



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Editorial

Enfermedad de Kimura e hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. ¿La misma enfermedad o distintas entidades?



Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Same or different disease?

Minia Campos Domínguez* y Ricardo Suárez Fernández

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

El término hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE) se usa para un grupo de lesiones cutáneas vasculares de apariencia tumoral con células endoteliales histiocitoides características. El nombre fue acuñado en 1969, cuando Wells y Whimster publicaron varios pacientes con clínica de nódulos subcutáneos en cabeza y cuello con una histología característica que mostraba una proliferación vascular con infiltrados inflamatorios eosinofílicos y numerosos folículos linfoides. Denominaron esta nueva entidad clínico-patológica HALE y describieron una mayor frecuencia en adultos jóvenes¹. Esta entidad también ha sido denominada granuloma piogénico atípico, granuloma pseudopigénico, nódulo inflamatorio angiomatoso, angioplasia papulosa, hemangioma arteriovenoso inflamatorio, proliferación vascular intravenosa atípica, hemangioma cutáneo histiocitoide y hemangioma epitelioides². Este último término, hemangioma epitelioides, es el aceptado en la clasificación de la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), que lo incluye dentro de los tumores vasculares benignos. Esta complejidad terminológica refleja las diferentes teorías que se han elaborado a lo largo del tiempo sobre la naturaleza de esta enfermedad.

La enfermedad de Kimura (EK) fue descrita originalmente por Kim y Szeto en 1937 en una revista china, aunque recibió su nombre de la publicación de Kimura et al. en 1948³. Otros nombres empleados en la literatura asiática habían sido «granuloma linfoides eosinofílico» y «granuloma eosinofílico de

partes blandas». La mayoría de los casos de EK se han descrito en Asia y es una enfermedad rara en los países occidentales.

Muchos autores consideran que ambas enfermedades son la misma por compartir características clínicas y patológicas⁴. Otros encuentran suficientes rasgos diferenciales como para considerarlas entidades separadas^{2,5-12}. A continuación, repasaremos los aspectos diferenciales en cuanto a su epidemiología, clínica, histopatología y patogenia.

Con respecto a la epidemiología, la HALE ocurre de forma esporádica en adultos jóvenes, con igual incidencia en ambos sexos. Se han comunicado casos en todas las razas. En cambio, la EK ocurre más frecuentemente en niños asiáticos de sexo masculino.

En cuanto a la clínica, los pacientes con HALE cuentan crecimiento progresivo de uno o varios nódulos eritematosos, normalmente en los pabellones auriculares, la región preauricular, el cuero cabelludo o la frente. Se han descrito localizaciones más atípicas como la mucosa oral, tronco, extremidades y genitales. Las lesiones pueden asociar dolor o prurito y sangrar espontáneamente. Las lesiones de HALE son normalmente únicas pero pueden ser múltiples y en ese caso suelen mostrarse agrupadas o confluentes. Consisten en pápulas, placas o nódulos de color rojo oscuro o púrpura, de 1-2 cm de diámetro (aunque se han descrito lesiones de hasta 10 cm). Algunas veces están cubiertas por una costra central o

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miniacampos@gmail.com (M. Campos Domínguez).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2017.08.013>

0213-9251/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

escama. En un tercio de los pacientes se produce dolor a la palpación y a veces se advierte pulsatilidad.

En la EK las lesiones más frecuentes son grandes masas subcutáneas con piel suprayacente normal. La localización más frecuente es la cabeza y el cuello, sobre todo las áreas periauriculares y submandibulares. En los casos más graves se puede distorsionar el contorno facial. Puede haber lesiones intraorales. Las adenopatías o la afectación de glándulas salivales son frecuentes. Se ha descrito asociación a otras enfermedades, como la dermatitis atópica y el liquen amiloideo.

La eosinofilia en sangre periférica se ha descrito en ambas enfermedades pero con mayor frecuencia e intensidad en la EK. En los pacientes con EK la eosinofilia puede llegar al 75%. Las complicaciones sistémicas son mucho más frecuentes en la EK. Está descrito el desarrollo de proteinuria, síndrome nefrótico¹³, aneurismas coronarios y fenómenos tromboembólicos.

Histológicamente, las lesiones de HALE se caracterizan por 2 componentes: una proliferación vascular y un infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos y eosinófilos. Las lesiones suelen estar bien delimitadas y pueden encontrarse en dermis y/o hipodermis. El componente vascular está formado por vasos sanguíneos irregulares de paredes gruesas con células endoteliales cuboideas. Las paredes de los vasos pueden contener músculo liso y mucina. Las células endoteliales características de la HALE han sido denominadas «histiocitoides», «epitelioides» o «en tachuela». Tienen núcleos grandes y abundante citoplasma eosinofílico, y protruyen hacia la luz de los vasos. Se puede observar proliferación intravascular en los vasos más grandes o una variante con crecimiento sólido en sábana con pérdida del aspecto angiomatoso. Son raras las figuras de mitosis. Algunos autores han observado estructuras arteriales con elástica interna entre las vénulas y las proliferaciones endoteliales y han indicado que se pudiera tratar de *shunts* arteriovenosos. El infiltrado inflamatorio de la HALE consiste en eosinófilos, linfocitos, mastocitos e histiocitos. En algunos casos, se observan folículos linfoides con centros germinales pero normalmente no son tan prominentes como en la EK.

