en forma de placas eritematoparduscas y áreas edematosas, en ausencia de lesiones papulosas o nodulares infiltradas. Así mismo, presenta la particularidad histológica de la presencia de granulomas de tipo tuberculoide con zonas de foliculitis granulomatosa.

**Palabras clave:** dermatitis granulomatosa, herpes zóster, foliculitis granulomatosa.

### GRANULOMATOUS DERMATITIS WITHIN HERPES ZOSTER SCARS.

**Abstract.**—The development of granulomatous lesions at sites of resolved herpes zoster scars is a rare phenomenon clinically characterized by red-brownish or skin-colored infiltrated papules and nodules that appear several weeks or months after the previous viral infection.

In this report, a new case of granulomatous dermatitis at the site of resolved cutaneous herpes zoster lesions in a patient with chronic lymphocytic leukemia is presented. The patient shows a unique clinical picture consisting of large red-brownish plaques and edematous areas, in the absence of infiltrated papules and nodules. Histologically, the lesions are characterized by the presence of tuberculoide granulomas with areas of granulomatous folliculitis.

**Key words:** granulomatous dermatitis, herpes zoster, granulomatous folliculitis.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de tratarse de un fenómeno extremadamente raro, se han descrito diversos tipos de lesiones cutáneas desarrolladas sobre cicatrices previas de herpes zóster, siendo el grupo más frecuente el de las dermatitis granulomatosas<sup>1</sup>. Su presentación clínica es variable e histológicamente se han descrito diversos patrones como granulomas sarcoideos<sup>2,3</sup>, vasculitis granulomatosa<sup>4-7</sup>, lesiones tipo granuloma anular<sup>8-12</sup>, granulomas tuberculoideos<sup>13</sup>, dermatitis granulomatosa inespecífica<sup>15</sup> o foliculitis granulomatosa<sup>1,16</sup>. En este artículo se presenta el caso de un paciente con lesiones granulomatosas desarrolladas sobre lesiones residuales de herpes zóster que muestra una expresión clínica y un patrón histológico excepcionales.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 73 años de edad, con antecedentes de leucemia linfática crónica de células B. Mes y medio atrás había consultado por múltiples lesiones vesiculosas, distribuidas metaméricamente a lo largo del territorio de la primera y segunda ramas del trigémino. Fue diagnosticado de herpes zóster y siguió tratamiento con 750 mg/día de famciclovir durante 7 días y analgésicos, tras el cual únicamente persistía una ligera hiperpigmentación postinflamatoria residual. Dos semanas después acudió a consulta por reaparición del prurito y la neuralgia, acompañados de placas eritematoparduscas, bien delimitadas, muy ligeramente infiltradas, localizadas en el territorio previamente afectado por el herpes zóster (figs. 1 y 2); asimismo, asociaba intenso edema palpebral que impedía la correcta elevación del párpado superior derecho. La exploración neurológica y el estudio oftalmológico no mostraron hallazgos patológicos significativos, por lo que se descartó la existencia de parálisis facial ipsolateral.

En el estudio histológico se observó una epidermis conservada y una dermis papilar y reticular alta ocupada por múltiples granulomas epitelioides con abundantes células gigantes, sin necrosis central, y rodeados de una corona linfocitaria compuesta por

*Correspondencia:*

Juan Sopena.

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Ctra. de Andalucía, s/n. 28041 Madrid. España.

jsopena@aedv.es

jsopena@yahoo.es

Recibido el 5 de septiembre de 2003.

Aceptado el 25 de noviembre de 2003.

linfocitos maduros (fig. 3). Algunos de los granulomas se disponían en la vecindad de folículos pilosos, dando una imagen de foliculitis granulomatosa (fig. 4). En las células epiteliales epidérmicas y en los anejos cutáneos no se observaron alteraciones citopáticas indicativas de infección por herpes zóster y mediante las técnicas histológicas habituales y cultivo de la muestra se descartó la presencia de microorganismos. Finalmente, el estudio inmunohistoquímico descartó la presencia de infiltración leucémica específica, demostrando un infiltrado linfoide de estirpe mayoritariamente T (CD3+, CD43+, CD20- y CD79α-).

Con todo ello, se estableció el diagnóstico de dermatitis granulomatosa sobre lesiones cicatrizales de herpes zóster y se decidió la abstención terapéutica, tras lo cual las lesiones se resolvieron espontáneamente en el plazo de 5 semanas.

