

Granuloma anular macular generalizado, asociado a linfoma Hodgkin

The generalized macular granuloma annulare, associated to Hodgkin lymphoma

María Luz Bollea Garlatti¹, Aldana Soledad Vacas¹, Denise Valdivia², Ana Clara Torre³, Paula Enz³, Ricardo Galimberti⁴

¹ Médico residente

² Médico, ex jefe de residentes

³ Médico de planta

⁴ Jefe de servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

El granuloma anular es una dermatosis autolimitada, de etiología desconocida, para la que se han descrito numerosas asociaciones, inclusive neoplasias. Se suele presentar como placas eritematosas anulares de variable forma, número y tamaño, aunque existen otras formas clínicas menos frecuentes, como la macular, la perforante y la subcutánea. Exponemos el caso de un paciente de 36 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que presentó múltiples máculas eritematosas, cuyo estudio histológico mostró hallazgos compatibles con granuloma anular macular.

PALABRAS CLAVE: granuloma anular, granuloma anular macular, granuloma anular eritematoso, linfoma de Hodgkin.

ABSTRACT

Granuloma annulare is a self-limited skin disease of unknown etiology, for which many have described multiples associations, including neoplasms. It usually presents as erythematous plaques assuming an annular configuration, in variable number, size and shape. There are other infrequent variants as patch, perforating and subcutaneous forms. We report a case of 36 years old patient diagnosed with Hodgkin lymphoma who presented multiple erythematous patches, whose histological study showed findings consistent with patch granuloma annulare.

KEYWORDS: granuloma annulare, patch granuloma annulare, erythematous granuloma annulare, Hodgkin lymphoma.

Introducción

El granuloma anular (GA) es una dermatosis frecuente que suele presentar evolución autolimitada. Si bien su etiología es desconocida y se considera en la mayor parte de los casos idiopático, se ha descrito su asociación a diversas entidades, como diabetes, traumatismos, fármacos y neoplasias. En la mayor parte de los casos se presenta con pápulas o placas eritematosas que se agrupan adoptando una disposición anular. Además de ésta, existen variedades menos frecuentes, entre las cuales se encuentran las formas subcutánea, perforante y macular, que implican una alta sospecha clínica y su estudio histológico para llegar al diagnóstico.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 36 años, que consultó por lesiones cutáneas asintomáticas de dos meses de evolución. Durante el examen físico se encontraba afebril y

presentaba múltiples máculas eritematosas, de forma redondeada y contornos bien definidos, con leve descamación superficial, de 3 cm de diámetro. Las lesiones eran asintomáticas y se encontraban distribuidas en forma asimétrica y generalizada en abdomen, dorso, ambos muslos y brazos (figuras 1 y 2). Como comorbilidad refería el diagnóstico de linfoma de Hodgkin mediastinal, por el cual había sido tratado con múltiples esquemas de quimioterapia y trasplante de médula ósea autólogo, con posterior recaída. Por esto requirió tratamiento con bendamustine a fin de realizar nuevo trasplante alogénico de médula ósea de donante no relacionado.

Los estudios de laboratorio evidenciaron bicitopenia (Hb 10.9 mg/dl, leucocitos 130 cel/cc, recuento de plaquetas 6000 cel/cc), sin otros hallazgos patológicos. Con la sospecha de afectación cutánea por su enfermedad de base, se le realizó una biopsia de piel para estudio histológico. El mismo mostró una epidermis conservada y un

CORRESPONDENCIA

María Luz Bollea Garlatti ■ luzbollea@gmail.com

Perón 4190, Buenos Aires, Argentina, CP 1414. Teléfono: (54-011) 49590200

infiltrado linfohistiocitario intersticial y perivascular con acúmulos focales de histiocitos en la dermis, acompañado por degeneración de fibras de colágeno y células gigantes multinucleadas (figuras 3 y 4). Los estudios de inmunohistoquímica resultaron negativos. Con base en el cuadro clínico y los hallazgos anatomopatológicos se diagnosticó granuloma anular, subtipo macular. Se decidió adoptar una conducta expectante dada la benignidad de la patología. Se realizó el trasplante de médula ósea con remisión

del linfoma. Luego de seis meses evolucionó con disminución del eritema y posterior desaparición de algunas lesiones y persistencia de otras.

Comentarios

El granuloma anular es una enfermedad benigna cuya prevalencia real se desconoce. Afecta a personas de cualquier edad, con mayor frecuencia a menores de 30 años, con predominio en el sexo femenino.^{1,2}



Figura 1. Placas eritematosas con leve descamación superficial a nivel proximal en ambos miembros inferiores: cara posterior de ambos muslos (arriba), cara externa de muslo derecho (abajo, izquierda) y cara interna de muslo izquierdo (abajo, derecha).