Las lesiones iniciales de HALE muestran mayor proliferación vascular que las antiguas, en las que domina la proliferación linfocitaria y el endotelio se hace más plano.

En la EK se observan numerosos folículos linfoides en la dermis, hipodermis y, ocasionalmente, en ganglios linfáticos y otros órganos. Entre los folículos existe un infiltrado inflamatorio denso, rico en eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y mastocitos. Se pueden observar microabscesos de eosinófilos. El edema y la fibrosis son datos característicos. Los vasos sanguíneos no son tan prominentes como en la HALE. Si se observa un endotelio prominente suele ser un hallazgo focal.

La causa de la HALE es desconocida. Las teorías se dividen entre los partidarios de que las lesiones representen una verdadera neoplasia vascular y los defensores de un proceso reactivo después de un traumatismo, infección u otra agresión. La ISSVA la mantiene dentro de su clasificación de tumores vasculares. Por otro lado, otras teorías sostienen que, en un individuo susceptible, factores como un traumatismo, vacunación o aumento estrogénico servirían de estímulo para la proliferación endotelial, sobre todo en áreas expuestas

como el cuero cabelludo y los pabellones auriculares donde el aporte sanguíneo es abundante. Los *shunts* arteriovenosos se producirían por el traumatismo en sí o indirectamente por la liberación de sustancias proangiogénicas. Se ha demostrado la producción de renina por células perivasculares no endoteliales, que podría estimular la proliferación vascular observada en la HALE. Esta teoría tiene a favor que en los casos en los que la biopsia es suficientemente profunda se encuentra un *shunt* arteriovenoso en un porcentaje significativo de casos. También se ha descrito la asociación a una malformación arteriovenosa subyacente con resolución de la HALE al tratar la malformación¹⁴. Todo esto iría a favor de un proceso no neoplásico, reparativo, probablemente estimulado por factores proangiogénicos liberados en relación con la hipoxia o el daño vascular.

La causa de la EK es desconocida. Parecen dominar el cuadro los folículos linfoides y el infiltrado inflamatorio, por lo que no parece un trastorno primario de los vasos sanguíneos, sino un proceso inflamatorio sistémico de causa desconocida. Hay 2 casos publicados que encierran elementos virales de virus de Epstein-Barr¹⁵ y de poliomavirus 6¹⁶ en las lesiones de EK. En los últimos años se ha relacionado también con la patología asociada a IgG4^{17,18}.

El tratamiento de elección en la HALE es la extirpación quirúrgica en el caso de lesiones persistentes poco numerosas. Las recurrencias están descritas. También es posible la involución espontánea. Los corticoides intralesionales y el tacrolímus tópicos son útiles, especialmente en las lesiones iniciales. Se han utilizado también la prednisona por vía oral, la pentoxifilina y, en casos más agresivos, la vinblastina o la radioterapia. Varios tipos de láser son eficaces: los más utilizados han sido el láser CO₂ y el de colorante pulsado. El interferón- α 2a y 2b se ha utilizado con éxito en áreas no abordables quirúrgicamente. La crioterapia también ha mostrado eficacia en lesiones extensas.

Para el tratamiento de la EK se han empleado la cirugía, la radioterapia, los corticoides por vía oral o la ciclosporina.

A pesar de todas las diferencias reseñadas, no todos los casos son tan fáciles de encuadrar en una u otra entidad. Nuestro centro tuvo la oportunidad de valorar a un niño de 18 meses procedente de la República Dominicana, diagnosticado de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) 9 meses antes, que presentaba lesiones en cabeza, brazos y tronco de un mes de evolución. Las lesiones consistían en pápulas moluscoides menores de 1 cm localizadas en cabeza, brazo derecho y abdomen. El niño no presentaba adenopatías ni afectación de glándulas salivales. En la biopsia cutánea se apreció un denso infiltrado linfocitario asociado a vasos de endotelios moderadamente prominentes y con marcada presencia de eosinófilos. Se objetivaron folículos linfoides y no se encontraron abscesos eosinofílicos. Presentaba eosinofilia leve de 800-1.100/ μ l y la IgE estaba elevada (97,1 kU/l). En la médula ósea se objetivó una eosinofilia del 8%. Presentaba también proteinuria. Las lesiones cutáneas y la proteinuria remitieron con un nuevo ciclo de corticoides por vía intravenosa en el contexto del tratamiento de su PTI.

