

# ASPECTOS EVOLUTIVOS PARTICULARIDADES E POSSIBILIDADE DE CARACTERIZAÇÃO ETIOLÓGICA DOS GRANULOMAS DA PELE DE TIPO SARCÓIDE

J. CORTEZ PIMENTEL, M. CECÍLIA ALVES

Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Santa Maria. Lisboa. Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

## RESUMO

Descrevem-se alguns aspectos ainda pouco conhecidos observados em 4 casos de granuloma cutâneo de tipo sarcóide. As lesões eclodiram, em dois deles, de maneira síncrona e atingiram dimensões apreciáveis e aspecto macroscópico pseudo-tumoral, decorridos alguns anos após a agressão. Num terceiro caso, o granuloma foi diagnosticado clinicamente como um tumor e desenvolveu-se numa das mãos dum corticeiro que manipulava pranchas de cortiça. Assinala-se a coexistência, em dois dos casos, com lesões pulmonares (por inalação simultânea do material) e a caracterização etiológica exacta de três das observações, que o justificavam, com a utilização de métodos de diagnóstico adequados. O quarto caso permitiu mostrar que o intervalo de tempo necessário para a formação dum granuloma sarcóide da pele é progressivamente menor quando o agente é o mesmo e as agressões se repetem.

## SUMMARY

### Sarcoid Granulomas in Skin - Diagnostic and evolutionary aspects

Granulomatous inflammation is a well recognized environmentally produced skin disease. Four cases of sarcoid-type skin granuloma associated with foreign materials introduced into the skin are reported. In two of the cases, caused by windscreen glass debris and gunpowder, there were multiple lesions which revealed a tumor-like appearance several years after the accident. In a third case, associated with occupational exposure to cork dust, the granulomatous lesions was unique and formerly misdiagnosed as malignant. The skin lesions caused by gunpowder and cork dust coexisted with lung lesions caused by the inhalation of the same materials, which were identified in the histological sections with appropriate methods. The fourth case, caused by sea-urchin spines, revealed a progressive reduction in the latency period between the spine injury and granuloma formation. The relationship between the skin and lung lesions are discussed as well as the role of the foreign materials within the lesions.

## INTRODUÇÃO

A Introdução na pele de substâncias orgânicas ou inorgânicas pode provocar formação de granulomas epitelioides de tipo sarcóide. Têm-se descrito, entre outros, os granulomas provocados pela sílica<sup>1</sup> pela picada do ouriço do mar

<sup>2</sup> ou dos espinhos de cacto<sup>3</sup> ou, ainda, os provocados pela presença de berílio<sup>4</sup>, zircónio<sup>5</sup>, partículas de restolho de trigo<sup>6</sup>, fibras acrílicas ou de nylon<sup>7</sup> e pólvora<sup>8</sup>.

O presente trabalho pretende ilustrar alguns aspectos destas lesões ainda pouco conhecidos, nomeadamente a eclosão de lesões múltiplas, volumosas e síncronas uma

tentativa de avaliação do tempo decorrido num doente entre várias agressões independentes do mesmo agente e a formação dum granuloma, a coexistência de lesões granulomatosas cutâneas com outras, com o mesmo padrão morfológico, desenvolvidas em regiões diferentes do organismo e, ainda, a possibilidade de caracterizar etiologicamente algumas delas com a maior exactidão, recorrendo quer a técnicas histoquímicas quer a métodos de diagnóstico não utilizados habitualmente em laboratórios de Anatomia Patológica.

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1** - Doente do sexo masculino, 36 anos, engenheiro, tendo sofrido há seis anos um acidente de viação de que resultaram vários ferimentos na face, a maior parte na região frontal, provocados por estilhaços de pára-brisas dum automóvel que conduzia. Há alguns meses, refere o aparecimento, naquela zona da pele e na de uma das coxas, de várias saliências hemisféricas, algumas das quais tinham 2 a 3,5 cm. de diâmetro. (fig. 1). A observação do doente confirmou a existência de múltiplos nódulos, intradérmicos e subcutâneos, bem delimitados, não aderentes aos planos profundos os quais pareciam ter estreitas relações topográficas com as cicatrizes da pele, resultantes do anterior acidente, excepto os dois nódulos situados na coxa esquerda, local que o doente desconhecia ter sido atingido. O exame histológico dessas lesões mostrou serem granulomas epitelioides de tipo sarcóide, com uma ou mais células gigantes, a maior parte contendo no interior inclusões birrefringentes de aspecto fibrilhar (figs. 2 e 3).