Figura 2. Lesiones que afectan cara posterior del antebrazo derecho (izquierda) y flanco de abdomen izquierdo (derecha).

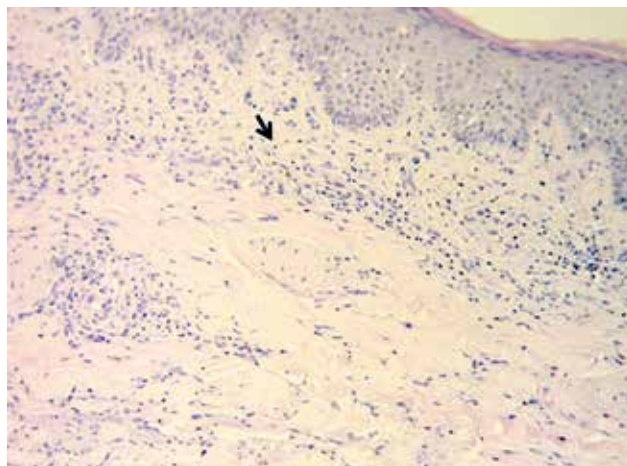


Figura 3. Anatomía patológica con hematoxilina-eosina. Se observa epidermis conservada y infiltrado linfohistiocitario intersticial y perivascular, señalado por la flecha.

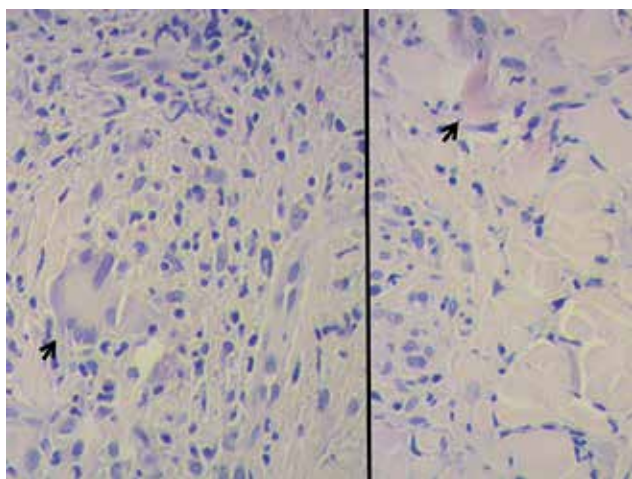


Figura 4. Anatomía patológica con hematoxilina-eosina. A la izquierda se observa la presencia de células gigantes multinucleadas en dermis reticular. A la derecha se muestra la presencia de fibras colágenas degeneradas.

A la fecha no se ha identificado la etiología del GA. Existe la hipótesis de que se trataría de una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por una respuesta inmune celular, desencadenada por un antígeno no identificado, la cual ocasionaría la degradación del tejido conectivo y daño estructural en las fibras elásticas y de colágeno.^{3,5} Distintos autores han comunicado casos desencadenados por traumatismos leves, picaduras de insectos, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr, varicela-zoster, hepatitis y múltiples fármacos.² En diversas publicaciones también se ha vinculado al GA con múltiples enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus, enfermedades tiroideas, dislipidemias y neoplasias.⁶ Entre éstas se destacan el linfoma Hodgkin y no Hodgkin, donde se cree que el GA es el resultado de un desorden inmunológico que predispone a padecer linfoma o es provocado por dicha condición.⁷⁻¹⁰

En la mayor parte de los pacientes el GA se presenta con pápulas y placas eritematosas que adoptan una configuración anular, únicas o escasas, asintomáticas o levemente pruriginosas. El subtipo generalizado, más frecuente en adultos, se presenta con lesiones diseminadas en forma simétrica y suele afectar el tronco y las extremidades. Existen formas menos frecuentes, como los subtipos subcutáneo, perforante y macular. El GA subcutáneo predomina en niños y se presenta como nódulos firmes y asintomáticos, localizados en miembros inferiores. La variante perforante se caracteriza por pápulas que desarrollan una umbilicación central o costra, a través de la cual elimina un líquido de consistencia cremosa y se resuelve dejando una cicatriz atrófica. Puede ser localizada o generalizada. Por último, el GA macular o eritematoso

es el subtipo diagnosticado con menor frecuencia, e incluso se deja de lado en las clasificaciones de numerosas publicaciones. En la literatura, los casos comunicados se presentan con un cuadro clínico similar al nuestro, con máculas eritematosas, pardas o violáceas, de forma redondeada u ovoidea, con o sin configuración anular, únicas o múltiples. Se localiza con mayor frecuencia en la región proximal de las extremidades, como en nuestro caso. En cuanto a las alteraciones en la superficie, algunos autores sostienen que la ausencia de descamación superficial sería una pista diagnóstica, mientras que otros casos comunicados manifiestan que, como en nuestro paciente, puede o no haber descamación. En la mayor parte de los casos las lesiones son asintomáticas o presentan prurito leve. Así como en la forma clásica, también se ha observado resolución espontánea de esta variedad tras la toma de biopsia.^{1,2,11-17}