### DISCUSIÓN

La aparición de una nueva enfermedad cutánea, en la misma localización que otra previa ya curada (sin signos de actividad), con la cual no está relacionada, es un fenómeno raro que se ha designado con el término «respuesta isotópica»<sup>17</sup>. En la mayoría de estos casos, la primera enfermedad suele corresponder a una infección por herpes zóster, aunque también se han descrito de forma aislada sobre lesiones de herpes simple, varicela o tromboflebitis<sup>17</sup>. Por el contrario, las enfermedades desarrolladas sobre estas lesiones son muy diversas, e incluye lesiones granulomatosas<sup>1-16</sup>, infiltración leucémica específica (leucemia cutánea)<sup>15,18</sup>, erupciones acneiformes<sup>19</sup>, dermatosis eosinofílicas<sup>20</sup>, tumores cutáneos<sup>21</sup>, metástasis de carcinomas<sup>22</sup>, tiñas<sup>23</sup>, psoriasis<sup>24</sup>, liquen plano<sup>25</sup>, enfermedad de Rosai-Dorfman<sup>1</sup>, dermatitis liquenoide<sup>26</sup> o enfermedad de injerto contra huésped<sup>27</sup>. De entre estas dermatosis, las reacciones granulomatosas constituyen el grupo más frecuente. Clínicamente, la mayoría de los casos se caracterizan por la aparición de numerosas lesiones papulosas o nodulares, duras, infiltradas y de coloración eritematoviolácea o bien lesiones similares al granuloma anular. No obstante, existen casos en los que la enfermedad granulomatosa se manifiesta en forma de eritema, con o sin lesiones papulosas periféricas<sup>1,28</sup> o, incluso, como lesiones quísticas de base eritematosa<sup>16</sup>. El presente caso destaca porque, además de manifestarse en forma de placas eritematopardusas similares a las descritas, mostraba un intenso edema localizado en el párpado superior derecho, que semeja un angioedema unilateral, lo cual constituye una presentación clínica no descrita hasta el momento en las lesiones granulomatosas. Aunque en la mayoría de los casos el intervalo de aparición entre ambas enfermedades suele ser breve (2-4 semanas tras la resolución de las lesiones de herpes zóster),



Fig. 1.—Placas eritematopardusas, de superficie lisa, bien delimitadas, con aisladas lesiones costrosas, localizadas en el territorio metamérico previamente afectado por una infección por herpes zóster.



Fig. 2.—Placa bien delimitada, de similares características, que afectan a la región parietotemporal derecha.

existen casos en los que este rango oscila desde días a varios años<sup>1,17</sup>.

Desde el punto de vista histológico, el patrón observado con mayor frecuencia corresponde a lesiones de tipo granuloma anular<sup>2,8-12,28</sup>; no obstante, también se han descrito casos de vasculitis granulomatosa<sup>4-7</sup>, granulomas de tipo sarcoides<sup>2-3</sup> y más raramente granulomas tuberculoides<sup>13</sup>. El presente caso presentaba colecciones de histiocitos epitelioides, incluyendo formas multinucleadas, con tendencia a confluir y a estar

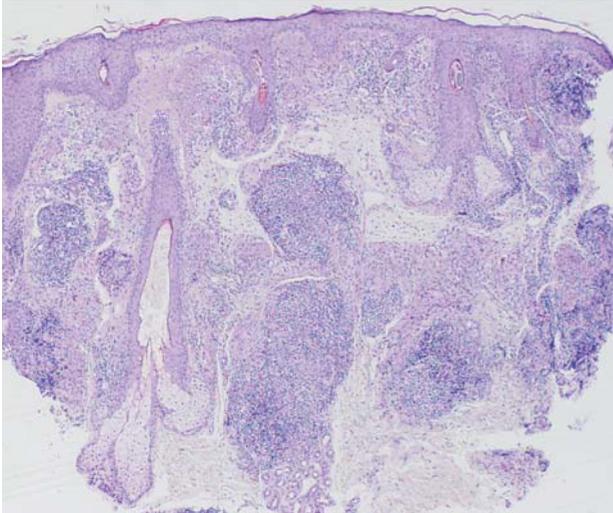


Fig. 3.—Imagen a pequeño aumento que muestra la presencia de numerosos agregados focales de histiocitos, muchos de ellos de gran tamaño, rodeados de una corona linfocitaria, dispuestos mayoritariamente a lo largo de la dermis papilar y reticular alta. (Hematoxilina-eosina,  $\times 40$ .)