**CASO 2** - Doente do sexo masculino de 39 anos, operário numa fabrica de cartuchos desde há 12 anos, refere que há 7-8 anos sofreu os efeitos de uma explosão, quando procedia ao enchimento com pólvora de cartuchos de caça. O acidente provocou-lhe escoriações e queimaduras na região frontal e malar e no 1/3 superior da face anterior do tórax, alguns dos quais deixaram cicatrizes. Há



Fig. 1 - Caso 1. Aspecto da região frontal do doente. Presença de volumosas saliências nodulares (uma com 3,5 cm de diâmetro) que eclodiram no local onde existiam cicatrizes provocadas, uns anos atrás, por estilhaços de vidros dum parabrisas.

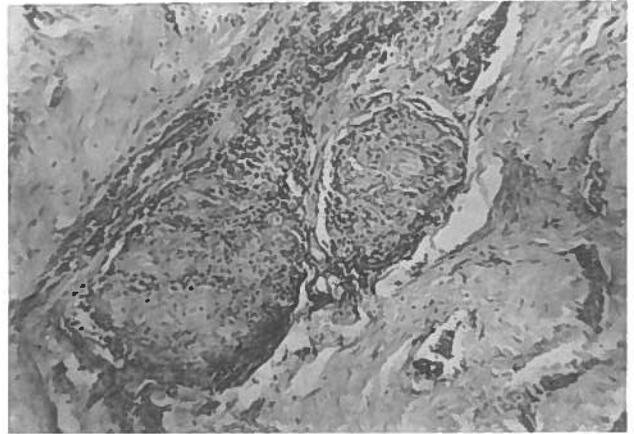


Fig. 2 - Caso 1. Granuloma epitelióide de tipo sarcóide, responsável pelas saliências nodulares da região frontal do doente representadas na Fig. 1.



Fig. 3 - Caso 1. Inclusões birrefringentes, com a forma de cordões estratificados existentes nas células gigantes dos granulomas epitelioides (luz polarizada).

cerca de um mês notou que nas zonas anteriormente se formaram numerosas saliências hemisféricas a maior com 3 cm, de diâmetro, intradérmicas e subcutâneas, não aderentes aos planos profundos. O exame histológico mostrou que estes nódulos se desenvolveram em áreas de fibrose, resultantes do anterior e que correspondiam a granulomas de tipo sarcóide. Algumas das células epitelioides e gigantes continham inclusões de um material preto, de aspecto granuloso, não birrefringente.

O doente, cerca de 4 anos após o acidente referido, recorreu à mesma instituição hospitalar, queixando-se de tosse muito frequente, expectoração muco-purulenta e, nos últimos meses, dispneia para médios esforços. O exame objectivo foi negativo e uma radiografia do tórax revelou micronodulação esparsa nos dois campos pulmonares. O estudo da função respiratória mostrou a existência de um síndrome ventilatório restritivo, não havia diminuição da transferência de CO nem alterações dos gases no sangue. Foi realizada uma biópsia pulmonar trans-brônquica que evidenciou a presença de granulomas epitelióides