Los hallazgos histopatológicos que caracterizan al GA son la presencia de un infiltrado inflamatorio histiocitario, que se dispone en diferentes patrones rodeando un centro con colágeno alterado, la disminución o ausencia de fibras elásticas y el depósito de mucina. En el patrón clásico, observado en 25% de los casos, un núcleo necrobiótico es rodeado por histiocitos en empalizada que forman granulomas. El patrón intersticial es el más frecuente (70% de los casos) y, a diferencia del anterior, presenta histiocitos y linfocitos distribuidos entre los haces de colágeno degenerado y alrededor de los vasos. Éste es el cambio histológico encontrando en la mayor parte de los casos comunicados en la literatura con GA macular, y fue el que hallamos en nuestro paciente. Por último, existe una disposición nodular muy similar a la encontrada en la sarcoidosis, con grandes histiocitos epitelioides, que se encuentra de modo excepcional. En todos los patrones se pueden observar células gigantes multinucleadas. Las tinciones azul alciano y hierro coloidal ayudan al diagnóstico al poner en evidencia el depósito de mucina. En la variedad subcutánea del GA, el infiltrado se encuentra en la dermis profunda e hipodermis y en la perforante, existe comunicación entre el área de necrobiosis y la superficie cutánea.^{1,11,13,18}

El GA es una entidad benigna que no se acompaña de afectación sistémica. En la forma clásica de la enfermedad, la resolución de las lesiones cutáneas no suele dejar cicatriz. En más de la mitad de los casos, como en el paciente presentado, las lesiones sanan de forma espontánea en tiempo variable, de meses a años, pero pueden recurrir. Las recurrencias pueden aparecer años más tarde, y con frecuencia en el mismo sitio cutáneo. Cuando se presenta con distribución generalizada, es posible que

afecte la calidad de vida del paciente al alterar su imagen corporal.¹⁻³ En aquellos pacientes en quienes el GA se asocia a enfermedades hematológicas, la dermatosis puede aparecer en años previos o posteriores al diagnóstico de la neoplasia y es posible que se presente con características clínicas atípicas, como dolor, localización generalizada o subtipos poco frecuentes.⁷⁻¹¹ En el caso de nuestro paciente, consideramos que el GA estaba relacionado con su enfermedad linfoproliferativa, y a nuestro entender, es el primer caso que comunica la posible asociación de linfoma Hodgkin con la variedad macular del GA.

Dada la gran diversidad de diagnósticos diferenciales, como micosis fungoide, eritema anular centrífugo en su forma superficial, micosis superficiales, eccema numular, el GA macular constituye un desafío diagnóstico. En algunos casos, el cuadro clínico resulta insuficiente para establecer el diagnóstico, por lo que se debe recurrir a la anatomía patológica. En su estadio inicial, la micosis fungoide se presenta con lesiones maculares eritematosas, descamativas, que pueden ser pruriginosas y presentar grados variables de atrofia, híper o hipopigmentación y telangiectasias. La anatomía patológica revela la presencia de linfocitos atípicos que adoptan la clásica distribución lineal, a lo largo de la capa basal de la epidermis y, cuando la enfermedad evoluciona, hay epidermotropismo marcado. Las micosis superficiales, o *tinea corporis*, se presentan como placas anulares descamativas, de crecimiento centrífugo y tamaño variable, cuyo diagnóstico puede comprobarse al evidenciar dermatofitos en el examen micológico directo con hidróxido de potasio. El eritema anular centrífugo superficial se presenta con lesiones anulares eritematosas que crecen de forma centrífuga y rápida, con aclaramiento central y escamas finas en su interior. Las lesiones pueden alcanzar gran diámetro. En general, es un diagnóstico de exclusión y en la histología se observa paraqueratosis focal y espongirosis con un infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial. El eccema numular se caracteriza por placas eritematosas, redondeadas, bien delimitadas, que miden de 1 a 3 cm. En los cuadros agudos las lesiones pueden presentar vesículas y exudación, y estar liquenificadas en las formas crónicas. El prurito es marcado. Desde el punto de vista histológico, se observan las alteraciones propias de una dermatitis espongiótica subaguda o crónica.^{1,2,11,18}