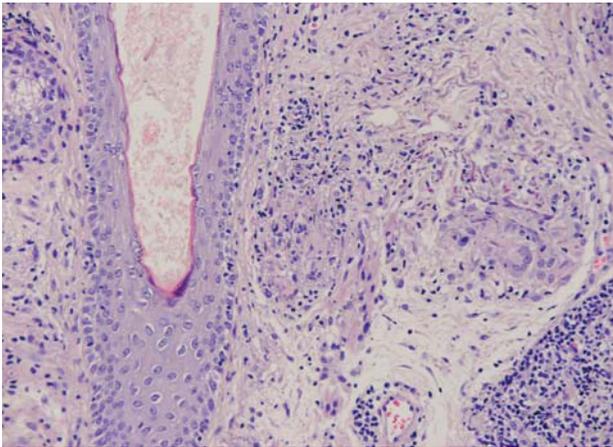


Fig. 4.—Detalle de la presencia de granulomas epitelioides en relación con un folículo piloso. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

rodeados por una corona importante de linfocitos y células plasmáticas en ausencia de necrosis central, lo que sugiere un patrón tuberculoide. Así mismo, los granulomas mostraban una disposición preferentemente perifolicular, dando una imagen de folliculitis granulomatosa, patrón descrito inicialmente por Requena et al<sup>1</sup> y del que existen solamente 2 casos publicados con anterioridad<sup>1,16</sup>.

La patogenia de este fenómeno denominado respuesta isotópica es aún poco conocida. Debido a que la mayoría de estas lesiones se desarrollan sobre cicatrices previas de herpes zóster, se ha postulado una posible etiología viral. Así, aunque algunos autores han aislado ADN del virus en estas lesiones granulomatosas<sup>14</sup>, generalmente se trataba de casos con un intervalo muy corto entre ambas enfermedades, lo que

sugiere probablemente una actividad residual del proceso herpético. Además, posteriormente otros autores no han demostrado la presencia de ADN viral en las lesiones granulomatosas<sup>1,7</sup>. Actualmente, la teoría más aceptada es la de la etiología inmunológica, que postula que una respuesta inmunológica, exagerada o alterada del tipo reacción de hipersensibilidad retardada a antígenos virales, depósitos de complejos inmunes o a antígenos tisulares alterados por el virus es la responsable de la aparición de la segunda enfermedad<sup>2,7,12-14,17,29</sup>. A favor de esta teoría se encuentran los estudios llevados a cabo por Kligman<sup>30</sup>, quien demostró que en pacientes sometidos a pruebas epicutáneas se podían producir reactivaciones de las lesiones incluso años después de las mismas o incluso el propio fenómeno de evocación demostrado por Shelley et al<sup>31</sup>. Asimismo, en el caso de las reacciones granulomatosas sobre lesiones de herpes zóster, Nikkels y Piérard<sup>32</sup> detectaron cantidades importantes de las glucoproteínas gE y gB de la envoltura del virus del herpes zóster en lesiones granulomatosas aparecidas precozmente tras la infección pero no en las lesiones tardías, lo que sugiere como mecanismo patogénico una reacción inmunológica frente a estas glucoproteínas del virus en lugar de frente al ADN viral. Por último, al igual que muestra este caso, se ha observado una mayor frecuencia de estas lesiones granulomatosas en pacientes inmunodeprimidos y especialmente con antecedentes de leucemia linfática crónica (LLC)<sup>7-8,11,13,15,29,32,33</sup>. Ello puede deberse a diversos defectos inmunitarios demostrados en pacientes con LLC como una respuesta defectuosa de la inmunidad celular, anomalías de las inmunoglobulinas y una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

El diagnóstico diferencial, en pacientes con antecedente de LLC, debe establecerse fundamentalmente con la leucemia cutánea, ya que como se ha comentado no es infrecuente la ocurrencia de infiltración leucémica específica sobre lesiones de herpes zóster; además, se ha sugerido que la presencia de lesiones granulomatosas puede incluso enmascarar dicha infiltración<sup>18,34,35</sup>. No obstante, en el presente caso, la demostración mediante inmunohistoquímica de la presencia de un infiltrado linfocitario predominantemente de células T (CD3+, CD43+) en un paciente con LLC de células B, así como la involución espontánea de las lesiones, descartan este diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, et al. Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. *Br J Dermatol* 1998;138:161-8.
2. Wright AL, Cotton DWK, Winfield DA, et al. Granuloma formation in herpes zoster scars. *Dermatologica* 1989;179:45-6.
3. Bisaccia E, Scarborough DA, Carr RD. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scars. *Arch Dermatol* 1983;119:788-9.