Según lo descrito en la literatura, la edad y el sexo eran más típicos de la EK, mientras que la raza y morfología de las lesiones se ajustaban más a lo descrito en la HALE. La ausencia de adenopatías iba más a favor de HALE. En cambio, la

presencia de folículos linfoides, la baja altura del endotelio y el infiltrado eosinofílico muy abundante eran más típicos de EK. La eosinofilia periférica y en la médula ósea, la elevación de IgE, la proteinuria y la asociación de PTI apoyaban más el diagnóstico de EK.

Además de casos como el nuestro, de solapamiento clínico-histológico, se han descrito casos con verdadera coexistencia de lesiones de HALE y EK^{19,20}. Todas estas coincidencias podrían explicarse porque ambas entidades comparten una vía patogénica común con activación de los linfocitos Th2 y presencia de interleucina-5 circulante²¹⁻²³. La respuesta Th2 sería responsable del patrón de inflamación con elevación de IgE y concretamente la interleucina-5 secretada por los linfocitos Th2 produciría la eosinofilia tisular y periférica.

Como conclusión, existen suficientes diferencias clínicas e histológicas entre la HALE y la EK como para considerarlas entidades separadas. Sin embargo, las vías inmunológicas comunes hacen que algunos casos sean difíciles de encuadrar en una u otra entidad de este espectro de dermatosis eosinofílicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol*. 1969;81:1-14.
- Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:887-919.
- Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E. Abnormal granuloma with proliferation of lymphoid tissue. *Trans Soc Pathol Jpn*. 1948;37:179-80.
- Reed RJ, Terazakis N. Subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease). *Cancer*. 1972;29:489-97.
- Rosai J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the skin. Its nosological position in the spectrum of histiocytoid hemangioma. *Am J Dermatopathol*. 1982;4:175-84.
- Helander SD, Peters MS, Kuo TT, Su WP. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: New observations from immunohistochemical studies of lymphocyte markers, endothelial antigens, and granulocyte proteins. *J Cutan Pathol*. 1995;22:319-26.
- Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:505-13.
- Chan JKC, Hui PK, Ng CS, Yuen NWF, Kung ITM, Gwi E. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) and Kimura's disease in Chinese. *Histopathology*. 1989;15:557-74.
- Googe PB, Harris NL, Mihm MC Jr. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Two distinct histopathological entities. *J Cutan Pathol*. 1987;14:263-71.
- Kung ITM, Gibson JB, Bannatyne PM. Kimura's disease: A clinico-pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology*. 1984;16:39-44.
- Kuo TT, Shih LY, Chan HL. Kimura's disease: Involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:843-54.
- Urabe A, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Epithelioid hemangioma versus Kimura's disease: A comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 1987;11:758-66.
- Atar S, Oberman AS, Ben-Izhak O, Flatau E. Recurrent nephrotic syndrome associated with Kimura's disease in a young non-Oriental male. *Nephron*. 1994;68:259-61.
- Martínez-Peinado C, Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutiérrez M, Martínez de Victoria JM. Linear Multiple epithelioid hemangioma associated with a quiescent vascular malformation. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:862-3.
- Nagore E, Llorca J, Sánchez-Motilla JM, Ledesma E, Fortea JM, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus DNA in a patient with Kimura's disease. *Int J Dermatol*. 2000;39:618-20.
- Rascovan N, Monteil Bouchard S, Grob JJ, Collet-Villette AM, Gaudy-Marqueste C, Penicaud M, et al. Human polyomavirus-6 infecting lymph nodes of a patient with an angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia or Kimura disease. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1419-21.
- Tsubouchi K, Imanaga T, Yamamoto M, Hirata K, Nakano T. [A case of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome associated with Kimura disease]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2010;48:524-8.
- Kottler D, Barète S, Quéreux G, Ingen-Housz-Oro S, Fraitag S, Ortonne N, et al. Retrospective multicentric study of 25 kimura disease patients: Emphasis on therapeutics and shared features with cutaneous IgG4-related disease. *Dermatology*. 2015;231:367-77.
- Esmaili DD, Chang EL, O'Hearn TM, Smith RE, Rao NA. Simultaneous presentation of Kimura disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008;24:310-1.
- Chong WS, Thomas A, Goh CL. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Two disease entities in the same patient: case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2006;45:139-45.
- Onishi Y, Ohara K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with arteriovenous malformation: A clinicopathological correlation with angiography and serial estimation of serum levels of renin, eosinophil cationic protein and interleukin 5. *Br J Dermatol*. 1999;140:1153-6.
- Katagiri K, Itami S, Hatano Y, Yamaguchi T, Takayasu S. In vivo expression of IL-4, IL-5, IL-13 and IFN-gamma mRNAs in peripheral blood mononuclear cells and effect of cyclosporin A in a patient with Kimura's disease. *Br J Dermatol*. 1997;137:972-7.
- Yamazaki K, Kawashima H, Sato S, Tsunoda H, Yoshimura Y, Higuchi M, et al. Increased CD45RO+ CD62L+ CD4+ T-cell subpopulation responsible for Th2 response in Kimura's disease. *Hum Immunol*. 2013;74:1097-102.