Para el tratamiento del GA se han descrito múltiples fármacos con eficacia variada, muchas veces anecdótica. Debido al carácter benigno y autolimitado de esta dermatosis, la conducta expectante y el seguimiento, como se hizo en el caso presentado, son una opción válida. Los corticoides tópicos o intralesionales constituyen la pri-

mera opción si se decide realizar tratamiento. También se han comunicado casos aislados que mostraron mejoría luego de ser tratados con inhibidores de la calcineurina tópicos, imiquimod al 5%, interferón intralesional, corticoides sistémicos, hidroxycloquina, ciclosporina, retinoides, fototerapia, etanercept e infliximab. Estas últimas opciones terapéuticas se reservan para casos con lesiones generalizadas que afectan la calidad de vida del paciente, debido a la posibilidad de efectos adversos.^{1,19}

Queremos destacar que para llegar al diagnóstico de esta variedad de GA se requiere un alto nivel de sospecha clínica, y el estudio histológico de las lesiones es indispensable para descartar otros diagnósticos diferenciales. Por su comportamiento clínico se trata de una enfermedad benigna, pero es importante considerar que tiene una marcada asociación con enfermedades hematológicas, por lo que se debe realizar el estudio y seguimiento apropiado de los pacientes.^{1,2,7-11,18}

BIBLIOGRAFÍA

1. Prendiville, J., "Granuloma anular", en Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrist, B., Paller, A. et al., *Dermatología en medicina general*, 8ª ed, Buenos Aires, Panamericana, 2014: 467-472.
2. Reisenauer, A., White, K., Korvecha, V. y White, C., Jr., "Non-infectious granulomas", en Bologna, J., Jorizzo, J. y Schaffer, J., *Dermatology*, 3ª ed, Nueva York, Elsevier, 2012: 1563-1566.
3. Cyr, P.R., "Diagnosis and management of granuloma annulare", *Am Fam Physician*, 2006, 74 (10): 1729-1734.
4. Fayyazi, A., Schweyer, S., Eichmeyer, B., Herms, J. et al., "Expression of IFN-gamma, coexpression of TNF-alpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare", *Arch Dermatol Res*, 2000, 292 (8): 384-390.
5. Hanna, W., Moreno-Merlo, F. y Andrighetti, L., "Granuloma annulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review", *Ultrastruct Pathol*, 1999, 23 (1): 33-38.
6. Dabski, K. y Winkelmann, R.K., "Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients", *J Am Acad Dermatol*, 1989, 20 (1): 39-47.
7. Barksdale, S.K., Perniciaro, C., Halling, K.C. y Strickler, J.G., "Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of thirteen new cases", *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31 (1): 42-48.
8. Ono, H., Yokozeki, H., Katayama, I. y Nishioka, K., "Granuloma annulare in a patient with malignant lymphoma", *Dermatology*, 1997, 195 (1): 46-47.
9. Li, A., Hogan, D.J., Sanusi, I.D. y Smoller, B.R., "Granuloma annulare and malignant neoplasms", *Am J Dermatopathol*, 2003, 25 (2): 113-116.
10. Dadban, A., Slama, B., Azzedine, A. y Lepeu, G., "Widespread granuloma annulare and Hodgkin's disease", *Clin Exp Dermatol*, 2008, 33 (4): 465-468.
11. Eun, J., Ji Yeoun, L., Mi Kyeong, K. y Tae Young, Y., "Erythematous granuloma annulare", *Ann Dermatol*, 2011, 23 (3): 409-411.
12. Watanabe, S., Tanaka, M., Kobayashi, K., Sawada, M. et al., "Remission of generalized erythematous granuloma annulare after improvement of hyperlipidemia and review of the Japanese literature", *Dermatol Pract Concept*, 2013, 4 (1): 17.
13. Victor, F.C. y Mengden, S., "Granuloma annulare, patch type", *Dermatol Online J*, 2008, 14 (5): 21.

14. García Font, M, Curcó Botargues, N, Pagerols, X. y Vives Vilá, P., "Granuloma anular maculoso. Siete nuevos casos", *Med Cut Iber Lat Am*, 2004, 32 (1): 23-26.
15. Levin, N.A, Patterson, J. W, Yao, L.L y Wilson, B.B., "Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy", *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46 (3): 426-429.
16. Mutasim, D. y Bridges, A., "Patch granuloma annulare: clinicopathologic study of 6 patients", *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42 (3): 417-421.
17. Coelho, R, Carvalho, R, Rodrigues, A. y Afonso, A., "Patch-type granuloma annulare", *EJD*, 2009, 19 (3): 285-286.
18. Corigliano, M. y Achenbach, R., "Granuloma anular: un desafío diagnóstico y terapéutico", *Rev Argent Dermatol*, 2012, 93 (4).
19. Gupta, D, Hess, B. y Bachegowda, L., "Granuloma annulare", *The Scientific World Journal*, 2010, 10: 384-386.