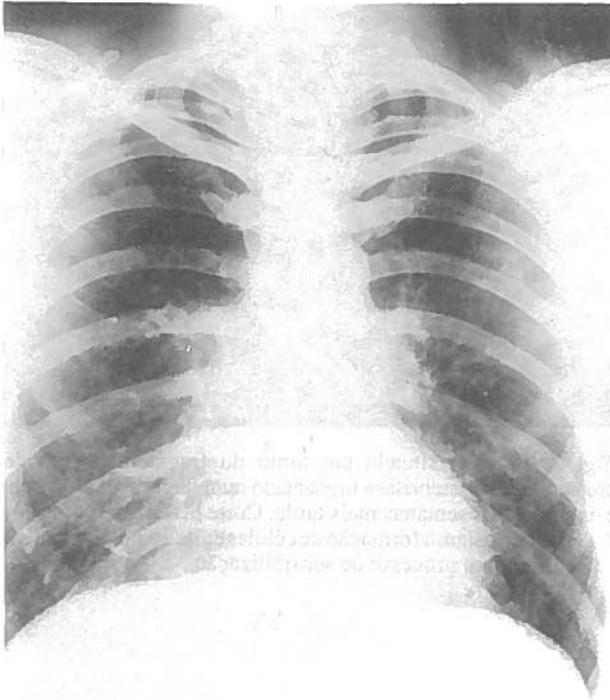


Fig. 4 - Caso 3. Radiografia do tórax. Micronodulação existentes nos dois campos pulmonares, Engorgitamento hilar.

des de tipo sarcoide com inclusões de material exógeno, semelhante ao encontrado nas lesões cutâneas.

**CASO 3** - Doente do sexo masculino, 42 anos, corticeiro (manipulando diariamente pranchas de cortiça desde os 16 anos) foi internado por apresentar dispneia para médios esforços com agravamento nos últimos meses. Uma radiografia do tórax mostrou micronodulações nos dois campos pulmonares, mais densa na base direita e engorgitamento hilar (Fig. 4). As provas de função respiratória revelaram a existência dum síndrome ventilatório tipo restritivo sem outras alterações. o doente apresentava, também, um espessamento muito marcado da epiderme na palma mão direita o qual atribuiu ao efeito da manipulação das pranchas de cortiça. Mostrava, além disso, nesta zona, um nódulo intradérmico e subcutâneo com cerca de 2 cm de diâmetro cujo crescimento se tinha processado, principalmente, nos últimos 6 anos. Uma biópsia pulmonar cirúrgica e a remoção do nódulo cutâneo mostraram tratar-se de granulomas epitelioides de tipo de sarcoide com algumas inclusões de cor preta. (fig. 5)

**CASO 4** - Doente do sexo masculino, de 22 anos, marítimo (dedicando-se especialmente à pesca da lagosta). Na sua história pregressa refere várias picadas, sucessivas, em ouriços do mar, embora, após a primeira, tivesse sido informado do risco que corria se voltasse a ser ferido. Nas zonas atingidas desenvolveu-se um granuloma epitelióide do tipo sarcóide, que, em virtude da dor que provocava e da exuberância do quadro clínico acompanhado de marcados

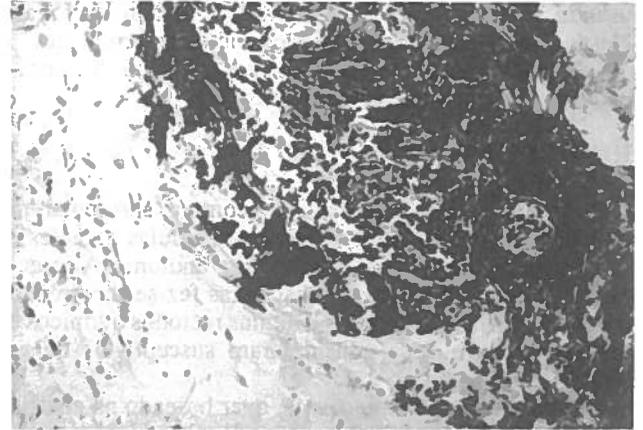


Fig. 5 - Caso 3. Pormenor do aspecto do granuloma tipo sarcoide identificado na mão do doente. A lesão contém numerosa inclusões de cor preta.

sinais inflamatórios, teve necessidade de tratamento cirúrgico. O tempo decorrido entre várias picadas e o aparecimento dos granulomas foram:

1º Granuloma	12 meses
2º Granuloma	9 meses
3º Granuloma	4 meses
4º Granuloma	24 horas
5º Granuloma	6 horas

## MÉTODOS

1. Exame da poeira de vidro comum e de *vidro temperado para pára-brisas de automóvel* e da poeira de pólvora queimada (Caso 2).

a) análise em preparações frescas, utilizando a glicerina como veículo. Usaram-se neste estudo os microscópios convencional, interferencial e de polarização;

b) estudo por cristalografia óptica do vidro comum e do *vidro preparado para pára-brisas*.