4. Rodríguez-Pereira C, Suárez-Peñaranda JM, Del Río E, et al. Cutaneous granulomatous vasculitis after herpes zoster infection showing polyarteritis nodosa-like features. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:274-6.
5. Snow JL, El-Azhary RA, Gibson LE, et al. Granulomatous vasculitis associated with herpes virus: a persistent, painful, postherpetic papular eruption. *Mayo Clin Proc* 1997;72:851-3.
6. Baalbaki SA, Malak JA, Al-Khars MAA, et al. Granulomatous vasculitis in herpes zoster scars. *Int J Dermatol* 1994;33:268-9.
7. Langenberg A, Yen TSB, LeBoit PE. Granulomatous vasculitis occurring after cutaneous herpes zoster despite absence of viral genome. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:429-33.
8. Gibney MD, Nahass GT, Leonardi CL. Cutaneous reactions following herpes zoster infections: report of three cases and review of the literature. *Br J Dermatol* 1996;134:504-9.
9. Winkelmann RK, Connolly SM, Yiannias JA, et al. Postzoster eruptions: granuloma annulare, granulomatous vasculitis and pseudolymphoma. *Eur J Dermatol* 1995;5:470-6.
10. Hayakawa K, Mizukawa Y, Shiohara T, et al. Granuloma annulare arising after herpes zoster. *Int J Dermatol* 1992;31:745-6.
11. Zanolli MD, Powell BL, McCalmont T, et al. Granuloma annulare and disseminated herpes zoster. *Int J Dermatol* 1992;31:55-7.
12. Friedman SJ, Fox BJ, Albert H. Granuloma annulare arising in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:764-70.
13. Fisher G, Jaworski R. Granuloma formation in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1261-3.
14. Serfling U, Penneys NS, Zhu WY, et al. Varicella-zoster virus DNA in granulomatous skin lesions following herpes zoster. *J Cutan Pathol* 1993;20:28-33.
15. Pujol RM, Matias-Guiu X, Planaguma M, et al. Chronic lymphocytic leukemia and cutaneous granulomas at sites of herpes zoster scars. *Int J Dermatol* 1990;29:652-4.
16. Schena D, Barba A, Chiericato C. Granulomatous folliculitis as a manifestation of post-herpetic isotopic response. *JEADV* 2001;15:473-5.
17. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, et al. Isotopic response. *Int J Dermatol* 1995;34:341-8.
18. Cerroni L, Zenahlik P, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia arising at the sites of herpes zoster and herpes simplex scars. *Cancer* 1995;76:26-31.
19. Stubbings JM, Goodfield MJD. An unusual distribution of an acneiform rash due to herpes zoster infection. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:92-3.
20. Mitsuhashi Y, Kondo S. Post-zoster eosinophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1997;136:465-6.
21. Wyburn-Mason R. Malignant change arising in tissues affected by herpes. *Br Med J* 1995;2:1106-9.
22. Caroti A. Metastasi cutanee di un adenocarcinoma papillifero ovarico in sede di herpes zoster. *Chron Dermatol* 1987;18:769-73.
23. Wolf R, Wolf D. Tinea in a site of healed herpes zoster (isotopic response?). *Int J Dermatol* 1985;24:539.
24. Russel B. Psoriasis zosteriformis. *Br J Dermatol* 1950;62:314-6.
25. Strick S, Hyman AB. Lichen planus in the site of a previous zoster eruption. *Arch Dermatol* 1961;84:509-10.
26. Córdoba S, Fraga J, Bartolome B, et al. Giant cell lichenoid dermatitis within herpes zoster scars in a bone marrow recipient. *J Cutan Pathol* 2000;27:255-7.
27. Lacour JP, Sirvent N, Monpoux F, et al. Dermatomal chronic cutaneous graft-versus-host disease at the site of prior herpes zoster. *Br J Dermatol* 1999;141:573-609.
28. Ohata C, Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *J Dermatol* 2000;27:166-9.
29. Sánchez JL, Méndez RP. Cutaneous pseudolymphoma at the site of resolving herpes zoster. *Arch Dermatol* 1981;117:337.
30. Kligman AM. An experimental review of poison ivy (*Rhus*) dermatitis. *Arch Dermatol* 1958;77:149-55.
31. Shelley WB, Shelley ED, Campbell AC, et al. Drug eruptions presenting at sites of prior irradiation damage. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:53-6.
32. Nikkels AF, Piérard GE. Are granulomatous reactions in old zoster lesions due to an immune response to varicella zoster virus envelope glycoproteins? *Clin Exp Dermatol* 1998;23:237-8.
33. Olalquiaga J, Miñano R, Barrio J, et al. Granuloma tuberculoide post-herpético en un paciente con leucemia linfática crónica. *Med Cutan Iber Lat Am* 1995;23:113-5.
34. Anhalt AW. Herpes zoster, leukemia cutis and leukemia infiltration of the lesions of herpes zoster. *Can Med Assoc J* 1956;75:750-1.
35. Bahadoran P, Lacour JP, Del Giudice P, et al. Localisation cutané d'une leucémie lymphoïde chronique dans le territoire d'un zona (Leukemia cutis at the site of prior herpes zoster). *Ann Dermatol Venerol* 1996;123:471-3.