2. Exame do material existente nas lesões, usando as mesmas técnicas de microscopia e os seguintes métodos:

a) cortes não corados e montados;

b) remoção do material existente nas lesões pelas técnicas de Einbrodt<sup>9</sup> e de Thomas et al<sup>10</sup>.

3. Identificação da poeira de pólvora queimada nas lesões, depois do tecido ter sido fixado em soluto formalina a 10 % e usando as seguintes técnicas:

a) pesquisa de enxofre por espectrofotometria de absorção atômica;

b) detecção de nitratos, utilizando o reagente de Gutman (soluto de difenilamina em ácido sulfúrico concentrado)<sup>11,12</sup>.

4. Determinação do *agressor* responsável pelo Caso 1 - vidro comum ou materiais usados na sua preparação como *vidro de segurança para pára-brisas* - usando a técnica de William Epstein<sup>13</sup>. Realizaram-se, com essa finalidade, implantações sob a pele dos braços do doente, no esquerdo, usando fragmento de vidro comum e, no direito, vidro de pára-brisas. Decorridos oito semanas, procedeu-se ao exame microscópico dos tecidos que envolviam os implantes,

usando os microscópios electrónico<sup>13</sup> e convencional. Neste último analisaram-se cortes comuns e semifinos.

5. Identificação da poeira de cortiça, utilizando a coloração do vermelho de Cochonila (caso 3)<sup>14,15</sup>.

## RESULTADOS

Os casos 1, 2 e 3 tinham em comum apresentarem inclusões de um material exógeno nas células gigantes e por vezes, nas células epelióides do granuloma. A caracterização etiológica destas substâncias fez-se recorrendo aos antecedentes do doente e a alguns métodos químicos e histoquímicos que se consideraram susceptíveis de as identificar.

O estudo efectuado no caso 1, quer baseado na análise das inclusões intra-tecidulares quer depois removidas pela técnica da formamida, mostrou que eram diferentes do vidro comum e que se apresentavam como cordões birrefringentes de espessura irregular e de aspecto estratificado, semelhante aos de amostras de *vidro tratado para pára-brisas de automóvel* com que foram comparadas (figs. 2,3,6).

A prova que William Epstein idealizou para demonstrar a causa real de um granuloma - material identificado quimicamente ou um seu possível contaminante - mostrou, também que a transformação de macrófagos tecidulares em células epitelioides, sinal de que se processou uma hiper sensibilização, efectuou-se, apenas, no tecido situado junto do implante de *vidro preparado*. A comprovação deste facto que Epstein admite exigir um exame ultraestrutural<sup>13</sup> pode, no entanto, conforme verificámos no caso 1, ser detectado em simples cortes semifinos do tecido em estudo como mostra a fig. 7.

O material incluído nas lesões granulomatosas da pele e do pulmão dos casos 2 e 3 corresponde, respectivamente, a pólvora e poeira de cortiça como comprovaram a presença de enxofre (análise por espectrofotometria de absorção atómica), a cor azul esverdeada obtida num fragmento da lesão, tratado com o método de Guttman para pesquisa de nitratos (caso 2) e a positividade de reacção do vermelho de cochonilha para a cortiça (caso 3).

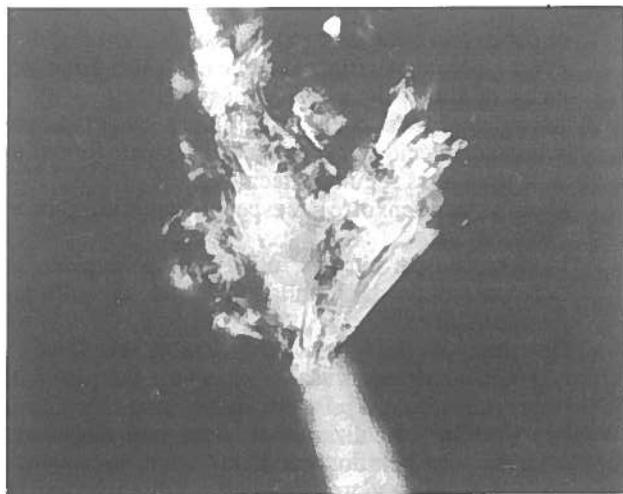


Fig. 6 - Aspecto da poeira de «vidro preparado para parabrisas». Notar a formação de cordões e a sua estrutura estratificada.

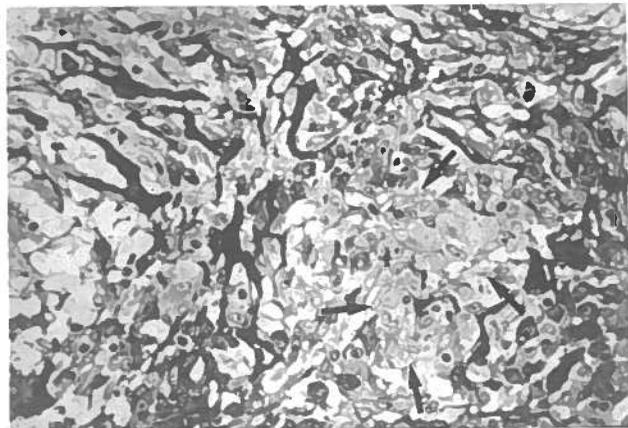


Fig. 7 - Tecido situado em torno do fragmento de «vidro preparado para parabrisas» implantado num dos braços de doentes e examinado 8 semanas mais tarde. Corte histológico semifino. As setas assinalam a formação de células epitelioides, indicativas da eclosão dum processo de sensibilização.

## DISCUSSÃO

Descrevem-se alguns aspectos ainda pouco conhecidos de quatro casos de granuloma epitelióide de tipo sarcóide. Em três deles documentam-se os aspectos observados em granulomas da pele que se caracterizaram por serem múltiplos, ocuparem zonas da pele, por vezes, bastantes afastadas entre si, terem atingido dimensões apreciáveis, simularem tumores (em particular o caso 3) e eclodirem de maneira síncrone. O material agressor responsável pelo desenvolvimento destas lesões correspondeu, respectivamente, a estilhaços de vidro de um pára-brisas de automóvel (figs. 3, 6), a uma explosão de pólvora e ao atrito constante, durante anos, da pele das mãos provocado pela manipulação de pranchas de cortiça, os quais haviam deixado vestígios, nomeadamente algumas cicatrizes de extensão variável.

A coexistência de granulomas cutâneos com granulomas pulmonares, verificada nos casos 2 e 3 já tinham sido referida anteriormente, por um de nós<sup>7</sup>. Compreende-se a coexistência destas lesões por se tratar de materiais que podem ser introduzidos na pele e simultaneamente inalados, sensibilizando, eventualmente, não só o revestimento cutâneo mas também o aparelho respiratório<sup>10</sup>. O caso 3 sugere, ainda, que provavelmente o tempo necessário para a hiper sensibilização da pele e da árvore respiratória a um mesmo agente pode ser diferente uma vez que a eclosão dos granulomas parece não se ter feito de maneira síncrone.

Nos casos estudados foi possível caracterizar etiológicamente os granulomas quer recorrendo a implantes dos materiais suspeitos como sucedeu quando se pretendeu averiguar se o agressor era a substância detectada ou um seu contaminante (caso 1), quer a várias técnicas químicas, umas usadas em Medicina Legal (caso 2), outras já utilizadas por nós com êxito na identificação da poeira de cortiça em lesões pulmonares<sup>14,15</sup>.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, chama-se a atenção para o intervalo de tempo progressivamente menor necessário para a formação dos granulomas quando o agente agressor é o mesmo e as agressões se repetem. Recordar-se que o tempo ne-

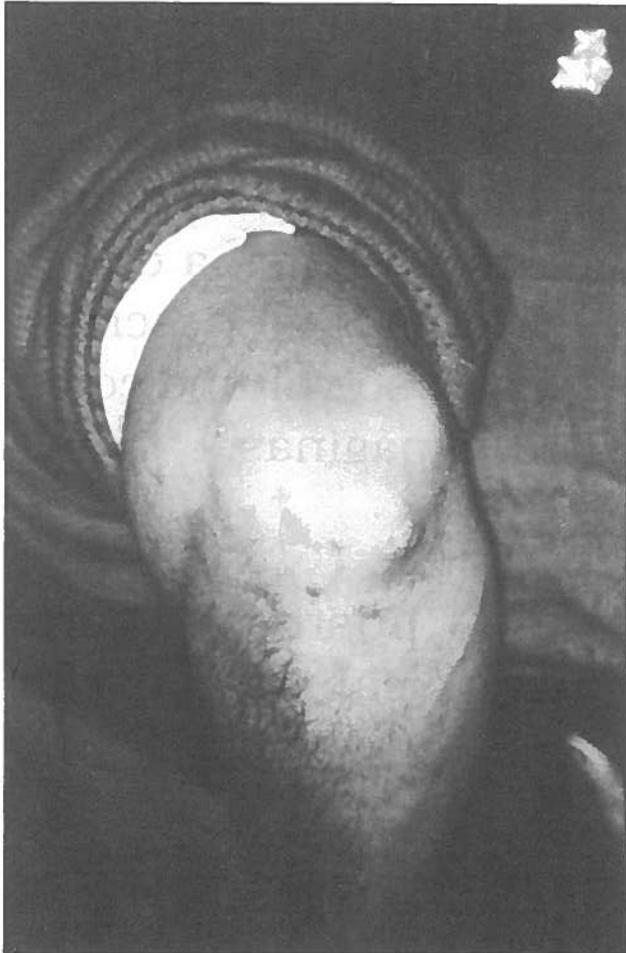


Fig. 8 - Caso 4. Aspecto macroscópico dum dos granulomas causados por picadas, sucessivas, de ouriço do mar.

cessário para se manifestar, o primeiro granuloma no caso 4 foi de cerca de 12 meses, que uma segunda picada de um ouriço do mar provocou uma nova lesão decorridos nove meses (fig. 8) e, ainda, que um sexto granuloma, causado por uma sexta agressão, se desenvolveu apenas em 6 horas.

## BIBLIOGRAFIA

1. EPSTEIN E: Silica granulomas of skin. Arch Dermatol 1955; 71: 24-28
2. KINMONT D: Sea-urchin sarcoidal granuloma. Brit J Dermatol 1963; 77: 335-341
3. WINER L, ZEILENG R: Cactus granulomas of the skin. Arch Dermatol 1955; 72: 566-568
4. DUTRA F: Beryllium granulomas of the skin. Arch Dermatol and syphilo 1949; 60: 1140-1143
5. SHELLEY W, HURLEY H: The allergic origin of zirconium deodorant granulomas. Brit J Dermatol 1958; 70: 75-79
6. PIMENTEL J C: The wheat-stubble sarcoid granuloma: a new epithelioid granuloma of the skin. Brit J Dermatol 1972; 97: 444-447
7. PIMENTEL J C: Sarcoid granulomas of the skin produced by acrylic and nylon fibres. Brit J Dermatol 1977; 96: 673-677
8. IACHIM H: Pathology of granulomas. Reven Press 1983. New York p. 27
9. EINBRODT H J: Der aufschluß des gewebes mit formamid als neue methode zur histochemischen darstellung anorganischer substanzen mit beispielen au schittan aus siliko tischen lungen. Beitr Silikoseforsch Heft 52 Bochum 1957
10. THOMAS K et al : Eine eintache method zur anflösung von lungenwebe unter milden bedingungen und zur darstel lung seiner elastischen. Fasern Beitr Silikoseforsch ber uber die Med Wissenschaftle Arbeitstag Bochum 1951
11. SIMONIN C: Étude pratique de l'identification dea tatouages et du diagnostic du suicide por le réactiv à la diphénylamine. Ann Merd Legal Crim et Pol Scientifique 1929; p. 552
12. CALABUIG J: Medicina Legal y Toxicologia Salvat. Ed 4ª ed Barcelona 1991; p. 327
13. EPSTEIN W: Granuloma formation in man. Pathobiol Annu 1977; 7: 1-29
14. PIMENTEL J C: Fibrose pulmonar difusa idiopática. Revisão de dois casos em que foi identificado o agente etiológico J Soc Cien Med Lisboa 1971; 135: 445-459.
15. PIMENTEL J C, ÁVILA R: Respiratory disease in cork workers (suberosis). Thorax 1973; 29: 409
16. PIMENTEL J C, REIS FERREIRA C: Patologia da conjuntiva ocular por exposição ambiental e profissional - uma metodologia para a detecção e caracterização etiológica. Rev Port Clin Terap 1991; 13: 119 126